

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Diabetes Mellitus

##### 1. Definisi

Diabetes Mellitus (DM) adalah kelainan metabolisme karbohidrat, dimana glukosa darah tidak dapat digunakan dengan baik, sehingga menyebabkan keadaan hiperglikemia (Sacks, 2001). DM merupakan kelainan endokrin yang terbanyak dijumpai. Dalam keadaan normal, kira-kira 50% glukosa yang dimakan mengalami metabolisme sempurna menjadi CO<sub>2</sub> dan air, 5% diubah menjadi glikogen dan kira-kira 30-40% diubah menjadi lemak. Pada diabetes mellitus semua proses tersebut terganggu, glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel, sehingga energi diperoleh dari metabolisme protein dan lemak. Sebenarnya hiperglikemia sendiri relatif tidak berbahaya, kecuali bila hebat sekali hingga darah menjadi hiperosmotik terhadap cairan intra sel (Mayes *et al.*, 2010).

Diabetes mellitus dapat timbul karena defisiensi insulin relatif maupun absolut. Suatu kekurangan absolut terjadi jika pankreas tidak berfungsi lagi untuk mensekresi insulin. Suatu kekurangan insulin relatif terjadi jika produksi insulin tidak sesuai dengan kebutuhannya (Andriani, 2009).

Penderita DM mempunyai resiko untuk terkena komplikasi yang spesifik akibat perjalanan penyakit ini, seperti retinopati (bisa menyebabkan

gangren, dan penyakit arteria koronaria (*Coronary artery disease*) (Halliwell, 1999).

## **2. Penyebab diabetes mellitus**

Ada beberapa faktor yang menyebabkan diabetes mellitus:

- a. Faktor keturunan atau genetik;
- b. Virus dan bakteri;
- c. Bahan toksik atau beracun yang mampu merusak sel beta secara langsung;
- d. Nutrisi (Utami, 2003).

## **3. Klasifikasi dan Patogenesis Diabetes Mellitus**

### **a. Diabetes Tipe 1**

DM tipe 1 atau *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM), terjadi karena kerusakan sel  $\beta$  pankreas (reaksi autoimun). Bila kerusakan sel  $\beta$  telah mencapai 80-90% maka gejala DM mulai muncul. Perusakan sel  $\beta$  ini lebih cepat terjadi pada anak-anak daripada dewasa. Sebagian besar penderita DM tipe 1 mempunyai antibodi yang menunjukkan adanya proses autoimun, dan sebagian kecil tidak terjadi proses autoimun. Kondisi ini digolongkan sebagai *type 1 idiopathic*. Sebagian besar (75%) kasus terjadi sebelum usia 30 tahun, tetapi usia tidak termasuk kriteria untuk klasifikasi (Sacks, 2001).

Diabetes melitus tipe-1 merupakan bentuk yang berat yang disertai dengan ketoasidosis pada keadaan tidak diobati. Paling banyak terjadi pada *juvenil* dan kadang-kadang pada orang dewasa, terutama pada mereka yang



berat, akan menyebabkan pasien tersebut mungkin mengalami polidipsia, poliuria, lemah dan mengantuk. Biasanya mereka tidak mengalami ketoasidosis karena pasien ini tidak defisiensi insulin secara absolut namun hanya relatif. Sejumlah insulin tetap disekresi dan masih cukup untuk menghambat ketoasidosis. (Price dan Lorraine, 2005).

Masalah diabetes melitus tipe-2 yang menyerang orang dewasa tidak hanya karena rusaknya pankreas, melainkan juga ketidakpekaan sel dan resistensi yang berkaitan dengan kegemukan dan khususnya dengan kelebihan konsumsi lemak dapat menurunkan jumlah reseptor insulin dan atau menonaktifkannya. Hal ini akan mengakibatkan meningkatnya timbunan glukosa dalam darah secara perlahan-lahan. Kondisi ini umumnya terjadi pada usia > 40 tahun. Kadar insulin bisa normal, rendah, maupun tinggi, sehingga penderita tidak tergantung pada pemberian insulin (Sacks, 2001).

#### c. Diabetes Tipe Lain

Subkelas DM di mana individu mengalami hiperglikemia akibat kelainan spesifik seperti kelainan genetik fungsi sel beta seperti yang dikenali pada MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*). Diabetes subtype ini memiliki prevalensi familial yang tinggi dan bermanifestasi sebelum usia 14 tahun. Pasien seringkali obesitas dan resisten terhadap insulin. Kelainan genetik telah dikenali dengan baik dalam empat bentuk mutasi dan fenotip yang berbeda (MODY 1, MODY 2, MODY 3, dan MODY 4), kelainan genetik pada kerja insulin, menyebabkan *sindrom*

endokrinopati (penyakit Cushing's, akromegali), penggunaan obat yang mengganggu fungsi sel beta (dilantin), penggunaan obat yang mengganggu kerja insulin (b-adrenergik), dan infeksi/sindroma genetik (Down's, Klinefelter's) (Sacks, 2001).

#### **4. Gejala diabetes mellitus**

Penyakit diabetes mellitus ditandai dengan gejala 3P, yaitu poliurea (banyak berkemih), polidipsia (banyak minum) dan polifagia (banyak makan) (Tjay dan Rahardja, 2002). Disamping naiknya kadar gula darah, gejala kencing manis bercirikan adanya "gula" dalam kemih (glikosuria) dan banyak berkemih karena glukosa yang diekskresikan mengikat banyak air (Tjay dan Rahardja, 2002).

Keadaan berbahaya adalah glikosuria yang timbul karena glukosa bersifat diuretik osmotik sehingga diuresis sangat meningkat disertai hilangnya berbagai elektrolit. Hal inilah yang menyebabkan dehidrasi dan hilangnya elektrolit pada penderita diabetes yang tidak diobati. Karena adanya dehidrasi, maka badan berusaha mengatasinya dengan banyak minum (polidipsia). Badan kehilangan 4 kalori untuk setiap gram glukosa yang diekskresi. Polifagia timbul karena perangsangan pusat nafsu makan di hipotalamus oleh kurangnya pemakaian glukosa di kelenjar itu (Tjay dan Rahardja, 2002).

Obesitas, pada orang gemuk aktivitas insulin di jaringan lemak dan otot menurun yang memicu timbulnya diabetes mellitus. Diet, pola makan yang

jenis obat-obatan seperti diuretikum, adrenalin, kortikosteroid, kontrasepsi oral, butasolidin, dan obat-obat yang mengandung ekstrak tiroid dapat meningkatkan kadar gula darah (Tjay dan Rahardja, 2002).

Selain itu gejala lain dari diabetes mellitus adalah berat badan menurun dengan cepat, luka sukar sembuh, rasa Lemas, gatal gatal, kesemutan pada jari tangan dan kaki, penglihatan menjadi kabur, gatal pada kemaluan (*pruritus vulvae*) bagi penderita wanita, impotensi pada pasien pria (Tjay dan Rahardja, 2002).

#### **5. Diagnostik Diabetes Mellitus**

Diagnosis harus didasarkan kepada pemeriksaan kadar glukosa darah. dalam menentukan diagnostiknya dianjurkan pemeriksaan glukosa dengan cara enzimatik dengan bahan darah plasma vena atau dapat juga di lakukan dengan bahan darah utuh (whole blood), vena atau kapiler dengan memperhatikan angka angka diagnostik sesuai pembakuan menurut WHO (Reno, 2006; PERKENI, 2006).

Jika terdapat keluhan klasik seperti poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat di jelaskan sebabnya maka perlu di curigai jika pasien tersebut menderita diabetes mellitus. Keluhan lain yang dapat menyertai yakni badan lemas, kesemutan, gatal, mata kabur dan disfungsi ereksi pada pria serta pruritis vulvae pada wanita (PERKENI, 2006).

Diagnosis dapat ditegakkan melalui Tiga cara, yaitu:

- a. Jika keluhan klasik ditemukan, maka pemeriksaan glukosa plasma sewaktu  $>200$  mg/dL sudah cukup untuk menegakkan diagnosis
- b. Pemeriksaan glukosa plasma puasa
- c. Pemeriksaan dengan TTGO (Tes Toleransi Glukosa Oral) dengan beban 75 gram glukosa. Pemeriksaan lebih sensitif dan spesifik dibanding dengan pemeriksaan glukosa plasma puasa (PERKENI, 2006)

Cara pelaksanaan:

- a. Tiga hari sebelum pemeriksaan tetap makan seperti biasa dan melakukan kegiatan jasmani seperti biasa.
- b. Delapan jam sebelum pemeriksaan diwajibkan untuk berpuasa, namun masih dapat minum air putih tanpa gula.
- c. Kemudian dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah puasa.
- d. Setelah itu diberikan glukosa 75 gram untuk dewasa, atau 1,75 gram / kgBB bagi anak-anak yang dilarutkan dalam air 250 mL dan diminum dalam waktu 5 menit.
- e. Berpuasa kembali hingga pengambilan sampel kembali yakni 2 jam setelah minum larutan glukosa.
- f. Kadar glukosa darah diperiksa setelah 2 jam.
- g. Pasien yang diperiksa dalam keadaan istirahat dan tidak merokok (PERKENI, 2006).

Berdasarkan hasil yang di peroleh, diagnosis dapat di golongan ke

... .. TTGO dilakukan setelah

pemeriksaan TTGO dan di dapatkan glukosa plasma 2 jam setelah beban antara 140-199 mg / dL (7,8-11,0 mmol / L).

Diagnosis GDPT ditegakkan setelah pemeriksaan glukosa plasma puasa didapatkan antara 100-125 mg / dL (5,6-6,9 mmol / L) (PERKENI, 2006; Reno, 2006).

**Tabel 2.1. Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus**

1	<p style="text-align: center;">Gejala Klasik DM + Glukosa plasma sewaktu <math>\geq 200</math>mg/dl (11.1 mmol/L) Glukosa plasma sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir Atau</p>
2	<p style="text-align: center;">Gejala Klasik DM + Kadar glukosa plasma puasa <math>&gt; 126</math> md/dl (7.0 mmol/L) Puasa di artikan pasien tak mendapat kalori tambahan sedikitnya 8 jam. Atau</p>
3	<p style="text-align: center;">Kadar glukosa plasma 2 jam pada TTGO <math>&gt; 200</math> mg/dl (11,1 mmol/L) TTGO dilakukan dengan standar WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 gram glukosa anhidrus yang di larutkan ke dalam air</p>

(PERKENI, 2006)

## 6. Uji Penyaring

Selain Uji diagnostik yang digunakan pada mereka yang menunjukkan gejala atau tanda diabetes, dilakukan pula pemeriksaan penyaring bagi

Faktor resiko diabetes :

- a. Usia > 45 tahun
- b. Berat badan lebih:  $IMT > 23 \text{ kg / m}^2$
- c. Hipertensi ( $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ )
- d. Riwayat diabetes dengan garis keturunan
- e. Riwayat abortus berulang, melahirkan bayi cacat, atau berat badan bayi yang > 4000 gr
- f. Kolesterol HDL  $\leq 35 \text{ mg / dl}$  atau trigliserida dan  $\geq 250 \text{ mg / dl}$

Pemeriksaan penyaring dapat dilakukan dengan pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu atau kadar glukosa darah puasa (PERKENI, 2006; Reno, 2006).

**Tabel 2.2. Kadar Glukosa Darah Sewaktu dan Puasa Sebagai Patokan Penyaring dan Diagnosis Diabetes Melitus**

<b>Kadar Glukosa</b>	<b>Bahan Darah</b>	<b>Bukan DM</b>	<b>Belum pasti DM</b>
Kadar Glukosa Darah Sewaktu (mg/dl)	Plasma Vena	< 110	110-199
	Darah Kapiler	< 90	90-199
Kadar Glukosa Darah Puasa (mg/dl)	Plasma Vena	< 110	110-125
	Darah Kapiler	< 90	90-109

(PERKENI, 2006; Reno, 2006).

## 7. Komplikasi diabetes mellitus

Komplikasi lambat diabetes sangat meningkatkan resiko akan penyakit

komplikasi diabetes mellitus dibagi 2 yaitu komplikasi akut dan kronis (Tjay dan Rahardja, 2002).

a. Komplikasi akut

1) Ketoasidosis metabolik

Adalah keadaan dekompensasi kekacauan metabolik yang ditandai oleh trias, terutama diakibatkan oleh defisiensi insulin absolut atau insulin relatif.

2) Hipoglikemik

Adalah penurunan kadar glukosa dalam darah. Biasanya disebabkan peningkatan kadar insulin yang kurang tepat atau asupan karbohidrat kurang.

3) 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.

b. Komplikasi kronis

1) Mikroangiopati

a) Retinopati diabetikum

Disebabkan karena kerusakan pembuluh darah retina. Faktor terjadinya retinopati diabetikum adalah lamanya menderita



## **8. Terapi diabetes**

Dalam jangka pendek terapi diabetes melitus bertujuan untuk menghilangkan keluhan atau gejala diabetes mellitus. Hal ini dilakukan dengan cara menormalkan kadar glukosa darah, lipid, dan insulin. Terapi yang dapat dilakukan dengan :

### **a. Diet**

Diet penderita diabetes ditujukan untuk mengatur jumlah kalori dan karbohidrat yang dimakan setiap hari. Jumlah kalori yang dianjurkan tergantung sekali pada kebutuhan untuk mempertahankan, mengurangi atau menambah berat badan. Contohnya jika pasien mengalami obesitas, maka harus diberi diet yang mengurangi pemasukan kalori sampai berat badannya turun mencapai batas ideal bagi orang yang bersangkutan. Sebaliknya, penderita DM tipe-1 yang masih muda mungkin telah kehilangan berat badan selama fase dekompensasi. Mereka harus mendapatkan kalori yang cukup untuk membantu memulihkan berat badan dan pertumbuhannya. Perencanaan diet yang baik, pada penderita DM tipe 2 dapat mengontrol kadar glukosa darah tanpa diperlukan insulin atau obat hipoglikemik oral (Leksokumoro, 2004).

### **b. Olahraga**

Olahraga pada penderita diabetes sangat diperlukan. Hal ini dilakukan untuk membakar kalori dan mengurangi lemak tubuh sehingga

menyimpan glukosa, meningkatkan sirkulasi darah, terutama pada kaki dan tangan. Pada kasus komplikasi, penanganan dan pengaturan olahraga disesuaikan dengan persyaratan khusus dan kemampuan alat tubuh yang terkena (Leksokumoro, 2004)

c. Berhenti merokok

Nikotin yang terkandung dalam rokok dapat mempengaruhi penyerapan glukosa oleh sel, sehingga berhenti merokok dapat mengurangi resiko terkena diabetes (Tjay dan Rahardja, 2002).

d. Terapi insulin

Pemberian insulin kepada penderita diabetes hanya bisa dilakukan dengan cara suntikan, jika diberikan melalui oral insulin akan rusak didalam lambung. Setelah disuntikan, insulin akan diserap kedalam aliran darah dan dibawa ke seluruh tubuh. Disini insulin akan bekerja menormalkan kadar gula darah (blood glucose) dan merubah glucose menjadi energi. Indikasi mutlak penggunaan insulin adalah DM tipe-1, selain itu pada keadaan tertentu, meskipun bukan DM tipe-1, sering pula terapi insulin dikerjakan dengan tujuan agar tubuh memiliki sejumlah insulin efektif pada saat yang tepat (Leksokumoro, 2004).

e. Obat antidiabetika oral

Obat antidiabetika oral yang digunakan untuk pengobatan penderita diabetes melitus yang tidak tergantung insulin (DMTTI) yaitu golongan sulfonilurea (SU), biguanid (BG), Penghambat Alfa



f. Glibenklamid

Glibenklamid adalah salah satu obat antidiabetik oral yang termasuk dalam golongan sulfonilurea. Derivate klor-metoksi ini adalah obat pertama antidiabetika oral generasi ke-2 dengan efek hipoglikemik 100 kali lebih kuat daripada tolbutamid.

Glibenklamid dikenal juga dengan nama Daonil, Diabetamide, Euglucon, Semi-Daonil, dan Gluburid (Bulgarian Pharmaceutical Group Ltd, 2005). Pola kerjanya berbeda dengan golongan lainnya yang lain yaitu dengan single dose pagi hari mampu menstimulasi sekresi insulin pada setiap pemasukan glukosa. Dengan demikian setiap 24 jam tercapai regulasi darah optimal yang mirip pola normal. Resorpsi di usus relative lengkap, persentase pengikatan terhadap proteinnya di atas 99%, waktu paruhnya 10 jam dan kerjanya dapat bertahan sampai 24 jam. Dalam hati zat ini akan dirombak menjadi metabolit kurang aktif yang di sekresi asam urat lewat urin dan tinja. Dosis permulaan 1 kali sehari 2,5-5 mg, dan bila perlu dinaikan sampai maksimal 2 kali sehari 10 mg (Tjay, 2002).

Penurunan kadar glukosa darah yang terjadi setelah pemberian obat golongan ini disebabkan oleh perangsangan sekresi insulin oleh sel  $\beta$  pankreas sebagai respon dari kadar glukosa darah. Glibenklamid diikat oleh reseptor di membran sel  $\beta$  pankreas, menghambat keluarnya ion kalium melalui kanal dan mengakibatkan depolarisasi



digunakan sebagai obat sariawan, wasir dan luka. Kulit buah dimanfaatkan sebagai pewarna termasuk untuk tekstil dan air rebusannya dimanfaatkan sebagai obat tradisional. Batang pohon dipakai sebagai bahan bangunan, kayu bakar/ kerajinan. (Prihatman, 2000)

Kandungan kimia kulit *Garcinia mangostana* sendiri antara lain adalah xhanton (antioksidan), mangostin, garsinon, flavonoid, dan tannin (antioksidan yang dapat menghambat enzim seperti DNA topoisomerase, anti diare, hemostatik, anti hemoroid dan menghambat pertumbuhan tumor) (Soedibyo, 1998). Selain itu kulit *Garcinia mangostana* juga mengandung senyawa mangostenol, mangostinon  $\alpha$  (menekan pembentukan senyawa karsinogen pada kolon), mangostinon  $\beta$  (memberikan proteksi terhadap serangan), trapezifoli xanton, tavofillin B, alfamangostin, batamangostin, garsinon B, dan epikatekin (Suksamsarn *et al.*, 2003).

Berikut ini adalah fungsi yang lebih rinci dari kandungan kulit *Garcinia mangostana*

#### 1. Xhanton

Anti-oksidan yang terdapat dalam kulit buah Manggis dengan kadar yang tinggi memiliki sifat yang baik dan bermanfaat bagi tubuh, seperti anti-peradangan, anti-diabetes, anti-kanker, anti-bakteri, anti-jamur, anti-plasmodial, dan mampu meningkatkan kekebalan tubuh, hepatoprotektif. Di dalam senyawa xhanton yang paling banyak terkandung dalam buah Manggis

## 2. Alfa-mangostin

Alfa-mangostin adalah senyawa yang sangat berkhasiat dalam menekan pembentukan senyawa karsinogen pada kolon. Selain alfa-mangostin, senyawa xanthone juga mengandung gamma-mangostin yang juga memiliki banyak manfaat dalam memberikan proteksi atau melakukan upaya pencegahan terhadap serangan penyakit.

## 3. Tanin

Tanin adalah senyawa lain yang terkandung dalam kulit buah manggis, memiliki aktifitas anti-oksidan.

## 4. Antosianin

Antosianin memiliki kemampuan sebagai anti-oksidan yang baik dan memiliki peranan yang cukup penting dalam mencegah beberapa penyakit seperti kanker, diabetes, kardiovaskuler, dan neuronal. Antosianin merupakan kelompok pigmen yang terdapat dalam tanaman dan biasanya banyak ditemukan dalam bunga, sayuran maupun buah-buahan seperti Manggis, *Strawberry*, *Raspberry*, Apel, dan lainnya.

## 5. Anti-inflamasi (Peradangan)

Kulit buah Manggis memiliki kemampuan sebagai anti-inflamasi (anti-peradangan). Penelitian mengenai aktivitas anti-inflamasi dari kulit buah manggis sampai saat ini baru dilakukan pada tahapan *in vitro* dan untuk tahap *in vivo* baru pada penelitian dengan metode tikus terinduksi karagenen. Dari hasil penelitian diduga bahwa senyawa yang mempunyai aktivitas anti-

bentuk diprenilasi tetraoksigenasi. Penelitian aktivitas anti-inflamasi in vitro dari gamma mangostin terhadap sintesa PGE2 dan siklooksigenase (COX) dalam sel glioma tikus C6 menunjukkan kedua senyawa dan enzim tersebut merupakan mediator terpenting dalam terjadinya reaksi inflamasi. (Nakatni *et al.*, 2002)

Gamma-mangostin menghambat secara poten pelepasan PGE2 pada sel glioma tikus C6 yang diinduksi  $Ca^{2+}$  ionophore A23187. Gamma-mangostin menghambat perubahan asam arakidonat menjadi PGE2 dalam mikrosomal, ini ada kemungkinan penghambatan pada jalur siklooksigenase. Pada percobaan enzimatik in vitro, senyawa ini mampu menghambat aktivitas enzim COX-1 dan COX-2. Namun, senyawa tersebut tidak mempunyai pengaruh yang signifikan terhadap : (1) fosforilasi sinyal ekstraseluler p42/p44 yang diinduksi A23187, yang mengatur protein kinase teraktivasi kinase/mitogen, dan (2) pelepasan [14C]-asam arakidonat dari sel yang terlabel [14C]-AA tersebut. Dari penelitian ini, gamma mangostin mempunyai aktivitas anti-inflamasi dengan menghambat aktivitas siklooksigenase (COX).

Lebih lanjut pengaruh gamma-mangostin terhadap ekspresi gen COX-2 pada sel glioma tikus C6 menunjukkan bahwa gamma mangostin menghambat ekspresi protein dan mRNA COX-2 yang diinduksi lipopolisakarida, namun tidak berefek terhadap ekspresi protein COX-1. Lipopolisakarida berfungsi untuk stimulasi fosforilasi inhibitor kappaB

... ..

dan lebih lanjut menginduksi translokasi nukleus NF-kappaB sehingga mengaktivasi transkripsi gen COX-2. Berkaitan dengan itu, gamma mangostin tersebut juga menghambat aktivitas IkappaB kinase dan menurunkan degradasi IkappaB dan fosforilasi yang diinduksi LPS. Pada luciferase reporter assay, senyawa tersebut menurunkan aktivasi NF-kappaB diinduksi LPS dan proses transkripsi gen COX-2 yang tergantung daerah promoter gen COX-2 manusia. Temuan tersebut didukung hasil penelitian *in vivo*, gamma mangostin mampu menghambat inflamasi udem yang diinduksi karagenen pada tikus. Dari penelitian ini dapat dibuat resume : gamma mangostin secara langsung menghambat aktivitas enzim Ikappa B kinase, untuk kemudian mencegah proses transkripsi gen COX-2 (gen target NF-kappaB), menurunkan produksi PGE2 dalam proses inflamasi. (Nakatni *et al.*, 2002)

## 6. Anti-kanker

Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa kandungan xanton dalam kulit buah Manggis mampu berperan sebagai senyawa anti-kanker. Kulit buah Manggis memiliki sifat antiproliferasi untuk bisa menghambat pertumbuhan sel kanker, selain juga mampu menghancurkan sel kanker.

Penelitian tentang efek sitotoksisitas ekstrak xanton pada sel line kanker hati, senyawa garsinon E yang paling menunjukkan aktivitas sitotoksisitas paling poten (Ho., *et al*, 2002). Ekstrak metanol kulit buah manggis juga menunjukkan aktivitas sangat poten dalam menghambat

(Moongkarndi *et al.*, 2004). Berbeda dengan hasil penelitian sebelumnya Penelitian yang menguji aktivitas anti-proliferatif dan apoptosis pada pertumbuhan sel leukemia manusia HL60, alfa-mangostin menunjukkan aktivitas anti-proliferasi dan apoptosis terpoten diantara senyawa xhanton lainnya. (Matsumoto *et al.*, 2003)

Senyawa alfa-mangostin mampu mengaktivasi enzim apoptosis caspase-3 dan -9, namun tidak pada caspase-8. Alfa mangostin diduga kuat mem-perantarai apoptosis jalur mitokondria, ini didasari oleh perubahan mitokondria setelah perlakuan senyawa tersebut selama 1-2 jam. Perubahan mitokondria tersebut meliputi : pembengkakan sel, berkurangnya potensial membran, penurunan ATP intraseluler, akumulasi senyawa oksigen reaktif (ROS), dan pelepasan c/AIF sitokrom sel. Namun, alfa-mangostin tidak mempengaruhi ekspresi protein famili bcl-2 dan aktivasi MAP kinase. Hasil penelitian tersebut mengindikasikan bahwa target aksi alfa-mangostin adalah mitokondria pada fase awal sehingga menghasilkan apoptosis pada sel line leukemia manusia. (Matsumoto *et al.*, 2004)

Dari studi hubungan struktur aktivitas, gugus hidroksi mempunyai kontribusi besar terhadap aktivitas apoptosis tersebut. Penelitian lebih lanjut tentang *in vivo* aktivitas kemopreventif alfa-mangostin pada lesi preneoplastik putatif yang terlibat pada karsinogenesis kolon tikus, yang diinduksi 1,2-dimetilhidrazin (DMH). Pemberian senyawa tersebut selama 4-5 minggu, menghambat induksi dan perkembangan aberrant crypt foci (ACF),

(BCAC). Pada pelabelan antigen nukleus sel yang mengalami proliferasi, senyawa tersebut menurunkan terjadinya lesi focal dan epitelium kolon tikus. (Nabandith *et al.*, 2004)

## 7. Anti-mikroba

Kulit buah Manggis juga dikenal memiliki daya anti-mikroba terhadap beberapa bakteri seperti *Staphylococcus aureus*. Bakteri ini sangat resisten terhadap anti-biotik metisilin (Haryadi, 2011). Seperti pada hasil penelitian sebelumnya, pada penelitian potensi antituberkulosa dari senyawa xhanton terprenilasi yang diisolasi dari kulit buah manggis, alfa mangostin, gamma-mangostin dan garsinon B juga menunjukkan aktivitas paling poten pada percobaan ini. Ketiga senyawa tersebut menghambat kuat terhadap bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Suksamram *et al.*, 2003). Fokus pada alfa-mangostin, kali ini senyawa tersebut diisolasi dari kulit batang pohon untuk memperoleh jumlah yang besar. Alfa mangostin aktif terhadap bakteri *Enterococci* dan *Staphylococcus aureus* yang masing-masing resisten terhadap vancomisin dan metisilin. Ini diperkuat dengan aktivitas sinergisme dengan beberapa antibiotika (gentamisin dan vancomisin) terhadap kedua bakteri tersebut (Sakagami *et al.*, 2005).

Pengujian golongan xhanton termasuk mangostin, pada *Plasmodium falciparum* menunjukkan bahwa mangostin mempunyai efek antiplasmodial level menengah, sedangkan xhanton terprenilasi yang mempunyai gugus

## 8. Mangiferin

Mangiferin adalah senyawa turunan dari xanton yang mampu menurunkan kadar gula darah dan menurunkan resistensi insulin (Parawati, 2010). Mangiferin selain sebagai antioksidan juga sebagai anti diabetes dan berpotensi sebagai hipolipidemic dalam tikus diabetes tipe 2. Oleh karena itu, mangiferin memiliki efek yang menguntungkan dalam pengelolaan diabetes tipe 2 dengan hiperlipidemia (Dineshkumar, 2010). Mangiferin menunjukkan aktivitas anti diabetes pada dosis 30mg/kg berat tubuh ( $p < 0,01$ ) (Geetha *et al.*, 1997). Mangiferin berfungsi juga pada penurunan kadar FSB, TC, LDL dan VLDL, selain itu mangiferin lebih efektif dalam menghambat *alpha glukosidase* bila dibandingkan dengan obat standar acarbose (IC 50  $83,33 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$ ) (Dineshkumar, 2010).

### C. Hubungan Antioksidan pada Kulit *Garcinia mangostana* dengan Diabetes

Radikal bebas merupakan molekul yang tidak stabil karena kehilangan elektronnya. Untuk menjadi stabil, radikal bebas akan mengambil elektron dari molekul atau sel lain dalam tubuh manusia. Proses pengambilan elektron dari sel-sel tubuh manusia menyebabkan kerusakan sel sehingga memicu penyakit-penyakit generatif seperti kanker, diabetes, jantung koroner dan lainnya (Webb, 2006).

Reaksi kimia antara radikal bebas dan molekul dalam tubuh dapat

penderita diabetes biasanya mengalami stress oksidatif. Bahan diabetik seperti alloxan dapat menyebabkan stress oksidatif pada sel  $\beta$  langerhans (Halliwell, 1999). Komplikasi diabetes juga berkaitan dengan stress oksidatif khususnya pembentukan radikal bebas superoksida (Watkins, 2008). Sumber stress oksidatif pada diabetes diantaranya perpindahan keseimbangan reaksi redoks karena perubahan metabolisme karbohidrat dan lipid yang akan meningkatkan pembentukan ROS dari reaksi glikasi dan oksidasi lipid, sehingga menurunkan sistem pertahanan antioksidan diantaranya GSH (Halliwell, 1999).

Antioksidan adalah molekul yang dapat dengan aman saling berhubungan dengan radikal bebas dan menangkal reaksi berantai sebelum molekul-molekul penting dirusakkan. Untuk melawan bahaya radikal bebas, tubuh telah mempersiapkan penangkal melalui sistem antioksidan (Soobratte, 2005). Pemberian antioksidan berupa vitamin dapat juga mengurangi stress oksidatif pada penderita DM tipe 1 baik kronis maupun akut (Lee, 2002). Sebagian besar antioksidan dalam plasma dapat berkurang pada penderita DM tipe 2 dikarenakan komplikasi diabetes diantaranya aterosklerosis dan penyakit jantung koroner (Tiwari,2002). Pemberian antioksidan dan komponen senyawa-polifenol menunjukkan dapat menangkap radikal bebas, mengurangi stress oksidatif, menurunkan ekspresi TNF- $\alpha$ . Senyawa fitokimia ternyata mampu memanipulasi dengan berbagai mekanisme, sehingga dapat mengurangi komplikasi diabetes melalui penurunan stress oksidatif ROS

Ekstrak kulit *Garcinia mangostana* berpotensi sebagai antioksidan (Moongkarndi *et al.*, 2004). Setelah dilakukan penelitian tentang aktivitas antioksidan beberapa ekstrak kulit *Garcinia mangostana* seperti ekstrak air, etanol 50 dan 95%, serta etil asetat, didapatkan hasil bahwa semua ekstrak mempunyai potensi sebagai penangkal radikal bebas, dan ekstrak air dan etanol mempunyai potensi lebih besar. Berkaitan dengan aktivitas antioksidan tersebut, kedua ekstrak tersebut juga mampu menunjukkan aktivitas neuroprotektif pada sel NG108-15. Pada penelitian ini menggunakan metode penangkapan radikal bebas 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (Weecharangsan *et al.*, 2006).

#### **D. Aloxxan**

Aloxxan (2,3,4,5-tetraoxypyrimidine ; 5,6-dioxyuracyl) atau mesoxalyurea adalah senyawa organik yang tidak stabil, memiliki afinitas tinggi terhadap air oleh karenanya tersedia dalam bentuk monohidrat. Waktu paruh pada suhu 37°C dan pH netral adalah 1,5 menit dan bisa lebih lama pada suhu yang lebih rendah. Zat ini memiliki selektivitas yang sangat tinggi sehingga penting dalam penelitian diabetes mellitus. Aloxxan di gunakan sebagai obat untuk induksi diabetes eksperimental pada hewan percobaan. Aloxxan bekerja dengan merusak secara selektif sel  $\beta$  pancreas pulau langherhans, sehingga produksi insulin di hambat. Sebagai diabetogenik, alloxxan dapat digunakan secara intravena, intraperitoneal dan subkutan. Dosis

dan subkutan adalah 2-3 kalinya (Szkudelski, 2001; Rees dan Alcolado, 2005).

Alloxan secara cepat dapat mencapai pankreas dengan merusak sel  $\beta$  Langerhans. Pembentukan oksigen reaktif merupakan faktor utama pada kerusakan sel tersebut. Pembentukan oksigen reaktif diawali dengan proses reduksi aloksan dalam sel  $\beta$  Langerhans. Aloksan mempunyai aktivitas tinggi terhadap senyawa seluler yang mengandung gugus SH, glutation tereduksi (GSH), sistein dan senyawa sulfhidril terikat protein (misalnya SH-containing enzyme) sehingga dapat mengoksidasi senyawa senyawa tersebut.

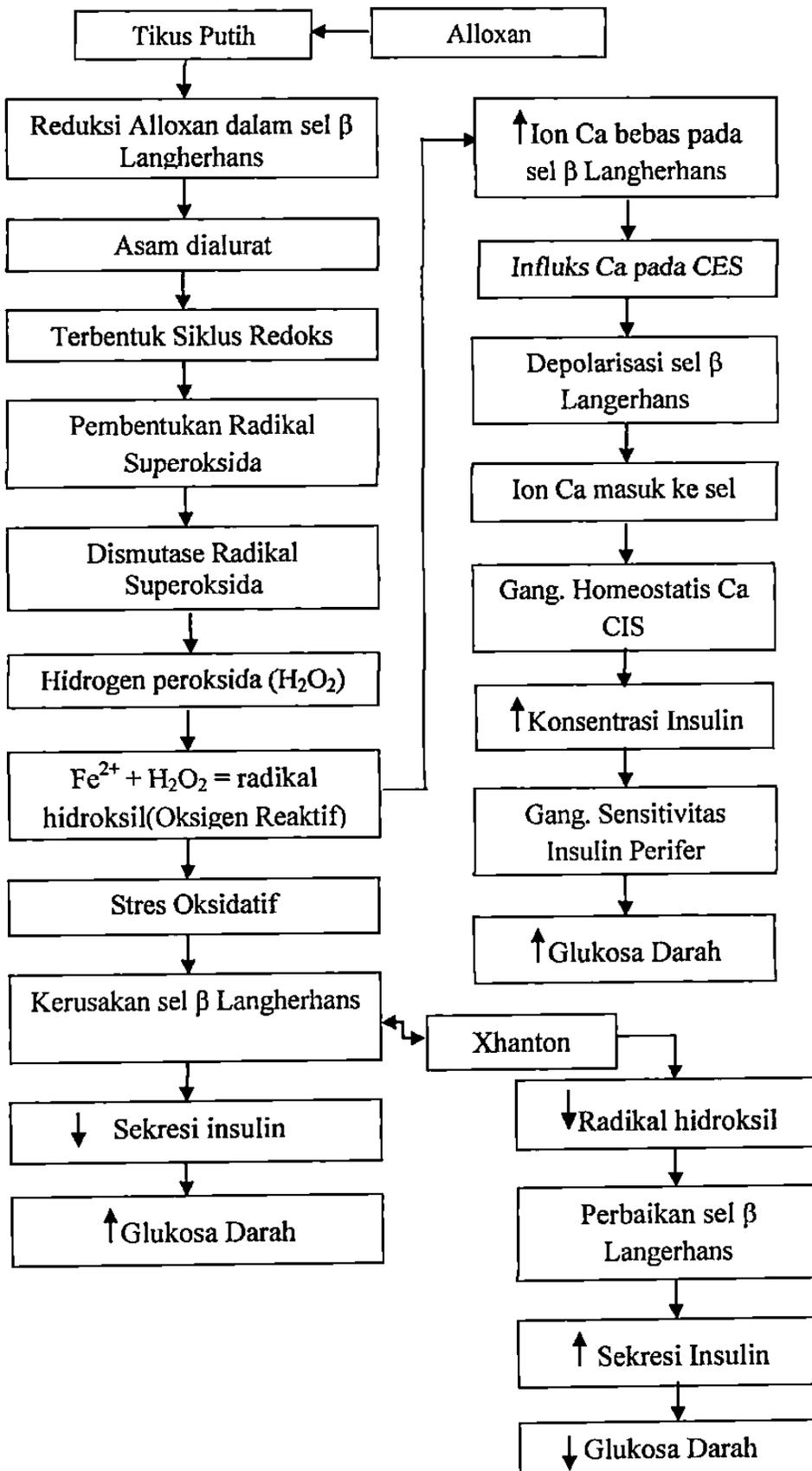
Hasil dari proses reduksi alloxan adalah asam dialurat. Asam dialurat akan mengalami reoksidasi menjadi alloxan, dan akan menghasilkan suatu siklus redoks dengan pembentukkan radikal superoksida. Radikal superoksida akan membebaskan ion ferri dari ferinitin, dan mereduksi menjadi ion ferro. Selain itu, ion ferri juga dapat direduksi oleh radikal alloxan. Setelah itu, radikal superoksida akan mengalami dismutase menjadi hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) (Szkudelski 2001).

Alloxan menghasilkan efek diabetogeniknya dengan produksi hidrogen peroksida. Dengan adanya  $Fe^{2+}$  dan hidrogen peroksida terbentuklah radikal hidroksil bereaktivitas tinggi oleh reaksi Fenton. (Szkudelski, 2001; Walde *et al.*, 2002). Hal ini juga dapat menyebabkan gangguan dalam sistem homeostasis kalsium intraseluler, yaitu terjadi peningkatan konsentrasi kalsium intraseluler yang menyebabkan kerusakan pada sel  $\beta$  pulau

Efek tersebut diikuti oleh beberapa kejadian : influks kalsium dari cairan ekstraseluler, mobilisasi kalsium dari simpanannya secara berlebihan, dan eliminasinya yang terbatas dari sitoplasma. Influks kalsium akibat alloxan tersebut mengakibatkan depolarisasi sel  $\beta$  Langerhans sehingga membuka kanal kalsium dan membuat ion kalsium masuk ke sel. Pada kondisi tersebut, konsentrasi insulin meningkat sangat cepat, dan secara signifikan mengakibatkan gangguan pada sensitivitas insulin perifer dalam waktu singkat. Selain kedua faktor tersebut di atas, aloksan juga diduga berperan dalam penghambatan glukokinase dalam proses metabolisme energi (Szkudelski, 2001; Walde *et al.*, 2002).

Kenyataannya setelah dilakukan beberapa penelitian alloxan tidak toksik pada sel  $\beta$  manusia, bahkan pada dosis tinggi. Akan tetapi Alloxan

### E. Kerangka Konsep



## **F. Hipotesis Penelitian**

Hipotesis dari penelitian ini adalah ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L*) dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetik yang diinduksi alloxan