

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teoritis

1. Diabetes Melitus

a. Definisi

Diabetes Melitus (DM) adalah sekelompok gangguan metabolik yang disebabkan karena interaksi yang kompleks antara faktor genetik dan faktor lingkungan (Fauci *et al.*, 2008), yang ditandai dengan hiperglikemia kronik dengan gangguan pada metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein akibat defek sekresi insulin, aksi insulin, ataupun keduanya (Bennett & Knowler, 2006). Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, atau kegagalan berbagai organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah (Purnamasari, 2009).

DM tipe 2 ini penyebabnya bervariasi mulai dari yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin (PERKENI, 2011). Secara epidemiologik DM seringkali tidak terdeteksi dan dikatakan onset atau mulai terjadinya diabetes adalah 7 tahun sebelum diagnosis ditegakkan, sehingga morbiditas dan mortalitas dini terjadi pada kasus yang tidak terdeteksi ini (Purnamasari, 2009).

b. Epidemiologi

DM merupakan salah satu ancaman utama kesehatan manusia pada abad 21 dan salah satu diantara penyakit tidak menular yang akan meningkat jumlahnya di masa datang (Suyono, 2009). Berdasarkan data IDF tahun 2009 pada kelompok usia 20-79 tahun, prevalensi global DM pada tahun 2010 diperkirakan sebesar 6,6% dengan jumlah penderita DM sebesar 285 juta jiwa. Prevalensi tersebut diperkirakan akan meningkat menjadi 7,8% dengan jumlah penderita DM sebesar 438 juta jiwa pada tahun 2030.

Peningkatan prevalensi DM diduga berhubungan dengan pola hidup masyarakat yang berubah. Pola makan masyarakat telah bergeser dari pola makanan tradisional yang mengandung banyak karbohidrat dan serat dari sayuran, ke pola makan ala orang barat, dengan komposisi makanan yang terlalu banyak mengandung protein, lipid, gula, garam, dan sedikit serat (Suyono, 2009).

c. Kriteria Diagnosis

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa plasma (PERKENI, 2011). Pemeriksaan glukosa plasma yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena.

Kriteria diagnosis DM menurut PERKENI 2011 adalah sebagai berikut:

1. Gejala klasik DM (poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya) ditambah dengan kadar glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L), dengan glukosa plasma sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir atau,
2. Gejala klasik DM (poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya) ditambah dengan kadar glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L), dengan puasa diartikan pasien tidak mendapat kalori tambahan sedikitnya 8 jam atau,
3. Kadar glukosa plasma 2 jam pada Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) ≥ 200 mg/dl. TTGO dilakukan dengan standard WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 g glukosa yang dilarutkan ke dalam air.

d. Klasifikasi

Menurut *American Diabetes Assosiation* (ADA) 2010 secara garis besar DM diklasifikasikan menjadi 4, yaitu :

1. DM tipe 1

DM tipe 1 atau disebut juga Insulin Dependent Diabetes Melitus (IDDM) merupakan suatu penyakit yang disebabkan karena defisiensi sekresi dari insulin. DM tipe 1 terjadi kerusakan pada sel β pankreas oleh proses autoimun yang

paling sering muncul pada masa anak-anak. Penderita DM tipe 1 ini cenderung memiliki penyakit autoimun seperti Grave's disease, Hashimoto's Thyroiditis, Addison's disease, dan Myasthenia Gravis.

2. DM tipe 2

DM tipe 2 atau yang sering juga disebut Non Insulin Dependent Diabetes Melitus (NIDDM) merupakan penyakit DM dengan angka prevalensi tertinggi diantara tipe lainnya dan sering terjadi pada usia dewasa. Sebagian besar pasien dengan tipe ini memiliki riwayat obesitas yang mana obesitas itu sendiri akan menyebabkan terjadinya resistensi insulin. DM tipe 2 tidak terjadi kerusakan berat pada sel β pankreas tetapi terjadi resistensi insulin sehingga kadar glukosa darah dalam tubuh meningkat.

3. DM tipe lainnya

DM ini berhubungan dengan defek genetik pada fungsi sel β . Karakteristik pada tipe ini adalah terjadinya hiperglikemia pada usia muda dibawah 25 tahun ditandai dengan sekresi insulin yang abnormal dengan atau tanpa defek fungsi insulin. Hiperglikemia pada DM tipe ini dapat terjadi karena endokrinopati (Cushing's sindrom, akromegali) yang menyebabkan produksi berlebihan dari hormon-hormon antagonis insulin seperti kortisol, glukagon, epinefrin, hormon

pertumbuhan. Selain itu, penggunaan obat-obatan (pentamidin, glukokortikoid, thiazide) dan infeksi virus (Rubella dan CMV) juga dapat mengganggu kerja insulin.

4. DM dalam kehamilan

DM dalam kehamilan didefinisikan sebagai suatu intoleransi glukosa yang terjadi atau pertama kali ditemukan saat kehamilan. Definisi ini berlaku dengan tidak memandang apakah pasien DM hamil yang mendapatkan terapi insulin atau diet saja, juga apabila pada pasca persalinan keadaan intoleransi glukosa masih menetap.

Resistensi insulin pada kehamilan terjadi secara fisiologis akibat peningkatan hormon-hormon kehamilan (human placental lactogen/ HPL, progesteron, kortisol, prolaktin) yang mencapai puncaknya pada trimester ketiga kehamilan. Resistensi insulin selama kehamilan merupakan mekanisme adaptif tubuh untuk menjaga asupan nutrisi ke janin. Resistensi insulin kronik sudah terjadi sebelum kehamilan pada ibu dengan obesitas. Kebanyakan wanita dengan DM gestasional memiliki kedua jenis resistensi insulin yaitu kronik dan fisiologis.

e. Patofisiologi

Insulin merupakan hormon yang terdiri dari rangkaian asam amino, dihasilkan oleh sel beta kelenjar pankreas untuk regulasi

glukosa darah. Sintesis insulin dimulai dalam bentuk preproinsulin (*precursor* hormon insulin) pada retikulum endoplasma sel beta. Preproinsulin dengan bantuan enzim peptidase mengalami pemecahan sehingga terbentuk proinsulin. Enzim peptidase sekali lagi memecah proinsulin menjadi insulin dan peptida-C (*C-peptide*) yang keduanya siap untuk disekresikan secara bersamaan melalui membran sel (Manaf, 2009).

Normalnya 50% insulin yang disekresikan pankreas ke sistem vena porta akan didegradasi oleh hepar. Insulin yang tidak didegradasi memasuki sirkulasi sistemik dan berikatan dengan reseptor pada sel target yang terdistribusi secara luas dalam tubuh (Fauci *et al.*, 2008). Reseptor insulin adalah glikoprotein membran yang terdiri dari 2 subunit protein, yaitu subunit α yang berada di ekstraseluler dan mengikat insulin serta subunit β yang terbentang melintasi membran sel dan daerah sitoplasmanya mengandung aktivitas tirosin kinase yang mengawali jalur sinyal intraseluler khusus. Subunit α diikat oleh ikatan disulfida dengan subunit β (Masharani & German, 2007).

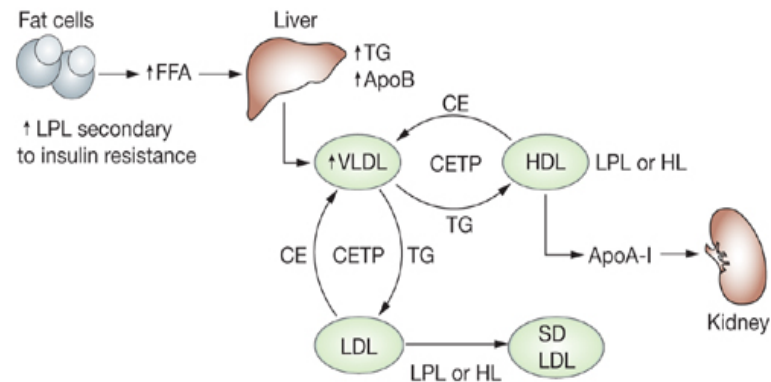
Insulin di jaringan adiposa bekerja meningkatkan penyimpanan trigliserida melalui beberapa mekanisme, yaitu menginduksi produksi dan mengaktifkan lipoprotein lipase di kapiler adiposa yang akan memecah trigliserida di lipoprotein menjadi asam lemak lagi. Asam lemak bebas selanjutnya diserap oleh adiposit dan disintesis lagi menjadi trigliserida yang di simpan di adiposit (Guyton & Hall, 2007).

Mekanisme lainnya adalah dengan meningkatkan transportasi glukosa menuju adiposit untuk sintesis asam lemak dan sintesis α -gliserol fosfat, yaitu substansi yang menyediakan gliserol untuk berkombinasi dengan asam lemak bebas menjadi trigliserida (Guyton & Hall, 2007). Insulin di adiposit juga menghambat aktivitas lipase intraseluler (*hormone-sensitive lipase*) sehingga lipolisis trigliserida terhambat (Masharani & German, 2007).

Keadaan resistensi insulin seperti pada DM tipe 2, *hormone-sensitive lipase* di adiposit menjadi aktif sehingga lipolisis trigliserida di adiposit semakin meningkat. Keadaan ini menghasilkan asam lemak bebas berlebihan. Asam lemak bebas akan memasuki aliran darah. Sebagian asam lemak bebas akan digunakan sebagai sumber energi dan sisanya akan dibawa ke hepar sebagai bahan baku pembentukan trigliserida (Mooradian, 2009).

Konsentrasi trigliserida yang tinggi di hepar menyebabkan peningkatan sekresi VLDL dan Apolipoprotein B (Apo-B). Apo-B merupakan protein struktural dari lipoprotein atherogenik, yaitu VLDL, IDL, dan LDL. VLDL akan menginduksi aktivitas *cholesterol ester transfer protein* (CETP) sehingga terjadi transfer trigliserida dari VLDL ke HDL dan kolesterol ester dari HDL ke VLDL. HDL yang kaya akan trigliserida kemudian di hidrolisis oleh hepatic lipase (HL) atau lipoprotein lipase (LPL). Akibatnya klirens HDL terjadi dengan cepat dan konsentrasi HDL di darah menurun. CETP dengan cara

yang sama juga menyebabkan pertukaran trigliserida dari VLDL dengan dengan kolesterol ester dari LDL. LDL yang kaya dengan trigliserida juga mengalami hidrolisis oleh HL atau LPL menjadi small dense-LDL (Mooradian, 2009 ; Duvnjak & Duvnjak, 2009).



Gambar 1. Peran resistensi insulin pada dislipidemia diabetik (Mooradian, 2009)

f. Terapi

Menurut National Diabetes Education Program tahun 2008, pengobatan yang diberikan untuk penderita DM adalah dengan menetapkan empat pilar utama yaitu edukasi (pemahaman), diet, olahraga dan obat-obatan. DM merupakan penyakit yang tidak dapat disembuhkan sehingga terapi yang selama ini diberikan meliputi empat pilar untuk mengontrol gula darah dalam tubuh.

Obat-obatan antidiabetes oral atau suntik insulin digunakan apabila kadar glukosa darah masih belum memenuhi kadar sasaran metabolik yang diinginkan setelah perencanaan makan dan latihan jasmani dilakukan. Beberapa golongan obat DM yaitu golongan sulfonylurea,

golongan tolbutamid, golongan biguanid, golongan inhibitor a-glukosidase, golongan thiazolidinedion, golongan meglitida dan insulin (Nathan *et al.*, 2009).

g. Komplikasi

1. Komplikasi Akut DM

a) Hipoglikemia

Hipoglikemia adalah suatu keadaan klinik gangguan saraf yang disebabkan penurunan kadar glukosa darah. Gejala ini dapat ringan berupa koma dengan kejang (Inzucchi *et al.*, 2012).

b) Diabetik Ketoasidosis (DKA)

Diabetik ketoasidosis adalah keadaan kekacauan metabolik yang ditandai dengan trias hiperglikemia, asidosis, dan ketosis, terutama disebabkan oleh defisiensi insulin absolut atau relatif (Soewondo P. , 2009).

c) Koma Hiperosmolar Hiperglikemik Non Ketotik (NHNK)

Sindrom NHNK ditandai dengan hiperglikemia, hiperosmolar, tanda disertai adanya ketosis. Gejala klinis utama adalah dehidrasi berat, hiperglikemia berat dan sering disertai gangguan neurologis dengan atau tanpa adanya ketosis (Soewondo P. , 2009).

2. Komplikasi Kronis DM

DM dapat menyebabkan komplikasi jangka panjang jika tidak dikelola dengan baik. Komplikasi yang sering terjadi yaitu

serangan jantung dan kerusakan pembuluh darah besar seperti otak dan pembuluh darah kaki (makroangiopati) sedangkan pada pembuluh darah kecil (mikro) dapat melukai mata, ginjal, saraf dan kulit serta perlambatan penyembuhan luka (mikroangiopati). Kerusakan pembuluh darah mata dapat menyebabkan gangguan kebutaan akibat kerusakan pada retina mata (retinopati diabetikum) dan kelainan fungsi ginjal yang dapat menyebabkan gagal ginjal (Soegondo & Purnamasari, 2009).

2. Daun Kersen

a. Definisi

Kersen atau talok atau yang biasa disebut ceri ini adalah nama sejenis pohon yang memiliki buah kecil yang manis (Dwi, 2010). Tumbuhan kersen merupakan tumbuhan pohon kecil yang selalu hijau, tingginya 3-6 m. Daunnya tunggal, berbentuk bulat telur sampai berbentuk lanset, berukuran (4-14) cm x (1-4) cm, tepi daun bergerigi, lembaran daun bagian bawah berbulu kelabu. Bunga terletak pada satu berkas yang letaknya supra aksilar dari daun, bersifat hermafrodit. Buahnya bertipe buah buni, berwarna merah kusam, berdiameter 15mm, berisi beberapa ribu biji yang kecil, terkubur dalam daging buah yang lembut dan memiliki rasa yang sangat manis (Dwi, 2010).

b. Klasifikasi

Tanaman kersen memiliki kedudukan taksonomi sebagai berikut :

Kerajaan : *Plantae* (Tumbuhan)

Divisi : *Spermatophyta* (Tumbuhan biji)

Anak Divisi : *Angiospermae* (Tumbuhan biji tertutup)

Kelas : *Dicotyledoneae* (Tumbuhan biji belah/ dikotil)

Anak Kelas : *Dialypetalae*

Bangsa : *Malvales / Columniferae*

Suku : *Elaeocarpaceae*

Genus : *Muntingia*

Spesies : *Muntingia calabura L.*

Nama-nama lainnya di beberapa negara adalah: *datiles*, *arattles*, *manzanitas* (Filipina), *khoom sômz*, *takhôb* (Laos), *krâkhôb barang* (Kamboja); dan *kerukup siam* (Malaysia). Dikenal juga sebagai *capulin blanco*, *cacaniqua*, *niguito* (bahasa Spanyol), *Jamaican cherry*, *Panama berry*, *Singapore cherry* (Inggris) dan *Japanse kers* (Belanda), yang lalu nama tersebut diambil menjadi *kersen* dalam bahasa Indonesia (Preethi *et al.*, 2010).

c. Kandungan Kimia

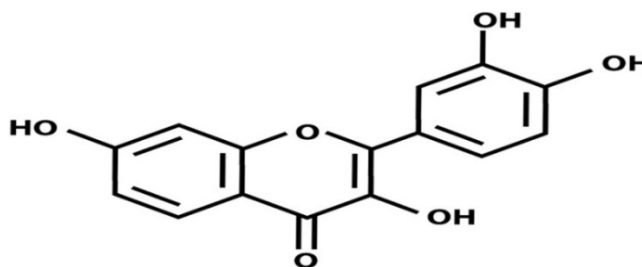
Tanaman kersen (*Muntingia Calabura*) terdapat banyak kandungan senyawa aktif seperti ester, alkohol, saponin, flavonoid, polifenol, derivat furan, sesquiterpenoid. Banyaknya senyawa aktif pada tanaman kersen membuat tumbuhan ini bermanfaat sebagai obat batuk, obat sakit kepala, antiinflamasi, antioksidan, antikanker, antinosiseptik, antibakteri, dan kardioprotektif (Lim, 2012).

Secara kualitatif diketahui bahwa senyawa yang dominan dalam daun kersen adalah flavonoid yang sangat bermanfaat dalam makanan karena merupakan senyawa fenolik yang bersifat antioksidan kuat (Zakaria *et al.*, 2011). Senyawa ini memiliki kemampuan untuk menghilangkan secara efektif spesies pengoksidasi yang merusak (Heinrich *et al.*, 2009).

Flavonoid terdiri dari 6 sub kelas, yaitu :

Sub kelas	Contoh
Flavone	Apigenin, Chrsin, Luteolin
Flavonol	Kaempferol, Mirisetin, kuersetin
Flavanone	Hesperidin, Naringenin
Flavanol	Epicatechin, Gallocatechin
Anthosianidin	Cyanidin, Malvidin,
Isoflavone	Pelargonidin Genistein, Daidzein

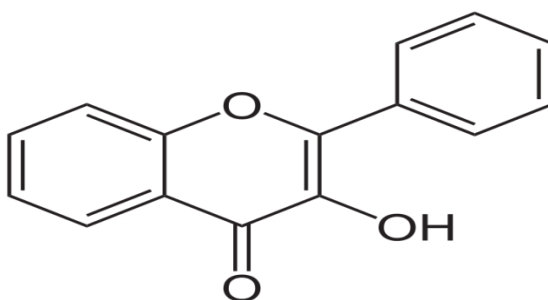
Flavonoid merupakan senyawa polifenol yang mempunyai 15 atom karbon yang tersusun dalam konfigurasi C6 -C3 -C6. Konfigurasi flavonoid terdiri dari dua cincin aromatik yang dihubungkan oleh 3 atom karbon yang dapat atau tidak dapat membentuk cincin ketiga (Ross & Kasum, 2002).



Gambar 2. Struktur Flavanoid (Ross & Kasum, 2002)

d. Kuersetin

Kuersetin dikategorikan sebagai flavonol, suatu senyawa fotokimia yang merupakan salah satu dari 6 sub kelas flavonoid. (Ross & Kasum, 2002). Menurut USDA, kuersetin banyak ditemukan pada berbagai macam bahan makanan seperti bawang, tomat, apel dan anggur dan tanaman obat seperti ginkgo biloba.



Gambar 3. Struktur Flavonol (Cao et al., 2010)

Berdasarkan struktur senyawa, flavonol terdiri dari kuersetin, kaempferol, dan mirisetin. Flavonol terdapat dalam bentuk glikosida dan aglikon. Flavonol bentuk glikosida dapat terjadi pengikatan pada grup glikosil yang mengandung glukosa, sedangkan aglikon merupakan bentuk flavonol yang dapat mengikat pada bahan bukan dari glukosa (Cao *et al.*, 2010).

Tabel 3. Bentuk Flavonol (Cao et al., 2010)

Flavonol bentuk glikosida	Flavonol bentuk aglikon
Astragalin	Kaempferol
Azalein	Rhamnetin
Hiperosid	Azaleatin
Isokuersitin	Kuersetin
Kaempferitrin	Kuersetin
Mirisitrin	Kaempferol
Kuersitrin	Miricetin
Robinin	Kuersetin
Rutin	Kaempferol
Spiraeosid	Kuersetin
Xanthorhamnin	Kuersetin
Amuresin	Kaempferol
Icariin	Kaempferol
Troxeutin	Kuersetin

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Lu *et al.*, (2010), kuersetin dapat menurunkan kadar kolesterol pada tikus tua yang diberi diet tinggi kolesterol. Pemberian kuersetin dosis 2 atau 10 mg/KgBB yang diberikan pada tikus galur *Zucker* obesitas selama 10 hari meningkatkan kolesterol total, trigliserida, dan kadar insulin serta penurunan molekul inflamasi yang dihasilkan oleh jaringan lemak visceral (Stewart *et al.*, 2008). Penelitian lain yang dilakukan oleh Zhao *et al.*, (2011) menggunakan tikus jantan galur *wistar* pemberian suplemen diet dengan 0,5% kuersetin selama 2 minggu terjadi peningkatan kadar LDL dan penurunan HDL. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Kobori *et al.*, (2011) selama 20 minggu, kuersetin dapat mencegah peningkatan lemak di hati dan visceral, kolesterol, trigliserid, glukosa darah dan insulin pada tikus yang diberi diet tinggi lemak dan kolesterol.

3. Lipoprotein

a. Definisi

Lipoprotein adalah partikel yang terdiri dari fosfolipid, trigliserida, kolesterol, protein yang fungsi utamanya adalah pengangkutan lipid melalui aliran darah. Selain kilomikron yang merupakan lipoprotein berukuran besar, terdapat 4 tipe utama lipoprotein berdasarkan densitasnya, yaitu (Guyton & Hall 2007) :

- 1) Very-low-density lipoprotein (VLDL)
- 2) Intermediate-density lipoprotein (IDL)
- 3) Low-density lipoprotein (LDL)
- 4) High-density lipoprotein.

b. HDL dan LDL

HDL merupakan lipoprotein yang mengandung protein cukup tinggi dengan konsentrasi kolesterol dan fosfolipid lebih rendah. HDL terbagi menjadi varian minor HDL1, HDL2 dan HDL3. Fungsi utama HDL yaitu memerantai penyaluran kolesterol dari jaringan ekstrahepar ke hepar untuk diekskresikan ke cairan empedu (Dorland, 2010).

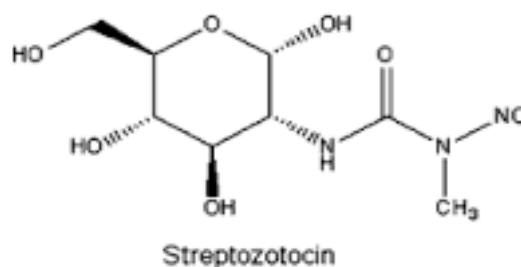
LDL berasal dari lipoprotein berdensitas sedang yang mengeluarkan hampir semua trigliseridanya sehingga menyebabkan konsentrasi kolesterol dan fosfolipid cukup tinggi. LDL bertanggung jawab untuk transpor kolesterol ke jaringan ekstrahepar (Dorland, 2010).

Pembentukan LDL terjadi dalam sirkulasi ketika lipoprotein berdensitas menengah kemudian didegradasi lagi menjadi LDL melalui penambahan dan kehilangan apolipoprotein spesifik dan kehilangan hampir semua trigliserida. LDL selanjutnya diambil dan dikatabolisasi oleh hepar maupun jaringan ekstrahepar melalui endositosis yang diperantai oleh reseptor spesifik (Guyton & Hall, 2007).

4. Streptozotocin

a. Definisi

Streptozotocin (STZ) merupakan salah satu analog nitrosurea yang termasuk bagian dari *N-methyl-N-nitrosurea* (Lenzen, 2008). Penggunaan STZ dapat untuk menginduksi DM tipe 1 maupun DM tipe 2 pada hewan uji karena efek toksik pada sel islet beta (Punithavathi *et al.*, 2008 ; Fadillioglu *et al.*, 2008).



Gambar 4. Struktur streptozotocin (Lenzen, 2008)

b. Mekanisme Kerja

STZ dapat menimbulkan efek toksik dengan cara menembus sel β pankreas melalui transporter glukosa GLUT 2. Setelah menembus sel pankreas, terjadi alkilasi DNA melalui peningkatan aktivitas guanilil siklase dan pembentukan cGMP oleh STZ melalui gugus nitrosourea yang mengakibatkan kerusakan pada sel β pankreas (Szkudelski, 2001).

STZ selain itu mampu mengakibatkan pembentukan oksigen reaktif yang mempunyai peran tinggi dalam kerusakan sel β pankreas seperti peningkatan anion superoksida dan aktivitas xantin oksidasi dalam mitokondria. STZ dalam hal ini akan menghambat siklus Krebs dan menurunkan konsumsi oksigen mitokondria mengakibatkan produksi ATP yang terbatas dan terjadi pengurangan secara drastis nukleotida sel β pankreas yang akhirnya akan menghambat sekresi dan sintesis insulin (Szkudelski, 2001).

Banyak penelitian yang telah dilakukan sebelumnya untuk mengetahui berapa dosis STZ yang dapat menyebabkan DM. DM tipe 1 diinduksi menggunakan STZ dengan dosis yang diberikan secara intravena sebesar 40-60 mg/kg BB, sedangkan dosis STZ yang diberikan melalui intraperitoneal sebesar 40-45 mg / kg BB. (Zafar *et al.*, 2009 a : Zafar *et al.*, 2009 b).

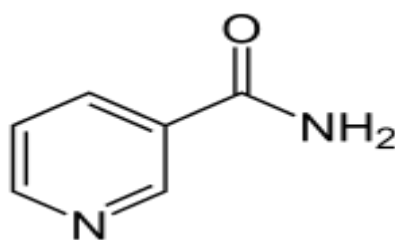
Induksi STZ pada DM tipe 2 dapat diberikan secara intravena atau intraperitoneal dengan dosis 45-65 mg/kg BB (Szkudelski, 2012).

Pemberian STZ dosis tinggi dapat menyebabkan penurunan berlebih insulin dalam darah, dan secara signifikan STZ tidak memberikan pengaruh terhadap sel α dan δ sehingga tidak membawa dampak pada perubahan glukagon dan somatostatin (Tormo *et al.*, 2006 ; Jackerott *et al.*, 2006).

5. Nicotinamide

a. Definisi

Nicotinamide (*Pyridin-3-karboksamida*) adalah bentuk amida dari vitamin B3 atau niacin (Li *et al.*, 2006). *Nicotinamide* merupakan prekursor dari *Nicotinamide Adenine Dinucleotide* (NAD) dan *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* (NADP) yang dapat melindungi sel β pankreas dari berbagai zat beracun (Maise *et al.*, 2009).



Gambar 5. Struktur kimia *nicotinamide* (Szkudelski, 2012)

b. Mekanisme Kerja

Mekanisme protektif *nicotinamide* (NA) terhadap kerusakan sel β pankreas yang disebabkan oleh induksi STZ dapat melalui 2 mekanisme yaitu:

1. Inhibisi PARP-1

Nicotinamide diketahui merupakan inhibitor dari *Poly (Adenosine Triphosphate [ADP]-Ribose) polymerase-1 (PARP-1)* (Pandya *et al.*, 2010). Setelah dilakukan induksi STZ terjadi hiperaktivitas PARP-1 yang dapat meningkatkan efek toksisitas di sel β pankreas. Hambatan yang terjadi pada enzim PARP-1 dapat secara signifikan menurunkan toksisitas yang disebabkan STZ. Oleh karena itu, inhibisi PARP-1 oleh NA memegang peranan penting dalam mencegah kerusakan sel β pankreas (Szkudelski, 2012).

2. Mencegah deplesi NAD

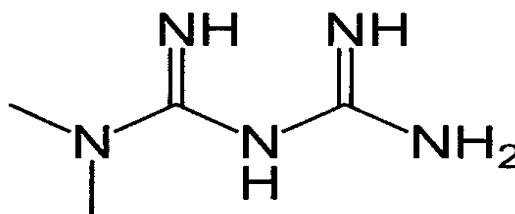
Nicotinamide selain berfungsi sebagai inhibisi PARP-1, dapat melindungi sel β dari kerusakan dengan cara mencegah deplesi NAD dan meningkatkan NAD intraseluler dalam berbagai kondisi patologis (Li *et al.*, 2006 ; Surjana *et al.*, 2010). Efek ini terjadi karena pengurangan penggunaan NAD dan atau peningkatan biosintesis (Szkudelski, 2012).

6. Metformin

a. Definisi

Metformin (1,1-dimethylbiguanide) termasuk dalam golongan biguanide yang digunakan untuk penanganan DM tipe 2. Metformin dianggap dapat membuat peka insulin tanpa harus menstimulasi

sekresi insulin sehingga akan menjaga kadar glukosa dalam rentang normal (Sónia *et al.*, 2008).



Gambar 6. Struktur kimia *metformin* (Sónia *et al.*, 2008)

Metformin diberikan sebagai terapi awal pada DM tipe 2 bersama dengan perubahan pola hidup, kemudian diikuti pemberian insulin. Selain golongan biguanide, terdapat berbagai agen hipoglikemik lainnya seperti sulfonilurea, tiazolidinedion dan inhibitor alfa glukosidase (Nathan *et al.*, 2009).

Peningkatan kadar glukosa darah pada DM dapat menyebabkan berbagai komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular. Oleh karena itu, tujuan pengobatan pada DM tipe 2 adalah untuk mencapai dan menjaga kadar normal glukosa darah (Hemmingsen *et al.*, 2009).

b. Mekanisme Kerja

Metformin sudah digunakan lebih dari 40 tahun dalam pengobatan DM tipe 2 (Soewondo & Hendarto, 2009). Metformin memiliki aksi antihiperqlikemia dengan cara menurunkan absorpsi glukosa di dalam usus, dan meningkatkan sensitifitas insulin melalui peningkatan ambilan dan pemakaian glukosa pada jaringan perifer (Maric, 2010).

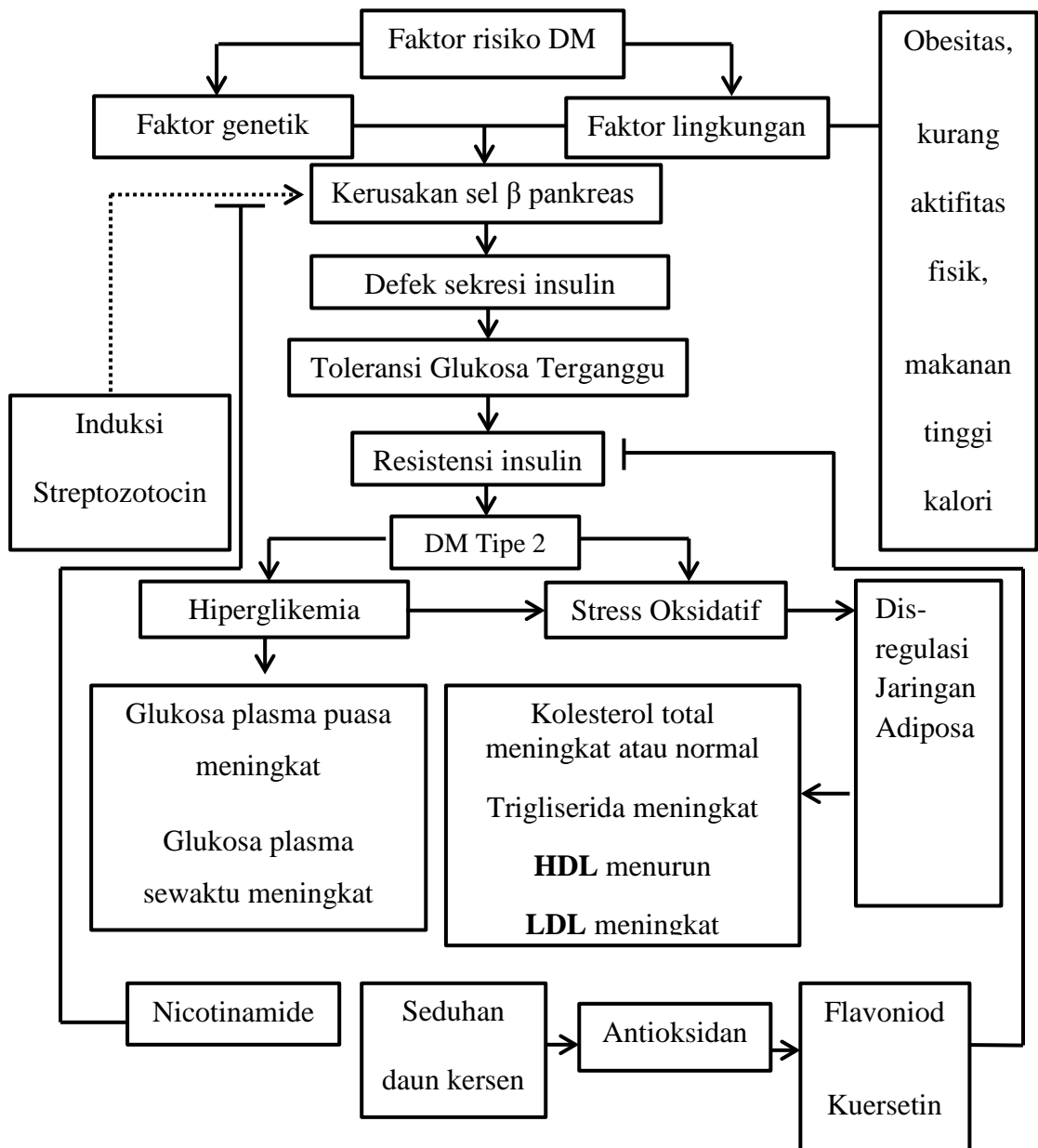
Penelitian secara *in vitro* dan *in vivo* telah menunjukkan bahwa efek metformin berhubungan dengan kejadian di dalam membran, cairan membran plasma, perubahan reseptor, transporter, dan penekanan pada rantai respirasi mitokondrial (Detaille *et al.*, 2002). Metformin selain itu dapat meningkatkan stimulasi insulin reseptor fosforilasi, aktifitas tirosin kinase, dan stimulasi translokasi GLUT4 ke membran plasma (Giannarelli *et al.*, 2003). Aktivasi LKB1 dari AMP-protein kinase (AMPK) pada metformin dapat mengambat asam lemak bebas, sintesis kolesterol, glukoneogenesis, dan lipogenesis serta menstimulasi ambilan glukosa, glikolisis, dan oksidasi asam lemak (Hardie, 2007).

Dosis efektif pemberian metformin yaitu 2000 mg/hari, dengan resiko hipoglikemi rendah sama seperti plasebo. Menurut UKPDS meningkatkan dosis metformin menjadi 3000 mg/hari hanya akan meningkatkan efek gastrointestinal seperti diare dan mual.

Metformin selain memiliki efek gangguan pada gastrointestinal, juga dapat menyebabkan terjadinya asidosis laktat. Asidosis laktat disini dapat terjadi karena pengaruh biguanide yang menyebabkan naiknya produksi dan penurunan klirens dari asam laktat yang selanjutnya dapat mengakibatkan naiknya konsentrasi laktat seluler. Perubahan konsentrasi laktat yang terjadi menyebabkan potensial redoks intraseluler beralih dari metabolisme aerobik menjadi anaerobik (Soewondo & Hendarto, 2009).

Asidosis laktat merupakan efek samping yang paling berbahaya dari berbagai macam efek yang ditimbulkan oleh metformin. Untuk mencegah terjadinya asidosis laktat terdapat berbagai kontraindikasi dalam pemberian metformin, seperti pada pasien dengan penyakit ginjal, penyakit liver, alkoholisme, pankreatitis, insufisiensi pernafasan, syok kardiovaskular, asidosis metabolik, ketoasidosis diabetik, serum B12 rendah, dan sepsis (Matthaei *et al.*, 2008).

B. Kerangka Teori

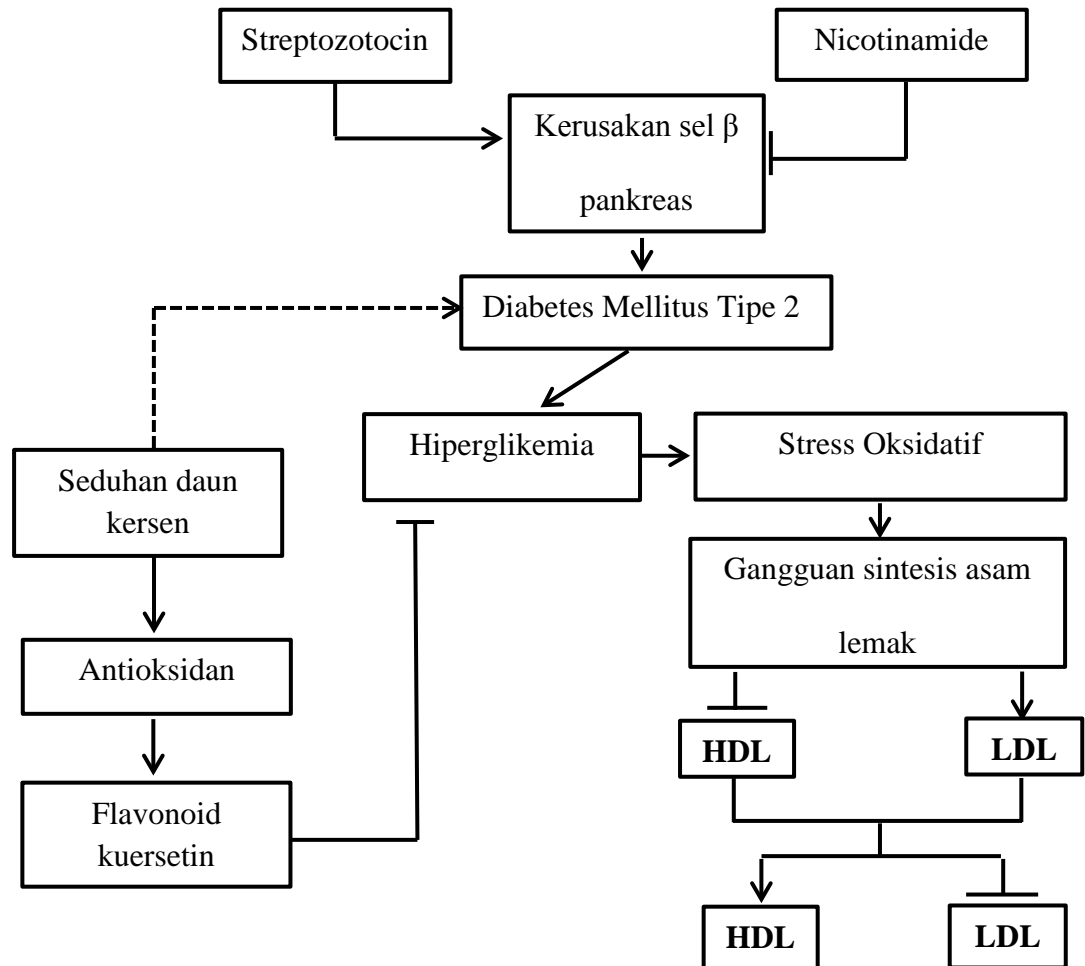


Gambar 7. Kerangka Teori

Ket :

- > : Intervensi
- | : Menghambat
- > : Memacu

C. Kerangka Konsep



Gambar 8. Kerangka Konsep

Ket :

-----> : Intervensi

—| : Menghambat

—> : Memacu

D. Hipotesis

1. Seduhan daun kersen (*Muntingia calabura L.*) efektif meningkatkan HDL pada tikus Diabetes Melitus yang diinduksi Streptozitocin-Nicotinamide (STZ-NA).
2. Seduhan daun kersen (*Muntingia calabura L.*) efektif menurunkan LDL pada tikus Diabetes Melitus yang diinduksi Streptozitocin-Nicotinamide (STZ-NA).