

2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Sargassum* sp

Sargassum sp adalah jenis alga cokelat, salah satu tumbuhan laut yang tergolong dalam makroalga bentik yang hidup melekat didasar perairan (Nofriya, 2015). Rumput laut menurut pigmen yang dikandungnya dibagi menjadi 4 kelas, yaitu rumput laut pirang (*Chrysophyta*), rumput laut hijau (*Chlorophyta*), rumput laut merah (*Rhodophyta*), dan rumput laut cokelat (*Phaeophyt*). Setiap jenis rumput laut mempunyai kandungan dan komposisi pigmen yang berbeda. Pada alga cokelat mengandung pigmennya yaitu karotenoid, fukoxantin, klorofil a, dan klorofil b. Karatenoid pada rumput laut cokelat merupakan pigmen yang berfungsi menangkap energi cahaya kemudian digunakan dalam proses fotosintesis (Suparmi dan Sahri, 2009). Kandungan dan komposisi pigmen *Sargassum* sp yaitu klorofil a (52,82%), fukoxantin (20,95%), turunan klorofil a (14,88%), total xantofil (8,46%). B-karoten (1,49%), klorofil c (1,05%), serta turunan klorofil c (0,35%) (Merdekawati dan Susanto, 2009).

Berdasarkan persentase tersebut klorofil a dan fukoxantin merupakan pigmen dominan pada *Sargassum* sp yang memberikan warna cokelat pada rumput laut (Merdekawati dan Susanto, 2009). *Sargassum* sp merupakan bagian dari kelas *phaeophyceae* dan marga terbesar dari *Sargassaceae*. Klasifikasi *Sargassum* sp menurut Wardani (2008) adalah sebagai berikut :

Divisi	: <i>Phaeophyta</i>
Kelas	: <i>Phaeophyceae</i>
Sub Kelas	: <i>Cylosporeae</i>
Bangsa	: <i>Fucalles</i>
Suku	: <i>Sargassaceae</i>
Marga	: <i>Sargassum</i>
Jenis	: <i>Sargassum</i> sp



Gambar 1. Rumput laut cokelat (*Sargassum sp*)

Sargassum sp secara umum, berbentuk talus, talus agak gepeng dan silindris, panjang talus 7 meter, percabangan rimbun dengan cabang yang berselang-seling, daunnya memanjang lurus pinggiranya bergelombang, dan mempunyai kantong udara yang disebut *bladder* yang umumnya soliter, yang berguna untuk menopang cabang-cabang talus yang terapung ke permukaan air untuk mendapatkan intensitas cahaya matahari (Asfar, 2015). *Sargassum sp* tumbuh didaerah perairan jernih yang memiliki substrat dasar batu karang, karang mati, batuan vulkanik, dan tumbuh di daerah yang memiliki ombak besar dan arus deras (Sukiman *et al.*, 2014). Habitat alga coklat tumbuh diperairan pada kedalaman 0.5-10 m ada arus dan ombak. Alga coklat hidup didaerah perairan perairan yang jernih yang mempunyai substrat batu karang dan dapat tumbuh subur pada daerah tropis (Atmadja, 1996).

Sistem reproduksi *Sargassum sp* ada dua macam, yaitu seksual (generatif) dan aseksual (vegetatif) (Lutfiawan *et al.*, 2015). Reproduksi generatif melalui organ jantan (atheridia) dan organ betina (oogenia). Kedua organ tersebut terletak dalam satu lubang yaitu diatas sel stripe yang tertanam pada dasar

konseptakel. Reproduksi vegetatif dilakukan melalui fragmentasi yaitu potongan batang berkembang melakukan pertumbuhannya (Firdaus, 2011).

2.1.1 Senyawa Bioaktif *Sargassum* sp

Rumput laut memiliki kandungan metabolit primer dan metabolit sekunder. Metabolit primer seperti vitamin, mineral, serat, alginat dan agar. Sedangkan kandungan metabolit sekunder memiliki potensi yang sangat luas antara lain sebagai antibakteri, antioksidan, antivirus, dan antijamur (Zainuddin dan Malina, 2009). Kandungan metabolit sekunder seperti alkaloid, steroid, minyak atsiri, resin, fenol dan lain-lain (Indrayanto, 1987). Senyawa bioaktif dari *Sargassum* sp. diantaranya fenolik, yaitu polifenol, flavonoid, alkaloid, florotanin, titerpenoid dan steroid (Susanto, 2011).

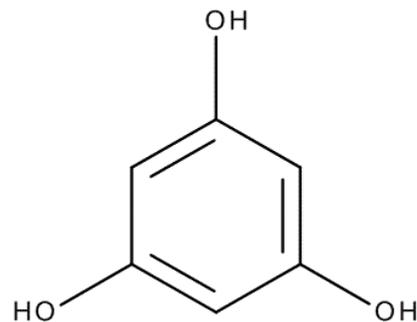
a) Polifenol

Polifenol memiliki ciri yaitu adanya cincin aromatik dengan satu atau lebih gugus hidroksil (OH) (Baihakki *et al.*, 2014). Senyawa fenol memiliki satu atau lebih kelompok hidroksil yang berkaitan langsung dengan satu cincin aromatik. Pada senyawa polifenol terdapat lebih dari satu kelompok hidroksil fenol yang berikatan dengan satu atau lebih cincin aromatik. Adanya cincin aromatik mempengaruhi kestabilan ikatan atom oksigen dengan atom hidrogen pada kelompok hidroksil. Sifat inilah yang menyebabkan golongan fenol dan polifenol termasuk salah satu senyawa yang berfungsi sebagai antioksidan (Nawaly *et al.*, 2013). Polifenol merupakan antioksidan alami yang terdapat pada ekstrak tanaman yang bertindak sebagai agen radikal bebas (Suparmi dan Sahri 2009).

Polifenol memiliki spektrum luas dengan sifat kelarutan pada suatu pelarut yang berbeda-beda pula, ekstraksi menggunakan berbagai pelarut akan menghasilkan komponen polifenol yang berbeda (Pambayun *et al.*, 2007).

Kelarutan fenol tertinggi tidak selalu terdapat dalam ekstrak polar, namun tergantung dari struktur senyawa fenol itu sendiri (Septiana dan Asnani 2012).

Bioaktif polifenol yang terdapat dari *Sargassum* sp yaitu berasal dari floroglusinol (1,3,5-trihydroxybenzene) (Li *et al.*, 2011). Struktur kimia floroglusinol dapat dilihat pada Gambar 2.



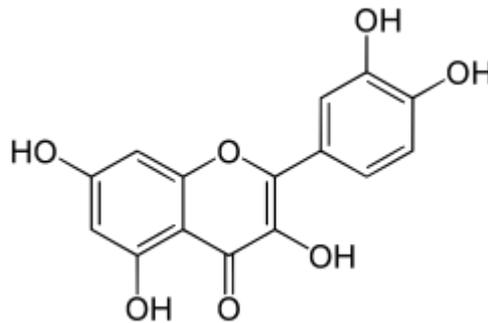
Gambar 2. Senyawa Kimia Floroglusinol

b) Flavonoid

Flavonoid ialah senyawa yang didapat dari isolasi dari berbagai bagian dari jaringan tanaman. Flavonoid termasuk dalam golongan senyawa fenolik dengan struktur kimia $C_6-C_3-C_6$, terdiri atas satu cincin aromatik A, satu cincin aromatik B dan cincin tengah berupa heterosiklik yang mengandung oksigen (Ajie, 2015). Senyawa flavonoid membentuk susunan $C_6-C_3-C_6$ mempunyai adanya kerangka dasar karbon yang terdiri dari 15 atom karbon dimana dua cincin benzen (C_6) dan terikat pada suatu rantai propana (C_3). Susunan ini menghasilkan tiga jenis struktur yakni, flavonoida atau 1,3-diarilpropan, isoflavonoida atau 1,2-diarilpropana, dan neoflavonoida atau 1,1-diarilpropana (Lenny, 2006).

Senyawa fenolik berupa golongan dari flavonoid ini merupakan turunan dari asam sinat, kumarin, tokoferol, dan asam-asam polifungsional yang dapat berfungsi sebagai senyawa antioksidan dengan komponen fenoliknya yang berfungsi menghambat oksidasi lipid dengan menyumbangkan atom hidrogen

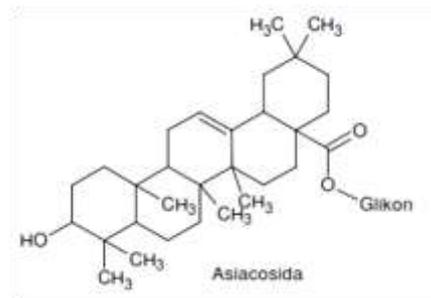
kepada radikal bebas (Septiana dan Asnani 2012). Bioaktif flavonoid yang terdapat pada *Sargassum* adalah quercetin ditemukan turunan flavonoid yaitu quersetin dari ekstrak *Sargassum wightii* yang berpotensi sebagai antimikroba dan antioksidan (Bharadwaj *et al.*, 2017). Struktur quercetin dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Struktur kimia flavonoid quercetin.

c) Saponin

Saponin merupakan senyawa glikosida metabolit sekunder yang banyak terdapat di alam. Untuk mengetahui ada atau tidaknya senyawa saponin maka dilakukan dengan uji busa dan uji warna dengan penambahan asam klorida pekat pada tabung reaksi. Pembentukan busa sewaktu mengekstraksi tumbuhan atau memekatkan tumbuhan merupakan bukti adanya saponin (Yunita *et al.*, (2009). Senyawa saponin ekstraksi saponin diekstraksi menggunakan etanol karena saponin bersifat polar sehingga akan lebih mudah larut daripada menggunakan pelarut lain (Suharto *et al.*, 2012). Saponin atau glikosida merupakan metabolit sekunder yang banyak terdapat di alam, terdiri dari gugus gula yang berikatan dengan aglikon atau sapogenin (Kristianti 2007). Bioaktif saponin yang terdapat *Sargassum* sp yaitu triterpenoid. Struktur triterpenoid dapat dilihat pada Gambar 4.

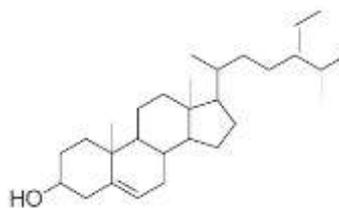


Gambar 4. Struktur kimia triterpenoid

d) Steroid

Senyawa steroid merupakan salah satu kandungan metabolit sekunder banyak ditemukan di alam yang terdapat pada tumbuhan maupun hewan (Adlhani, 2014). Steroid pada jaringan tumbuhan disebut sitosterol. Steroid pada tumbuhan berupa alkohol dengan gugus hidroksil pada C₃ dan memiliki satu atau dua atom tambahan. Sterol yang umum terdapat pada tanaman ialah stigmasterol dan β - sitosterol (Risnafiani, *et al.*, 2015). Bioaktif steroid yang terdapat dari *Sargassum* sp yaitu fucosterol (Jung *et al.*, 2013).

Fucosterol telah diketahui bermanfaat sebagai aktivitas biologis dan kesehatan yaitu sebagai antikanker, antidiabetes, antioksidan, hepatoprotektif, antihilperflifdemik, antijamur, antihistamin, antikolinergik, antiadipogentik, antipotodamaging, antiosterioporosis, mengurangi kolesterol darah, trombosit pembuluh darah dan aktivitas pencegahan dan penghambatan butilryolinerase (Abdul *et al.*, 2015). Struktur kimia fucosterol steroid dapat dilihat pada gambar 5.

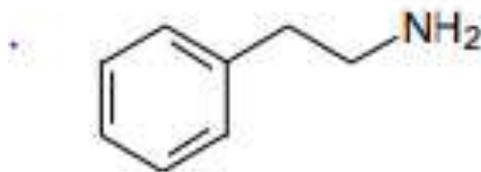


Gambar 5. Struktur Kimia Fucosterol

e) Alkaloid

Salah satu golongan senyawa yang banyak ditemukan di alam yaitu alkaloid, alkaloid bersifat basa mengandung atom hidrogen dan merupakan bagian dari cincin heterosiklik (Yunita *et al.*, 2009), berdasarkan berdasarkan asal mulanya (biogenesis) alkaloid dibagi menjadi tiga kelas, yaitu *true alkaloid*, *proto alkaloid*, dan *pseudo alkaloid*. Sedangkan lokasi nitrogen di dalam struktur alkaloid, alkaloid dapat dibagi menjadi 5 golongan yaitu, alkaloid heterosiklis, alkaloid dengan nitrogen eksosiklis dan amina alifatis, putressina, spermidina dan spermina, peptidan dan terpena (Widodo, 2007). Ciri-ciri dari senyawa alkaloid yaitu tidak berwarna, kebanyakan berbentuk kristal dan hanya sedikit yang berupa cairan (Adlhani, 2014).

Alkaloid yang ditemukan di alga laut dapat dikelompokkan menjadi tiga kelompok, yaitu 1. Alkaloid phenylethylamine, 2. Alkaloid indol dan terhalogenasi, dan 3 Alkaloid lainnya. Turunan alkaloid yang terdapat pada *Sargassum* sp ialah *Phenylethylamine* (Guyen *et al.*, 2010). Struktur kimia phenylethylamine dapat dilihat pada Gambar 6.



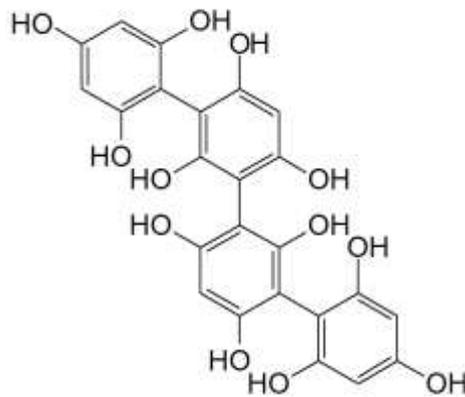
Gambar 6. Struktur Kimia Phenylethylamine Alkaloid

f) Florotanin

Florotanin adalah turunan tanin yang tersusun dari beberapa unit phloroglucinol yang saling terkait satu sama lain dengan cara yang berbeda dan sebagian besar terisolasi dari rumput laut (Singh dan Bharate, 2006). Tanin merupakan senyawa yang di dapat di tumbuhan yang termasuk ke dalam golongan fenolik, cincin aromatik dari florotanin mengandung gugus hidroksil (-OH) (Mustikasari dan Ariyani, 2008). Florotanin telah diketahui bermanfaat untuk kesehatan dan telah dilaporkan juga bermanfaat untuk anti diabetes (Lee dan Jeon 2013). Tanin dibagi menjadi dua kelompok yaitu tanin mudah terhidrolisis dan tanin terkondensasi. Tanin terkondensasi disusun oleh oligomer dan polimer flavonols, sedangkan tanin hidrolisat tersusun oleh asam galat dan elagat. (Malangngi *et al.*, 2012).

Tanin terhidrolisis dalam pangan hampir dikatakan jarang dijumpai (Firdaus, 2011). Tanin adalah senyawa yang cenderung polar sehingga ekstraksi dengan pelarut polar, seperti metanol dan etanol akan mengestrak tanin secara optimal (Septiana dan Asnani 2012).

Florotanin dapat dikelompokkan menjadi empat golongan, berdasarkan struktur ikatan antar floroglusinol, yaitu: 1. Florotanin yang terbentuk dengan ikatan eter, 2. Florotanin yang terbentuk dengan ikatan fenil, 3. Florotanin yang terbentuk dengan ikatan eter dan fenil, dan 4. Florotanin yang terbentuk dengan ikatan dibenzodioksin (Firdaus, 2011). Struktur kimia florotanin dapat dilihat pada Gambar 7.



Gambar 7. Struktur kimia florotanin dan turunannya

2.1.2 Senyawa Bioaktif Sebagai Agen Antihiperglikemik

Rumput laut jenis *Sargassum* sp mengandung agen antihiperglikemia yang dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah. Kemampuan polifenol dapat mengurangi penyerapan glukosa dengan menghambat enzim α -glukosidase di jaringan perifer (Kang *et al.*, 2010). Polifenol mampu menurunkan kadar glukosa darah dengan cara mencegah terjadinya oksidasi yang berlebihan sehingga kerusakan pada sel β pankreas dapat dicegah dan dapat menjaga insulin didalamnya (Prameswari dan Widjanarko 2014). Flavonoid dapat menurunkan kadar gula darah disebabkan karena aktivitas antioksidan yang dimilikinya karena mampu menahan laju absorpsi glukosa darah, dari saluran cerna menuju pembuluh darah sehingga mampu menahan laju peningkatan kadar glukosa darah (Kustarini *et al.*, 2012).

Selain itu flavonoid memiliki aktivitas menurunkan kadar gula dengan cara meregenerasi sel beta pankreas dan meningkatkan sekresi insulin, juga meningkatkan sensitivitas sel terhadap insulin (Togubu *et al.*, 2013) (Khotimah, 2016). Adanya sensitivitas reseptor insulin pada senyawa flavonoid menyebabkan penurunan kadar glukosa darah tikus (Salma *et al.*, 2013). Mekanisme penurunan kadar glukosa darah oleh flavonoid dengan

meningkatkan sekresi insulin dan meningkatkan pengambilan glukosa di jaringan perifer sehingga menghambat glukoneogenesis sehingga kadar glukosa darah dan kebutuhan insulin menurun (Andrie *et al.*, 2014).

Selain itu saponin juga memiliki kemampuan dalam menurunkan glukosa darah kerja dari saponin ini menghambat aktivitas enzim α glukosidase, enzim ini yang bertanggung jawab terhadap perubahan karbohidrat menjadi glukosa (Makalalag *et. al* 2013). Mekanisme kerja dari saponin dalam menurunkan glukosa darah adalah dengan cara menghambat transport glukosa di dalam saluran cerna dan merangsang sekresi insulin pada sel β -pankreas (Andrie *et al.*, 2014). Senyawa alkaloid mempunyai kemampuan sebagai antioksidan mampu meregenerasi sel β -pankreas yang rusak, dengan adanya perbaikan pada jaringan pankreas, maka terjadi peningkatan jumlah insulin di dalam tubuh sehingga glukosa darah akan masuk ke dalam sel sehingga terjadi penurunan glukosa darah dalam tubuh (Putra *et al.*, 2014).

Alkaloid terbukti mempunyai aktivitas antioksidan, dengan adanya aktivitas antioksidan mampu menangkap radikal bebas yang menyebabkan perbaikan pada kerusakan sel β -pankreas penyebab diabetes melitus (Suryani *et al.*, 2013). Dengan adanya perbaikan pada jaringan β -pankreas maka akan terjadi peningkatan jumlah insulin di dalam tubuh sehingga glukosa darah akan masuk ke dalam sel sehingga terjadi penurunan glukosa darah dalam tubuh. Mekanisme kerja alkaloid dalam menurunkan glukosa darah dengan menstimulasi hipotalamus untuk meningkatkan sekresi *Growth Hormone Releasing Hormone* (GHRH), sehingga sekresi *Growth Hormone* (GH) pada hipofise meningkat. Kadar GH yang tinggi akan menstimulasi hati untuk mensekresikan *Insulin like Growth Factor-1* (IGF-1). IGF-1 mempunyai efek dalam menginduksi hipoglikemia dan menurunkan glukoneogenesis (Andrie *et al.*, 2014).

Florotanin memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi terhadap radikal bebas. *Astringent* pada tanin dapat mengerutkan membran epitel usus halus sehingga mengurangi penyerapan sari makanan sehingga menghambat asupan gula dan peningkatan gula darah dapat ditekan (Prameswari dan Widjanarko 2014). Senyawa tanin mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus yang dibebani glukosa (Indrowati dan Ariyanto 2012). Florotanin dalam ekstrak metanol *S. Echinocarpum* dapat menurunkan gula darah pada tikus diabetes melitus. Penurunan ini dimungkinkan karena florotanin mampu menghambat aktivitas α glukosidase dan menunjukkan aktivitas seperti insulin (Firdaus, 2011). Salah satu senyawa aktif seperti tanin mempunyai senyawa utama dalam pengembangan obat diabetes melitus (Liu *et al.*, 2005).

2.3 Nutrasetikal

2.3.1 Deskripsi Nutrasetikal

Nutraceutical berasal dari kata *nutra* yang berarti nutrisi, dan *ceutical* yang berarti fungsi obat (Firdaus, *et al.*, 2013). Nutrasetikal merupakan zat makanan atau bagian dari makanan yang memberikan manfaat medis dan kesehatan, termasuk pencegahan dan pengobatan penyakit, dianggap lebih aman dibanding obat dan tidak memiliki efek samping, nutrasetikal dapat digunakan dalam bentuk obat pil, kapsul atau cairan dan memiliki efek fisiologis pada tubuh manusia (Pandey *et al.*, 2010) (Shahidi 2012). Karena sifat biologisnya, polifenol dapat menjadi nutrasetikal yang tepat dan perawatan tambahan untuk berbagai aspek diabetes melitus (Bahadoran *et al.*, 2013).

Rumput laut mengandung senyawa aktif dengan berbagai bioaktivitasnya sehingga memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai nutrasetikal (Kelman *et al.*, 2012). Rumput laut cokelat mempunyai kemampuan nutrasetikal terutama sebagai antioksidan karena kemampuannya dalam meredam radikal bebas

(Nursid *et al* 2013). Polifenol sebagai nutrasetikal memiliki sifat sebagai antioksidan, antialergi, antiinflamasi, antivirus dan antimikroba, antikanker, antiproliferatif, antimutagen, antikanker, dan penangkap radikal bebas (Montero *et al.*, 2015).

2.3.2 Ekstraksi

Pengambilan bahan aktif dari suatu tanaman, dapat dilakukan dengan ekstraksi. Ekstraksi merupakan proses pemisahan atau penarikan keluar suatu bahan dari campurannya dengan menggunakan pelarut yang sesuai (Mukhriani, 2014). Pemilihan metode ekstraksi sangat penting untuk dilakukan karena hasil dari ekstraksi akan mencerminkan tingkat keberhasilan metode tersebut dalam mengeluarkan senyawa dari matriks bahan ke dalam media (pelarut) melalui pengujian kuantitatif (Salas, 2010).

Juicing yaitu cara pengolahan bahan makanan baik buah maupun sayuran dengan menggunakan alat yang disebut *juicer*. Pada *juicer* pisau yang digunakan lebih spesifik, bergerigi dan dilengkapi dengan penyaring. Ketika proses pengejuskan berlangsung, pisau bergerigi berputar cepat dan menghancurkan buah hingga halus dan penyaring yang ada disekelilingnya sari buah dengan ampasnya (Nurchasanah, 2012). Penggunaan *juicer* untuk mengkonsumsi berbagai bahan segar menjadi cara yang tepat untuk memenuhi asupan gizi dalam bentuk minuman serta diduga dapat meningkatkan kandungan senyawa bioaktif dari bahan segar tersebut (Cempaka *et al.*, 2014). Teknik pengolahan dengan metode ekstraksi jus secara signifikan dapat mempengaruhi tingkat komponen kimia dan aktivitas antioksidan (Hee-Pyo *et al.*, 2014).

Minuman berbasis jus mengandung senyawa fenolik, telah dilaporkan bahwa senyawa fenolik berkaitan terhadap penurunan penyakit degeneratif. Selain itu senyawa fenolik merupakan kontributor yang baik terhadap aktivitas

antioksidan (Roque *et al.*, 2015). Ekstraksi dengan menggunakan metode jus dapat meningkatkan kandungan fenol dan polifenol karena pisau dalam alat *slow juicer* mengarah secara vertikal sehingga bahan yang dimasukkan terpotong secara maksimal sehingga kandungan senyawa lebih banyak terlarut dalam bentuk caian yang dihasilkan dan sangat sedikit dalam ampas dan hampir tidak ada (Karlund *et al.*, 2012).

Metode jus memberikan hasil bahwa kandungan total fenol dalam bahan tidak mengalami penurunan karena tidak ada peningkatan suhu dalam metode jus, sehingga kandungan total fenol tidak mengalami kerusakan selama proses ekstraksi (Dewi dan Dominika, 2008). Senyawa fenolik dari jus seperti flavonoid memiliki efek menguntungkan bagi kesehatan (Margo *et al.*, 2015). Senyawa saponin dapat larut dalam air, karena air merupakan zat pelarut paling aman, murah dan mudah didapatkan selain itu memiliki kemampuan untuk melarutkan saponin. Sehingga pengolahan dalam bentuk jus memungkinkan adanya senyawa saponin dalam jus itu sendiri. (Hinelo *et al.*, 2014).

2.4 Diabetes Melitus

2.4.1 Definisi

Diabetes mellitus (DM) merupakan salah satu masalah kesehatan yang besar. Dari data studi global menunjukkan bahwa jumlah penderita DM pada tahun 2011 telah mencapai 366 juta orang. Jika dibiarkan jumlah ini akan meningkat menjadi 552 juta pada tahun 2030, jumlah penderita DM terbesar berusia antara 40-59 tahun (Anonymous, 2011). Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Insulin merupakan hormon yang dikeluarkan oleh endokrin pankreas yang memberikan gula ke sel untuk energi maupun penyimpanan.

Pada DM Tipe 2 tidak cukup menghasilkan insulin sehingga mengakibatkan gula darah berlebih sehingga menyebabkan resistensi insulin, resistensi insulin adalah penyakit degeneratif akibat gangguan sekresi insulin yang ditandai dengan meningkatnya kadar gula darah (Okon *et al.*, 2012). Hiperglikemik adalah suatu keadaan dimana kadar glukosa dalam darah lebih tinggi dari keadaan normal (Pujiatiningsih 2014). Karena adanya resistensi insulin berkepanjangan sel pankreas tidak mampu melakukan kompensasi insulin maka terjadilah hiperglikemia (Suastuti, 2015).

Salah satu pencegahan DM tipe 2 yaitu perbaikan pola makan melalui pemilihan makanan yang tepat, kandungan serat yang tinggi dalam makanan akan mempunyai indeks glikemik yang rendah sehingga dapat memperpanjang pengosongan lambung yang dapat menurunkan sekresi insulin dan kolesterol total dalam tubuh (Witasari *et al.*, 2009). Suryani *et al.*, (2016) selain mengontrol pola makan seseorang dapat mencegah diabetes melitus tipe 2 dengan berolahraga. Latihan fisik untuk penderita diabetes bersifat aerobik berupa jalan kaki, bersepeda santai, jogging, dan berenang dengan frekuensi latihan 3-4 kali perminggu dapat memperbaiki sensitivitas insulin (Nur *et al.*, 2016).

2.4.2 Klasifikasi

Tabel 1. Klasifikasi Diabetes Melitus

I.	Diabetes tipe 1 (Destruksi sel, umumnya mengarah kepada defisiensi insulin absolut) <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Immune mediated</i> ▪ Idiopatik
II.	Diabetes tipe 2 diabetes (dari pre dominan resistensi insulin dengan defisiensi insulin relative hingga predominant efek sekresi dengan resistensi insulin)
III.	Tipe lain <ul style="list-style-type: none"> ▪ Efek genetik dari fungsi sel beta ▪ Efek genetik kerja insulin ▪ Penyakit eksokrine pankreas ▪ Endokrinopati ▪ Imbas obat atau zat kimia ▪ Infeksi ▪ Jenis tidak umum dari diabetes yang diperantarai imun ▪ Sindrom genetik lainnya yang kadang berhubungan dengan DM
IV.	Diabetes Mellitus gestasional

Klasifikasi Etiologi Diabetes Mellitus

Sumber : Anonymous (2011)

Klasifikasi DM Anonymous (2011) yaitu :

a) DM Tipe 1

Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM) atau biasanya disebut dengan DM tipe 1, terjadi karena rusaknya sel β pada pankreas. Sel β pada pankreas merupakan sel tubuh yang menghasilkan insulin yang berfungsi mengatur kadar glukosa dalam tubuh.

b) DM tipe 2

Dikenal juga sebagai *non insulin dependent Diabetes Mellitus (NIDDM)*. DM tipe 2 ini terjadi karena resistensi insulin yang disebabkan oleh kegemukan. Pada kondisi ini pankreas masih mampu memproduksi insulin yang cukup untuk mengkompensasi insulin resisten. Namun

insulin yang dihasilkan tidak bisa bekerja dengan baik. Adanya lemak, dimana lemak dapat menurunkan reseptor insulin,

c) DM tipe lainnya

DM lainnya yakni individu mengalami hiperglikemia akibat kelainan spesifik (kelainan genetik fungsi sel beta), endokrinopati, penggunaan obat yang mengganggu fungsi sel beta, penggunaan obat yang mengganggu kerja insulin dan infeksi atau sindroma genetik.

d) *Gestational Diabetes Mellitus (GDM)*

adalah DM yang ditandai dengan meningkatnya insulin resisten pada kehamilan. Keadaan ini terjadi pada trimester kedua atau ketiga pada kehamilan. Faktor risiko GDM yaitu keluarga DM, kegemukan dan glikosuria.

Diagnosa penyandang DM dapat dilihat melalui kadar glukosa dalam darah, yaitu kadar gula darah sewaktu tidak puasa ≥ 200 mg/dL, sedangkan gula darah puasa ≥ 126 mg/dL (Ndraha, 2014). Tanda-tanda dari gejala diabetes militus penderita sering merasakan haus yang berlebih (*polidipsia*), urin yang berlebih (*poliuria*) dan napsu makan berlebih (*polyghapia*), serta berat badan turun dengan cepat dan mudah mengalami kelelahan (Fatimah, 2015).

- Penurunan berat badan

Turunnya berat badan pada tikus diabetes disebabkan karena produksi insulin atau resistensi insulin yang terus mengalami peningkatan sehingga glukosa yang digunakan sebagai energi utama dalam tubuh terbuang dan tidak dapat dimanfaatkan oleh sel tubuh, hal ini menyebabkan badan menggunakan cadangan lemak dan protein sebagai energi. Penekanan penggunaan glukosa ini selanjutnya akan mengurangi sintesis lemak, mempermudah mobilisasi lemak dari jaringan dan meningkatkan penggunaan lemak (Dyahnugra dan Widjanarko,

2015). Rasa lapar yang terus menerus disebabkan karena glukosa darah yang berlebih tidak dapat digunakan sebagai sumber energi, untuk memenuhi kebutuhan energi tubuh harus memecah lemak dan protein akibatnya akan terjadi penurunan berat badan (Dewiyati dan Hidayat, 2015)

- Polifagia

Polifagia adalah keadaan nafsu makan berlebih. Hal ini sebabkan karena glukosa dalam tubuh semakin habis sedangkan kadar glukosa dalam darah cukup tinggi sehingga menimbulkan keinginan untuk makan (anonymouse, 2011). Pada kondisi diabetes, tubuh akan kekurangan energi yang disebabkan karena glukosa tidak berdifusi dengan mudah melalui pori-pori membran sel tanpa bantuan insulin. Hal ini menyebabkan rasa lapar, sehingga berkolerasi pada peningkatan jumlah asupan pakan (Dyahnugrah dan Widjanarko, 2015).

- Polidipsia

menunjukkan asupan makanan yang lebih tinggi. Hal ini dimungkinkan pada kondisi hiperglikemik menyebabkan tubuh kekurangan cairan dan menyebabkan tubuh merasa haus berlebih. Pada kondisi diabetes, tubuh akan kekurangan cairan disebabkan karena glukosa yang masuk tidak berdifusi dengan mudah melalui pori-pori membran sel tanpa bantuan insulin dan glukosa dikeluarkan dengan urin oleh ginjal Dyahnugrah dan Widjanarko (2015)

- Poliuria

Poliuria adalah keadaan dimana volume urin dalam 24 jam meningkat melebihi batas normal. Poliuria timbul sebagai gejala DM dikarenakan kadar glukosa darah dalam tubuh relatif tinggi sehingga tubuh tidak sanggup untuk mengurainya kemudian dikeluarkan melalui urin. Gejala pengeluaran urin ini lebih sering terjadi pada malam hari dan urin yang

dikeluarkan mengandung glukosa (Anonymous,2011). Pada kondisi diabetes jumlah glukosa yang memasuki tubulus ginjal dalam filtrat glomerulus meningkat sampai kadar yang tinggi, menyebabkan muatan glukosa yang difiltrasi melebihi transport maksimumnya dan sebagai akibatnya terjadi eksresi glukosa dalam urin. Hal ini menimbulkan peningkatan volume urin. Peningkatan pengeluaran urin disebabkan oleh kerja ginjal yang lebih aktif, apabila kadar glukosa didalam darah tinggi maka ginjal akan mengeluarkan kelebihan glukosa tersebut melalui urin sehingga menciit yang menderita akan mengeluarkan urin yang banyak (Arifin *et al.*, 2011).

Uji toleransi glukosa oral merupakan salah satu cara efektif untuk mendiagnosis DM. Penderita dipuasakan paling sedikit 8 jam mulai malam hari sebelum pemeriksaan, kemudian diperiksa kadar glukosa darah puasa. Setelah itu penderita diberikan bebaseas glukosa 75 g(dewasa) atau 1,75 gr/kgBB(anaK) yang dilarutkan dalam air 250 ml (Firdaus, 2011). Pemberian beban glukosa dilakukan selama lima menit kemudian diperiksa kadar glukosa darah dua jam setelah pembebanan. Pada orang dewasa normal maupun anak normal, kadar glukosa darah setelah pemberian beban post prandial akan meningkat menjadi 120-140 mg/dL. Setelah dua jam kadar ini akan turun kembali dan kembali ke nilai normal. Pada penderita DM, konsentrasi glukosa darah pasca pembebanan ≥ 200 mg/dLsedangkan kadar glukosa darah puasa hampir selalu di atas 140 mg/dL (Abbas dan Maitra, 2005).

2.4.3 Insulin

Insulin merupakan hormon yang berperan pada metabolisme karbohidrat, lemak dan protein dan didahului dengan peningkatan insulin pada reseptor dan aktivitas tirosin kinase. Reseptor insulin kinase yang telah teraktifkan ini

selanjutnya akan melakukan fosforilase gugus tirosin pada IRS (*Insulin Receptor Substrate*) dan selanjutnya akan menurunkan aktivasi dari phosphoinositol-3 kinase dan menyebabkan translokasi glukosa dari ekstrasel ke intrasel oleh transporter glukosa (GLUT4) (Sulistyoningrum,2010). Pada proses metabolisme, insulin mengubah gula menjadi energi dan sintesis lemak, jika keadaan insulin di dalam tubuh rendah akan mengakibatkan terjadinya kelebihan glukosa darah (Karim *et al.*, 2013). Gangguan kerja insulin dapat menyebabkan peningkatan glukosa dalam darah (hiperglikemia) sehingga glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel otot dan jaringan lemak (Widowati dan Tandra 2008).

Dalam keadaan normal makanan yang telah kita makan akan diubah menjadi gula dalam darah, gula dalam darah akan diangkut oleh insulin ke sel-sel tubuh sebagai tubuh dapat menjalankan fungsinya. Namun pada kondisi DM, insulin tidak mampu bekerja secara optimal mengangkut gula darah ke sel tubuh (Febriana, 2014). Pada penyandang DM tipe 2 insulin tidak dapat membawa glukosa masuk jaringan karena resistensi insulin, resistensi insulin merupakan turunnnya kemampuan insulin dalam merangsang glukosa oleh jaringan feriferal, maka akan mengakibatkan defisiensi relatif insulin (Annoymous, 2010).

2.4.4 OHO (Obat Hipoglikemik Oral)

Pengobatan diabetes melitus seperti penggunaan insulin dan obat anti diabetes oral harganya relatif lebih mahal karena penggunaannya dalam jangka waktu lama dan dapat menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan. Oleh sebab itu maka, perlu dicari obat yang efektif, efek samping yang relatif rendah dan obat dengan harga yang murah (Pasaribu *et al.*, 2012). Berdasarkan cara kerjanya, OHO dibagi menjadi 4 golongan : 1. Pemicu sekresi insulin, golongan sulfonilurea, dan glinid. 2. Penambah sensitivitas terhadap insulin, golongan biguanid. 3. Penghambat glukoneogenesis. dan 4. Penghambat glukosidase alfa

(Rachmawati, 2009). Golongan biguanid yaitu metformin merupakan golongan OHO yang banyak diberikan kepada seseorang penyandang DM tipe 2 yang mengalami obesitas (Samoh, 2014). Metformin telah dikenal lama sebagai pengobatan untuk diabetes melitus karena berkhasiat dalam menurunkan tingkat resistensi insulin dan berdampak terhadap perbaikan mekanisme kerja *glucose transporter* (GLUT). Selain itu khasiat metformin terhadap hormon GLP-1 berperan penting dalam menjaga kadar glukosa darah agar tetap normal melalui keseimbangan kerja antara insulin dan glukagon (Manaf 2014).

Penggunaan metformin dapat meningkatkan pemakaian glukosa oleh sel usus, sehingga dapat menurunkan glukosa darah dan menghambat absorpsi glukosa di usus sesudah makan (Syamsul *et al.*, 2011). Mekanisme metformin dalam menurunkan kadar glukosa darah meliputi stimulasi glikolisis langsung pada jaringan perifer dengan peningkatan pengeluaran glukosa dari darah, mengurangi glukoneogenesis hati, dan memperlambat absorpsi glukosa dari darah (Premaswari dan Widjanarko 2014). Kelebihan metformin tidak mempunyai efek samping hipoglikemia seperti golongan sulfonilurea (Ndraha 2014).

2.4.5 Ekspresi RAGE

Receptor of AGEs (RAGE) salah satu reseptor pada tingkat jaringan yang memicu dan memastikan kelangsungan aktivitas sel dan menyebabkan kerusakan sel melalui stress oksidatif. AGEs terbentuk dalam tubuh normal sejak awal perkembangan embrio, dan terus terakumulasi seiring waktu. Pembentukannya akan meningkat pada DM karena peningkatan ketersediaan glukosa (Mulyati, 2016). AGEs yaitu sekumpulan berbagai macam senyawa kimia yang terbentuk akibat adanya perubahan struktur serta ikatan silang (*cross link*) antara glukosa dan protein yang menyebabkan metabolisme terganggu. Pada penderita diabetes melitus yaitu ditandai dengan kadar glukosa yang tinggi

yang memicu terjadinya proses glikasi lipid dan protein yang akan meningkatnya AGEs, peran AGEs cukup penting dalam proses terjadinya komplikasi pada penyandang diabetes melitus (Setiawan 2011). Dengan adanya interaksi AGEs dengan reseptornya yaitu *Reseptor advanced glycation end product* (RAGE) dapat meningkatkan *reactive oxygen species* (ROS) atau hiperglikemia yang akan mengakibatkan meningkatnya radikal bebas (Al-farabi, 2013).

Radikal bebas ialah molekul atau senyawa yang mempunyai satu atau lebih elektron bebas yang tidak berpasangan. Radikal bebas sangat mudah menyerang sel-sel yang sehat dalam tubuh. Dikarenakan elektron dari radikal bebas yang tidak berpasangan ini sangat mudah menarik elektron dari molekul lainnya sehingga radikal menjadi lebih reaktif (Sari *et al.*, 2013). RAGE dapat memicu dan memastikan kelangsungan aktivitas sel dan menyebabkan kerusakan sel melalui peningkatan stres oksidatif (Mulyati, 2016). Dengan meningkatnya ROS dapat menyebabkan stress oksidatif karena adanya penurunan fungsi enzim-enzim antioksidan (Sulistyoningrum, 2014).

Dengan adanya peningkatan stress oksidatif pada penyandang diabetes melitus dapat menyebabkan terjadinya peningkatan produksi MDA (Malondialdehid) di dalam membran eritrosit (Edward dan Yerizal 2009). MDA di dalam kultur sel mampu menghambat fungsi metabolisme, MDA adalah produk toksik radikal oksigen dan enzimatis yang dipacu oleh peroksida lemak (Hakim *et al.*, 2012). Stress oksidatif ialah keadaan ketika kandungan oksidan atau radikal bebas di dalam tubuh lebih banyak dibandingkan dengan antioksidan, stress oksidatif ini menyerang protein dan membran sel (Febrinda *et al.*, 2013).

Manifestasi klinik akibat AGEs pada berbagai jaringan dapat mengakibatkan berbagai komplikasi salah satunya adalah ginjal, ginjal merupakan tempat metabolisme AGE, sekaligus lokasi akumulasi dan kerusakan akibat AGE. AGE terbukti berperan dalam patogenesis nefropati diabetes pada

pasien gagal ginjal stadium akhir. Selain itu, penderita diabetes dengan katarak terbukti mengalami peningkatan AGE (Al-Farabi, 2013). Peningkatan pembentukan AGEs dan akumulasi telah ditemukan pada pembuluh darah retina pasien dan hewan diabetes (Ola *et al.*, 2012).

Bioaktif flavonoid dapat menghambat laju pembentukan AGEs dan senyawa dikarbonil (Kustarini *et al.*, 2012). Flavonoid yang berfungsi sebagai antioksidan mampu menahan laju peningkatan glukosa sehingga diharapkan dapat mencegah peningkatan radikal bebas (Fadillah 2014). Kemampuan flavonoid dalam mentransfer sebuah elektron ke senyawa radikal bebas dan membentuk kompleks dengan logam. Kedua mekanisme itu membuat flavonoid memiliki beberapa efek diantaranya, menghambat peroksidasi lipid, menekan kerusakan jaringan oleh radikal bebas dan menghambat beberapa enzim (Marliana, 2007).

Mekanisme kerja flavonoid dalam memperbaiki keadaan jaringan yang rusak ialah dengan cara menetralkan radikal bebas terkait dengan gugus OH fenolik (Andrie *et al.*, 2014). Senyawa polifenol menunjukkan mampu mengurangi stres oksidatif dan juga dapat menangkal radikal bebas (Widowati 2008). Selain itu senyawa polifenol dapat mencegah keberlanjutan kondisi diabetes melitus dan menahan resiko penyakit diabetes melitus berkembang lebih parah. (Ridwan *et al.*, 2012). Sedangkan florotanin dapat menghambat pembentukan dan aktivitas radikal bebas, dan mampu menghambat pembentukan anion superoksida dan menghambat pembentukan (AGEs) (Firdaus, 2011).

