

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Teoritis**

##### **1. Diabetes melitus**

###### **a. Definisi**

Diabetes melitus atau kencing manis adalah suatu gangguan kesehatan berupa kumpulan gejala yang timbul pada seseorang yang disebabkan oleh peningkatan kadar gula dalam darah akibat kekurangan insulin ataupun resistensi insulin dan gangguan metabolik pada umumnya. Pada perjalanannya, penyakit diabetes akan menimbulkan berbagai komplikasi baik yang akut maupun yang kronis atau menahun apabila tidak dikendalikan dengan baik. Diabetes merupakan salah satu penyakit degeneratif yang tidak dapat disembuhkan tetapi dapat dikendalikan atau dikelola, artinya apabila seseorang sudah didiagnosis DM, maka seumur hidupnya akan bergaul dengannya (Isniati, 2007).

###### **b. Patogenesis**

Patogenesis DM tipe 2 terdapat beberapa keadaan yang berperan yaitu resistensi insulin dan disfungsi sel  $\beta$ -pankreas. Resistensi insulin adalah keadaan dimana insulin tidak dapat bekerja optimal pada sel-sel targetnya seperti sel otot, sel lemak dan sel hepar. Keadaan resistensi terhadap efek insulin

menyebabkan sel  $\beta$ -pankreas mensekresi insulin dalam kuantitas yang lebih besar untuk mempertahankan homeostasis glukosa darah, sehingga terjadi hiperinsulinemia kompensatorik untuk mempertahankan keadaan euglikemia. Pada fase tertentu dari perjalanan penyakit DM tipe 2, kadar glukosa darah mulai meningkat walaupun dikompensasi dengan hiperinsulinemia, di samping itu juga terjadi peningkatan asam lemak bebas dalam darah (Isnati, 2007).

Saat keadaan glukotoksisitas dan lipotoksisitas akibat kekurangan insulin relatif (walaupun telah dikompensasi dengan hiperinsulinemia) mengakibatkan sel  $\beta$ -pankreas mengalami disfungsi dan terjadilah gangguan metabolisme glukosa berupa glukosa puasa terganggu, gangguan toleransi glukosa dan akhirnya menjadi DM tipe 2 (Isnati, 2007)

Terjadi pelepasan insulin yang normal ataupun meningkat pada DM Tipe 2, tetapi organ target memiliki sensitivitas yang berkurang terhadap insulin. Ketidak seimbangan konsentrasi antara suplai dan pengeluaran energi meningkatkan konsentrasi asam lemak di dalam darah. Hal ini selanjutnya akan menurunkan penggunaan glukosa di otot dan jaringan lemak. Akibatnya terjadi resistensi insulin yang memaksa untuk meningkatkan pelepasan insulin. Akibat regulasi menurun pada reseptor, resistensi insulin semakin meningkat. Penyebab yang

lebih penting adalah adanya disposisi genetik yang menurunkan sensitifitas insulin. Penurunan sensitifitas insulin terutama mempengaruhi efek insulin pada metabolisme glukosa, sedangkan pengaruhnya pada metabolisme lemak dan protein tetap dipertahankan dengan baik. Jadi DM tipe 2 cenderung menyebabkan hiperglikemi berat tanpa disertai gangguan metabolisme lemak (ketoasidosis). Defisiensi insulin relatif dapat juga disebabkan oleh autoantibodi terhadap reseptor atau insulin, serta oleh kelainan yang sangat jarang pada biosintesis insulin, reseptor insulin, atau transmisi intrasel (Isnati, 2007).

**c. Patofisiologi**

Terdapat dua masalah utama yang berhubungan dengan insulin pada diabetes tipe II, 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 didalam sel. Resistensi insulin pada diabetes tipe II disertai dengan penurunan reaksi intrasel ini. 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 jumlah insulin yang disekresikan.

Toleransi glukosa terganggu pada diabetes tipe II, keadaan ini terjadi akibat sekresi insulin yang berlebihan dan kadar glukosa akan dipertahankan pada tingkat yang normal/sedikit meningkat. Namun demikian, jika sel – sel beta tidak mampu mengimbangi peningkatan kebutuhan akan insulin, maka kadar glukosa akan meningkat dan terjadi diabetes melitus tipe II. Meskipun terjadi gangguan sekresi insulin yang merupakan ciri khas diabetes melitus tipe II, namun masih terdapat insulin dengan jumlah yang adekuat untuk mencegah pemecahan lemak dan produksi badan keton yang menyertainya. Karena itu, ketoasidosis diabetik tidak terjadi pada diabetes tipe II.

**d. Etiologi**

Penyebab-penyebab tertentu yang berhubungan dengan proses terjadinya diabetes melitus tipe II menurut Guyton & Hall (2002), yaitu:

1. Usia (resistensi insulin cenderung meningkat pada usia diatas 65 tahun)
2. Obesitas
3. Riwayat keluarga

**e. Faktor Resiko**

Menurut Ehsa (2010) faktor-faktor resiko tertentu yang berhubungan dengan proses terjadinya diabetes melitus tipe II dibagi menjadi dua, yaitu :

1. Faktor resiko yang tidak dapat diubah

- a) Riwayat keluarga diabetes seorang anak dapat diwarisi gen penyebab diabetes melitus orang tua. Biasanya, seseorang yang menderita diabetes melitus mempunyai anggota keluarga yang juga terkena penyakit tersebut.
- b) Ras atau latar belakang etnis resiko diabetes melitus tipe II lebih besar pada hispanik, kulit hitam, penduduk asli Amerika, dan Asia
- c) Riwayat diabetes pada kehamilan mendapatkan diabetes selama kehamilan atau melahirkan bayi lebih dari 4,5 kg dapat meningkatkan risiko diabetes melitus tipe II.

2. Faktor resiko yang dapat diubah

- a) Usia resistensi insulin cenderung meningkat pada usia diatas 65 tahun

- b) Pola makan makan secara berlebihan dan melebihi jumlah kadar kalori yang dibutuhkan oleh tubuh dapat memicu timbulnya diabetes melitus tipe II, hal ini pankreas mempunyai kapasitas disebabkan jumlah/kadar insulin oleh sel maksimum untuk disekresikan. Oleh karena itu, mengonsumsi makanan secara berlebihan dan tidak diimbangi oleh sekresi insulin dalam jumlah memadai dapat menyebabkan kadar gula dalam darah meningkat dan menyebabkan diabetes melitus
- c) Gaya hidup makanan cepat saji dan olah raga tidak teratur merupakan salah satu gaya hidup di jaman sekarang yang dapat memicu terjadinya diabetes melitus tipe II
- d) Obesitas seseorang dikatakan obesitas apabila indeks massa tubuh (BMI) lebih besar dari 25. HDL (kadar kolesterol baik) di bawah 35 mg/dl dan / atau tingkat trigliserida lebih dari 250 mg/dL dapat meningkatkan resiko diabetes melitus tipe II
- e) Hipertensi tekanan darah  $> 140/90$  mmHg dapat menimbulkan resiko diabetes melitus tipe II
- f) Bahan-bahan kimia dan obat-obatan
- g) Penyakit dan infeksi pada pankreas

h) Dislipidemia adalah keadaan yang ditandai dengan kenaikan kadar lemak darah (Trigliserida  $> 250$  mg/dl). Terdapat hubungan antara kenaikan plasma insulin dengan rendahnya HDL ( $< 35$  mg/dl) sering didapat pada pasien diabetes.

**f. Prevalensi**

Peningkatan prevalensi DM di dunia lebih menonjol perkembangannya di negara berkembang dibandingkan dengan negara maju. Menurut data Organisasi Kesehatan Dunia World Health Organization (WHO), dunia didiami oleh 171 juta diabetisi pada tahun 2000 dan akan meningkat dua kali lipat menjadi 366 juta diabetisi pada tahun 2030.

WHO juga memprediksi Indonesia, bahwa akan ada kenaikan prevalensi DM di Indonesia dari 8,4 juta diabetisi pada tahun 2000, 14 juta diabetisi pada tahun 2006, dan akan meningkat menjadi sekitar 21,3 juta diabetisi pada tahun 2030. Artinya akan terjadi kenaikan tiga kali lipat dalam waktu 30 tahun. Hal ini akan menjadikan Indonesia menempati urutan ke empat dunia setelah Amerika Serikat, China, dan India dalam masalah diabetes (Aprianti, dkk, 2009).

Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007 menunjukkan bahwa secara nasional, prevalensi DM

berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan dan gejala adalah 1,1%. Prevalensi nasional DM berdasarkan hasil pengukuran gula darah pada penduduk umur >15 tahun yang bertempat tinggal di perkotaan adalah 5,7%, dan provinsi Jawa Tengah mempunyai prevalensi DM di atas prevalensi nasional (Aprianti, dkk, 2009).

Berdasarkan Profil Kesehatan Provinsi Jawa Tengah tahun 2012, prevalensi DM yang tergantung insulin (DM tipe 1) di Provinsi Jawa Tengah pada tahun 2012 adalah sebesar 0,06%, mengalami penurunan bila dibandingkan dengan prevalensi tahun 2011 sebesar 0,09%. Prevalensi kasus DM tidak tergantung insulin (DM tipe 2) juga mengalami penurunan dari tahun 2011 ke tahun 2012, dimana pada tahun 2011 sebesar 0,63% menjadi 0,55% pada tahun 2012. (Aprianti, dkk, 2009).

Di Kabupaten Batang, pada tahun 2011 penyakit DM merupakan penyakit tidak menular dengan jumlah kasus tertinggi kedua setelah hipertensi esensial, sedangkan pada tahun 2012 penyakit DM merupakan penyakit tidak menular urutan keempat setelah hipertensi esensial, kecelakaan lalu lintas, dan asma bronkiale. Penyakit DM selalu masuk dalam sepuluh besar penyakit tidak menular. Berdasarkan Laporan Tahunan Kasus Penyakit Tidak Menular Dinas Kesehatan Kabupaten Batang pada tahun 2011 kasus DM sebesar 3.540

kasus, tahun 2012 kasus DM mengalami penurunan menjadi 1.427 kasus, dan pada tahun 2013 kasus DM mengalami peningkatan dari tahun 2012 menjadi 2.118 kasus.

**g. Komplikasi**

1. Komplikasi akut

- a) Ketoasidosis diabetik adalah keadaan dekompensasi kekacauan metabolik yang ditandai oleh trias, terutama diakibatkan oleh defisiensi insulin absolut atau insulin relatif.
- b) Hipoglikemi adalah penurunan kadar glukosa dalam darah. Biasanya disebabkan peningkatan kadar insulin yang kurang tepat atau asupan karbohidrat kurang.
- c) Hiperglikemia hiperosmolar non ketotik adalah suatu dekompensasi metabolik pada pasien diabetes tanpa disertai adanya ketosis. Gejalanya pada dehidrasi berat, tanpa hiperglikemia berat dan gangguan neurologis.

2. Komplikasi kronis

1. Mikroangiopati

- a) Retinopati diabetikum disebabkan karena kerusakan pembuluh darah retina. Faktor terjadinya retinopati diabetikum : lamanya menderita diabetes, umur penderita, kontrol gula darah, faktor sistematik

(hipertensi, kehamilan).

- b) Nefropati diabetikum yang ditandai dengan ditemukannya kadar protein yang tinggi dalam urin yang disebabkan adanya kerusakan pada glomerulus. Nefropati diabetikum merupakan faktor resiko dari gagal ginjal kronik.
- c) Neuropati diabetikum biasanya ditandai dengan hilangnya reflex. Selain itu juga bisa terjadi poliradikulopati diabetikum yang merupakan suatu sindrom yang ditandai dengan gangguan pada satu atau lebih akar saraf dan dapat disertai dengan kelemahan motorik, biasanya dalam waktu 6-12 bulan.

## 2. Makroangiopati

- a) Penyakit jantung koroner dimana diawali dari berbagai bentuk dislipidemia, hipertrigliseridemia dan penurunan kadar HDL. Pada DM sendiri tidak meningkatkan kadar LDL, namun sedikit kadar LDL pada DM tipe II sangat bersifat atherogeni karena mudah mengalami glikalisasi dan oksidasi.
- b) Kaki Diabetik terdapat 4 faktor utama yang berperan pada kejadian kaki Diabetes melitus :

1. Kelainan vaskular : Angiopati, contoh :  
aterosklerosis
2. Kelainan saraf : Neuropati otonom dan perifer
3. Infeksi
4. Perubahan biomekanika kaki

#### **h. Tata laksana**

Tujuan umum terapi diabetes adalah mencoba menormalkan aktivitas insulin dan kadar glukosa darah dalam upaya untuk mengurangi terjadinya komplikasi vaskuler serta neuropatik. Tujuan terapeutik pada setiap tipe diabetes adalah mencapai kadar glukosa darah normal (euglikemia) tanpa terjadinya hipoglikemia dan gangguan serius pada pola aktivitas pasien.

Menurut Brunner dan Suddart (2002), terdapat empat komponen dalam pelaksanaan diabetes.

##### **a. Diet dan pengendalian berat badan**

merupakan dasar dari penatalaksanaan diabetes. Penatalaksanaan nutrisi pada penderita diabetes diarahkan untuk mencapai tujuan berikut ini :

- 1) Memberikan semua unsur makanan esensial (misalnya, vitamin, mineral)
- 2) Mencapai dan mempertahankan berat badan yang sesuai
- 3) Memenuhi kebutuhan energi

- 4) Mencegah fluktuasi kadar glukosa darah setiap harinya dengan mengupayakan kadar glukosa darah mendekati normal melalui cara-cara yang aman dan praktis.
- 5) Menurunkan kadar lemak darah jika kadar ini meningkat

Standar yang dianjurkan makanan dengan komposisi yang seimbang dalam hal karbohidrat, protein, lemak, sesuai dengan kecukupan gizi baik sebagai berikut :

Karbohidrat :60 – 70 %

Protein :10 – 15 %

Lemak :20 – 25 %

Jumlah kalori disesuaikan dengan pertumbuhan, status gizi, umur, stres akut dan kegiatan jasmani untuk mencapai dan mempertahankan berat badan idaman.

Bagi pasien yang memerlukan insulin untuk membantu mengendalikan kadar glukosa darah, upaya untuk mempertahankan konsistensi jumlah kalori dan karbohidrat yang dikonsumsi pada jam- jam makan yang berbeda-beda merupakan hal penting. Disamping itu, konsistensi interval waktu diantara jam makan dengan mengkonsumsi camilan (jika diperlukan), akan membantu mencegah reaksi hipoglikemia dan pengendalian keseluruhan kadar glukosa

darah. Bagi pasien-pasien obesitas, khususnya pasien diabetes tipe II, penurunan berat badan merupakan kunci dalam penanganan diabetes.

b. Latihan

Latihan sangat penting dalam penatalaksanaan diabetes karena efeknya dapat menurunkan kadar glukosa darah dan mengurangi resiko kardiovaskuler. Latihan akan menurunkan kadar glukosa darah dengan meningkatkan pengambilan glukosa oleh otot dan memperbaiki pemakaian insulin. Sirkulasi darah dan tonus otot juga diperbaiki dengan berolahraga.

Penderita diabetes harus di ajarkan untuk selalu melakukan latihan pada saat yang sama (sebaiknya ketika kadar glukosa darah mencapai puncaknya) dan intensitas yang sama setiap harinya. Latihan yang dilakukan setiap hari secara teratur lebih dianjurkan daripada latihan sporadik.

c. Edukasi

Pengelolaan mandiri diabetes secara optimal membutuhkan partisipasi aktif pasien dalam merubah perilaku yang tidak sehat. Tim kesehatan harus mendampingi pasien dalam perubahan perilaku tersebut, yang berlangsung seumur hidup. Keberhasilan dalam mencapai perubahan perilaku,

mebutuhkan edukasi, pengembangan keterampilan (skill), dan motivasi yang berkenaan dengan :

- 1) Makan makanan sehat
- 2) Kegiatan jasmani secara teratur
- 3) Menggunakan obat diabetes secara aman, teratur, dan pada waktu-waktu yang spesifik
- 4) Melakukan pemantauan glukosa darah mandiri dan memanfaatkan berbagai informasi yang ada.
- 5) Melakukan perawatan kaki secara berkala
- 6) Mengelola diabetes dengan tepat
- 7) Mengembangkan sistem pendukung dan mengajarkan keterampilan
- 8) Dapat mempergunakan fasilitas perawatan kesehatan edukasi (penyuluhan) secara individual dan pendekatan berdasarkan penyelesaian masalah merupakan inti perubahan perilaku yang berhasil. Perubahan perilaku hampir sama dengan proses edukasi dan memerlukan penilaian, perencanaan, implementasi, dokumentasi, dan evaluasi.

d. Terapi Farmakologis (jika diperlukan)

Pada diabetes tipe II, insulin mungkin diperlukan sebagai terapi jangka panjang untuk mengendalikan kadar glukosa darah jika diet dan obat hipoglikemia oral tidak berhasil mengontrolnya. Disamping itu, sebagian pasien diabetes tipe II yang biasanya mengendalikan kadar glukosa darah dengan diet/ dengan diet dan obat kadang membutuhkan insulin secara temporer selama mengalami sakit, infeksi, kehamilan pembedahan atau beberapakejadian stres lainnya.

**2. Daun Kersen**

**a. Definisi**

Kersen atau talok (*Muntingia calabura L*) adalah sejenis pohon sekaligus buahnya yang kecil dan manis berwarna merah cerah. Di beberapa daerah, seperti di Jakarta, buah ini juga dinamai ceri. Di Lumajang, anak-anak menyebutnya baleci. Nama-nama lainnya di beberapa negara adalah datiles, aratiles, manzanitas (Filipina); mât sâm(Vietnam); khoom sômz, takhôn (Laos); takhop farang (Thailand); krâkhôn barang (Kamboja); dan kerukup siam (Malaysia). Juga dikenal sebagai capulin blanco, cacaniqua, nigua, niguito (bahasa Spanyol); Jamaican cherry, Panama berry, dan Singapore cherry (Inggris). Orang Belanda dulu menyebutnya Japanese kers ("ceri jepang"), yang

lalu dari sini diambil menjadi kersen dalam bahasa Indonesia atau ada yang menyebutnya ceri (Kosasih, 2013).

Selain itu, buah kersen juga dapat digunakan untuk obat penyakit asam urat, diabetes, dan masih banyak lagi. Buah ini juga dapat dijadikan selai. Di Meksiko, buah kersen dijual di pasar. Pohon kersen di Indonesia mudah dijumpai. Kayu kersen lunak dan mudah kering, sangat berguna sebagai kayu bakar. Kulit kayunya yang mudah dikupas digunakan sebagai bahan tali dan kain pembalut. Daunnya dapat dijadikan semacam teh. Burung-burung pemakan buah, seperti kelompok merbah dan burung cabe, sering mengunjungi pohon ini di waktu siang untuk memakan buah atau sari buahnya yang manis. Di waktu hari gelap, berganti aneka jenis kelelawar pemakan buah yang datang dengan tujuan yang sama. Biji kersen tidak tercerna oleh burung dan codot, karena itu kedua kelompok hewan ini sekaligus berfungsi sebagai pemencar bijinya (Kosasih, 2013).

Pohon kersen khususnya berguna sebagai pohon peneduh di pinggir jalan. Pohon kecil ini awalnya sering tumbuh sebagai semai liar di tepi jalan, selokan, atau muncul di tengah retakan tembok lantai atau pagar, dan akhirnya tumbuh dengan cepat biasanya dibiarkan saja membesar sebagai pohon naungan. Sebab itulah pohon kersen acapkali ditemukan di wilayah

perkotaan yang ramai dan padat, di tepi trotoar dan lahan parkir, di tepi sungai yang tidak terurus atau di tempat-tempat yang biasa kering berkepanjangan. Karena sifat-sifat dan daya tahannya itu, kersen menjadi salah satu tumbuhan pionir yang paling banyak dijumpai di wilayah hunian manusia di daerah tropis. Berasal dari Amerika tropis (Meksiko selatan, Karibia, Amerika Tengah sampai ke Peru dan Bolivia), kersen dibawa masuk ke Filipina pada akhir abad-19, dan lalu dengan cepat menyebar di seluruh wilayah tropis Asia Tenggara (Kosasih, 2013).

**b. Klasifikasi**

Kersen diklasifikasikan sebagai berikut :

Divisi : *Spermatophyta*

Kelas : *Dicotyledonae*

Subkelas : *Dialypetalae*

Bangsa : *Malvales*

Suku : *Tiliaceae*

Marga : *Muntingia*

Jenis : *Muntingia calabura L*

**c. Kegunaan**

Kegunaan *Muntingia calabura L* sebagai berikut :

1. Tanaman peneduh

Kersen banyak ditanam di lingkungan rumah tinggal atau halaman perkantoran sebagai tanaman peneduh.

2. Bahan Makanan

Buah ini memiliki rasa manis sehingga dapat dikonsumsi secara langsung.

3. Penggunaan obat

a) Antiseptik rebusan daun kersen ini ternyata mempunyai khasiat dapat membunuh mikroba atau sebagai antiseptik.

b) Antidiabetik kemampuan tanaman anggota famili Eleocarpaceae itu menurunkan gula darah dibuktikan oleh Dr Ahmad Ridwan dan Rakhmi Ramdani, periset di Sekolah

Ilmu dan Teknologi Hayati, Institut Teknologi Bandung. Menurut Ridwan kemampuan kersen menurunkan gula darah karena mengandung flavonoid yang bersifat antioksidan. 'Sifat antioksidan itu menghambat kerusakan sel-sel pulau langerhans di pankreas,' ujar doktor alumnus Universitas Nancy, Perancis itu.

c) Antiinflamasi

Rebusan daun kersen juga memiliki khasiat anti radang (antiinflamasi) dan juga dapat menurunkan panas.

d) Antikanker

Daun kersen dilaporkan juga memiliki efek anti tumor karena kandungan flavonoid yang dimiliki ternyata dapat menghambat pertumbuhan sel kanker secara in vitro.

e) Anti uric acid (asam urat)

Di Indonesia secara tradisional buah kersen telah digunakan untuk mengobati asam urat dengan cara mengkonsumsi buah kersen sebanyak 9 butir 3 kali sehari. Hal ini terbukti dapat mengurangi rasa nyeri yang ditimbulkan dari penyakit asam urat tsb.

f) Obat batuk

Daun *Muntingia calabura* berkhasiat sebagai obat batuk dan peluruh dahak. Untuk obat batuk dipakai  $\pm$  20 gram daun segar *Muntingia calabura*, dicuci dan direbus dengan 3 gelas air sampai air rebusannya tinggal setengah, dinginkan lalu disaring. Hasil saringan diminum tiga kali sehari sama banyak.

g) Manfaat lain

Kayu kersen lunak dan mudah kering, sangat berguna sebagai kayu bakar. Kulit kayunya yang mudah dikupas

digunakan sebagai bahan tali dan kain pembalut.

(Kersen, 1979)

### 3. Trigliceride

Triglicerida merupakan lemak yang paling banyak ditemukan di dalam tubuh dan juga merupakan sumber energi terbesar. Berasal dari makanan dan juga disintesis dalam tubuh. Pada orang tua, kelebihan berat badan atau keduanya kadar triglicerida cenderung meningkat (AHA, 2004). Pada pasien diabetes dan obesitas biasanya terjadi peningkatan kadar triglicerida (Adams, 2005).

Hipertrigliceridemia yang berasal dari kilomikron dan VLDL adalah yang paling sering ditemukan. Ada kolerasi terbalik antara VLDL dengan “up take” glukosa, juga antara kadar VLDL dengan sensitifitas terhadap insulin (makin resisten terhadap insulin) makin tinggi kadar VLDL. Makin tinggi kadar gula darah makin tinggi kadar trigliserid. Hiperinsulinemia pada DM tipe 2 menyebabkan sintesis dan sekresi VLDL-TG meningkat. (Sjafii Piulang, 1995)

Kadar triglicerida dalam darah orang yang normal, tidak melebihi kadar 200 mg/dl. Pada keadaan tertentu, seperti *Diabetes melitus* dan obesitas, kadar triglicerida dapat meningkat

melibihi 200 mg/dl, yang sering disebut Hypertriglyceridemia (Koestadi,1989).

Penderita *hipertriglyceridemia* sering merasa ngilu pada leher belakang, kepala sering terasa pusing, dan ngilu dipunggung belakang, tapi ada juga beberapa penderita yang tidak menunjukkan gejala klinis.*Hypertriglyceridemia* dapat bersifat primer maupun skunder dari suatu keadaan yang mendasari seperti peningkatan kadar glukosa darah kronik pada penderita diabetes melitus yang tidak terkontrol dengan baik (Price & Wilson, 1995).

Trigliserida juga merupakan salah satu jenis lemak atau lipid yang relative mempunyai makna klinis penting sehubungan dengan *artherosklerosis*. Peningkatan kadar glukosa darah kronik pada penderita *Diabetes melitus* dan *Hypertriglyceridemia* merupakan salah satu factor resiko penyebab *artherosklerosis* yang dapat dirubah (Price & Willson,1995).

#### **4. Kolesterol**

Kolesterol merupakan suatu lemak atau lipid golongan sterol yang diproduksi oleh tubuh. Dalam kadar tertentu kolesterol diperlukan oleh tubuh untuk pembentukan komponen-komponen penting dalam tubuh. Kadar kolesterol normal dalam

darah berkisar 160-200 mg/dL. Berbeda dengan fungsinya pada saat kadar kolesterol normal, semakin tinggi kadar kolesterol dalam darah, semakin besar pula resiko terjadinya aterosklerosis. *Aterosklerosis* adalah penebalan dan pengerasan dinding arteri yang disebabkan oleh penumpukan kolesterol (Muchtar, 2009). *Aterosklerosis* merupakan langkah awal pemicu timbulnya penyakit jantung.

Diabetes melitus (DM) memiliki hubungan yang sangat kuat dengan profil lipid, yaitu terjadi peningkatan trigliserida dan DM di mana sekresi insulin terhambat, enzim lipoprotein lipase dan enzim lipase yang sensitif hormon menjadi terganggu. Kedua hormon tersebut berperan dalam metabolisme lipid sehingga dengan terhambatnya insulin, banyaknya asam lemak dan gliserol hasil hidrolisis trigliserida yang dilepaskan ke sirkulasi tidak diimbangi dengan penyimpanannya ke jaringan. Keadaan tersebut menyebabkan tingginya kadar kolesterol dalam darah pada pasien DM tipe 2.

## 5. Streptozotocin (STZ)

Streptozotocin (STZ) atau 2-deoksi-2-[3-(metil-3-nitrosoureido)-*D*-gluko piranose] diperoleh dari *Streptomyces achromogenes* dapat digunakan untuk menginduksi baik DM tipe 1 maupun tipe 2 pada hewan uji. Dosis yang digunakan

untuk menginduksi DM tipe 1 untuk intravena adalah 40-60 mg/kg, sedangkan dosis intraperitoneal adalah lebih dari 40 mg/kg BB. STZ juga dapat diberikan secara berulang, Untuk menginduksi DM tipe 2, STZ diberikan intravena atau intraperitoneal dengan dosis 100 mg/kg BB pada tikus yang berumur 2 hari kelahiran, pada 8-10 minggu tikus tersebut mengalami gangguan respon terhadap glukosa dan sensitivitas sel  $\beta$  terhadap glukosa. Di lain pihak, sel  $\alpha$  dan  $\delta$  tidak dipengaruhi secara signifikan oleh pemberian streptozotosin pada neonatal tersebut sehingga tidak membawa dampak pada perubahan glukagon dan somatostatin. Patofisiologis tersebut identik pada DM tipe II (Bonner-Weir *et al.*, 1981; Szkudelski, 2001; Jackerott *et al.*, 2006; Tormo *et al.*, 2006)

STZ menembus sel  $\beta$  Langerhans melalui transporter glukosa GLUT 2. Aksi STZ intraseluler menghasikan perubahan DNA sel  $\beta$  pankreas. Alkilasi DNA oleh STZ melalui gugus nitrosoarea mengakibatkan kerusakan pada sel  $\beta$  pankreas. STZ merupakan donor NO (*nitric oxide*) yang mempunyai kontribusi terhadap kerusakan sel tersebut melalui peningkatan aktivitas guanilil siklase dan pembentukan cGMP. NO dihasilkan sewaktu STZ mengalami metabolisme dalam sel. Selain itu, STZ juga mampu membangkitkan oksigen reaktif yang mempunyai peran tinggi dalam kerusakan sel  $\beta$  pankreas.

Pembentukan anion superoksida karena aksi STZ dalam mitokondria dan peningkatan aktivitas xantin oksidase. Dalam hal ini, STZ menghambat siklus Krebs dan menurunkan konsumsi oksigen mitokondria. Produksi ATP mitokondria yang terbatas selanjutnya mengakibatkan pengurangan secara drastis nukleotida sel  $\beta$  pankreas (Akpan *et al.*, 1987; Szkudelski, 2001).

Peningkatan defosforilasi ATP akan memacu peningkatan substrat untuk enzim xantin oksidase (sel  $\beta$  pankreas mempunyai aktivitas tinggi terhadap enzim ini), lebih lanjut meningkatkan produksi asam urat. Xantin oksidase mengkatalisis reaksi pembentukan anion superoksida aktif. Dari pembangkitan anion superoksida, terbentuk hidrogen peroksida dan radikal superoksida. NO dan oksigen reaktif tersebut adalah penyebab utama kerusakan sel  $\beta$  pankreas.

Kerusakan DNA akibat STZ dapat mengaktifasi poli ADP-ribosilasi yang kemudian mengakibatkan akhirnya terjadi penghambatan sekresi dan sintesis insulin. Selain itu, kalsium berlebih yang kemungkinan dapat menginduksi nekrosis, tidak mempunyai peran yang signifikan pada nekrosis yang diinduksi STZ (Akpan *et al.*, 1987; Szkudelski, 2001).

## 6. Nicotinamide (NA)

Nicotinamide (pyridine-3-carboxamide) adalah amida dari vitamin B3 (Niacin). Efek protektif Nicotinamide dalam melindungi sel beta pankreas, telah dibuktikan. Banyak penelitian *in vitro* dan *in vivo* menyimpulkan bahwa Nicotinamide dapat melindungi sel beta pankreas terhadap efek toksik Streptozotocin (Szkudelski, 2012).

### A. Efek *in vitro* Nicotinamide

Penelitian *in vitro* pada sel beta pankreas yang diisolasi, menemukan bahwa Nicotinamide bekerja dengan cara (Szkudelski, 2012):

1. Menghambat aksi Streptozotocin dalam menurunkan biosintesa proinsulin.
2. Memperbaiki efek penghambatan sekresi insulin (setelah stimulasi glukosa) Oleh Streptozotocin
3. Menghambat kegagalan oksidasi glukosa dan menghambat penurunan kemampuan hidup sel beta pankreas, yang dipicu oleh Streptozotocin.
4. Hal yang paling penting adalah efek protektif Nicotinamide pada sel islet yaitu menurunkan kerusakan DNA akibat Streptozotocin.

## **B. Efek in vivo Nicotinamide**

Pemberian Nicotinamide baik intraperitoneal, maupun intravena, memiliki efek sebagai berikut (Szkudelski, 2012):

1. Meminimalkan penurunan berat badan yang ditimbulkan oleh Streptozotocin
2. Menghentikan aksi Streptozotocin dalam meningkatkan gula darah
3. Melindungi sel beta pankreas, sehingga terjadi peningkatan insulin darah

Pemberian sejumlah dosis Streptozotocin pada tikus menurunkan kadar insulin yang dihasilkan pankreas, tetapi efek ini tergantung dosis Nicotinamide yang diberikan sebelum Streptozotocin (Szkudelski, 2012).

## **7. Metformin**

Metformin merupakan obat antidiabetik oral yang berbeda dari golongan sulfonilurea baik secara kimiawi maupun dalam cara bekerjanya. Obat ini merupakan suatu biguanida yang tersubstitusi rangkap yaitu Metformin (dimethylbiguanide) Hydrochloride.

Mekanisme kerja Metformin antara lain :

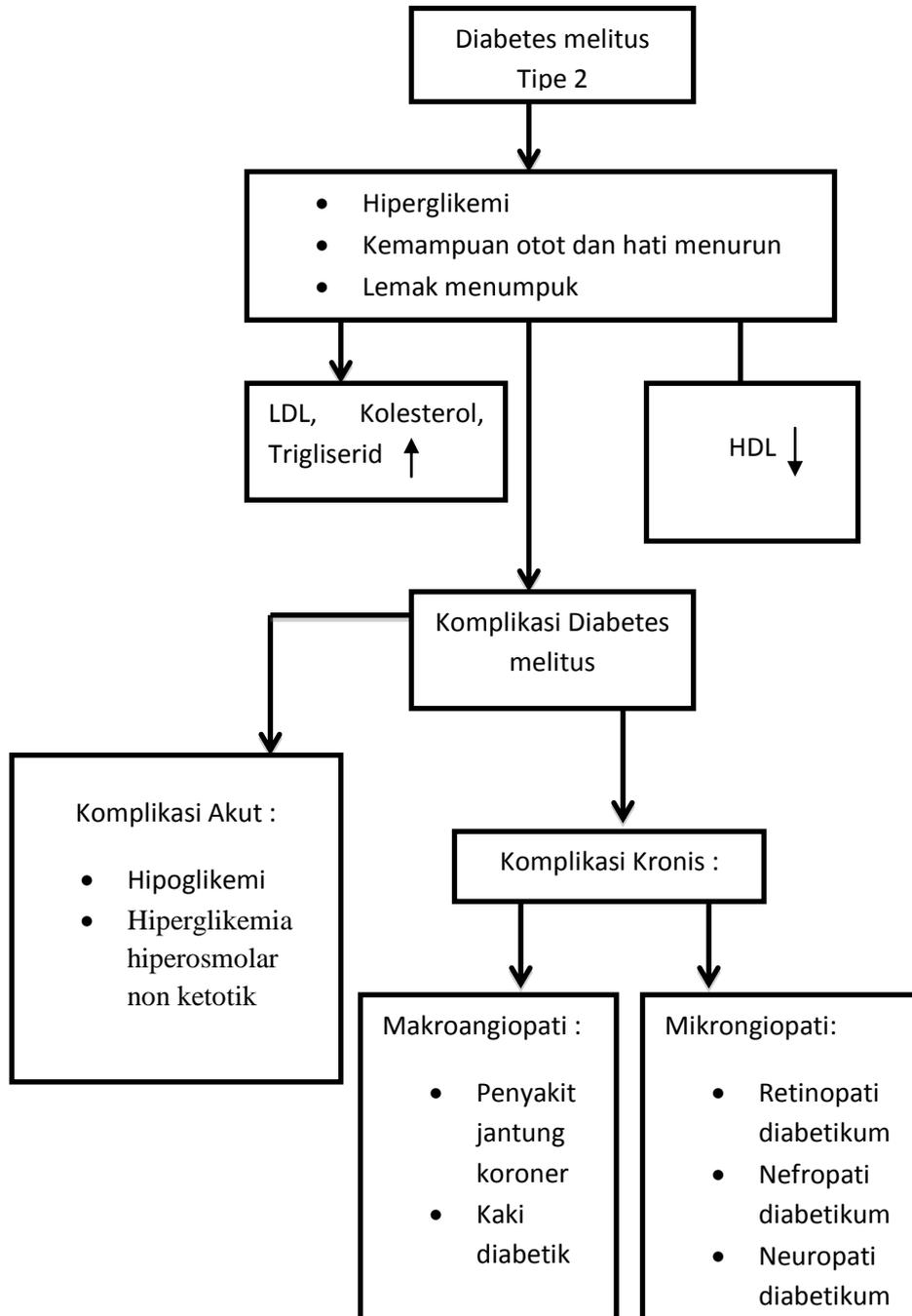
1. Metformin merupakan zat antihiperlipemik oral golongan biguanid. Mekanisme kerja
2. Metformin menurunkan kadar gula darah dan tidak meningkatkan sekresi insulin.
3. Metformin tidak mengalami metabolisme di hati, diekskresikan dalam bentuk yang tidak berubah terutama dalam air kemih dan sejumlah kecil dalam tinja.

Metformin bekerja dengan cara menurunkan kadar gula darah melalui sel target insulin yang ada di hati, otot dan lemak dengan meningkatkan sensitivitas sel tersebut terhadap insulin. Obat hipoglikemik metformin juga bekerja dengan menurunkan glukoneogenesis di hati, sehingga akan menurunkan kadar gula darah puasa.

Dalam konsensus ADA-EASD (2008), metformin dianjurkan sebagai terapi obat lini pertama untuk semua pasien DM tipe 2 kecuali pada mereka yang punya kontraindikasi terhadap metformin misalnya antara lain gangguan fungsi ginjal (kreatinin serum  $>133$  mmol/L atau  $1,5$  mg/dL pada pria dan  $>124$  mmol/L atau  $1,4$  mg/dL pada wanita), gangguan fungsi hati, gagal jantung kongestif,

asidosis metabolik, dehidrasi, hipoksia dan pengguna alkohol. Metformin bermanfaat terhadap sistem kardiovaskular dan mempunyai risiko yang kecil terhadap kejadian hipoglikemia.

## B. Kerangka Teori



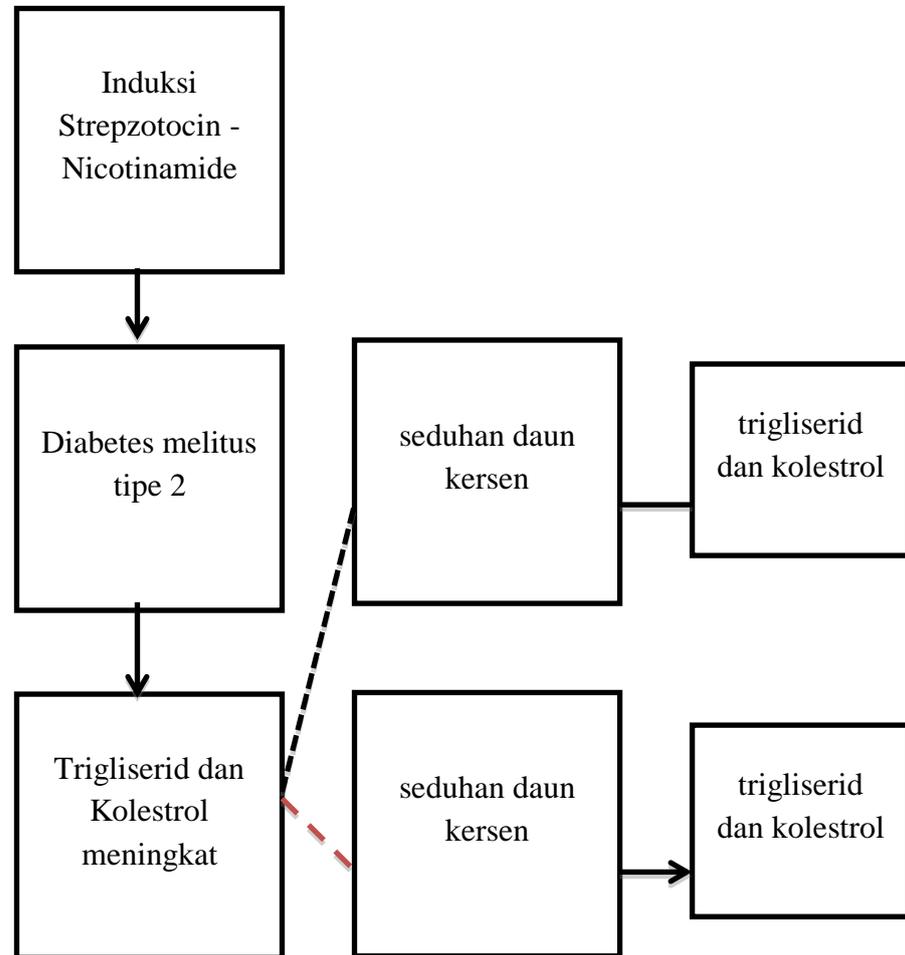
Gambar 1. Kerangka Teori

Keterangan :

—————→ : Mengakibatkan/Meningkatkan

————— : Menghambat/Menurunkan

### C. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

Keterangan :

- > : Mengakibatkan/Meningkatkan
- - - - - : Intervensi
- . - . - . : Tidak Intervensi
- : Menghambat/Menurunkan

#### **D. Hipotesis**

1. Seduhan daun kersen ( *Muntingia calabura L*) efektif terhadap penurunan kadar Triglisericid pada *Rattus novergicus* galur *Sprague dawley* DM yang diinduksi STZ-NA.
2. Seduhan daun kersen ( *Muntingia calabura L*) efektif terhadap penurunan kadar Kolestrol pada *Rattus novergicus* galur *Sprague dawley* DM yang diinduksi STZ-NA.