

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teoritis

1. Diabetes Melitus

a. Definisi

Menurut *American Diabetes Association* (ADA) 2005, DM merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Sedangkan menurut WHO 1980 dikatakan bahwa DM merupakan sesuatu yang tidak dapat dituangkan dalam satu jawaban yang jelas dan singkat tapi secara umum dapat dikatakan sebagai suatu kumpulan problema anatomik dan kimiawi yang merupakan akibat dari sejumlah faktor di mana didapat defisiensi insulin absolut atau relatif dan gangguan fungsi insulin.

b. Patofisiologi

Terdapat beberapa keadaan yang berperan pada patofisiologi DM tipe 2 yaitu resistensi insulin dan disfungsi sel B pancreas. DM tipe 2 bukan disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, namun karena sel sel sasaran insulin gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal. Keadaan ini lazim disebut sebagai “resistensi insulin” (Bennett, 2008; Teixeira,

2011). Resistensi insulin banyak terjadi akibat dari obesitas dan kurangnya aktivitas fisik serta penuaan. Pada penderita DM tipe 2 dapat juga terjadi produksi glukosa hepatic yang berlebihan namun tidak terjadi pengrusakan sel-sel B langerhans secara autoimun seperti DM tipe 1. Defisiensi fungsi insulin pada penderita DM tipe 2 hanya bersifat relatif dan tidak absolut (Harding *et al.*, 2003; Hastuti, 2008).

Perkembangan DM tipe 2 pada awalnya menunjukkan adanya gangguan pada sel B yaitu gangguan pada sekresi insulin fase pertama, artinya sekresi insulin gagal mengkompensasi resistensi insulin. Perkembangan selanjutnya akan terjadi kerusakan sel-sel B pancreas apabila tidak ditangani dengan baik. Kerusakan sel-sel B pankreas akan terjadi secara progresif seringkali akan menyebabkan defisiensi insulin, sehingga akhirnya penderita memerlukan insulin eksogen. Penderita DM tipe 2 memang umumnya ditemukan kedua faktor tersebut, yaitu resistensi insulin dan defisiensi insulin (Fatimah, 2015).

c. Gejala-gejala

Gejala utama diabetes yaitu polifagia (meningkatnya rasa lapar), polidipsia (meningkatnya rasa haus), dan poliuria (meningkatnya buang air kecil), serta kehilangan

berat badan terutama pada diabetes tipe 1 (DiPiro *et al.*, 2005). Gejala dan tanda-tanda penyakit DM dapat digolongkan menjadi gejala akut dan gejala kronik. Gejala akut penyakit DM pada tiap penderita tidaklah sama, bahkan hampir sama dengan gejala utama. Namun, bila keadaan tersebut tidak cepat diobati, lama-kelamaan mulai timbul gejala yang disebabkan oleh kurangnya insulin, yaitu nafsu makan mulai berkurang (tidak polifagia lagi) bahkan kadang-kadang disusul dengan mual, mudah lelah bahkan penderita akan jatuh koma.

Gejala kronis penyakit DM antara lain kesemutan, kulit terasa panas, terasa tebal di kulit, kram, lelah, mudah mengantuk, mata kabur, gatal di sekitar kemaluan, gigi mudah goyah dan mudah lepas, kemampuan seksual menurun (Tjokroprawiro, 2006).

d. Komplikasi

Berbagai komplikasi dapat diakibatkan oleh rendahnya kontrol diabetes. Komplikasi tersebut antara lain berupa penyakit vaskular sistemik (percepatan aterosklerosis), penyakit jantung, penyakit mikrovaskular pada mata sebagai penyebab kebutaan dan degenerasi retina (retinopati diabetik), katarak, kerusakan ginjal sebagai penyebab gagal ginjal serta kerusakan saraf tepi (neuropati diabetik). Biasanya begitu diabetes

terdeteksi, sindrom ini sudah berkembang dan telah terdapat satu atau dua komplikasi (Halliwell, 1999; Setiawan *et al.*, 2005).

e. Klasifikasi

Klasifikasi etiologis DM menurut *American Diabetes Association* 2010 (ADA 2010), dibagi dalam 4 jenis yaitu:

i) Diabetes Melitus Tipe 1 atau *Insulin Dependent Diabetes Melitus/IDDM*

DM tipe 1 terjadi karena adanya destruksi sel beta pankreas karena sebab autoimun. DM tipe ini terdapat sedikit atau tidak sama sekali sekresi insulin dapat ditentukan dengan level protein c-peptida yang jumlahnya sedikit atau tidak terdeteksi sama sekali. Manifestasi klinik pertama dari penyakit ini adalah ketoasidosis.

ii) Diabetes Melitus Tipe 2 atau *Insulin Non-dependent Diabetes Melitus/NIDDM*

Penderita DM tipe ini terjadi hiperinsulinemia tetapi insulin tidak bisa membawa glukosa masuk ke dalam jaringan karena terjadi resistensi insulin yang merupakan turunya kemampuan insulin untuk merangsang

pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan untuk menghambat produksi glukosa oleh hati. Oleh karena terjadinya resistensi insulin (reseptor insulin sudah tidak aktif karena dianggap kadarnya masih tinggi dalam darah) akan mengakibatkan defisiensi relatif insulin. Hal tersebut dapat mengakibatkan berkurangnya sekresi insulin pada adanya glukosa bersama bahan sekresi insulin lain sehingga sel beta pankreas akan mengalami desensitisasi terhadap adanya glukosa. *Onset* DM tipe ini terjadi perlahan-lahan karena itu gejalanya asimtomatik. Adanya resistensi yang terjadi perlahan-lahan akan mengakibatkan sensitivitas reseptor akan glukosa berkurang. DM tipe ini sering terdiagnosis setelah terjadi komplikasi.

iii) Diabetes Melitus Tipe Lain

DM tipe ini terjadi karena etiologi lain, misalnya pada defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, penyakit metabolik endokrin lain, iatrogenik, infeksi virus, penyakit autoimun dan kelainan genetik lain.

iv) Diabetes Melitus Gestasional

DM tipe ini terjadi selama masa kehamilan, dimana intoleransi glukosa didapati pertama kali pada masa kehamilan, biasanya pada trimester kedua dan ketiga. DM gestasional berhubungan dengan meningkatnya komplikasi perinatal. Penderita DM gestasional memiliki risiko lebih besar untuk menderita DM yang menetap dalam jangka waktu 5-10 tahun setelah melahirkan.

f. Stress Oksidatif pada DM

Pertahanan antioksidan dan sistem perbaikan seluler akan terangsang sebagai respons tantangan oksidatif pada DM (Nuttal *et al.*, 1999). Sumber stress 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 (Kowluru *et al.*, 2001). Kemaknaan stress oksidatif pada patologi penyakit sering tidak tentu (Haliwell, 1999). Dengan demikian stress oksidatif dan gangguan pertahanan antioksidan merupakan keistimewaan DM yang terjadi sejak awal penyakit. Di samping itu, stress oksidatif juga memiliki kontribusi pada perburukan dan perkembangan kejadian komplikasi (Nuttal *et al.*, 1999).

g. Penatalaksanaan

Banyaknya komplikasi kronis yang dapat terjadi pada penderita DM tipe 2 dan sebagian mengenai organ vital dan dapat menjadi fatal, maka tatalaksana DM tipe 2 memerlukan terapi agresif untuk mencapai kendali glikemik dan kendali factor resiko kardiovaskular. Penatalaksanaan dan pengelolaan DM dititik beratkan pada 4 pilar penatalaksanaan DM, yaitu: edukasi, terapi gizi medis, latihan jasmani dan intervensi farmakologis (PERKENI, 2011).

1) Edukasi

Tim kesehatan mendampingi pasien dalam perubahan perilaku sehat yang memerlukan partisipasi aktif dari pasien dan keluarga pasien. Upaya edukasi dilakukan secara komphrensif dan berupaya meningkatkan motivasi pasien untuk memiliki perilaku sehat (Piette, 2008; PERKENI, 2011).

Tujuan dari edukasi diabetes adalah mendukung usaha pasien penyandang diabetes untuk mengerti perjalanan alami penyakitnya dan pengelolaannya, mengenali masalah kesehatan/ komplikasi yang mungkin timbul secara dini/ saat masih reversible, ketaatan perilaku pemantauan dan pengelolaan penyakit secara

mandiri, dan perubahan perilaku/kebiasaan kesehatan yang diperlukan (Piette, 2008).

Edukasi pada penyandang diabetes meliputi pemantauan glukosa mandiri, perawatan kaki, ketaatan penggunaan obat-obatan, berhenti merokok, meningkatkan aktifitas fisik, dan mengurangi asupan kalori dan diet tinggi lemak (Piette, 2008).

2) Terapi Gizi Medis

Prinsip pengaturan makan pada penyandang diabetes yaitu makanan yang seimbang, sesuai dengan kebutuhan kalori masing-masing individu, dengan memperhatikan keteraturan jadwal makan, jenis dan jumlah makanan. Komposisi makanan yang dianjurkan terdiri dari karbohidrat 45%-65%, lemak 20%-25%, protein 10%-20%, Natrium kurang dari 3 gram, dan diet cukup serat sekitar 25 g/hari (PERKENI, 2011).

3) Latihan Jasmani

Latihan jasmani secara teratur 3-4 kali seminggu, masing-masing selama kurang lebih 30 menit. Latihan jasmani dianjurkan yang bersifat aerobik seperti berjalan santai, jogging, bersepeda dan berenang. Latihan jasmani

selain untuk menjaga kebugaran juga dapat menurunkan berat badan dan meningkatkan sensitifitas insulin (PERKENI, 2011).

4) Intervensi Farmakologis

Terapi farmakologis diberikan bersama dengan peningkatan pengetahuan pasien, pengaturan makan dan latihan jasmani. Terapi farmakologis terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan (PERKENI, 2011). Obat yang saat ini ada antara lain:

i). Obat Hipoglikemik Oral (OHO)

- Golongan sulfonilurea.

Cara kerja obat golongan ini masih merupakan ajang perbedaan pendapat tetapi pada umumnya dikatakan: (1) Cara kerja utama adalah meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas; (2) Meningkatkan performance dan jumlah reseptor insulin pada otot dan sel lemak; (3) Meningkatkan efisiensi sekresi insulin dan potensiasi stimulasi insulin transport karbohidrat ke sel otot dan jaringan lemak; (4) Penurunan produksi glukosa oleh hati; (5) Cara kerja pada umumnya melalui suatu alur

kalsium yang sensitif terhadap ATP (Soegondo, 2005).

- Golongan Biguanid

Saat ini golongan biguanid yang masih dipakai adalah metformin. Biguanid menurunkan kadar glukosa darah tetapi tidak sampai di bawah normal. Obat ini dianjurkan untuk pasien gemuk (Indeks Massa Tubuh / IMT > 30) sebagai obat tunggal (Mansjoer *et al.*, 2001).

- *Alfa Glucosidase-Inhibitor*

Obat ini bekerja secara kompetitif menghambat kerja enzim alfa glukosidase di dalam saluran cerna sehingga dengan demikian dapat menurunkan penyerapan glukosa dan menurunkan hiperglikemia postprandial (Soegondo, 2005).

- *Insulin Sensitizing Agent*

Thiazolidinediones adalah golongan obat baru yang mempunyai efek farmakologis yang luas dan berupa penurunan kadar glukosa serta insulin dengan jalan meningkatkan kepekaan bagi insulin di otot, jaringan lemak dan hati. Zat ini tidak

mendorong pankreas untuk meningkatkan pelepasan insulin seperti sulfonilurea (Tjay *et al.*, 2002).

ii). Insulin

Insulin dihasilkan oleh sel beta pulau-pulau langerhans. Insulin setelah disintesis akan disekresikan di dalam sirkulasi darah, kemudian mulai bekerja setelah terikat pada reseptor (Soegondo, 2005). Insulin yang dikeluarkan oleh sel beta tadi diibaratkan sebagai anak kunci yang dapat membuka pintu masuknya glukosa ke dalam sel, untuk kemudian di dalam sel glukosa itu dimetabolisasikan menjadi tenaga. Bila insulin tidak ada, maka glukosa tidak dapat masuk sel dengan akibat glukosa akan tetap berada di dalam pembuluh darah yang artinya kadarnya di dalam darah meningkat (Suyono, 2006).

2. Kersen

a. Gambaran Umum

Kersen (*Muntingia calabura L.*) tergolong pohon kecil hingga sedang, tinggi mencapai 12 meter, pohon kebanyakan berupa perdu yang besar, batang kadang lurus, bebas cabang relatif pendek, pangkal batang biasanya sedikit berbanir. Kayu terasnya sangat keras, agak liat berwarna coklat.

Tajuk selalu hijau, percabangan mendatar membentuk naungan, ranting berambut halus. Daun letak berseling mendatar, bentuk lanset, ujung runcing, ukuran daun 1- 4 x 4-14 cm, permukaan bawah berbulu. Bunga dalam berkas berisi 1-3 kuntum, terletak di ketiak sebelah atas daun, bertangkai panjang, berkelamin dua, mahkota bertepi rata, bundar telur terbalik, putih tipis, benangsari berjumlah banyak 10 sampai lebih 100 helai. Umumnya hanya satu dua bunga yang menjadi buah dalam tiap berkasnya (Kosasih *et al.*, 2013).



Gambar 1. Daun, buah dan bunga kersen. Sumber: Anonim.

b. Taksonomi

Disebutkan oleh Tjitrosoepomo (1991), tanaman kersen ini 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.

c. Kandungan

Kersen (*Muntingia calabura* L.) merupakan tumbuhan yang banyak dijumpai, pohonya yang rindang biasanya digunakan sebagai peneduh. Berdasarkan hasil penelitian daun kersen mengandung berbagai senyawa bioaktif yaitu senyawa flavonoid, saponin, triterpen, steroid, dan tannin (Kuntorini *et al.*, 2013).

Uji aktivitas antioksidan pada bagian bunga, buah dan daun kersen telah dilakukan dengan menggunakan pelarut yang berbeda dan aktivitas antioksidan tertinggi dihasilkan oleh bagian daun. Komponen senyawa fenolik yang tinggi dihasilkan oleh daun kersen ini diduga bersifat sebagai antioksidan yang kuat (Kuntorini *et al.*, 2013).

Nutrisi tanaman kersen per 100 g adalah air, protein, lemak, serat, kalsium, fosfor, karoten, vitamin B1, B2, B3, dan C. Kandungan senyawa aktif tanaman kersen adalah ester, alkohol, flavonoid, sesquiterpenoid dan derivat furan. Manfaat tanaman kersen adalah sebagai obat batuk, obat sakit kepala, anti-inflamasi, antioksidan, antikanker, antinosisseptik, antibakteri dan kardioprotektif (Lim, 2012). Secara kualitatif diketahui bahwa senyawa yang dominan dalam daun kersen adalah flavonoid yang menunjukkan aktivitas antioksidan (Zakaria *et al.*, 2007). Senyawa flavonoid diduga sangat bermanfaat dalam makanan karena berupa senyawa fenolik, senyawa ini yang bersifat antioksidan kuat. Flavonoid memiliki kemampuan untuk menghilangkan dan secara efektif ‘menyapu’ spesies pengoksida yang merusak (Heinrich, 2009).

Aktivitas antioksidatif daun kersen (*Muntingia calabura L.*) yang mengandung flavonoid melalui mekanisme sebagai berikut:

1. Menangkap langsung radikal bebas (*direct radical scavenging*)
2. Mengikat nitrit oksida
3. Menghambat xanthin oksidase
4. Imobilisasi leukosit
5. Interaksi dengan sistem enzim lainnya (Middleton *et al.*, 2000; Nijveldt *et al.*, 2001).

3. Malondialdehid (MDA)

a. Definisi

Malondialdehyde (MDA) merupakan produk hasil peroksidasi lipid dalam tubuh dan terdapat dalam bentuk bebas atau terkompleks dengan jaringan di dalam tubuh. Reaksi ionisasi senyawa-senyawa radikal bebas juga dapat membentuk MDA dan MDA juga merupakan produk samping biosintesis prostaglandin. Senyawa senyawa aldehida dan keton seperti hidroksialkenal dan tentunya MDA terbentuk dari bereaksinya molekul lemak dengan asam lemak tak jenuh yang karbon metilennya telah teroksidasi, selanjutnya senyawa senyawa ini telah diketahui bersifat toksik terhadap sel. Konsentrasi MDA

dalam material biologi telah digunakan secara luas sebagai indikator dan kerusakan oksidatif pada lemak tak jenuh sekaligus merupakan indikator keberadaan radikal bebas. Rantai asam lemak tak jenuh jamak pada lapisan fosfolipid membran diserang oleh radikal hidroksil menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid. (Endang, 2005).

Proses peroksidasi dimulai dengan terbentuknya *carbon centered radica* pada lapisan fosfolipid dan selanjutnya bereaksi dengan oksigen membentuk radikal bebas baru yaitu radikal bebas peroksil. Radikal peroksil cukup reaktif untuk menyerang asam lemak di sekitarnya sehingga dapat terbentuk lipid hidroperoksida dan *carbon centered* radikal yang baru. Cukup satu radikal hidroksil untuk merusak ratusan asam lemak tak jenuh jamak. Penimbunan hidroperoksida lipid pada membran akan menyebabkan gangguan pada fungsi sel dan sel menjadi runtuh. Hidroperoksida lipid kemudian dapat berubah menjadi senyawa toksik yaitu aldehid, MDA, dan hidroksi nonenal. Senyawa-senyawa antioksidan dapat mencegah teroksidasinya asam lemak jenuh agar tidak membentuk lipid peroksida dan mencegah berlangsungnya reaksi berantai senyawa radikal (Endang, 2005).

b. Hubungan Diabetes dengan MDA

Mekanisme terjadinya kematian sel pada penderita DM melalui penurunan glukosa intraseluler maupun peningkatan glukosa ekstraseluler. Peningkatan glukosa ekstraseluler mengakibatkan terjadi reaksi glikasi (reaksi non enzimatis antara glukosa dengan protein) dan membentuk basa *schiff*, kemudian menjadi produk amadori dan akhirnya membentuk protein yang sangat toksik, disebut *advanced glycation end product (AGEs)*. Adanya proses autooksidasi pada hiperglikemi dan reaksi glikasi ini memicu pembentukan radikal bebas (RB) khususnya radikal superoksida ($O_2^{\cdot-}$), dan oksidasi hidrogen peroksida (H_2O_2) melalui reaksi Haber-Weiss dan Fenton akan membentuk radikal hidroksil (OH^{\cdot}). Radikal bebas dapat merusak membran sel, menjadi lipid peroksida atau MDA (Yasa *et al.*, 2007).

4. Metformin

Sebagai salah satu obat hipoglikemik oral, metformin mempunyai beberapa efek terapi antara lain menurunkan kadar glukosa darah melalui penghambatan produksi glukosa hati dan menurunkan resistensi insulin khususnya di hati dan otot. Metformin tidak meningkatkan kadar insulin plasma. Metformin menurunkan absorpsi glukosa

di usus dan meningkatkan sensitivitas insulin melalui efek peningkatan ambilan glukosa di perifer. Studi-studi *invivo* dan *invitro* membuktikan efek metformin terhadap *fluidity* membran plasma, *plasticity* dari reseptor dan *transporter*, supresi dari *mitochondrial respiratory chain*, peningkatan *insulin-stimulated receptor phosphorylation* dan aktivitas tirosine kinase, stimulasi translokasi GLUT4 *transporters*, dan efek enzimatik *metabolic pathways* (Marić, 2010).

Tatalaksana DM tipe-2 bukan hanya bertujuan untuk kendali glikemik, tetapi juga kendali faktor risiko kardiovaskuler, karena ancaman mortalitas dan morbiditas justru datang dari berbagai komplikasi kronik tersebut. Dalam mencapai tujuan ini, Metformin salah satu jenis OHO ternyata bukan hanya berfungsi untuk kendali glikemik, tetapi juga dapat memperbaiki disfungsi endotel, hemostasis, stress oksidatif, resistensi insulin, profil lipid dan redistribusi lemak (Rojas *et al.*, 2013). Metformin terbukti dapat menurunkan berat badan, memperbaiki sensitivitas insulin, dan mengurangi lemak visceral (Reinehr *et al.*, 2004). Pada penderita perlemakan hati (*fatty liver*), didapatkan perbaikan dengan penggunaan Metformin (Tock *et al.*, 2010). Metformin juga terbukti mempunyai efek protektif terhadap komplikasi makrovaskular (Holman *et al.*, 2008). Selain berperan dalam proteksi risiko kardiovaskuler,

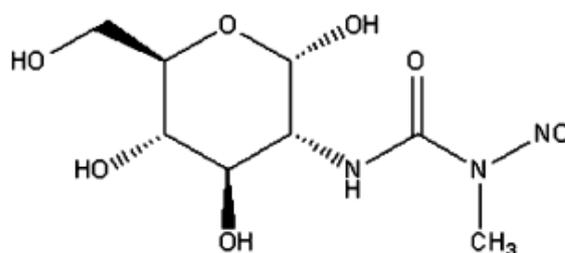
studi-studi terbaru juga mendapatkan peranan neuroprotektif Metformin dalam memperbaiki fungsi saraf, khususnya *spatial memory function* (Wang *et al.*, 2008) dan peranan proteksi Metformin dalam karsinogenesis. Diabetes tipe 2 mempunyai risiko lebih tinggi untuk terkena berbagai macam kanker terutama kanker hati, pankreas, endometrium, kolorektal, payudara, dan kantong kemih. Banyak studi menunjukkan penurunan insidens keganasan pada pasien yang menggunakan metformin (Rojas *et al.*, 2013).

Pedoman tatalaksana DM tipe 2 yang terbaru dari *the American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes* (ADA/EASD) dan *the American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology* (AACE/ACE) merekomendasikan pemberian metformin sebagai monoterapi lini pertama. Rekomendasi ini terutama berdasarkan efek metformin dalam menurunkan kadar glukosa darah, harga relatif murah, efek samping lebih minimal dan tidak meningkatkan berat badan (Rodbard *et al.*, 2008; PERKENI, 2011). Posisi metformin sebagai terapi lini pertama juga diperkuat oleh *the United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) yang pada studinya mendapatkan pada kelompok yang diberi metformin terjadi penurunan risiko mortalitas dan morbiditas. UKPDS juga mendapatkan efikasi

metformin setara dengan sulfonilurea dalam mengendalikan kadar glukosa darah (UKPDS, 1998). Metformin juga efektif pada pasien dengan berat badan normal (Ito *et al.*, 2010).

5. Streptozotocin

Streptozotocin adalah senyawa campuran glukosamin-nitrosourea. Nama kimiawi senyawa ini adalah 2-deoksi-3-(3-metil-3-nitrosoureido)-D-glukopiranososa ($C_8H_{15}N_3O_7$).



Gambar 2. Struktur kimia Streptozotocin. Sumber: Anonim.

Senyawa ini dapat masuk ke dalam sel melalui *transporter* glukosa (GLUT 2). Sel beta pankreas memiliki jumlah GLUT 2 lebih banyak daripada sel-sel tubuh lainnya sehingga STZ memiliki toksisitas selektif terhadap sel beta pancreas (Szkudelski, 2001).

Streptozotocin biasa digunakan untuk menginduksi hewan eksperimental diabetik. Ada beberapa mekanisme diabetogenik STZ, antara lain :

- STZ menyebabkan kerusakan DNA pada islet pankreas dan menstimulasi *poly adenosin diphosphate* (ADP) *ribosylation*. Proses ini akan mengakibatkan penghabisan *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD^+) seluler, lebih lanjut akan terjadi pengurangan *adenosine triphosphate* (ATP) dan akhirnya akan menghambat sekresi dan sintesis insulin.
- STZ menginduksi terbentuknya radikal-radikal bebas, misalnya superoksida (O_2^-), hidrogen peroksida (H_2O_2), hidroksil (OH^-), dan lain-lain (Szkudelski, 2001).

6. Nicotinamide

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

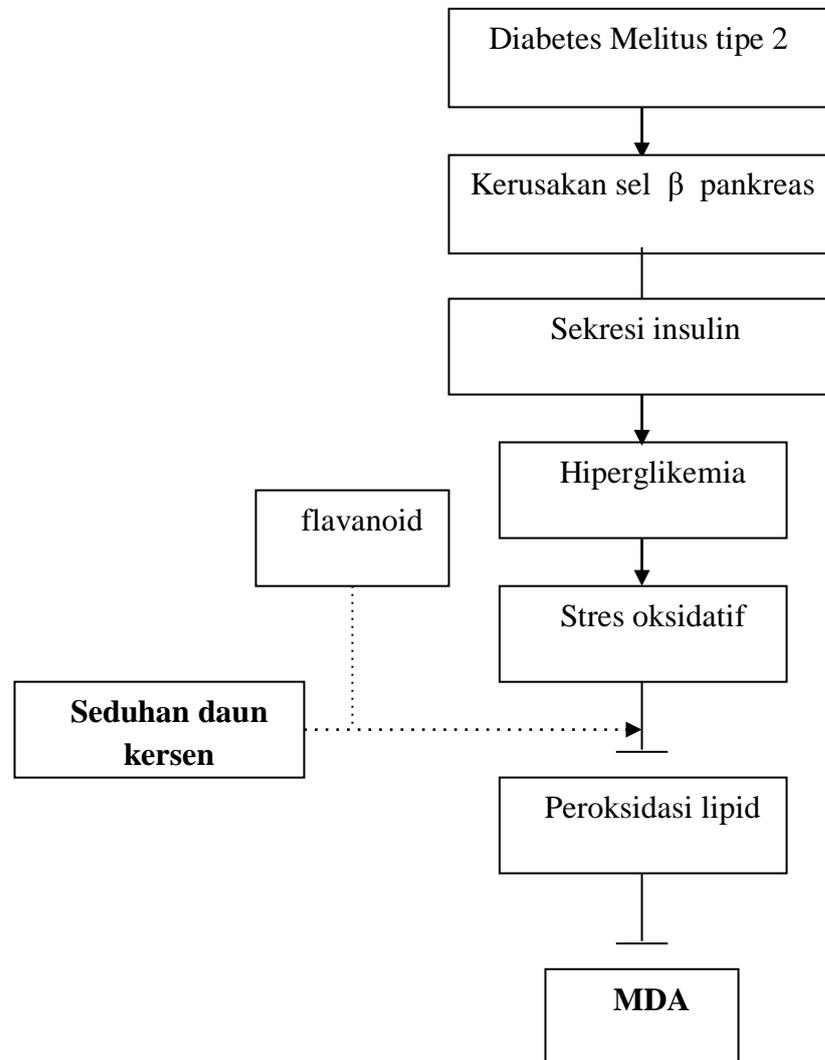
Pemberian Nicotinamide baik intraperitoneal, maupun intravena, memiliki efek sebagai berikut (Szkudelski, 2012):

- 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).

Data dari literature menyimpulkan bahwa mekanisme proteksi Nicotinamide terhadap kerusakan sel beta pankreas yang ditimbulkan oleh Streptozotocin, melalui 2 mekanisme; yaitu inhibisi PARP-1, dan peningkatan NAD⁺, dimana mekanisme lain kurang berperan (Szkudelski, 2012).

B. Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka teori.

Keterangan :

MDA : Malondialdehid

.....▶ : Intervensi

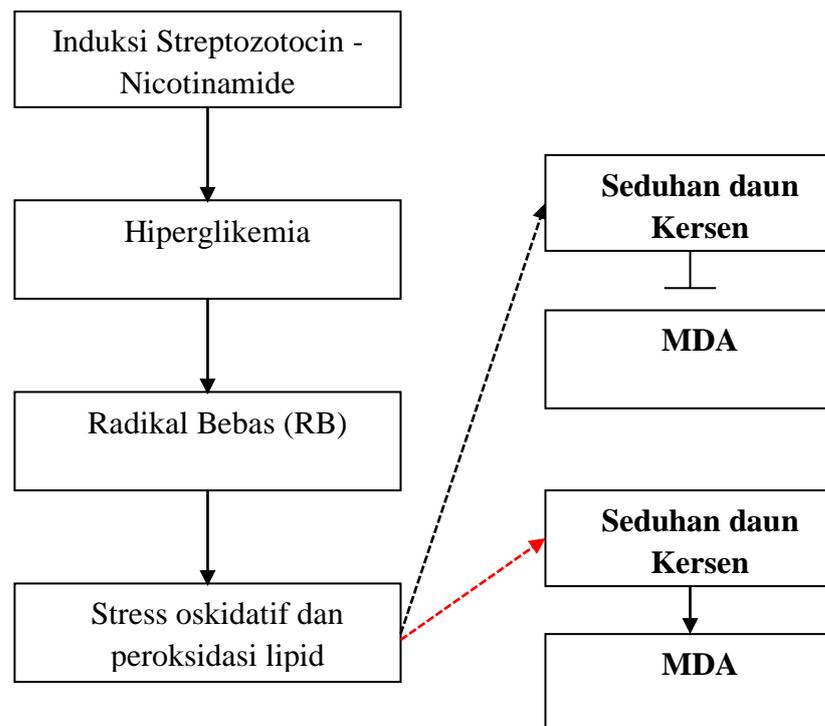


: Mengakibatkan / meningkatkan



: Menghambat / menurunkan

C. Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka konsep

Keterangan:

---> : Tanpa intrvensi

---> : Intervensi

—| : Menghambat

↓ : Mengakibatkan

MDA : Malondialdehid

D. Hipotesis

Hipotesis pada penelitian kali ini adalah:

Seduhan daun kersen (*Muntingia calabura L.*) efektif terhadap penurunan kadar Malondialdehid (MDA) pada *Rattus novergicus* DM yang diinduksi STZ-NA.