

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi

Diabetes melitus merupakan suatu sindrom dari terganggunya metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang secara progsif dengan ditandai peningkatan glukosa dalam darah (hiperglikemi) (Fatimah, 2015).

2.1.2 Etiologi

Diabetes mellitus suatu sindrom yang disebabkan karena berkurangnya sekresi hormone insulin oleh sel beta pankreas dan penurunan kepekaan sel-sel reseptor dalam menangkap insulin secara normal “resistensi insulin” (Fatimah, 2015).

2.1.3 Epidemiologi

Prevalensi angka kejadian diabetes mellitus tipe 2 banyak dijumpai pada wanita darri pada laki-laki, hal ini dikarenakan wanita memiliki peluang peningkatan indeks masa tubuh yang lebih besar. Menurut hasil riset kesehatan dasar pada tahun 2008 menunjukkan terjadi peningkatan 57%, pada tahun 2012 penderita diabetes melitus dunia mencapai 371 juta jiwa, dimana angka kejadian diabetes melitus tipe 2 mencapai 95% dan sisanya 5% merupakan penderita diabetes melitus tipe 1(Fatimah, 2015)

2.1.4 Klasifikasi

2.1.4.1 Diabetes Melitus tipe 1 (insulin dependent diabetes melitus)

Kerusakan sel beta pankreas yang disebabkan autoimun yang melibatkan dekstruksi oleh sel limfosit T atau infeksi dapat mengganggu produksi insulin dan menyebabkan diabetes melitus tipe 1. Faktor keturunan ikut berperan penting pada kerusakan sel beta pankreas meskipun tanpa adanya infeksi virus atau bakteri. Diabetes Melitus tipe 1 biasanya dimulai pada usia 14 tahun, akan tetapi penyakit ini dapat diderita oleh berbagai usia baik anak-anak maupun dewasa. Diabetes mellitus dapat muncul dalam hitungan minggu hingga bulan yang ditandai oleh trias khas yaitu polydipsia, polifagi, dan poliuria (Guyton, *et al.*, 2011).

2.1.4.2 Diabetes Melitus tipe 2 (non insulin dependent diabetes mellitus)

Sekitar 90% penderita diabetes melitus tipe 2 mengalami obesitas, sebagai awal dari penyakit diabetes melitus penderita mengalami sindroma metabolik. Kelebihan lemak bebas akan mengganggu reseptor insulin yang di otot, pada diabetes mellitus tipe 2 hal ini dapat menyebabkan penurunan kepekaan sel sel penerima insulin “resistensi insulin”. Namun apabila sekresi insulin oleh sel beta pankreas terus menerus dapat mengakibatkan cadangan sekresi sel beta pankreas mengalami kelemahan bahkan kerusakan. Walaupun sekresi insulin normal atau bahkan meningkat hal ini dapat menyebabkan kegagalan kompensasi dalam menurunkan kadar glukosa dalam darah (Lauralee, 2013).

Tabel 2.1: Perbedaan gejala dari tipe diabetes melitus

Features	Type 1	Type 2
Age of onset	Usually less than 20 years	Usually greater than 30 years
Body mass	Low (wasted) to normal	Obese
Plasma insulin	Low or absent	Normal to high initially
Plasma glucagon	High, can be suppressed	High, resistant to suppression
Plasma glucose	Increased	Increased
Insulin sensitivity	Normal	Reduced
Therapy	Insulin	Weight loss, thiazolidinediones, metformin, sulfonylureas, insulin

Sumber : Guyton and Hall. Textbook of Medical Physiology. Edisi 11

2.1.5 Mekanisme

Insulin berperan penting dalam tubuh terutama metabolisme karbohidrat. Pengontrolan utama sekresi insulin adalah sistem umpan balik dengan penggabungan eksitasi-sekresi. Glukosa yang memulai serangkaian mekanisme sekresi insulin pada membrane potensial sel beta pankreas. Glukosa yang masuk pada membrane potensial sel beta dengan bantuan glukosa transporter 2 (GLUT-2). Setelah glukosa masuk maka akan mengalami oksidasi menjadi glukosa-6-

fosfat dan menghasilkan ATP, ATP digunakan untuk menutup saluran K^+ sehingga kadar K^+ di dalam membrane potensial sel beta mengalami penurunan dan mengakibatkan depolarisasi kanal Ca^{2+} . Setelah terbukanya kanal Ca^{2+} , Ca^{2+} masuk ke dalam membrane potensial sel beta dan memicu eksositosis vesikel insulin sehingga insulin disekresikan oleh sel beta pankreas (Lauralee, 2013). Sekresi insulin terjadi dua fase, fase 1 (acute insulin secretion response = AIR) adalah rangsangan terhadap sel beta pankreas secara cepat. Pada fase 1 sekresi insulin terjadi relative tinggi karena hal ini dibutuhkan untuk kompensasi kadar glukosa darah yang mengalami peningkatan cukup drastis, AIR ini berfungsi untuk mencegah terjadinya lonjakan glukosa (hiperglikemia akut) postprandial. Selanjutnya apabila lonjakan glukosa sudah dapat terkompensasi maka akan diambil alih fase 2 (sustained phase, laten phase) pada fase ini insulin akan tetap disekresikan dalam waktu yang lama untuk mengontrol kadar glukosa, sekresi insulin pada fase 2 tergantung pada fase 1, apabila fase 1 sekresi insulin tidak adekuat maka fase 2 akan terjadi lonjakan sekresi insulin sebagai reaksi kompensasi (Asman Manaf, 2015). Setelah insulin disekresikan oleh sel beta maka insulin berikatan dengan reseptor (insulin receptor substrate = IRS) di jaringan perifer seperti otot dan lemak, ikatan insulin dengan reseptor akan menghasilkan transduksi sinyal dan translokasi glukosa transporter 4 (GLUT-4) inilah yang bekerja untuk memasukan glukosa dari ekstrasel ke intrasel untuk mengalami metabolisme (Asman Manaf, 2015).

2.1.6 Diagnosa

Untuk menegakkan diagnosa pada penderita diabetes melitus dapat melalui tanda dan gejala yang khas yaitu polyphagia, polydipsia dan polyuria selain itu dapat dilakukan pemeriksaan kadar glukosa dalam darah. Hasil pemeriksaan gula darah sewaktu >200 mg/dl dan gula darah puasa >126 mg/dl, itu saja sudah cukup untuk menegakkan diagnosa diabetes melitus (Fatimah, 2015).

2.1.7 Faktor Resiko

Menurut *American Diabetic Assosiation* (ADA) faktor resiko diabetes mellitus dibagi menjadi faktor resiko yang dapat diubah dan yang tidak dapat diubah. Faktor resiko yang dapat diubah meliputi obesitas, kurangnya aktivitas fisik, dyslipidemia, hipertensi dan diet yang tidak sehat, sedangkan faktor resiko yang

tidak dapat diubah meliputi riwayat keluarga penderita DM, usia >45 tahun, etnik, riwayat melahirkan bayi dengan berat badan >4000 gram atau berat badan rendah <2500 gram dan mempunyai riwayat diabetes gestasional (Fatimah, 2015).

2.1.8 Pengobatan

Saat ini terapi yang digunakan pada penderita diabetes melitus menggunakan terapi insulin dan obat antidiabetika oral. Insulin merupakan terapi utama yang dipilih untuk DM tipe 1 dan beberapa kondisi pada DM tipe 2, tetapi banyak pasien yang enggan disuntik kecuali pada kondisi yang terpaksa. Pemberian insulin dapat diberikan secara intravena, intramuscular dan umumnya subkutan. Selain itu digunakan obat oral antidiabetika, saat ini terdapat 5 golongan yaitu golongan sulfonylurea, meglitinid, biguanid, penghambat alfa glikosidase, dan tiazolidinedion (Nafrialdi dan Suharti. 2016)

2.1.8.1 Sulfonylurea

Sulfonylurea terdapat 2 generasi, generasi 1 meliputi tolbutamid, tolazamid, asetoheksemid dan klorpropamid sedangkan generasi 2 meliputi glibenklamid, glipizid, glikazid dan glimepiride (Nafrialdi dan Suharti. 2016).

1. Mekanisme Kerja

A. Meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pancreas

Sulfonylurea akan berinteraksi dengan ATP-sensitive kanal kalium pada sel beta pankreas sehingga terjadi depolarisasi terbukanya kanal Ca, dengan terbukanya kanal Ca maka ion Ca akan masuk kedalam granul sel beta pankreas yang mengakibatkan rangsangan sekresi insulin (Katzung, B.G., 2013)

B. Pengurangan Konsentrasi glukagon serum

Pemberian sulfonylurea jangka panjang pada penderita DM tipe 2 dapat menurunkan kadar glukosa serum yang mana dapat mengakibatkan hipoglikemia. Mekanisme obat dalam menurunkan glukagon dalam serum belum jelas, tetapi kemungkinan melibatkan inhibisi secara tidak langsung karena meningkatnya sekresi insulin dan somatostatin, yang menghambat sekresi sel alfa (Katzung, B.G., 2013).

2. Farmakokinetik

Obat golongan sulfonilurea cukup efektif diabsorpsi melalui saluran cerna, makanan dan keadaan hiperglikemi dapat mengurangi absorpsi obat ini, waktu paruh obat ini pendek sekitar 30 menit maka efektif diberikan 30 menit sebelum makan. Sekitar 90%-99% obat golongan ini terikat pada protein plasma terutama albumin. Karena semua sulfonilurea dimetabolisme dihepar dan diekskresi melalui ginjal, maka obat ini tidak boleh diberikan pada pasien yang mengalami gangguan fungsi hepar dan ginjal (Nafrialdi dan Suharti. 2016).

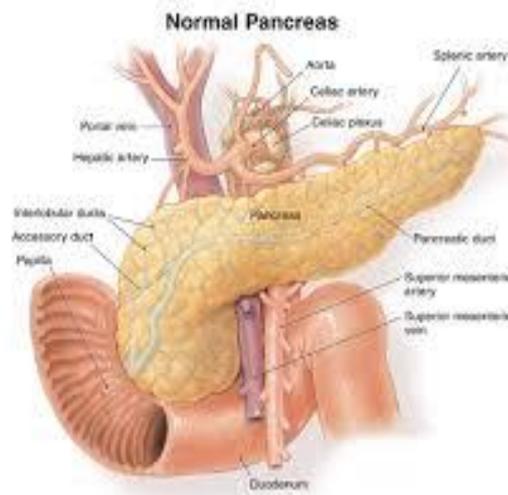
3. Efek Samping

Hipoglikemi bahkan koma dapat terjadi terutama pada pasien usia lanjut dengan gangguan fungsi hepar dan ginjal terutama pada pasien yang mendapatkan terapi sulfonilurea jangka panjang. Selain itu efek samping lainnya yang dapat timbul gangguan sistem pencernaan, gejala hematologic, susunan saraf pusat dan mata. Gangguan gematologik dapat berupa leukopenia dan agranulositosis sedangkan gejala susunan saraf pusat seperti vertigo, bingung, ataksia dan lainnya (Nafrialdi dan Suharti. 2016).

2.1.9 Komplikasi

Diabetes yang tidak terkontrol dengan baik dapat menimbulkan berbagai komplikasi, yaitu komplikasi akut ataupun kronis. Diantara komplikasi akut yaitu hipoglikemi dan hiperglikemi sedangkan pada komplikasi kronik yaitu mikrovaskular misalnya stoke dan penyakit jantung coroner dan komplikasi mikrovaskular adalah diabetic retinopati (Fatimah, 2015)

2.2 Pankreas



Gambar 2.1: Gambar Pankreas

Pankreas merupakan organ eksokrin dan endokrin yang terdiri dari asinus dan ductus dalam susunan lobuler yang pada bagian ujungnya menyatu membentuk ductus pankreaticus dan assosorius dan mengalirkan eksokrin ke duodenum. Pankreas bagian endokrin terdiri atas pulau-pulau Langerhans, pulau-pulau Langerhans terdapat lebih dari 1 juta sel pulau dalam pankreas pada manusia dengan jumlah terbanyak ditemukan pada bagian ekor pankreas. Setiap pulau terdiri atas sel sel polygonal yang tampak pucat yang tampak berukuran lebih luas dari sel asinar disekitarnya yang tersusun berderet dan dipisahkan oleh jalinan kapiler bertumpuk. Sel sel pankreas terdapat empat jenis sel penghasil hormone utama yang paling mudah dipelajari dan diidentifikasi dengan imunositokimiawi yaitu, sel beta paling dominan sekitar 68% yang terpusat pada bagian tengah pankreas sel ini bertugas menghasilkan insulin. Sel alfa dengan jumlah sekitar 20% dan biasanya dominan dibagian tepi dari pankreas, sel ini bertugas untuk mengesekresi glukogon. Sel D merupakan sel yang paling sedikit ditemukan dari pada kedua sel sebelumnya dengan jumlah sekitar 10% bertugas menghasilkan somatostatin dan 2% sisanya merupakan sel yang menghasilkan polipaptida pankreas atau sering disebut (sel PP) (Novrial & Soedirman, 2007) (Anthony L, 2012).

2.3 Smalanthus Sonchifolius

2.3.1 Taxonomi Smalanthus Sonchifolius



Gambar 2.2: Gambar Smalanthus Sonchifolius

Taksonomi *Smalanthus sonchifolius* berdasarkan *Integrated Taxonomic Information System (ITIS)*

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Viridiplantae
Infrakingdom	: Streptophyta
Superdivision	: Embryophyta
Division	: Tracheophyta
Subdivision	: Spermatophytina
Class	: Magnoliopsida
Superorder	: Asteranae
Order	: Asterales
Family	: Asteraceae
Genus	: Polymnia
Species	: Polymnia sonchifolia

2.3.2 Habitat dan Budidaya

Yakon (*Smalanthus Sonchifolius* syn *Polymnia Sonchifolius*) adalah tanaman umbi-umbian yang masih kerabat dekat dengan bunga matahari, merupakan tanaman asli pegunungan Andes Amerika Selatan yang dibudidayakan untuk umbinya yang umumnya digunakan sebagai bahan makanan. Yakon dapat mudah tumbuh di kebun dengan daerah yang beriklim pegunungan. Tanaman ini dapat tumbuh hingga 2 meter. Tanaman ini memiliki rasa manis dan rendah kalori hal ini yang membuat yakon digunakan dengan cara direbus sebagai pengganti teh atau campuran pemanis pada seduhan teh (Dos Santos et al., 2017). Di Indonesia sendiri tanaman ini baru dikenal masyarakat sekitar beberapa tahun belakangan ini, tanaman ini paling banyak ditemukan didatan tinggi seperti Wonosobo dengan suhu sekitar 24°C dan tumbuhan yakon ini dapat tumbuh pada berbagai jenis tanah namun paling baik adalah tanah irigasi (Pahlawan, et al., 2016).

2.3.3 Kandungan dan Manfaat

Beberapa penelitian telah banyak yang menjelaskan beberapa kandungan senyawa dari *Smalanthus sonchifolius* diantaranya sebagian besar mengandung komponen phenol. Komponen ini seperti chlorogenic, caffeic, dan feluric. Selain itu daun yakon mengandung protein, lemak, serat dan sakarida, catechone,

terpenes, dan flavonoid. Penelitian lain juga telah membuktikan adanya aktivitas antioksidan terhadap kerusakan oksidatif dan metabolisme glukosa pada sel sel hepar pada tikus dan efek insulin (Pahlawan, *et al.*, 2016).

Senyawa antioksidan berfungsi untuk mengurangi respon stress inflamasi dan oksidatif, senyawa ini dapat membersihkan ROS dan meningkatkan respon antioksidan sehingga antioksidan dapat membantu mengurangi kerusakan dan peradangan. Dengan adanya antioksidan dapat memperlambat atau mencegah komplikasi pada penderita diabetes mellitus. Dengan mempertimbangkan komplikasi diabetes mellitus, tanaman ini dapat digunakan sebagai terapi antioksidan, antiinflamasi dan antihiperqlikemi karena efek terhadap pengontrolan glikemik serta kemungkinan kontrolnya pada stress oksidatif dan peradangan (Dos Santos, *et al.*, 2017).

Selain itu tanaan ini juga mengandung fruktooligosakarida (FOS), yang dikenal sebagai oligofruktosa. Oligofruktosa ini tidak dihidrolisis oleh enzim pencernaan sehingga meninggalkan tubuh dalam kondisi tidak tercerna. Selain itu fruktooligosakarida efek prebiotic yang digunakan bakteri baik untuk meningkatkan kesehatan usus. Mekanisme penurunan glukosa darah pada pemberian ekstrak *Smilax sonchifolius* yaitu adanya stimulasi sel beta pankreas dalam peningkatan sekresi insulin ke plasma darah, meningkatkan jumlah dan kepekaan reseptor insulin, meningkatkan reaksi glukosa transporter sehingga ambilan glukosa ke intrasel juga mengalami peningkatan, karena fruktooligosakarida mempunyai efek prebiotik sehingga dapat digunakan bakteri baik untuk meningkatkan kesehatan usus sehingga absorpsi usus mengalami penurunan, menurunkan degradasi glikogen, dan karena adanya efek antiinflamasi sehingga pemberian ekstrak *Smilax sonchifolius* juga dapat mengurangi perluasan peradangan pada pankreas (Dos Santos, *et al.*, 2017) (Studi, *et al.*, 2017)

Phenolic dan Caffeoylquinic dalam ekstrak daun yacon memiliki efek menghambat alfa glukosidase di brush border usus halus, penghambatan enzim ini dapat menurunkan proses karbohidrat menjadi monosakarida yang diabsorpsi usus halus sehingga terjadi penurunan gula darah postprandial (Alethea dan Ramadhian, 2015). Sedangkan chlorogenic sebagai salah satu antioksidan yang

menghambat glucose 6 phosphatase. Caffeoylquinic menghambat alfa glukosidase sehingga dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah. Chlorogenik, phenolic acid dan polyphenol merupakan senyawa antioksidan yang dapat mengangkat radikal bebas dan menghambat reaksi oksidatif (Pahlawan, *et al.*, 2016). Kandungan lain yaitu flavonoid, sifat antidiabetesnya terutama efek pada sejumlah target molekuler dan regulasi beberapa jalur seperti mengurangi apoptosis sel beta pancreas dan mempromosikan sekresi insulin, regulasi metabolisme glukosa pada hepatosit dan peningkatan hiperglikemia, mengurangi resistensi insulin, peradangan dan stress oksidatif pada otot skeletal dan jaringan adipose, serta peningkatan uptake glukosa pada otot skeletal (Hajiaghaalipour, Khalilpourfarshbafi & Arya, 2015). Wibawa, 2013 mengatakan bahwa kandungan kimia flavonoid dalam proses penurunan kadar glukosa darah mirip dengan kandungan obat antidiabetika oral golongan sulfonyleurea lebih tepatnya glibenklamid yang mampu meningkatkan sensitifitas insulin. Pada penelitian yang dilakukan Puspanti *et al.*, 2013 dikatakan bahwa pada kelompok hewan coba yang dibuat diabetes dan diberikan ekstrak buah naga daging putih yang mengandung flavonoid telah mengalami perbaikan pada hari ke 7, 14, dan 21, hal ini disebabkan karena ekstrak buah naga sudah mampu menurunkan kadar glukosa dalam darah dengan meningkatkan rangsangan sel beta pancreas untuk menyekresi insulin.

Terkait dosis obat pada ekstrak yang diberikan pada hewan coba telah dilakukan penelitian oleh Sasmito dkk, 2015. Penelitian itu dilakukan dengan memberikan dosis 300mg/kgBB, 2000mg/kgBB, dan 50mg/kgBB selama 14 hari pada tiap-tiap kelompok perlakuan, dimana didapatkan hasil bahwa pemberian dosis pada 300mg/kgBB tampak gejala depresi dan bulu berdiri, pada dosis 2000mg/kgBB terdapat tikus yang mati, ditemukan gejala depresi dan bulu berdiri, sedangkan pada dosis 50mg/kgBB tidak ditemukan gejala depresi (normal).

2.4 Streptozotosin

Streptozotosin (STZ, 2-deoxy-2-(3-(methyl-3-nitrosoureido)-D-glucopyranose) merupakan senyawa kimia hasil dari sintesis *Streptomyces achromogenes*.

Streptozotocin masuk kedalam sel beta pankreas melalui bantuan glukosa transporter 2 (GLUT 2) dan dapat menyebabkan kerusakan DNA. Kerusakan DNA menyebabkan aktivasi poly ADP-rybosylation yang dapat mengakibatkan penurunan kadar NAD⁺ dan ATP mengalami penurunan, penurunan ATP menghasilkan reaksi katalisis xanthine oksidase yang menghasilkan radikal hydroxyl dan terbentuknya hydrogen peroksida dan radikal hidroksil yang selanjutnya dapat menyebabkan apoptosis sel beta. Induksi streptozotocin selain menyebabkan kerusakan DNA juga dapat menyebabkan respon imun, sel T yang awalnya hanya menyebabkan sedikit kerusakan sel beta yang selanjutnya akan mengalami proses peradangan dengan atau tidak merespon sitokin yang dapat menyebabkan aktivasi sel T lainnya sehingga kerusakan sel beta pangreas semakin luas. Efek diabetes akibat induksi streptozotocin diinisiasi oleh reactive oxygen species (ROS) melalui efek toksik pada GLUT-2. Sebagai respon dari induksi streptozotocin sel imun khususnya Th1 sitokin menghasilkan ROS dan mengaktifkan NF-kB, reaksi inflamasi tersebut menyebabkan kerusakan sel beta. Dari kedua jalur akibat induksi streptozotocin dapat merusak sel beta pankreas sehingga produksi insulin dapat terganggu sehingga menyebabkan diabetes mellitus (Novrial & Soedirman, 2007)., (D.C. *et al.*, 2014)

Menurut *Animal Models of Diabetic Complications* (2003) dampak pemberian streptozotocin akan terlihat mulai hari ke 2 hingga minggu ke 4 pasca pemberian. Pemberian streptozotocin pada hewan coba tentunya memiliki hasil yang berbeda-beda hal ini dapat dikarenakan 2 faktor yakni faktor genetic dan respon fisiologis mencit terhadap streptozotocin yang berbeda-beda. Tentunya kedua faktor ini sulit untuk dikendalikan (Hadiyanti, S, *et al.*, 2012)

2.5 Mencit (*Mus Musculus*)



Gambar 2.3: Gambar *Mus Musculus*

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mammalia
Ordo	: Rodentia
Subordo	: Odontoceti
Familia	: Muridae
Subfamilia	: Murinae
Genus	: Mus
Subgenus	: Mus
Spesies	: <i>Mus Musculus</i>

Pada umumnya struktur biomolekuler tikus mirip dengan manusia, maka dari itu saat ini mencit banyak dijadikan hewan coba untuk penelitian-penelitian dibidang sains. mencit betina dalam hal ini jarang digunakan sebagai hewan coba dikarenakan sekresi hormone esterogen dan progesterone oleh ovarium selama proses ovulasi sangat mempengaruhi pertumbuhan, fungsi otot dan epitelialisasi (Akbar, B 2010). Karena itu mencit betina jarang digunakan ditakutkan dapat mempengaruhi hasil pada suatu penelitian. Menurut Hadiyanti, S et al., 2012 dalam penelitiannya dengan mengambil sampel glukosa pada sejumlah hewan coba normal yakni berkisar antara 67,85 hingga 178,87 mg/dl. Sedangkan Ganong, 1995 dalam jurnal Tama, C et al., 2012 mengatakan bahwa glukosa darah tikus normal berkisar antara 70-110 mg/dl.

2.6 Kerangka Teori

