

Review

Senyawa Bioaktif Herpetofauna pada Penderita Diabetes Mellitus dan Hipertensi: Tinjauan Secara Patofisiologi

ADITYA K. KARIM^{1*}, RURY EPRILURAHMAN², LAKSMINDRA FITRIA³, DAN PAUL J. KAWATU⁴

¹⁾Laboratorium Fisiologi Hewan, Jurusan Biologi, FMIPA Universitas Cenderawasih, Jayapura

²⁾Laboratorium Taksonomi Hewan, Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

³⁾Laboratorium Fisiologi Hewan, Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

⁴⁾Laboratorium Fisiologi Hewan, Jurusan MIPA, FKIP Universitas Cenderawasih, Jayapura

Diterima: tanggal 26 Desember 2012 - Disetujui: tanggal 15 Februari 2013

© 2013 Jurusan Biologi FMIPA Universitas Cenderawasih

ABSTRACT

Amphibians and reptiles (herpetofauna groups) produced of many compounds. The herpetofauna and their chemical compounds have been the subject of intense research interest for many years due to their potential in medical application and in lead compound development for new drugs. A number of different types of compounds have been identified from the glandular skin secretions of amphibians and venom or saliva of reptiles. These compounds have been shown to be active against gram-negative and gram-positive bacteria, fungi, enveloped viruses, diabetes mellitus, hypertension and cardiovascular disorder.

Key words: Herpetofauna, diabetes mellitus, hypertension, drugs, pathophysiology

PENDAHULUAN

Diabetes berasal dari bahasa Yunani ($\delta\iota\alpha\beta\alpha\iota\nu\epsilon\iota\nu$, *diabainein*) yang berarti mengalirkan atau mengalihkan, sedangkan mellitus dari bahasa Latin yang bermakna manis atau madu. Penderita diabetes mellitus (DM) dapat diartikan sebagai individu yang mengalirkan volume urine yang banyak dengan kadar glukosa tinggi sebagai akibat adanya gangguan sistem metabolisme dalam tubuh (Corwin, 2009; Riaz, 2009).

American Diabetes Association (2011) mendefinisikan DM merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi

insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya. DM sering disebut juga dengan *the great imitator* yaitu penyakit yang dapat menyerang semua organ tubuh dan menimbulkan berbagai keluhan. Penyakit ini timbul secara perlahan-lahan, sehingga seseorang tidak menyadari adanya berbagai perubahan dalam dirinya.

Hiperglikemia kronik pada penderita diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, dan disfungsi beberapa organ tubuh terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah serta menimbulkan berbagai macam komplikasi antara lain aterosklerosis (pengerasan pembuluh arteri), neuropati (kerusakan pada syaraf), gagal ginjal, dan retinopati (kerusakan pada mata) (Corwin, 2009; *American Diabetes Association*, 2012). DM merupakan penyakit yang cepat berkembang, diperkirakan sekitar 366 juta masyarakat di dunia menderita diabetes pada tahun 2030 (Wild *et al.*, 2004). DM tipe-2 diderita

*Alamat Korespondensi:

Jurusan Biologi FMIPA, Universitas Cenderawasih,
Jayapura. Jln. Kamp Wolker, Waena, Jayapura.
telp: +62 674572115, e-mail: krisharkarim@yahoo.com

lebih dari 90% penderita diabetes, diperkirakan penderita DM ini meningkat 63% dari tahun 2010 sekitar 285 juta penderita menjadi 438 juta penderita pada tahun 2030 (Snehalata and Ramachandran, 2009). Penyakit ini ditandai dengan penurunan fungsi sel- β pada pankreas, resistensi insulin dan peningkatan sekresi glukosa dari hati, serta bentuk diabetes ini juga berasosiasi dengan kerusakan pada sistem inkretin pada usus manusia (Wild *et al.*, 2004; Riaz, 2009).

Wild *et al.* (2004) melaporkan bahwa penderita DM terbanyak di dunia adalah Amerika Serikat, India, dan Cina, sedangkan di Indonesia secara epidemiologi diperkirakan pada tahun 2030 prevalensi DM mencapai 21,3 juta orang (Kemenkes RI, 2012a). Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2007, dilaporkan bahwa proporsi penyebab kematian akibat DM pada kelompok usia 45-54 tahun di daerah perkotaan menduduki ranking ke-2 yaitu 14,7%, dan daerah pedesaan, DM menduduki ranking ke-6 yaitu 5,8% (Kemenkes RI, 2012a).

Hasil lainnya menunjukkan prevalensi nasional DM berdasarkan pemeriksaan gula darah pada penduduk usia >15 tahun dipertanian 5,7%. Prevalensi nasional obesitas umum pada penduduk usia >15 tahun sebesar 10,3% dan sebanyak 12 provinsi memiliki prevalensi diatas nasional, prevalensi nasional obesitas sentral pada penduduk usia >15 tahun sebesar 18,8% dan sebanyak 17 provinsi memiliki prevalensi diatas nasional (Kemenkes RI, 2012a).

Meningkatnya penderita DM kemungkinan disebabkan oleh berbagai faktor. Faktor tersebut antara lain peningkatan obesitas, kurangnya aktivitas fisik, kurang mengkonsumsi makanan yang berserat, merokok, dan tingginya lemak (Corwin, 2009). Seseorang diperkirakan terkena DM apabila kadar gula darah puasa (10 jam) lebih dari 126 mg/dL pada dua kali pemeriksaan saat yang berbeda atau kadar gula sewaktu (diperiksa kapan saja) lebih dari 180 mg/dL dengan atau tanpa keluhan maupun gejala. Untuk ukuran gula darah sewaktu atau sesudah makan lebih dari 126 mg/dL saja, yang berarti diatas normalnya sudah berarti kencing manis. Normalnya kadar gula

dalam darah berkisar antara 70-150 mg/dL (Corwin, 2009).

Kriteria diagnostik WHO untuk DM pada sedikitnya 2 kali pemeriksaan yaitu glukosa plasma sewaktu-waktu >200 mg/dL (11,1 mmol/L), glukosa plasma puasa >140 mg/dL (7,8 mmol/L) dan glukosa plasma dari sampel yang diambil 2 jam kemudian sesudah mengkonsumsi 75 g karbohidrat (2 jam *post prandial* (pp) > 200 mg/dL (WHO, 2006).

DM secara umum disebabkan oleh defisiensi sekresi hormon insulin, aktivitas insulin, atau defisiensi transporter glukosa. Pada DM tipe-1 (juvenile diabetes atau *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM) atau diabetes mellitus tergantung insulin) merupakan diabetes dengan kelainan pada sel- β pankreas yang tidak mampu mensintesa dan mensekresi insulin dalam jumlah dan kualitas yang cukup (kekurangan insulin secara absolut, reseptor insulin di jaringan perifer, kuantitas dan kualitasnya cukup/normal) (Riaz, 2009; American Diabetes Association, 2011; 2012).

Pada DM tipe-2 (*adult-onset diabetes, Non-Insulin Dependant Diabetes Mellitus* (NIDDM) atau diabetes mellitus tidak tergantung insulin) jumlah insulin normal, tetapi jumlah reseptor insulin yang terdapat pada permukaan sel yang kurang sehingga glukosa yang masuk ke dalam sel sedikit dan glukosa dalam darah menjadi meningkat (Stumvoll *et al.*, 2005; Riaz, 2009).

EFEK KERJA HORMON INSULIN PADA PENDERITA DIABETES MELLITUS

Glukosa yang dihasilkan dari proses metabolisme akan dibawa oleh darah ke seluruh tubuh dan masuk ke dalam sel untuk dimanfaatkan antara lain sebagai bahan baku energi. Masuknya glukosa ke dalam sel berlangsung dengan bantuan insulin, yaitu sejenis hormon yang diproduksi oleh kelenjar pankreas. Insulin ini berperan dalam membuka jalan masuknya glukosa ke dalam sel (Corwin, 2009, Riaz, 2009).

Pada penderita DM, gula tidak dapat atau sulit masuk ke dalam sel. Hal ini disebabkan oleh

sedikitnya hormon insulin yang diproduksi kelenjar pankreas, atau karena sel tidak dapat memberikan respon yang baik terhadap insulin walaupun insulinnya sendiri sebenarnya cukup jumlahnya. Akibatnya, gula akan menumpuk di dalam darah, tidak dapat dimanfaatkan oleh tubuh dan akhirnya dibuang melalui air seni (Corwin, 2009).

Gangguan pada metabolisme karbohidrat ini menyebabkan tubuh kekurangan energi oleh karena itu penderita DM umumnya terlihat lemah, lemas dan tidak bugar. Gejala lain yaitu sering buang air kecil (poliuria), dehidrasi, mudah lapar (poliphagia), sering haus (polidipsia), mulut kering (*dry mouth*), mual (nausea), pusing (*dizziness*), lesu (*lethargy*), kelemahan (*weakness*), penglihatan kabur (*change in vision*), koordinasi gerak anggota tubuh terganggu, kesemutan pada tangan atau kaki, dan gatal-gatal yang seringkali sangat mengganggu (Maeley & Ocompo, 2007; Riaz, 2009).

Berbagai penyakit, sindrom dan simpton dapat terpicu oleh DM antara lain sindrom down, sindrom klinefelter, sindrom turner, sindrom wolfram, sindrom Rabson-mendelhall, kelainan mitokondria, distrofi miotonis, leprechaunisme, akromegali, optic atrophi, hipogonadisme (American Diabetes Association, 2011; 2012) Komplikasi jangka lama termasuk penyakit kardiovaskular, kegagalan kronis ginjal, rusak-an retina yang dapat menyebabkan kebutaan, serta kerusakan saraf yang dapat menyebabkan impotensi dan gangren dengan risiko amputasi. Komplikasi yang lebih serius lebih umum bila kontrol kadar gula darah buruk (American Diabetes Association, 2011; 2012).

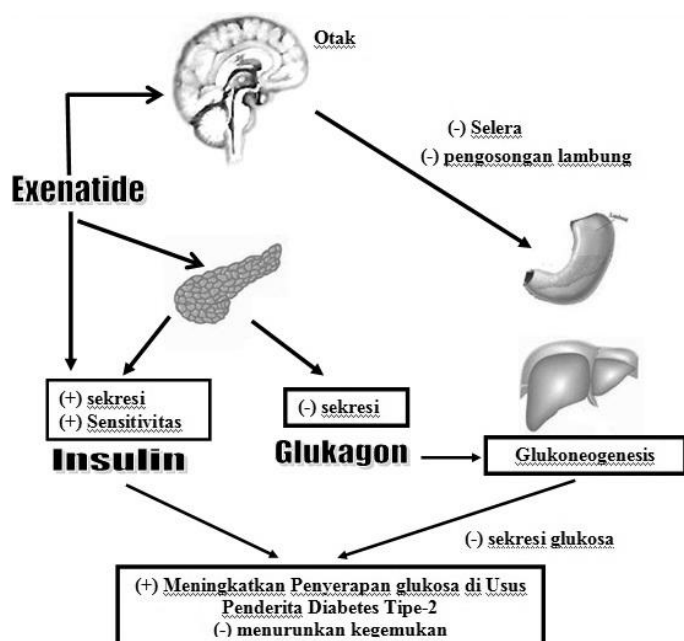
Beberapa golongan obat yang sering digunakan untuk penderita diabetes antara lain sulfonilurea (menstimulasi pelepasan insulin), biguanid (menurunkan kadar glukosa darah tapi tidak sampai normal), inhibitor α -glukosidase (menghambat kerja enzim α -glukosidase), dan *insulin sensitizing agent* seperti thiazolidinediones (tingkatkan sensitivitas insulin) dan obat baru DPP-4 inhibitor (Riaz, 2009).

SENYAWA BIOAKTIF DARI HERPETOFAUNA PADA PENDERITA DIABETES MELLITUS

Senyawa *exenatide* (atau *exendin-4*) diisolasi dari air liur (saliva) seekor kadal gila monster *Heloderma suspectum* Cope 1869 yang ditemukan di Amerika Utara. Kadal ini makan 4 kali setahun, ketika makan melepaskan senyawa *exendin-4* pada air ludahnya. Selain itu air liur dari kadal ini juga banyak mengandung peptida dan protein diantaranya *hyaluronidase*, *serotonin*, *phospholipase-A2* dan *kallikrein-like glycoproteins* (Eng *et al.*, 1992; Triplitt & Chiquette, 2006).

Exenatide dapat menstimulasi respon insulin pada glukosa dan mencegah disekresikannya glukagon (Nielsen *et al.*, 2004). Senyawa ini diproduksi dan dipasarkan dengan nama dagang Byetta oleh Amylin Pharmaceuticals Inc. yang berkolaborasi dengan Eli Lilly Company, serta diakui oleh FDA pada bulan April tahun 2005 (Triplitt & Chiquette 2006). Senyawa *exenatide* atau *exendin-4* sintetik ini memiliki potensi untuk digunakan pada penderita diabetes. Senyawa ini merupakan suatu peptida yang tersusun atas 39 asam amino, yang merupakan obat baru untuk digunakan bagi penderita diabetes tipe-2. *Exenatide* memiliki aktivitas dalam pengontrolan gula darah dan sebagai stimulator yang kuat pada reseptor GLP-1 (*glucagon like peptide-1*) (DeFronzo *et al.*, 2005; Nauck & Meier, 2005; Triplitt & Chiquette, 2006).

Aktivitas senyawa *exenatide* mirip seperti *incretin hormone GLP-1*, yang disekresikan oleh sel-sel sekresi-L yang terdapat pada usus normal manusia, untuk menghindari hypoglikemia. Secara umum bila terjadi penurunan glukosa darah akan merangsang disekresikan GLP-1 yang merangsang sel pankreas untuk mensekresikan hormon insulin dan menghambat sekresi glukagon (suatu hormon yang dihasilkan sel-sel α pulau langerhans, pankreas)(Gambar 1). Glukagon ini dapat meningkatkan pembentukan glukosa baru melalui proses glukoneogenesis di hati yang nantinya dapat meningkatkan kadar gula dalam darah (Nielsen *et al.*, 2004; Gedulin *et al.*, 2005).



Gambar. 1. Efek exenatide pada pengaturan gula darah penderita diabetes.

Pada umumnya obat oral hipoglikemik bekerja melalui satu mekanisme, sedangkan senyawa *exendin-4* bekerja melalui beberapa mekanisme seperti menstimulasi sekresi insulin, memperlambat proses pengosongan lambung dan menghambat sekresi hormon glukagon, dan juga menekan selera makan serta membantu menurunkan berat badan. Hal ini sangat menguntungkan bagi penderita diabetes tipe-2 yang selalu diikuti dengan kegemukan (DeFronzo *et al.*, 2005; Gedulin *et al.*, 2005).

Senyawa lain yang juga diisolasi dari beberapa jenis herpetofauna yang dapat dikembangkan sebagai obat untuk penderita diabetes karena memiliki aktivitas merangsang sekresi insulin adalah peptida insulintropik esculentin-1, esculentin-1B, brevinin-1E, dan brevinin-2EC. Senyawa-senyawa ini diisolasi dari jenis katak *Rana saharica* (Marenah *et al.*, 2006). Beberapa senyawa peptida lain yang memiliki aktivitas insulintropik dilaporkan telah diisolasi dari sekresi kulit jenis katak lain seperti bombesin dari *Bombina variegata*, *Agalychnis litodryas* dan *Phyllomedusa trinitatis* (Marenah *et al.* 2004a;

2004b), serta *Agalychnis calcarifer* (Abdul-Wahab *et al.*, 2005).

Fakta lain, pada penderita diabetes sering mengalami luka pada kaki yang merupakan komplikasi dari DM dan sering kali harus diakhiri dengan mengamputasi ekstremitas bagian bawah. Penyebab terbanyak yang mendasarinya adalah neuropati, trauma, deformitas, tekanan tinggi pada plantar kaki, dan penyakit arteri perifer (Armstrong & Lavery, 1998; Boulton, 2000).

Penyakit pada kaki (*foot disorders*) seperti ulserasi, infeksi menyebabkan banyak penderita diabetes yang berobat ke rumah sakit. Diperkirakan 15-20% dari 16 juta orang di USA penderita diabetes dengan luka/ulkus berobat, dan banyak penderita ini harus diamputasi karena sudah terinfeksi (Reiber *et al.*, 1995; Frykberg, 2002).

Luka kaki diabetes atau dikenal sebagai *infected diabetic foot ulcers* dapat diartikan infeksi akibat suatu invasi dari mikroorganisme dan melakukan proliferasi ke suatu jaringan yang menyebabkan kerusakan jaringan tanpa atau dengan diikuti oleh respon inflamasi (Armstrong & Lavery, 1998; Frykberg, 2000). Luka pada kaki dapat berkembang ke arah *gangrene* yaitu matinya peredaran darah dan syaraf yang mengalir ke kaki. Untuk mencegah penyebaran *gangrene* ini harus dilakukan amputasi pada kaki yang sudah terkena *gangrene*.

Salah satu senyawa yang disolasi dari herpetofauna yang digunakan untuk penyakit ini adalah pexiganan ($C_{122}H_{209}N_{31}O_{23}$) merupakan peptida yang tersusun atas 22 asam amino linear. Peptida ini diisolasi dari jenis katak *Xenopus laevis* Wagler, 1827 dan memiliki aktivitas antibakteri dengan spektrum yang luas (Ge *et al.*, 1999a; 1999b; Lipsky *et al.*, 2008).

Ge *et al.* (1999a) melaporkan telah menguji aktivitas senyawa ini pada 3.108 bakteri gram positif dan negatif isolat klinik. Nilai MIC₉₀ (*minum inhibitory concentration* 90%) isolat bakteri dihambat pada konsentrasi pexiganan 32 µg/ml atau kurang pada *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus* Spp, *Bacteroides* spp, *Streptococcus* spp, *Stenotrophomonas* sp, *Pseudomonas* spp, *Peptostreptococcus* spp, *Acinetobacter* spp, *Corynebacteri-*

um spp, *Propionibacterium* spp, dan *Enterobacteriaceae*.

Selain itu pexiganan pada konsentrasi 16µg/ml dapat membunuh dengan cepat *Pseudomonas aeruginosa* (10⁶ organisms/ml), sehingga senyawa ini merupakan kandidat untuk dikembangkan sebagai obat untuk menyembuhkan penyakit kaki diabetes (Ge *et al.*, 1999a). Senyawa ini diformulasikan dalam bentuk krem yang didasarkan kepada kemampuan senyawa ini menyusup masuk ke dalam membran sel, melisis dan membunuh bakteri dan digunakan untuk menghambat pertumbuhan bakteri gram positif (*methycillin resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) dan gram negatif yang sering menginfeksi kulit dan jaringan halus (*soft tissue*) (Ge *et al.*, 1999a; 1999b; Lipsky *et al.*, 2008).

HIPERTENSI

Tekanan darah tinggi atau hipertensi adalah penyakit kronis yang umum apalagi bagi mereka yang tinggal di kawasan perkotaan. Tekanan darah tinggi menjadi salah satu faktor penyebab stroke, serangan jantung, dan juga gagal ginjal dan kematian (Corwin, 2009). Badan Kesehatan Dunia (WHO) melaporkan hipertensi merupakan salah satu penyebab kematian ketiga terbesar di dunia, dan diperkirakan pada tahun 2010, sekitar 1,2 juta masyarakat di dunia dapat menderita penyakit ini (WHO, 2005).

Yoon *et al.* (2012) melaporkan orang dewasa penderita hipertensi di Amerika, meningkat dari 48,4% (tahun 2007-2008) menjadi 53,3% (tahun 2009-2010). Pada tahun 2009-2010, prevalensi penderita hipertensi pada kelompok umur 18-39 sekitar 58,7%, umur 40-50 (84,1%) dan diatas umur 60 tahun (84,1%), selain itu juga dilaporkan penderita hipertensi banyak diderita kaum wanita (84,9%) lebih tinggi dibandingkan pria (79,6%).

Penderita hipertensi di Indonesia berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007 menunjukkan, sebagian besar kasus hipertensi di masyarakat belum terdiagnosis. Hal ini terlihat dari hasil pengukuran tekanan darah pada usia 18 tahun ke atas ditemukan prevalensi

hipertensi di Indonesia sebesar 31,7%, dimana hanya 7,2% penduduk yang sudah mengetahui memiliki hipertensi dan hanya 0,4% kasus yang minum obat hipertensi. 76% kasus hipertensi di masyarakat belum terdiagnosis atau 76% masyarakat belum mengetahui bahwa mereka menderita hipertensi (Kemenkes RI, 2012b).

Ada dua jenis hipertensi yaitu hipertensi primer/esensial dimana tidak ada hal spesifik yang menjadi penyebabnya. Sekitar 90-95% hipertensi adalah jenis ini, dan hipertensi sekunder yaitu hipertensi yang disebabkan oleh kelainan atau penyakit lain, misalnya karena stress, sakit ginjal, pre-eklamsia, atau apnea (sesak napas saat tidur). Gejala hipertensi primer yang mungkin dirasakan adalah sakit kepala, biasanya dipagi hari sewaktu bangun tidur, bingung, bising di telinga, jantung berdebar-debar, penglihatan kabur, mimisan, hematuria (darah dalam urin), sedangkan hipertensi sekunder menunjukkan gejala yang sama, dengan sedikit perbedaan yaitu tekanan darah biasanya turun bila pengukuran dilakukan pada posisi berdiri (WHO, 2005).

Hipertensi adalah salah satu penyebab utama penyakit arteri yang disebut aterosklerosis atau pengerasan arteri. Aterosklerosis menyebabkan penurunan diameter arteri dan peningkatan kekakuan yang ditandai terjadinya penimbunan lemak, trombosit, neutrofil, monosit dan makrofag di seluruh kedalaman lapisan endotel dan lapisan otot polos. Arteri yang sering terkena adalah arteri koroner, aorta dan arteri-arteri serebral (Corwin, 2009).

Kategori umum obat antihipertensi, yaitu *diuretik* yaitu dapat menginduksi natriuresis dan mengurangi volume darah. Kedua adalah *androgenik inhibitor* yang bekerja pada sistem syaraf pusat dan perifer atau sebagai blokade reseptor (*receptor blockers*). Ketiga adalah vasodilator yaitu dapat menekan resistensi pembuluh darah, dan bekerja secara langsung pada *calcium channel blockade*, *ACE inhibitor* atau *angiotensin receptor blockade*. Beberapa jenis obat bagi penderita hipertensi antara lain atenolol, hydrochlorothiazide methyl dopa, enalapril hy-dralazine, dan difedipine (WHO, 2005).

SENYAWA BIOAKTIF DARI HERPETOFAUNA PADA PENDERITA HIPERTENSI

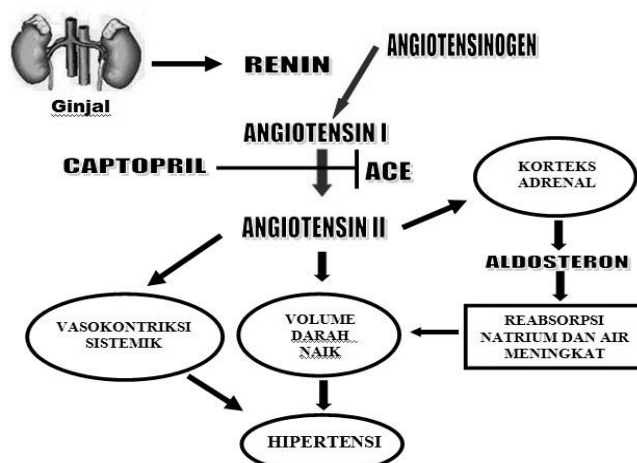
Obat penghambat enzim pengubah angiotensin (*Angiotensin converted enzyme (ACE) inhibitor*) secara umum digunakan untuk penderita hipertensi, kerusakan pada jantung atau penyakit kardiovaskular lainnya (Lees *et al.*, 1993; Sernia, 2001; Varagic & Frohlich, 2003).

Pengembangan dan penelitian ACE sudah dimulai sejak tahun 1956, dan tahun 1970an baru dikembangkan dan menghasilkan *ACE inhibitor* pertama yaitu Captopril (D-3-mercaptopropanoyl-L-proline), pada tahun 1975 (Smith & Vane, 2003). Senyawa ini diisolasi dari jenis ular *Bothrops jararaca* Wied-Neuwied, 1824. Captopril atau Captopen® diakui oleh FDA (*Food and Drugs America*) sejak tanggal 6 Juni 1981 (Patlak, 2003).

Pada dasarnya obat ACE *inhibitor* bekerja pada sistem RAS (*renin-angiotensin system*) di dalam tubuh kita. RAS sangat berperan penting dalam pengendalian fisiologi tekanan darah dan neraca natrium. Obat ini bekerja dengan menghambat kerja enzim ACE yang dapat mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II (Lees *et al.*, 1993; Sernia, 2001; Varagic & Frohlich, 2003).

Angiotensin II merupakan suatu vasokonstriksi kuat yang bekerja pada seluruh sistem vaskular untuk meningkatkan kontraksi otot polos dan meningkatkan resistensi perifer total (*total peripheral resistance, TRP*). Peningkatan TRP ini secara langsung meningkatkan tekanan darah sistemik. Selain itu angiotensin II juga dapat merangsang pelepasan hormon aldosteron (mineralokortikoid). Pelepasan hormon aldosteron ini akan menyebabkan terjadi peningkatan reabsorpsi natrium dan air sehingga terjadi peningkatan volume plasma yang nantinya menyebabkan terjadinya peningkatan curah jantung (Gambar 2). Peningkatan TRP dan curah jantung secara langsung akan meningkatkan tekanan darah sistemik (Weir and Dzau, 2000; Corwin, 2009).

Beberapa studi juga menunjukkan bahwa captopril memiliki aktivitas lain dan dimanfaatkan untuk menyembuhkan penyakit arthritis (Martin *et al.*, 1984), retinopati pada penderita diabetes



Gambar 2. Efek captopril pada penderita hipertensi.

(Jackson *et al.*, 1992), mencegah terbentuknya trombus atau jendalan darah (Young, 1994) dan menurunkan resiko terkena penyakit aterosklerosis dan kerusakan pada ginjal (Chobanian *et al.*, 1990; Lewis, 1995). ACE *inhibitor* dipercaya juga dapat mencegah perkembangan sel-sel kanker dengan mereduksi aktivitas angiotensin II dan juga memiliki fungsi sebagai immunomodulator (Godsel *et al.*, 2003; Wysocki *et al.*, 2006).

Beberapa senyawa peptida lain yang memiliki aktivitas seperti captopril yaitu dapat menghambat ACE adalah peptida Phypo Xa (suatu *Bradykinin potentiating peptides, BPPs*) yang tersusun atas asam amino Pyr-Phe-Arg-Pro-Ser-Tyr-Gln-Ile-Pro-Pro. Senyawa ini diisolasi dari sekresi kulit katak *Phyllomedusa hypochondrialis* Daudin, 1800 (*The Brazilian monkey tigerleg tree frog*) (Conceicao *et al.*, 2007).

Sekresi kulit katak dari anggota katak *Phyllomedusinae* diketahui secara luas kaya akan senyawa bioaktif peptida antimikroba (*antimicrobial peptides, AMPs*) dan *bradykinin potentiating peptides (BPPs)* (Brand *et al.*, 2006). Secara umum diketahui bahwa BPPs memiliki kemampuan untuk menghambat aktivitas enzim pengubah angiotensin-2 yang dapat dimanfaatkan untuk mencegah dan menyembuhkan penderita penyakit hipertensi (Fernandez *et al.*, 2004).

Beberapa studi juga melaporkan bahwa senyawa peptida BPPs juga diisolasi dan dimurnikan dari jenis ular *Agkistrodon halys* (Chi

et al., 1985), *Bothrops jararaca* (Ianzera *et al.*, 2004) dan *Bothrops jararacussu* (Rioli *et al.*, 2008).

PENGEMBANGAN DAN PENELITIAN OBAT HERPETOFAUNA DI INDONESIA

Indonesia merupakan salah satu negara yang memiliki keanekaragaman hayati yang tinggi setelah negara Brazil dan Kongo. Keanekaragaman jenis-jenis herpetofauna yang meliputi katak/kodok, ular, kadal, kura-kura, bulus, penyusut dan buaya relatif tinggi. Diperkirakan jenis amfibi di Indonesia sekitar 1000 (dari 4.200 jenis amfibi yang diketahui di dunia), sedangkan reptil sekitar 2.000 (dari 6.300 jenis yang diketahui di dunia) (Primarck *et al.* 1998), namun ada peningkatan jumlah jenis herpetofauna dengan meningkatnya penelitian dan survei yang dilakukan di Indonesia.

Tingginya keanekaragaman herpetofauna memungkinkan ditemukan dan diisolasi senyawa yang berpotensi dan memiliki aktivitas biologis yang luas, yang selanjutnya dimurnikan serta diuji aktivitasnya (Karim *et al.*, 2012). Hal ini merupakan peluang dan salah satu cara alternatif yang dapat digunakan untuk menemukan dan mensintesis senyawa-senyawa yang dapat digunakan untuk mengobati dan menyembuhkan penderita diabetes mellitus dan hipertensi yang ada di Indonesia.

Perlu dilakukan upaya-upaya dari pemerintahan pusat maupun daerah untuk mendukung, mengembangkan dan meningkatkan pencarian, penemuan, dan penelitian yang memanfaatkan herpetofauna sebagai salah satu sumber alternatif senyawa-senyawa untuk bahan baku obat. Pendataan jenis-jenis herpetofauna yang ada di Indonesia harus dilakukan secara benar dan terpadu sehingga dapat digunakan sebagai dasar yang penting dan benar untuk pemanfaatan herpetofauna dan senyawa yang terkandung didalamnya dalam penanggulangan berbagai jenis penyakit.

KESIMPULAN

Berdasarkan fakta dan beberapa studi terlihat bahwa herpetofauna mengandung senyawa yang potensial untuk menyembuhkan penyakit DM dan hipertensi. Keanekaragaman herpetofauna di Indonesia relatif tinggi, sehingga dapat digunakan sebagai sumber potensial untuk menemukan senyawa-senyawa yang dapat dikembangkan untuk menjadi bahan dasar obat, sehingga dapat menurunkan tingkat prevalensi DM dan hipertensi di Indonesia, bahkan juga dapat digunakan sebagai sumber alternatif lain untuk menemukan senyawa-senyawa yang memiliki aktivitas lain seperti antitumor, antikanker, antiinflamasi dan antimikroba.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdel-Wahab, Y.H., L. Marenah, D.V. Orr, C. Shaw, and P.R. Flatt. 2005. Isolation and Structural Characterisation of A Novel 13-Amino Acid Insulin-Releasing Peptide from The Skin Secretion of *Agalychnis calcarifer*. *Biol. Chem.* 386: 581-587.
- Armstrong, D.G. and L.A. Lavery. 1998. Diabetic foot ulcers: Prevention, diagnosis and classification. *Am Fam Physician.* 57(6): 1325-1332.
- American Diabetes Association 2011. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 35 (Suppl-1): S62-S69.
- American Diabetes Association 2012. Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care.* 35(Suppl-1): S11-S63.
- Boulton, A.J. 2000. The diabetic foot: a global view. *Diabetes Metab Res Rev.* 16(Suppl-1): S2-S5.
- Brand, G.D., F.C. Krause, L.P. Silva, J.R. Leite, J.A. Melo, M.V. Prates, J.B. Pesquero, E.L. Santos, C.R. Nakaie, C.M. Costa-Neto. and C. Bloch. 2006. Bradykinin-related peptides from *Phyllomedusa hypochondrialis*. *Peptides.* 27(9): 2137-2146.
- Chi, C.W., S.Z. Wang, L.G. Xu, M.Y. Wang, S.S. Lo. and W.D. Huang. 1985. Structure-function studies on the bradykinin potentiating peptide from Chinese snake venom (*Agkistrodon halys Pallas*). *Peptides.* 6(Suppl 3): 339-342.
- Chobanian, A.V., C.C. Haudenschild, C. Nickerson. and R. Drago. 1990. Antiatherogenic effect of captopril in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Hypertension* (Dallas). 15:327-331.
- Conceicao, K., K. Konno, R. Lopes de Melo, M.M. Antoniazzi, C. Jared, J.M. Sciani, I.M. Conceicao, B.C. Prezoto, A.C. Martins de Camargo. and D.C. Pimenta. 2007. Isolation and characterization of a novel bradykinin potentiating

- peptide (BPP) from the skin secretion of *Phyllomedusa hypochondrialis*. *Peptides*. 28: 515-523.
- Corwin, E.J. 2009. Patofisiologi. Ed.3th. EGC. Penerbit Buku Kedokteran. Jakarta. Hal.441-520.
- Defronzo, R.A., R.E. Ratner, J. Han, D.D. Kim, M.S. Fineman. and A.D. Baron. 2005. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 28(5): 1092-1100.
- Eng, J., W.A. Kleinman, L. Singh, G. Singh. and J.P. Raufmanll. 1992. Isolation and characterization of exendin-4, and exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. *J Biol Chem*. 267(11): 7402-7406.
- Fernandez, J.H., G. Neshich. and A.C.M. Camargo. 2004. Using bradykinin-potentiating peptide structures to develop new antihypertensive drugs. *Genet Mol Res*. 3 (4): 554-563.
- Frykberg, R.G. 1998. Diabetic foot ulcers: current concepts. *J Foot Ankle Surg*. 37: 440-446.
- Frykberg, R.G., D.G. Armstrong, J. Giurini, A. Edwards, M. Kravette. and S. Kravitz. 2000. Diabetic foot disorders: a clinical practice guideline. American College of Foot and Ankle Surgeons. *J Foot Ankle Surg*. 39(Suppl-5): S1-60.
- Frykberg, R.G. 2002. Diabetic foot ulcers: pathogenesis and management. *Am Fam Physician*. 66(9): 1655-1663.
- Ge, Y., D.L. MacDonald, K.J. Holroyd, C. Thornsberrry, H. Wexler. and M. Zasloff. 1999a. In vitro antibacterial properties of pexiganan, an analog of magainin. *Antimicrob Agents Chemother*. 43(4): 4782-4788.
- Ge, Y., D.L. MacDonald, M.M. Henry, H.I. Hait, K.A. Nelson, B.A. Lipsky, M. Zasloff. and K.J. Holroyd. 1999b. In vitro susceptibility to pexiganan of bacteria isolated from infected diabetic foot ulcers. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 35:45-53.
- Gedulin, B.R., S.E. Nikoulina, P.A. Smith, G. Gedulin, L.L. Nielsen, A.D. Baron, D.G. Parkes. and A.A. Young. 2005. Exenatide (exendin-4) improves insulin sensitivity and (beta)-cell mass in insulin-resistant obese fa/fa Zucker rats independent of glycemia and body weight. *Endocrinology*. 146(4): 2069-2076.
- Godsel, L.M., J.S. Leon. and D.M. Engman. 2003. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists in experimental myocarditis. *Curr Pharm*. 9: 723-735.
- Ianzera, D., K. Konnoa, R. Marques-Portoa, F.C.V. Portarao, R. Stöcklinb, A.C.M. de Camargoa. and D.C. Pimentaa. 2004. Identification of five new bradykinin potentiating peptides (BPPs) from *Bothrops jararaca* crude venom by using electrospray ionization tandem mass spectrometry after a two-step liquid chromatography. *Peptides*. 25(7): 1085-1092.
- Jackson, W.E., D.L. Holmes, S.K. Garg, S. Harris. and H.P. Chase. 1992. Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and diabetic retinopathy. *Ann Ophthalmol*. 24: 99-103.
- Karim, A.K., Z.A. Wasaraka, L.Y. Chrystomo dan E. Indrayani. 2012. Peran herpetofauna dalam Bidang Kesehatan: Peluang dan Tantangan. *Jurnal Biologi Papua*. 4(1): 37-46.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2012a. Tahun 2030 Prevalensi diabetes melitus di Indonesia mencapai 21,3 Juta Orang.<http://www.depkes.go.id/index.php/berita/press-release/414-tahun-2030-prevalensi-diabetes-melitus-di-indonesia-mencapai-213-juta-rang.html> (diakses tanggal 16 November 2012).
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2012b. Masalah hipertensi di Indonesia <http://www.depkes.go.id/index.php/berita/press-release/1909-masalah-hipertensi-di-indonesia.html> (diakses tanggal 16 November 2012).
- Lees, K.R., R.J. MacFadyen, J.K. Doig. and J.L. Reid. 1993. Role of angiotensin in the extravascular system. *J Human Hypertension*. 7 (Suppl 2): S7-12.
- Lewis, E.J. 1995. Captopril and diabetic nephropathy. *J Am Med Assoc*. 273: 1831.
- Lipsky, B.A., K.J. Holroyd. and M. Zasloff. 2008. Topical versus systemic antimicrobial therapy for treating mildly infected diabetic foot ulcers: A randomized, controlled, double-blinded, multicenter trial of pexiganan cream. *Clin Infect Dis*. 47: 1537-1545.
- Marenah L., P.R. Flatt, D.F. Orr, S. McClean, C. Shaw. and Y.H.A. Abdel-Wahab. 2004a. Skin secretion of the toad *Bombina variegata* contains multiple insulin-releasing peptides including bombesin and entirely novel insulinotropic structures. *Biol. Chem*. 385: 315-321.
- Marenah, L, P.R. Flatt, D.F. Orr, S. McClean, C. Shaw. and Y.H.A. Abdel-Wahab. 2004b Isolation and characterization of an unexpected class of insulinotropic peptides in the skin of the frog *Agalychnis litodryas*. *Regulatory Peptide*. 120: 33-38.
- Marenah, L., P..R. Flatt, D.F. Orr, C. Shaw. and Y.H.A. Abdel-Wahab. 2006. Skin secretions of *Rana saharica* frogs reveal antimicrobial peptides esculentins-1 and -1B and brevinins-1E and -2EC with novel insulin releasing activity. *J. Endocrinology*. 188: 1-9.
- Martin, M.F.R., K.E. Surrall, F. McKenna, J.S. Dixon, H.A. Bird. and V. Wright. 1984. Captopril: a new treatment for rheumatoid arthritis?. *Lancet*. 8390: 1325-1328.
- Mealey, B.L. and G.L. Ocampo. 2007. Diabetes mellitus and eriodontal disease. *Periodontology*. 44: 127-153.
- Nielsen, L.L., A.A. Young. And D.G. Parkes. 2004. Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes. *Regulatory Peptides*. 117(2): 77-88.
- Nauck, M.A. and J.J. Meier. 2005. Glucagon-like peptide 1 and its derivatives in the treatment of diabetes. *Regulatory Peptides*. 128(2): 135-148.
- Patlak, M. 2003. From viper's venom to drugs design: Treating hypertension. *FASEB.J*. 18: 421-426.
- Primarck, B.R., S. Jatna, I. Mochammad. dan K. Padmi. 1998. Biologi konservasi. Yayasan Obor Indonesia. Jakarta.
- Reiber, G.E., E.J. Boyko. and D.G. Smith. 1995. Lower extremity foot ulcers and amputations in diabetes. In: National Diabetes Data Group (U.S.). Diabetes in America. 2d ed. Bethesda, Md.: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIH publication no. 95-1468.

- Riaz, S. 2009. Diabetes mellitus. *Sci Res Essay*. 4(5): 367-373.
- Rioli, V., B.C. Prezoto, K. Konno, R.L. Melo, C.F. Klitzke, E.S. Ferro, M. Ferreira-Lopes, A.C. Camargo. and F.C. Portaro. 2008. A novel bradykinin potentiating peptide isolated from *Bothrops jararacussu* venom using catalytically inactive oligopeptidase EP24.15. *FEBS J*. 275(10): 2442-2454.
- Sernia, C. 2001. A critical appraisal of the intrinsic pancreatic angiotensin- generating system. *JOP*. 2(1): 50-55.
- Singh, S. 2011. The Genetic of type 2 diabetes mellitus; Review. *J Sci Res*. 55: 35-48.
- Smith, C.G. and J.R. Vane. 2003. The discovery of captopril. *The FASEB J*. 17(8): 788-789.
- Snehalatha and Ramachandaran. 2009. Insight into the mechanism of primary prevention of type 2 Diabetes: improvement in insulin sensitivity and beta cell function. "Genetic and epigenetic basis of complex diseases" Conference in Centre for Cellular and Molecular Biology; December, 2009.
- Stumvoll, M., B.J. Goldstein. and T.W. van Haeften. 2005. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 365: 1333-1346.
- Triplitt, C. and E. Chiquette. 2006. Exenatide: From The Gila Monster to The Pharmacy. *J Am Pharm Assoc*. 46(1): 44-52.
- Varagic, J. and E.D. Frohlich. 2003. Local cardiac renin-angiotensin system: hypertension and cardiac failure. *J Mol Cell Cardiol*. 34 (11): 1435-1442.
- Weir, M.R. and V.J. Dzau. 2000. The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management. *Am J Hypertens*. 12 (3): 205S-213S.
- WHO. 2005. Clinical guidelines for the management of hypertension/Edited by Oussama M.N. Khatib, Mohamed Sayed El-Guindy. WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland. 97p.
- WHO. 2006. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland. 46p.
- Wild, S., G. Roglic, A. Green, R. Sicree. and H. King. 2004. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 27: 1047-1053.
- Wysocki, P.J., E.P. Kwiatkowska, U. Kazimierczak, W. Suchorska, D.W. Kowalczyk. and A. Mackiewicz. 2006. Captopril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, promotes growth of immunogenic tumors in mice. *Clin Cancer Res*. 12: 4095-4102.
- Yoon, S.S., V. Burt, T. Louis. and M.D. Carroll. 2012. Hypertension among adults in The United States, 2009-2010. NCHS Data Brief. No. 107. pp: 1-7.
- Young, J.B. 1994. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure: new strategies justified by recent clinical trials. *Int J Cardiol*. 43: 151-163.