

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Diabetes Mellitus

Diabetes adalah penyakit kronik yang terjadi diakibatkan kegagalan pankreas memproduksi insulin yang mencukupi atau tubuh tidak dapat menggunakan secara efektif insulin yang diproduksi. Hiperglikemia, atau peningkatan gula darah adalah efek utama pada diabetes tidak terkontrol dan pada jangka waktu lama bisa mengakibatkan kerusakan serius pada syaraf dan pembuluh darah (WHO, 2011). Pada DM sering terjadi Sindrom resistensi insulin, yaitu suatu kondisi dimana terjadi penurunan sensitivitas jaringan terhadap kerja insulin, sehingga terjadi peningkatan sekresi insulin sebagai bentuk kompensasi sel  $\beta$  pankreas.

Faktor Resiko yang dapat memungkinkan seseorang mengalami DM diantaranya adalah, riwayat keluarga dengan DM, seperti orang tua dengan diabetes tipe 2, obesitas (indeks massa tubuh  $\geq 25\text{kg/m}^2$ ), kurangnya aktivitas fisik, ras, pernah ditemukan toleransi glukosa terganggu atau glukosa puasa terganggu, riwayat DM gestasional atau melahirkan bayi dengan berat lahir  $>4\text{kg}$ , hipertensi (tekanan darah  $\geq 140/90\text{mmHg}$ ), kolesterol HDL  $<35\text{mg/dL}$  dengan /atau trigliserida  $>250\text{ mg/dL}$ , sindroma polisistik ovarii atau akantosis nigricans dan riwayat penyakit vaskular (American Diabetes Association, 2007).

Penegakan diagnosis DM dapat dilihat dari dua kriteria, yaitu gejala khas dan tes gula darah. Gejala khas dari DM diantaranya *poliuria* (sering kencing),

glukosa darah atau hiperglikemia (kadar glukosa puasa  $\geq 126$  mg/dl atau postprandial  $\geq 200$  mg/dl atau glukosa sewaktu  $\geq 200$  mg/dl) (Suherman, 2007).

Menurut Misnadiarly (2006), DM diklasifikasikan ke dalam dua tipe, diantaranya Diabetes tipe 1 dan Diabetes tipe 2. Diabetes tipe 1 atau Diabetes Mellitus Dependen Insulin (IDDM) disebabkan oleh kerusakan sel  $\beta$  pankreas, sehingga sel  $\beta$  pankreas tidak mampu membuat atau mengeluarkan insulin dalam kuantitas atau kualitas yang cukup dan terkadang tidak terdapat sekresi insulin sama sekali. Pada penderita DM tipe I sekitar 90% terjadi destruksi sel  $\beta$  panckeas dikarenakan proses autoimun atau idiopatik, sehingga terjadi defisiensi insulin yang absolut dan penderita harus mendapatkan insulin secara teratur (Suryohudoyo,1996)

Diabetes tipe 2 atau Diabetes Mellitus Non-Dependen Insulin (NIDDM) terjadi diakibatkan sekresi insulin yang insufisien dan resistensi jaringan terhadap insulin. Pada penderita DM tipe 2 dapat dijumpai kadar insulin yang lebih tinggi akan tetapi karena ada gangguan pada reseptor insulin, maka transport glukosa ke dalam sel terganggu, akibatnya kadar glukosa darah akan terus meningkat. Pada keadaan ini penderita DM tipe 2 sama dengan DM tipe 1, perbedaannya pada DM tipe 2 selain kadar gulanya meninggi, kadar insulinnya normal, keadaan inilah yang disebut dengan resistensi terhadap insulin (Dalimunthe, 2004).

Menurut Wijayakusuma (2004), selain DM tipe 1 dan 2 terdapat satu tipe DM yang terjadi pada masa kehamilan atau yang disebut dengan Diabetes Gestasional. Pada diabetes gestasional kemungkinan akan normal kembali namun toleransi glukosa yang terganggu bisa terjadi lagi setelah kehamilan. DM tipe 1 atau 2 mungkn terjadi pada wanita yang tidak menjalani penanganan pada saat

terjadi diabetes gestasional. Data statistik menunjukkan bahwa pengontrolan gula darah saat kehamilan bagi penderita diabetes gestasional akan menghindarkan ibu dan bayi yang dilahirkan dari cacat atau kematian. Trimester kedua merupakan saat terjadinya peningkatan stres kehamilan sehingga dapat menyebabkan kadar glukosa darah meningkat (Guthrie dan Guthrie, 2003).

Pada DM banyak pilihan terapi yang dilakukan yang bertujuan untuk mengurangi resiko terjadinya komplikasi penyakit mikrovaskular (seperti neuropati, retinopati, dan nefropati) dan makrovaskular (seperti hipertensi, jantung koroner, stroke), mengurangi mortalitas, dan meningkatkan kualitas hidup (Triplitt *et al.*, 2008). Pengobatan DM umumnya dilakukan dengan pengaturan diet, pemberian obat antidiabetika oral dan terapi insulin.

Langkah pertama dalam mengelola DM selalu dimulai dengan pendekatan non farmakologi, yaitu berupa pengaturan diet seperti: perencanaan makan atau terapi nutrisi medik, olahraga, dan penurunan berat badan. Apabila terapi langkah pertama tidak mencapai tujuan terapi, maka dilanjutkan dengan penggunaan obat antidiabetik oral. Pemberian obat secara oral merupakan cara pemberian obat yang paling umum dilakukan karena mudah, murah dan aman. Pada umumnya pemberian obat antidiabetik oral hanya diberikan pada penderita DM tipe. Obat tersebut terbagi menjadi dua jenis, diantaranya obat sintetis dan obat tradisional (Mathur dan Shiel, 2003).

Menurut Tjay dan Rahadja (2007), obat antidiabetik oral sintetis terbagi menjadi 6 jenis, diantaranya adalah sulfonilurea (misalnya: tolbutamid, klorpropamida, glibenklamida, gliklazida, glipizida, glikidon dan glimepirida).

Melalui mekanisme ini, sulfonilurea dengan menstimulasi insulin dari sel  $\beta$  pankreas

Sulfonilurea berikatan dengan reseptor sulfonilurea yang memiliki afinitas tinggi yang berkaitan dengan saluran K-ATP pada sel  $\beta$  pankreas, akan menghambat effluks kalium sehingga terjadi depolarisasi kemudian membuka saluran Ca dan menyebabkan influks Ca sehingga meningkatkan pelepasan insulin . Di samping itu, sulfonilurea juga dapat meningkatkan kepekaan reseptor terhadap insulin di hati dan di perifer (Tripathi dan Srivastafa, 2006).

Calium-channel blocker (misalnya: replaginida, nateglinida). Golongan ini mempunyai mekanisme kerja yang sama dengan sulfonilurea, hanya pengikatan reseptornya terjadi di tempat lain dan kerjanya lebih singkat (Tjay dan Rahadja, 2007).

Biguanida (misalnya: metformin). Berbeda dengan sulfonilurea, obat ini tidak menstimulasi pelepasan insulin dan tidak menurunkan gula-darah pada orang sehat. Zat ini juga menekan nafsu makan sehingga berat badan tidak meningkat, maka dapat diberikan pada penderita yang kegemukan. Penderita ini biasanya mengalami resistensi insulin, sehingga sulfonilurea kurang efektif. Mekanisme kerjanya yaitu dengan meningkatkan kemampuan insulin untuk memindahkan glukosa ke dalam sel (insulin sensitizers) (Tripathi dan Srivastafa, 2006).

Glukosidase-inhibitor (misalnya: akarbose dan miglitol). Obat golongan ini bekerja dengan merintangai enzim alfa-glukosidase di mukosa duodenum, sehingga reaksi penguraian polisakarida menjadi monosakarida terhambat. Dengan demikian glukosa dilepaskan lebih lambat dan absorpsinya ke dalam darah juga kurang cepat, lebih rendah dan merata, sehingga puncak kadar gula

(Tripathi dan Srivastafa, 2006)

Thiazolidindion (misalnya: rosiglitazon dan pioglitazon). Obat golongan ini bekerja dengan mengurangi resistensi insulin dan meningkatkan sensitivitas jaringan perifer untuk insulin (insulin sensitizers) (Tripathi dan Srivastafa, 2006).

Penghambat DPP-4 (misalnya: dipeptidylpeptidase-4 bloker). Obat golongan baru ini bekerja dengan menghambat enzim DPP-4 sehingga produksi hormon incretin tidak menurun. Adanya hormon incretin berperan utama dalam produksi insulin di pankreas dan pembentukan hormon *glukagon-like peptide-1* (GLP-1) dan *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP) di saluran cerna yang juga berperan dalam produksi insulin. Dengan penghambatan enzim DPP-4 akan mengurangi penguraian dan inaktivasi incretin, GLP-1 dan GIP, sehingga kadar insulin akan meningkat (Tjay dan Rahadja, 2007).

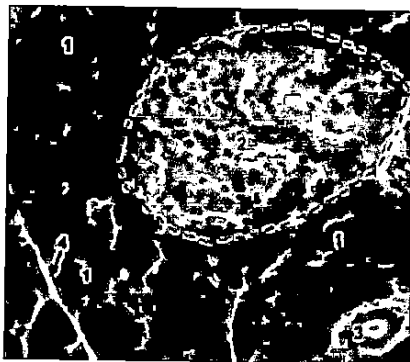
Pengobatan farmakologi memiliki beberapa efek samping, diantaranya hipoglikemik, mual, muntah, hiponatremi, perut kembung, diare, konstipasi, anemia pernisiiosa dan dispepsia (Mishra, 2011). Sehingga masyarakat mencari terapi alternatif lain, salah satunya dengan memanfaatkan tanaman herbal yang murah, mudah didapat dan memiliki efek samping minimal (Kokar dan Mantha, 1998).

## **B. Pankreas**

Pankreas merupakan kelenjar yang terdiri atas kelenjar endokrin dan eksokrin. Kelenjar eksokrin menghasilkan sejumlah enzim pencernaan seperti amilase, lipase dan tripsin. Kelenjar endokrin (pulau Langerhans) merupakan kumpulan sel ovoid yang tersebar diseluruh pankreas. Di dalam pulau Langerhans terdapat beberapa jenis sel berdasarkan sifat pewarnaan dan morfologinya.

Terdapat beberapa jenis sel yang ada di pulau Langerhans, yaitu  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ , dan  $f$  (Sachic 2007).

Sel  $\alpha$  memproduksi hormon glukagon, proglukagon dan glukagon-like peptide (GLP). Hormon glukagon dapat menaikkan konsentrasi glukosa dan asam lemak bebas dalam darah. Sel  $\alpha$  akan memicu glikogenolisis, lipolisis dan glukoneogenesis dalam hati. Sebaliknya, sel  $\beta$  memproduksi hormon insulin, *C-peptide*, *proinsulin*, *amylin* dan  *$\gamma$ -aminobutyric acid* (GABA). Hormon insulin yang disekresikan pada sel  $\beta$  dapat menurunkan konsentrasi glukosa darah dan memacu sintesis glikogen, lemak dan protein dalam banyak sel. Sedangkan sel  $\delta$  memproduksi somastostatin dan sel f (sel-PP) memproduksi pancreatic polypeptide (PP), yang mungkin berperan pada penghambatan sekresi endokrin dan empedu (Tjay dan Rahadja, 2007).



Gambar 1. Gambaran histologi Pulau Langerhans

Pulau Langerhans dilalui oleh kapiler darah. Pada pewarnaan gomori chromealum, akan terlihat pulau Langerhans berwarna lebih pucat dibandingkan dengan sel-sel kelenjar acinar disekelilingnya, sehingga mudah dibedakan. Pada penderita DM, terjadi perubahan histologi pada pulau Langerhans. Perubahan ini dapat terjadi baik secara kuantitatif, seperti pengurangan jumlah atau ukuran, maupun secara kualitatif, seperti terjadinya nekrosis, degenerasi dan amiloidosis (Sandberg dan Philip, 2008). Jumlah dan ukuran pulau Langerhans berkaitan

dengan jumlah sel  $\beta$  penghasil insulin pada pankreas. Semakin besar jumlah dan ukuran pulau Langerhans, diindikasikan semakin besar pula jumlah sel  $\beta$ , karena 60-75% pengisi Pulau Langerhans adalah sel  $\beta$  (Scobie, 2007).

### ***C. Hydnohytium formicarum***

Sarang semut (HF) tergolong dalam kingdom Plantae (Tumbuhan), subkingdom Tracheobionta (Tumbuhan berpembuluh), super divisi Spermatophyta (menghasilkan biji), divisi Magnoliophyta (tumbuhan berbunga), kelas Magnoliopsida (berkeping dua / dikotil), sub Kelas Asteridae, ordo Rubiales, famili Rubiaceae (suku kopi-kopian), genus Hydnohytium dan spesies *Hydnohytium formicarum* Jack (Subroto dan Saputro, 2006). Tanaman ini umumnya ditemukan di Thailand bagian utara dan selatan, Asia Tenggara, Papua nugini dan Pulau Pasifik (Prachayasittikul *et al.*, 2008).



Gambar 2 : Batang *Hydnohytium formicarum*

Tanaman ini sering dimanfaatkan efek terapetiknya karena memiliki aktivitas antimikroba dan antioksidan yang berasal dari kandungan flavonoidnya (Prachayasittikul *et al.*, 2008). Selain itu tanaman ini juga bermanfaat dalam terapi kardiovaskular, antiinflamasi, antiparasitik, sebagai neurotonik, terapi ruam kulit (Prommee, 1988) hepatitis, reumatik dan diare (Nguyen, 2004).

HF adalah tumbuhan epifit yang menempel di pohon-pohon besar. Batang

umbi dan biasanya digunakan sebagai sarang semut dari ordo Iridomyrmex (Subroto dan Saputro, 2006).

Dari penelitian Prachayasittikul *et al.*, (2008), ekstrak *HF* mengandung senyawa flavonoid & fenolik (yang meliputi: *isoliquiritigenin*, *protocatechualdehyde*, *butin*, dan *butein*), *stigmasterol*, serta *xanthine oxidase inhibitor*. Senyawa *isoliquiritigenin* yang ditemukan pada ekstrak *HF* diketahui mempunyai manfaat pada jantung (Wegener dan Nawrath, 1997), otot polos pembuluh darah (Wegener dan Nawrath, 1997), dan mempunyai efek sebagai anti-platelet (Tawata *et al.*, 1992), vasorelaksan (Yu dan Kuo, 1995), antioksidan (Haraguchi *et al.*, 1998) dan menghambat pertumbuhan sel tumor (Kobayashi *et al.*, 1995). Dan menurut penelitian Jeli (2011), pemberian infusa tumbuhan sarang semut pada tikus yang diinduksi aloksan, terbukti dapat memperbaiki sel  $\beta$  pankreas yang memproduksi insulin dari segi jumlah dan diameter selnya.

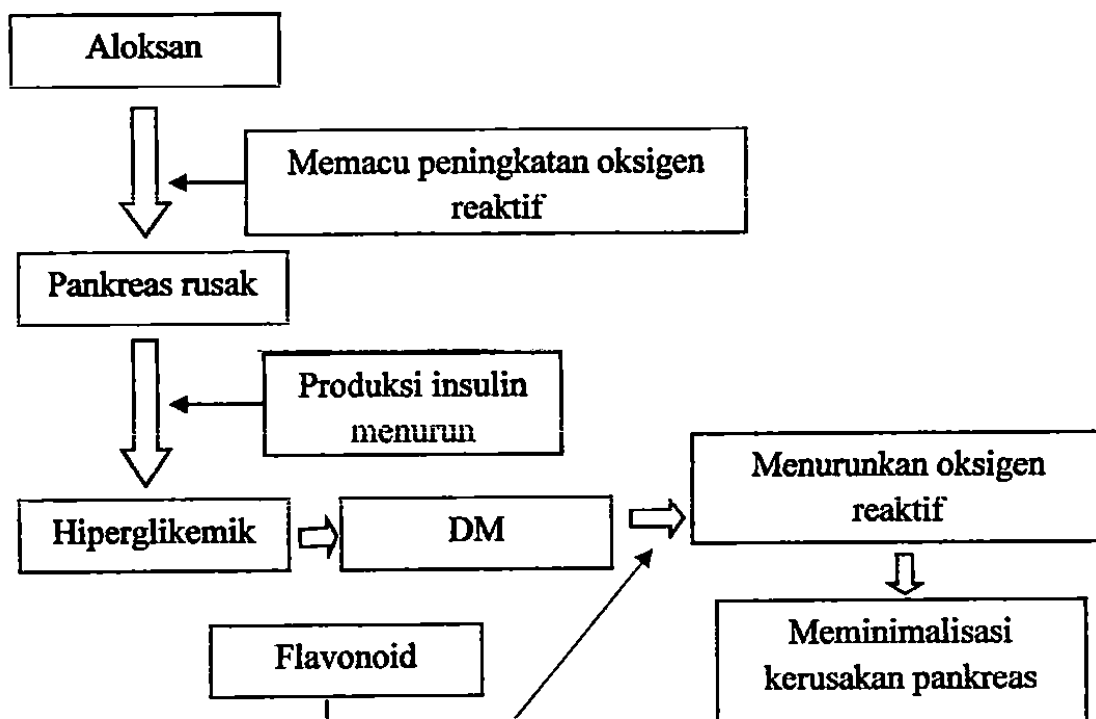
#### D. Aloksan

Aloksan (2,4,5,6-tetraoksipirimidin; 5,6-dioksiurasil) adalah bahan kimia diabetogenik yang merupakan salah satu senyawa hidrofilik dan tidak stabil (Szkudelski, 2001). Bahan kimia tersebut diberikan dengan dosis yang dapat menyebabkan kerusakan selektif terhadap sel-sel  $\beta$  pankreas. Dari kerusakan sel-sel  $\beta$  pankreas tadi akan menimbulkan keadaan hiperglikemik permanen yang merupakan salah satu etiologi IDDM. Untuk menimbulkan keadaan hiperglikemik, aloksan dapat diberikan secara intravena, intraperitoneal dan subkutan. Pada pemberian secara intravena digunakan dosis 65 mg/kg BB, sedangkan pada pemberian intraperitoneal dan subkutan adalah 2-3 kalinya



Aloksan dapat menyebabkan kerusakan selektif terhadap sel-sel  $\beta$  pankreas. Faktor utama yang berperan dalam kerusakan sel tersebut karena pembentukan oksigen reaktif. Pembentukan oksigen reaktif diawali dengan proses reduksi aloksan dalam sel  $\beta$  Langerhans. Salah satu target dari oksigen reaktif adalah DNA pulau Langerhans pankreas. Kerusakan DNA tersebut memicu poly ADP-ribosylation, yaitu proses yang terlibat pada DNA repair (Szkuldelski, 2001 dan Walde *et al.*, 2002). Akibat dari kerusakan itu, sel  $\beta$  mengalami degenerasi, sehingga menyebabkan fungsinya menjadi terganggu dan akibatnya produksi insulin menurun. Apabila hal ini terus berlanjut akan menimbulkan hiperglikemik sehingga dapat terjadi keadaan DM klinis. Terjadinya degenerasi pada sel  $\beta$  hewan yang mengalami kondisi diabetik aloksan tidak sama sekali menyebabkan kehilangan insulin. Kondisi diabetik permanen terjadi jika aloksan merusak hampir semua sel  $\beta$  pankreas (Turner dan Bagnara, 1998).

#### E. Kerangka Konsep



## **F. Hipotesis Penelitian**

Pemberian ekstrak etanol batang HF pada tikus diabetes terinduksi aloksan dapat meminimalkan kerusakan pankreas dari segi jumlah sel  $\beta$  pankreas