

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang dikarakteristikan oleh hiperglikemia karena kerusakan dalam sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Beberapa proses patogenesis terlibat dalam perkembangan DM, dimulai dari destruksi autoimun sel β pankreas yang menyebabkan defisiensi sekresi dan kerja insulin pada target jaringan sehingga terjadi kelainan dalam metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Kelainan ini memicu resistensi terhadap kerja insulin sehingga terjadi hiperglikemia. Hiperglikemia kronis dihubungkan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kegagalan berbagai organ, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah. (ADA, 2012). Dua sindrom klinis utama, tipe 1 dan tipe 2, hanya sedikit memiliki kesamaan selain peningkatan kadar glukosa darah dan akibat langsung jangka panjang dari keadaan tersebut (Rubenstein *et al.*, 2007).

2.1.1 DM Tipe 1

DM tipe 1 merupakan salah satu penyakit kronis masa anak-anak yang paling banyak. Menurut ADA, presentasinya sebesar 5-10% dari total penderita DM. Puncaknya terjadi ketika masa pubertas, sekitar usia 10-12 tahun pada perempuan dan 12-14 tahun pada laki-laki (Mealey and Ocampo, 2007). Penyebabnya adalah defisiensi sekresi insulin secara absolut karena gangguan

autoimun dimana terjadi penghancuran sel-sel β pankreas penghasil insulin. Individu yang beresiko tinggi mengalami DM tipe ini seringkali dapat diketahui dari bukti serologi proses patologi autoimun yang terjadi di pulau-pulau langerhans dan melalui penanda genetik (ADA, 2012; Rubenstein *et al.*, 2007).

Penderita biasanya mengalami onset akut penyakit ini, tergantung pada terapi insulin, dan cenderung lebih mudah mengalami ketosis (Rubenstein *et al.*, 2007). Ketosis terjadi karena defisiensi insulin secara relatif atau absolut menyebabkan lipolisis hebat. Lipolisis ini melepaskan sejumlah besar asam lemak bebas sampai ke mitokondria hepar, berakibat pada produksi berlebihan dan pelepasan *acetoacetate* (AA), 3- β -hydroxybutyrate (BHB) dan aseton ke darah dalam jumlah besar (Marshall *et al.*, 1992; Adroque *et al.*, 1982 in Jain *et al.*, 2006).

Diabetes melitus tipe 1 sebagian besar muncul pada anak-anak dan remaja, beberapa studi melaporkan 15-30% dari seluruh kasus terdiagnosa diatas usia 30 tahun. Pada kelompok usia ini, destruksi sel β terjadi lebih lambat dibanding pada anak-anak, dengan onset gejala yang tidak tiba-tiba. Tanda dan gejala klasik DM adalah poliuri, polidipsi, dan polifagi. Hiperglikemi yang terjadi secara terus-menerus dapat menimbulkan diuresis osmotik dan menyebabkan poliuri. Peningkatan perkemihan ini menyebabkan kehilangan glukosa, air bebas, dan elektrolit dalam urin, dengan konsekuensi polidipsi. Hipotensi postural dapat timbul sebagai akibat dari menurunnya volume plasma, dan kelemahan dapat timbul sebagai akibat dari kehilangan kalium dan katabolisme protein otot. Kehilangan berat badan terjadi meskipun penderita terus-menerus merasa lapar dan frekuensi makan meningkat (Jain *et al.*, 2006).

2.1.2 DM Tipe 2

DM tipe 2 adalah bentuk yang lebih sering dijumpai, meliputi sekitar 90-95% penderita diabetes. Penderita DM tipe ini biasanya menderita obesitas, dan obesitas sendiri menyebabkan beberapa tingkatan resistensi insulin. Penderita yang tidak obesitas secara berat badan kemungkinan memiliki peningkatan persentase persebaran lemak tubuh terutama di bagian abdominal (ADA, 2012). Jaringan lemak berperan penting pada perkembangan resistensi insulin. Peningkatan sirkulasi asam lemak bebas yang dihasilkan oleh adiposit berkontribusi dengan menghambat uptake glukosa, sintesis glikogen, glikolisis, dan dengan meningkatkan produksi glukosa hepar (Mealey and Ocampo, 2007). Ketosis tidak sering terjadi karena pasien memiliki jumlah insulin yang cukup untuk mencegah lipolisis (Rubenstein *et al.*, 2007).

Penderita DM tipe 2 mengalami resistensi insulin yang mengubah pemanfaatan insulin yang diproduksi secara endogen pada sel target dan juga perubahan produksi insulin, terutama pada masa awal penyakit. Produksi insulin meningkat dan menyebabkan hiperinsulinemia kemudian produksi insulin menurun dan penderita mengalami defisiensi insulin relatif. Perkembangan DM pada awalnya bisa saja asimtomatik atau memiliki gejala poliuri dan polidipsi, sedangkan pada individu lain dapat timbul pruritus, adanya infeksi akut atau kronis pada kulit dan mukosa seperti candidal vulvovaginitis atau intertrigo. Penderita yang mengalami obesitas mempunyai kemungkinan timbul komplikasi neuropati dan kardiovaskular, hipertensi, atau mikroalbuminuria (Mealey and Ocampo, 2007).

2.1.3 Kriteria Diagnosis

Kriteria diagnosis diabetes melitus menurut ADA (2012), sebagai berikut:

Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis Diabetes

A1C \geq 6.5%. Tes dilakukan di laboratorium menggunakan metode yang diakui oleh *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) dan sesuai standar *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) assay.

atau

Glukosa darah puasa \geq 126 mg/dl (7.0 mmol/L)

atau

Glukosa darah 2JPP \geq 200 mg/dl (11.1 mmol/L). Tes toleransi glukosa menggunakan 75g glukosa anhidrat yang dilarutkan dalam air.

atau

Glukosa darah sewaktu \geq 200 mg/dl (11.1 mmol/L) pada pasien dengan gejala klasik hiperglikemia.

A1C merupakan penanda glikemia kronik yang sudah digunakan secara luas. Penanda ini merefleksikan kadar glukosa darah rata-rata selama dua hingga tiga bulan. Tes kadar A1C memegang peranan penting dalam manajemen pasien dengan diabetes, karena berhubungan dengan komplikasi mikro dan makrovaskular serta digunakan sebagai penanda standar untuk manajemen glikemik yang adekuat. Namun, kadar A1C tidak meningkat secara signifikan pada perkembangan DM tipe 1 yang cepat (ADA, 2012).

2.2 Hubungan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan Stress Oksidatif dengan Diabetes

Stress oksidatif merupakan kondisi ketidakseimbangan antara peningkatan paparan radikal bebas dan pertahanan antioksidan. Radikal bebas pada umumnya bersifat tidak stabil dan sangat reaktif. Ada dua tipe utama radikal bebas, yaitu *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS). Radikal bebas dapat terbentuk endogen dari berbagai sumber, misalnya pada proses fagositosis, atau berasal dari sumber eksogen seperti racun dari lingkungan dan asap rokok (Montuschi et al., 2004; Agarwal et al., 2005) serta mempunyai kecenderungan untuk menyebabkan kerusakan pada makromolekul penting, DNA, lipid, dan protein. Kerusakan ini dapat menimbulkan gangguan pada fungsi fisiologis normal (Yen, 2010).

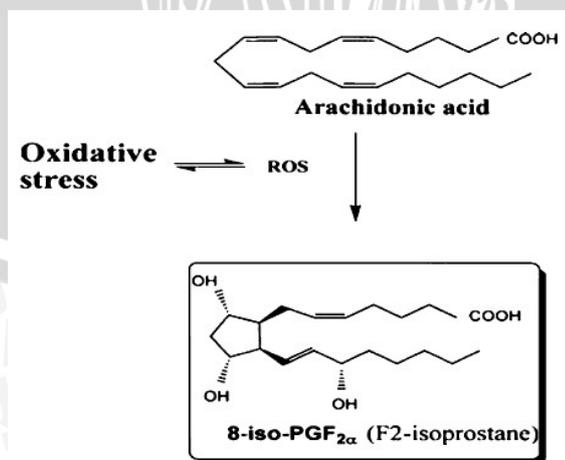
Reactive Oxygen Species (ROS) merupakan oksidan yang sangat reaktif dan aktivitasnya dapat menimbulkan dampak negatif. Setiap ROS yang terbentuk dapat memulai suatu reaksi berantai yang terus berlanjut sampai ROS tersebut dinetralkan oleh ROS yang lain atau sistem antioksidan (Maslachah dkk, 2008). Terdapat tiga tipe utama ROS, yaitu superoksida ($O_2^{\cdot-}$), hidrogen peroksida (H_2O_2), dan hidroksil (HO^{\cdot}). ROS terbentuk secara alami dalam berbagai proses metabolisme. Sumber utama produksi ROS dalam sel adalah rantai respirasi mitokondrial yang memanfaatkan 80-90% oksigen. Sumber ROS lainnya yaitu enzim sitokrom P450 oksidase yang terdapat di liver. Enzim yang berperan dalam metabolisme asam lemak, kolesterol, steroid, dan asam empedu ini menggunakan oksigen molekular dan reaksinya menghasilkan ROS (Wu et al., 2003). Pembentukan ROS berlebihan telah terlihat dalam berbagai keadaan

patologis seperti diabetes, aterosklerosis, cedera iskemia-reperfusion, penyakit kardiovaskular dan penyakit neurodegenerative (Kaviarasan *et al.*, 2009).

Stress oksidatif pada diabetes disebabkan karena ketidakseimbangan reaksi redoks akibat perubahan metabolisme karbohidrat dan lipid dan menurunkan sistem pertahanan antioksidan, diantaranya glutathione (GSH) (Widowati, 2008). Pada penderita diabetes dapat terjadi kondisi hiperglikemia akut. Kondisi ini menyebabkan peningkatan produksi ROS dan dapat memicu kerusakan oksidatif akut pada endotelium vaskular, membran sel, dan komponen lipoprotein (Sampson *et al.*, 2002).

2.3 F2-isoprostan

Isoprostan merupakan senyawa seperti prostaglandin yang terbentuk dari peroksidasi asam arakidonat. Prostaglandin terbentuk melalui kerja enzim siklooksigenase, sedangkan F2-isoprostan terbentuk secara non-enzimatis sebagai hasil dari peroksidasi asam arakidonat yang dimediasi oleh radikal bebas (Milne *et al.*, 2005). Pembentukan F2-isoprostan seperti ditunjukkan pada gambar 2.1.



Gambar 2.1 Proses terbentuknya F2-isoprostan (Kaviarasan *et al.*, 2009)

Penelitian pada hewan dan manusia mengindikasikan adanya hubungan antara isoprostan dan kondisi inflamasi berat, reperfusi iskemik, diabetes, dan atherosklerosis. F2-isoprostan merupakan biomarker peroksidasi lipid yang otentik dan dapat digunakan sebagai indikator potensial stress oksidatif secara in vivo pada berbagai kondisi klinis, dan juga dalam evaluasi antioksidan atau obat-obatan yang memiliki kemampuan *radical-scavenging* (Basu, 2004).

F2-isoprostan mempunyai beberapa sifat tertentu yang menjadikan senyawa ini dinilai dapat diandalkan sebagai indikator adanya stress oksidatif, yaitu (i) F2-isoprostan merupakan produk spesifik dari peroksidasi lipid, (ii) merupakan senyawa yang stabil, (iii) kadarnya terdeteksi pada jaringan normal dan cairan biologis yang telah diuji, seperti dalam plasma, urin, cairan *Bronchoalveolar Lavage* (BAL), cairan serebrospinal dan empedu, sehingga dapat ditentukan batas normalnya, (iv) pembentukan F2-isoprostan meningkat pada hewan model dengan kerusakan oksidasi, (v) pembentukannya dimodulasi oleh status antioksidan, dan (vi) kadarnya tidak dipengaruhi oleh lemak dalam diet (Roberts and Morrow, 2000; Morrow *et al.*, 1999). F2-isoprostan ditemukan meningkat kadarnya pada DM tipe 1 dan tipe 2 (Kaviarasan *et al.*, 2009).

2.4. Ikan Gabus (*Channa striata*)

Ikan gabus merupakan jenis ikan yang bernilai ekonomis. Di Indonesia penyebarannya antara lain di Sumatera, Jawa, Kalimantan, Sulawesi, dan Papua. Ikan yang bersifat karnivora dan predator ini memiliki rasa yang khas, tekstur daging tebal dan putih sehingga harganya pun cukup mahal baik dalam bentuk segar maupun kering (ikan asin) (Listyanto dan Andriyanto, 2009).

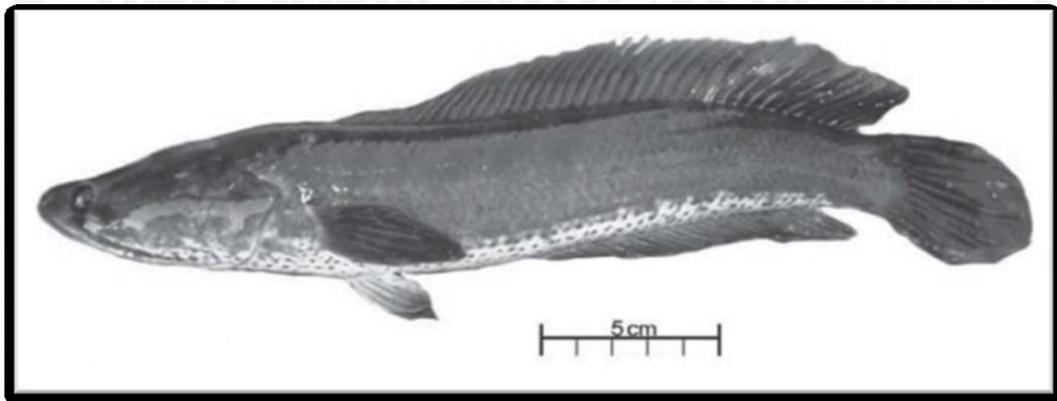
Ikan ini dikenal dengan beberapa nama di berbagai daerah: *bocek* (Riau), *aruan*, *haruan* (Malaysia, Banjarmasin), *kocolan* (Betawi), *kutuk* (Jawa), dan lain-lain. Dalam bahasa Inggris juga disebut dengan berbagai nama seperti *common snakehead*, *snakehead murrel*, *chevron snakehead*, *striped snakehead*.

Secara ilmiah, ikan gabus diklasifikasikan sebagai berikut:

Kerajaan	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Actinopterygii
Ordo	: Perciformes
Famili	: Channidae
Genus	: Channa
Spesies	: <i>C. Striata</i>

2.4.1. Morfologi Ikan Gabus

Ikan gabus memiliki ciri-ciri fisik bentuk tubuh hampir bulat, panjang dan makin kebelakang berbentuk compressed. Bagian punggung cembung, perut rata dan kepala pipih seperti ular (*Snake head*). Warna tubuh pada bagian punggung hijau kehitaman dan bagian perut berwarna krem atau putih, mempunyai sirip anal yang panjang dan lebar, sirip ekor berbentuk setengah lingkaran, sirip dada lebar dengan ujung membulat. Ikan gabus dapat mencapai panjang 90–110 cm, memiliki duri yang keras dan mempunyai sirip punggung (Pudjirahayu, 1992). Gambar ikan gabus (*Channa striata*) ditunjukkan oleh gambar 2.2.



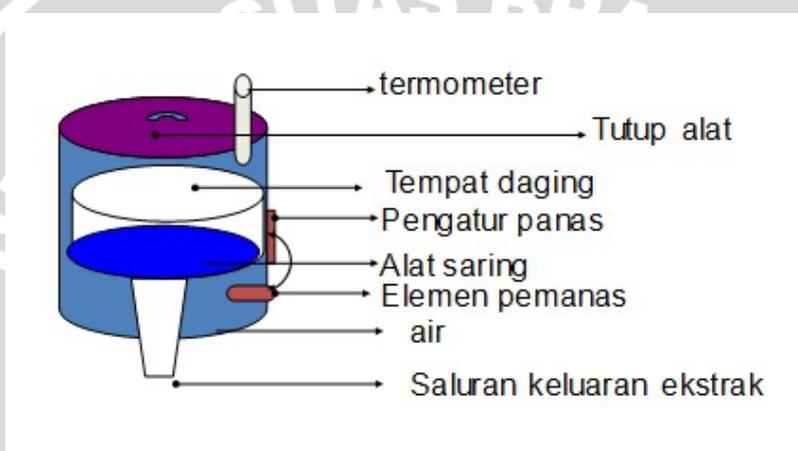
Gambar 2.2 *Channa striata* (Snake head) (Mohd Shafri & Abdul Manan, 2012)

2.4.2. Kandungan Gizi Ekstrak Ikan Gabus (*Channa striata*)

Ikan gabus mengandung gizi yang tinggi, yaitu 70% protein dan 21% albumin, asam amino yang lengkap serta mikronutrien zink, selenium, dan iron (Fadly, 2010). Ekstrak ikan gabus merupakan cairan yang didapat dari ekstraksi daging ikan gabus. Prinsip dasar pembuatan ekstrak ikan gabus adalah ekstraksi protein plasma ikan gabus. Proses ekstraksi yang baik akan menghasilkan ekstrak ikan yang berwarna putih kekuningan, tidak banyak endapan, dan beraroma khas ikan gabus (tajam). Proses pembuatan ekstrak ikan gabus seperti yang terlihat pada gambar 2.3.



Gambar 2.3 Skema Proses Pembuatan Ekstrak Ikan Gabus (Agus, 2009)



Gambar 2.4 Alat Sederhana Pembuatan Ekstrak Ikan Gabus (Agus, 2009)

Dari hasil analisis kimia diketahui bahwa ekstrak ikan gabus sangat kaya dengan zat-zat gizi karena mengandung protein dengan fraksi terbesarnya albumin, lemak, glukosa serta mineral Zinc (Zn), Cuprum (Cu), dan Ferri/Ferro (Fe) atau Iron sebagaimana disajikan pada Tabel 2.2 berikut:

Tabel 2.2 Komposisi Gizi Ekstrak *Channa striata* dalam 100 ml (Agus, 2009)

Zat Gizi	Kadar
Protein (g)	3,36 ± 0,29
Albumin (g)	2,17 ± 0,14
Total lemak (g)	0,77 ± 0,66
Total glukosa (g)	0,07 ± 0,02
Zn (mg)	3,34 ± 0,8
Cu (mg)	2,34 ± 0,98
Fe (mg)	0,2 ± 0,09

Ikan gabus juga mengandung protein yang lebih tinggi dari ikan lainnya dan mempunyai kualitas yang baik karena tersusun dari asam amino esensial. Perbandingan kandungan protein antar beberapa jenis ikan disajikan di tabel berikut.

Tabel 2.3. Kandungan Protein Ikan Gabus dan Ikan Lain (Mien *dkk.*, 2009)

Ikan	Kadar Protein (g%)
Patin	17.0
Ikan Gabus	16.2
Ikan Mas	16.0
Sepat	15.2
Baung	15.1
Belida	14.7
Belut	14.6
Tongkol	13.7
Teri	10.3

Ekstrak ikan gabus sudah sering digunakan dalam penyembuhan pada pasien hipoalbuminemia dan mempercepat proses penyembuhan luka pasca operasi. Hipoalbuminemia umumnya ditemukan pada malnutrisi, kelaparan dan kasus patologi gastrointestinal berhubungan dengan disfungsi daya cerna dan absorpsi protein (Mustafa *et al.*, 2012). Penelitian pada kelinci model osteoarthritis menunjukkan bahwa pemberian ekstrak ikan gabus dapat mengurangi inflamasi. Mekanisme antiinflamasi pada ekstrak ikan gabus berasal dari kandungan asam amino dan asam lemak yang tinggi (Michelle, *et al.*, 2004).

2.5 Peran Ikan Gabus dalam Diabetes Melitus

Metabolisme asam amino penting untuk fungsi normal sel β pankreas. Asam amino merupakan substrat untuk glukoneogenesis dan ureagenesis, juga sebagai prekursor molekul bioaktif seperti neurotransmitter dan hormon. Defisiensi insulin atau gangguan fungsi insulin dapat menimbulkan efek pada

kadar asam amino karena insulin mempunyai peranan dalam metabolisme protein dan asam amino. Asam amino bebas mempunyai efek antidiabetik. Asam amino bebas diketahui dapat mengurangi glikasi protein pada lensa sehingga menghambat pembentukan katarak, dan menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes (Anuradha, 2009).

Ekstrak Ikan Gabus (*Channa striata*) merupakan sumber asam-asam amino yang potensial terutama Arginin, glutamin, Sistein, Metionin, lysin, sebagai hasil akhir pencernaan protein (albumin). Berdasarkan penelitian terhadap lysin oleh Sulochana *et al.* (2001) dapat dibuktikan pemberian lysin bersama obat antidiabetes dapat menurunkan kadar glukosa darah hingga 27%. Selain itu, glutamin yang terkandung dalam EIG berperan dalam transduksi sinyal, metabolisme, dan apoptosis pada ekspresi gen dalam sel β .

2.6 Peran Ekstrak Ikan Gabus terhadap F2-isoprostan

Ekstrak ini kaya akan ikatan sulfida (-SH) sehingga memiliki afinitas tinggi yang dapat menggantikan asam-asam amino yang hilang (sistein dan metionin) karena terserang radikal bebas. Gugus sulfida ini mempunyai kemampuan kuat (*covalen binding*) mengikat radikal (*scavenging*) dan berperan pada patogenesis inflamasi (Guman *et. al.*, 2005). Dengan demikian ekstrak Ikan Gabus dengan kandungan asam-amino diharapkan dapat menekan produksi ROS yang berlebihan serta disfungsi endotel dampak hiperglikemi (Witte MB and Barbul A, 2003). Arginin mempunyai efek menghambat glikasi hemoglobin dan peroksidasi lipid secara *in vivo*, sehingga dapat mencegah komplikasi diabetes (Mendez and Balderas, 2006).

Ekstrak ikan gabus dapat digunakan sebagai pengganti penggunaan *Human Serum Albumin* (HSA) (Mudjiharto, 2007). Penambahan EIG dalam diet pasien hipoalbuminemia secara signifikan meningkatkan kadar serum albumin pasien (Suprayitno, 2003). Peningkatan pembentukan ROS dan RNS merupakan faktor yang berkontribusi pada onset dan perkembangan penyakit kritis. Albumin berperan sebagai antioksidan *scavenger*, melindungi dari terjadinya peroksidasi lipid oleh *inorganic* ROS yang dihasilkan oleh *xanthine oxidase/hypoxanthine* (Quinlan *et al.*,2005). Peroksidasi lipid terutama asam arakidonat menghasilkan produk akhir F2-isoprostan. Ekstrak ikan gabus sebagai suplemen antioksidan akan mengurangi jumlah ROS yang beredar sehingga terjadinya peroksidasi lipid akan berkurang dan berefek pada penurunan kadar F2-isoprostan.