

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus (DM)

Diabetes merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan terjadinya hiperglikemia akibat gangguan pada sekresi hormon insulin oleh sel β pankreas maupun kerja hormon insulin dalam tubuh. Diabetes mellitus dapat dibedakan menjadi DM tipe 1 atau *insulin-dependent diabetes mellitus*, DM tipe 2 atau *noninsulin-dependent diabetes mellitus*, diabetes gestational, dan diabetes mellitus tipe khusus [13].

Pada DM tipe 1, pankreas tidak mampu menghasilkan insulin karena sel β pankreas *Langerhans* mengalami kerusakan sehingga kadar gula darah meningkat. Kerusakan sel β pankreas ini dapat disebabkan oleh beberapa senyawa kimia bersifat toksik seperti streptozotokin, aloksan, asam urat dan asam ksanturenat [14].

DM tipe 2 merupakan diabetes yang disebabkan karena tubuh tidak mampu menggunakan insulin secara efektif, sehingga kadar glukosa dalam darah meningkat. Umumnya penderita DM tipe 2 dialami oleh usia pertengahan yang dapat disebabkan oleh pola hidup yang kurang sehat [13].

Diabetes mellitus gestational merupakan diabetes yang dialami oleh ibu hamil, disebabkan karena peningkatan sekresi berbagai hormon yang menimbulkan efek metabolik terhadap toleransi glukosa. Diabetes gestational dapat hilang setelah proses persalinan selesai [13]. Diabetes tipe lain termasuk dalam kondisi yang relatif jarang ditemui, terutama kasus genetik yang secara spesifik didefinisikan sebagai bentuk diabetes yang disebabkan oleh penyakit lainnya atau karena penggunaan obat tertentu [15].

Pada penderita diabetes mellitus umumnya mengalami gejala poliuria (peningkatan jumlah urin yang disebabkan karena glukosuria disertai pengeluaran cairan dan elektrolit yang berlebihan diikuti dengan gejala polidipsi atau rasa haus yang tinggi, polifagia dan berat badan yang cepat menurun [16][17].

2.2 Patogenesis Diabetes Mellitus Tipe 1

DM tipe 1 merupakan penyakit yang disebabkan kelainan metabolik glukosa yang berhubungan dengan penyakit autoimun. Umumnya DM tipe 1 dialami oleh usia anak-anak atau remaja, namun tidak menutup kemungkinan terjadi pada orang dewasa. Prevalensi kejadiannya pada wanita lebih tinggi jika dibandingkan pria. DM tipe 1 sangat bergantung pada insulin, tanpa insulin maka akan terjadi komplikasi metabolisme [18].

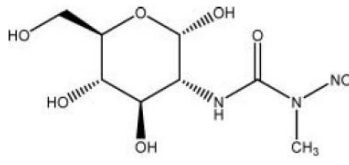
Insulin adalah hormon yang mempengaruhi fungsi sel pada hampir semua organ. Insulin merupakan polipeptida yang tersusun atas dua rantai, yaitu rantai α yang terdiri atas 21 asam amino dan rantai β terdiri atas 30 asam amino. Kedua rantai tersebut dihubungkan oleh jembatan sulfida [19]. Hormon ini diskresikan oleh sel-sel β -pankreas akibat rangsangan dari peningkatan kadar glukosa [20].

DM tipe 1 dicirikan oleh kerusakan selektif dari sel-sel beta pankreas penghasil insulin melalui suatu proses autoimun. Penyusupan sel-sel inflamatori ke dalam pulau Langerhans merupakan awal mula terjadinya kerusakan sel beta pankreas pada penderita DM tipe 1. Analisa histologi pankreas penderita DM tipe 1 membuktikan infiltrasi pada pulau Langerhans oleh sel-sel mononuclear, yang selanjutnya diidentifikasi sebagai sel T dan B limfosit, makrofag, dan *natural killer cells* [28]. Patogenesis DM tipe 1 didasari oleh faktor genetik, lingkungan, dan faktor imunologis yang menyebabkan rusaknya sel beta pankreas [21].

Tahap-tahap patogenesis DM tipe 1 adalah sebagai berikut 1) kecenderungan genetik terhadap penyakit tersebut 2) paparan mikroorganisme atau bahan-bahan kimia yang menyebabkan peradangan sel pankreas (insulitis) 3) konversi sel beta pankreas dari self menjadi non self 4) aktivasi sistem imun akibat peristiwa diatas sehingga terbentuk antibodi dan traktifkannya sel imunokompeten [22].

2.3 Streptozotocin (STZ)

Streptozotocin merupakan senyawa tidak berwarna yang larut dalam air dan dapat terdekomposisi pada temperatur 115 °C membentuk gas. Senyawa ini stabil dalam larutan pH 4 dan temperatur rendah. STZ memiliki aktivitas anti-neoplasma dan dapat menyebabkan nekrosis pada sel β pankreas [23]. STZ merupakan donor *nitric oxide* (NO) yang mempunyai kontribusi terhadap kerusakan sel. Kerusakan sel β pankreas diawali dengan streptozotocin menembus sel β Langerhans melalui transporter glukosa GLUT 2, yang mengakibatkan DNA sel β pankreas mengalami alkilasi. NO dalam mitokondria mengakibatkan peningkatan aktivitas xantin oksidase yang mengkatalisis reaksi pembentukan anion superoksida aktif. Dengan adanya anion superoksida aktif maka terbentuk hidrogen peroksida dan radikal superoksida yang menyebabkan kerusakan DNA. Hal tersebut dapat mengaktifasi poli ADP-ribosilasi yang kemudian mengakibatkan penekanan NAD⁺ dan penurunan jumlah ATP sehingga terjadi penghambatan sekresi dan sintesis insulin [5].



Gambar 2.1 Struktur Streptozotocin

2.4 *Ruellia tuberosa* L.

Tanaman *Ruellia tuberosa* Linn secara taksonomi memiliki klasifikasi sebagai berikut [24]:

Kerajaan	: Plantae
Subkerajaan	: Tracheobionta
Divisi	: Spermatophyta
Sub Divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae
Bunga	: Lamiales

Suku : Acanthaceae
Marga : Ruellia
Jenis : *Ruellia tuberosa* L.



Gambar 2.2 Tanaman Pletekan (*Ruellia tuberosa* L.)

Ruellia tuberosa L. merupakan tumbuhan *perennial* (tumbuhan yang hidup lebih dari dua tahun) dengan batang segi empat berambut. Tanaman ini memiliki jari-jari yang tebal seperti akar dan tumbuh dengan baik pada daerah yang memiliki kondisi intensitas cahaya yang rendah dan lembab [24]. Tanaman ini mengandung senyawa betulin, indol-3-karboksaldehid, asam vanilat, fenol, tannin dan golongan flavonoid seperti apigenin, antosianidin, malvidin 3,5-diglukosida, luteolin, antosianin, kirsimaritin, kirsimaritin, dan pedalitin [25].

Selain itu, pada bagian akar telah diidentifikasi mengandung 25 komponen. Terdapat beberapa komponen utama yakni Lupeol (68,14%), stigmasterol (8,89%), sitosterol (3,99%), sukrosa (2,24%), 2-metil-oktadekana (2,10%), dan 2-metil-nonadekana (1,93%). Dari uraian tersebut dapat dilihat bahwa senyawa lupeol memiliki persentase paling dominan. Senyawa ini memiliki khasiat sebagai antioksidan [11].

2.5 Hepar

Hepar merupakan organ dalam tubuh yang berperan sebagai pusat proses metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Selain itu, hepar juga berperan dalam proses detoksifikasi, pertahanan tubuh dan pusat biosintesis. Organ ini merupakan organ yang paling rentan terhadap pengaruh senyawa toksik yang masuk ke dalam tubuh [26]. Proses detoksifikasi dilakukan oleh enzim-enzim yang ada di hepar melalui reaksi oksidasi, reduksi, hidrolisis, atau konjugasi zat-zat berbahaya yang selanjutnya mengubah zat toksik menjadi tidak aktif secara fisiologis [27].

Sel Kupffer berfungsi dalam proses imunitas sebagai makrofag, dimana sel-sel ini akan menelan bakteri dan benda asing lain dalam darah. Sel dalam hepar atau sel hepatosit rentan mengalami kerusakan akibat infeksi, obat-obatan, radikal bebas, maupun virus [27].

2.6 Protease

Protease merupakan enzim yang berfungsi mengkatalisis pemecahan peptide menjadi molekul-molekul yang lebih sederhana seperti peptida rantai pendek dan asam amino. Reaksi yang terjadi yakni reaksi hidrolisis, dimana reaksi ini melibatkan unsur air pada ikatan spesifik substrat [28]. Enzim ini berperan penting dalam fungsi fisiologis seperti respon imun dan inflamasi [29]. Protease berperan dalam fagositosis mikroorganisme pada jaringan inflamasi. Kondisi inflamasi menyebabkan aktivitas protease tidak terkontrol sehingga terjadi kerusakan jaringan [30].

Pelepasan protease pada jaringan akibat rangsangan dari bakteri, cedera fisik, dan obat-obatan yang dapat memicu aktivasi makrofag. Aktivasi makrofag tersebut merangsang terbentuknya sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , IL-6 dan TNF- α yang menyebabkan migrasi neutrofil dan pelepasan enzim protease yang berperan dalam kerusakan jaringan [6]. Peningkatan aktivitas protease dapat digunakan sebagai indikasi adanya inflamasi [31].

2.7 Penentuan Aktivitas Protease

Pada prinsipnya, penentuan aktivitas protease didasarkan pada hidrolisis enzimatis oleh substrat kasein. Penentuan aktivitas enzim dilakukan pada pH optimum dengan rentang temperatur 25-38 °C. Asam-asam amino yang terbentuk kemudian dipisahkan dari substrat kasein yang tidak terhidrolisis, pemisahan ini dilakukan dengan menambahkan TCA. Penambahan TCA akan menginaktifkan enzim protease dan menyebabkan produk mengandung peptida dan asam amino akan larut dalam TCA, namun protein yang tidak terhidrolisis akan mengendap. Tirosin yang terukur per menit merupakan besarnya aktivitas enzim protease [32]. Jumlah tirosin hasil hidrolisis dari kasein dapat digunakan untuk menentukan besarnya aktivitas protease melalui spektrofotometri. Panjang gelombang maksimum tirosin adalah 278 nm.

2.8 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Hewan coba yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*). Hewan coba merupakan hewan yang digunakan untuk mempelajari atau mengembangkan berbagai macam bidang ilmu dalam skala penelitian. Digunakan hewan coba tikus putih (*Rattus norvegicus*) karena hewan ini memiliki keunggulan berupa sistem metabolisme dan organ yang hampir sama dengan manusia.



Gambar 2.3 Hewan coba tikus putih (*Rattus norvegicus*)

Ciri-ciri dari hewan ini yaitu memiliki rambut/bulu berwarna putih, hidung tumpul, panjang tubuh sekitar 18-25 cm, kepala dan badan lebih pendek dari ekornya, serta telinga relatif kecil dan tidak lebih dari 20-23 mm. *Rattus norvegicus* memiliki mata berwarna merah dengan panjang ekor sekitar 205 mm, dan memiliki berat badan yang berkisar 100-150 g pada usia dewasa. Hewan ini memiliki waktu hidup 2,5-3,5 tahun dan memasuki masa dewasa pada usia 40-60 hari. Berikut taksonomi tikus putih (*Rattus norvegicus*) [33]:

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mammalia
Ordo	: Rodentia
Subordo	: Myomorpha
Famili	: Muridae
Genus	: <i>Rattus</i>
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>
Galur	: <i>Wistar</i>

2.9 Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini yaitu:

1. Ekstrak n-heksan akar pletekan (*Ruellia tuberosa*) mampu menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) DM tipe 1 setelah induksi MLD-STZ
2. Ekstrak n-heksan akar pletekan (*Ruellia tuberosa*) mampu menurunkan aktivitas protease pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) DM tipe 1 setelah induksi MLD-STZ
3. Ekstrak n-heksan akar pletekan (*Ruellia tuberosa*) mampu memberikan perbaikan protein berdasarkan profil pita protein pada hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) DM tipe 1 setelah induksi MLD-STZ