

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Diabetes Melitus

a. Klasifikasi

Diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang disebabkan oleh penurunan sekresi dan kinerja insulin. Riwayat dan perjalanan diabetes melitus cukup berbeda tetapi pengobatannya sama-sama menekankan pada diet dan kadar gula darah. Diabetes melitus dapat diklasifikasikan menjadi empat tipe, yaitu : diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, diabetes melitus gestasional, dan diabetes melitus tipe lain (Adam, 2000).

Diabetes melitus tipe 1 disebabkan timbulnya reaksi autoimun karena adanya peradangan pada sel β insulin. Hal ini menyebabkan timbulnya antibodi terhadap sel beta yang disebut ICA (*Islet Cell Antibody*). Reaksi antigen (sel β) dengan antibody (ICA) yang menyebabkan hancurnya sel β . Insulitis bisa disebabkan macam-macam virus seperti virus cocksakie, rubella, CMV, herpes dan lain-lain. Insulitis hanya menyerang sel beta biasanya sel alfa dan sel delta tetap utuh (Suyono, 2007). Sebagian besar individu DMTI biasanya dengan berat badan normal atau dibawah normal. Gejala klinisnya adalah poliuria, polidipsia, dan polifagi (Moore, 1997).

Diabetes melitus tipe 2 lazimnya di derita pada orang berumur 40 tahun dengan insidensi lebih besar pada orang gemuk dan pada usia lanjut. Orang-orang yang hidupnya makmur dan kurang gerak badan lebih besar lagi resikonya (Tjay & Rahardja, 2002). Diabetes melitus tipe 2 terjadi karena kombinasi dari kelainan dalam produksi insulin dan resistensi terhadap insulin atau berkurangnya sensitivitas terhadap insulin yang utama adalah berkurangnya sensitivitas terhadap insulin, yang ditandai dengan meningkatnya kadar insulin di dalam darah (Maulana, 2008).

Diabetes melitus gestasional didefinisikan sebagai gangguan toleransi glukosa berbagai tingkat yang diketahui pertama kali saat hamil tanpa membedakan apakah penderita perlu mendapatkan insulin atau tidak. Kehamilan trimester pertama kadar glukosa darah akan turun antara 55-56% dan hal ini merupakan respon terhadap transportasi glukosa dari ibu ke janin. Sebagian diabetes gestasional asimtomatis sehingga diagnosis ditentukan secara kebetulan pada saat pemeriksaan rutin. Diabetes gestasional ini meliputi 2-5% dari seluruh diabetes. Diabetes jenis ini sangat penting untuk diketahui karena dampaknya pada janin kurang baik bila tidak ditangani dengan benar (Suyono, 2007).

b. Patofisiologi

1) Perubahan Hormonal

Sel-sel alfa, dan sel-sel delta pulau Langerhans, memiliki protein yang mirip dengan sel β pulau Langerhans, namun belum diketahui alasannya bahwa suatu keadaan autoimun akan menyerang pulau Langerhans secara selektif, yaitu merusak sel beta. Keadaan kerusakan sel beta pulau Langerhans karena proses autoimun, biasanya dijumpai pada diabetes melitus tipe 1. Secara patologi terlihat peradangan pankreas yang ditandai dengan adanya infiltrasi makrofag dan limfosit T teraktivasi di sekitar dan di dalam sel islet, serta pada beberapa kasus dijumpai virus yang merusak sitoplasma sel. Kerusakan ini akan menyebabkan terbentuknya *Islet Cell Antibodies* (ICAs) yang mengganggu produksi insulin (Gustaviani, 2007).

Insulin membantu untuk memperoleh glukosa dari makanan, masuk sel-sel tubuh untuk mendapatkan energi. Tanpa insulin glukosa akan meningkat dalam darah tetapi tidak dapat masuk ke sel. Tahap awal terdapat resistensi reseptor terhadap kerja insulin, kemudian insulin meningkatkan dirinya pada reseptor-reseptor permukaan sel tertentu lainnya, dan terjadi reaksi intraseluler yang meningkatkan transpor glukosa menembus membran sel. Kelainan dalam pengikatan insulin dengan reseptornya dapat disebabkan oleh berkurangnya jumlah tempat-tempat pengikatan insulin dengan

reseptornya. Keadaan ini mengakibatkan glukosa tidak dapat masuk ke jaringan dan tetap berada di dalam darah. Keadaan glukosa yang normal dipertahankan dalam waktu yang cukup lama dengan meningkatkan sekresi insulin namun pada akhirnya sekresi insulin menurun dari jumlah insulin yang beredar tidak lagi memadai untuk mempertahankan kadar glukosa yang normal (Scheingart, 2006).

2) Perubahan metabolisme

Diabetes melitus merupakan penyakit menahun yang ditandai dengan kadar gula darah melebihi nilai normal (hiperglikemia). Kondisi ini timbul terutama disebabkan adanya gangguan pada metabolisme karbohidrat (gula) dalam tubuh. Gangguan metabolisme tersebut antara lain disebabkan oleh adanya gangguan fungsi hormon insulin. Penderita diabetes melitus juga mengalami gangguan pada metabolisme lemak yang ditandai dengan meningkatnya kadar beberapa turunan zat seperti trigliserida dan kolesterol. Peningkatan trigliserida dan kolestrol merupakan akibat penurunan pemecahan lemak yang terjadi karena penurunan aktivitas enzim-enzim pemecah lemak yang kerjanya dipengaruhi insulin (Magz, 2009).

Penderita diabetes melitus yang tidak terkontrol, terjadi peningkatan konsentrasi trigliserida, lipoprotein, kilomikron, asam lemak bebas. Hal ini terjadi karena aktifnya enzim *lipase sensitif hormon* akibat tidak adanya insulin. Pengaturan metabolisme

kolestrol akan berjalan normal apabila jumlah kolestrol dalam darah mencukupi kebutuhan dan tidak melebihi jumlah normal yang dibutuhkan. Kadar kolestrol dikatakan tinggi apabila kadar kolestrol >240 mg% (Dalimartha, 2000).

c. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis diabetes melitus dikaitkan dengan konsekuensi metabolik defisiensi insulin. Defisiensi insulin menyebabkan tidak dapat mempertahankan kadar glukosa plasma puasa normal atau toleransi glukosa setelah makan karbohidrat. Jika hiperglikemia berat dan melebihi ambang ginjal, maka akan timbul glikosuria. Glikosuria akan mengakibatkan diuresis osmotik yang meningkatkan pengeluaran urin (poliuria) dan timbul rasa haus (polidipsia). Karena glukosa hilang bersama urin maka akan mengalami keseimbangan kalori negatif dan berat badan berkurang. Rasa lapar semakin besar (poligasi) mungkin timbul akibat kehilangan kalori. Penderita diabetes melitus juga akan mengeluh lelah dan mengantuk (Scheingart, 2006).

d. Diagnosa

Diagnosis klinik diabetes melitus umumnya akan terpikirkan bila dijumpai 3 gejala khas berupa poliuria, polidipsia, polifagia. Keluhan lain yang mungkin dikemukakan pasien adalah penurunan berat badan, lemah, kesemutan, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulvae pada pasien wanita (PERKENI, 2002). Jika keluhan khas, pemeriksaan glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl sudah cukup

untuk menegakkan diagnosa diabetes melitus. Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl juga digunakan untuk patokan diagnosis diabetes melitus (Gustaviani, 2006).

e. Terapi

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

Pengolahan diabetes melitus bertujuan untuk menghilangkan keluhan atau gejala diabetes melitus dan mempertahankan rasa nyaman serta kesehatan, mencegah komplikasi sehingga menurunkan morbiditas dan mortalitas diabetes melitus, mengelola pasien secara holistik, mengajarkan perawatan mandiri dan merubah gaya hidup (Schteingart, 2006).

Secara farmakologis dengan obat-obatan antidiabetes oral atau suntik insulin apabila kadar glukosa darah masih belum memenuhi kadar sasaran metabolik yang diinginkan setelah perencanaan makan dan latihan jasmani dilakukan. Beberapa golongan obat diabetes melitus yaitu golongan sulfonilurea, golongan tolbutamid, golongan biguanid, golongan *inhibitor* α -glukosidase, golongan thiazolidinedion, golongan meglitida dan insulin (Schteingart, 2006).

f. Komplikasi

1) Komplikasi Akut Diabetes Melitus

a) Hipoglikemia

Hipoglikemia adalah suatu keadaan klinik gangguan saraf yang disebabkan penurunan kadar glukosa darah. Gejala ini dapat ringan berupa koma dengan kejang (Subekti, 2004).

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, 2006).

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, 2006).

2) Komplikasi Kronis Diabetes Melitus

Diabetes melitus dapat menyebabkan komplikasi jangka panjang jika diabetes melitus 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 (Waspanndji, 2006).

2. Mengkudu (*Morinda citrifolia L*)

a. Deskripsi Mengkudu

Mengkudu atau pace (*Morinda Citrifolia L*) merupakan salah satu tanaman obat yang dalam beberapa tahun banyak peminatnya baik dari kalangan pengusaha agribisnis, maupun kalangan pengusaha industri obat tradisional, bahkan dari kalangan ilmuwan diberbagai negara. Hal ini disebabkan karena baik secara empiris maupun hasil penelitian medis membuktikan bahwa dalam semua bagian tanaman mengkudu terkandung berbagai macam senyawa kimia yang berguna bagi kesehatan manusia. Peran mengkudu dalam pengobatan tradisional mendorong para penelitian diberbagai belahan dunia melakukan berbagai penelitian mengenai khasiat mengkudu (Djauhariya dkk, 2004).

b. Kandungan Mengkudu

Secara keseluruhan mengkudu merupakan buah yang bergizi lengkap. Mengandung nutrisi yang dibutuhkan oleh tubuh seperti, protein, vitamin, dan mineral penting. Tersedia dalam jumlah cukup pada buah dan daun mengkudu. *Selenium* adalah salah satu mineral yang terdapat pada mengkudu yang merupakan antioksidan yang kuat.

Senyawa ini yang terkandung dalam mengkudu seperti *xeronine*, *steroid tanaman*, *alizarin*, *lisin*, *sodium*, *arginine*, *procerinone*, *elemen mikro*, *fenilalanin*, *magnesium*, dan lain-lain. Zat *terpenoid* yang terkandung didalamnya dapat membantu proses sintesis organik dan pemulihan sel-sel tubuh. Senyawa *skolopetin* sangat efektif sebagai unsur anti peradangan dan anti alergi. *Xeronin* dan *proxeronin* adalah alkaloid penting yang terdapat dalam mengkudu. *Proxeronin* adalah sejenis asam nukleat, seperti koloid-koloid lainnya. *Xeronin* diserap oleh sel-sel tubuh untuk mengaktifkan protein-protein yang tidak aktif, mengatur struktur, dan bentuk sel yang aktif (Solomon, 1998).

c. Pengaruh Terhadap Kesehatan

Mengkudu terdapat kandungan L-arginin yang ada pada mengkudu dapat menurunkan kadar LDL dan Triglisericid, serta menaikkan kadar HDL serum, sehingga disimpulkan bahwa mengkudu dapat menurunkan faktor resiko arterosklerosis (Waha, 2001).

Ekstrak etanol mengkudu terbukti dapat menurunkan kadar glukosa darah, sehingga dapat menjadi obat antidiabetik yang alami diperoleh dari alam. Bahkan diduga dapat memperbaiki sel beta sebagai penghasil dari hormon insulin (Hiramatsu et al., 1993).

Pada penelitian Kirtishanti (2004), menyatakan bahwa mengkudu dapat menurunkan kadar glukosa darah tinggi. Mekanismenya adalah, senyawa yang terkandung didalam mengkudu dapat meningkatkan sensitivitas sel terhadap aksi insulin, sehingga transport glukosa dapat

berlangsung secara efektif, dan memberikan hasil penurunan glukosa darah.

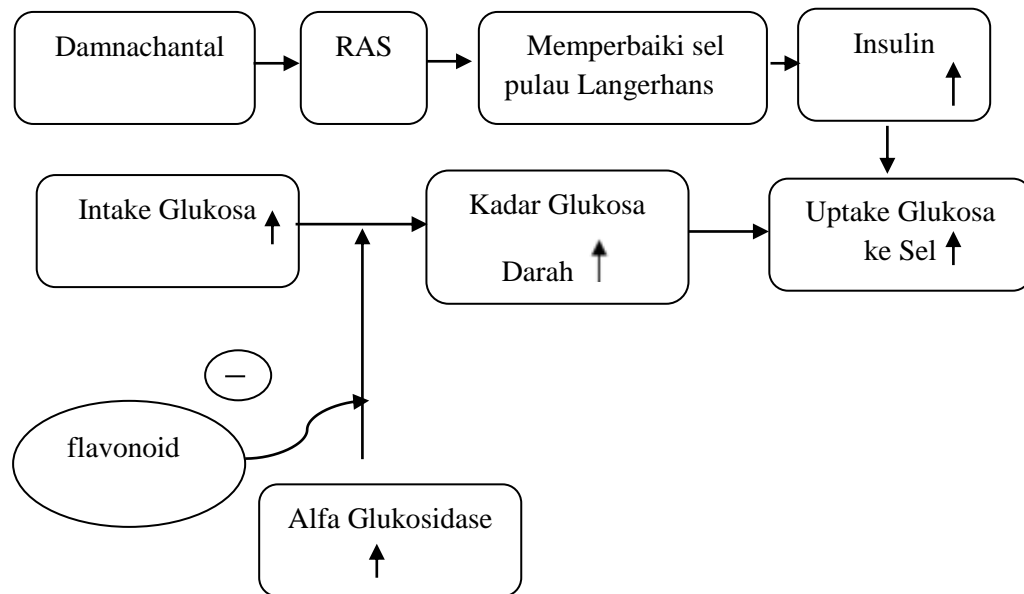
Mengkudu ternyata tidak hanya diteliti oleh ilmuwan di Indonesia saja. Tetapi juga diteliti oleh para ilmuwan di luar negeri bahwa mengkudu dapat menyembuhkan berbagai macam penyakit. Mengkudu dapat menyembuhkan penyakit yang berhubungan dengan metabolisme, inflamasi, bahkan kanker. Jus mengkudu dapat dikonsumsi sebagai obat penyembuh penyakit antara lain, hipertensi, kram saat menstruasi, arthritis, ulkus gaster, kesleo, depresi, adiksi obat, masalah pembuluh darah, atherosclerosis, dan masih banyak yang lain (Wijayakusuma dkk, 1992).

3. Induksi Hiperglikemi

Induksi hiperglikemia dilakukan dengan pemberian aloksan secara intraperitoneal. Efek pemberian aloksan akan menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemia) pada tikus percobaan. Tikus hiperglikemik dapat dihasilkan dengan menginjeksi aloksan 120-150 mg/kgBB. Aloksan dapat diberikan secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan pada binatang percobaan. Peningkatan kadar glukosa darah pada pemberian aloksan dapat disebabkan oleh dua proses yaitu terbentuknya radikal bebas dan kerusakan permeabilitas membran sel sehingga kerusakan permeabilitas membran sel sehingga terjadi kerusakan pada sel α pankreas pulau Langerhans. Aloksan bersifat toksik selektif terhadap sel β pankreas

yang memproduksi insulin karena terakumulasinya aloksan secara khusus melalui transporter glukosa yaitu GLUT 2 (Watkins *et al.*, 2009).

B. Kerangka Konsep



Gambar 1. Kerangka Konsep

C. Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah ekstrak etanol fraksi kloroform mengkudu (*Morinda citrifolia L*) berpotensi sebagai antidiabetik pada tikus yang diinduksi diabetes dengan aloksan.