

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Hiperglikemia

##### 2.1.1 Definisi Hiperglikemia

Hiperglikemia merupakan keadaan peningkatan glukosa darah puasa sekitar 80 – 90 mg/dl, atau glukosa darah acak sekitar 140 – 160 mg/dl (Corwin, 2001). Hiperglikemia merupakan peningkatan kadar glukosa darah akibat tubuh kekurangan hormon insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan hormon insulin dengan tepat (ADA, 2015)

##### 2.1.2 Klasifikasi Hiperglikemia

###### 1. Hiperglikemia Sedang (Akut)

Peningkatan kadar glukosa darah pada fase awal dimana kadar glukosa darah > 126 mg/dl untuk gula darah puasa. Hiperglikemia pada fase akut menyebabkan penurunan fungsional neutrofil dan merupakan factor yang menyebabkan infeksi pada periode perioperatif (Shinji, et al., 2009). Pada pasien diabetes terjadi penurunan fungsi kekebalan tubuh.

###### 2. Hiperglikemia Berat (Kronis)

Peningkatan kadar glukosa darah dimana >200 mg/dL untuk gula darah puasa setelah terjadi selama beberapa periodik tanpa mengkonsumsi obat hipoglikemia. Hiperglikemia kronis merupakan karakteristik dari kondisi diabetes dimana toksisitas glukosa merupakan penyebab dari komplikasi diabetes (Reusch, 2003). Toksisitas glukosa menjadi indikasi dimana diabetes dalam keadaan buruk. Pada kondisi hiperglikemia, kemampuan sekresi insulin dari sel  $\beta$  pancreas mengalami penurunan. Pada akhirnya,

akan menyebabkan ketidakmampuan total sel  $\beta$  dalam mensekresikan insulin (LeRoith, 2002). Pada hiperglikemia kronis harus dilakukan penanganan dengan segera karena dapat meningkatkan resiko komplikasi pada ginjal, neurology, jantung, retina (Frier, 2004).

### 2.1.3 Etiologi dan Patofisiologi Hiperglikemia

Patofisiologi pada kondisi hiperglikemia yang terjadi pada pasien dapat disebabkan oleh beberapa faktor penyebab dimana kedua faktor tersebut adalah faktor endogen dan eksogen yang mempengaruhi kondisi penderita terhadap hiperglikemia. Pentingnya identifikasi dan pemahaman lebih tentang penyebab hiperglikemia pada pasien merupakan salah satu strategi dalam penanganan hiperglikemia. Hiperglikemia dapat menyebabkan komplikasi secara *micro* maupun *macrovascular disease* (Mesotten, 2003).

Hiperglikemia menyebabkan pembentukan senyawa oksigen reaktif. Pembentukan senyawa oksigen reaktif dapat meningkatkan modifikasi lipid, DNA, dan protein pada jaringan. Modifikasi molekuler pada berbagai jaringan tersebut mengakibatkan ketidakseimbangan antara antioksidan protektif (pertahanan antioksidan) dan produksi radikal bebas. Hal ini merupakan awal kerusakan oksidatif yang dikenal sebagai stress oksidatif (Shinji, 2008). Stress oksidatif yang disebabkan oleh hiperglikemia dapat dikaitkan dengan hormon endogen sebagai penyebabnya, sitokin dan CNS (*Counterregulatory Nervous System Signals*) pada saat metabolisme glukosa. Pada fase awal hiperglikemia terjadi peningkatan pemecahan glukosa pada hati sehingga konsentrasi glukagon, kortisol, dan hormone pertumbuhan meningkat. Peningkatan kadar epinefrin dan norepinefrin merupakan respon kondisi akut yang diakibatkan oleh *glucogenolysis* di hati. Operasi, trauma dan penyakit dengan komplikasi

meningkatkan pelepasan mediator inflamasi yang menyebabkan resistensi insulin dan hiperglikemia (Lewis *et al*, 2004).

#### 2.1.4 Manifestasi Hiperglikemia

##### 1. Hiperglikemia Sedang

Haus yang berlebihan, sering berkemih, penglihatan kabur. (Harrison, 1999)

##### 2. Hiperglikemia Berat

Pada hiperglikemia kronis, biasanya seseorang memiliki tanda gejala: Polyphagia (peningkatan frekuensi makan), polyuria ( peningkatan urinary), polydipsia ( peningkatan frekuensi minum), fatigue ( kelelahan), weight loss (berat badan berkurang), dry mouth (mulut kering), cardiac arrhythmia (peningkatan irama jantung), stupor (kejang), tingling in feet or heels (kesemutan pada ekstremitas), seizures (pingsan) (Jauch Chara K, et at., 2007)

#### 2.1.5 Terapi

Banyak obat antihiperglikemia yang tersedia untuk mengontrol kadar glukosa darah. (Simon; Zieve, 2003)

##### a. Biguanida (Metformin)

Metformin bekerja dengan cara mengurangi produksi glukosa di hepar dan meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin. Metformin memiliki dampak yang positif terhadap kolesterol dan kadar lemak serta kemungkinan bersifat hepatoprotektif. Obat golongan ini memiliki efek samping antara lain rasa logam pada mulut, gangguan pencernaan seperti

mual muntah dan diare. Pasien dengan gagal jantung atau ginjal tidak dianjurkan untuk menggunakan obat ini

b. Sulfonilurea

Sulfonilurea bekerja dengan cara menstimulasi pankreas untuk memproduksi insulin. Contoh dari golongan ini adalah *chlorpropamide*, *tolazamide*, *glipizide*, *tolbutamide*, *glyburide*, dan *glimepiride*. Obat ini harus diminum 20-30 menit sebelum makan pagi agar efektif dalam mengontrol glukosa darah. Penggunaan obat ini hanya dianjurkan hingga 7-10 tahun saja. Pada umumnya, perempuan yang sedang mengandung atau alergi terhadap obat golongan sulfa tidak dianjurkan mengonsumsi obat ini. Efek samping dari sulfonilurea adalah peningkatan berat badan, retensi air, hipoglikemia dan gangguan kardiovaskuler. (Aquilante, 2010)

c. Miglitinide

Meglitinide menstimulasi sel beta untuk memproduksi insulin. Contoh obat golongan ini adalah repaglinide dan nateglinide, obat golongan ini cepat dimetabolisme dan *short-acting*. Jika diminum sebelum makan pagi secara teratur, obat ini dapat menormalkan kadar insulin setelah makan. Efek samping dari obat ini adalah diare dan sakit kepala. Pasien dengan gagal jantung atau gangguan hepar harus dimonitoring secara khusus jika mengonsumsi obat ini. (Simon; Zieve, 2003)

d. Thiazolidinedione

Thiazolidinedione dikenal juga sebagai *Proliferator Activated Receptor* (PPAR) *Agonist*. Contohnya *pioglitazone* dan *rosiglitazone*. Biasanya obat ini digunakan bersamaan dengan obat anti diabetes (OAD) lainnya atau insulin. Obat ini juga tersedia dalam bentuk kombinasi 2 in 1 seperti *rosiglitazone* dan

*metformin* (avandamet), *rosiglitazone* dan *glimepiride* (avandaryl), dan *pioglitazone* dan *metformin* (Actoplus Met). Efek samping dari obat golongan ini adalah memperburuk gagal jantung sehingga penggunaannya sama sekali tidak dianjurkan untuk pasien dengan gagal jantung. Obat ini juga memiliki kecenderungan untuk meningkatkan berat badan. Efek samping lainnya yang mungkin terjadi adalah retensi air, napas pendek, pengeroposan tulang, retinopati. (Kristian, et al., 2011)

e. *Alpha- Glucosidase Inhibitor*

Contoh obat golongan ini adalah *miglitol* dan *acarbose* yang bekerja dengan cara mengganggu absorpsi karbohidrat di usus kecil. *Acarbose* cenderung untuk mengurangi kadar insulin sesudah makan pagi, yang dapat menguntungkan bagi pasien karena kadar insulin yang tinggi dapat meningkatkan resiko penyakit jantung. Obat ini harus diminum bersama makanan. Efek samping dari obat ini adalah diare dan kecenderungan buang gas.

f. *GLP-1 Inhibitor (Exenatide dan Liraglutide)*

GLP-1 Inhibitor diberikan secara injeksi dan diresepkan pada pasien dengan DM tipe 2 yang tidak dapat mengontrol kadar glukosa dengan *metformin* atau *sulfonylurea*. *Exenatide* adalah GLP inhibitor pertama yang ditemukan. Efek samping dari obat ini adalah mual, muntah, diare, dan *pancreatitis*. Sedangkan *pancreas* ini seharusnya ditingkatkan fungsinya dalam memproduksi insulin untuk mengontrol kadar glukosa darah.

g. *DPP-4 Inhibitor (Gliptins)*

GLP-1 inhibitor dan DPP- 4 inhibitor termasuk dalam obat golongan *Incretin*. Contoh dari golongan ini adalah *sitagliptin*, *sagliptin*, dan *linagliptin*. Cara

kerja golongan obat ini hampir sama dengan GLP-1 inhibitor tetapi obat ini diberikan secara oral. Efek samping potensial yang terjadi adalah infeksi saluran pernapasan atas (ISPA), sakit tenggorokan, dan diare. Sitagliptin juga memiliki hubungan dengan terjadinya pankreatitis.

h. Dopamin Agonist (Cycloset)

Cycloset bekerja dengan cara meningkatkan level *dopamine* (neurotransmitter). Neurotransmitter inilah yang dapat membantu mengontrol kadar glukosa darah.

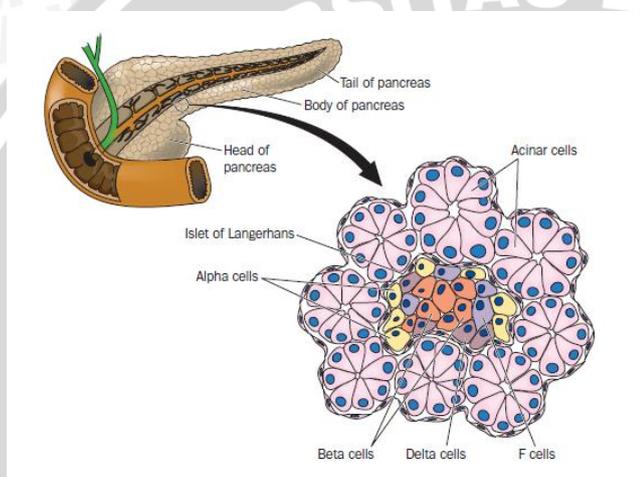
## 2.2 Pankreas

### 2.2.1 Anatomi dan Histologi

Endokrin pankreas tersusun dari sekumpulan sel yang disebut pulau langerhans yang terdistribusi pada eksokrin pancreas. Ada 4 tipe sel dalam kepulauan tersebut yang memproduksi secret yang berbeda-beda. Sel  $\beta$  memproduksi insulin, sel ini terletak di bagian tengah pulau dan merupakan sel yang paling dominan (80%). Sel  $\alpha$  memproduksi glucagon, sel ini terletak di bagian perifer dengan jumlah sel sekitar 20 % dari total keseluruhan. Sel yang ketiga adalah sel delta yang memproduksi somatostatin dan terletak di antara sel  $\alpha$  dan sel  $\beta$ . Kemudian yang terakhir adalah sel PP atau sel F yang terletak di kepala pankreas bagian lobus posterior. Vaskularisasi lebih banyak terdapat pada bagian endokrin pankreas daripada bagian eksokrin pankreas. Aliran darah masuk ke pankreas melalui bagian tengah kemudian ke bagian perifer sehingga dengan cara demikian insulin dapat dihasilkan oleh sel beta untuk menghambat pelepasan glucagon oleh sel alfa. Setelah dari kepulauan, darah mengalir ke vena porta hepar sehingga secret yang dihasilkan dapat dihantarkan ke dalam

hepar yang merupakan organ utama tempat reseptor insulin dan glukagon (McPhee et al., 2005)

Kerusakan pulau langerhans di bawah mikroskop dapat dilihat dari morfologi dari pulau langerhans yang pada kondisi normal berbentuk bundar atau lonjong, tetapi pada saat terjadi kerusakan, maka bentuk bundar ini berubah menjadi tidak beraturan dan dari inti sel beta pun terlihat bahwa bentuk sel beta pancreas yang rusak memiliki ukuran lebih kecil. (Nair, 2007)



Gambar 2.2. Anatomi Pankreas (Nair, 2007)

### 2.2.2 Fisiologi Regulasi Sekresi Insulin

Glukosa masuk ke dalam sel beta melalui *glucose transporter* yang dapat menciptakan keseimbangan konsentrasi glukosa di intra maupun ekstraseluler. Saat berada dalam sel, metabolisme glukosa menstimulasi sekresi insulin dan glukokinase yang berfungsi untuk melakukan fosforilasi glukosa menjadi glukosa 6 fosfat. Enzim inilah yang dianggap sebagai sensor glukosa di sel beta. Metabolisme glukosa memproduksi faktor metabolisme kopling seperti *Adenosine Triphosphate* (ATP), lalu menghambat keluarnya  $K^+$  dari sel beta. Hal ini akhirnya mendepolarisasi sel dan menyebabkan  $Ca^{2+}$  dapat masuk sehingga memicu eksositosis dari granul-granul yang mengandung insulin (McPhee et al., 2005)

### 2.2.3 Disfungsi Pankreas pada Hiperglikemia

Faktor genetik, beberapa factor lingkungan (termasuk malnutrisi dan obesitas), hiperglikemia dan hiperlipidemia dapat mempercepat penurunan fungsi sel beta sehingga mekanisme yang benar-benar mendasari terjadinya disfungsi ini masih belum jelas karena bersifat multifaktorial (Coskun,2005).

Pada diabetes tipe 1, sel beta pankreas gagal untuk memproduksi dan mengeluarkan insulin, sehingga terdapat ketidakmampuan untuk menghasilkan insulin karena sel-sel pankreas telah dihancurkan oleh proses autoimun. Glukosa yang berasal dari makanan tidak dapat disimpan dalam hati dan tetap berada dalam darah yang akan menimbulkan hiperglikemia postprandial (sesudah makan). Jika konsentrasi glukosa dalam darah cukup tinggi, ginjal tidak dapat menyerap kembali semua glukosa yang tersaring keluar akibatnya glukosa tersebut diekskresikan dalam urin (glukosuria). Ekskresi ini akan disertai oleh pengeluaran cairan dan elektrolit yang berlebihan, keadaan ini dinamakan diuresis osmotik. Pasien mengalami peningkatan dalam berkemih (poliuria) dan rasa haus (polidipsi) (Smeltzer & Bare, 2002).

Diabetes tipe 2 ditandai dengan adanya resistensi insulin. Ketidakmampuan tubuh untuk bereaksi terhadap kadar glukosa yang meningkat dapat disebabkan karena defisiensi insulin yang berhubungan dengan fungsi sel beta pankreas dan resistensi insulin pada jaringan muskular atau disebabkan keduanya (Mensing et al., 2006). Resistensi insulin menyebabkan kemampuan insulin menurunkan kadar gula darah menjadi berkurang, akibatnya pankreas harus mensekresi insulin lebih banyak untuk mengatasi kadar gula darah. Pada tahap awal, kemungkinan penderita diabetes tipe 2 akan mengalami gangguan toleransi glukosa, tetapi belum memenuhi kriteria sebagai penyandang diabetes

mellitus. Kondisi resistensi insulin akan berlanjut dan semakin bertambah berat, sementara pankreas tidak mampu lagi terus menerus meningkatkan kemampuan sekresi insulin yang cukup untuk mengontrol gula darah. Peningkatan produksi glukosa hati, penurunan pemakaian glukosa oleh otot dan lemak berperan atas terjadinya hiperglikemia kronik saat puasa dan setelah makan. Sehingga sekresi insulin oleh beta sel pankreas akan menurun dan kenaikan kadar gula darah semakin bertambah berat (Smeltzer & Bare, 2002).

## **2.3 Streptozotocin**

### **2.3.1 Definisi Streptozotocin (STZ)**

Streptozotocin (STZ) ditemukan pada akhir tahun 1950 dan zat ini digunakan sebagai antibiotic. Obat ini ditemukan dari strain mikroba tanah (*Streptomyces achromogenes*) oleh ilmuwan di perusahaan obat Upjohn (sekarang merupakan bagian dari Pfizer) di Kalamazoo, Michigan. Pada pertengahan tahun 1960, dilakukan penelitian tentang zat ini dan hasil penelitian menunjukkan bahwa zat ini bersifat toksin yang merusak sel beta pancreas secara selektif. Kemudian zat ini dipertimbangkan sebagai obat untuk membuat hewan model diabetes dan pengobatan kanker (Brentjens, 2001)

### **2.3.2 Penggunaan STZ**

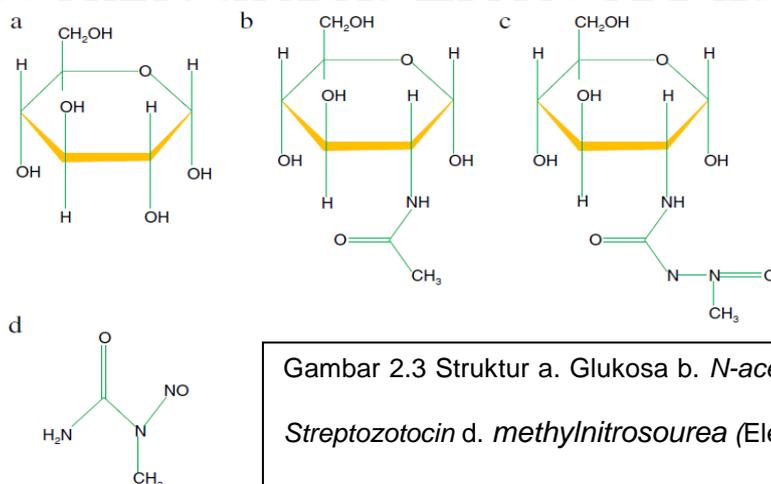
Streptozotocin (STZ) diakui oleh Food and Drug Administration (FDA) di Amerika untuk mengobati kanker yang telah metastase dari sel langerhans pancreas. Sejak zat ini diketahui berbahaya karena mengandung toksik, maka zat ini jarang digunakan untuk mengobati kanker. Streptozotocin bekerja langsung pada sel beta pankreas, dengan aksi sitotoksiknya dimediasi oleh

Reactive Oxygen Species (ROS) sehingga dapat digunakan sebagai induksi hiperglikemia.

Streptozotocin bekerja dengan cara merusak DNA. Rusaknya DNA sel Beta Pankreas dapat menyebabkan gangguan sekresi insulin. Streptozotocin dikenali sebagai glukosa yang ditranspor oleh protein transport glukosa (GLUT2) masuk ke dalam sel, tetapi zat ini tidak dikenali oleh GLUT lainnya dan menyebabkan alkilasi DNA. Alkilasi atau masuknya gugus metal dari STZ ke dalam molekul DNA ini akan menyebabkan kerusakan fragmentasi DNA. Hal ini menjelaskan bahwa STZ bersifat toksin pada sel beta karena kadar GLUT2 menjadi tinggi di dalam sel beta (Brentjens, 2001)

### 2.3.3 Mekanisme *Streptozotocin* dalam Kerusakan Sel pada Hiperglikemia

*Streptozotocin* (STZ) merupakan analog struktural glukosa (Glu) dan Nacetyl glukosamin (GlcNAc). STZ diambil oleh sel  $\beta$  pankreas melalui transporter GLUT 2 yang mana menyebabkan kematian sel  $\beta$  dengan fragmentasi DNA. Tiga jalur yang berhubungan dengan kematian sel adalah: (a) metilasi DNA melalui pembentukan ion karbonium ( $\text{CH}_3^+$ ) yang mengakibatkan aktivasi enzim poli nuklir Sintetase ADP-ribosa sebagai bagian dari mekanisme perbaikan sel dan akibatnya, depleksi  $\text{NAD}^+$ ; (b) produksi oksida nitrat (c) pembentukan radikal bebas hidrogen peroksida



Gambar 2.3 Struktur a. Glukosa b. *N-acetyl glucosamine* c. *Streptozotocin* d. *methylnitrosourea* (Eleazu *et al.*, 2013)

#### a. Metilasi DNA

Kegiatan metilasi DNA dari *methylnitrosourea* yang merupakan gugus dari STZ, terutama pada posisi O<sup>6</sup> dari guanin, menyebabkan kerusakan DNA dengan nekrosis yang dihasilkan dari sel-sel beta pankreas, melalui deplesi. Aktivasi yang dihasilkan polimerase *Poly ADP-Ribose* (PARP), dalam upaya untuk memperbaiki DNA yang rusak, sebagai akibatnya terjadi penyimpanan ATP sebagai overstimulasi dari mekanisme perbaikan DNA. Disamping itu, inhibitor poli ADP ribose polymerase seperti nicotinamide akan menghambat metilasi DNA. Misalnya, pemberian nicotinamide sebelum induksi STZ pada hewan percobaan, melindungi sel-sel pankreas dari tindakan beracun dari STZ juga sebagai mencegah perkembangan keadaan diabetes (Eleazu *et al.*, 2013)

#### b. Produksi Nitric Oxide (NO)

Mekanisme lain dari *streptozotocin* yang menyebabkan kematian sel dikaitkan dengan kemampuan untuk bertindak sebagai donor *nitric oxide* sel pankreas yang menghambat aktivitas *aconitase*, sehingga menyebabkan alkilasi DNA dan kerusakan sel. Streptozotocin berfungsi untuk meningkatkan aktivitas *guanyl cyclase* dan pembentukan cGMP, yang merupakan tindakan

karakteristik NO. Sel  $\beta$  sangat sensitif terhadap kerusakan oleh oksida nitrat dan radikal bebas disebabkan rendahnya tingkat enzim antioksidan yang dihasilkan dalam tubuh (Eleazu *et al.*, 2013)

c. Produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) pada Stres Oksidatif

Stres oksidatif didefinisikan sebagai ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dan sistem pertahanan antioksidan tubuh. Stres oksidatif bertanggung jawab dalam disfungsi sel  $\beta$  pankreas yang disebabkan oleh toksisitas glukosa pada hiperglikemia. Mekanisme reaksi yang terlibat dalam stres oksidatif adalah glukosa auto-oksidasi, glikasi protein, dan jalur poliol. Selama proses tersebut, ROS diproduksi dan menyebabkan kerusakan jaringan. STZ menyebabkan peningkatan malonaldehyde secara signifikan tetapi terjadi penurunan enzim antioksidan seperti: katalase, *gluthatione* peroksidase dan superoksida. Penurunan aktivitas antioksidan, dan peningkatan simultan malonaldehyde (MDA), menyebabkan pankreas rentan terhadap kerusakan sel. (Gul *et al*, 2002)

Salah satu keterlibatan penting dari ROS selama metabolisme STZ adalah produksi asam urat sebagai produk akhir dari degradasi ATP oleh xantin oksidase dari hipoksantin. Reaksi ini menghasilkan ROS seperti superoksida dan radikal hidroksil yang berasal dari  $H_2O_2$  selama metabolisme hipoksantin, sehingga mempercepat proses kerusakan sel beta. Hidrogen peroksida kemudian menghasilkan radikal bebas seperti  $O_2$  dan  $OH\cdot$ . Yang dapat menyebabkan peroksidasi lipid, sehingga dalam pembentukan asam lemak *hydroperoxy* dan *endoperoxides*. Hal ini meningkatkan pembentukan *malonaldehyde* dan tromboksan-B2 (TxB2). Akumulasi TxB2 bersama dengan tromboksan-A2 (TXA2) dapat menyebabkan agregasi agregasi dan

menyebabkan trombosis. Peningkatan produksi ROS menghambat *aconitase* yang melindungi DNA mitokondria (mtDNA) dari degradasi (Eleazu *et al.*, 2013)

## 2.4 DAUN SELEDRI

### 2.4.1 Deskripsi Daun Seledri (*Apium graveolens L*)

Daun seledri merupakan jenis tanaman dari keluarga *Apiaceae* yang dapat tumbuh dengan baik di daerah dataran tinggi maupun rendah. Tanaman seledri berasal dari daerah subtropik Eropa dan Asia. Tanaman seledri memerlukan cuaca yang lembap untuk pertumbuhannya. Seledri terdiri dari 3 jenis, yaitu seledri potongan, seledri berumbi dan seledri daun. Di Indonesia, jenis seledri yang paling banyak ditanam adakah seledri daun (Dalimartha, 2000)

### 2.4.2 Taksonomi Daun Seledri (*Apium graveolens L*)

Klasifikasi ilmiah dari seledri adalah sebagai berikut (Fazal, 2012) :

Divisi : *Spermatophytes*.

Sub-divisi : *Angiospermae*

Kelas : *Mangnolisisa*

Sub-kelas : *Rosidace*

Ordo : *Apicedes*

Famili : *Apiceae*

Genus : *Apium*

Spesies : *graveolens*



Gambar 2.4 Tanaman Seledri

### 2.4.3 Morfologi Daun Seledri (*Apium graveolens L*)

Daun seledri memiliki aroma yang khas. Daun seledri bersifat majemuk menyirip ganjil dengan anak daun 3-7 helai, dengan lebar 2-55 cm dan panjang 2-5 cm. seledri akan dipanen setelah berusia 6 minggu. (Dalimartha, 2000). Daun seledri berwarna hijau kecoklatan sampai hijau kekuningan. Bau aromatik, khas, rasa agak asin, agak pedas dan menimbulkan rasa tebal di lidah (BPOM RI, 2010).

### 2.4.4 Kandungan Daun Seledri (*Apium graveolens L*)

Daun seledri mengandung flavonoid, saponin, tannin 1% dan minyak atsiri 0,33%. Selain itu, daun seledri mengandung senyawa fenolik seperti apigenin, resveraterol, *eriodictyol*, *5,7-dihydroxychromone* dan *P-hydroxybenzoic acid*. Kandungan terbesar dari senyawa fenolik tersebut adalah apigenin (Jie C *et al.*, 2010). Beberapa studi menunjukkan apigenin memiliki berbagai fungsi sebagai anti inflamasi, anti kanker, anti oksidan, menangkal radikal bebas dan anti virus (Yan *et al.*, 2004). Beberapa penelitian menyatakan bahwa seledri dapat berfungsi sebagai antivirus, antialergi, antiplatelet, antiproliferasi, dan antiangiogenik. Daun seledri memiliki efek toksisitas yang rendah sehingga dapat

dikonsumsi sehari-hari (Lira Mota *et al*, 2009). Flavonoid memiliki mekanisme kerja dengan menghambat proses peroksidasi lemak yang berfungsi mengurangi radikal bebas sehingga dapat memperlambat kematian jaringan, meningkatkan vaskularisasi, mencegah kerusakan sel, dan meningkatkan sintesa DNA (Nayak *et al.*, 2006).

#### 2.4.5 Mekanisme Daun Seledri (*Apium graveolens L*) Terhadap Jumlah Sel Beta Pankreas

Daun seledri memiliki kandungan potensial flavonoid dan beberapa senyawa fenolik, salah satunya adalah apigenin dan luteolin. Kandungan seledri tersebut berfungsi sebagai antioksidan dan antiinflamasi. Antioksidan berfungsi untuk menurunkan radikal-radikal bebas yang terdapat pada tubuh. Sel  $\beta$  pancreas sangat sensitif terhadap kerusakan oleh oksida nitrat dan radikal bebas disebabkan rendahnya tingkat enzim antioksidan yang dihasilkan dalam tubuh (Eleazu *et al.*, 2013). Penurunan enzim antioksidan berakibat pada peningkatan ROS. Pemberian ekstrak daun seledri diharapkan dapat meningkatkan antioksidan dalam tubuh, sehingga produksi ROS dapat ditekan.