

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1.1. Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan suatu sindroma klinik primer yang ditandai oleh hiperglikemia yang kronik dan pada tingkat kronik yang tidak terkontrol menimbulkan gangguan proses metabolisme akibat kekurangan hormon insulin. Diabetes melitus merupakan masalah kesehatan yang serius dan disembuhkan dengan pendekatan farmakologis. Secara garis besar diabetes melitus terdiri dari 2 kelompok besar yaitu kelompok I adalah kelompok penderita yang sangat tergantung pada hormon insulin, sedangkan kelompok II adalah kelompok penderita yang tidak tergantung pada hormon insulin dan umumnya terjadi pada orang dewasa yang menderita kegemukan.

Diagnosa secara pasti dari diabetes melitus berdasarkan terdapatnya peningkatan yang abnormal dari glukosa darah. Diagnosa diabetes melitus tipe I disebabkan oleh proses terjadinya diabetes melitus yang secara mendadak dan langsung terjadi hiperglikemia berat. Pada tipe II, awalnya terjadinya sangat lambat dan hiperglikemia dapat pulih bila menggunakan kalori dibatasi serta selalu berusaha menghilangkan gejala-gejala awal untuk waktu yang lama. Diabetes melitus yang spontan lebih sering terjadi pada manusia dari pada spesies lainnya. Pada manusia terdapat 2 macam diabetes melitus yaitu diabetes melitus yang awal terjadi pada masa anak-anak mempunyai kecenderungan berat dengan disertai komplikasi ketoasidosis. Macam yang lain adalah diabetes melitus yang terjadi pada usia lanjut yang biasanya bersifat ringan dan komplikasi ketoasidosis jarang terjadi dan ini umum terjadi pada orang-orang yang kelebihan berat badan.

Hingga sekarang penanganan diabetes melitus dilakukan dengan mempertahankan kadar glukosa darah dalam batas normal. Pendekatan pengobatan tergantung pada tipe diabetes melitus. Pada diabetes melitus tipe I, penanganan dilakukan dengan insulin. Diabetes melitus tipe II, penanganannya dilakukan dengan diet, olahraga, dan obat antidiabetes oral. Dewasa ini, diet tidak hanya dilakukan terhadap karbohidrat, tetapi juga terhadap lemak, karena hiperlipidemia dapat merupakan komplikasi penyakit diabetes melitus yang selanjutnya dapat terjadi arteriosklerosis. Olahraga dapat membantu meringankan penyakit diabetes melitus

terutama pencegahan komasidosis yang diakibatkan oleh badan keton, dengan olahraga tidak hanya glukosa tetapi badan keton hasil penguraian lemak juga diuraikan. Sebagai obat antidiabetes melitus digunakan golongan sulfonilurea dan biguanida.

Terdapat lima dasar pengobatan diabetes melitus yang dinamakan Pentalogi Terapi Diabetes Melitus, yaitu terapi primer yang meliputi diet diabetes, latihan fisik, dan penyuluhan kesehatan masyarakat, sedangkan terapi sekunder meliputi obat hipoglikemia dan cangkok pankreas. Diet diabetes yang diterapkan di Surabaya sejak tahun 1978 dengan komposisi karbohidrat 68%, lemak 20%, dan protein 12%. Penggunaan diet tersebut atas dasar hasil penelitian prospektif yang telah dilaporkan di Surabaya tahun 1978. Hal tersebut sesuai dengan hasil penelitian di luar negeri bahwa diet tinggi karbohidrat bentuk kompleks (bukan disakarida atau monosakarida dan dalam dosis terbagi dapat meningkatkan atau memperbaiki pembakaran glukosa) di jaringan perifer dan memperbaiki kepekaan sel β di pankreas. Juga dalam diet tersebut banyak terkandung serat berasal dari sayuran. Tingginya serat ini selain dapat menekan kenaikan kadar glukosa darah sesudah makan, juga dapat menekan kenaikan kadar kolesterol darah, karena serat tersebut akan mengikat kolesterol yang diekskresikan ke dalam usus dari empedu untuk seterusnya dikeluarkan bersama tinja.

Tabel 2.1. Komposisi diet diabetes yang diterapkan di Indonesia (Tjokroprawiro, 2003)

| Komposisi Makanan & Asupan Per Hari | Takaran Diet |
|-------------------------------------|---|
| Karbohidrat | 68% |
| Protein | 12% |
| Lemak | 20% |
| Rasio Lemak Tak Jenuh : Lemak Jenuh | 1.0 |
| Kolesterol | 100 – 150 mg |
| Serat | Sayuran yang mengandung 3 – 6 % karbohidrat |
| Frekuensi | 6 kali |
| Distribusi dengan interval 3 jam | 20% - 10% - 25% - 10% - 25% - 10% |

Diabetes melitus terawat baik apabila terdapat keseimbangan yang baik antara diet, latihan fisik teratur setiap hari, dan kerja insulin. Latihan yang teratur merupakan komponen yang penting dalam pengobatan diabetes melitus. Dengan

latihan ringan teratur setiap hari, dapat memperbaiki metabolisme glukosa, asam lemak, dan badan keton yang demikian dapat mengurangi kebutuhan insulin. Selain itu juga dapat memperbaiki sintesis glikogen. Latihan juga meningkatkan kepekaan insulin pada jaringan perifer sehingga dosis insulin dapat diturunkan waktu latihan. Kepekaan insulin tersebut akan meningkat terutama apabila dilakukan 1,5 jam sesudah makan. Meskipun latihan teratur baik untuk penderita diabetes melitus tetapi syarat yang harus dipenuhi adalah persediaan insulin di dalam tubuh harus cukup (Tjokroprawiro, 2003).

2.1.2. Tumbuhan Dandang Gendis (*Clinacanthus nutans*)

Dandang gendis (*Clinacanthus nutans*) adalah tanaman semak berdiri, memanjat dengan tinggi 2 – 3 meter. Tumbuh di daerah dengan ketinggian 1 – 1000 meter di atas permukaan laut dan merupakan tanaman sepanjang musim. Nama daerah tanaman ini Dandang Gendis, Gendis, dan Ki Tajam. Dandang Gendis merupakan tanaman pagar, biasanya ditanam orang di tepi jalan. Tanaman ini berbunga pada sekitar bulan Agustus – September. Secara taksonomi, tanaman dandang gendis diklasifikasikan ke dalam:

| | |
|-----------|--|
| Divisi | : Tracheophyta |
| Kelas | : Angiospermopsida |
| Sub Kelas | : Dicotyledonidae |
| Ordo | : Tubiflorae |
| Familia | : Acanthaceae |
| Genus | : Acanthus |
| Spesies | : <i>Clinacanthus nutans</i> Burm. F. Lindau (Bierhorst, 1971) |

Uraian bagian tanaman ini adalah daunnya berbentuk ovate, ujung daun meruncing, tepi daun rata, daun bagian bawah runcing, lebar daun 3 cm, panjang daun 7 cm. Pada setiap cabang yang berbunga terdapat bractea dan bracteola. Daun mahkota bagian dalam berbentuk tabung sedangkan bagian atas kelopak bunga terbagi lima (sebelah bawah dua dan sebelah atas tiga). Daun mahkota berwarna kuning-merah-oranye. Panjang daun mahkota 3 – 3,5 cm. Benang sari yang terpanjang ada dua buah, yang panjangnya 3 – 3,3 cm.

Di daerah Jawa Tengah daun dandang gendis selain sebagai antidiabetes, juga untuk pengobatan penyakit disentri. Untuk membudidayakan tanaman ini sangat mudah, yaitu stek batang atau cabang dapat memperbanyaknya. Penelitian efek fisiologis terhadap tanaman dandang gendis telah dilakukan oleh Sugiri (1980) dimana ekstrak kasarnya dalam air dapat menurunkan kadar gula darah dengan keaktifan sebesar 64,77% dibandingkan tolbutamid. Oleh karena itu untuk mengetahui efek ekstrak daun dandang gendis yang dapat menurunkan kadar glukosa darah pada hewan coba diabetes belum diketahui hingga sekarang, yang mungkin saja hasilnya akan berbeda dengan hewan coba normal.

Selain itu Andarini (1990) mengungkapkan bahwa ekstrak air daun dandang gendis sampai dengan dosis 4250 mg/kg bb (sekali sehari selama 3 bulan) tidak menimbulkan efek hepatotoksik yang berarti pada tikus. Hasil skrining fitokimia, diketahui bahwa dalam daun dandang gendis terdapat senyawa golongan alkaloida, saponin, dan minyak atsiri (Natalia, 1992). Suharty (1984) telah mengisolasi terpenoid dari daun dandang gendis dan menyimpulkan bahwa senyawa yang diisolasi tersebut adalah terpenoid bebas, bukan sebagai asetatnya, berbobot molekul 426, mengandung gugus alkohol sekunder, gugus gem dimetil, dan bukan senyawa α -amyrin maupun lupeol.

2.1.3. Pendekatan dan Pengembangan Penelitian Tanaman Obat

Obat-obatan tradisional mempunyai kedudukan yang khas dalam dunia pengobatan. Penggunaan obat tradisional didasarkan pada pengalaman dan diturunkan dari generasi ke generasi tanpa membutuhkan suatu pendidikan khusus. Manfaatnya dirasakan oleh si pemakai, yang mungkin saja didasarkan kebenaran atau sugesti. Disamping itu karena kebanyakan terdiri dari tanaman yang ada di Indonesia ini, maka harganya relatif lebih murah dibandingkan dengan obat-obatan modern sintetik. Hal ini membuat cara pengobatan tradisional tetap hidup di bumi Indonesia dan ikut menentukan kesehatan rakyat.

Lazimnya suatu obat, termasuk juga obat tradisional, sebelum digunakan pada manusia harus melalui percobaan binatang. Hal ini dianggap relevan karena walaupun tidak semua efek pada manusia sama dengan hewan percobaan, tetapi sebagian besar efek dan efek samping obat menunjukkan suatu persamaan (Dzulkarnain & Darmansjah, 1975).

Ada beberapa hambatan pada penggunaan obat tradisional dalam terapi. Pertama, pada umumnya obat tradisional belum terstandarisasi. Standarisasi ini tidak selalu harus mutlak menyangkut standarisasi komponen kimia, tetapi dapat juga standarisasi dalam derajat efek biologi. Kedua, tidak diketahui kestabilan obat tradisional. Ketiga, skrining seyogyanya tidak hanya menyangkut profil efek, tapi juga mengungkapkan kerja farmakologi untuk jadi prioritas penelitian. Keempat, pada skrining farmakologi obat tradisional tidak ditemukan kurva dosis-respon yang mulus. Dan terakhir, sering menjadi keluhan bagi ahli biologi dan farmakologi adalah tidak jarang dijumpai kenyataan bahwa ekstrak kasar tumbuhan obat tidak dapat larut dalam air atau sukar dibuat suspensinya yang homogen sehingga ada kesulitan dalam pemberiannya pada hewan percobaan.

Akibat penggunaan obat tradisional tidak dapat diramalkan dengan tepat karena komponen aktif yang terdapat dalam bahan obat tradisional kebanyakan belum diketahui. Tetapi lepas dari dapat atau tidaknya mengetahui khasiat dengan tepat, mengingat pemakaiannya yang sangat luas, maka perlu diketahui bahwa obat tradisional yang digunakan itu tidak mempunyai efek samping yang berbahaya bagi pemakainya.

2.1.4. Penapisan Senyawa Kimia dari Bahan Alam

Senyawa kimia organik yang telah ada selalu meningkat jumlahnya untuk disintesis pada penggunaan pengobatan. Selain sintesis secara kimia, masih banyak obat diekstrak dari tanaman obat dan digunakan pada terapi tradisional. Menurut survey di Swedia menunjukkan bahwa penggunaan produksi alam berjumlah 51% telah digunakan, lebih dari 33% obat-obatan Rusia diambil dari tanaman, dan di Perancis penjualan obat-obatan dari alam memberikan kontribusi 60 – 65%. Digitoksin, quinin, atropin, reserpin, emetin, dan pilokarpin adalah contoh obat tradisional yang telah diketahui sejak dulu (Bruhn & Sandberg, 1991).

Banyak pendekatan berbeda yang digunakan dalam penelitian produk alam dengan aktivitas biologi. Tujuan utama dari berbagai metoda skrining adalah menyeleksi materi-materi tanaman atau tumbuhan untuk dipelajari. Dua cara dasarnya melihat senyawa aktif biologi adalah meneliti struktur senyawa aktif dan efek yang dihasilkannya. Penapisan fitokimia meliputi uji berbagai ekstrak tanaman yang berbeda kelas seperti alkaloid, flavonoid, saponin, dan atau terpen. Skrining

farmakologi dimulai dari uji berbagai ekstrak yang mungkin memberikan efek biologi tertentu. Skrining sistem ini dapat digunakan untuk memonitor isolasi dari senyawa aktif tertentu. Skrining etnofarmakologi menggunakan pengetahuan tradisional dari berbagai kultur sebagai alat seleksi.

Skrining fitokimia dan farmakologi saling berkaitan erat dan tidak terpisahkan. Melihat pengaruh ekstrak bahan tertentu dan diuji terhadap efek biologi tertentu menggunakan hewan uji seperti tikus, mencit, atau kelinci. Uji ini disebut cara *in vivo*. Selain itu, juga berkembang cara uji efek biologi secara *in vitro* atau secara kimia yang melibatkan bahan-bahan kimia atau pereaksi tertentu.

2.1.5. Aloksan

Aloksan merupakan senyawa kimia yang digunakan sebagai bahan untuk menginduksi terjadinya diabetes melitus pada hewan coba. Aloksan pertama kali ditemukan oleh Dunn dan kawan-kawan pada tahun 1943. Efek diabetogenik aloksan bersifat antagonis dengan glutathion yang akan bereaksi dengan gugus -SH nikotinamid, benzamid, propilen glikol, propanolol, dan isopropanolol. Efek simultan diperoleh apabila aloksan diberikan bersamaan dengan adrenalin. Efek diabetogenik akan tampak setelah hari ke-2 dan dapat bertahan sampai 2 minggu pertama yang kemudian kadar glukosa darah akan menjadi normal kembali. Pengamatan secara makroskopis terhadap pulau Langerhans (sel β) menunjukkan adanya regenerasi sel-sel tersebut (Hegazy, 1964). Mekanisme aksi yang jelas dalam menghasilkan kerusakan yang selektif belum diketahui secara pasti, beberapa hipotesis yang diajukan adalah sebagai berikut:

- a. adanya pembentukan khelat dengan logam Zn
- b. adanya interferensi dengan enzim-enzim sel β
- c. adanya deaminasi dan dekarboksilasi asam α amino
- d. adanya deplesi dari gugus sulfidril

Penelitian tentang mekanisme kerja aloksan yang dilakukan secara *in vitro* menunjukkan bahwa aloksan menghambat aktivitas calmodulin suatu senyawa yang berperan di dalam transport ion kalsium sel (Colca, 1983). Kalsium sangat diperlukan di dalam memulai sejumlah proses seluler yang meliputi kontraksi sel, sekresi neurotransmitter dan hormon *ritmic firing* dari jantung ke sel syaraf. Calmodulin merupakan protein pengikat ion kalsium yang berperan sebagai aktivator agar

sejumlah tertentu ion kalsium berada di dalam sel. Akibat hambatan aktivitas Calmodulin ini, sekresi insulin juga terhambat (Colca, 1983)

Perusakan sel β pankreas secara selektif oleh aloksan belum begitu banyak diketahui, penelitian terhadap mekanisme kerja aloksan secara *in vitro* menunjukkan bahwa aloksan menginduksi pengeluaran ion kalsium dari mitokondria yang mengakibatkan proses oksidasi sel terganggu. Keluarnya ion kalsium dari mitokondria ini mengakibatkan gangguan yang merupakan awal dari matinya sel (Balz, 1980).

2.1.6. Glukosa Darah

Sumber glukosa darah berasal dari karbohidrat makanan, senyawa glukogenik yang mengalami glukogenesis, dan glikogen. Sebagian besar karbohidrat makanan membentuk glukosa, galaktosa, atau fruktosa pada pencernaan yang kemudian diangkut ke hati melalui vena porta. Galaktosa dan fruktosa dikonversi menjadi glukosa dalam hati. Senyawa glukogenik melalui glukogenesis dapat dikategorikan dalam dua macam. Pertama senyawa glukogenik yang memerlukan konversi bersih yang langsung menjadi glukosa tanpa pengolahan yang bermakna, seperti pada beberapa asam amino dan propionat. Kedua senyawa glukogenik yang merupakan produk metabolisme parsial glukosa dalam jaringan tertentu dan yang diangkut ke hati dan ginjal yang kemudian senyawa ini disintesis kembali menjadi glukosa, sehingga asam laktat yang terbentuk dengan oksidasi glukosa dalam otot rangka akan diangkut kembali oleh eritrosit ke hati dan akan dibentuk kembali glukosa. Sumber glukosa darah yang diperoleh dari glikogen hati melalui proses glikogenesis.

Pemeliharaan kadar glukosa yang stabil di dalam darah adalah mekanisme homeostatik yang diatur menjadi satu dimana hati, jaringan ekstrahepatik, dan beberapa hormon ikut berperan. Sel hati jelas sangat permeabel terhadap glukosa, sedangkan sel-sel jaringan ekstra hepatic relatif tidak permeabel. Ini mengakibatkan penembusan ke dalam sel merupakan langkah yang membatasi kecepatan dalam *uptake* glukosa dalam jaringan ekstrahepatik. Di samping itu terdapat kemungkinan aktivitas enzim-enzim tertentu dan konsentrasi zat-zat antara yang berpengaruh secara langsung terhadap *uptake* dan *output* glukosa dari hati.

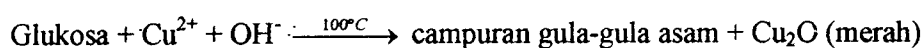
Konsentrasi glukosa darah merupakan faktor yang penting dalam pengaturan kecepatan pengambilan glukosa darah dalam hati maupun dalam jaringan

ekstrahepatik. Adanya hambatan glukosa-6-fosfat terhadap heksokinase dapat merupakan regulasi umpan balik terhadap pengambilan glukosa dalam jaringan ekstrahepatik yang tergantung heksokinase untuk fosforilasi glukosa.

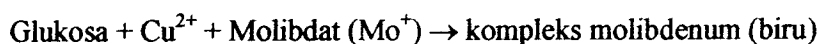
Pada konsentrasi glukosa darah normal (80 – 100 mg/dl), hati ternyata merupakan satu-satunya penghasil glukosa. Akan tetapi ketika kadar glukosa meningkat, pengeluaran glukosa terhenti, sehingga pada kadar tinggi terdapat pengambilan bersih. Pada tikus telah diperkirakan bahwa kecepatan pengambilan dan kecepatan pengeluaran glukosa sebanding pada konsentrasi glukosa darah vena porta hepatic sebesar 150 mg/dl. Pada keadaan pasca absorpsi konsentrasi glukosa darah pada manusia bervariasi antara 80 – 100 mg/dl. Selama puasa kadar turun menjadi sampai sekitar 60 – 80 mg/dl. Dalam keadaan normal kadar dikontrol pada batas-batas ini.

Secara garis besar ada 2 cara penetapan kadar gula darah dalam kimia klinik yaitu secara kimiawi dan secara enzimatik. Secara kimiawi ada beberapa metode, yaitu:

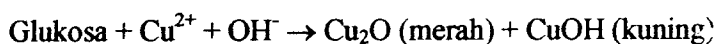
- Metode Folin Wu (fosfomolibdat)



- Metode Nelson – Sumogyi (Arsenomolibdat)

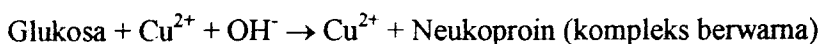


- Metode Benedict

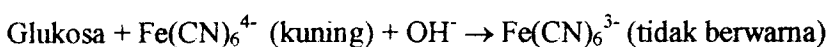


Metode ini terbatas pada analisis semi kuantitatif dari glukosa urin.

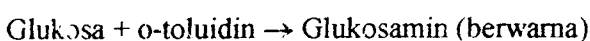
- Metode Neukoprin



- Metoda Alkalin Ferisianida



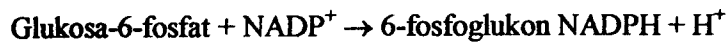
- Metoda o-toluidin



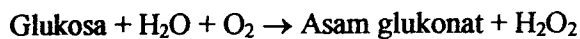
Metoda enzimatik menggunakan beberapa enzim seperti enzim heksokinase, enzim glukosa oksidase, dan enzim glukosa heksokinase. Yaitu:

- Metoda enzimatik dengan enzim heksokinase





- Metoda enzimatik dengan enzim glukosa oksidase (reaksi couple)



$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{akseptor O}_2$ (tidak berwarna) $\rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2 + \text{Aksptor pengoksida berwarna}$
(sistem aseptor trinder = fenol + 4-aminofenazon)

- Metoda enzimatik dengan menggunakan enzim glukosa dehidrogenase



Penentuan glukosa secara reaksi reduksi kurang spesifik dibandingkan dengan penetapan glukosa dengan cara enzimatik, terutama bila dalam darah terdapat bahan-bahan yang dapat mereduksi misalnya kreatinin, asam urat, dan gula-gula lain selain glukosa antara lain manosa, galaktosa, dan laktosa yang akan memberikan hasil pemeriksaan yang lebih tinggi dari konsentrasi glukosa yang sebenarnya. Sebagai pedoman dapat diperkirakan yang lebih tinggi dari konsentrasi glukosa yang sebenarnya. Sebagai pedoman dapat diperkirakan bahwa hasil penetapan glukosa secara reduksi akan memberikan hasil 3,6 – 10,8% lebih tinggi dari cara enzimatik. Perbedaan ini akan lebih besar lagi apabila terjadi peningkatan kreatinin dan asam urat. Sedangkan pada metoda enzimatik mungkin akan dihasilkan nilai yang lebih rendah bila terdapat bahan yang berpengaruh negatif misalnya vitamin (Tjokrowiwo, 2003).

2.1.7. Obat Antidiabetes

Tablet oral antidiabetes sejak tahun 1935 telah dicoba khasiatnya selama 20 tahun untuk menurunkan kadar glukosa darah, yang akhirnya pada tahun 1954 mulai dicoba oleh Franke dan Fuchs pada manusia untuk mengobati diabetes melitus. Data dari poliiklinik diabetes RSUD Dr. Sutomo (yang pada akhir tahun 1986 terdaftar 10.278 penderita diabetes melitus) menunjukkan bahwa sebagian besar, 70,9%, penderita diobati dengan oral antidiabetes, sedangkan 14,16% dengan insulin, dan 14,94% dengan diet saja (Tjokrowiwo, 2003).

Obat oral antidiabetes dibagi dalam dua golongan besar yaitu golongan sulfonilurea dan golongan biguanid. Kebanyakan yang beredar di Indonesia sekarang ini adalah obat oral antidiabetes sulfonilurea dari generasi kedua kecuali klorpropamid (tabel 2.2). Mekanisme kerja dari obat golongan sulfonilurea adalah merangsang insulin dengan cara berikatan dengan membran sel yang mengakibatkan

turunnya permeabilitas membran terhadap ion kalium sehingga akan terjadi depolarisasi dari sel dan ion kalsium memasuki sel dan selanjutnya akan terjadi sekresi insulin. Selain itu, golongan ini akan mempermudah metabolisme nutrisi sel β , meningkatkan c-AMP sel β dan menekan sekresi glukagon yang akan berakibat terjadinya penurunan kadar glukagon serum (Katzung, 1984).

Tabel 2.2. Golongan obat oral antidiabetes dan dosis pemakaiannya (Tjokroprawiro, 2003)

| Golongan | Generasi | Nama Generik (mg) | Nama Dagang | Dosis (mg) |
|-----------------|--------------------|-------------------------|----------------------|-----------------|
| Sulfonilurea | I | Klorpropamid (100/250) | Diabenese | 100-500 |
| | | Tolbutamid (500) | Rastinon/Orinase | 1500-3000 |
| | | Karbutamid (500) | Nadisan | 500-1500 |
| | | Asetoheksamid (250/500) | Dymelor | 150-1500 |
| | | Tolazamid (100/250) | Tolinase | 100-750 |
| | | Glikodiazin (500) | Glymidine | 500-1500 |
| | | II | Glibenklamid (2.5-5) | Euglucon/Daonil |
| | Gliklazid (80) | | Diamicron | 80-320 |
| | Glikuidon (30) | | Glurenorm | 15-120 |
| | Glipizid (5) | | Glibinase/Minidiab | 2.5-40 |
| | Glibornurid (12.5) | | Glutril | 12.5-100 |
| | Glisosepid (4) | | Pro-Diaban | 2-16 |
| | Siglitazon | | - | - |
| | Biguanid | Fenformin (25) | DBI/Dibotin | 50-150 |
| Metformin (500) | | Glucophage/Diguamil | 500-1500 | |
| Buformin (50) | | Silubin | 30-300 | |

Penurunan kadar glukosa darah yang terjadi setelah pemberian sulfonilurea disebabkan oleh perangsangan sekresi insulin di pankreas. Sifat perangsangan ini berbeda dengan perangsangan oleh glukosa, karena ternyata pada saat hiperglikemia gagal merangsang sekresi insulin dalam jumlah yang mencukupi, obat-obat ini sangat bermanfaat pada penderita diabetes dewasa yang pankreasnya masih mampu memproduksi insulin. Pada penderita dengan kerusakan sel β langerhans pemberian obat derivat sulfonilurea tidak bermanfaat.

Meskipun semua obat-obatan ini mempunyai mekanisme yang hampir sama, tetapi dari beberapa hasil penelitian menunjukkan adanya kekhususan dari beberapa obat oral antidiabetes. Seperti klorpropamid sifat khususnya disekresikan seluruhnya melalui ginjal dan mempunyai sifat retensi natrium, sehingga lebih baik tidak memberikan klorpropamid bila ada gangguan faal ginjal dan hipertensi. Glipizid

mempunyai sifat khusus menekan produksi glukosa oleh hati, meningkatkan jumlah reseptor, dan berpengaruh pada tingkat pascareseptor.

Cara kerja yang tepat dari oral antidiabetes masih kontroversial. Tjokropawiro (2003) merangkumkan beberapa hasil penelitian tentang mekanisme kerja oral antidiabetes ini. Kebanyakan peneliti berpendapat bahwa kerja oral antidiabetes sangat erat hubungannya dengan jumlah, kualitas, dan sensitivitas insulin. Dengan demikian, maka harus dipahami betul mekanisme kerja atau keadaan insulin di daerah preresseptor, reseptor, dan pascareseptor, di mana yang prereseptor dapat dibedakan pankreatik dan ekstrapankreatik.

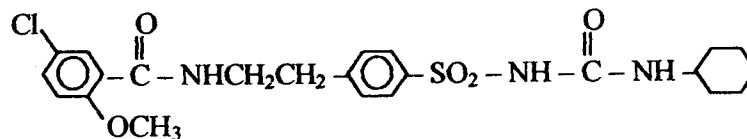
Kerja obat oral antidiabetes pada tingkat reseptor adalah dengan meningkatkan jumlah reseptor diabetes melitus tipe II dan diabetes melitus obesitas atau jumlah reseptor tidak berubah, tetapi afinitas insulin dengan reseptor ditingkatkan. Hal ini masih kontroversial. Ciglitazon adalah obat oral antidiabetes baru yang mempunyai efek khusus untuk meningkatkan afinitas insulin pada reseptornya sehingga bermanfaat pada diabetes melitus obesitas dan tidak berfungsi pada diabetes melitus yang kurus. Selain itu, ciglitazon dapat meningkatkan jumlah reseptor insulin, meningkatkan respon pascareseptor dan regranalasi sel β , dan meningkatkan jumlah insulin di pankreas.

Mekanisme kerja obat oral antidiabetes golongan biguanid tidak mempunyai efek pankreatik, tetapi mempunyai efek lain yang dapat meningkatkan efektivitas insulin yaitu pada tingkat preresseptor ekstra pankreatik menghambat absorpsi karbohidrat, menghambat glukoneogenesis hati, dan meningkatkan afinitas pada reseptor insulin, pada tingkat reseptor dapat meningkatkan jumlah reseptor insulin, dan pada tingkat pasca reseptor diduga mempunyai efek intraseluler sehingga dapat memperbaiki defek respon insulin. Obat-obat biguanid tidak melalui perangsangan sekresi insulin tetapi langsung terhadap organ sasaran. Pemberian biguanid pada orang nondiabetik tidak menurunkan kadar glukosa darah, tetapi sedian biguanid ternyata menunjukkan efek potensiasi dengan insulin. Pemberian biguanid tidak menimbulkan perubahan ILA (*insulin-like activity*) di plasma, dan secara morfologis sel pulau langerhans juga tidak mengalami perubahan. Pada penelitian *in vitro* ternyata biguanid merangsang glikolisis anaerob dan anaerobiosis tersebut mungkin sekali berakibat lebih banyaknya glukosa masuk ke otot. Biguanid tidak merangsang ataupun menghambat perubahan glukosa menjadi lemak. Pada penderita diabetes

yang gemuk, ternyata pemberian biguanid menurunkan berat badan dengan mekanisme yang belum jelas, pada orang nondiabetik yang gemuk tidak menimbulkan penurunan berat badan dan kadar glukos darah.

2.1.8. Glibenklamid

Nama kimia senyawa obat yang memiliki rumus kimia $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ berbobot molekul 494 ini adalah 1-[4-[2-(5-kloro 2-metoksi benzoamido)etil]benzenesulfonil]-3-sikloheksil-urea (Florey, 1977).



Gambar 2.2. Struktur kimia Glibenklamid (Florey, 1977)

Glibenklamid merupakan obat antidiabetes oral turunan kedua golongan sulfonilurea disamping glipizid dan glimepirid. Glibenklamid dimetabolisme dalam hati menjadi produk dengan aktivitas hipoglisemi sangat rendah. Meskipun pengujian spesifik untuk senyawa yang tidak dimetabolisasi memberi kesan waktu paruh pendek pada plasma, efek biologis dari glibenklamid dengan jelas tetap selama 24 jam setelah pemberian dosis tunggal pagi hari pada pasien diabetes. Dosis awal biasanya adalah 2,5 mg/hari atau kurang, dan dosis rata-rata pemeliharaan adalah 5 - 10 mg/hari diberikan sebagai dosis tunggal pagi hari. Dosis pemeliharaan lebih dari 20 mg/hari tidak diberikan. Formulasi dari glibenklamid secara mikronisasi ada dalam berbagai ukuran tablet. Glibenklamid memiliki sedikit efek yang luas dibandingkan kegunaannya untuk menyebabkan hipoglisemi. Pembilasan jarang dilaporkan setelah injeksi etanol. Glibenklamid tidak menyebabkan retensi air seperti pada klorpropamida tetapi meningkatkan klearensi air bebas. Kontraindikasi utama glibenklamid dalam keberadaanya pada perusakan hati dan pasien dengan ketidakcukupan kelenjar ginjal.

Sifat khusus glibenklamid mempunyai sifat hipoglikemik yang kuat sehingga para penderita harus selalu diingatkan jangan sampai melewati jadwal makannya, efek hipoglikemik bertambah bila diberikan sebelum makan. Glibenklamid juga

mempunyai efek anti agregasi trombosit dan dalam batas-batas tertentu masih dapat diberikan pada penderita dengan kalainan faal hati atau ginjal.

Kekuatan glibenklamid 200 kali lebih kuat daripada tolbutamid, tetapi efek hipoglikemia maksimal mirip sulfonilurea lainnya. Pada pengobatan dapat terjadi kegagalan primer dan sekunder dengan seluruh kegagalan kira-kira 21% selama 1,5 tahun. Glibenklamid dimetabolisme dalam hati, hanya 25% metabolit disekresikan melalui empedu dan tinja. Glibenklamid efektif dengan pemberian dosis tunggal. Bila pemberian dihentikan obat akan bersih dari serum sesudah 36 jam.

2.1.9. Isolasi Senyawa Kimia dari Bahan Alam

Senyawa-senyawa kimia dapat diisolasi dari bahan alam melalui proses ekstraksi, fraksinasi, dan pemurnian. Ekstraksi adalah proses penarikan komponen dari suatu matriks dengan menggunakan pelarut yang sesuai sehingga senyawa yang diinginkan dapat terpisah dari bahan dan dari senyawa kandungan lain. Proses ekstraksi secara bertahap berlangsung sebagai berikut, mula-mula cairan pengestraksi (pelarut) terdifusi ke dalam sel tumbuhan sehingga selnya mengembang, senyawa-senyawa di dalam sel larut dan terdifusi ke luar sel (Harborne, 1987). Metode ekstraksi yang lazim digunakan di laboratorium antara lain maserasi, perkolasi, refluks, sokslet, dan destilasi uap. Pemilihan metoda ekstraksi bergantung pada sifat-sifat fisikokimia senyawa yang akan diekstraksi.

Fraksinasi adalah tahap pemisahan lebih lanjut terhadap masing-masing komponen senyawa yang sifat fisika dan kimianya berbeda. Metode yang digunakan untuk tujuan tersebut antara lain dengan teknik kromatografi. Kromatografi adalah suatu teknik pemisahan zat terlarut melalui proses migrasi komponen campuran dengan laju yang berbeda dan bergerak secara berkesinambungan disebabkan karena adanya perbedaan adsorpsi, partisi, kearutan, tekanan uap, ukuran molekul, atau kerapatan muatan ion (Gritter *et al.*, 1991). Berdasarkan wujud fase geraknya, kromatografi digolongkan menjadi tiga, yaitu kromatografi gas, kromatografi cair, dan kromatografi fluida superkritik. Pemilihan teknik kromatografi ini bergantung pada sifat-sifat fisikokimia senyawa yang akan difraksinasi. Teknik kromatografi yang sering digunakan untuk identifikasi komponen senyawa yang berasal dari bahan alam yaitu kromatografi lapis tipis (KLT). Untuk mengumpulkan hasil fraksinasi

dalam jumlah banyak digunakan kromatografi kolom atau kromatografi lapis tipis preparatif (Harborne, 1987).