

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Teori**

##### **1. Diabetes Mellitus**

###### **a. Definisi dan Klasifikasi**

Penyakit diabetes mellitus atau yang sering di sebut dengan kencing manis adalah gangguan metabolik menahun yang di tandai dengan kadar gula darah yang melebihi nilai normal. Hal ini terjadi karena glukosa di dalam darah terlalu tinggi, sehingga tubuh tidak dapat menggunakan insulin dengan baik. Pada keadaan normal makanan yang masuk kedalam tubuh akan membuat glukosa darah meningkat dan merangsang sel beta pankreas untuk memproduksi insulin. Kemudian insulin di ubah menjadi gula dan masuk kedalam sel untuk diubah lagi menjadi energi atau cadangan energi. Tapi, jika glukosa dalam darah terlalu banyak akan membuat insulin sulit untuk bekerja dengan baik. Sehingga kadar gula yang ada di dalam darah akan meningkat maka menyebabkan diabetes mellitus (Hikmat, 2009).

Menurut Depkes RI tahun 2008 diabetes mellitus berdasarkan etiologi nya di klasifikasikan menjadi :

- 1) Dabetes mellitus tipe 1 atau disebut penyakit autoimun adalah penyakit gangguan metabolik yang di tandai dengan kenaikan kadar gula darah akibat kerusakan sel beta pankreas yang menyebabkan

produksi insulin tidak ada sama sekali sehingga penderita memerlukan tambahan insulin dari luar.

- 2) Diabetes mellitus tipe 2 adalah penyakit gangguan metabolik yang di tandai dengan kenaikan kadar gula darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan atau resistensi insulin.
- 3) Diabetes mellitus tipe lain adalah penyakit metabolik yang di tandai dengan kenaikan kadar gula darah akibat defek genetik sel beta, defek genetik kerja insulin, karena obat-obatan dan zat kimia, infeksi, dan lain-lain.
- 4) Diabetes mellitus tipe Gestasional adalah penyakit gangguan metabolik yang di tandai oleh kenaikan kadar gula darah yang terjadi pada saat kehamilan, biasanya terjadi pada usia 24 minggu masa kehamilan, dan setelah melahirkan kadar gula darah kembali normal.

#### b. Diagnosis

Menurut konsensus PERKENI tahun 2006, diagnosis DM dapat dipastikan jika terdapat salah satu hasil pemeriksaan sebagai berikut :

- 1) Gejala klasik DM (sering kencing, cepat lapar, sering haus, berat badan menurun cepat tanpa penyebab yang jelas) dengan kadar glukosa darah sewaktu  $> 200$  mg/dL.
- 2) Gejala klasik DM (sering kencing, cepat lapar, sering haus, berat badan menuruncepat tanpa penyebab yang jelas) dengan kadar gula darah puasa  $> 126$  mg/dL.

3) Pada tes toleransi glukosa oral di dapatkan hasil pemeriksaankadar gula darah 2 jam  $>200$  mg/dL sesudah pemberian glukosa 75gr.

c. Patofisiologi

Diabetes mellitus tipe 1 dikarenakan adanya destruksi sel beta pulau langerhans yang di akibatkan oleh proses autoimun. Secara patologi diabetes mellitus tipe 1 dapat terlihat dengan adanya peradangan pankreas ( insulitis ) yang ditandai dengan adanya infiltrasi makrofag dan limfosit T teraktivasi di sekitar dan didalam sel islet, kadang dijumpai virus yang merusak sitoplasma sel. Sehingga kerusakan ini akan menyebabkan terbentuknya antibodi ICA ( Islet Cell Antibody ) yang mengganggu produksi insulin. Sedangkan diabetes mellitus tipe 2 lebih bersifat genetik. Diabetes mellitus tipe 2 ini mencakup lebih dari 90% dari semua populasi diabetes. Pada diabetes mellitus tipe 2 ini dijumpai kadar insulin normal atau meningkat yang disebabkan oleh sekresi insulin abnormal dan resistensi terhadap kerja insulin karena kurangnya reseptor insulin pada organ target sehingga terjadi defek relatif pankreas untuk mensekresi insulin. Sedangkan pada penderita yang obesitas, kelainan primernya adalah resistensi insulin di jaringan perifer seperti otot dan lemak sehingga terjadi peningkatan kebutuhan insulin. Sedangkan pada penderita non obesitas, kelainan primernya berupa kerusakan sel beta dan kelainan sekundernya di jaringan perifer ( Anindhita, 2009 ).

#### d. Komplikasi

Pada penderita diabetes mellitus yang tidak terkontrol dapat menyebabkan berbagai komplikasi, baik yang bersifat akut maupun kronik. Beberapa contoh komplikasi akut maupun kronik adalah :

##### 1) Komplikasi akut

Yang termasuk dalam komplikasi akut diabetes mellitus adalah ketoasidosis diabetiki (KAD) dan status hiperglikemi hiperosmolar (SHH). Dimana pada keadaan ini kadar glukosa darah penderita sangat tinggi yaitu pada KAD 300-600 mg/dL dan pada SHH 600-1200 mg/dL dan biasanya pasien tidak sadarkan diri. Adapun keadaan hipoglikemia juga termasuk dalam komplikasi akut diabetes mellitus yaitu terjadi penurunan kadar gula darah sampai <60 mg/dL. (Regina, 2012)

Hipoglikemia ditandai dengan gejala klinis yaitu penderita merasa pusing, lemas, gemetar, pandangan berkunang-kunang, keluar keringat dingin, detak jantung meningkat ,sampai hilang kesadaran. Dan bila tidak segera di tolong maka dapat menyebabkan kerusakan otak dan menyebabkan kematian. Hipoglikemia sering terjadi pada penderita diabetes mellitus tipe 1, biasanya di alami 1-2 kali perminggu. Hal-hal yang dapat menyebabkan hipoglikemia misalnya penderita lupa atau sengaja meninggalkan makan (pagi, siang, atau malam) , makan terlalu sedikit, mengkonsumsi obat antidiabetes dengan dosis yang lebih besar dari yang seharusnya ,

dan mengkonsumsi obat-obatan lain yang meningkatkan resiko hipoglikemia (Depkes RI 2005).

## 2) Komplikasi kronik

Menurut Hikmat, 2009 komplikasi kronis berkaitan dengan gangguan vaskular ada 3, yaitu :

### a) Komplikasi mikrovaskular

Retinopati diabetika yaitu berkurangnya ketajaman penglihatan atau gangguan lain pada mata yang dapat mengarah pada kebutaan. Retinopati diabetes dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu retinopati non proliferasif yang merupakan stadium awal yang ditandai adanya mikroaneurisma dan proliferasif yang ditandai adanya pertumbuhan pembuluh darah kapiler, jaringan ikat dan adanya hipoksia retina. Pada stadium awal retinopati diabetika dapat diperbaiki dengan mengontrol gula darah.

Nefropati diabetika merupakan penyebab terbanyak pada diabetes mellitus tipe 2. Kerusakan ginjal yang spesifik pada diabetes mellitus mengakibatkan perubahan fungsi penyaring, sehingga molekul-molekul besar seperti protein dapat masuk ke dalam vesika urinari. Nefropati diabetik ditandai dengan adanya proteinuri persisten ( $>0,5$  gr/24 jam), terdapat retinopati dan hipertensi.

#### b) Komplikasi Makrovaskular

Komplikasi makroangiopati pada umumnya tidak ada hubungannya dengan kontrol kadar gula darah yang baik. Tetapi telah terbukti secara epidemiologi bahwa hiperinsulinemia merupakan faktor resiko kardiovaskular. Penyakit jantung koroner Berdasarkan epidemiologis, diabetes mellitus merupakan faktor resiko koroner dan ditemukan pada 50-70% penderita diabetes mellitus. Akibat yang paling serius adalah infark miokardium, dimana nyeri akan menetap dan lebih hebat dan tidak mereda dengan pemberian nitrat.

Stroke lebih sering timbul dan dengan prognosis yang lebih serius untuk penderita diabetes mellitus. Akibat berkurangnya akiran arteri karotis interna dan arteri vertebralis timbul gangguan neurologis akibat dari iskemia, yaitu berupa : pusing, hemipelia, afasia sensorik dan motorik. Penyakit pembuluh darah lebih sering terjadi dan lebih awal terjadi pada penderita diabetes mellitus dan biasanya mengenai arteri distal (dibawah lutut).

#### c) Neuropati

Umumnya lebih dari 50% komplikasi yang sering terjadi pada penderita diabetes mellitus berupa poliuropati diabetika. Manifestasi klinis dapat berupa gangguan sensorik, motorik, dan otonom.

e. Faktor Resiko

Menurut Internasional Diabetes Federation ( IDF ) 2014 faktor resiko pada diabetes mellitus tipe 1 masih di teliti namun ada beberapa faktor yang dapat meningkatkan faktor resiko diabetes mellitus tipe 1 yaitu : Anggota keluarga dengan diabetes mellitus tipe 1 , faktor lingkungan , paparan beberapa infeksi virus.Dan ada beberapa faktor resiko pada diabetes mellitus tipe 2 yaitu : Riwayat keluarga diabetes mellitus tipe 2, obesitas / kelebihan berat badan , diet yang tidak sehat , bertambahnya usia , tekanan darah tinggi , gangguan Toleransi Glukosa ( IGT).

f. Pengobatan Diabetes

Tujuan utama dari pengobatan diabetes mellitus adalah untuk mempertahankan kadar gula darah dalam batas normal. Namun kadargula darah normal benar-benar sulit untuk dipertahankan, tetapi semakin mendekati normal maka kemungkinan terjadinya komplikasi sementara maupun jangka panjang semakin berkurang. Untuk itu diperlukan pemantauan kadar gula darah secara teratur baik dilakukan secara mandiri dirumah dengan menggunakan alat tes kadar gula darah sendiri atau dilakukan di laboratorium terdekat ( Soegondo, 2007).

Pengobatan diabetes mellitus dapat dilakukan dengan pengendalian berat badan, olah raga, dan diet. Pada seseorang yang obesitas yang menderita diabetes mellitus tipe II tidak akan memerlukan pengobatan jika mereka menurunkan berat badannya dan memerlukan olah raga

teratur. Biasanya pada penderita diabetes diberikan terapi insulin atau obat hipoglikemik per-oral (Yunir&Soebardi, 2005).

Menurut Soegondo, 2007 terapi pada penderita diabetes mellitus tipe I adalah terapi insulin karena pankreas tidak dapat menghasilkan insulin sehingga harus diberikan insulin sebagai pengganti. Adapun cara pemberian insulin melalui suntikan, insulin dihancurkan di dalam lambung sehingga tidak dapat diberikan secara per-oral (ditelan). Insulin disuntikkan dibawah kulit ke dalam lapisan lemak, biasanya di lengan, paha atau dinding perut. Digunakan jarum yang sangat kecil agar tidak terasa terlalu nyeri. Insulin terdapat dalam 3 bentuk dasar dan masing-masing memiliki kecepatan dan lama kerja yang berbeda, yaitu:

#### 1) Insulin kerja cepat

Contohnya adalah insulin reguler, yang bekerja paling cepat dan paling sebentar. Insulin ini mulai menurunkan kadar gula darah dalam waktu 20 menit, mencapai puncaknya dalam waktu 2-4 jam dan bekerja selama 6-8 jam. Biasanya insulin ini digunakan oleh penderita yang menjalani beberapa kali suntikan setiap harinya dan disuntikan 15-20 menit sebelum makan.

#### 2) Insulin kerja sedang

Contohnya adalah insulin suspensi seng atau suspensi insulin isofan. Mulai bekerja dalam waktu 1-3 jam, mencapai puncak maksimum dalam waktu 6-10 jam dan bekerja selama 18-26 jam. Insulin ini biasanya disuntikan pagi hari untuk memenuhi kebutuhan



selama sehari dan dapat disuntikkan pada malam hari untuk memenuhi kebutuhan sepanjang malam.

### 3) Insulin kerja lambat

Contohnya adalah insulin suspensi yang telah dikembangkan. Efeknya baru timbul setelah 6 jam dan bekerja selama 28-36 jam. Sediaan insulin stabil dalam suhu ruangan selama berbulan-bulan, sehingga bisa dibawa kemana-mana.

Insulin yang paling mudah digunakan adalah suntikan sehari sekali dari insulin kerja sedang tetapi insulin ini memberikan kontrol gula darah yang paling minimal. Dan pemilihan insulin yang akan digunakan juga tergantung pada keinginan penderita dalam mengontrol diabetesnya, keinginan penderita untuk memantau kadar gula darah dan menyesuaikan dosisnya, aktivitas harian penderita, kestabilan kadar gula darah sepanjang hari dan dari hari kehari.

Menurut Waspandji, 2005 obat hipoglikemik oral terbagi menjadi 3 yaitu:

#### 1) Pemicu sekresi insulin

##### a) Sulfanilurea

Golongan obat bekerja dengan menstimulasi pelepasan insulin yang tersimpan, menurunkan ambang sekresi insulin dan meningkatkan sekresi insulin sebagai akibat rangsangan glukosa. Tapi golongan ini tidak dapat digunakan untuk diabetes mellitus tipe I.

b) Glinid

Merupakan obat generasi baru yang cara kerjanya sama dengan sulfanilurea, dengan meningkatkan sekresi insulin fase pertama. Yang terdiri dari 2 macam obat yaitu *Repaglinid* dan *Netaglinid*.

2) Penambahan sensitifitas terhadap insulin

a) Biguanid

Golongan metformin yang mampu menurunkan glukosa darah melalui pengaruhnya terhadap kerja insulin pada tingkat seluler, distal dari reseptor insulin serta menurunkan produksi hati.

b) Tiazolindindon

Golongan obat baru yang mempunyai efek meningkatkan glukosa disposal pada sel dan mengurangi produksi glukosa dihati.

3) Penghambat glukosidase alfa

Bekerja secara kompetitif menghambat kerja enzim glukosidase alfa di dalam saluran cerna sehingga dapat menurunkan penyerapan glukosa dan menurunkan penyerapan glukosa dan menurunkan hiperglikemia postprandial.

## 2. Mengkudu (*Morinda citrifolia L*)

### a. Deskripsi mengkudu (*Morinda citrifolia L*)

Mengkudu (*Morinda citrifolia L*) merupakan tanaman obat yang beberapa tahun terakhir banyak peminatnta baik dari kalangan pengusaha agribisnis, maupun dari kalangan pengusaha industri obat tradisional, bahkan dari kalangan ilmuwan diberbagai negara. Hal ini disebabkan karena baik secara empiris maupun hasil penelitian medis membuktikan bahwa dalam semua bagian tanaman mengkudu terkandung berbagai macam senyawa kimia yang berguna bagi kesehatan manusia. Peran mengkudu dalam pengobatan tradisional mendorong para peneliti diberbagai belahan dunia melakukan berbagai penelitian mengenai khasiat mengkudu. Popularitas tanaman tersebut terus menyebar ke negara-negara maju seperti Amerika Serikat, Inggris, Prancis, Australia, Jepang, dan Singapura. Industri pengolahan berbahan baku mengkudu terus tumbuh diberbagai negara ( Djauhariya dkk, 2004).



**Gambar 2.1 Buah Mengkudu**

Mengkudu (*Morinda citrifolia* L) di klasifikasikan sebagai berikut :

Filum : Angiospermae

Sub Filum : Dicotyledoneae

Divisio : Lignosae

Family : Rubiaceae

Genus : Morinda

Spesies : M. Citrifolia, L (Billy, 2014).

b. Kandungan buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L)

Terdapat beberapa zat aktif yang lebih berperan dibandingkan zat-zat lainnya di dalam buah mengkudu. Zat aktif tersebut meliputi : terpenoid, pewarna, antibakteri, *ascorbic acid*, beta karoten, dan *proxeronine*. Selain itu kandungan adaptogin yang ada di dalam buah ini bila di konsumsi secara rutin dapat menyegarkan badan (Djauhariya & dkk, 2004).

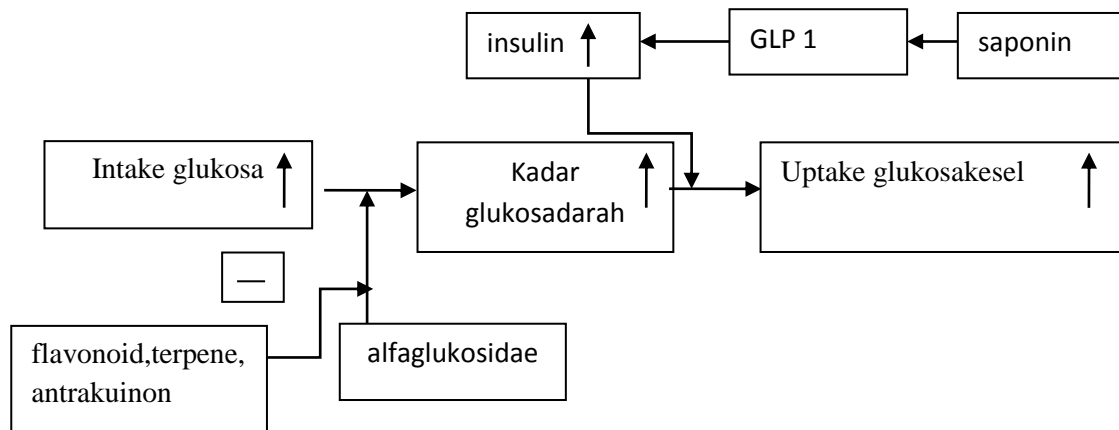
### 3. Aloksan

Aloksan adalah suatu substrat yang secara struktural adalah derivat pirimidin sederhana. Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi binatang percobaan untuk menghasilkan kondisi hiperglikemik secara cepat. Aloksa dapat di berikan secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan pada binatang percobaan. Tikus akan mengalami hiperglikemik apabila diinjeksikan 120 – 150 mg/kgBB. Aloksan dapat menyebabkan diabetes mellitus tergantung pada binatang tersebut. Aloksan bersifat toksik selektif terhadap sel beta pankreas yang

memproduksi insulin karena terakumulasinya aloksan secara khusus melalui transporter glukosa yaitu GLUT2.

Aloksan bereaksi dengan merusak substansi esensial di dalam sel beta pankreas sehingga menyebabkan berkurangnya granula-granula pembawa insulin di dalam sel beta pankreas. Aloksan juga meningkatkan pelepasan insulin dan protein dari sel beta pankreas tetapi tidak berpengaruh pada sekresi glukagon (Anindhita, 2009).

### B. Kerangka Konsep



**Gambar 2.2 kerangka Konsep**

### C. Hipotesis

Pemberian ekstrak etanol mengkudu (*Morinda citrifolia L*) di harapkan dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus yang diinduksi diabetes dengan aloksan.