

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 LANDASAN TEORI

2.1.1 Diabetes

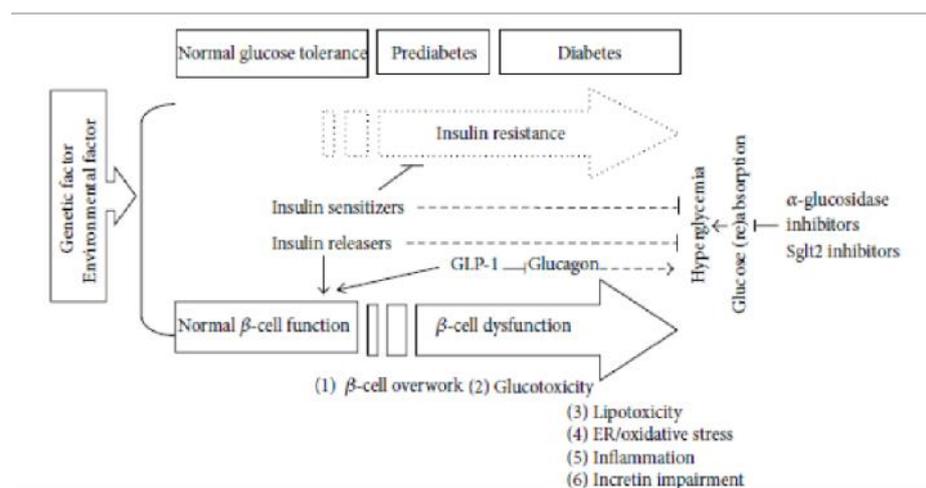
Menurut *American Diabetes Association (ADA)* tahun 2010, Diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya .

Tabel 2 Konsensus Pengendalian dan Pencegahan DM di Indonesia (Parkeni,2011)

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

Di dalam kelenjar pankreas terdapat kumpulan sel yang berbentuk seperti pulau yang disebut pulau-pulau Langerhans yang berisi sel beta

yang mengeluarkan hormon insulin. Secara fisiologis, hormon insulin dikeluarkan sebagai respon terhadap peningkatan kadar gula dalam darah. Insulin diibaratkan anak kunci yang dapat membuka pintu masuknya glukosa dalam sel, yang kemudian akan dimetabolisme menjadi tenaga. Insulin juga berperan mengkonversi glukosa menjadi glikogen sebagai cadangan di sel otot dan hepar. Dengan ini, kadar gula darah tetap dalam keadaan normal (Parkeni,2011).



Gambar 1. Etiologi dan Progresivitas DM tipe 2 (Jaya,2014)

Resistensi insulin berperan penting dalam patogenesis DM tipe 2. Resistensi insulin didefinisikan sebagai munculnya respons biologis / gejala klinis akibat meningkatnya kadar insulin. Hal ini sering dikaitkan dengan terganggunya sensitivitas jaringan terhadap insulin yang diperantarai glukosa (Wilcox, 2005). Manifestasi klinis dari resistensi insulin, intoleransi glukosa dan hiperinsulinemia, adalah konsekuensi dari ketidakmampuan insulin untuk merangsang

penyerapan glukosa dalam jaringan target insulin, seperti otot dan lemak (Garvey *et al*, 2004).

Glucose transporter type 4 (GLUT-4) adalah transporter glukosa yang utama terletak pada sel otot dan sel lemak. Penelitian pada tikus yang salah satu allele gen GLUT-4 nya dirusak menghasilkan resistensi insulin yang parah (Kahn, Shepherd, 2012). Pentingnya GLUT-4 dalam homeostasis glukosa ditunjukkan melalui penelitian pada tikus di mana satu alel dari GLUT-4 gen diganggu. Tikus-tikus ini mengalami pengurangan 50 persen konsentrasi GLUT-4 pada otot rangka, jantung, dan sel lemak, dan mereka mengalami resistensi insulin berat, diabetes berkembang pada setidaknya setengah tikus jantan (Sheperd *et al*, 1999). Pada sel otot dan sel lemak normal, GLUT-4 didaur ulang antara membran plasma dan vesikel penyimpanan intraseluler. GLUT-4 berbeda dari transporter glukosa lain, yaitu sekitar 90 persen terletak di intrasel saat kondisi tidak ada rangsang insulin atau rangsangan lain seperti olahraga (Sheperd *et al*, 1999) Dengan adanya insulin atau stimulus lain, keseimbangan dari proses daur ulang ini diubah untuk mendukung translokasi GLUT-4 dari vesikel penyimpanan intraseluler ke arah membran plasma, dan juga ke tubulus transversa pada sel otot. Efeknya adalah peningkatan kecepatan maksimal

transpor glukosa ke dalam sel. (Sheperd *et al*, 1999; Shulman, 2000).

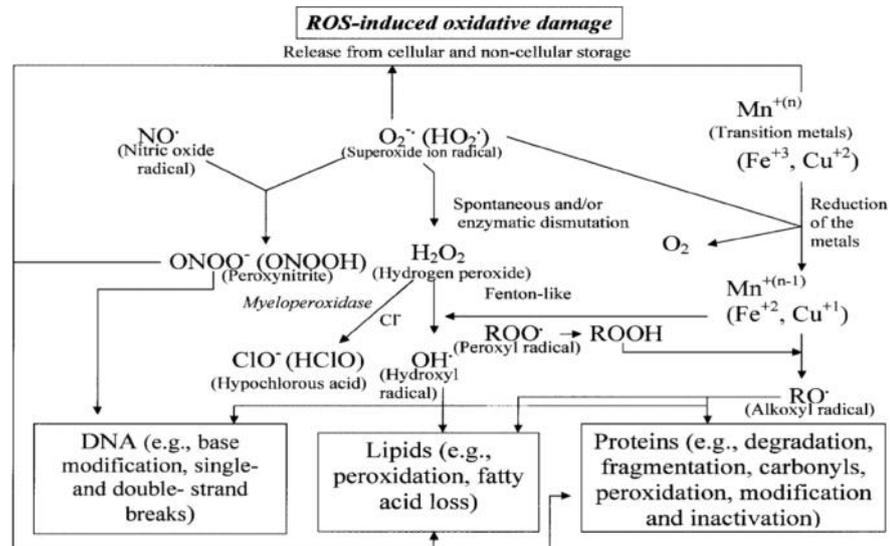
Shulman, 2000 melaporkan bahwa stress oksidatif menjadi dasar patomekanisme dari resistensi insulin dan DM tipe II (Meigh B, *et al*, 2007). Salah satu penelitian menyebutkan bahwa penurunan transport glukosa ke dalam sel adalah akibat dari metabolisme *free fatty acid*, yang produk akhirnya adalah ROS, secara langsung mempengaruhi aktivitas GLUT-4.

2.1.2 Radikal bebas dan stress oksidatif

Stress oksidatif merupakan kondisi dimana produksi radikal bebas melebihi kapasitas antioksidan dalam tubuh sehingga akan mengarahkan pada oksidasi molekul penting dalam tubuh dan mengakibatkan kerusakan diberbagai jaringan. Peningkatan ROS dalam mitokondria akan meningkatkan pembentukan ekspresi *tumor necrosis factor* (TNF) dan sitokin lainnya. TNF akan merubah kerja pankreas diantaranya mengakibatkan resistensi insulin, menurunkan sensitifitas insulin yang kemudian akan mengakibatkan terjadinya kondisi hyperglikemia dan perubahan lainnya melalui penurunan autofosforilasi dari reseptor insulin. Selanjutnya akan terjadi perubahan reseptor insulin substrat1 menjadi inhibitor insulin reseptor *tyrosine kinase activity*, perubahan yang terjadi akan menurunkan kemampuan dari GLUT-4 yang mengakibatkan diabetes. Stress oksidatif merupakan modulator yang penting dalam

patogenesis komplikasi vascular diabetes, penyakit arteriosklerosis perifer, dan teratogenesis (Hendromartono, 2000).

Reactive oxygen species (ROS) disebut juga radikal bebas adalah senyawa oksigen yang tidak stabil dan sangat reaktif karena mengandung satu elektron atau lebih yang tidak berpasangan pada orbital terluarnya. Demi mencapai kestabilan atom atau molekulnya, ROS cenderung menarik elektron dari molekul-molekul penting disekitarnya seperti protein, lipid, dan DNA untuk memperoleh pasangan elektron . Radikal bebas berasal dari hasil metabolisme normal sel-sel tubuh, ROS memiliki efek menguntungkan dan merugikan. Efek menguntungkan radikal bebas ketika konsentrasinya dalam tubuh berada pada tingkatan rendah hingga sedang. Hal ini berkaitan dengan hasil dari proses fisiologis dalam respon selular terhadap bahan-bahan yang merugikan seperti pada pertahanan diri saat terinfeksi, induksi respon mitogenik dan sejumlah fungsi system sinyal selular (valko *et al.*, 2006). Efek merugikan radikal bebas dapat menyebabkan kerusakan yang disebut juga stress oksidatif (kovaci,2001).

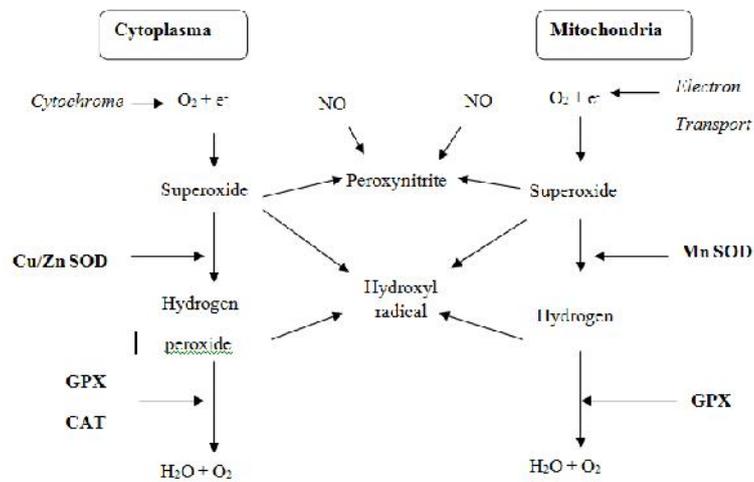


Gambar 2. Kerusakan Akibat ROS (Kohen dan Nyska, 2002)

Superoksida adalah radikal radikal bebas yang sangat reaktif dan merupakan inisiator reaksi berantai yang sangat kuat. Radikal superoksida terbentuk salah satunya berasal dari mekanisme autooksidasi glukosa. Autooksidasi glukosa berkaitan dengan mekanisme pembentukan protein glikasi mekanisme tersebut menghasilkan *advance glycosylation end products* (AGEs) yang merupakan penanda terjadinya modifikasi protein. Pada penderita diabetes akan terjadi peningkatan akumulasi AGEs di jaringan yang mengakibatkan peningkatan pembentukan radikal bebas. Kemudian radikal bebas yang terbentuk berperan dalam peningkatan stress oksidatif di dalam tubuh (Bambang Setiawan, 2005).

2.1.3 Antioksidan dan Superoksida dismutase (SOD)

Sehubungan dengan potensi toksisitas senyawa radikal bebas, tubuh memiliki mekanisme sistem pertahanan alami berupa enzim antioksidan endogen yang berfungsi menetralkan dan mempercepat degradasi senyawa radikal bebas untuk mencegah kerusakan komponen makromolekul sel (2007). Sistem ini dibagi dalam dua kelompok besar yaitu: sistem pertahanan preventif seperti enzim superoksida dismutase, katalase, dan *glutation peroksidase* (Valko *et al.* 2007) dan sistem pertahanan melalui pemutusan reaksi radikal seperti isoflavon, vitamin A, vitamin C, dan vitamin E (Suarsana *et al.*, 2013).



Gambar 3. fisiologi pembentukan dan katalisasi radikal bebas (Jauniaux dkk,2004)

Tubuh memiliki tiga enzim antioksidan intrasel atau antioksidan endogen, yaitu superoksida dismutase (SOD), glutation peroksidase

(GPx) dan katalase (Cat). SOD merupakan salah satu antioksidan endogen yang berfungsi mengkatalisis reaksi dismutasi radikal bebas anion superoksida (O_2^-) menjadi hidrogen peroksida dan molekul oksigen (Halliwell 2006 dalam Suarsana, *et al.*, 2013). Pada mamalia terdapat 2 bentuk SOD yaitu:

- a. Bentuk CuZn-SOD yang berada di dalam sitoplasma;
- b. Bentuk Mn-SOD yang terdapat di dalam matriks

SOD merupakan pertahanan primer terhadap stress oksidatif. Banyak penelitian untuk mengetahui fungsi SOD diantaranya dapat menghambat kerusakan rantai DNA yang diinduksi oleh suproksida, berperan dalam pertahanan sel melawan efek toksik radikal oksigen, sebagai agen penghambat inflamantori dengan cara menurunkan pelepasan prostaglandin, tromboksan dan leukotrine dari hasil peroksidasi lipid (Nurhayati *et al*, 2011).

2.1.4 Kayu manis (*Cinnamomum burmanii*)

Kayu manis merupakan tanaman yang berasal dari Sri langka namun telah banyak dijumpai dan dibudidayakan di Indonesai. Jenis kayu manis yang banyak dijumpai keberadaanya di Indonesia adalah *Cinnamomum burmanii*. Kayu manis merupakan tanaman yang tumbuh musiman didaerah bersuhu 10-23° C dan pada ketinggian 600-1200 mdpl. panjangnya sekitar 9-12cm dan lebarnya 3,-5,4cm

tergantung jenisnya, warna pucuknya kemerahan, sedangkan daun tuanya hijau tua.



Gambar 4. Kayu manis

Klasifikasi morfologi kayu manis adalah :

Kingdom : Plantae

Divisi : Gymnospermae

Subdivisi : Spermatophyta

Kelas : Dicotyledonae

Subkelas : Dialypetalae

Ordo : Polycarpicae

Famili : Lauraceae

Genus : Cinnamomum

Spesies : *Cinnamomum burmannii*

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Ravidran, 2004 kandungan pada batang kayu manis terdiri : abu (2,4%), protein (3,5%) lemak (4%), serat (33%), karbohidrat (52%) dan energi sebesar 285 Kcal/100g. Kandungan mineral di dalam kayu manis terdiri zat besi (7.0 mg/g) zinc (2,6 mg/g) kalsium (83,8mg/g)

chromium (0,4 mg/g), mangan(20,1 mg/g) , magnesium(85,5 mg/g) , kalium ((134,7 mg/g) dan fosfar (42,2 mg/g) .

Berdasarkan uji fitokimia kayu manis memiliki kandungan, cinammaldehid, cinnamic acid, cinnamate, essential oil, flavonoid golongan polifenol yang terdiri dari quarcetin, kaemphrol, dan catechin (Medagama, 2015). Polifenol yang merupakan *doubly linked procyanidin type-A* ini memiliki aktivitas mirip dengan insulin (*insulin mimetic*) dan termasuk bagian dari catechin atau epicatechin, yang selanjutnya disebut sebagai *methylhydroxychalconepolymer* MHCP atau *cinnamtannin B1*. (Shofiati,2013). *Methylhydroxychalcone polymer* (MHCP) yang terkandung dalam kayu manis menunjukkan peningkatan aktivitas insulin lebih dari 20 kali dibandingkan dengan komponen lain. MHCP berperan menstimulasi peningkatan autofosforilasi dan menurunkan defosforilasi reseptor insulin sehingga terjadi peningkatan sensitivitas insulin, pengambilan glukosa, menghambat aktivitas glikogen sintase-3 β dan mengaktifkan glikogen sintase (Imparl-Radosevich J, 1998 dalam Medagama, 2015). Selain itu, kandungan *cinnamate* dapat menghambat aktivitas HMG-CoA reduktase hepar dan menurunkan peroksidasi lipid di hepar. Dilaporkan juga kayu manis dapat berfungsi sebagai hepatoprotektor karena mampu menurunkan kadar *malonaldehyde* (MDA) dan

meningkatkan kadar superoksida dismutase (SOD) dan *catalase* (CAT) (Shofiati,2013).

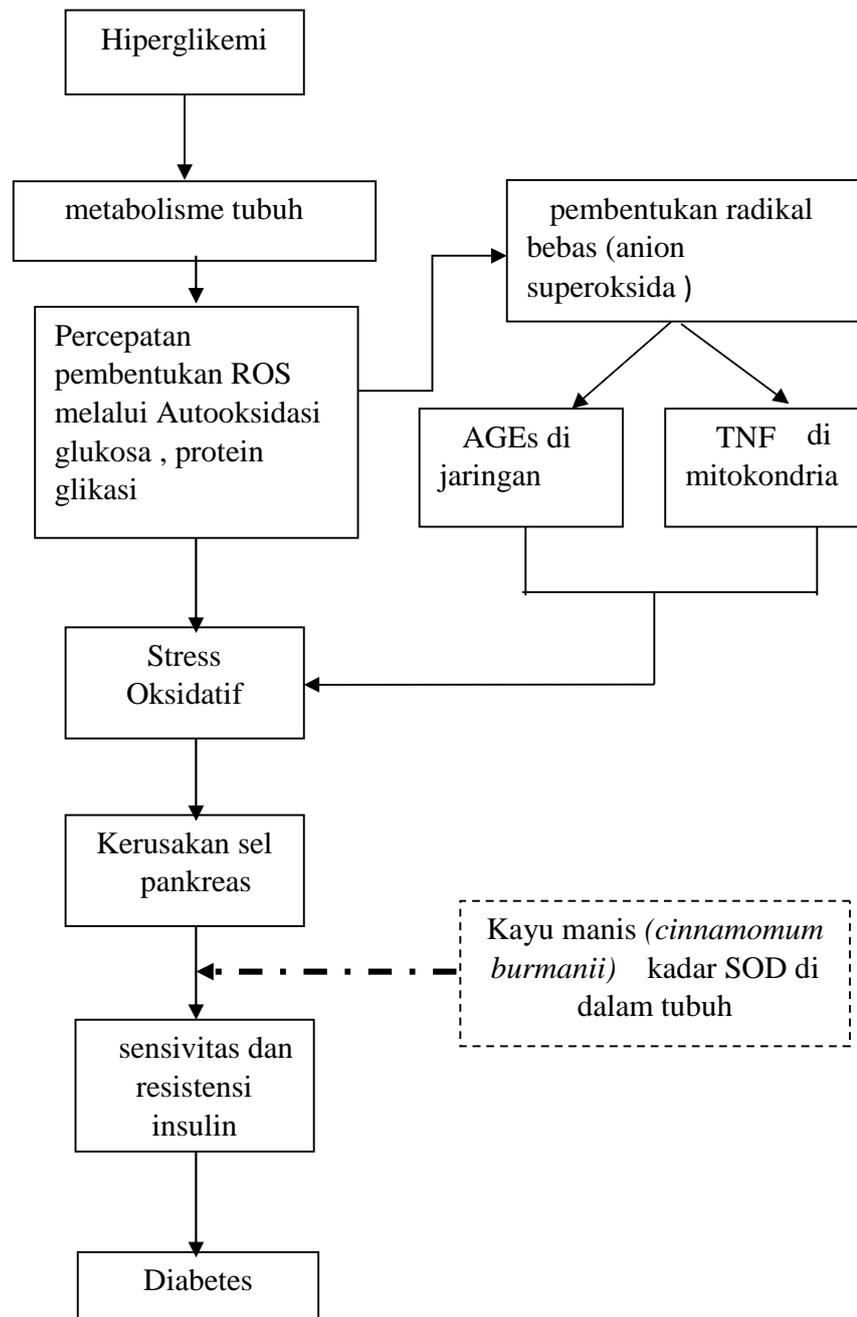
2.1.5 Streptozotocin dan Nicotinamide

Streptozotocin (STZ) merupakan agen diabetes yang mempunyai efek toksik selektif pada sel β pancreas dikarenakan afinitasnya yang tinggi pada membran sel β (Battell ML *et al*, 1999 dalam Ghasemi *et al*, 2014). *Streptozotocin* (STZ) mengikat oksidasi glukosa, menurunkan sintesis dan sekresi insulin, serta mengganggu transport glukosa dan aktivitas glukokinase (Szkudelski T, 2001 dalam Ghasemi *et al*, 2014). Sedangkan *Nicotinamide* (NA) adalah agen scavenger terhadap radikal bebas memiliki peran sebagai *cytoprotective agent* yang menghambat apoptosis dan degradasi DNA serta meningkatkan regenerasi sel β (Maiese, *et al.*, 2009).

Induksi tikus dengan pemberian STZ+NA telah diuji dapat menghasilkan model tikus diabetes DM tipe 2 non obesitas yang cocok untuk penelitian farmakologi dan biokimia mengenai potensi anti diabetes pada bahan alam. (masiello *et al*, 1998 dalam Ghasemi *et al*, 2014). Tikus diabetes dengan induksi STZ+NA memiliki beberapa karakteristik diantaranya keadaan hiperglikemia dalam kategori sedang sehingga tidak membutuhkan insulin eksogen untuk bertahan hidup, intoleransi glukosa terjadi

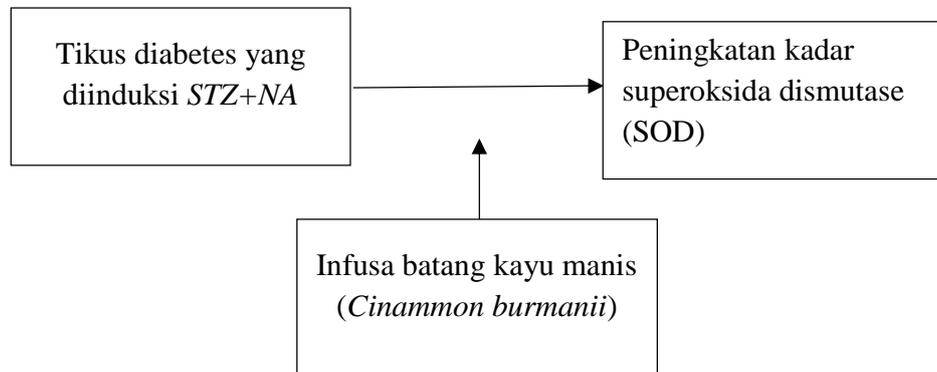
gangguan sekresi insulin karena penurunan produksi insulin oleh pankreas sekitar 60%, responsif terhadap *sulfonylurea* (*tolbutamine* dan *glibenklamid*) dan glukosa, polifagia dan polidipsi. Keunggulan menggunakan metode induksi STZ dan NA adalah lebih mudah, hiperglikemia stabil, menghasilkan model tikus diabetes yang cocok untuk menilai efektifitas potensi baru agen antidiabetes, resiko kematian tikus minimal. Pada penelitian ini pemberian STZ+NA yang diinduksikan pada tikus strain *sparague dowley* dengan dosis NA 120 mg/kgBB secara intraperitoneal dan STZ 60 mg/kgBB secara intravena injeksi dilakukan dengan jeda waktu 15 menit (Ghasemi, *et al.*, 2014).

2.2 KERANGKA TEORI



(Widowati, 2008; Winarsi, 2007)

2.3 KERANGKA KONSEP



2.4 HIPOTESIS

H0 : Tidak terdapat peningkatan aktivitas superoksida dismutase pada tikus diabetes yang diberi infusa kayu manis.

H1 : Terdapat peningkatan aktivitas superoksida dismutase pada tikus diabetes yang diberi infusa kayu manis.