

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teoritis

1. Diabetes Melitus

a. Definisi

Diabetes Melitus merupakan penyakit yang ditandai oleh meningkatnya kadar gula darah yang lebih tinggi dari batas normal, yang erat kaitannya dengan insulin. Insulin adalah hormon yang disekresikan oleh sel-sel β dari pulau Langerhans dan bertanggung jawab untuk mengendalikan, transportasi, pemanfaatan dan penyimpanan glukosa dalam tubuh (Afdal, 2012). Mediator utama sekresi insulin adalah konsentrasi plasma glukosa. Kenaikan kadar glukosa darah memicu sel-sel β pankreas untuk mensekresikan insulin ke dalam tubuh, pada individu normal. Penderita DM memerlukan penanganan yang tepat dan serius karena terganggunya mekanisme kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (Tandra, 2007).

Kadar gula darah yang meningkat melebihi batas normal pada penyakit DM sering menimbulkan komplikasi kardiovaskuler. Komplikasi diabetes antara lain seperti penyakit pembuluh koroner (jantung koroner), pembuluh darah perifer, gangren diabetik, neuropatic diabetik (gangguan pada pembuluh saraf), dan katarak.

Komplikasi yang terjadi pada penderita DM ini menjadikan penyebab kematian terbesar ke empat di dunia (Tandra, 2007).

b. Klasifikasi

Terdapat beberapa klasifikasi DM antara lain:

- 1) Diabetes Melitus tipe 1 merupakan kelainan sistemik akibat terjadinya gangguan metabolisme glukosa yang ditandai oleh hiperglikemia kronis. Keadaan ini disebabkan oleh proses autoimun yang merusak sel β pankreas sehingga produksi insulin berkurang bahkan terhenti, penderitanya akan memerlukan asupan insulin eksogen. Penyakit ini menimbulkan komplikasi kronik sehingga memerlukan manajemen pengobatan yang berkelanjutan dan edukasi pada pasien serta keluarganya. Penyakit yang tidak terkontrol akan menimbulkan berbagai komplikasi metabolisme, gangguan makrovaskular dan mikrovaskular yang menyebabkan penurunan kualitas dan harapan hidup penderita.
- 2) Diabetes tipe 2 atau *Non Insulin Dependent Diabetes Melitus* (NIDDM), disebabkan karena kegagalan relatif sel β pankreas dan resistensi insulin. Resistensi insulin merupakan menurunnya kemampuan reseptor insulin untuk memacu pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan untuk menghambat produksi glukosa oleh hati. Sel β

pankreas tidak mampu mengimbangi resistensi insulin ini sepenuhnya, maka terjadi defisiensi relatif insulin. Hal ini terlihat dari menurunnya sekresi insulin pada rangsangan glukosa (Mansjoer, 2001).

Standard yang umum digunakan untuk mendiagnosis DM adalah sebagai berikut; jika kadar glukosa atau urine seorang pasien saat berpuasa >120 mg/dl atau selang waktu 2 jam sesudah berbuka sebesar 140-190 mg/dl, maka pasien tersebut didiagnosa menderita DM. Seorang dikatakan normal kadar gulanya dalam darah atau urine jika saat berpuasa <110 mg/dl dan setelah 2 jam berbuka puasa sebesar <140 mg/dl (Sudewo, 2004).

Diabetes Melitus tipe 2 paling banyak dijumpai di masyarakat. Sekitar 90 % dari semua pasien terkena DM adalah DM tipe 2. Diabetes Melitus tipe dua biasanya terdapat pada orang dengan penyakit kelebihan berat badan, dan juga bisa berkembang pada orang-orang yang kurus terutama biasanya terdapat pada orang dewasa setelah usia 40 tahun. Faktor keturunan merupakan faktor yang dapat membuat sebagian besar seseorang mengidap DM tipe 2 selain gaya hidup yang tidak sehat. Diabetes Melitus tipe 2 tidak perlu tergantung pada pengobatan insulin, tetapi dengan diet yang tepat, olahraga dan obat, bisa

dikendalikan dalam jangka panjang supaya dapat menghindari kadar gula darah yang meningkat melebihi batas normal (Zen, 2011).

c. Komplikasi

Secara garis besar komplikasi DM dibagi 2 yaitu:

1) Komplikasi metabolik

Komplikasi metabolik yang paling sering ditemui adalah pada DM tipe 1 yaitu ketoasidosis diabetik, yang ditandai dengan adanya hiperglikemia (gula darah >300 mg/dl), asidosis metabolik akibat penimbunan benda keton dan diuresis osmotik.

2) Komplikasi vaskular

Komplikasi vaskular jangka panjang melibatkan pembuluh-pembuluh darah kecil (mikroangiopati) diantaranya retinopati diabetik, nefropati diabetik, neuropati diabetik, dan pembuluh darah sedang maupun besar (makroangiopati) antara lain aterosklerosis, gangren pada ekstremitas dan stroke akibat DM (Foster, 2000).

d. Stress Oksidatif pada DM

Stres oksidatif timbul akibat reaksi metabolik yang menggunakan oksigen dan mengakibatkan gangguan pada keseimbangan antara oksidan dan antioksidan sel. Stres oksidatif adalah suatu keadaan ketidakseimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan, dimana jumlah radikal bebas lebih banyak bila dibandingkan dengan antioksidan (Halliwell, 2006).

Kerusakan oksidatif yang diakibatkan oleh radikal bebas berimplikasi pada berbagai kondisi patologis, yaitu kerusakan sel, jaringan, dan organ seperti hati, ginjal, jantung baik pada manusia maupun hewan. Kerusakan ini dapat berakhir pada kematian sel sehingga terjadi percepatan timbulnya berbagai penyakit degeneratif (Valko *et al.*, 2007).

Pertahanan antioksidan dan sistem perbaikan seluler akan terangsang sebagai respons tantangan oksidatif, pada DM (Nuttal *et al.*, 1999). Sumber stres 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).

Radikal bebas dalam tubuh dapat berasal dari dalam (endogen) atau dari luar tubuh (eksogen). Radikal bebas secara endogen terbentuk sebagai respon normal dari rantai peristiwa

biokimia dalam tubuh, seperti reaksi redoks dengan reaksi fisik ikatan homolitik atau pemindahan elektron. Radikal nitrogen dibentuk dari oksigenasi rantai terminal atom guanidonitrogen pada L-arginin yang dikatalisasi oleh enzim NOS (Droge, 2002). Radikal bebas secara eksogen diperoleh dari bermacam-macam sumber, antara lain polutan, makanan dan minuman, radiasi, ozon, dan pestisida. Radikal bebas diproduksi di dalam sel oleh mitokondria, membran plasma, lisosom, peroksisom, endoplasmik retikulum dan inti sel (Kumar *et al.*, 2004). Radikal bebas menyebabkan kerusakan atau kematian sel, hal ini terjadi karena radikal bebas mengoksidasi dan menyerang komponen RNA, DNA, protein, lipoprotein, lipid membran sel (Winarsi, 2007). Tidak selamanya senyawa oksigen reaktif yang terdapat di dalam tubuh itu merugikan. Pada kondisi-kondisi tertentu keberadaannya sangat dibutuhkan, misalnya, untuk membunuh bakteri yang masuk ke dalam tubuh, melawan radang dan mengatur tonus otot polos dalam organ dan pembuluh darah. Oleh sebab itu, keberadaannya harus dikendalikan oleh sistem antioksidan dalam tubuh (Winarsi, 2007).

Radikal bebas adalah atom atau molekul yang memiliki elektron yang tidak berpasangan dan bersifat dapat menarik elektron dari senyawa lain sehingga terbentuk radikal bebas yang baru. Radikal bebas yang sangat reaktif bersifat tidak stabil, sehingga berumur sangat pendek dan sulit dideteksi. Gugus

hidroksil (-OH), radikal peroksil (OOH), ion superoksida (O_2^-), Hidrogen peroksida (H_2O_2), adalah contoh senyawa reaktif. Keberadaan radikal bebas dalam tubuh dapat menyebabkan terjadinya penyakit degeneratif, misalnya jantung, DM, aterosklerosis, kanker dan sebagainya. Bahkan radikal bebas ini dapat merusak selaput sel dan DNA (Agbafor & Nwachukwu, 2011).

Stres oksidatif meningkat pada pasien yang menderita DM. Kerusakan sel oksidatif disebabkan oleh radikal bebas yang dapat menyebabkan peningkatan resiko penyakit DM. Reaktivitas oksigen secara umum pada sel ditangkap oleh enzim antioksidan. Diabetes Melitus juga menginduksi perubahan jaringan dan aktivitas enzim antioksidan. Agen hipoglikemik herbal bereaksi pada penangkapan metabolit oksigen atau meningkatkan sintesis molekul antioksidan (Mahdi, 2012).

e. Antioksidan

Antioksidan adalah senyawa yang dapat menghambat atau mencegah oksidasi substrat dengan cara membersihkan (scavenger) atau memperbaiki kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas (Sies *et al.*, 2005). Senyawa-senyawa antioksidan merupakan senyawa pemberi elektron (electron donor) atau reduktan dalam pengertian kimia (Craig, 2005).

Antioksidan dalam arti biologis memiliki pengertian yang lebih lebih luas yaitu merupakan senyawa yang dapat meredam dampak negatif oksidan. Senyawa ini mencegah stres oksidatif. Senyawa ini memiliki berat molekul kecil, tetapi mampu menginaktivasi berkembangnya reaksi oksidasi, dengan mencegah terbentuknya radikal. Antioksidan juga merupakan senyawa yang dapat menghambat reaksi oksidasi dengan mengikat radikal bebas dan molekul yang sangat reaktif (Suryohudoyo, 2000).

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, sehubungan dengan potensi toksisitas senyawa radikal bebas. Sistem ini dibagi dalam dua kelompok besar yaitu: sistem pertahanan preventif seperti SOD, GPx, dan sistem pertahanan melalui pemutusan reaksi radikal seperti isoflavin, vitamin A, vitamin C, dan vitamin E. Tubuh memiliki tiga enzim antioksidan intrasel atau antioksidan endogen, yaitu SOD, GPx, dan katalase (Valko *et al.*, 2007).

Langkah yang paling tepat untuk mengurangi stres oksidatif adalah dengan mengurangi radikal bebas atau mengoptimalkan pertahanan tubuh dengan memperbanyak antioksidan (Rusdi, 2007).

f. Penatalaksanaan

Penatalaksanaan DM dapat dibagi menjadi 4 pilar utama yaitu :

1) Edukasi

Keberhasilan pengelolaan DM secara mandiri membutuhkan partisipasi aktif pasien, keluarga dan masyarakat. Untuk mencapai keberhasilan perubahan perilaku, dibutuhkan edukasi yang komprehensif yang meliputi pemahaman tentang:

- a) Penyakit DM.
- b) Makna dan perlunya pengendalian dan pemantauan DM.
- c) Penyulit DM.
- d) Intervensi farmakologis dan non-farmakologis.
- e) Hipoglikemia.
- f) Masalah khusus yang dihadapi.
- g) Cara mengembangkan system pendukung dan mengajarkan ketrampilan.
- h) Cara mempergunakan fasilitas perawatan kesehatan.

2) Perencanaan Makanan

Perencanaan makanan merupakan salah satu pilar pengelolaan DM. Faktor yang berpengaruh pada respon glikemik makanan adalah cara memasak, proses penyiapan makanan dan bentuk makanan serta komposisi makanan

(karbohidrat, lemak dan protein), yang dimaksud dengan karbohidrat adalah gula, tepung dan serat. Jumlah masukan kalori makanan yang berasal dari karbohidrat lebih penting dari pada sumber atau macam karbohidratnya. Standar yang diajukan adalah makanan dengan komposisi:

- Karbohidrat 60 – 70 %
- Protein 10 – 15%
- Lemak 20 – 25%

3) Latihan Jasmani

Kegiatan jasmani sehari-hari dan latihan latihan jasmani teratur (3-4 kali seminggu selama kurang lebih 30 menit) merupakan salah satu pilar dalam pengelolaan diabetes tipe 2. Latihan jasmani dapat menurunkan berat badan (jalan, bersepeda santai, jogging, berenang). Latihan jasmani sebaiknya disesuaikan dengan umur dan status kesegaran jasmani. Perlu dibatasi atau jangan terlalu lama melakukan kegiatan yang kurang gerak seperti menonton televisi.

4) Intervensi Farmakologis

Intervensi farmakologis ditambahkan jika sasaran glukosa darah belum tercapai dengan pengaturan makan dan latihan jasmani, yaitu dengan OHO (Obat Hipoglikemik Oral). Berdasarkan cara kerjanya, OHO dibagi menjadi 3 golongan:

- a. Pemicu sekresi insulin (*insulin secretagogue*): sulfonilurea dan glinid.
- b. Penambah sensitivitas terhadap insulin: metformin, tiazolidindion.
- c. Penghambat absorbs glukosa: penghambat glukosidase alfa.

Pendekatan dalam penatalaksanaan DM pada dasarnya ada dua, yang pertama pendekatan tanpa obat dan yang kedua adalah pendekatan dengan obat. Langkah pertama yang harus dilakukan dalam penatalaksanaan DM adalah penatalaksanaan tanpa obat berupa pengaturan diet dan olah raga. Langkah farmakologis berupa terapi insulin atau terapi obat hipoglikemik oral, atau kombinasi keduanya dapat dikombinasikan apabila dengan langkah pertama tujuan penatalaksanaan belum tercapai (Depkes, 2005).

Penderita DM membutuhkan obat seumur hidupnya agar gula darahnya terkontrol, namun hal ini tentu sangat memberatkan dari segi harga dan perlu difikirkan banyaknya efek samping yang ditimbulkan, Oleh karena itu dibutuhkan alternatif pengganti obat-obatan DM yang dapat dijangkau oleh semua masyarakat dan tentunya terhindar dari efek samping (Yoga, 2011).

2. SOD

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).

Enzim-enzim yang dapat memusnahkan radikal bebas adalah SOD, GPx, dan katalase. Antioksidan sering diistilahkan sebagai peredam dan pemerangkap (scavenger) radikal bebas yaitu molekul yang dapat bereaksi dengan radikal bebas dan berfungsi menetralkan radikal bebas (Brownlee, 2003).

Spesies oksigen reaktif (ROS) yang ada di dalam sel tubuh terjadi karena jumlah radikal bebas jauh lebih banyak dibandingkan dengan antioksidan. Bentuk radikal yang termasuk dalam kelompok ROS ini seperti radikal hidrosil, anion superoksida, hidrogen peroksida, dan peroksida lipid. Senyawa radikal tersebut dapat bereaksi dengan membran lipid, asam nukleat, protein dan enzim yang berakibat pada kerusakan sel dan sering disebut sebagai stress oksidatif (Brownlee, 2003). Hiperglikemi banyak menghasilkan ROS dan kondisi ini akan menimbulkan disfungsi sel beta pancreas, bahwa pada sel beta pankreas yang terganggu fungsinya akan mengalami penurunan kadar enzim-enzim antioksidan seperti SOD, GPx, dan katalase sehingga rawan terhadap stres oksidatif (Poitout, 2008).

Enzim SOD memiliki kemampuan mendegradasi anion superoksida radikal menjadi oksigen dan hidrogen peroksida, yang kemudian perannya dilanjutkan oleh enzim GPx dan katalase hingga dihasilkan air dan oksigen. Superoksida Dismutase termasuk enzim primer di dalam tubuh karena mampu melindungi sel-sel dalam tubuh akibat serangan radikal bebas (Poitout, 2008).

3. Daun Kersen

a. Sistematika Tumbuhan Seri

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Class	: <i>Dicotyledoneae</i>
Ordo	: <i>Malvales</i>
Famili	: <i>Elaeocarpaceae</i>
Genus	: <i>Muntingia</i>
Spesies	: <i>Muntingia calabura L.</i>

b. Morfologi

Tumbuhan Kersen merupakan perdu atau pohon kecil yang tingginya sampai 12 meter, meski umumnya hanya sekitar 3 - 6 meter saja. Selalu hijau dan terus menerus berbunga dan berbuah sepanjang tahun. Cabang-cabang mendatar, menggantung di ujungnya membentuk naungan yang rindang. Ranting-ranting

berambut halus bercampur dengan rambut kelenjar, demikian pula daunnya.



Gambar 1. Daun Kersen (Penulispro.com, 2015)

Daun-daunnya tunggal, terletak mendatar, berselingan. Helaian daun tidak simetris, berbentuk bulat telur sampai berbentuk lanset dengan tepi bergerigi dan berujung runcing, berukuran panjang 4-14 cm dan lebar 1-4 cm sisi bawah berambut kelabu rapat dan bertangkai pendek. Bunga dalam berkas berisi 1-5 kuntum, terletak di ketiak agak di sebelah atas tumbuhnya daun, bertangkai panjang, berkelamin dua dan berbilangan lima, kelopak berbagi dalam, taju meruncing bentuk benang, berambut halus, mahkota bertepi rata, bundar telur terbalik, putih tipis gundul. Benang sari berjumlah banyak, 10 sampai lebih dari 100 helai. Bunga yang mekar menonjol keluar, ke atas helai-helai daun, namun setelah menjadi buah menggantung ke bawah, tersembunyi di bawah helai daun. Umumnya hanya satu-dua bunga yang

menjadi buah dalam tiap berkasnya, Bertangkai panjang, bulat hampir sempurna, diameter 1-1,5 cm, hijau kuning dan akhirnya merah apabila masak, bermahkota sisa tangkai putik yang tidak rontok serupa bintang hitam bersudut lima. Berisi beberapa ribu biji yang kecil-kecil, halus, putih dan kekuningan, terbenam dalam daging dan sari buah yang manis sekali (Simatupang, 2011).

c. Efek Farmakologis

1) Penyembuh Asam Urat (*anti urid acid*)

Secara tradisional di Indonesia buah kersen digunakan untuk mengobati asam urat dengan cara mengkonsumsi buah kersen sebanyak 9 butir 3 kali sehari hal ini terbukti dapat mengurangi rasa nyeri yang ditimbulkan dari penyakit asam urat.

2) Antiseptik

Kandungan dan rebusan daun kersen ternyata dapat berkhasiat sebagai pembunuh mikroba berbahaya dan dapat digunakan sebagai anti septik. Penelitian yang dilakukan oleh penelitian herbal dari Malaysia didapat hasil bahwa rebusan daun kersen dapat digunakan untuk membunuh bakteri *C. Diphtheria*, *S. Aureus*, *P. Vulgaris*, *S. Epidemidis*, dan *K. Rizhophil* pada percobaan yang dilakukan secara invitro.

3) Antiflamasi

Rebusan daun kersen juga memiliki khasiat anti radang atau mengurangi radang (antiflamasi) dan menurunkan panas.

4) Antitumor

Kandungan senyawa flavonoid yang dikandung daun kersen ternyata memiliki khasiat dapat menghambat perkembangan sel kanker (*mouse hepatoma*) secara laboratoris yang dilakukan para ilmuwan dari peru (Simatupang, 2011).

4. Flavanoid

Flavanoid merupakan senyawa metabolit sekunder, senyawa metabolit yang tidak esensial bagi pertumbuhan organisme, polifenol dengan berat molekul rendah yang banyak terdapat pada tumbuhan hijau dan terletak dalam vakuola sel. Flavonoid bertanggung jawab untuk memberikan warna, aroma bunga, dan buah, membantu perkecambahan dan perkembangan bibit pada tumbuhan. Flavonoid dapat digunakan untuk melindungi mukosa lambung, sebagai antioksidan, dan mengobati gangguan pada hepar (Samanta *et al.*, 2011).

Flavonoid merupakan salah satu dari sekian banyak senyawa metabolit sekunder yang dihasilkan oleh suatu tanaman, yang bisa dijumpai pada bagian daun, akar, kayu, kulit, tepung sari, bunga, dan biji (Sriningsih, 1999). Antioksidan flavonoid menstimulasi aktivitas enzim SOD, selanjutnya enzim SOD di dalam tubuh akan

memerangkap anion superoksida sehingga tidak terbentuk hidrogen peroksida (H₂O₂) dan radikal hidroksil (Szkudelski, 2012).

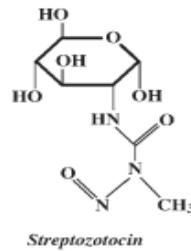
Salah satu antioksidan yang merupakan antioksidan potensial golongan flavonoid sub kelas flavonols yaitu kuesertin, yang memiliki efek proteksi pada beberapa penyakit seperti kanker, penyakit kardiovaskular, arthtritis, hiperurisemia, dan DM melalui proteksi membran sel untuk menghambat stress oksidatif (El-baky, 2011). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa secara *in vivo* kuesertin dapat menurunkan glukosa darah, melindungi fungsi sel beta pankreas serta menurunkan angka morbiditas dan mortalitas pada tikus model komplikasi vaskular diabetes (Youl & Bardy, 2010).

5. Streptozotocin

Streptozotocin merupakan derivat nitrosuria yang diisolasi dari *Streptomyces achromogenes* yang mempunyai aktivitas anti-neoplasma dan antibiotik spektrum luas. *Streptozotocin* dapat secara langsung merusak masa kritis sel β Langerhans atau menimbulkan proses autoimun terhadap sel β sehingga lebih banyak digunakan dalam pembuatan hewan uji DM (Nugroho, 2006). Efek samping yang sering terjadi adalah mual, toksisitas ginjal dan hati terjadi kira-kira 2/3 kasus, sementara kerusakan tubulus proksimal adalah efek toksik yang paling fatal (Gilman & Godman, 2008).

Streptozotocin menginduksi terjadinya DM melalui perusakan DNA sel beta pankreas. Didalam sel beta pankreas, *streptozotocin* merusak DNA melalui pembentukan NO, radikal hidroksil dan hydrogen peroksida. Perusakan DNA ini menstimulasi ribosilasi poli ADP yang selanjutnya menyebabkan deplesi NAD⁺ dan ATP didalam sel. Akibatnya produksi insulin terganggu dan jumlah yang dihasilkan berkurang atau bahkan dapat menyebabkan apoptosis sel. Peningkatan defosforilasi ATP akan memacu peningkatan substrat untuk enzim xantin oksidase (sel β pankreas mempunyai aktivitas tinggi terhadap enzim ini), lebih lanjut meningkatkan produksi asam urat xantin oksidase mengkatalisis reaksi pembentukan anion superoksida aktif. Pembangkitan anion superoksida akan membentuk hidrogen peroksida dan radikal superoksida. NO dan oksigen reaktif tersebut adalah penyebab utama kerusakan sel β pankreas (Nugroho, 2006). *Streptozocin* adalah senyawa penghasil radikal NO dan radikal OH dalam jumlah besar (Wahyuningsih, 2008).

STZ membuat produksi superoksida (oksigen radikal) dalam mitokondria meningkat, selanjutnya mengaktivasi protein kinase C (PKC) dan pembentukan *advanced glycosilated end- products* (AGEs) yang mana keduanya akan mengganggu fungsi sel beta (Poitout, 2008).



Gambar 2. Struktur Kimia *Streptozotocin* (Szkudelski, 2012)

6. Metformin

Satu-satunya golongan biguanida yang masih dipergunakan sebagai obat hipoglikemik oral yang bekerja menurunkan kadar glukosa darah dengan memperbaiki transport glukosa ke dalam sel-sel otot. Obat ini dapat memperbaiki *uptake* glukosa sampai sebesar 10-40%, Menurunkan produksi glukosa hati dengan jalan mengurangi glikogenolisis dan glukoneogenesis. Metformin merupakan obat oral DM yang bekerja tanpa mempengaruhi kadar insulin dalam plasma. Metformin menurunkan kadar glukosa dengan menurunkan resistensi insulin, terutama di hati dan otot. Metformin juga menurunkan kadar glukosa dengan menurunkan absorpsi glukosa didalam usus (Soegondo, 2005).

7. Nicotinamide

a. Mekanisme Nicotinamide Melindungi Sel Beta Pankreas

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*.

Penambahan induksi *nicotinamide* untuk mengendalikan kerusakan sel beta pankreas yang berlebihan dan memberikan proteksi sel beta pankreas hewan coba akibat induksi *streptozotocin* (Szkudelski, 2012).

b. Efek in vitro Nicotinamide

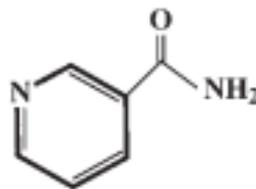
Penelitian *in vitro* pada sel beta pankreas yang diisolasi, menemukan bahwa *nicotinamide* bekerja dengan cara (Szkudelski, 2012):

- 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*.

c. Efek in vivo Nicotinamide

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

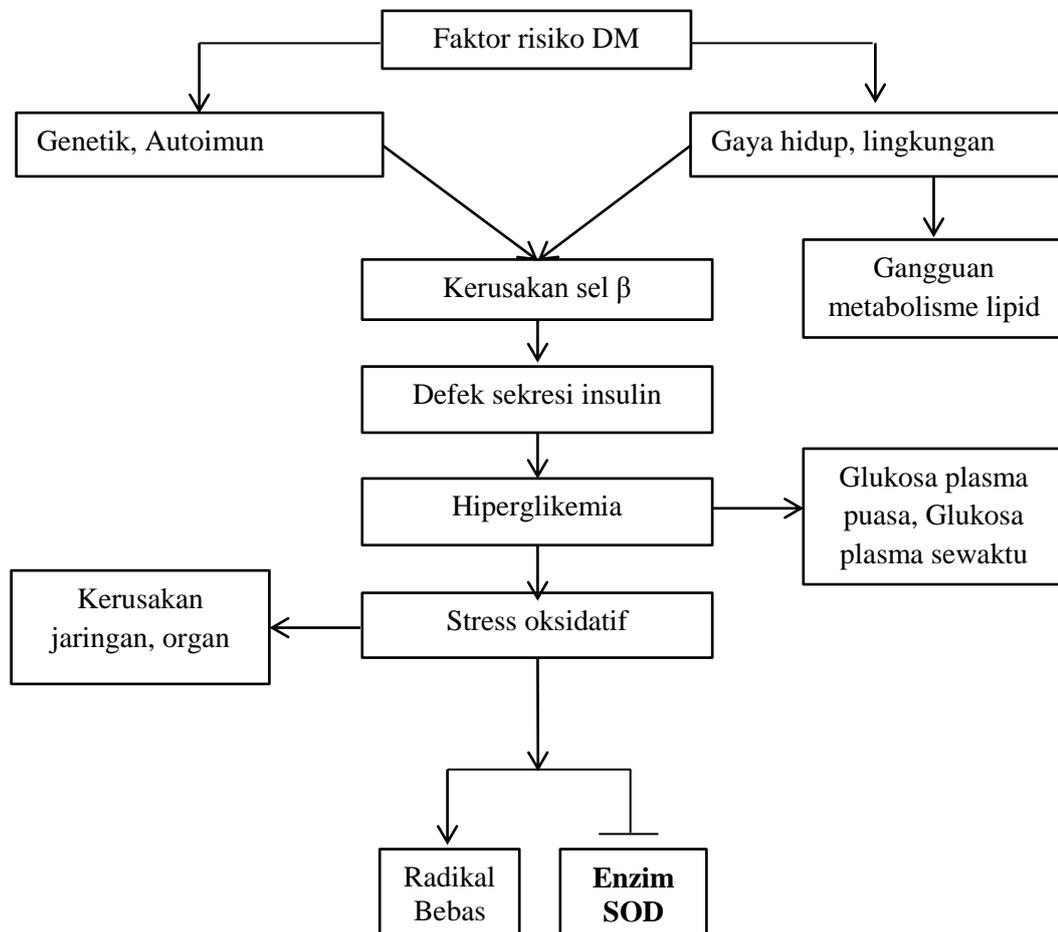
- 1) Meminimalkan penurunan berat badan yang ditimbulkan oleh *streptozotocin*.
- 2) Menghentikan aksi *streptozotocin* dalam meningkatkan gula darah.
- 3) Melindungi sel beta pankreas, sehingga terjadi peningkatan insulin darah.



Nicotinamide

Gambar 3. Struktur Kimia *Nicotinamide* (Szkudelski, 2012)

B. Kerangka Teori



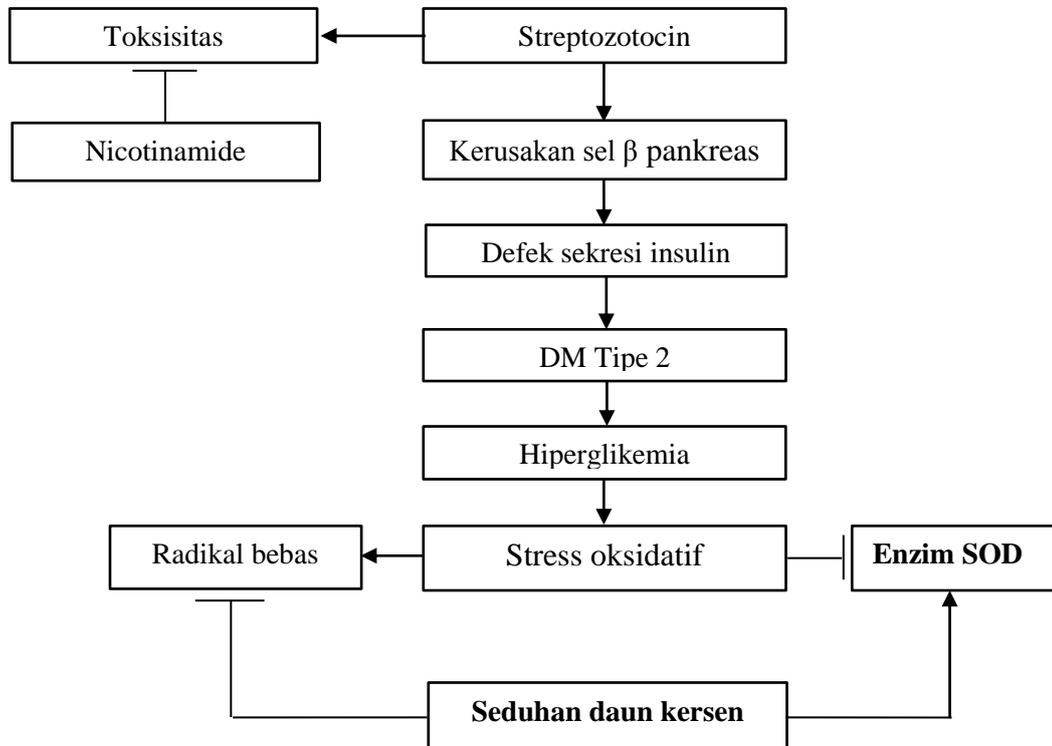
Keterangan :

→ : meningkatkan

—| : menghambat

Gambar 4. Kerangka Teori

C. Kerangka Konsep



Keterangan :

—————> : meningkatkan

—————| : menghambat

Gambar 5. Kerangka Konsep

D. Hipotesis

Seduhan daun kersen (*Muntingia calabura L.*) efektif terhadap peningkatan kadar enzim endogen superoksida dismutase (SOD) pada tikus Diabetes Melitus yang diinduksi *Streptozotocin-nicotinamide* (STZ-NA).