

BAB II

TINJUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teoritis

1. Diabetes Melitus Tipe 2

a. Definisi

Diabetes Melitus didefinisikan sebagai suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis dengan multi etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai akibat dari insufisiensi fungsi insulin. Insufisiensi insulin dapat disebabkan oleh gangguan produksi insulin oleh sel-sel beta Langerhans kelenjar pankreas atau disebabkan oleh kurang responsifnya sel-sel tubuh terhadap insulin (Depkes RI, 2008).

Diabetes Melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kinerja insulin atau kedua-duanya. Disamping dari resistensi insulin, Diabetes melitus juga merupakan penyakit dengan komponen stres oksidatif. Stress oksidatif adalah suatu keadaan yang ditandai oleh adanya ketidakseimbangan antara oksidan

dan antioksidan dalam tubuh. Munculnya stres oksidatif pada DM terjadi melalui tiga mekanisme, yakni glikasi nonenzimatik pada protein, jalur poliol sorbitol (aldosa reduktase), dan autooksidasi glukosa. Perubahan status oksidatif itu ditandai dengan perubahan aktivitas antioksidan endogen serta meningkatnya kerusakan biomolekul secara oksidatif (Ueno *et al.*, 2002)

b. Klasifikasi Diabetes Melitus

1) Diabetes Melitus tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 adalah diabetes yang disebabkan suatu proses autoimun yang melibatkan destruksi selektif sel β pankreas oleh limfosit T aktif, biasanya menyebabkan retensi insulin. Penyebab pasti serangan imun yang merusak diri sendiri masih belum jelas. Beberapa pasien memiliki kerentanan genetik untuk mengidap diabetes tipe 1. Faktor lingkungan juga berperan penting tetapi para peneliti belum mampu mengidentifikasi secara pasti penyebabnya (American Diabetes Association, 2012).

2) Diabetes Melitus tipe 2

Penyebab utama terjadinya diabetes tipe ini sangat bervariasi mulai dari dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai dengan dominan gangguan sekresi insulin bersama resistensi insulin, ditandai dengan

adanya sekresi insulin yang normal atau bahkan meningkat, tetapi terjadi penurunan kepekaan sel sasaran terhadap insulin 75% penderita DM tipe ini dengan obesitas dan baru diketahui setelah berumur 30 tahun. (Santoso, 2001).

3) Diabetes Melitus tipe lain

Dapat berupa defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, karena obat/zat kimia, infeksi, imunologi, sindrom genetik lain (Gustaviani, 2007).

4) Diabetes Melitus pada kehamilan

Merupakan diabetes yang timbul selama masa kehamilan karena pada kehamilan terjadi perubahan hormonal dan metabolik sehingga ditemukan jumlah atau fungsi insulin yang tidak optimal yang dapat menyebabkan terjadinya komplikasi yang meliputi preeklampsia, kematian ibu, abortus spontan, kelainan kongenital, prematuritas, dan kematian neonatal. DM gestasional meliputi 2-5 % dari seluruh diabetes (Arif *et al.*, 2001).

c. Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2

Pankreas adalah kelenjar penghasil insulin yang terletak di belakang lambung. Di dalamnya terdapat kumpulan sel yang berbentuk seperti pula dalam peta, sehingga disebut dengan pulau-pulau Langerhans pankreas. Pulau-pulau ini berisi sel alpha yang

menghasilkan hormon glukagon dan sel beta yang menghasilkan hormon insulin. Kedua hormon ini bekerja secara berlawanan, glukagon meningkatkan glukosa darah sedangkan insulin bekerja menurunkan kadar glukosa darah (Scheingart, 2006).

Insulin yang dihasilkan oleh sel beta pankreas dapat diibaratkan sebagai anak kunci yang dapat membuka pintu masuknya glukosa ke dalam sel. Dengan bantuan GLUT 4 yang ada pada membran sel maka insulin dapat menghantarkan glukosa masuk ke dalam sel. Kemudian di dalam sel tersebut glukosa di metabolisasikan menjadi ATP atau tenaga. Jika insulin tidak ada atau berjumlah sedikit, maka glukosa tidak akan masuk ke dalam sel dan akan terus berada di aliran darah yang akan mengakibatkan keadaan hiperglikemia (Sugondo, 2009).

Terdapat 2 masalah utama yang berhubungan dengan insulin, yaitu: resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin. Normalnya insulin akan terikat dengan reseptor khusus pada permukaan sel. Sebagai akibat terikatnya insulin dengan reseptor tersebut, terjadi suatu rangkaian reaksi dalam metabolisme glukosa di dalam sel. Resistensi insulin pada diabetes tipe II disertai dengan penurunan reaksi intrasel, dengan demikian insulin menjadi tidak efektif untuk menstimulasi pengambilan glukosa oleh jaringan. Untuk mengatasi resistensi insulin dan mencegah terbentuknya glukosa dalam darah harus terdapat peningkatan insulin yang disekresikan.

pada penderita toleransi glukosa terganggu, keadaan ini terjadi akibat sekresi insulin yang berlebihan dan kadar glukosa akan dipertahankan pada tingkat yang normal atau sedikit meningkat. Namun, jika sel-sel tidak mampu mengimbangi peningkatan kebutuhan akan insulin maka kadar glukosa akan meningkat dan terjadi diabetes tipe II (Sylvia, 2006).

Hiperglikemia akibat meningkatnya kebutuhan insulin akan memacu pertahanan antioksidan dan sistem perbaikan seluler akan terangsang sebagai respons tantangan oksidatif. Sumber stres oksidatif yang terjadi berasal dari peningkatan produksi radikal bebas akibat autooksidasi glukosa, penurunan konsentrasi antioksidan berat molekul rendah di jaringan, dan gangguan aktivitas pertahanan antioksidan enzimatik. Kemaknaan stres oksidatif pada patologi penyakit sering tidak tentu. Kerusakan oksidatif tersebut terjadi melalui beberapa mekanisme yaitu glikasi nonenzimatik pada protein (reaksi maillard), jalur poliol sorbitol dan autooksidasi glukosa. Dengan demikian stres oksidatif dan gangguan pertahanan antioksidan merupakan keistimewaan diabetes melitus yang terjadi sejak awal penyakit. Di samping itu, stres oksidatif juga memiliki kontribusi pada perburukan dan perkembangan kejadian komplikasi (Nuttal *et al.*, 1999; Setiawan & Suhartono, 2005).

d. Penatalaksanaan Diabetes

Penatalaksanaan DM terdiri dari terapi non farmakologis yang meliputi perubahan gaya hidup dengan meningkatkan aktivitas jasmani dan pengaturan pola diet, serta terapi farmakologis berupa pemberian obat antidiabetes oral dan atau injeksi insulin. Terapi farmakologis ini sebaiknya dipilih apabila terapi nonfarmakologis telah dilakukan tetapi tidak dapat mengendalikan kadar glukosa darah sebagaimana yang diharapkan (Yunir dan Soebardi, 2007).

2. Daun Kersen

a. Definisi

Kersen merupakan tanaman buah tropis yang mudah dijumpai dan termasuk dalam famili *Elaeocarpaceae*. Kersen berkhasiat sebagai antioksidan, obat sakit kuning, memelihara kesehatan hati dan ginjal, mencegah kanker, dan meningkatkan kebugaran tubuh. Nama tanaman kersen di beberapa negara antara lain: kerukup siam (Malaysia); Jamaican cherry (Inggris) dan kersen/talok dalam bahasa Indonesia (Sentra IPTEK net, 2005).

Deskripsi tanaman kersen berperawakan pohon kecil yang selalu hijau, tingginya 3-12 m. Percabangannya mendatar, menggantung ke arah ujung, berbulu halus-halus. Daunnya tunggal, berbentuk bulat telur sampai berbentuk lanset, berukuran (4-14) cm x (1-4) cm, dengan pangkal lembaran daun yang nyata tidak

simetris, tepi daun bergerigi, lembaran daun bagian bawah berbulu kelabu. Bunga-bunga (1-3-5) kuntum terletak pada satu berkas yang letaknya supra-aksilar dari daun, bersifat hermafrodit. Buahnya bertipe buah buni, berwarna merah kusam, berdiameter 15 mm, berisi beberapa ribu biji yang kecil, terkubur dalam daging buah yang lembut (Sentra IPTEK net, 2005).



Gambar 1. Daun Kersen (Sentra IPTEK net, 2005).

Tanaman kersen memiliki kedudukan taksonomi sebagai berikut :

Kerajaan : *Plantae* (Tumbuhan)

Divisi : *Spermatophyta* (Tumbuhan biji)

Anak Divisi : *Angiospermae* (Tumbuhan biji tertutup)

Kelas : *Dicotyledoneae* (Tumbuhan biji belah/ dikotil)

Anak Kelas : *Dialypetalae*

Bangsa : *Malvales / Columniferae*

Suku : *Elaeocarpaceae*

Genus : *Muntingia*

Spesies : *Muntingia calabura L.*

b. Kandungan Kimia

Daun kersen mengandung kelompok senyawa atau lignan antara lain flavonoid, tannin, triterpene, saponin, dan polifenol yang menunjukkan aktivitas antioksidatif. Secara kualitatif diketahui bahwa senyawa yang dominan dalam daun talok adalah flavonoid (Zakaria *et al.*, 2007).

Flavonoid adalah suatu kelompok senyawa fenol yang terbesar ditemukan di alam. Senyawa-senyawa ini merupakan zat warna merah, ungu, dan biru, dan sebagian zat warna kuning yang ditemukan dalam tumbuh-tumbuhan. Flavonoid mempunyai kerangka dasar karbon yang terdiri dari 15 atom karbon, dimana dua cincin benzene (C₆) terikat pada suatu rantai propan (C₃) sehingga membentuk suatu susunan C₆-C₃-C₆. Susunan ini dapat menghasilkan tiga jenis struktur, yakni 1,3-diarilpropan atau neoflavonoid. Senyawa-senyawa flavonoid terdiri dari beberapa jenis tergantung pada tingkat oksidasi dari rantai propane dari sistem 1,3-diarilpropana. Flavon, flavonol dan antosianidin adalah jenis yang banyak ditemukan di alam sehingga sering disebut sebagai flavonoida utama. Banyaknya senyawa flavonoida ini disebabkan oleh berbagai tingkat hidroksilasi, alkoksilasi atau glikosilasi dari struktur tersebut (Daniel, 2010 ; Redha, 2010).

Mekanisme flavanoid pada dasarnya yaitu mengikat radikal bebas dan berhubungan langsung dengan peroksidasi lipid. Pada

beberapa penelitian, flavanoid juga mempunyai mekanisme oksida nitrat endotel dan aktivitas oksidasi NADPH. Dalam keadaan diabetes melitus tipe 2, flavanoid mempunyai pengaruh pada jalur pengembangan diabetes melitus tipe 2 yaitu meningkatkan fungsi endotel dan meningkatkan sensitivitas insulin (Wedick *et al.*, 2012). Flavanoid juga memiliki kemampuan untuk menghilangkan dan secara efektif berpengaruh pada pengoksidasi yang merusak (Heinrich, 2009).

c. Manfaat Daun kersen

1) Melindungi fungsi otot jantung

2) Anti septik

Daun kersen juga bermanfaat sebagai antiseptic karena mengandung senyawa saponin, tannin, dan flavonoid sehingga dapat membunuh mikroba bakteri, antara lain *K. Rhizophila*, *C. Diphtheriae*, *P. Vulgaris*, *S. Aureus*, dan *S. Epidemidis*.

3) Anti Tumor

Kandungan senyawa flavanoid dalam daun kersen terbukti dapat menghambat pertumbuhan sel-sel tumor sehingga ramuan ini dapat digunakan sebagai anti tumor.

4) Khasiat daun kersen untuk diabetes

Daun kersen diyakini bisa berkhasiat untuk menurunkan kadar gula bagi penderita diabetes. Hal itu karena daun ini mengandung senyawa kimia saponin dan flavanoid yang

berfungsi sebagai antioksidan yang dapat mensekresi hormone insulin yang bekerja untuk metabolisme gula (Andareto, 2015).

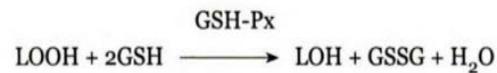
3. Enzim Glutation Peroksidase (GPx)

a. Definisi

Glutation peroksidase adalah enzim antioksidan yang mengandung selenium (Se) pada sisi aktifnya dan salah satu cara yang digunakan oleh tubuh untuk melindungi diri dari kerusakan oksidatif. Glutation peroksidase adalah enzim intraseluler yang terdispersi dalam sitoplasma, namun aktivitasnya juga ditemukan di dalam mitokondria (Beckman *et al.*, 2001).

b. Mekanisme

Enzim ini mengkatalisis reduksi hidrogen peroksida dan peroksida lemak (LOOH) oleh glutation (γ -glutamil-sisteinilglisin) gugus sulfhidril pada glutation (GSH) berfungsi sebagai donor elektron dan dioksidasi menjadi bentuk disulfida (GSSG) selama reaksi tersebut. Sel memiliki dua Glutation Peroksidase, salah satunya memerlukan selenium untuk aktivitasnya dan bekerja terutama dengan hidroperoksidase organik misalnya zat yang dihasilkan selama peroksidasi lemak di membran dan kemudian memusnahkan H₂O₂ (Winarsi, 2007).



Gambar 2. Mekanisme Enzim Glutation peroksidase

(Winarsi, 2007).

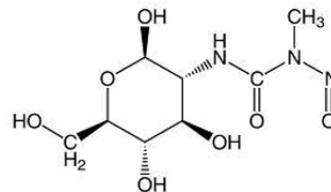
Glutation dalam bentuk tereduksi (GSH) terdapat dalam plasma manusia, intraseluler, dengan kemampuan sebagai antioksidan untuk menghambat radikal bebas dengan fungsi secara umum sebagai buffer redoks, dan kofaktor enzim GPX. Bukti terbaru mengungkapkan bahwa GSH berperan penting pada diabetes melitus. Perubahan terhadap rasio GSH tereduksi/teroksidasi (GSH/GSSG) mempengaruhi respons sel beta terhadap glukosa dan perbaikan aksi insulin, serta menurunkan aktivitas enzim GPX (Barbagallo *et al*., 1999; Kowluru, 2001).

4. Streptozotocin , Nicotinamide dan Methformin

a. Streptozotocin

Streptozotocin memiliki rumus kimia (2-deoxy-2(3-(methyl-3 nitrosoureido)-D-glucopyranose)) disintesis oleh *Streptomyces acrhomogenes* (Szkudelski, 2001) dan sering digunakan sebagai induksi insulin-dependent dan non-insulin-dependent diabetes melitus (IDDM dan NIDDM) pada hewan uji karena selektif merusak sel β pankreas (Pathak *et al* ; 2008).

Streptozotocin bekerja langsung pada sel β pankreas, dengan aksi sitotoksiknya dimediasi oleh reactive oxygen species (ROS) sehingga dapat digunakan sebagai induksi DM. Streptozotocin masuk ke sel β pankreas melalui glucose transporter (GLUT2) dan akan menyebabkan alkilasi DNA. Alkilasi atau masuknya gugus metil dari STZ ke dalam molekul DNA ini akan menyebabkan kerusakan fragmentasi DNA (Elsner *et al* ; 2000). Protein glycosylation diduga sebagai faktor kerusakan yang utama (Akbarzadeh, 2007).



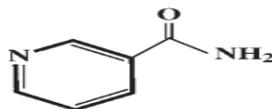
Gambar 3. Struktur kimia Streptozotocin (Lenzen, 2008)

b. Nicotinamide

Nicotinamide (juga dikenal sebagai niacinamide) merupakan bentuk aktif dari vitamin B3. Asam Nikotinat (juga dikenal sebagai niacin) diubah menjadi nicotinamida di dalam tubuh. Nicotinamide merupakan prekursor dari NAD dan NADP, yang mana berfungsi sebagai koenzim berbagai macam reaksi tubuh termasuk formasi ATP. Niacin dan nicotinamide dianggap berperan sebagai vitamin tetapi memiliki efek farmakologis

yang berbeda. Tidak seperti nicotinamide, niacin menurunkan kolesterol, menyebabkan vasodilatasi, kulit memerah, sakit kepala, dan hipotensi. Sedangkan, Nicotinamide mempunyai fungsi neuro-protective dan antioksidan (Rofle, 2014).

Pemberian nicotinamide berfungsi untuk mempertahankan sensitivitas sel β pankreas, sehingga tidak menimbulkan toksisitas berlebih yang disebabkan oleh streptozotocin. Streptozotocin masuk ke sel β pankreas melalui glucose transporter (GLUT2) dan akan menyebabkan alkilasi DNA. Alkilasi atau masuknya gugus metil dari STZ ke dalam molekul DNA ini akan menyebabkan kerusakan fragmentasi DNA. Niacinamide yang merupakan prekursor langsung dari NAD dan sebagai inhibitor poly ADP ribose, akan menghambat kerusakan fragmentasi DNA berlebih yang dapat menyebabkan hepatotoksik (Katrina & Charles, 2008).



Gambar 4. Struktur kimia Nicotinamide (Szkudelski, 2012)

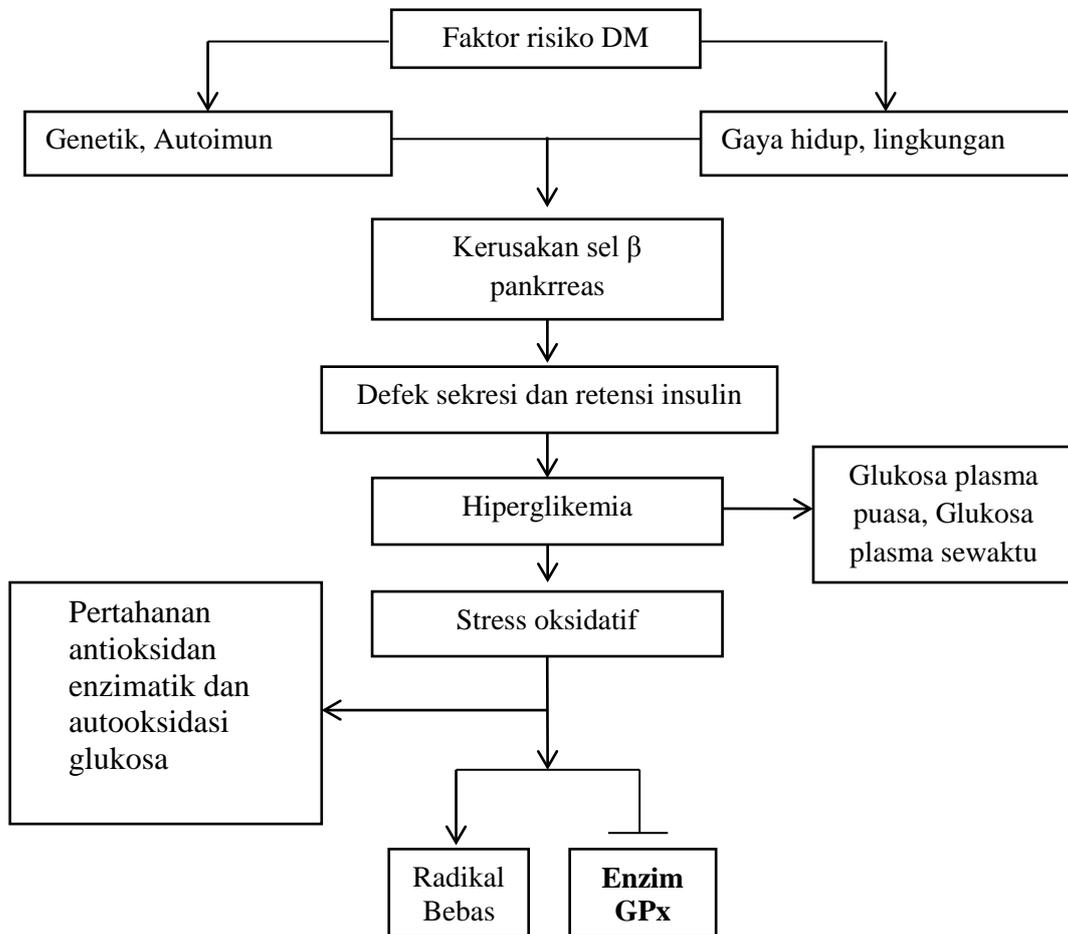
c. Metformin

Biguanida ditemukan pada awal tahun 1959, tergolong ke dalam senyawa antidiabetes dan merupakan obat antidiabetik

oral yang tidak menstimulasi pelepasan insulin serta tidak menurunkan kadar gula darah pada orang normal, di samping itu zat ini juga menekan nafsu makan (efek anoreksan) sehingga tidak meningkatkan berat badan, sangat cocok jika diberikan pada pasien DM yang mengalami obesitas ($BMI > 27$) karena biasanya terdapat resistensi insulin yang tinggi. Kira-kira 80% dari semua pasien DM tipe 2 terlalu gemuk dengan kadar gula tinggi, sampai dengan 17-22 mmol/l ($=300-400$ mg/100 ml). Biguanida berdaya mempengaruhi kerentanan sel bagi insulin (Tjay *et al* ; 2002).

Metformin merupakan derivat-dimetil dari kelompok biguanida yang berkhasiat memperbaiki sensitivitas insulin, terutama menghambat pembentukan glukosa dalam hati, serta menurunkan kolesterol-LDL dan trigliserida (U.K. Prospective Diabetes study, 1998). Resorpsinya dari usus tidak lengkap, BA-nya 50-60%, PP-nya rendah. Praktis tidak dimetabolisir dan diekskresikan utuh lewat kemih. Plasma $t_{1/2}$ -nya 3-6 jam (Tjay dan Rahardja, 2002).

B. Kerangka Teori



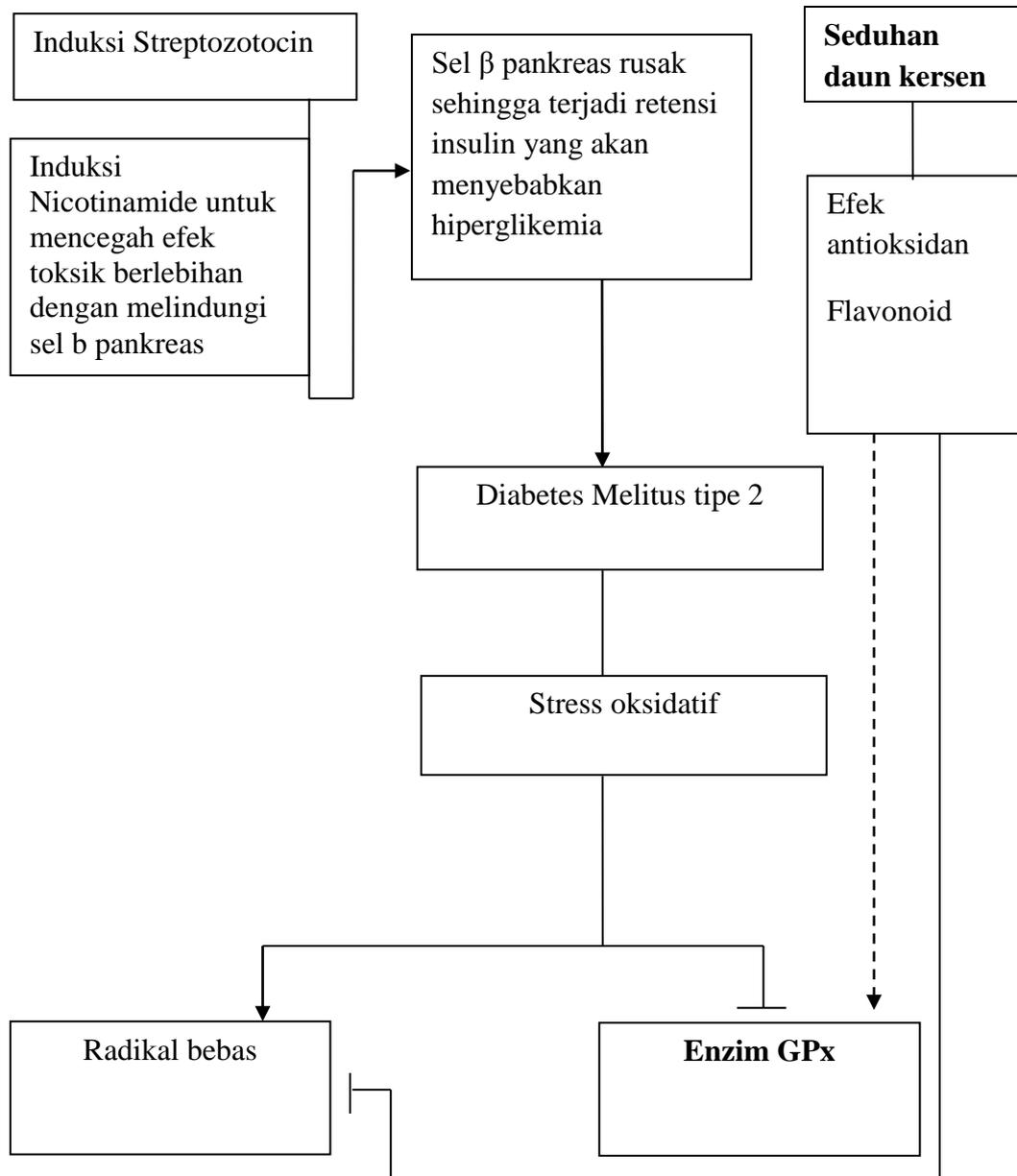
Gambar 5. Kerangka Teori

keterangan :

—| : menghambat / menurunkan

→ : memacu

C. Kerangka Konsep



Gambar 6.Kerangka konsep

keterangan :

- | : menghambat / menurunkan
- > : memacu
- - - -> : meningkatkan

D. Hipotesis

Berdasarkan rumusan masalah, hipotesis penelitian ini adalah :

Seduhan daun kersen (*Muntingia calabura L.*) efektif terhadap peningkatan kadar enzim endogen glutathion peroksidase (GPx) pada tikus diabetes melitus yang diinduksi Streptozotocin –Nicotinamide (STZ-NA).