

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus (DM)

2.1.1 Definisi dan Klasifikasi

DM adalah penyakit kelainan metabolik yang memiliki karakteristik hiperglikemia kronis serta kelainan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein, diakibatkan oleh kelainan sekresi insulin, kerja insulin, maupun keduanya. Hiperglikemia kronis pada DM akan disertai dengan kerusakan atau gangguan fungsi beberapa organ tubuh, khususnya mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah. Gejala yang muncul akibat hiperglikemia yaitu poliuria, polidipsi, berat badan menurun, dan kadang disertai polifagia dan pandangan yang kabur. Gangguan pertumbuhan dan kerentanan terhadap infeksi juga ditemukan pada hiperglikemia kronik (*American Diabetes Association*, 2015).

Berdasarkan penyebabnya DM dibagi menjadi beberapa jenis sebagaimana tercantum pada Tabel 2.1

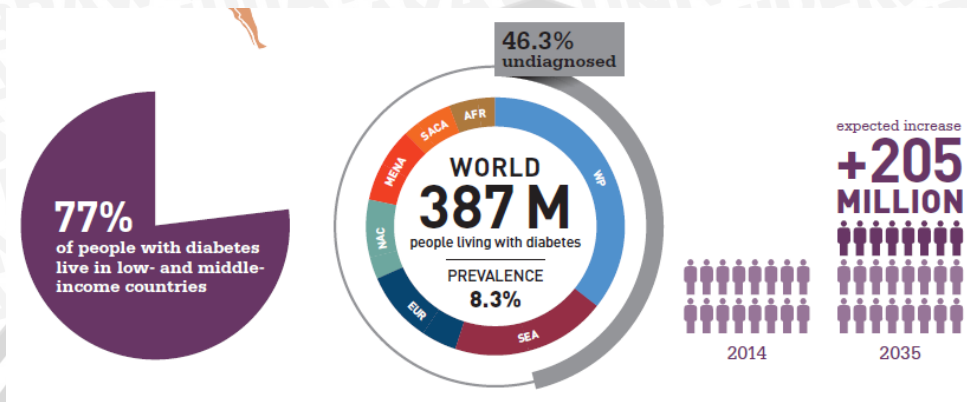
Tabel 2.1 Klasifikasi DM

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

(PERKENI, 2011)

Menurut klasifikasi yang dikemukakan PERKENI di Konsensus DM, DM ada 4 jenis, yaitu (1) DM tipe 1 yang disebabkan autoimun dan idiopatik, serta banyak ditemukan dan didiagnosis sejak usia muda atau anak-anak, (2) DM tipe 2 yang disebabkan karena resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai dominan, dan paling banyak dialami seluruh penderita DM di dunia, dengan faktor risiko obesitas, alkoholik, kadar kolesterol yang tinggi, merokok dan lain-lain (Fitriyani, 2012), (3) DM Gestasional, yang biasanya terjadi pada ibu yang sedang mengandung, (4) DM tipe lain yang disebabkan karena defek genetik fungsi sel beta pankreas, defek genetik kerja insulin, infeksi, obat, dan lain-lain.

2.1.2 Epidemiologi



Gambar 2.1 Jumlah penderita DM di seluruh dunia (IDF, 2014)

Berdasarkan peta persebaran penderita diabetes yang dipublikasi Internasional Diabetes Federation (IDF) tahun 2014 pada gambar 2.3, di seluruh dunia ada 387 juta orang yang menderita diabetes, atau sekitar 8,3% penduduk dunia menderita DM. Diperkirakan akan meningkat 205 juta penderita pada tahun 2035. IDF juga berpendapat bahwa penderita diabetes 77% tinggal di negara dengan pendapatan rendah hingga menengah. Asia Pasifik menjadi daerah penyumbang terbesar diabetes, yaitu sebanyak 138 juta penderita. Salah satu alasan mengapa perlu dilakukannya penelitian ini yaitu karena data yang diperoleh dari IDF pada tahun 2014 pada tabel 2.2, Indonesia menempati tempat ke-5 penderita DM terbanyak di dunia, setelah posisi pertama ditempati China, dan disusul oleh India, Amerika Serikat, dan Brazil.

Tabel 2.2 Urutan negara dengan kasus DM terbanyak tahun 2014

Negara	Kasus diabetes (20-79) per 1000	Kasus diabetes tidak terdiagnosis (20-79) per 1000	Prevalensi nasional diabetes (%)	Prevalensi komparatif diabetes (%)	Kematian karena Diabetes (20-79)	Biaya/orang dengan diabetes *(USD)
China	96,288.03	51,273.38	9.32	8.64	1,205,922.56	421.32
India	68,846.88	35,495.69	8.63	9.11	1,039,980.44	94.96
Amerika Serikat	25,779.34	7,143.46	11.39	9.39	198,208.37	10,902.17
Brazil	11,623.32	3,228.96	8.68	8.7	116,382.56	1,527.57
Indonesia	9,116.03	4,854.29	5.81	6.03	175,936.01	174.71

(IDF, 2014)

2.1.3 Etiologi DM tipe 2

Etiologi spesifik DM sebenarnya belum diketahui dengan pasti. Namun ada 2 macam penyebab DM tipe 2 yaitu resistensi insulin dan defisiensi insulin relatif. Kebanyakan pasien dengan diabetes tipe 2 mengalami obesitas. Obesitas tersebut yang menyebabkan resistensi insulin. Tetapi, pada pasien DM tipe 2 yang tidak obesitas, diketahui ada penimbunan lemak predominan di regio abdomen (WHO, 2012). Selain itu, faktor risiko yang dapat menyebabkan DM tipe 2 adalah kebiasaan merokok, tingkat pendidikan yang rendah, aktivitas fisik yang kurang, obesitas sentral atau abdominal dan usia tua (Teixeria, 2011).

Pada DM tipe 2 destruksi sel beta pankreas terjadi bukan karena autoimun, dan pasien tidak mempunyai penyebab yang jelas untuk merujuk pada diabetes. Defisiensi insulin pada DM tipe 2 dikatakan relatif karena sel beta pankreas tidak bisa

mengeluarkan insulin yang cukup untuk memenuhi kebutuhan tubuh penderita yang mengalami resistensi insulin (*American Diabetes Association*, 2015).

2.1.4 Patofisiologi DM tipe 2

Terjadinya resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin merupakan faktor utama yang berperan dalam patofisiologi DM tipe 2 sehingga terbentuk penyakit ini. Gangguan aksi insulin pada target organ mayor seperti otot dan hati merupakan patofisiologi tersering dari DM tipe 2, yang biasanya disebut dengan resistensi insulin. Resistensi insulin berkembang dan terus meluas tergantung lama penyakitnya (Abdulghani, *et al.*, 2008). Awal perkembangan DM tipe 2, sel beta pankreas menunjukkan adanya gangguan, produksi dan sekresi insulin gagal mengkompensasi resistensi insulin. Apabila tidak ditangani dengan baik, maka akan terjadi kerusakan sel beta pankreas. Selanjutnya kerusakan sel beta pankreas akan terjadi secara progresif, sehingga akhirnya penderita memerlukan insulin eksogen untuk memenuhi kebutuhan. Pada penderita diabetes melitus tipe 2 memang umumnya ditemukan kedua faktor tersebut, yaitu resistensi insulin dan defisiensi insulin (Fatimah, 2015).

2.1.5 Diagnosis DM tipe 2

Diagnosis DM dapat ditegakkan melalui tiga cara (PERKENI, 2011) :

1. Jika keluhan klasik (polifagi, polidipsi, poliuri, berat badan menurun) ditemukan, maka pemeriksaan glukosa plasma sewaktu >200 mg/dL sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DM.

2. Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL dengan adanya keluhan klasik.
3. Tes toleransi glukosa oral (TTGO). Meskipun TTGO dengan beban 75 g glukosa lebih sensitif dan spesifik dibanding dengan pemeriksaan glukosa plasma puasa, namun pemeriksaan ini memiliki keterbatasan tersendiri. TTGO sulit untuk dilakukan berulang-ulang dan dalam praktek sangat jarang dilakukan karena membutuhkan persiapan khusus.

2.1.6 Komplikasi

DM tipe 2 merupakan penyakit yang dapat menimbulkan komplikasi berupa komplikasi akut dan komplikasi kronik (komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular). Komplikasi akut dapat berupa hiperglikemia. Hiperglikemia adalah apabila kadar gula darah meningkat secara tiba-tiba akibat DM yang tidak terkontrol, dapat berkembang menjadi keadaan metabolisme yang berbahaya, antara lain Ketoasidosis Diabetik (KAD), Koma Hiperosmoler Non Ketotik (KHNK) dan kemolaktoasidosis (Waspadji, 2009).

Komplikasi kronik pada DM tipe 2 yaitu dapat berupa komplikasi mikrovaskular dan komplikasi makrovaskular. Dalam studi yang dilakukan *United Kingdom Prospective Diabetes Study* menunjukkan bahwa dalam 9 tahun, 9% pasien DM mengalami komplikasi mikrovaskular dan 20% mengalami komplikasi makrovaskular. Komplikasi mikrovaskular dapat berupa retinopati, nefropati, neuropati dan penyakit pembuluh darah perifer. Kejadiannya berbanding lurus dengan lamanya menderita DM dan kontrol gula darah yang buruk (Fatimah, 2015). Dan komplikasi makrovaskular berupa aterosklerotik yang merupakan 75% penyebab kematian pada penderita DM tipe 2. Pasien DM yang tidak mempunyai riwayat serangan jantung berisiko mengalami

infark miokard sama dengan pasien non-DM yang mempunyai riwayat serangan jantung (*American Diabetes Association*, 2015).

2.2 Radikal Bebas

Senyawa yang dapat menerima atau menarik elektron disebut oksidan. Oksidan dapat mengganggu integritas sel karena dapat bereaksi dengan komponen sel yang penting untuk mempertahankan kehidupan sel. Dan yang dimaksud dengan radikal bebas adalah suatu senyawa atau molekul yang mengandung satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan pada orbital luarnya. Sifat radikal bebas yang mirip dengan oksidan adalah kecenderungannya untuk menarik elektron. Oleh karena itu, radikal bebas dimasukkan dalam golongan oksidan (Gutowski, *et al.*, 2013).

Radikal bebas memiliki sifat reaktivitas yang tinggi. Bila elektron yang berikatan dengan radikal bebas berasal dari senyawa yang berikatan kovalen maka akan sangat berbahaya karena ikatan digunakan bersama pada orbital luarnya. Umumnya senyawa yang memiliki ikatan kovalen adalah molekul-molekul besar seperti lipid, protein, dan DNA. Apabila senyawa ini mengalami kerusakan, maka dampaknya berbahaya karena secara biologis memiliki fungsi mendasar bagi jaringan (Winarsi, 2007).

2.2.1 Sumber Radikal Bebas

Radikal bebas dalam tubuh dihasilkan dari aktivitas dalam tubuh sendiri atau disebut radikal bebas endogen, dan dari luar tubuh yaitu radikal bebas eksogen. Radikal bebas endogen dihasilkan oleh tubuh dari reaksi autoksidasi, oksidasi enzimatik, fagositosis dalam respirasi, transpor elektron di mitokondria dan oksidasi ion-

ion logam transisi yang berupa ROS. Sedangkan radikal bebas eksogen berasal dari luar sistem tubuh, misalnya sinar UV, radiasi, polusi, asap rokok, makanan, minuman, ozon dan pestisida yang berupa RNS (*Reactive Nitrogen Species*) (Rohmatussolihat, 2009).

2.2.2 Jenis Radikal Bebas dalam Tubuh

Secara kelompok besar, radikal bebas dalam tubuh dikelompokkan dalam 2 kelompok mayor, yaitu ROS dan RNS. Namun radikal bebas yang sering dikaitkan dengan kejadian sakit pada tubuh adalah ROS dan radikal nitrit oksida. ROS terdiri dari anion superoksida ($O_2^{\cdot-}$), hidrogen peroksida (H_2O_2) dan radikal hidroksil (OH^{\cdot}), singlet oksigen (1O_2) dan radikal peroksida ($-OOH$). Terbentuknya radikal bebas didalam tubuh merupakan reaksi fisiologis seperti contohnya dalam melawan mikroorganisme patogen, sel pro inflamasi akan memproduksi radikal bebas. Namun, radikal bebas juga memiliki efek negatif bagi kehidupan dan integritas sel. Karena radikal bebas dapat merusak senyawa pendukung integritas sel yaitu, asam lemak, khususnya asam lemak tak jenuh yang merupakan komponen penting fosfolipid penyusun membran sel dan DNA yang merupakan perangkat genetik sel (Weidinger, *et al.*, 2015).

2.3 Pembentukan Radikal Bebas pada Kondisi DM

2.3.1 Autooksidasi Glukosa

Glukosa enediol dioksidasi menjadi radikal anion enediol dengan adanya ion metal transisi seperti Cu dan Fe. Radikal anion yang terbentuk diubah menjadi senyawa oksigen reaktif, radikal anion superoksida dan radikal hidroksil, yang memiliki

gugus fungsional atom oksigen yang bermuatan elektron berlebih. ROS dan hidrogen peroksida (H_2O_2) juga dihasilkan oleh proses ini yang merupakan menyebabkan kerusakan lipid dan protein (Fiqriyana, 2010).

2.3.2 Glikasi Protein

Glikasi merupakan reaksi pengikatan aldehyd pada protein. Reaksi nonenzimatik ini terjadi antara glukosa pereduksi dengan gugus amin pada protein. Karena keadaan hiperglikemia kronik, glukosa akan berikatan dengan gugus amin primer pada protein, yang berlanjut sebagai reaksi browning, fluoresensi dan pembentukan ikatan silang yang disebut reaksi Maillard.

Reaksi glikosilasi diawali dengan pembentukan basa *Schiff* akibat reaksi spontan glukosa dengan asam amino bebas dari protein. Basa *Schiff* ini akan mengalami beberapa reaksi kompleks seperti penataan ulang (*rearrangement*) amadori, dehidrasi dan kondensasi membentuk *Advanced Glycation End-product* (AGE-product). Ketika AGE terbentuk, AGE dapat menyebabkan kerusakan jaringan melalui dua jalur yaitu : (1) pembentukan *cross-linking* yang merubah struktur protein dan fungsinya. (2) interaksi dengan reseptor sel spesifik yaitu *Receptor for AGE* (RAGE) yang terdapat di sel endotel, makrofag, neuron dan sel otot polos yang berakibat aktivasi ekspresi gen dan *cell-signaling* yang menginduksi inflamasi dan stress oksidatif (Giacco, *et al.*, 2010)

2.3.3 Jalur Poliol (Sorbitol)

Jalur poliol merupakan jalur alternatif metabolisme glukosa dalam kondisi hiperglikemia pada DM. Melalui jalur ini glukosa diubah menjadi sorbitol dengan enzim aldose reduktase dan koenzim NADPH, diikuti oksidasi sorbitol menjadi fruktosa dengan NAD⁺ sorbitol dehidrogenase. Keseluruhan reaksi pada jalur poliol cenderung menurunkan NADPH intrasel dan menjadi kelebihan NADH pada intrasel. Peningkatan NADH selama konversi sorbitol menjadi fruktosa, menyediakan substrat untuk NADH teroksidasi dan membentuk ROS. NADH berperan sebagai sumber elektron pada kompleks pertama rantai transport elektron yang mengakibatkan peningkatan pembentukan radikal superoksida pada mitokondria (Ayepola, *et al.*, 2014).

2.4 Malondialdehid

Hiperglikemia persisten pada DM memproduksi radikal bebas khususnya ROS (*Reactive Oxygen Species*). Peningkatan ROS pada kondisi DM akan berakibat terjadinya peningkatan kadar lipid peroksida (Kumawat *et al.*, 2012) melalui 3 tahap, yaitu tahap inisiasi, tahap propagasi, dan tahap terminasi yang hasil akhirnya membentuk malondialdehid (MDA) (Forbes, 2008). Komponen ini adalah suatu aldehid yang reaktif dan merupakan satu dari banyak reaktif elektrofilik spesies yang menyebabkan stres toksik pada sel dan menghasilkan protein kovalen yang berupa *Advanced Lipoxidase End Products* (ALE). Dan saat ini MDA telah didokumentasikan sebagai biomarker primer dari radikal bebas yang berhubungan dengan kerusakan lipid dan stres oksidatif (Shodehinde & Oboh, 2013).

Salah satu bukti pada studi yang dilakukan oleh Mallick dan kawan pada tahun 2011, menunjukkan kadar yang signifikan dalam peningkatan peroksidasi membran

lipid eritrosit seiring dengan peningkatan kadar malondialdehid. Studi ini juga menunjukkan korelasi positif yang signifikan antara malondialdehid eritrosit dan hemoglobin yang terglukasi. Hal ini dikarenakan adanya autooksidasi glukosa yang menyebabkan pembentukan ROS atau malondialdehid yang menunjukkan bahwa hiperglikemia kronis dapat menjadi penyebab peningkatan stres oksidatif yang dapat menimbulkan komplikasi yang mengancam jiwa.

2.4.1 Pembentukan Malondialdehid

Radikal bebas lebih cenderung dan mempunyai target utama asam lemak tak jenuh, protein, dan DNA. Namun karena jumlah asam lemak tak jenuh lebih banyak di tubuh, yaitu sebagai komponen fosfolipid dalam membran sel, maka asam lemak tak jenuh ini menjadi target utama reaksi radikal bebas (Winarsi, 2007).

Malondialdehid merupakan bentuk stabil hasil akhir dari reaksi antara radikal bebas yang mendegradasi asam lemak tak jenuh (PUFA). Oksidasi lipid melalui 3 tahapan, inisiasi, propagasi dan terminasi, yaitu:

1. Reaksi inisiasi terjadi antara asam lemak tidak jenuh (misal: linoleat) dengan radikal hidroksil pada asam lemak linoleat, reaksi inisiasi terjadi pada C11, membentuk radikal karbon (Suryohudoyo, 2000).
2. Tahap propagasi, diawali siklus abstraksi radikal peroksidasi lipid dari atom hidrogen milik asam lemak tak jenuh untuk membentuk radikal baru, setelah addisi O₂, menyebabkan radikal peroksil lebih lanjut akan menyerang asam lemak lain menghasilkan hidroperoksida (ROOH) dan radikal asam lemak baru

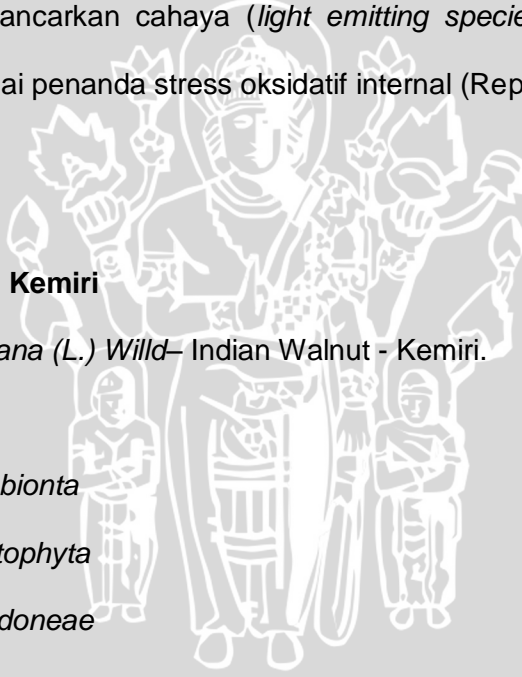
melalui reaksi berantai hingga menghasilkan lebih banyak lagi hidroperoksida radikal hidroperoksil.

3. Tahap terminasi, melibatkan reaksi dari 2 radikal hidroperoksil menjadi produk non radikal dan radikal dapat bergabung menjadi molekul yang tidak reaktif atau bereaksi dengan senyawa antioksidan setelah senyawa tersebut terbentuk. Reaksi ini sangat menarik karena disertai oleh emisi cahaya atau *chemiluminescence* meskipun hasilnya rendah. Beberapa produk peroksidasi lipid dapat memancarkan cahaya (*light emitting species*) dan pendaran nya digunakan sebagai penanda stress oksidatif internal (Repetto, *et al.*, 2012).

2.5 Daun Kemiri

2.5.1 Sistematika Daun Kemiri

Aleurites moluccana (L.) Willd– Indian Walnut - Kemiri.



Kingdom	: <i>Plantae</i>
Subkingdom	: <i>Tracheobionta</i>
Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Kelas	: <i>Dicotyledoneae</i>
Subkelas	: <i>Rosidae</i>
Ordo	: <i>Euphorbiales</i>
Famili	: <i>Euphorbiaceae</i>
Genus	: <i>Aleurites</i>
Species	: <i>Aleurites moluccana</i> (L.) Willd (Wagner <i>et al.</i> , 1990)

2.5.2 Morfologi Daun Kemiri

Daun kemiri mudah dikenali dari bentuknya yang khas, umumnya terdiri dari 3–5 helai daun dari pangkal batang, berselang-seling dan pinggir daun bergelombang. Panjang satu helai daun sekitar 10–20 cm dengan dua kelenjar di bagian perpotongan antara pangkal dan tangkai yang mengeluarkan getah. Daun pohon yang muda biasanya sederhana dan berbentuk menjari. Bagian atas permukaan daun yang masih muda berwarna putih mengilap seperti perak, yang kemudian akan berubah bentuk menjadi seperti lanset, berwarna menjadi hijau tua seiring dengan bertambahnya umur pohon. Permukaan daun bagian bawah berbulu halus dan mengilap seperti karat (Krisnawati *et al.*, 2011).

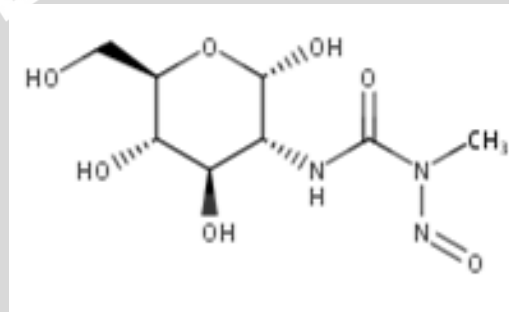
2.5.3 Kandungan Bahan Alami dan Manfaat Daun Kemiri

Daun kemiri merupakan tanaman yang memiliki kandungan flavonoid (Yuswantina *et al.*, 2011). Secara tradisional daun kemiri bisa digunakan sebagai pengobatan bisul, sakit kepala, demam, diare, dan hipokolesterolemia. Selain itu daun kemiri juga digunakan untuk anti-inflamasi dan anti-piretik (Niazi *et al.*, 2010). Selain senyawa flavonoid, daun kemiri juga mengandung senyawa tannin, saponin, sterol, 3 asam amino, karbohidrat dan polifenol. Kandungan bahan aktif yang berfungsi sebagai antioksidan adalah flavonoid. Studi menunjukkan flavonoid dalam daun kemiri setelah dipisahkan membentuk senyawa swertisin dan rhamnosilswertisin yang juga mempunyai efek antihiperqlikemia atau antidiabetes (Folador *et al.*, 2010).

2.6 Streptozotocin (STZ)

2.6.1 Definisi

Streptozotocin (STZ) atau 2-deoxy-2-(3-(metil-3-nitrosoureido)-D-glukopiranososa di sintesis oleh streptomycetes achromogenes. STZ adalah antibiotik yang memiliki efek sitotoksik pada pankreas. Biasanya digunakan untuk menginduksi DM tipe 1 dan DM tipe 2 pada hewan coba (Szkudelski, 2001). Struktur kimia STZ ditunjukkan pada gambar 2.2.



Gambar 2.2 Struktur Kimia Streptozotocin $C_8H_{15}N_3O_7$ (Lenzen, 2008)

2.6.2 Mekanisme STZ menginduksi DM Tipe 2

Berdasarkan strukturnya, STZ merusak sel beta pankreas melalui dua cara, yaitu alkilasi DNA melalui gugus metilnya dan berperan sebagai donor NO yang akan menambah jumlah NO dipankreas. NO yang berlebih ini akan bereaksi dengan radikal superoksida membentuk peroksinitrit yang toksik terhadap sel beta pankreas. Masuknya gugus metil (alkilasi) dari STZ kedalam molekul DNA akan menyebabkan kerusakan pada fragmen DNA. Kerusakan DNA tersebut akan mengaktifkan *polyadenosine diphosphate* (ADP)-*ribosylation*. Hal ini mengakibatkan berkurangnya *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD⁺) seluler, lebih lanjut akan terjadi pengurangan *adenosine*

triphosphate (ATP), dan akhirnya akan menghambat sekresi dan sintesis insulin serta nekrosis pada sel beta pankreas (Szkudelski, 2001).

