

**PERANAN ACARBOSE SEBAGAI INHIBITOR
TERHADAP ENZIM ALFA GLUKOSIDASE
DALAM PENGOBATAN HIPERGLIKEMIA**

LAMP. PERMINTAAN			
DITERIMA TEL.	September '98		
SUMBER / HARGA	H /		
KOLEKSI	K		
NO. DAFTAR	958	K	98/2
NO. STAMP	574.192 5 Azm		

MAKALAH

OLEH

DRS. JOHNI AZMI, MS.

**JURUSAN PENDIDIKAN KIMIA
FPMIPA IKIP PADANG
1998**

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	hal i
BAB I PENDAHULUAN	1
BAB II KEPUSTAKAAN DAN PEMBAHASAN	3
2.1. Karbohidrat dan Pencernaannya.	3
2.2. Enzim dan Inhibitor	9
2.3. Metabolisme karbohidrat dan Penyakit Gula (Diabetes mellitus)	11
2.4. Peranan Acarbose sebagai inhibitor pada hiperglikemia	13
2.5. Pemamfaatan Acarbose untuk hiperglikemia	18
BAB III KESIMPULAN DAN SARAN	20
DAFTAR PUSTAKA	21

UNIVERSITAS PADJARAN
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT OF PHARMACOLOGY
Jl. Sekeloa Selatan 1
40132 Bandung

BAB I PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu penyakit menahun yang ditandai oleh peninggian kadar glukosa darah. Tingginya kadar glukosa darah ini disebabkan karena tidak berfungsinya hormon insulin yang mengatur kelebihan glukosa darah. Karbohidrat yang dikonsumsi akan dicerna secara mekanis di lambung dan di tenggorokan kemudian terus ke lambung dan dirubah sebagian menjadi oligosakarida oleh enzim alfa amilase. Selanjutnya diserap oleh usus halus untuk dimetabolisme ke dalam aliran darah. Sebelum masuk ke dalam darah terlebih dahulu dirubah menjadi monosakarida seperti glukosa dan fruktosa oleh enzim alfa glukosidase. Glukosa dan fruktosa tersebut dirubah menjadi glikogen untuk disimpan di hati dan otot.

Acarbose adalah obat yang digunakan untuk penyakit hiperglikemia (tingginya glukosa darah) yang mengakibatkan penyakit Diabetes melitus. Struktur kimia acarbose sangat mirip dengan oligosakarida sehingga merupakan inhibitor

kompetitif terhadap oligosakarida untuk bereaksi dengan enzim alfa glukosidase.

Pada mikrovili usus halus, acarbose bekerja menghambat enzim alfa glukosidase untuk merubah oligosakarida, disakarida menjadi monosakarida misalnya glukosa. Akibatnya glukosa ataupun fruktosa tidak dihasilkan, sehingga menekan peningkatan kadar gula darah post prandial (setelah makan). Glukosa ini bila berlebih akan dirubah menjadi glikogen dan disimpan di hati atau di jaringan otot sebagai cadangan bahan makanan. Pengaturan glukosa menjadi glikogen dilakukan oleh hormon insulin. Kekurangan hormon insulin ini yang mengakibatkan tingginya kadar glukosa darah (hiperglikemia) yang dikenal juga dengan penyakit gula, penyakit kencing manis (Diabetes mellitus). Apabila penyakit ini dibiarkan tak terkendali maka akan menimbulkan komplikasi-komplikasi lain yang berakibat fatal (Bishoff, 1994, Hanefeld, 1993).

Acarbose dapat diberikan sebagai terapi tunggal (monoterapi) atau dapat pula dikombinasikan dengan sulfonilurea, metformin atau insulin untuk pengobatan hiperglikemia dan DM umumnya. Efek samping yang paling sering akibat pemberian

dilaporkan flatulensi, kembung dan diare (Rishoff, 1995).

Pada makalah ini akan dibahas bagaimana proses kerja acarbose secara biokimia dan manfaatnya pada pencegahan dan pengobatan diabetes melitus.

BAB II KEPUSTAKAAN DAN PEMBAHASAN

2.1. Karbohidrat dan Pencernaannya.

2.1.1 Karbohidrat

Karbohidrat merupakan salah satu golongan utama bahan organik yang terdapat di alam. Karbohidrat terdapat pada semua bagian sel yaitu hampir 50 - 80 % sel mengandung karbohidrat.

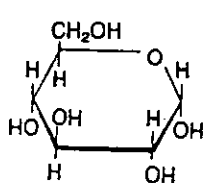
a. Ciri dan sifat Karbohidrat.

Karbohidrat adalah senyawa dengan rumus molekul $C_m(H_2O)_n$. Karbohidrat dapat dikelompokkan atas : (1) Polisakarida (> 10 unit monosakarida); (2) oligosakarida (2 - 10 unit monosakarida); (3) monosakarida (Winarno, 1985).

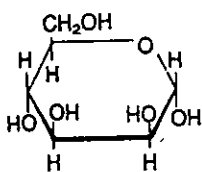
Monosakarida

Monosakarida adalah unit terkecil dari karbohidrat yang mengandung gugus aldehid yang disebut dengan aldosa atau gugus keton yang disebut dengan ketosa. Pada monosakarida umumnya terdiri dari 6 atom C yang disebut heksosa misalnya

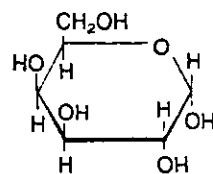
glukosa, fruktosa, dan galaktosa atau 5 atom C yang disebut dengan pentosa misalnya xilosa, arabinosa, dan ribosa. Struktur kimia dari beberapa monosakarida dapat dilihat pada gambar berikut:



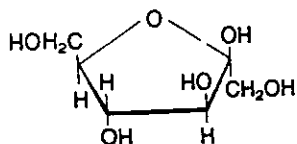
D-glukosa



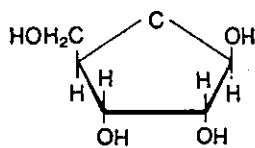
D-mannosa



D-galaktosa



D-fruktosa



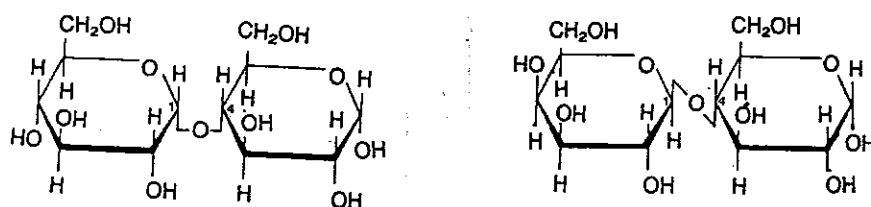
D-ribosa

Gambar 1: Beberapa contoh struktur kimia dari monosakarida (Winarno, 1985)

Oligosakarida

Oligosakarida adalah polimer monosakarida yang terdiri 2 sampai 10 monosakarida. Oligosakriada yang terdiri

2 monosakarida disebut dengan disakarida contohnya sukrosa, dan laktosa. Ikatan kimia yang terjadi antara 2 molekul monosakarida dikenal dengan ikatan glikosidik. Ikatan ini terjadi antara gugus hidroksil dari atom C nomor 1 dari monosakarida pertama dengan gugus hidroksil dari atom C nomor 4 pada monosakarida berikutnya. Beberapa contoh dari disakarida dapat dilihat pada gambar berikut:



Maltosa

Laktosa

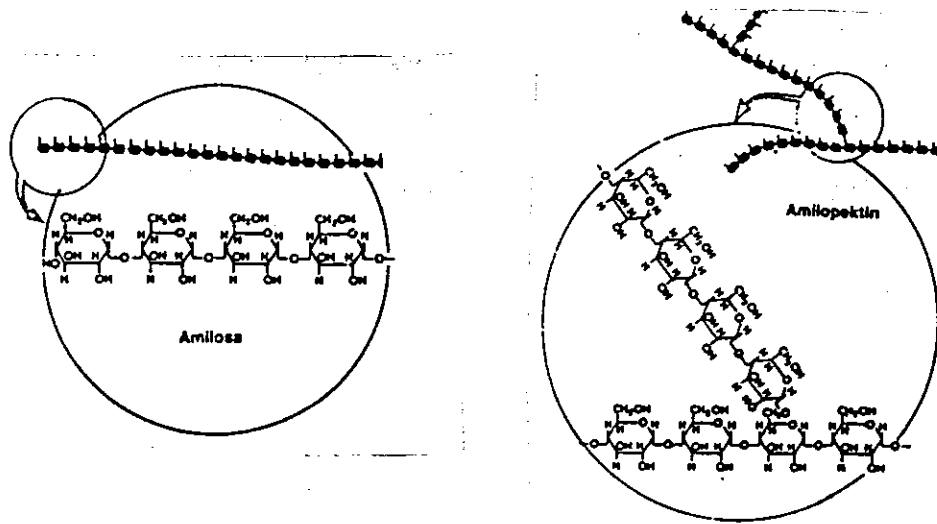
Gambar 2. Beberapa contoh strukrur kimia dari oligosakrida (Winarno, 1985)

Bahan makanan yang dikonsumsi banyak dalam bentuk sukrosa misalnya madu, gula tebu, gula aren, gula bit, gula kelapa, siwalan). Untuk industri makanan biasanya digunakan sukrosa dalam bentuk kristal atau dalam bentuk cairan (sirup). Oligosakarida juga dapat diperoleh dari hidrolisa polisakarida dengan bantuan asam atau enzim amilase. Hidrolisa

pati akan menghasilkan maltosa.

Polisakarida.

Polisakarida merupakan senyawa yang terdiri dari lebih dari 10 monosakarida. Beberapa contoh dari polisakarida misalnya pati (starch), glikogen, selulosa, pektin. Karbohidrat dalam makan pada umumnya berbentuk pati. Pati terdiri dari amilosa dan amilopektin. Sumber dari pati misalnya beras, gandum, dan singkong (Winarno, 1985)

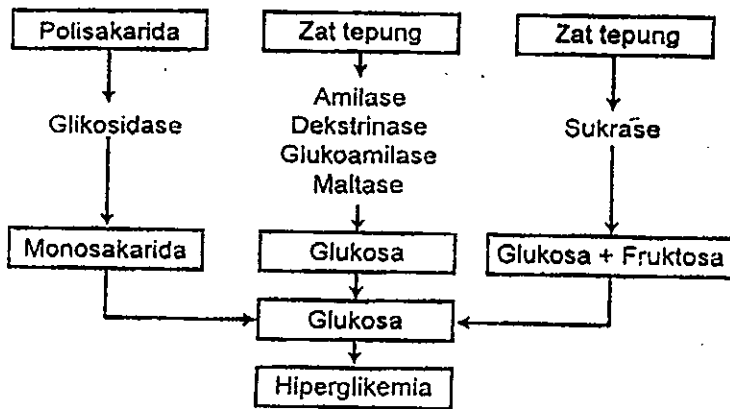


Gambar 3 : Struktur kimia dari polisakarida (Winarno, 1985)

2.2. Pencernaan Karbohidrat.

Karbohidrat yang dikonsumsi akan dicerna secara mekanis pada mulut dikunyah masuk ke tenggorokan selanjutnya diteruskan ke lambung. Pencernaan karbohidrat pada mulut selain terjadi secara mekanis juga terjadi secara enzimatis dibantu oleh enzim ptialin (amilase), sehingga sebagian dari polisakarida telah dirobah menjadi oligosakarida. Setelah sampai di lambung poli dan oligosakarida dirubah menjadi monosakarida untuk dapat diabsorpsi mikrovili usus halus dan selanjutnya masuk dalam aliran darah (Lehninger, 1986, Hanefeld, 1993)

Enzim yang bekerja menghidrolisis polisakarida dan oligosakarida menjadi monosakarida tersebut adalah terutama alfa glukosidase. Enzim yang termasuk alfa glukosidase adalah glucoamilase, isomaltase, dan maltase. Enzim alfa glukosidase terdapat pada enterosit usus halus. Proses pencernaan karbohidrat dilihat pada gambar berikut:



Bambar 4: Proses pencernaan karbohidrat (Henefeld, 1993).

2.3. Metabolisme karbohidrat dan Penyakit Gula (Diabetes mellitus)

2.3.1 Metabolisme Karbohidrat

Setelah glukosa sampai di usus akan masuk ke dalam pembuluh darah, kemudian akan dirubah menjadi energi. Bila glukosa berlebih akan dirubah menjadi glikogen (polisakarida) melalui proses glikogenesis. Glikogen akan disimpan di

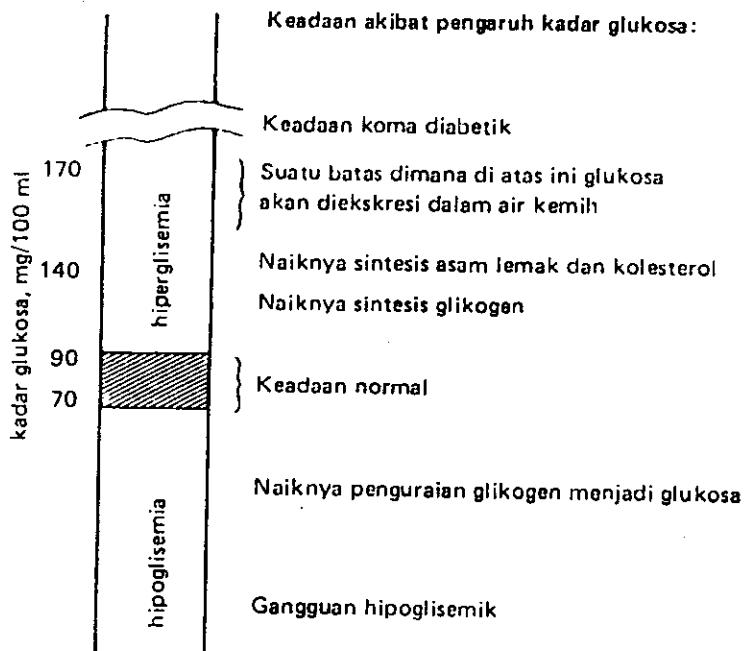
hati dan otot, bila diperlukan maka glikogen akan dirubah lagi menjadi glukosa selanjutnya dimetabolisme lebih lanjut menghasilkan energi.

Bila kadar glukosa meningkat dalam darah meningkat sebagai akibat naiknya proses pencernaan dan penyerapan karbohidrat, maka sintesa glikogen dari glukosa akan meningkat pula. Sebaliknya bila kadar glukosa darah menurun misalnya akibat puasa, olah raga maka glikogen akan diuraikan menjadi glukosa. Kadar glukosa dalam darah merupakan faktor yang sangat penting untuk kelancaran aktivitas tubuh manusia. Kadar normal glukosa darah adalah 70 -90 mg/100 ml, dibawah kadar tersebut disebut hipoglikemia dan di atas kadar tersebut hiperglikemia. Penyakit DM terjadi bila glukosa darah dalam kondisi hiperglikemia. Kelebihan gula ini akan diekresikan ke urin (buang air kecil), sehingga penyakit DM ini dikenal juga dengan penyakit kencing manis (Leonhard, 1974).

Kadar glukosa dalam darah diatur oleh hormon insulin dan adrenalin yang dihasilkan oleh kelenjer pankreas. Insulin akan menurunkan kadar glukosa darah dan menaikkan pembentukan kadar glikogen, sedangkan adrenalin akan bekerja seba-

liknya. Kedua hormon ini bekerja secara terkoordinasi untuk mempertahankan kadar glukosa dalam darah untuk berlangsungnya proses metabolisme secara optimum. (Leonhard, 1994)

Penyakit DM ini terjadi akibat tidak berfungsinya insulin secara optimum, maka akan menyebabkan tinggi kadar glukosa darah (hiperglikemia). Kekurangan hormon insulin ini biasanya berhubungan dengan genetika dari manusia. Bila orang tua menderita DM, maka anaknya kemungkinan besar akan mengidap DM pula.



Gambar 5: Berbagai keadaan akibat pengaruh kadar glukosa darah (Muhammad W, 1985)

2.3.2. Diabetes Mellitus.

Penyakit gula (kencing manis) adalah suatu kumpulan gejala pada seseorang yang disebabkan oleh tingginya kadar gula darah akibat kekurangan hormon insulin baik secara mutlak ataupun secara relatif. Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit kronik yang sering baru diketahui pasien secara kebetulan untuk suatu penyakit tertentu seperti pada waktu operasi cabut gigi. Sering juga baru diketahui setelah pasien mengalami komplikasi seperti serangan jantung, stroke dan kehilangan penglihatan. Orang yang beresiko terserang penyakit DM adalah orang gemuk, riwayat keluarga dengan DM, sering infeksi, dan merasa lelah tanpa sebab. Untuk menghindari komplikasi lebih lanjut diharapkan penderita tersebut dapat mendeteksi lebih dini.

Prinsip pengobatan DM dapat dilakukan sebagai berikut:

(1) Diet, dapat dilakukan dengan mengontrol berat badan, membatasi gula, memilih makanan berserat dan pemanis buatan yang rasional dan membatasi minuman beralkohol; (2) Olah raga, dengan meningkatnya aktivitas fisik akan memperbaiki sensitivitas insulin sehingga akan berpengaruh terhadap penurunan berat badan; (3) Mengonsumsi obat, jika langkah di atas tidak berhasil, maka pasien diperlukan obat-obatan

seperti acarbose, diamikron, glibenklamid dan injeksi insulin (Sutarjo, 1997).

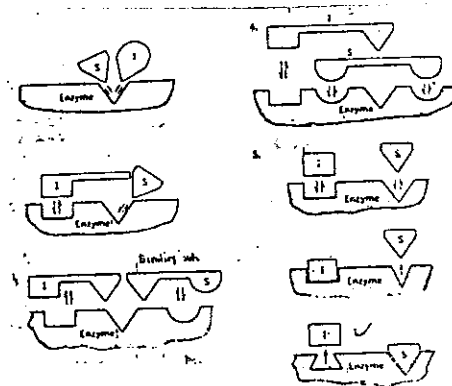
2.4. Enzim dan Inhibitor

Enzim merupakan suatu protein yang merupakan katalis dalam reaksi yang terjadi dalam sel hidup. Semua reaksi kimia dalam sel tidak akan terjadi bila tidak ada enzim. Untuk Enzim mempunyai kelebihan dibandingkan katalis biasa seperti Pt dan Fe yaitu : (1) Enzim mempunyai daya katalitik yang sangat tinggi 1000 sampai juta kali; (2) Enzim bekerja pada temperatur yang relatif rendah dan pH yang relatif netral ; (3) Enzim bekerja secara spesifik dan selektif terhadap substrat; (4) Enzim bila tidak aktif lagi dapat dibuang dan tidak merusak lingkungan (Lehninger, 1986).

Reaksi enzim dengan substrat berlangsung pada gugus aktif enzim dimana substrat akan memasuki gugus aktif yang sesuai. Reaksi enzim dan substrat dapat dihambat oleh suatu inhibitor. Inhibisi dapat dibagi atas inhibisi kompetitif dan inhibisi nonkompetitif.

2.4.1. Inhibisi kompetitif

Inhibisi kompetitif merupakan suatu reaksi penghambatan enzim dan substrat, karena substrat mempunyai bentuk yang mirip dengan inhibitor. Bila inhibitor lebih reaktif dari substrat maka reaksi enzim dengan substrat akan dihambat. Reaksi antara enzim dengan substrat atau inhibitor dapat disimulasikan pada gambar berikut:

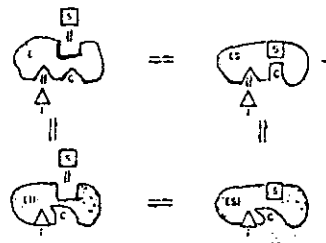


Gambar 6. Mekanisme reaksi inhibisi kompetitif dari enzim
(Lehninger, 1986)

2.4.2. Inhibisi non kompetitif.

Inhibisi non kompetitif merupakan suatu reaksi penghambatan enzim dengan substrat, tetapi substrat tidak mempunyai bentuk yang mirip dengan inhibitor. Inhibitor akan berikatan dengan sisi lain dari enzim, sehingga mempen-

garubi bentuk gugus aktif dari enzim akibatnya substrat tidak dapat berikatan dengan substrat. Reaksi inhibisi non kompetitif dapat dilihat pada gambar berikut:



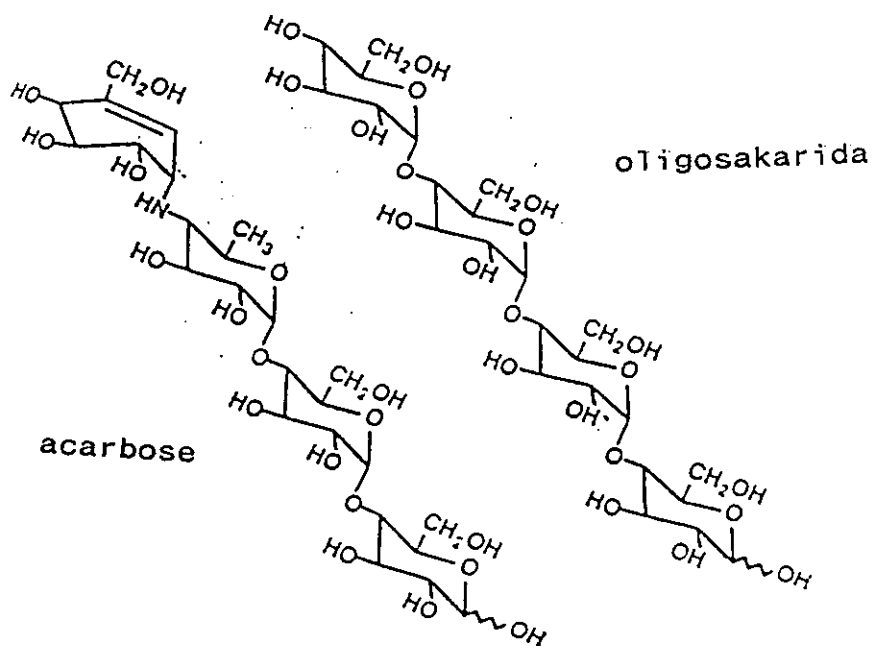
Gambar 7: Mekanisme reaksi inhibisi nonkompetitif dari enzim (Lehninger, 1986)

2.4. Peranan Acarbose sebagai inhibitor pada hiperglikemia

Pada keadaan normal absorpsi makanan (monosakarida) terjadi pada bagian 1/3 proksimal usus halus, dan puncak penyerapannya terjadi dalam waktu 1 sampai 2 jam setelah makan, oleh karena terjadi peningkatan glukosa post prandial (hiperglikemia sesudah makan). Konsekuensinya akan terjadi hiperglikemia menyebabkan pula peningkatan dari sekresi insulin (hiperinsulinemia post prandial) (Bischoff, H, 1994)

STIF PERPUSTAKAAN
UNP PADJANG

Salah satu inhibitor yang bekerja secara kompetitif adalah acarbose. Acarbose suatu kompleks oligosakarida yang mempunyai 2 macam bahan aktif yaitu sikloheksitol dan amino-sugar. Struktur kimia acarbose mirip dengan oligosakarida, kecuali sambungan nitrogen pada unit acarviosin. Struktur kimia acarbose dapat dilihat pada gambar berikut:

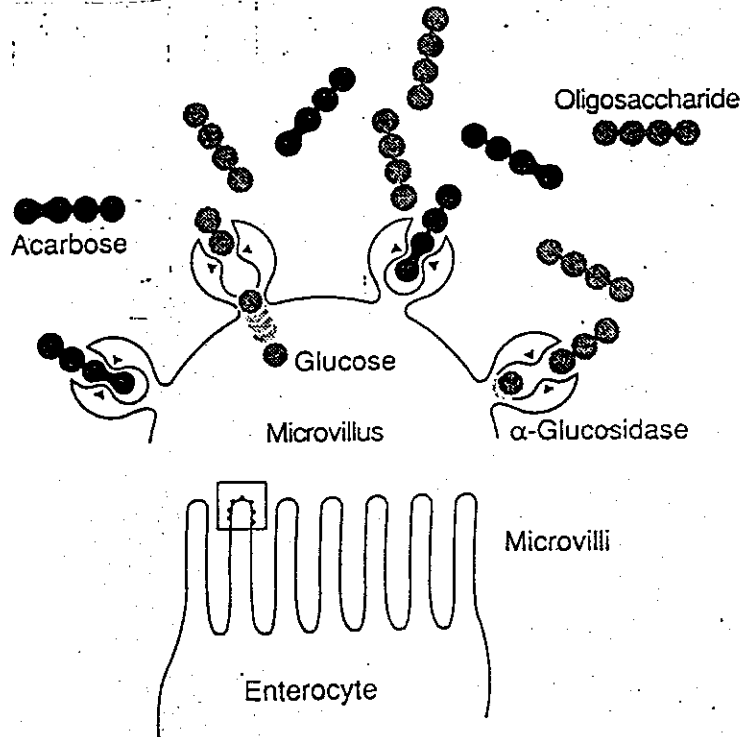


Gambar 8: Struktur acarbose dan oligosakarida
(Bischoff, 1995).

Acarbose merupakan inhibitor bagi enzim alfa glukosidase, bekerja secara kompetitif karena gugus yang mirip

958 / K / 98 / 2

dengan substrat dari enzim tersebut. Mekanisme inhibisi kompetitif ini dapat dilihat pada gambar berikut:

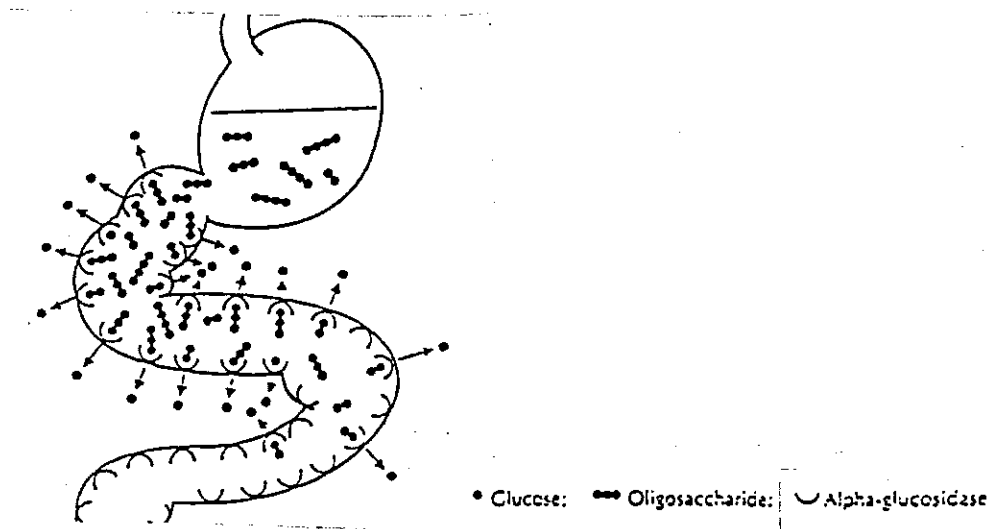


Gambar 9: Hidrolisis enzimatik oligosakarida dan inhibisi kompetitif alfa glukosidase oleh acarbose di mikrovili usus halus (Bischoff, 1995)

Afinitas acarbose terhadap alfa glukosidase 15.000 kali lebih kuat dari afinitas karbohidrat. Akibatnya pencernaan serta absorpsi karbohidrat dalam usus akan dihambat.

MILIP UPT KUPATANGKAP
KIP PISANG

Kerja farmakologi acarbose ini menyebabkan karbohidrat tidak hanya dicerna dibagian proksimal usus, tapi pada seluruh usus halus. Sehingga pencernaan dan penyerapan karbohidrat berlangsung perlahan-lahan di sepanjang usus halus. Hal ini dapat diterangkan pada gambar berikut:



Gambar 10: Efek acarbose dalam memperlambat pencernaan karbohidrat (Bischoff, 1995).

Kemampuan penghambatan acarbose terhadap alfa glukosidase bervariasi. Efek penghambatan acarbose pada aktifitas glukamilase dan sukrase 2,6 dan 2,2 kali lebih kuat dari efek penghambatan terhadap maltase. Disamping itu acarbose mempunyai efek penghambatan yang kecil terhadap alfa amilase

pankreas. Sebaliknya beta glukosidase dan laktase tidak dipengaruhi oleh acarbose, begitu juga terhadap monosakarida seperti glukosa, fruktosa dan sorbitol (Bischoff, 1995).

2.5. Pemamfaatan Acarbose untuk hiperglikemia

Hal ini penting mengingat efek samping acarbose sering terjadi pada tahap awal pengobatan bila diberikan dosis tinggi. Tahapan peningkatan dosis acarbose yang dianjurkan dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 1. Peningkatan dosis secara perlahan-lahan (mg) dari acarbose (Mehnert, 1995).

	Pagi	Tengah hari	Malam
Minggu pertama	50	-	-
Minggu kedua	50	-	50
Minggu ketiga	50	50	50
Minggu keempat	100	50	50
Minggu kelima	100	50	100
Minggu keenam	100	100	100

Sudah tentu dengan dosis seperti ini sulit untuk mencapai pengurangan kadar gula darah secara cepat. Oleh karena itu pemberian acarbose untuk pasien-pasien yang kadar gula darahnya harus segera diturunkan, tidak efektif menggunakan acarbose tunggal. Dalam hal ini pilihan terapi adalah pemberian insulin atau glibenklamid. Dengan pemberian acarbose yang kontinu dalam waktu yang lama maka penurunan kadar glukosa darah akan memberikan hasil yang baik. Tablet -pencernaan acarbose tersebut dapat ditelan segera sebelum makan. Namun menurut pengalaman klinik cara yang terbaik adalah acarbose diberikan pada saat sesudah makan sendok pertama. Acarabose dapat diberikan tunggal atau kombinasi dengan insulin, sulfonilurea atau metformin (Mehnert, 1995).

BAB III

KESIMPULAN DAN SARAN

3.1. Kesimpulan

Dari makalah di atas dapat diambil kesimpulan:

Acarbose merupakan inhibitor kuat terhadap enzim alfa glukosidase dalam usus, sehingga dapat digunakan untuk mengurangi kadar glukosa dalam darah. Acarbose dapat menghambat hiperglikemia sehingga efektif digunakan untuk pengobatan kencing manis (Diabetes Mellitus).

3.2. Saran

Disarankan kepada penulis lain untuk membahas jenis obat lain yang erat kaitannya dengan bidang biokimia, sehingga dapat menambah khasanah Ilmu Pengetahuan dan Teknologi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Buschhoff H, Alpha Glukosidase Inhibition: a New Therapy Principle in the Management of Diabetes Mellitus. New Horizon in Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease ed, Schwart C J, Current Science 1995, 207 - 215.
2. Buschhoff H. Pharmacology of Alpha Glukosidase Inhibition, European Journal of Clinical Investigation, (1994) 24, Suppl 3, 3 - 10.
3. F B Winarno, Kimia Pangan dan Gizi. Penerbit Gramedia, Jakarta, 1986, hal 20 - 40.
4. Henefeld M, Acarbose Efficacy Review Practical Diabetes Supplement, Nov/Des 1993, vol 10 no 6, S21 - S27.
5. Lehninger A. Principle of Biochemistry. Worth Publisher Inc, New York, 1986, 207 - 237.
6. Mahard H, Acarbose in Diabetes Therapy, Internist, 1995, 36, 1190 - 1195.
7. Muhammad Wirahadikusumah. Metabolisme : Energi, Karbohidrat, Lipid. Penerbit ITB Bandung, Bandung, 1985, 2 - 15.
8. Sulargo B. Mengenal lebih dekat Diabetes Mellitus dan Pengobatannya: Kumpulan Makalah Seminar Awam DM. Program Edukasi Berkelanjutan Klub Diabetes RS Kepolisian Pusat, 1997.
9. Hamaa Korompis. Acarbose Farmakologi - Terapi Pada Diabetes Mellitus Dan Implikasinya dalam Prevalensi Komplikasinya Lanjut Diabetes. Majalah Diabetes Surabaya, vol 1, no 1, Jan - Apr 1994, 30 - 35.

DAFTAR KARIA ILMUAH YANG DITULIS TIGA TAHUN TERAKHIR

1. Amobilisasi Glukosa-isomerase untuk Pembuatan Sirup Fruktosa dari Singkong, dimuat dalam Jurnal Sien dan Teknologi FMIPA- Unila tahun 1996.
2. Isolasi dan Pemurnian Enzim amilase dari *Aspergillus oryzae* yang ditumbuhkan Pada Media Pati Suweg (*Amorphopalus compolanulatus* Bl), dimuat dalam Jurnal Kimia Andalas tahun 1997
3. Peranan Acarbose Sebagai Inhibitor Terhadap Enzim alpha Glukosidase Dalam Pengobatan Hiperglikemia, Buku, dibuat pada tahun 1998.

PENGALAMAN MEMBIMBING MAHASISWA

1. Isolasi Minyak (Crude oil) dari Dedak Padi (*Oryza sativa* L), Skripsi tahun 1997.
2. Penentuan Sifat Fisika dan Sifat Kimia dari Minyak Jelantah, skripsi, tahun 1997.
3. Penentuan Kadar Zat Besi Pada Pakan Ayam Broiler 311, 511, dan 611 dengan Metoda Spektrofotometri Serapan Atom, Skripsi, tahun 1998.

Padang, 7 September 1998
Yang menyatakan

Drs Johni Azmi, MS