



Mikroenkapsulasi Kombinasi Curcumin pada Kunyit (*Curcuma Longa*) dan Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) pada Daun Teh Hijau (*Camellia Sinensis*): Inovasi Terapi Pencegahan Diabetik Retinopati pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2

Hans Andre H. Simorangkir¹

¹Program Pendidikan Kepaniteraan Klinik Profesi Dokter RSUP H Adam Malik Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara

ABSTRAK

Retinopati diabetik adalah komplikasi mikrovaskular diabetes mellitus tipe 2 (DM Tipe 2) yang menjadi penyebab utama kebutaan pada orang dewasa. Penderita DM Tipe 2 berisiko 25 kali lebih mudah mengalami kebutaan dibanding nondiabetes. Minimnya pengetahuan pasien mengenai gejala, tidak adekuatnya pelayanan kesehatan, dan masalah ekonomi merupakan faktor yang menyebabkan sulitnya penanganan retinopati diabetik. Kombinasi *curcumin* pada kunyit dan *epigallocatechin-3-gallate* (EGCC) pada daun teh hijau memiliki keunggulan sebagai terapi pencegahan diabetik retinopati. *Curcumin* adalah komponen utama kunyit, senyawa polifenol golongan flavonoid ini memiliki beragam khasiat sebagai antiinflamasi, antioxidant, antiangiogenik, dan antiproliferatif. EGCG merupakan komponen paling aktif yang ditemukan pada teh hijau dan memiliki efek antioxidant paling kuat. Senyawa aktif yang ada pada kedua tumbuhan tersebut memiliki efek yang spesifik dalam mencegah terjadinya diabetik retinopati. Beberapa mekanisme berlangsung dalam tingkat sel sehingga efek yang diperoleh lebih efisien. Senyawa aktif *curcumin* dan EGCG merupakan senyawa alami yang berasal dari tanaman sehingga tidak akan menimbulkan efek samping pada dosis normal. Penggunaan metode mikroenkapsulasi dalam mengemas ekstrak kunyit dan daun teh hijau akan membantu efektivitas kerja masing – masing zat aktif yang terkandung di dalam kedua tumbuhan tersebut. Zat aktif tersebut nantinya akan dikemas dalam bentuk butiran kecil yang penggunaannya dapat dikonsumsi langsung oleh penderita diabetes melitus tipe 2 sebagai terapi pencegahan diabetik retinopati.

Kata Kunci: Curcumin, DM Tipe 2, EGCC, Mikroenkapsulasi, Retinopati Diabetik

ABSTRACT

Diabetic retinopathy is a microvascular complication of type 2 diabetes mellitus (DM type 2) which is a major cause of blindness in adults. Patients with Type 2 diabetes are 25 times more likely to replace blindness than non-diabetics. The lack of patient knowledge about the symptom, inadequate health services, and economic problems are factors that cause difficulties in handling diabetic retinopathy. The combination of curcumin in turmeric and epigallocatechin-3-gallate (EGCC) on green tea leaves has an advantage as a preventative therapy for diabetic retinopathy. Curcumin is the main component of turmeric, the polyphenol compound of the flavonoid group has a variety of properties as anti-inflammatory, antioxidant, antiangiogenic, and antiproliferative. EGCG is the most active component found in green tea leaves and has the strongest antioxidant effect. The active compounds in both plants have specific effects on the use of diabetic retinopathy. Some of the ongoing results at the cellular level produced are obtained more efficiently. The active compound curcumin and EGCG are natural compositions needed from plants so that they will not cause side effects at normal doses. The use of microencapsulation method in packaging turmeric extract and green leaves will help each of them - support the active substances contained in both plants. This active substance will be packaged



in small granules that can be used directly by people with type 2 diabetes mellitus as a preventative therapy for diabetic retinopathy.

Keywords: Curcumin, Diabetic Retinopathy, DM Type 2, EGCC, Microencapsulation

PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan salah satunya penyakit yang dapat menimbulkan kerusakan organ mata. Komplikasi dari penyakit ini menyebabkan terjadinya diabetik retinopati dan tidak jarang berujung pada kebutaan. Diabetes melitus merupakan penyakit kronik degeneratif tersering dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi dan masih menjadi masalah besar bagi kesehatan dunia.^[1,3,6,7] Dikutip dari *Diabetes Care*, bahwa secara global, diabetes menyedot 12% biaya kesehatan di tahun 2010 di seluruh dunia. Sekitar 376 miliar US dolar habis untuk merawat pasien diabetes.^[2] Data dari WHO (*World Health Organization*) tahun 2014 menyebutkan bahwa terdapat sekitar 347 juta penderita diabetes melitus di seluruh dunia.^[1] Menurut *International Diabetes Federation* jumlah ini akan meningkat di tahun 2030 menjadi 638 juta.^[2] WHO (*World Health Organization*) melaporkan bahwa Indonesia berada di urutan ketujuh dengan jumlah penderita diabetes melitus terbanyak di dunia dan diprediksi penderitanya akan mencapai 21,3 juta di tahun 2030.^[3,4,6]

Retinopati diabetik adalah komplikasi mikrovaskular diabetes melitus yang menjadi penyebab utama kebutaan pada orang dewasa. Pasien diabetes memiliki risiko 25 kali lebih mudah mengalami kebutaan dibanding nondiabetes dan risiko ini meningkat sejalan dengan lamanya perjalanan penyakit diabetes tersebut.^[7] Beberapa penelitian epidemiologis di dunia melaporkan bahwa penderita retinopati diabetik akan meningkat dari 100,8 juta pada tahun 2010 menjadi 154,9 juta pada tahun 2030 dengan 30% diantaranya terancam mengalami kebutaan. *The DiabCare Asia 2008 Study* melaporkan bahwa 42% penderita diabetes melitus mengalami komplikasi retinopati,

dan 6,4% di antaranya merupakan retinopati diabetik proliferaif.^[3-4]

Minimnya pengetahuan pasien akan gejala dan komplikasi diabetes ke mata ditengarai menjadi penyebab terjadinya penyakit ini. Hal ini diperberat dengan tidak adekuatnya pelayanan dari praktisi kesehatan dalam memberi edukasi dan melakukan deteksi dini kepada pasien. Selain itu, masalah ekonomi merupakan alasan lain yang membuat penderita diabetes melitus jarang melakukan kontrol kesehatan. Seluruh masalah ini merupakan rangkaian yang saling berkaitan dan harus segera dicari solusinya. Pelayanan pemeriksaan mata untuk penyandang diabetes melitus di pelayanan primer yang terjangkau dari segi jarak dan dana oleh pasien golongan ekonomi lemah merupakan solusi yang sangat diperlukan untuk saat ini.^[4] Lebih lanjut, tindakan preventif terhadap diabetik retinopati sangat dibutuhkan untuk menghindari terjadinya kebutaan. Pengembangan terhadap terapi pencegahan merupakan solusi alternatif yang bisa diandalkan saat ini. Salah satunya adalah melalui pemanfaatan tanaman yang memiliki efikasi dalam menghambat terjadinya diabetik retinopati pada pasien dengan riwayat diabetes melitus tipe 2. Tidak hanya itu, teknologi dalam pengemasan zat aktif yang terkandung dalam tanaman tersebut juga perlu dikembangkan, sehingga target terapi yang diinginkan dapat tercapai. Kebutuhan akibat diabetik retinopati menjadi masalah kesehatan yang diwaspadai di dunia karena kebutaan akan menurunkan kualitas hidup dan produktivitas penderita yang akhirnya menimbulkan beban sosial masyarakat.^[3-4] Maka dari itu, sangat dibutuhkan suatu terobosan dalam pencegahan diabetik retinopati.



METODE

Jenis data yang diperoleh berupa data sekunder yang bersifat kualitatif maupun kuantitatif dengan bersumber dari berbagai referensi atau literatur yang relevan dengan topik permasalahan yang dibahas. Kriteria inklusi yang digunakan adalah artikel, jurnal, dan buku serta merupakan hasil penelitian atau pemaparan para ahli, sedangkan kriteria eksklusi adalah artikel yang berupa opini tanpa menyertakan nama penulis. Data diperoleh melalui internet, jurnal ilmiah, buku ajar dan berbagai sumber terpercaya seperti PubMed®, BMJ, NEJM, BMC, dan Google Scholar, dan jurnal-jurnal lain yang tercantum dalam daftar pustaka beserta referensi-referensi lainnya kami cari dengan kata kunci: DM Tipe 2, retinopati diabetik, curcumin, EGCC, dan mikroenkapsulasi. Penulisan karya ilmiah ini menggunakan metode studi pustaka yang didasarkan atas hasil studi terhadap berbagai literatur yang telah teruji validitasnya, berhubungan satu sama lain, relevan dengan kajian tulisan serta mendukung uraian atau analisis pembahasan. Setelah data yang diperlukan terkumpul, dilakukan pengolahan data dengan menyusun secara sistematis dan logis. Metode dasar yang digunakan dalam menyusun karya tulis ini yaitu metode eksposisi yang merupakan pemaparan dari suatu mekanisme, dengan tulisan yang bersifat deskriptif, menggambarkan tentang potensi mikroenkapsulasi kombinasi Curcumin pada Kunyit (*Curcuma Longa*) dan epigallocatechin-3-gallate (EGCG) pada daun teh hijau (*Camellia Sinensis*) sebagai inovasi terapi pencegahan diabetik retinopati pada penderita DM Tipe 2.

PEMBAHASAN

Patofisiologi dan Gejala Klinis Retinopati Diabetik

Kedaaan hiperglikemia yang berlangsung lama merupakan penyebab

utama terjadinya retinopati pada penderita diabetes melitus dan proses ini terjadi melalui beberapa jalur.^[7] Pertama, hiperglikemia kronik akan menyebabkan terjadinya akumulasi dari sorbitol, yaitu suatu senyawa gula dan alkohol yang terdapat di lensa dan saraf optik. Sorbitol adalah senyawa yang tidak dapat melewati membran basalis sehingga akan tertimbun di dalam sel dan menyebabkan peningkatan tekanan osmotik sel. Proses ini bisa merusak fungsi dari sel tersebut. Fruktosa yang dihasilkan dari sorbitol melalui jalur poliol dapat difosforilasi menjadi *fructose-3-phosphate* yang bisa didegradasi membentuk 3-deoxyglucosone, kedua senyawa tersebut merupakan *glycating agents* yang dapat memproduksi *advanced glycation endproducts* (AGEs). Proses *aberrant shift* dari ratio NADH/NAD⁺ oleh enzim sorbitol dehydrogenase (SDH) dapat menstimulasi oksidasi dari NADH yang bisa meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS).^[7,8] Kedua, hiperglikemia memicu terbentuknya *reactive oxygen species* (ROS) dan *advanced glycation endproducts* (AGEs). ROS dan AGEs merusak perisit dan endotel pembuluh darah serta merangsang pelepasan faktor vasoaktif seperti prostasiklin, *insulin-like growth factor-1* (IGF-1), dan endotelin yang akan memperparah kerusakan.^[7,8] Ketiga, hiperglikemia mengaktifasi transduksi sinyal intraseluler protein kinase C (PKC). *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan faktor pertumbuhan lain diaktivasi oleh PKC. VEGF menstimulasi ekspresi *intracellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) yang memicu terbentuknya ikatan antara leukosit dan endotel pembuluh darah. Ikatan tersebut menyebabkan kerusakan sawar darah retina, serta trombosis dan oklusi kapiler retina. Keseluruhan jalur tersebut menimbulkan gangguan sirkulasi, hipoksia, dan inflamasi pada retina. Hipoksia menyebabkan ekspresi faktor angiogenik yang berlebihan sehingga



merangsang pembentukan pembuluh darah baru yang memiliki kelemahan pada membran basalisnya, defisiensi taut kedap antar sel endotelnya, dan kekurangan jumlah perisit. Akibatnya, terjadi kebocoran protein plasma dan perdarahan di dalam retina dan vitreous.^[7,8]

Gejala klinis dari penderita retinopati diabetik meliputi gejala subjektif yang terdiri dari kesulitan membaca, penglihatan kabur, penglihatan tiba-tiba menurun pada satu mata, melihat lingkaran-lingkaran cahaya, dan melihat bintik gelap atau cahaya kelap-kelip. Gejala objektif meliputi adanya miroaneurisma, perdarahan berupa titik, garis, ataupun bercak, terdapat dilatasi pembuluh darah, ditemukan infiltrasi lipid ke dalam retina, terdapat pembuluh darah baru yang terletak di permukaan jaringan, dan edema retina yang sangat mengganggu ketajaman penglihatan.^[3,5]

Potensi Curcumin sebagai Inovasi dalam Pengembangan Terapi Pencegahan Diabetik Retinopati pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2

Kunyit (*Curcuma longa*) merupakan tanaman golongan rempah yang sering digunakan sebagai pewarna dan perasa makanan. Tanaman ini berasal dari famili *Zingiberaceae*, telah lama dikenal dan digunakan oleh masyarakat karena memiliki banyak manfaatnya untuk kesehatan dan mampu mengobati berbagai penyakit.^[9-12] Komposisi kimia yang terkandung dalam ekstrak kunyit adalah minyak atsiri 4,2-14%, minyak lemak 4,4-12,7% dan senyawa *curcuminoid* 60-70%.^[10] *Curcuminoid* terdiri atas campuran tiga komponen senyawa masing-masing dengan rasio kandungannya dalam *curcuminoid*, yaitu *curcumin* 75%, *demetoxycurcumin* (*curcumin* II) 16%, dan *bisdemethoxycurcumin* (*Curcumin* III) 8%.^[11] *Curcumin* adalah komponen utama yang terdapat dalam kunyit. Senyawa polifenol golongan flavonoid ini memiliki beragam khasiat, diantaranya sebagai

antiinflamasi, antioxidant, antiangiogenik, antiproliferatif.^[11,12] Beberapa potensi senyawa *curcumin* tersebut dapat dimanfaatkan dalam upaya pencegahan diabetik retinopati pada pasien diabetes melitus tipe 2.

Menilik dari seluruh rangkaian proses terjadinya diabetik retinopati, keadaan hiperglikemia adalah faktor utama pencetus terjadinya berbagai komplikasi. Peningkatan stress oksidatif terjadi ketika adanya ketidakseimbangan antara proses pembentukan dan penetralan terhadap radikal bebas. Hiperglikemia kronis adalah suatu kondisi yang memicu terjadinya peningkatan stress oksidatif.^[9] *Reactive oxygen species* (ROS) adalah molekul radikal bebas yang terbentuk dari reaksi enzimatis pada pasien diabetes melitus dan mampu memicu terjadinya proses kompleks yang berujung pada kerusakan dan kematian sel. Selain itu, proses glikasi non-enzimatik pada keadaan hiperglikemia terjadi melalui reaksi reduksi dari gula dan protein, lipid dan DNA yang pada akhirnya menghasilkan *advanced glycation end products* (AGEs). AGEs dapat merangsang pembentukan radikal bebas dan menghambat aktivitas beberapa enzim dan keutuhan DNA.^[13-16]

Curcumin merupakan senyawa polifenol golongan flavonoid yang mengandung senyawa fenolik dan mampu bertindak sebagai antioxidant. Antioxidant merupakan substansi yang diperlukan tubuh untuk mencegah kerusakan sel dengan cara melengkapkan kekurangan elektron yang dimiliki radikal bebas dan menghambat terjadinya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas yang dapat menimbulkan stres oksidatif. Senyawa fenolik yang dimiliki kurkumin berperan sebagai penangkap (*scavenger*) anion superoksida dan radikal hidroksi. Fenolik juga mendonorkan atom hidrogen ke radikal peroksida sehingga reaksi radikal rantai berhenti. Pemberian antioksidan berupa kurkumin dapat menetralsir radikal bebas yang dapat menimbulkan stres oksidatif.^[9]



Kondisi hiperglisolia (hiperglikemia intraselular) dapat meningkatkan sintesis *de novo* diasilgliserol (DAG) intraselular. DAG merupakan kunci dari proses aktivasi protein kinase C (PKC). Peningkatan PKC akan menginduksi berbagai proses seperti *differential synthesis* matriks ekstraselular, penurunan aktivitas fibrinolisis, terbentuknya faktor pertumbuhan seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *tumor necrosis factor* (TNF), disfungsi endotel, disfungsi leukosit yang dapat menyebabkan oklusi pembuluh darah, perubahan aliran vaskular di retina, perubahan sifat berbagai protein yang dapat memicu terbentuknya sitokin proinflamasi. *Curcumin* memiliki potensi sebagai anti-inflamasi. *Curcumin* memodulasi respon inflamasi dengan menurunkan aktivitas dari *cyclooxygenase2* (COX-2), *lypoxigenase* dan menginduksi enzim *nitric oxide synthase* (iNOS).^[9,15] *Curcumin* mampu menghambat produksi sitokin inflamasi seperti *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), berbagai interleukin (IL). Penghambatan COX-2 dicapai melalui penekanan aktivasi dari *nuclear factor kappa B* (NF- κ B) oleh curumin. NF- κ B merupakan faktor yang dapat merangsang transkripsi berbagai gen yang berkaitan dengan proses apoptosis.^[13-16] *Curcumin* dapat menghambat produksi sitokin dengan cara menurunkan regulasi dari protein *signalling* interselular seperti protein kinase C (PKC). Penghambatan regulasi PKC terjadi karena *curcumin* bersifat menghambat fosforilasi phosphatidylserine. Phosphatidylserine merupakan senyawa fosfolipid yang berperan dalam proses aktivasi PKC melalui jalur DAG.^[13-16] Jika aktivasi PKC dihambat maka mekanisme yang menimbulkan berbagai kerusakan di organ mata pun dapat dihindari.

Serangkaian proses yang berkaitan dengan patogenesis diabetik retinopati juga merangsang pembentukan faktor pertumbuhan seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF). VEGF

merangsang pembentukan pembuluh darah baru yang rapuh dan dapat menyebabkan perdarahan masif dan berujung pada penurunan penglihatan. Selain itu, pembuluh darah baru tersebut dapat mengalami fibrosis membentuk pita-pita yang dapat menarik retina dan menimbulkan ablasio retina, yaitu pelepasan retina akibat traksi progresif.^[7,14,16] Penghambatan IL-18 oleh *curcumin* sebagai anti-inflamasi menyebabkan inhibisi terhadap peningkatan level VEGF di retina. Faktor pertumbuhan lain yang memiliki efek angiogenesis adalah *Stromal cell-derived factor 1* (SDF-1) yang juga memainkan peranan penting dalam proses neovaskularisasi. *Curcumin* diketahui juga memiliki efek inhibisi terhadap SDF-1.^[16] Melalui serangkaian proses yang telah diuraikan diatas membuktikan bahwa *curcumin* memiliki efek sebagai antiangiogenesis. *Curcumin* juga dapat menurunkan kadar gula darah, meningkatkan status antioxidant dari sel β pankreas, dan merangsang aktivasi dari *peroxisome proliferator-activated receptor- γ* (PPAR- γ) yang berperan sebagai penghambat signal sel proinflamasi. PPAR- γ memiliki kemampuan dalam menghambat sejumlah marker proinflamasi seperti *plasma C-reactive protein* (CRP), IL-6, *monocyte chemotactic protein* (MCP-1), *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1), *soluble CD40ligand* (sCD40L), *endothelin-1* dan *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9).^[17] Efek ini berkaitan dengan proses *downregulation* NF- κ B dan penurunan produksi ROS. PPAR- γ dapat menstimulasi produksi *nitric oxide* (NO) yang dibentuk oleh *inducible NOS* (iNOS).^[17] Seluruh uraian di atas membuktikan bahwa *curcumin* memiliki potensi dalam menghambat serangkaian proses yang dapat menyebabkan terjadinya diabetik retinopati pada pasien diabetes melitus tipe 2.



Potensi EGCG sebagai Inovasi dalam Pengembangan Terapi Pencegahan Diabetic Retinopathy pada penderita Diabetes melitus Tipe 2

Selain kunyit, daun teh hijau juga mempunyai manfaat dalam pencegahan diabetik retinopati. Minuman yang digemari oleh hampir semua kalangan ini diketahui berasal dari negara tirai bambu Cina sejak ribuan tahun yang lalu. Kini tradisi meminum teh telah menjadi *life style* di berbagai belahan bumi.^[2,18] Teh menjadi minuman yang paling banyak disajikan di seluruh dunia dan dikonsumsi lebih dari dua pertiga populasi di seluruh dunia. Selain memiliki aroma dan rasa yang spesial, ternyata daun teh memiliki beragam manfaat bagi kesehatan tubuh kita, diantaranya sebagai antioxidant, antiinflamasi, mencegah *atherosclerosis*, menurunkan tekanan darah, dan sebagai hepatoprotektif.^[2,18-21] Penelitian terbaru yang dipublikasikan di *European Journal of Clinical Nutrition* membuat penelitian dengan membandingkan individu yang mengkonsumsi teh dalam dosis yang berbeda. Setelah percobaan tersebut dilakukan MRI dan ditemukan hasil bahwa individu yang mengkonsumsi teh dalam dosis yang lebih tinggi mengalami peningkatan aktivitas otak di area dorsolateral prefrontal cortex, yaitu area otak yang bertanggung jawab mengelola ingatan.^[2]

Ada berbagai jenis teh: teh hijau, teh hitam, dan teh oolong. Perbedaan ketiganya hanya pada proses pengolahan. Teh hijau dibuat tanpa proses fermentasi sama sekali sehingga kandungan antioksidannya tetap terjaga pada kadar yang tinggi. Semakin banyak daun teh yang difermentasikan, seperti pada teh hitam, maka semakin berkurang kandungan antioksidan dan semakin tinggi kandungan kafeinnya.^[18-19,21] Teh hijau memiliki antioksidan polifenol tertinggi dan kafein terendah, sebaliknya teh hitam memiliki kadar polifenol rendah dan kafein 2-3 kali lebih tinggi dibandingkan teh hijau. Senyawa polifenol yang

terkandung dalam teh hijau adalah *catechin*.^[19] Senyawa polifenol dapat berperan sebagai penangkap radikal bebas dengan kemampuan 100 kali lebih efektif dibandingkan vitamin C dan 25 kali lebih efektif dari vitamin E.^[20] Teh hijau mengandung enam komponen *catechin* utama yaitu *catechin*, *gallocatechin* (GC), *epicatechin* (EC), *epigallocatechin* (EGC), *epicatechin gallate* (ECG), dan *epigallocatechin-3-gallate* (EGCG). EGCG merupakan komponen paling aktif yang ditemukan pada teh hijau dan memiliki efek antioxidant paling kuat.^{2,18,21} Pada tulisan ini, penulis akan membahas peran EGCG dalam upaya pencegahan diabetik retinopati.

Neovaskularisasi merupakan proses pembentukan pembuluh darah baru dari *preexisting blood vessels*. Angiogenesis yang abnormal akan menyebabkan terjadinya masalah serius pada organ mata, seperti yang terjadi pada kasus diabetik retinopati. Proses angiogenesis terjadi oleh adanya rangsangan beberapa faktor pertumbuhan, seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *basic fibroblast growth factor* (bFGF), dan *platelet-derived growth factor* (PDGF).^[22] Salah satu proses yang terjadi pada diabetik retinopati adalah terjadinya kerusakan *blood-retinal barrier* (BRB). Lebih lanjut, proses ini akan menyebabkan kebocoran pembuluh darah, sehingga terjadi gangguan di retina seperti *diabetic macular edema*. BRB terdiri komponen luar, sel epitel pigmen retina, komponen dalam, dan sel endotel pembuluh darah retina. BRB berperan sentral dalam menjaga homeostatis di lingkungan retina.^[22]

Ekstraselular proteinase seperti *matrix metalloproteinases* (MMPs) memainkan peranan penting dalam proses angiogenesis ini. MMPs yang disekresikan oleh sel endotelial berperan dalam remodelling matriks ekstraselular. EGCG diketahui memiliki fungsi dalam menghambat proses inflamasi dan angiogenesis melalui inhibisi *tumor necrosis factor a* (TNF-a) and VEGF.



EGCG dapat menekan proses *oxygen-induced neovascularization* di retina.^[22] Suatu penelitian menemukan bahwa EGCG dapat menurunkan reseptor VEGF *phosphorylation* pada *human umbilical arterial endothelial cells* (HUAECs) dan menghambat MMP-2 and MMP-9 pada *human umbilical vein endothelial cells* (HUVECs). EGCG memiliki fungsi proteksi terhadap sel (*retinal pigment epithelium*) RPE dan (*retinal microvascular endothelial*) RME dari proses remodelling dan angiogenesis BRB yang diinduksi (*reactive oxygen species*) ROS melalui efek antioxidant dan antiangiogenesis yang dimilikinya.²² Beberapa peneliti juga telah mengembangkan mekanisme molekular EGCG dalam menghambat proses angiogenesis. EGCG menghambat angiogenesis melalui jalur inhibisi terhadap PI3K/AKT and MEK/ERK.²³ Proses ini berlangsung melalui aktivasi faktor transkripsi FOXO. Faktor transkripsi FOXO memainkan peranan penting dalam proses regulasi homeostatis jaringan seperti di pankreas dan ovarium dan penyakit kompleks seperti diabetes dan kanker. Sifat antioxidant yang dimiliki EGCG berfungsi untuk menangkap radikal bebas hidroksil (OH) sehingga tidak mengoksidasi protein, lemak, dan DNA dalam sel.^[23]

Sel *retinal pigment epithelium* (RPE) memiliki fungsi esensial dalam menjaga fungsi neural di retina. Sel RPE yang telah dewasa akan masuk dalam tahap G0 pada siklus sel. Pada kasus diabetik retinopati, sel RPE dapat kembali memasuki siklus sel dan menginisiasi proliferasi, migrasi dan sekresi matriks ekstraselular.^[24] Kerusakan dari *blood-retinal barrier* menyebabkan *expose* sel RPE terhadap beberapa faktor pertumbuhan yang merangsang aktivasi dari sel RPE itu sendiri. PDGF merupakan faktor pertumbuhan yang merangsang proliferasi dan migrasi sel RPE. EGCG memiliki kemampuan untuk menginhibisi secara tidak langsung proses migrasi dan adhesi

dari sel RPE. Proses inhibisi platelet-derived growth factor (PDGF) dilakukan EGCG melalui penekanan PI3K/Akt, ERK1/2, dan p38 *phosphorylation*.^[24]

Sel muller merupakan sel glial predominant yang terdapat di retina. Sel muller memiliki peranan penting dalam memelihara *blood retina barrier* (BRB). Sel ini memodulasi perangsangan dan transmisi dari neuron melalui pelepasan gliotransmitters dan substansi neuroaktif lainnya, *recycling* neurotransmitter dan pelepasan prekursor neurotransmitter.^[25] Glutamate merupakan neurotransmitter eksitator retina yang utama di sel fotoreseptor-bipolar-ganglion dan akan menjadi toksik bila dalam konsentrasi tinggi yang bisa menyebabkan degradasi sel-sel neuron. Penumpukan glutamate bisa terjadi karena gangguan *uptake* oleh sel glial, penurunan kapasitas retina untuk mengoksidasi glutamat menjadi alfa-ketoglutarat. Pengangkutan glutamat dari ruang ekstraselular merupakan tanggung jawab dari *glutamate transporters* GLAST.^[25] Jika sel muller terekspos oleh kadar gula yang tinggi dalam darah maka akan terjadi peningkatan ROS dan *glutamine synthetase*, tetapi akan terjadi penurunan level *glutathione*, *glutamate transporter* GLAST, dan *glutamate receptor*. Hal ini bisa meningkatkan resiko kerusakan sel-sel neuron. EGCG dapat memperbaiki *glutamate transporter*, *glutamate receptor*. EGCG bekerja melalui jalur cysteine yang dapat mencegah stres oksidatif. Efek neuroprotektif dari EGCG juga di mediasi oleh proses *reestablishment* dari *N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor*.^[25] Reseptor NMDA yang berlokasi di sinaps eksitatori berfungsi dalam regulasi aktifitas sejumlah antioxidant. Serangkaian proses diatas menunjukkan bahwa kandungan EGCG dalam daun teh hijau memiliki efek neuroprotektif pada retina.



Proses Ekstraksi dan Mikroenkapsulasi Kombinasi *Curcumin* dan EGCG

Tahapan ekstraksi

Ekstaksi merupakan proses penyarian dengan penarikan zat berkhasiat atau kandungan dari bahan baku obat, baik yang berasal dari tanaman obat maupun dari hewan. Proses ekstraksi menggunakan zat pelarut yang sesuai dan zat yang diinginkan dapat larut di dalam pelarut tersebut. Dengan dilakukannya proses ekstraksi maka akan diperoleh sari (hasil ekstrak) yang mengandung zat aktif berkhasiat obat tanpa adanya zat yang tidak diinginkan dan ampas dari bahan baku obat tersebut. Proses ekstraksi dari kunyit dan daun teh akan dilakukan terpisah yang akan menghasilkan bahan aktif, dalam hal ini adalah *curcumin* dan *epigallocatechin-3-gallate* (EGCG).^[26]

Tahapan ekstraksi mulai dari penyediaan bahan baku, dalam hal ini kunyit dan daun teh hijau, penghalusan ukuran serbuk bahan, penambahan bahan pelarut yang sesuai dan proses ekstraksi (maserasi/perkolasi/digestif), hasil ekstrak cair, proses destilasi, ekstrak kental/liquid kental. Ekstak dapat berupa sediaan kental, kering, ataupun cair yang dibuat dengan mengambil simplisia nabati atau hewani menurut cara yang cocok, diluar pengaruh cahaya matahari langsung. Cairan pengekstraksi yang digunakan adalah alkohol 70%. Hal ini dikarenakan banyak tumbuhan yang larut dalam alkohol. Keuntungan lain adalah alkohol tidak menyebabkan pembengkakan sel dan memperbaiki stabilitas bahan obat terlarut, sehingga akan menghasilkan bahan aktif yang optimal.^[26]

Tahapan Mikroenkapsulasi

Mikroenkapsulasi adalah teknologi untuk menyalut atau melapisi suatu zat inti dengan suatu lapisan dinding polimer sehingga menjadi partikel-partikel berukuran mikro. Bahan inti dapat berupa padatan, cair, dan gas. Mikroenkapsulasi yang terbentuk dapat berupa partikel tunggal atau bentuk agregat dan biasanya

memiliki rentang ukuran 5-5000 mikrometer.^[27-28] Komponen mikroenkapsulasi terdiri dari bahan inti, bahan penyalut, dan pelarut. Proses mikroenkapsulasi bertujuan melindungi zat inti dari pengaruh lingkungan, menutupi rasa dan bau tidak enak, menyatukan zat-zat yang tidak tersatukan secara fisika kimia, menurunkan sifat iritasi zat inti terhadap saluran cerna, mengatur pelepasan bahan inti, dan memperbaiki stabilitas bahan inti.^[27-28] Keuntungan dari proses mikroenkapsulasi ini adalah memungkinkan penggabungan dua senyawa aktif, zat aktif dapat terlindungi dari pengaruh luar karena adanya lapisan dinding polimer, stabilitas zat inti dapat terjaga sehingga bahan aktif dapat bertahan dalam jangka waktu yang lama.^[27-28]

Proses mikroenkapsulasi dari ekstrak kunyit dan daun teh hijau diawali dengan pencampuran ekstrak masing-masing bahan aktif. Dalam uraian ini penulis memilih metode semprot kering sebagai metode yang digunakan dalam proses mikroenkapsulasi *curcumin* dan *epigallocatechin-3-gallate* (EGCG). Metode semprot kering menggunakan kombinasi gom arab dan maltodekstrin sebagai material enkapsulasi.^[29] Campuran ekstrak kedua bahan aktif kemudian ditambahkan gom arab, air dan maltodekstrin. Kemudian dicampur dalam alat homogenizer dengan kecepatan 5000 rpm selama 5 menit dan disemprot kering (fan 2,25 meter/detik, pompa 5 rpm, deblocker medium, suhu inlet 200⁰c dan outlet 92⁰c).^[29] Kemudian mikroenkapsul digerus setelah proses penyemprotan, dilarutkan dalam metanol, diaduk dalam ultrasonik, dan disaring. Filtrat diukur serapannya dengan HPLC. Mikroenkapsul ditempatkan dalam ayakan dan mesin pengayak digetarkan dengan kecepatan 15 rpm selama 10 menit kemudian ditimbang. Mikroenkapsul dimasukkan moisture balance pada suhu 105⁰c. Kemudian mikroenkapsul disimpan pada suhu 25⁰c selama 28 hari.^[29]



Penggunaan metode mikroenkapsulasi dalam mengemas ekstrak kunyit dan daun teh hijau akan sangat membantu efektivitas kerja masing –masing zat aktif yang terkandung di dalam kedua tumbuhan tersebut. Dengan proses mikroenkapsulasi ini, zat aktif tersebut nantinya akan dikemas dalam bentuk butiran kecil yang penggunaannya dapat dikonsumsi langsung oleh penderita diabetes melitus tipe 2 sebagai terapi pencegahan diabetik retinopati.

Keunggulan Terapi Pencegahan Mikroenkapsulasi Kombinasi Curcumin dan Epigallocatechin-3-gallate (EGCG)

Kombinasi *curcumin* pada kunyit dan *epigallocatechin-3-gallate* pada daun teh memiliki keunggulan sebagai terapi pencegahan diabetik retinopati dibanding obat-obatan berbahan kimia lainnya. Senyawa aktif yang ada pada kedua tumbuhan tersebut memiliki efek yang spesifik dalam mencegah terjadinya diabetik retinopati. Beberapa mekanisme berlangsung dalam tingkat sel sehingga efek yang diperoleh lebih efisien. Senyawa aktif *curcumin* dan EGCG merupakan senyawa alami yang berasal dari tanaman sehingga tidak akan menimbulkan efek samping pada dosis normal. Di lain pihak obat paten yang biasa diberikan pada penanganan diabetes melitus tipe 2 merupakan bahan kimia buatan yang cenderung memiliki banyak efek samping dan toksis bagi tubuh. *Curcumin* terbukti dapat ditoleransi dengan baik oleh tubuh. Sebuah uji klinis membuktikan bahwa konsumsi 8000 mg *curcumin* per hari dalam 3 bulan tidak menunjukkan terjadinya toksisitas.^[30] Begitu juga dengan EGCG, sebuah penelitian dengan kontrol plasebo yang diacak pada sukarelawan sehat menunjukkan bahwa ekstrak teh hijau yang diberikan dengan dosis 800 mg per hari selama 4 minggu aman dan dapat ditoleransi dengan baik.³¹ Selain itu, kunyit dan daun teh adalah tanaman yang tidak sulit ditemukan di Indonesia. Kedua tanaman ini mudah

diperoleh dan terjangkau bagi masyarakat. Hal ini memudahkan masyarakat dalam memperoleh dan menggunakan kombinasi terapi tersebut.

KESIMPULAN DAN SARAN

Pemanfaatan tanaman sebagai obat untuk penderita diabetes melitus tipe 2 di Indonesia sebenarnya sudah cukup banyak berkembang di masyarakat. Meskipun demikian, efikasi dari setiap senyawa aktif yang dipercaya tersebut masih belum terjamin, baik dari segi efektifitasnya, keterjangkauannya, dosis terapeutiknya, maupun efek samping dan efek toksik yang diberikan. Di masa mendatang, para dokter dan ahli kesehatan khususnya di Indonesia, masih perlu melakukan penelitian mengenai potensi kunyit (*Curcuma longa*) dan daun teh hijau (*Camellia sinensis*) sebagai upaya dalam pencegahan diabetik retinopati pada pasien diabetes melitus tipe 2 sebab kedua tanaman tersebut merupakan tanaman yang sangat mudah ditemukan di negara kita ini. Selain itu, penting juga untuk mengembangkan teknik pengemasan zat aktif dari ekstrak yang terkandung dalam suatu tanaman. Di masa mendatang teknologi mikroenkapsulasi akan sangat berguna dalam meningkatkan kerja suatu zat aktif. Mikroenkapsulasi juga memungkinkan untuk mengkombinasi dua atau lebih zat aktif suatu tanaman. Dalam penanganan diabetes, kita perlu mengetahui bahwa penyakit ini sangat berbahaya dan apabila tidak ditatalaksana dan dikontrol dengan baik maka akan berujung kepada komplikasi seperti diabetik retinopati. Kita harus mengingat bahwa diabetik retinopati dapat berujung pada kebutaan yang akan mempengaruhi kualitas hidup penderitanya. Kebutuhan akan membuat pasien mengalami kecacatan, penurunan produktivitas, masalah psikososial yang secara tidak langsung menimbulkan kerugian sosial-ekonomi bagi penderitanya. Usaha dalam penanggulangan penyakit ini pun harus



dibarengi dengan pengetahuan yang lebih baik lagi dalam pencegahannya. Bagaimanapun juga pencegahan akan jauh lebih bermanfaat. Dengan memaksimalkan usaha dalam pencegahan komplikasi diabetes melitus tipe 2 maka kita akan meningkatkan kualitas hidup pasien tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] WHO. 2014. Diabetes. Diakses dari <http://www.who.int/en/>
- [2] Majalah FARMACIA. Vol XII No. 09. Edisi April 2014. Diakses dari <http://www.majalah-farmacia.com>
- [3] Sitompul, R., 2011. *Retinopati Diabetik*. Artikel Pengembangan Pendidikan Keprofesional Berkelanjutan IDI, J Indon Med Assoc, Volum: 61, Nomor: 8, Agustus 2011.
- [4] Nasution, K., 2011. *Deteksi Dini Retinopati Diabetik di Pelayanan Primer Indonesia, Mungkinkah?*. Editorial IDI, J Indon Med Assoc, Volum: 61, Nomor: 8, Agustus 2011.
- [5] Lubis, R.R., 2007. *Diabetik Retinopati*. Departemen Ilmu Penyakit Mata Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, RSUP H Adam Malik Medan, USU Repository.
- [6] Sari, N.M.S.A., Saraswati, M.R., n.d. *Prevalensi Retinopati Diabetika Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Poliklinik Penyakit Dalam RSUP Sanglah Denpasar*. Fakultas Kedokteran Universitas Udayana Divisi Endokrinologi dan Metabolik Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam.
- [7] Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III. Edisi V. 2009. Jakarta: Interna Publishing. P 1880-1895, 1942-1946. Edisi 6. 2012. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. P 1259-1270.
- [8] Tarr, M.J., Kaul, K., Chopra, M., et al, 2012. *Pathophysiology of Diabetic Retinopathy*. Hindawi Publishing Corporation, ISRN Ophthalmology, Volume 2013, Article ID 343560, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/343560>.
- [9] Fransiska, P.A., Winarso, D., Muwarni, S., n.d. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Curcuma Longa Terhadap Tinter Interleukin-6 (IL-6) Dan Gambaran Histologi Pankreas Pada Tikus (Rattus norvegicus) Model Diabetes Melitus Tipe 1*. Program Kedokteran Hewan Universitas Brawijaya Malang.
- [10] Simanjuntak, S., 2011. *Studi Kimia Dan Farmakologi Tanaman Kunyit (Curcuma longa) Sebagai Tumbuhan Obat Serbaguna*. Jurnal Kimia Mulawarman Volume 9 No. 1, November 2011 ISSN 1693-5616 Kimia F-MIPA Unmul.
- [11] Siajadi, Y., 2014. *Pemberian Ekstrak Etanol Kunyit (Curcuma longa) Mencegah Kenaikan Berat Badan Dan Lemak Abdominal Pada Tikus Wistar Jantan Yang Diberi Makanan Karbohidrat Tinggi Lemak*. Program Pasca Sarjana Universitas Udayana Denpasar 2014.
- [12] Winarsih, W., Wientarsih, I., Sulistyawati, N.P., et al, 2012. *Uji Toksisitas Akut Ekstrak Rimpang Kunyit pada Mencit: Kajian Histopatologis Lambung, Hati dan Ginjal*. Jurnal Veteriner Desember 2012 Vol. 13 No. 4: 402-409 ISSN : 1411 – 8327.
- [13] Balasubramanyam, M., Koteswari, A.A., Kumar, R.S., et al, 2003. *Curcumin-induced inhibition of cellular reactive oxygen species generation: Novel therapeutic implications*. J. Biosci. Vol. 28 No. 6 December 2003 715–721 Indian Academy of Sciences.
- [14] Kowluru, R.A., Kanwar, M., 2007. *Effects of curcumin on retinal oxidative stress and inflammation in diabetes*. Kresge Eye Institute, Wayne State University, Detroit, MI, USA Nutrition & Metabolism 2007.
- [15] Huynh, T.P., Mann, S.N., Mandal, N.A., 2013. *Botanical Compounds: Effects on Major Eye Diseases*. Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2013, Article ID 549174, 12 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/549174>.
- [16] Aldebasi, Y.H., Aly, S.M., Rahmani, A.H., 2013. *Therapeutic implications of curcumin in the prevention of diabetic*



- retinopathy via modulation of anti-oxidant activity and genetic pathways*. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol 2013;5(4):194-202 www.ijppp.org/ISSN:1944-8171/ IJPPP 1308001.
- [17] Pescosolido, N., giannotti, R., Plateroti, A.M., et al. 2014. *Curcumin: Therapeutical Potential in Ophthalmology*. Pescosolido N et al. Curcumin: Therapeutical Potential Planta Med 2014; 80: 249–254.
- [18] Zanzer, Y.C., 2011. *Studi Pengaruh Variasi Pemberian Kadar EGCG (Epigallocatechin-3-gallate) Teh Hijau Dalam Mengontrol Level Glukosa Plasma Darah Post-Prandial Pada Subjek Dewasa Muda Sehat*. Departemen Gizi Masyarakat Fakultas Ekologi Manusia Institut Pertanian Bogor 2011.
- [19] Silalahi, J., 2002. *Senyawa Polifenol Sebagai Komponen Aktif Yang Berkhasiat Dalam Teh*. Majalah Kedokteran Indonesia 52 No. 10.
- [20] University of Maryland Medical Center (UMMC). 2010. *Green Tea*. Available at <http://www.umm.edu/altmed/articles/green-tea-000255.htm>.
- [21] Himawan, S., 2008. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Teh Hijau (Camellia sinensis) Terhadap Kadar SGPT Tikus Putih (Rattus norvegicus) Yang Diinduksi Isoniazid*. Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta 2008.
- [22] Lee, H.S., Jun, J.H., Jung, E.H., et al, 2014. *Epigallocatechin-3-gallate Inhibits Ocular Neovascularization and Vascular Permeability in Human Retinal Pigment Epithelial and Human Retinal Microvascular Endothelial Cells via Suppression of MMP-9 and VEGF Activation*. *Molecules* 2014, 19, 12150-12172; doi:10.3390/molecules190812150 www.mdpi.com/journal/molecules.
- [23] Shankar, S., Chen, Q., Srivastava, R.K., 2008. *Inhibition of PI3K/AKT And MEK/ERK Pathways Act Synergistically To Enhance Antiangiogenic Effects of EGCG Through Activation Of FOXO Transcription Factor*. Journal of Molecular Signaling 2008, 3:7 <http://www.jmolecularsignaling.com/content/3/1/7>.
- [24] Chan, C.M., Hung, C.F., Huang, J.H., et al, 2009. *Effects of Epigallocatechin gallate on RPE Cell Migration And Adhesion*. *Molecular Vision* 2010; 16:586-595 <http://www.molvis.org/molvis/v16/a67>.
- [25] Silva, K.C., Faria, A.M., Rosales, M.A.B., et al, 2014. *Green Tea Is Neuroprotective in Diabetic Retinopathy*. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, February 2013, Vol. 54, No. 2 Copyright 2013 The Association for Research in Vision and Ophthalmology, Inc.
- [26] Asimas, 2007. *Mushroom Cultivation, Herbal And Food Industry*. www.asimas.co.id/faqslayanan.html.
- [27] Istiyani, K., 2008. *Mikroenkapsulasi Insulin*. Fakultas MIPA Universitas Indonesia 2008.
- [28] Agnihotri, N., Mishra, R., Goda, C., et al, 2012. *Microencapsulation – A Novel Approach in Drug Delivery: A Review*. *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2012; 2(1): 1-20.
- [29] Sugindro, Mardliyati, E., 2008. *Pembuatan Dan Mikroenkapsulasi Ekstrak Etanol Biji Jinten Hitam Pahit (Nigella sativa linn)*. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, Vol. V, No. 2, Agustus 2008, 57 – 66.
- [30] Chainani, W.N., 2003. *Safety And Anti-inflammatory Activity Of Curcumin: A Component Of Tumeric (Curcuma longa)*. *J Altern Complement Med* 2003, 9(1):161-168.
- [31] Sarma, D.N., Barrett, M.L., Chavez, M.L., Gardiner, P. 2008. *Safety of Green Tea Extracts: A Systematic Review by the US Pharmacopeia*. *Drug Safety*. Auckland. Vol. 31, Iss.6; pg. 469.