

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### Landasan Teori

##### 2.1.1. Diabetes Mellitus

###### a. Definisi

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (ADA ,2010).

###### b. Klasifikasi

Diabetes Mellitus diklasifikasi menjadi 2 kategori yaitu: tipe primer dan sekunder. Tipe primer menunjukkan tidak ada penyakit penyerta, bentuk tersering berasal dari defek pada produksi insulin atau kerja insulin, sedangkan pada tipe sekunder disebabkan karena beberapa keadaan yang menyebabkan atau memungkinkan terjadinya sindroma metabolik, seperti: penyakit pengkreatik, kelainan hormonal, induksi obat atau zat kimia, kelainan reseptor insulin, sindroma genetik dan lain-lain (Horison, 2012). Klasifikasi DM berdasarkan PERKENI tahun 2011 terdapat pada tabel dibawah ini:



Tipe 1	Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Autoimun</li> <li>▪ Idiopatik</li> </ul>
Tipe 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin</li> </ul>
Tipe lain	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Defek genetik fungsi sel beta</li> <li>▪ Defek genetik kerja insulin</li> <li>▪ Penyakit eksokrin pankreas</li> <li>▪ Endokrinopati</li> <li>▪ Karena obat atau zat kimia</li> <li>▪ Infeksi</li> <li>▪ Sebab imunologi yang jarang</li> <li>▪ Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM</li> </ul>
Diabetes mellitus gestasional	

Tabel 2.1 Klasifikasi etiologi DM

Sumber : (PERKENI, 2011)

1. Diabetes Mellitus tipe 1 (*Insulin Dependent Diabetes Mellitus / (IDDM)*)

Diabetes mellitus tipe 1 umumnya timbul pada usia muda kurang dari 40 tahun. Terjadi Karena destruksi sel-sel pembuat insulin melalui mekanisme imunologik, sehingga menyebabkan hilangnya hampir seluruh insulin endogen. Penderita Diabetes tipe 1 mengalami ketergantungan terhadap insulin eksogen untuk menurunkan kadar glukosa plasma dan menghindari ketoasidosis serta mempertahankan hidup (Purboyo, 2009).

2. Diabetes Mellitus tipe 2 (*Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus / NIDDM*)

Diabetes mellitus tipe 2 biasanya timbul pada usia lebih dari 40 tahun. Tipe ini tidak tergantung insulin, hanya saja sel-sel beta

pankreas mendapatkan rangsangan agar dapat menghasilkan insulin lebih banyak. Hal ini disebabkan karena adanya kelainan insulin sehingga tidak dapat bekerja sebagaimana mestinya (Purboyo, 2009).

c. Manifestasi Klinis

Terdapat 2 macam keluhan pada penderita DM yaitu keluhan klasik dan keluhan lain. Keluhan klasik dari dm yaitu: Poliuria, Polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas. Sedangkan keluhan lainnya antara lain : badan lemah, kesemutan, gatal, mata kabur serta disfungsi ereksi paada pria dan pruritus vulva pada wanita (IPD, 2014).

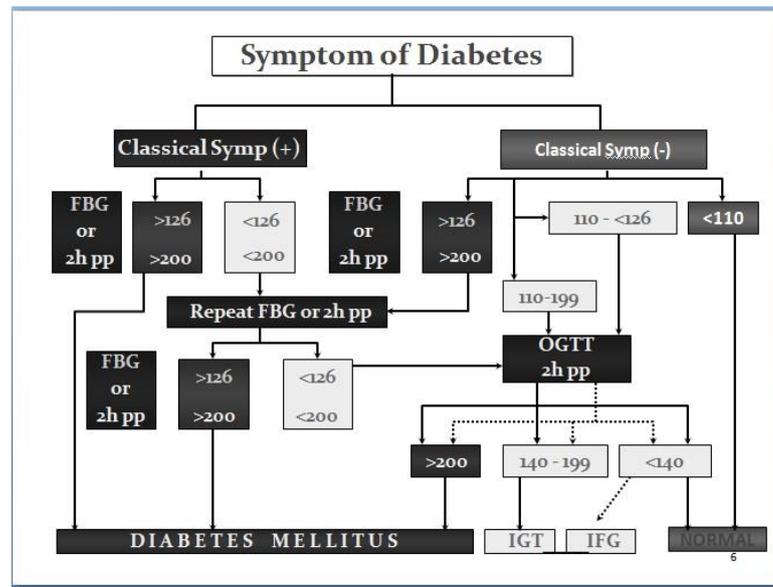
d. Patofisiologi DM

Defisiensi sekresi insulin maupun resistensi insulin mengakibatkan gangguan metabolisme makronutrien seperti karbohidrat, protein dan lemak. Kegagalan uptake glukosa darah ke sel mengakibatkan sel kekurangan sumber energi sehingga sel mengalami *starving cells*. Keadaan tersebut mengakibatkan sel adiposa dipecah sebagai sumber alternatif, akibatnya leptin sebagai pemberi stimulus sinyal kenyang untuk memberikan sensasi kenyang yang berada di sel adiposa pun berkurang. Tidak adanya sinyal untuk memberikan sensasi kenyang mengakibatkan pasien DM cenderung banyak makan atau polifagia (Rosyidi, 2014).

Kegagalan *uptake* glukosa darah ke sel juga menyebabkan hiperglikemia. Ketika kadar glukosa darah tinggi dan melebihi ambang filtrasi glukosa ginjal, maka glukosa yang secara fisiologis tidak dapat lolos dari filtrasi glomerulus, akhirnya bergabung bersama urin. Glukosa merupakan diuresis osmotik, maka glukosa di urin dapat menarik air dari tubulus ginjal sehingga volume urin meningkat. Kandung kemih pun cepat penuh dan merangsang pasien untuk sering buang air kecil atau poliuria. Kehilangan cairan yang disebabkan mekanisme diatas mengaktifasi pusat haus sehingga pasien DM akan sering minum atau polidipsi (Rosyidi, 2014).

e. Kriteria Diagnosis

Diagnosis klinis pada DM umumnya akan dierkirakan jika terdapat keluhan khas maupun keluhan lainnya. Jika terdapat keluhan khas, pemeriksaan glukosa darah sewaktu  $\geq 200$  mg/dl sudah cukup menegakan diagnosis DM. Hasil pemeriksaan glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/dl juga digunakan untuk patokan diagnosis DM. Untuk kelompok tanpa keluhan khas DM, hasil pemeriksaan glukosa darah yang baru satu kali saja abnormal, belum cukup kuat untuk menegakkan diagnosis DM. Diperlukan pemastian lebih lanjut dengan mendapat sekali lagi angka abnormal, baik kadar glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/dl, kadar gula darah sewaktu  $\geq 200$  mg/dl pada hari yang lain, atau dari hasil tes toleransi glukosa oral (TTGO) didapatkan kadar glukosa darah pasca pembebanan  $\geq 200$  mg/dl (IPD, 2014).



Tabel: 2.2. Langkah-langkah Diagnosis DM

## f. Komplikasi DM

Komplikasi akut diabetes melitus :

1. Hipoglikemi adalah keadaan klinik gangguan saraf yang disebabkan penurunan glukosa darah.
2. Kelompok hiperglikemia, secara anamnesis ditemukan adanya masukan kalori yang berlebihan, penghentian obat oral maupun insulin yang didahului oleh stress akut. Tanda khas adalah kesadaran menurun dehidrasi berat. Pada keadaan ketoasidosis diabetes terdapat hiperglikemi berat dengan ketosis atau asidosis.
3. Hiperglikemik Non-Ketokik (HNK) ditandai dengan hiperglikemia berat non ketokik atau ketokik dan asidosis

ringan. Pada keadaan lanjut dapat mengalami koma. Koma hiperosmolar hiperglikemik berat, hiperosmolar, dehidrasi berat tanpa ketoasidosis disertai menurunnya kesadaran. Sindrom ini merupakan salah satu jenis koma non-ketoasidosis (Ranakusuma,2011).

#### Penyakit Kronik DM

1. Mikroangiopati : Retinopati diabetik  
Nefropati diabetik  
Disfungsi ereksi
2. Makroangiopati : Penyakit jantung koroner  
Penyakit arteri perifer  
Penyakit serebrovaskular  
Kaki diabetes
3. Neuropati : Neuropati perifer  
Neuropati otonom – *Charcot arthropathy*

(Waspadji,2006)

#### 2.1.2. Interleukin-6

Interleukin-6 (IL-6) adalah salah satu sitokin proinflamasi yang dihubungkan dengan resistensi insulin pada DM tipe II dan merupakan sitokin multifungsi karena mempunyai fungsi penting dalam respon imun, reaksi fase akut dan hematopoiesis (Pradhan et al., 2011). Sitokin merupakan protein-protein kecil yang disekresikan oleh sel-sel tertentu dari sistem kekebalan tubuh yang membawa sinyal antara sel-sel lokal, dan

memiliki efek pada sel-sel lain. Sitokin bekerja dengan mengikat reseptor-reseptor membran spesifik, yang kemudian membawa sinyal ke sel melalui *second messenger* (tirosin kinase), untuk mengubah aktivitasnya (ekspresi gen). Beberapa sifat umum pada sitokin seperti sekresinya singkat dan membatasi diri, selain itu aktivitas sitokin dapat lokal maupun sistemik, sitokin dapat bereaksi dengan tempatnya diproduksi baik dalam sel yang memproduksinya (autocrine action) maupun pada sel yang berdekatan (paracrine action). Bila diproduksi dalam jumlah banyak sitokin dapat masuk ke sirkulasi dan bekerja secara sistemik. Sitokin mempunyai nama yang lain diantaranya limfokin (sitokin yang dihasilkan limfosit), monokin (sitokin yang dihasilkan monosit), kemokin (sitokin dengan aktivitas kemotaktik) dan interleukin (sitokin yang dihasilkan oleh satu leukosit dan bereaksi pada leukosit lainnya) (Abbas dan Lichtman,2005).

### 2.1.3. Kayu Manis (*Cinnamomum burmanii*)

Kayu manis adalah tanaman yang banyak digunakan sebagai rempah-rempah dan obat herbal di seluruh dunia. Kulit kayu manis mengandung cynamaldehyde, eugenol, dan senyawa lain seperti flavonoid, tanin, triterpenoid, dan saponin (Rohmah,2010).

Komponen bioaktif tanaman yang memiliki efek hipoglikemik adalah flavonoid, alkaloid, glikosida, polisakarida, peptidoglikan, steroid, dan terpenoid. Skrining fitokimia yang dilakukan sebelumnya melaporkan bahwa kayu manis mengandung kadar alkaloid dan tanin yang tinggi, kadar flavonoid yang sedang, dan tidak mengandung saponin. Flavonoid adalah

substansi terbanyak dan terpenting pada kelompok polifenol di dalam tanaman (Hermansyah, 2014).

Kandungan polifenol yang terdapat di dalam kayu manis adalah rutin, quercetin, kaempferol, isorhamnetin, dancatechin. Polifenol dalam kayu manis yang memiliki aktivitas mirip dengan insulin (*insulin mimetic*) adalah *doubly-linked procyanidintype-A polymeres* yang merupakan bagian dari catechin/epicatechin yang selanjutnya disebut sebagai MHCP atau *cinnamtannin B1*. Selain itu, kayu manis juga memiliki komponen bioaktif berupa *cinnamaldehyde*, *cinnamic acid*, *cinnamate*, dan *essential oil* (Shofiati, 2013).

a. Sistematika kayu manis sebagai berikut :

Kingdom : Plantae  
Divisi : Spermatophyta  
Subdivisi : Magnoliophyta  
Kelas : Magnoliidae  
Ordo : Laurales  
Famili : Lauraceae  
Genus : Cinnamomum  
Spesies : *Cinnamomum burmanii*

b. Manfaat kayu manis

Tanaman kayu manis telah banyak di gunakan oleh sebagian besar masyarakat indonesia sebagai obat tradisional unuk mengobati

berbagai macam penyakit. Manfaat farmakologis kayu manis diantaranya adalah: antioksidan, analgesik, antipiretik, antianalgetik, antikanker, antimikroba, antiulserogenik, antikonvulsan, anti inflamasi, sedatif imunomodulator, hipoglikemik, hipokolesterolemik, dan sebagai obat pada penyakit kardiovaskular (Hermansyah, 2014).

Berbagai penelitian dilakukan tentang efek kayu manis. Dengan membuktikan efek antioksidan ekstrak kayu manis pada tikus yang diinduksi *Carbon Tetra Chlorida* (CCL4), hasilnya ekstrak kayu manis mampu bertindak sebagai hepatoprotektor dengan menurunkan kadar *malonalaldehyde* (MDA) dan meningkatkan kadar *superoxide dismutase* (SOD) dan *catalase* (CAT) (Shofiati, 2013).

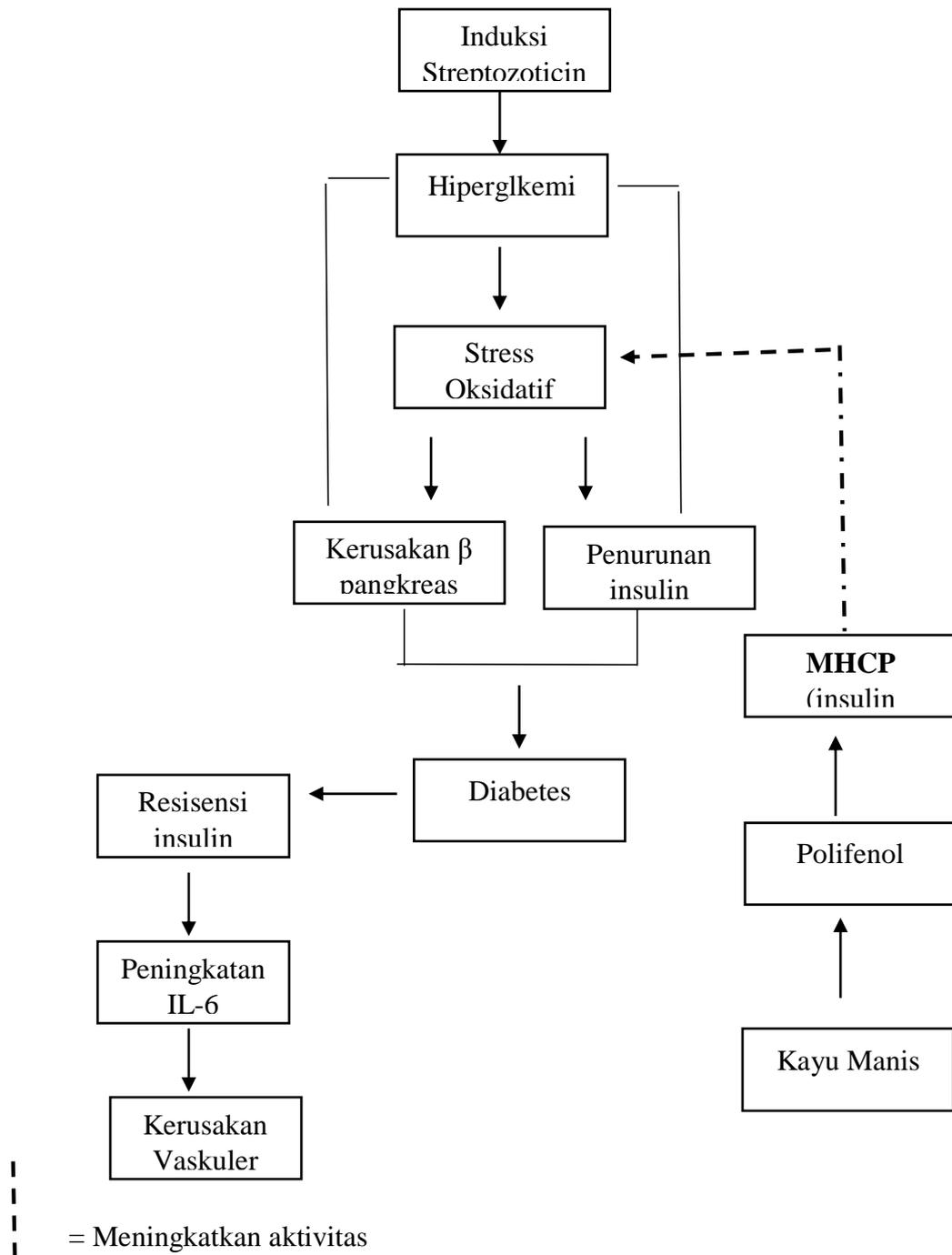
#### 1.1.4. Streptozotocin (STZ)

*Streptozotocin* merupakan sebuah antibiotik yang diproduksi oleh *Streptomyces achromogenes* dan analog nitrosourea, dimana N-methyl-N-nitrosourea ini berkaitan dengan *carbon-2* pada heksosa. STZ mempunyai efek toxic yang selective pada sel  $\beta$  dikarenakan afinitasnya yang tinggi pada membran sel  $\beta$  dan rendahnya kapasitas sel  $\beta$  untuk menangkap radikal bebas serta rendahnya rasio  $NAD^+/DNA$  dalam sel *islet*. STZ berakumulasi di dalam sel  $\beta$  pankreas oleh GLUT 2, sedangkan organ lain seperti ginjal, hati dan usus juga mengalami kerusakan akibat STZ. Di dalam sel  $\beta$ , STZ mengikat oksidasi glukosa, menurunkan sintesis dan sekresi insulin, serta mengganggu transport

glukosa dan aktivitas glukokinase. Setelah injeksi STZ dan dilakukan pengamatan, didapatkan respon akut trifasik yang diamati pada tikus, antara lain: 1. Hiperglikemia awal pada 2 – 4 jam yang dapat disebabkan oleh perpindahan glikogen hati tanpa peningkatan secara paralel atau bahkan seiring dengan penurunan insulin serum, 2. Terjadi hipoglikemia pada 6 – 10 jam setelah peningkatan kadar insulin serum, 3. Hiperglikemia permanen dan penurunan insulin pankreas pada 24 jam kedepan, dengan karakteristik seperti polyuria, glycosuria, hiperglikemia dan penurunan insulin pankreas. Metabolisme tubuh mengalami perubahan dalam 2 – 8 minggu pertama setelah injeksi STZ.

STZ dengan dosis  $> 65$  mg/kgBB dinyatakan sebagai dosis tinggi,  $40 - 55$  mg/kgBB merupakan dosis sedang, dan  $<35$  mg/kgBB sebagai dosis rendah. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, pada pemberian STZ dengan dosis  $25$  mg/kgBB atau  $<35$  mg/kgBB pada tikus tidak memberikan efek yang signifikan dan didapatkan kondisi diabetes yang stabil pada dosis  $55-65$  mg/kgBB. (Ghasemi, et al., 2014).

### 1.1.5. Kerangka Teori

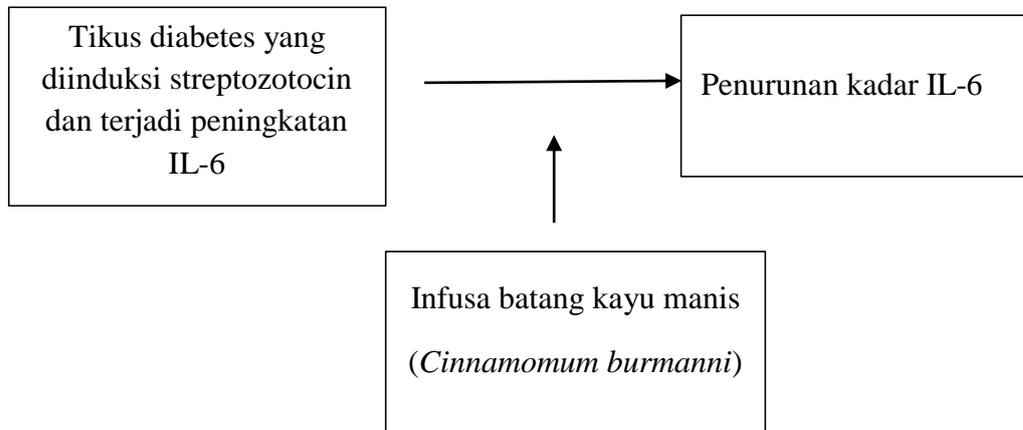


(Ayu, 2014)

(Sabuluntika, 2013)

(Hermansyah, 2014)

### 1.1.6. Kerangka Konsep



### 1.1.7. Hipotesis

H0 : Tidak terdapat pengaruh infusa batang kayu manis (*Cinnamomum burmanni*.) terhadap kadar IL-6 pada tikus diabetes yan diinduksi *streptozotocin*.

H1 : Terdapat pengaruh infusa batang kayu manis (*Cinnamomum burmanni*) terhadap kadar IL-6 pada tikus diabetes yang diinduksi *streptozotocin*.