

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus

2.1.1 Definisi

Menurut organisasi kesehatan dunia WHO, diabetes melitus dapat diartikan sebagai kelainan metabolik yang penyebabnya beragam akan tetapi memiliki karakter yang sama yaitu karena kronis hiperglikemia atau kenaikan konsentrasi gula darah yang berlangsung cukup lama yang menyebabkan gangguan terhadap metabolisme karbohidrat, lemak dan protein sebagai hasil dari penurunan sekresi insulin, resistansi insulin atau keduanya (Sukha dan Rubin, 2007). Penjelasan tersebut juga diperkuat dengan ungkapan American Diabetic Assosiation, bahwa kronik hiperglikemia yang terjadi pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi dan gangguan beberapa organ khususnya mata, ginjal, syaraf, jantung dan pembuluh darah (ADA, 2011).

Pada diabetes terjadi beberapa proses pathogenik seperti perusakan sel β pancreas yang disebabkan oleh *autoimmune* yang akhirnya terjadi defisiensi insulin yang hasil akhirnya menjadi resistensi terhadap kerja insulin. Gejala yang perlu ditandai jika terjadi hiperglikemia yaitu poliuria (banyak kencing), polidipsia (rasa haus berlebih), penurunan berat badan dengan cepat, terkadang dengan polifagia (peningkatan

selera makan yang berlebih) dan penglihatan yang buram. Ciri-ciri ini dilihat dari keadaan yang disebabkan oleh hiperglikemia yang merupakan penyebab dari tidak cukupnya fungsi insulin. Komplikasi jangka panjang yang dapat terjadi pada diabetes yaitu *retinopathy* dengan adanya resiko kehilangan penglihatan, *neuropathy* yang menuju kearah gagal ginjal, resiko *foot ulcer*, amputasi, dll (ADA, 2011; Van Belle *et.al.*, 2008).

2.1.2 Faktor Resiko

Beberapa kondisi yang memungkinkan meningkatkan angka kejadian diabetes melitus type 2 antara lain :

- a. *Abdominal obesity* atau penumpukan lemak di abdominal. *Abdominal obesity* dan rendahnya massa otot lebih memungkinkan terjadinya peningkatan insulin resistan.
- b. Perubahan gaya hidup. Pada Negara berkembang perubahan gaya hidup memungkinkan terjadinya pergeseran pola makan. Selain itu tingkat stress dan depresi juga diketahui berhubungan dengan tingginya angka resiko metabolik sindrom dan diabetes.
- c. Merokok. Merokok diketahui menginduksi insulin resistan dan sebagai kompensasinya terjadi inadkuat sekresi insulin (Chan *et.al.*, 2009).
- d. *Overweight* (BMI ≥ 25 kg/m²)
- e. Usia lebih dari 45 tahun atau lebih tua
- f. Rendahnya aktifitas fisik
- g. Hipertensi (tekanan darah lebih dari 140/90 mmHg) (Caribbean Health Research Council, 2008).

2.1.3 Kriteria Diagnosa Diabetes Melitus

Diagnosa Diabetes Melitus didirikan dengan menggunakan indicator kadar glukosa dalam darah. Kriteria dikatakan Diabetes Melitus antara lain:

- a. Kadar gula darah puasa/ FPG (fasting plasma glucose) \geq 126 mg/dl
- b. A1C \geq 6.5%
- c. Kadar gula darah 2 jam post prandial \geq 200mg/dl
- d. Kadar gula darah acak \geq 200 mg/dl dengan gejala-gejala hiperglikemia

(ADA, 2011)

2.1.4 Klasifikasi Diabetes Melitus

2.1.4.1 Tipe 1 Diabetes Melitus

Tipe diabetes yang penyebab utamanya yaitu terjadi kerusakan pada sel beta pancreas sehingga dengan mudah jatuh dalam kondisi ketoacidosis. Suatu keadaan dimana terbentuk karena proses autoimun dan penyebab pastinya belum diketahui (*Canadian Diabetes Association*, 2008).

Kerusakan sel beta pancreas karena autoimun memiliki kecenderungan mengarah terhadap penurunan genetic dan juga berhubungan dengan factor lingkungan karena terkait infeksi. Pada pasien dengan tipe diabetes ini mudah mendapat penyakit *autoimmune disorder* yang lain (*American Diabetes Association*, 2011).

Diabetes tipe 1 adalah sebuah keadaan dimana terjadi ketidakmampuan autoimun dalam jangka panjang yang disebabkan oleh ketidakmampuan genetik individu yang dipengaruhi oleh lingkungan. Sistem imun dalam tubuh menyerang sel beta pankreas di dalam pulau Langerhans pankreas, menghancurkan atau merusaknya sehingga menyebabkan menurunnya produksi insulin hingga terkadang tidak menghasilkan insulin sama sekali (Van Belle *et.al.*, 2008).

Diabetes tipe I ini biasa terjadi di usia anak-anak dan pasien tersebut membutuhkan *exogenous* insulin untuk bertahan dari keadaan ketoacidosis (Thevenod, 2008).

2.1.4.2 Tipe 2 Diabetes Melitus

Tipe diabetes yang penyebab utamanya adalah resistansi insulin dengan atau tanpa penurunan kemampuan sekresi insulin (*Canadian Diabetes Association*, 2008). Penyakit metabolik yang ciri-cirinya yaitu tingginya konsentrasi glukosa dalam darah, abnormalitas lemak dan komplikasi vascular. Dalam tipe ini lebih ditekankan pada insulin resisten dan ketidakmampuan sel beta pancreas dalam memproduksi insulin (Newsholme *et.al.*, 2007).

Obesitas erat kaitannya dengan peningkatan jumlah dan atau ukuran dari jaringan adipose. Sel ini memproduksi secara berlebihan hormon-hormon seperti leptin dan sitokin-sitokin seperti *TNF alpha*, yang mana erat kaitannya dengan insulin resisten dan dalam waktu yang sama terjadi penurunan sintesis hormon adiponektin yang berperan dalam sensitifitas insulin. Pankreas terus menerus menghasilkan insulin hingga

mencapai produksi yang berlebih yang menyebabkan resistansi terhadap insulin di jaringan perifer dan tingginya konsentrasi insulin di sirkulasi. Hiperinsulinemia menstimulasi syaraf simpatis yang memicu retensi sodium dan air dan juga vasokonstriksi pembuluh darah sehingga meningkatkan tekanan darah. Produksi insulin berlebih tersebut tidak bisa menurunkan kadar gula darah yang tinggi hingga sampailah pada kondisi insulin resistan (Thevenod, 2008).

Diabetes tipe 2 ini biasanya terjadi pada usia dewasa dan terkadang juga bisa terjadi di usia anak-anak dan remaja. Individu dengan diabetes tipe 2 tidak tergantung dengan *exogenous* insulin tapi mungkin lebih terhadap kontrol kadar gula darah yang jika tidak bisa melalui diet bisa dikombinasikan dengan obat-obatan antidiabetik (Thevenod, 2008).

2.2 Free Radical (Radikal Bebas)

2.2.1 Definisi

Radikal bebas adalah molekul yang memiliki elektron yang tidak berpasangan pada orbit terluarnya, sehingga cenderung berikatan dengan senyawa lain untuk membentuk molekul yang stabil (Simanjuntak, 2007).

2.2.2 Tipe Radikal Bebas dalam Tubuh Manusia

Berdasarkan sumbernya, Radikal bebas dapat dibedakan yaitu dihasilkan dari dalam tubuh (endogen) dan juga dari luar tubuh (eksogen). Radikal bebas endogen adalah radikal yang dihasilkan dari dalam tubuh misalnya radikal dari mitokondria, membrane inti sel dan lain-lain. Radikal

eksogen adalah radikal yang dihasilkan dari lingkungan luar misalnya seperti asap rokok, radiasi UV, bahan kimia toksik (Simanjuntak, 2007)

2.2.3 Jenis-jenis Radikal Bebas dalam Tubuh Manusia

2.2.3.1 *Reactive Oxygen Species (ROS)*

Senyawa reaktif turunan oksigen misalnya radikal superoksida (O_2^-), radikal hidroksil (OH^\cdot), radikal alkosil (RO^\cdot), radikal peroksil (RO_2^\cdot) serta senyawa yang mudah mengalami perubahan menjadi radikal bebas seperti hydrogen peroksida (H_2O_2), ozon (O_3) dan HOCl (Simanjuntak, 2007).

Efek negative dari ROS pada metabolisme sel termasuk peranannya dalam kematian sel dan apoptosis. Secara umum efek yang berbahaya dari ROS pada tingkat sel yaitu kerusakan DNA, Oksidasi asam lemak polydesaturated dalam lipid, oksidasi asam amino dalam protein, secara oksidatif menonaktifkan enzim tertentu dengan oksidasi co-faktor (Sarma, 2010).

2.2.3.2 *Reactive Nitrogen Species (RNS)*

Misalnya nitrogen dioksida dan peroksinitrit dan bukan radikal seperti HNO_2 dan N_2O_4 (Simanjuntak, 2007).

2.2.4 Reaksi Perusakan oleh Radikal Bebas

a. Peroksidasi lemak

Membran sel kaya akan sumber poly unsaturated fatty acid (PUFA), yang mudah dirusak oleh bahan-bahan pengoksidasi; proses tersebut

dinamakan peroksidasi lemak. Hal ini sangat merusak karena merupakan suatu proses berkelanjutan (Arief, tanpa tahun). Peroksidasi lipid juga mempengaruhi fungsi enzim dan reseptor yang sangat tergantung pada keadaan membran sel (Sarma, 2010).

b. Kerusakan protein

Protein dan asam nukleat lebih tahan terhadap serangan radikal bebas dibandingkan dengan PUFA sehingga apabila terjadi kerusakan maka biasanya merupakan proses jangka panjang atau apabila kerusakan terjadi pada daerah tertentu (Arief, tanpa tahun). Kerusakan pada protein mengganggu aktivitas enzim dan fungsi struktural protein (Sarma, 2010).

c. Kerusakan DNA

Seperti halnya protein, kemungkinan terjadi kerusakan DNA sangat kecil. Apabila terjadi kerusakan yang tidak dapat diatasi maka akan terjadi mutasi pada DNA tersebut (Arief, tanpa tahun). Jena (2012) mengatakan bahwa perubahan yang berbeda dalam suatu senyawa dalam struktur DNA yang diakibatkan keterpaparan oleh radikal bebas terus menerus dapat memicu mutagenesis.

Pada saat terjadi serangan radikal bebas yang menyebabkan fragmentasi DNA maka memicu aktivasi sintesis enzim ADP-ribosa yang menghasilkan NAD⁺ yang digunakan untuk membantu perbaikan DNA. Akan tetapi apabila terjadi kerusakan yang luas maka mungkin saja NAD⁺ tersebut tidak mencukupi sehingga sel tidak akan berfungsi dan mati (Sarma, 2010).

2.3 Adiponectin (Adiponektin)

Adiponektin adalah suatu hormone turunan protein yang disekresi oleh sel adiposity yang secara positif memiliki peranan dalam mempengaruhi metabolisme tubuh termasuk memicu oksidasi asam lemak dan uptake glukosa pada jaringan otot dan jaringan lemak selain itu juga mampu menghambat gluconeogenesis di hati (Liu, 2010). Struktur adiponektin terbentuk dalam 244 kolagen asam amino yang hampir sama atau homogen dengan collagen VIII dan X. Sirkulasi adiponektin dalam plasma dalam bentuk hexamer atau LMW (Low Molecular Weight) dan multimerik atau HMW (High Molecular Weight) (Nedvidkova et al., 2005)

Adiponektin dikenal sebagai anti diabetik karena kemampuannya yang dalam beberapa studi penelitian mampu menurunkan kadar glukosa serum pada subjek normal atau diabetes tanpa adanya stimulasi sekresi insulin. Akan tetapi penurunan kadar adiponektin plasma dilaporkan terjadi pada kondisi insulin resistance seperti obesitas, diabetes tipe 2 dan pasien dengan CAD (*Coronary Artery Disease*). Peningkatan sekresi Adiponektin dari sel adiposity menurun secara signifikan oleh TNF-alpha. TNF-alpha adalah salah satu molekul yang bertanggung jawab menyebabkan insulin resistan. Beberapa studi menunjukkan bahwa insulin resistance menurunkan kadar adiponektin ditingkat mRNA (Nedvidkova et al., 2005).

2.4 Hubungan Radikal Bebas terhadap *Diabetes Mellitus* dan Adiponektin

Dalam kondisi diabetes terjadi peningkatan kadar gula darah yang persisten sehingga menyebabkan peningkatan produksi radikal bebas khususnya Reactive Oxygen Species (ROS) yang berhubungan dengan

peningkatan atau penurunan antioksidan dalam tubuh. Kadar antioksidan ini memiliki peran yang cukup kritis dalam tubuh karena berhubungan dengan kemampuan jaringan untuk mengatasi *oxidative stress* dan juga perkembangan komplikasi dalam penyakit diabetes (Moussa, 2008).

Peningkatan kadar gula darah yang terus menerus dan konsentrasi asam lemak yang tinggi menyebabkan kerusakan di beberapa sel melalui bermacam-macam mekanisme. Peningkatan konsentrasi asam lemak bebas dalam plasma dapat mengarah pada kondisi peningkatan sel lemak dalam intramyocellular. Peningkatan glukosa dan asam lemak bebas memungkinkan terbentuknya ROS di jaringan otot, adiposit, sel beta pancreas dan sel yang lain karena Peningkatan oksidasi asam lemak menyebabkan peningkatan ratio NADH/NAD⁺ di intramitokondrial, mengurangi aktivitas piruvate dehydrogenase, mengganggu sintesis glikogen di jaringan otot dan mencegah oksidasi glukosa (Newsholme *et.al.*, 2007; Wolf, 2008)

Oxidative stress yang terjadi terutama di sel adiposit merupakan penyebab utama penurunan produksi adiponektin. Hal ini dikarenakan terjadi penekanan kadar adiponektin di level mRNA dikarenakan adanya keterpaparan oleh oksidan. Penekanan gen adiponektin tersebut memicu sekresi adiponekti oleh sel adiposity menurun (Bashan, 2009).

Penurunan adiponektin yang terjadi menyebabkan kadar glukosa darah tidak terkontrol dan penurunan sensitifitas insulin karena kemampuan insulin yang mencegah peningkatan akumulasi lemak di jaringan otot yang berhubungan dengan penurunan glukosa darah dan peningkatan aksi insulin (Ferna'ndez-Real *et. al.*, 2005).

2.5 Ikan Gabus (*Channa striata*)

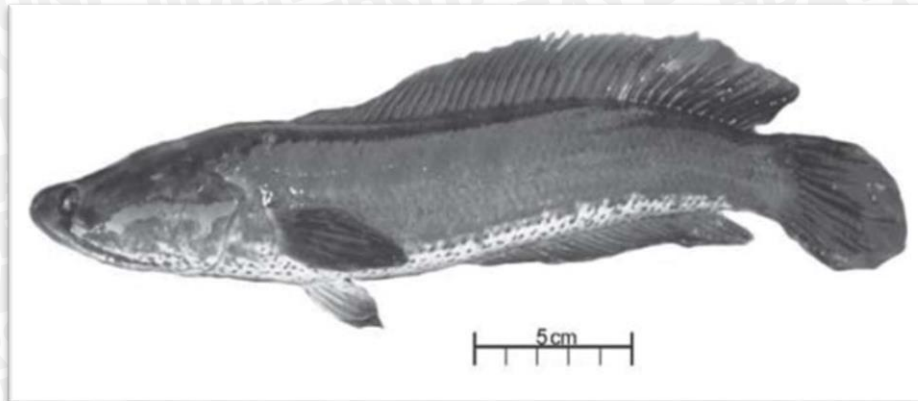
2.5.1 Definisi

Ikan gabus adalah ikan air tawar yang mengandung zat gizi yang tinggi. Ikan ini dapat ditemukan di wilayah Asia dan Afrika. *Channa striata* merupakan ikan asli perairan tawar daerah tropis seperti Asia dan Afrika (Muthmainnah, 2007). Ikan ini dapat ditemukan di berbagai perairan umum di wilayah Indonesia, diantaranya Jawa, Sumatra, Kalimantan, Sulawesi, Bali, Lombok, Singkep, Flores, Ambon, dan Maluku dengan nama yang berbeda seperti *kutuk* (Jawa), *aruan*, *haruan* (Sumatra, Banjar). Ikan ini biasa dijumpai di danau, rawa-rawa, sungai, dan saluran-saluran air hingga ke sawah-sawah (Brotowijoyo, 1995).

Secara scientific, ikan gabus dapat diidentifikasi melalui :

Kingdom	:	Animalial
Phylum	:	Chordate
Class	:	Actinopterygii
Order	:	Perciformes
Family	:	Channidae
Genus	:	Channa
Species	:	C.striata

(Mustafa *et.al.*, 2012)



Gambar 2.1 *Channa striata* (Snake head) (Mohd Shafri & Abdul Manan, 2012).

Channa striata memiliki ciri-ciri fisik bentuk tubuh hampir bulat, panjang dan makin ke belakang 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. *Channa striata* dapat mencapai panjang 90–110 cm. *Channa striata* memiliki duri yang keras, mempunyai sirip punggung (Rahayu, 1992).

2.5.2 Kandungan Gizi

2.5.2.1 Ikan Gabus

Zat gizi yang terkandung dalam 100 gr daging ikan gabus.

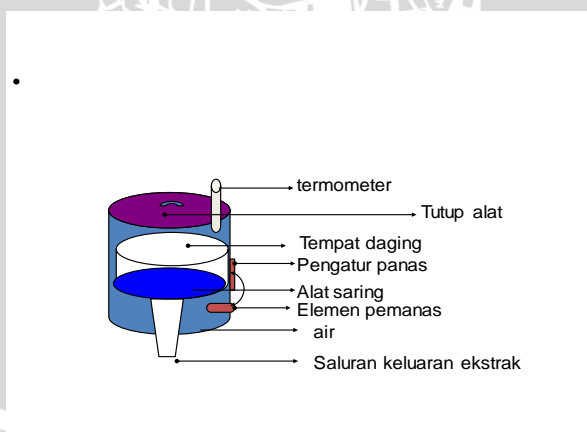
Tabel 2.1 Kandungan Gizi Ikan Gabus (100gr)

Komponen Kimia	Jenis	
	Ikan Gabus Segar	Ikan Gabus Kering
Protein (g)	25,2	58,0
Lemak (g)	1,7	4,0
Besi (mg)	0,9	0,7
Kalsium (mg)	62	15
Fosfor (mg)	176	100
Vit. A (SI)	150	100
Vit. B1 (mg)	0,04	0,10
Air	69	24

Sumber : Sediaotama, 1985 dalam Santoso, 2009

2.5.2.2 Ekstrak Ikan Gabus

Ekstrak *Channa striata* merupakan cairan yang didapat dari ekstraksi daging *Channa striata*. Prinsip dasar pembuatan ekstrak *Channa striata* adalah ekstraksi protein plasma *Channa striata*. Proses ekstraksi yang baik akan menghasilkan ekstrak ikan yang berwarna putih kekuningan, tidak banyak endapan, dan beraroma khas *Channa striata* (tajam).



Gambar 2.2 Alat Sederhana Pembuatan Ekstrak *Channa striata* (Santoso, 2009)



Gambar 2.3 Ekstrak *Channa striata* dalam Kemasan (Santoso, 2009)

Zat-zat gizi yang terkandung dalam 100 gr ekstrak ikan gabus

(*Channa striata*) antara lain :

Tabel 2.2 Komposisi Gizi Ekstrak *Channa striata* dalam 100 gram

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

(Santoso, 2009)

Dan selain itu, ECS (Ekstrak *Channa striata*) juga mengandung beberapa asam amino antara lain :

Tabel 2.3 Profil Asam Amino *Channa striata* pada Beberapa Hasil Penelitian (gr asam amino/100 g total asam amino)

Jenis Asam Amino	Kadar Asam Amino (Mat Jais <i>et al</i> ,1994)	Kadar Asam Amino (Gam <i>et al</i> ; 2005)
Arginin	2.34	8.77
Lisin	5.89	8.75
Valin	4.14	4.99
Threonin	6.10	5.18
Leusin	10.51	8.57
Tirosin	3.36	4.34
Histidin	3.24	2.80
Isoleusin	5.54	4.89
Fenilalanin	5.04	4.80
Methionin	5.99	3.43
Sistein	3.82	1.08
Glisin	9.77	4.99
Prolin	9.17	3.71
Alanin	8.40	5.86
Asam glutamat	8.46	13.91
Asam aspartat	4.19	9.04
Serin	4.01	4.81

(Mat Jais *et al.*,1994; Gam *et al.*, 2005)

Dan jika dibandingkan dengan beberapa bahan makanan sumber protein yang lain, maka ekstrak ikan gabus sedikit lebih unggul.

Tabel 2.4 Kandungan Protein Ekstrak *Channa striata* dan Beberapa Bahan Makanan Lain dalam mg/100 g

Bahan Makanan	Kadar(mg/100g)
Ekstrak <i>Channa striata</i>	3.34*
Ikan Gabus	0.4**
Ikan tongkol	1.6**
Telur ayam kampung	1.5**
Telur bebek	1.8**

(*Santoso, 2001;** Mien dkk, 2009)

2.5.3 Zat Gizi Potensial dalam ECS (Ekstrak *Channa striata*)

2.5.3.1 Albumin

Albumin memiliki peran yang penting dalam physiological dan fungsi farmakologi. Albumin mampu mengangkut senyawa-senyawa metal, asam lemak, kolesterol, pigmen empedu dan obat-obatan dan juga merupakan elemen penting dalam regulasi tekanan osmotic dan distribusi cairan. Secara keseluruhan Albumin mampu menjadi antioksidan melalui kemampuannya melalui ikatan ligan. Fleksibilitas dari struktur albumin memungkinkan terjadinya ikatan ligan. Albumin mengandung beberapa senyawa asam amino dalam gugusnya yang terbukti menghambat peroksidase LDL dan menunjukkan fungsi yang sama dengan SOD (superoxide dismutase) dengan menghambat pembentukan ROS (Roche *et.al.*, 2008).

2.5.3.2 Asam Amino Essential

Beberapa asam amino memiliki peran yang cukup penting dalam menjaga tubuh dari radikal bebas. Cysteine dihasilkan dari asam amino methionine dan merupakan sebuah komponen Glutathione yang merupakan antioksidan alami tubuh. Taurine juga dikenal memiliki fungsi sebagai antioksidan khususnya dalam sel darah merah. Asam amino Sulfur adalah komponen yang paling dominan dari Glutathione (Ataka, 2008).

Arginine adalah asam amino yang merupakan precursor dari Nitric Acid (NO) yang penting untuk sistem imun tubuh melalui peningkatan makrofag dan peningkatan produksi NO sebagai factor relaksasi yang

potensial sebagai vasodilator. Arginin menstimulasi proliferasi sel T, sintesis protein dan produksi sitokin plasma (Dullo, 2010).

2.5.3.3 Zn (seng)

Zinc mempunyai peran yang cukup penting dalam regulasi proses dalam sel seperti proliferasi sel, reproduksi, fungsi imun system dan melindungi dari radikal bebas. Selain itu juga secara signifikan memiliki pengaruh terhadap DNA sel dan penyembuhan DNA. Secara spesifik, Zinc juga mempunyai fungsi antioksidan yaitu sebagai komponen utama dari CuZnSOD, yang menjadi pertama melawan ROS (Reactive Oxygen Spesies) dengan cara menghilangkan superoxide anion (O_2^-) (Ho, 1997).

2.6 Peranan Ekstrak Ikan Gabus terhadap Adiponektin pada Diabetes

Ekstrak ikan gabus (*Channa striata*) merupakan sumber-sumber asam amino seperti Arginin dan Cysteine yang memiliki peran penting dalam system perlindungan antioksidan terhadap keadaan stress oksidatif. Selain itu Albumin yang terkandung didalam ECS memiliki fungsi antioksidan yang baik melalui kemampuannya mengikat molekul berupa air, kalsium, sodium dan elemen yang lain. Albumin juga penting dalam system transport protein untuk asam lemak, bilirubin dan hormon (Boldt, 2010).

Kemampuan beberapa senyawa penting dalam ECS sebagai antioksidan mencegah terjadinya ROS sehingga dapat menurunkan resiko kerusakan DNA yang dapat menyebabkan penurunan kadar adiponektin yang berefek pada meningkatnya sensitifitas tubuh terhadap insulin sehingga

menekan produksi glukosa di hepar dan meningkatkan uptake glukosa di jaringan otot dan adiposit (Kadowaki, 2006).

