

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Teoritis**

##### **1. Diabetes Mellitus**

###### **a. Definisi**

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit kronik yang terjadi ketika pankreas tidak cukup dalam memproduksi insulin atau ketika tubuh tidak efisien menggunakan insulin itu sendiri (berkurangnya sensitivitas jaringan terhadap insulin). Insulin adalah hormon yang mengatur kadar gula darah. Hiperglikemia atau kenaikan kadar gula darah adalah efek yang tidak terkontrol dari Diabetes Melitus dan dalam waktu panjang dapat terjadi kerusakan yang serius pada beberapa sistem tubuh, khususnya pada pembuluh darah jantung, dan syaraf (WHO, 2011).

Diabetes Melitus merupakan sekumpulan gejala yang timbul pada seseorang yang ditandai dengan kadar glukosa darah yang melebihi nilai normal akibat tubuh kekurangan insulin baik absolut maupun relatif. Penyakit ini dapat menyerang semua lapisan umur tanpa membedakan status sosial dari penderita.

Gejala klinis yang khas pada DM yaitu “Trias poli” : polidipsi (banyak minum), poliphagia (banyak makan) & poliuri (banyak kencing) disertai dengan keluhan sering kesemutan terutama pada jari-jari tangan, badan terasa lemas, berat badan menurun drastis, gatal-gatal dan bila ada luka sukar sembuh, gangguan mata, dan disfungsi ereksi, yang merupakan gejala-gejala klasik yang umumnya terjadi pada penderita DM (Rismayanthi, 2011).

Penegakan Diabetes Melitus ditegakkan berdasarkan penemuan:

- 1) Trias klasik Diabetes Melitus (polidipsi, polifagia, poliuri).
- 2) Kadar glukosa plasma puasa  $\geq 126$  mg/dl (7 mmol/L).
- 3) Kadar glukosa plasma yang didapat selama tes toleransi glukosa oral (OGTT)  $\geq 200$  mg/dl pada 2 jam sesudah makan (ADA, 2010).

## **B. Klasifikasi**

Terdapat beberapa klasifikasi Diabetes Melitus antara lain:

- 1) Diabetes Melitus tipe I atau disebut DM yang tergantung pada insulin.

Diabetes Melitus tipe ini hanya menyumbang prevalensi 5-10% dari seluruh penderita Diabetes Melitus dan diibagi dalam dua sub tipe yaitu sub tipe autoimun, dimana terjadi akibat disfungsi autoimun dengan kerusakan sel-sel beta pankreas dan sub tipe idiopatik, pada sub tipe ini tidak terdapat bukti adanya autoimun dan tidak diketahui

sumbernya. Untuk bertahan hidup, pasien DM tipe 1 bergantung terhadap insulin (Price & Wilson, 1995).

Diabetes Melitus tipe I diperantarai oleh degenerasi sel  $\beta$  langerhans pankreas akibat infeksi virus, pemberian senyawa toksin, atau secara genetik (*wolfram syndrome*) yang mengakibatkan produksi insulin sangat rendah atau berhenti sama sekali. Hal tersebut mengakibatkan penurunan pemasukan glukosa dalam otot dan jaringan adiposa. Secara patofisiologi, penyakit ini terjadi lambat dan membutuhkan waktu yang bertahun-tahun, biasanya terjadi sejak anak-anak atau awal remaja (Lawrence, 1994; Karam *et al.*, 1996).

Pada Diabetes Melitus tipe 1, kadar glukosa darah sangat tinggi, tetapi tubuh tidak dapat memanfaatkannya secara optimal untuk membentuk energi. Oleh karena itu, energi diperoleh melalui peningkatan katabolisme protein dan lemak. Seiring dengan kondisi tersebut, terjadi perangsangan lipolisis serta peningkatan kadar asam lemak bebas dan gliserol darah (Unger & Foster, 1992; Lawrence, 1994).

- 2) Diabetes mellitus tipe II atau disebut DM yang tidak tergantung pada insulin.

Prevalensinya sekitar 90-95% dari seluruh penderita Diabetes Melitus. Tujuh puluh lima persen penderita DM tipe II adalah penderita obesitas atau sangat kegemukan dan biasanya diketahui DM setelah usia 30 tahun. Kegemukan atau obesitas salah satu faktor penyebab

penyakit DM. Dalam pengobatan penderita DM, selain obat-obatan anti diabetes, perlu ditunjang dengan terapi diet untuk menurunkan kadar gula darah serta mencegah komplikasi-komplikasi yang lain (ADA, 2010).

Pada kondisi DM tipe II, insulin masih cukup untuk mencegah terjadinya benda-benda keton sehingga jarang dijumpai ketosis. Secara patofisiologi, DM tipe II disebabkan karena dua hal yaitu (1) penurunan respon jaringan perifer terhadap insulin, peristiwa tersebut dinamakan resistensi insulin, dan (2) Penurunan kemampuan sel  $\beta$  pankreas untuk mensekresi insulin sebagai respon terhadap beban glukosa. Sebagai kompensasi, sel  $\beta$  pankreas merespon dengan mensekresi insulin lebih banyak sehingga kadar insulin meningkat (hiperinsulinemia).

Konsentrasi insulin yang tinggi mengakibatkan reseptor insulin berupaya melakukan pengaturan sendiri (*self regulation*) dengan menurunkan jumlah reseptor atau *down regulation*. Hal ini membawa dampak pada penurunan respon reseptornya dan lebih lanjut mengakibatkan terjadinya resistensi insulin. Di lain pihak, kondisi hiperinsulinemia juga dapat mengakibatkan desensitisasi reseptor insulin pada tahap postreseptor, yaitu penurunan aktivasi *kinase reseptor*, translokasi *glucose transporter* dan aktivasi *glycogen synthase*. Kejadian ini mengakibatkan terjadinya resistensi insulin. Pada resistensi insulin, terjadi peningkatan produksi glukosa dan penurunan penggunaan glukosa sehingga mengakibatkan peningkatan kadar gula

darah (hiperglikemik). Seiring dengan kejadian tersebut, sel  $\beta$  pankreas mengalami adaptasi sehingga responnya untuk mensekresi insulin menjadi kurang sensitif, dan pada akhirnya membawa akibat pada defisiensi insulin (Unger & Foster, 1992; Lawrence, 1994; Kahn, 1995).

### 3) Diabetes tipe lain

Diabetes yang disebabkan karena adanya malnutrisi disertai kekurangan protein yang nyata. Sering ditemukan di daerah tropis dan negara berkembang (Suyono, 2014).

### 4) Diabetes gestasional

Diabetes tipe ini terjadi saat kehamilan. Faktor resiko Diabetes gestasional antara lain : usia, etnik, obesitas, multiparitas, riwayat keluarga, dan riwayat gestasional terdahulu. Terjadi karena peningkatan sekresi berbagai hormon yang mempunyai efek metabolik terhadap toleransi glukosa (Price & Wilson, 1995).

## C. Komplikasi

Pada DM yang tidak terkontrol dapat terjadi komplikasi metabolik akut maupun komplikasi vaskuler kronik, baik mikroangiopati maupun makroangiopati (Powers, 2008).

Komplikasi kronik yang dapat terjadi akibat DM yang tidak terkontrol antara lain:

1) Kerusakan ginjal (Nefropati). Ginjal manusia terdiri dari dua juta nefron dan berjuta-juta pembuluh darah kecil yang disebut kapiler. Kapiler ini berfungsi sebagai saringan darah. Bahan yang tidak berguna bagi tubuh

akan dibuang ke urin atau kencing. Ginjal bekerja selama 24 jam sehari untuk membersihkan darah dari racun yang masuk ke dan yang dibentuk oleh tubuh. Bila ada nefropati atau kerusakan ginjal, racun tidak dapat dikeluarkan, sedangkan protein yang seharusnya dipertahankan ginjal bocor ke luar. Semakin lama seseorang terkena diabetes dan makin lama terkena tekanan darah tinggi, maka penderita makin mudah mengalami kerusakan ginjal. Gangguan ginjal pada penderita diabetes juga terkait dengan neuropathy atau kerusakan saraf (Tapp *et al.*, 2003).

- 2) Kerusakan mata (Retinopati). Diabetes Melitus bisa merusak mata penderitanya dan menjadi penyebab utama kebutaan. Ada tiga penyakit utama pada mata yang disebabkan oleh diabetes, yaitu: retinopati, retina mendapatkan makanan dari banyak pembuluh darah kapiler yang sangat kecil. Glukosa darah yang tinggi bisa merusak pembuluh darah retina; katarak, lensa yang biasanya jernih bening dan transparan menjadi keruh sehingga menghambat masuknya sinar dan makin diperparah dengan adanya glukosa darah yang tinggi; dan glaukoma, terjadi peningkatan tekanan dalam bola mata sehingga merusak saraf mata (Tapp *et al.*, 2003).
- 3) Penyakit pembuluh darah perifer. Kerusakan pembuluh darah di perifer atau ditangan dan kaki, yang dinamakan *Peripheral Vascular Disease* (PVD), dapat terjadi lebih dini dan prosesnya lebih cepat pada penderita Diabetes Melitus dibandingkan dengan yang bukan penderita (Ndraha, 2014).

- 4) Gangguan pada hepar. Hepar bisa terganggu akibat Diabetes Melitus. Dibandingkan orang normal, penderita diabetes lebih mudah terserang infeksi virus hepatitis B atau hepatitis. Hepatitis kronis dan sirosis hepar (*liver cirrhosis*) juga mudah terjadi karena infeksi atau radang hepar yang lama atau berulang. Gangguan hepar yang sering ditemukan pada penderita diabetes adalah perlemakan hepar non alkoholik, biasanya (hampir 50%) pada penderita diabetes tipe 2 dan gemuk (Ndraha, 2014).
- 5) Infeksi. Glukosa darah yang tinggi mengganggu fungsi kekebalan tubuh dalam menghadapi masuknya virus atau kuman sehingga penderita diabetes mudah terkena infeksi. Tempat yang mudah mengalami infeksi adalah mulut, gusi, paru-paru, kulit, kaki, kandung kemih dan alat kelamin. Kadar glukosa darah yang tinggi juga merusak system saraf sehingga mengurangi kepekaan penderita terhadap adanya infeksi (Ndraha, 2014).

#### **D. Penatalaksanaan**

Diabetes Melitus tipe 2 memerlukan terapi agresif untuk mencapai kendali glikemik dan kendali faktor risiko kardiovaskular. Dalam Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan DM tipe 2 di Indonesia 2011, penatalaksanaan dan pengelolaan DM dititik beratkan pada 4 pilar penatalaksanaan DM, yaitu: edukasi, terapi gizi medis, latihan jasmani dan intervensi farmakologis (PERKENI, 2011).

### 1) Edukasi

Tim kesehatan mendampingi pasien dalam perubahan perilaku sehat yang memerlukan partisipasi aktif dari pasien dan keluarga pasien. Upaya edukasi dilakukan secara komprehensif dan berupaya meningkatkan motivasi pasien untuk memiliki perilaku sehat (Piette, 2003; PERKENI, 2011).

### 2) Terapi Gizi Medis

Prinsip pengaturan makan pada penyandang diabetes yaitu makanan yang seimbang, sesuai dengan kebutuhan kalori masing-masing individu, dengan memperhatikan keteraturan jadwal makan, jenis dan jumlah makanan. Komposisi makanan yang dianjurkan terdiri dari karbohidrat 45%-65%, lemak 20%-25%, protein 10%-20%, Natrium kurang dari 3 gr, dan diet cukup serat sekitar 25 gr/hari (PERKENI, 2011).

### 3) Latihan Jasmani

Latihan jasmani secara teratur 3-4 kali seminggu, masing-masing selama 30 menit. Latihan jasmani dianjurkan yang bersifat aerobik seperti berjalan santai, jogging, dan bersepeda. Latihan jasmani selain untuk menjaga kebugaran juga dapat menurunkan berat badan dan meningkatkan sensitifitas insulin (PERKENI, 2011).



#### 4) Intervensi Farmakologis

Terapi farmakologis diberikan bersama dengan 3 pilar penatalaksanaan lainnya yang terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan (PERKENI, 2011). Obat yang saat ini ada antara lain:

##### a) OBAT HIPOGLIKEMIK ORAL (OHO).

- i. Pemicu sekresi insulin: Sulfonilurea, Glinid.
- ii. Peningkat sensitivitas insulin: Biguanid, Tiazolidindion.
- iii. Penghambat gluconeogenesis: Biguanid (Metformin).
- iv. Penghambat glukosidase alfa : Acarbose (Ndraha, 2014).

##### b) OBAT SUNTIKAN

- i. Insulin kerja cepat.
- ii. Insulin kerja pendek.
- iii. Insulin kerja menengah.
- iv. Insulin kerja panjang.
- v. Insulin campuran tetap

Dengan memahami 4 pilar tata laksana DM tipe 2 ini, maka dapat dipahami bahwa yang menjadi dasar utama terapi adalah gaya hidup sehat (GHS). Semua pengobatan DM tipe 2 diawali dengan GHS yang terdiri dari edukasi yang terus menerus, mengikuti petunjuk pengaturan makan secara konsisten, dan melakukan latihan jasmani secara teratur. Sebagian penderita DM tipe 2 dapat terkendali kadar glukosa darahnya dengan menjalankan GHS ini. Bila dengan GHS glukosa darah belum terkendali, maka diberikan monoterapi OHO (Ndraha, 2014).

Pilar tata laksana DM yang keempat, yaitu intervensi farmakologis, mempunyai kekurangan yaitu harganya relatif mahal dan menimbulkan efek samping, oleh karena itu perlu dicari strategi baru dalam penanganan masalah DM di Indonesia (PERKENI, 2011). Misalnya dengan memanfaatkan keanekaragaman hayati Indonesia yang masih belum banyak diteliti dan diketahui.

## **2. Daun kersen (*Muntingia calabura L.*)**

### **a. Morfologi**

Kersen merupakan tanaman buah tropis yang mudah dijumpai dan termasuk dalam famili *Elaeocarpaceae*. Kersen berkhasiat sebagai antioksidan, obat sakit kuning, memelihara kesehatan hepar dan ginjal, mencegah kanker, dan meningkatkan kebugaran tubuh (Sentra IPTEK net, 2005).

Deskripsi tanaman kersen berperawakan pohon kecil yang selalu hijau, tingginya 3-12 meter (m), percabangannya mendatar, menggantung ke arah ujung, berbulu halus-halus, daunnya tunggal, berbentuk bulat telur sampai berbentuk lanset, berukuran (4-14) cm x (1-4) cm, dengan pangkal lembaran daun yang nyata tidak simetris, tepi daun bergerigi, lembaran daun bagian bawah berbulu kelabu. Bunga-bunga [(1-3-5) kuntum] terletak pada satu berkas yang letaknya supra-aksilar dari daun, bersifat hermafrodit. Buahnya bertipe buah buni, berwarna merah kusam, berdiameter 15 mm, berisi beberapa ribu biji yang kecil, terkubur dalam daging buah yang lembut (Sentra IPTEK net, 2005).



Gambar 1. Kersen (Pranitasari, 2009).

#### **b. Manfaat**

Daun kersen mengandung kelompok senyawa atau lignan antara lain flavonoid, tannin, triterpene, saponin, dan polifenol yang menunjukkan aktivitas antioksidatif (Zakaria *et al.*, 2007). Secara kualitatif diketahui bahwa senyawa yang dominan dalam daun kersen adalah flavonoid (Zakaria *et al.*, 2007).

Aktivitas antioksidatif daun kersen (*Muntingia calabura L.*) melalui mekanisme sebagai berikut:

- 1) Pengikatan radikal bebas
- 2) Dekomposisi peroksida lipid
- 3) Pengikatan katalis ion logam transisi
- 4) Pencegahan inisiasi dan berlanjutnya kerusakan rantai hydrogen (Zakaria *et al.*, 2007).

### c. Taksonomi

Taksonomi *Muntingia calabura L.* adalah sebagai berikut :

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Subkingdom	: <i>Tracheobionta</i>
Superdivisi	: <i>Spermatophyta</i>
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Ordo	: <i>Malvales</i>
Famili	: <i>Muntingiaceae</i>
Genus	: <i>Muntingia L.</i>
Spesies	: <i>Muntingia calabura L.</i>

### 3. Stress oksidatif

Pertahanan antioksidan dan sistem perbaikan seluler pada penderita Diabetes Melitus akan terangsang sebagai respons tantangan oksidatif. Sumber stres oksidatif yang terjadi berasal dari peningkatan produksi radikal bebas akibat autooksidasi glukosa, penurunan konsentrasi antioksidan berat molekul rendah di jaringan, dan gangguan aktivitas pertahanan antioksidan enzimatik. Stres oksidatif juga memiliki kontribusi pada perburukan dan perkembangan kejadian komplikasi (Nuttal *et al.*, 1999; Kowluru *et al.*, 2001).

Stres oksidatif didefinisikan sebagai kondisi ketidakseimbangan produksi ROS dan status antioksidan endogenus (Barcelo *et al.*, 2006). Kondisi demikian merupakan komorbiditas obesitas, Diabetes Melitus, serta

gangguan fungsi ginjal (Sharma *et al.*, 2007). Jika produksi radikal bebas melebihi dari kemampuan antioksidan intrasel untuk menetralkannya maka kelebihan radikal bebas sangat potensial menyebabkan kerusakan sel. Sering kali kerusakan ini disebut sebagai kerusakan oksidatif, yaitu kerusakan biomolekul penyusun sel yang disebabkan oleh reaksinya dengan radikal bebas.

Kerusakan oksidatif yang diakibatkan oleh radikal bebas berimplikasi pada berbagai kondisi patologis, yaitu kerusakan sel, jaringan, dan organ seperti hepar, ginjal, jantung baik pada manusia maupun hewan (Kevin *et al.*, 2006). Sel hepar merupakan jaringan utama yang menjadi sasaran dari peningkatan konsentrasi radikal bebas, karena hepar merupakan tempat terjadinya proses metabolisme senyawa xenobiotik (Ernawati, 2006). Untuk mencegah kerusakan oksidatif lebih lanjut akibat radikal bebas ini diperlukan antioksidan tambahan dari luar .

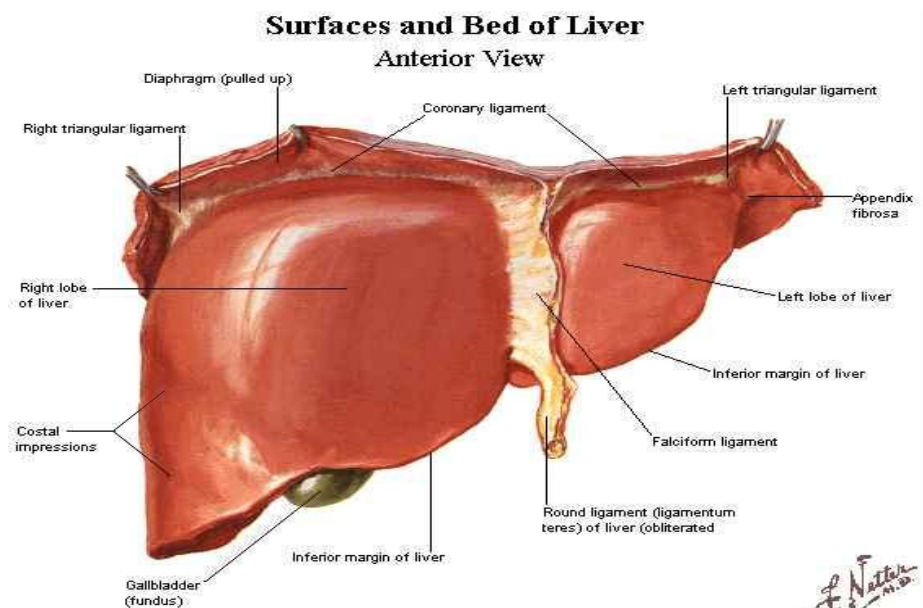
Stress oksidatif juga menyebabkan kerusakan di pankreas pasien DM dengan bentuk utama berupa apoptosis (kematian sel pankreas) baik pada DM tipe 1 maupun DM tipe 2. Paparan kronik diet dengan kadar glukosa tinggi dan lemak bebas menyebabkan glukotoksik yang mengakibatkan disfungsi sel dan memicu apoptosis pada DM tipe 2 melalui stress retikulum endoplasma tanpa melibatkan jalur NO dan NF- $\kappa$ B (Clare *et al.*, 2003; Hruban & Wilentz, 2005). Pada pulau Langerhans pankreas pasien DM tipe 2, ditemukan deposit amiloid yang berasal dari islet amyloid peptide protein (IAPP), disebut juga amilin. Peptida tersebut menyebabkan

terjadinya apoptosis pada sel  $\beta$ , terutama jika dalam bentuk IAPP oligomer kecil. Oligomer IAPP dalam bentuk besar bersifat inert (Butler *et al.*, 2003).

#### 4. Hepar

##### a. Anatomi hepar

Hepar merupakan kelenjar yang terbesar dalam tubuh manusia. Hepar pada manusia terletak pada bagian atas cavum abdominis, di bawah diafragma, di kedua sisi kuadran atas, yang sebagian besar terdapat pada sebelah kanan. Beratnya 1200 – 1600 gram. Permukaan atas terletak bersentuhan di bawah diafragma, permukaan bawah terletak bersentuhan di atas organ-organ abdomen.



Gambar 2. Anatomi hepar (Netter, 2014)

Hepar difiksasi secara erat oleh tekanan intraabdominal dan dibungkus oleh peritoneum kecuali di daerah posterior superior yang berdekatan dengan v.cava inferior dan mengadakan kontak langsung

dengan diafragma. Bagian yang tidak diliputi oleh peritoneum disebut *bare area*. Terdapat refleksi peritoneum dari dinding abdomen anterior, diafragma dan organ organ abdomen ke hepar berupa ligamen. Macam-macam ligamen pada hepar:

- 1) Ligamentum falciformis : menghubungkan hepar ke dinding anterior abdomen dan terletak di antara umbilicus dan diafragma.
- 2) Ligamentum teres hepatis = *round ligament* : merupakan bagian bawah lig. falciformis ; merupakan sisa-sisa peninggalan v. umbilicalis yang telah menetap.
- 3) Ligamentum gastrohepatica dan ligamentum hepatoduodenalis : merupakan bagian dari omentum minus yg terbentang dari curvatura minor lambung dan duodenum sebelah proksimal ke hepar. Di dalam ligamentum ini terdapat Aa.hepatica, v.porta dan duct.choledocus communis. Ligamen hepatoduodenale turut membentuk tepi anterior dari Foramen Wislow.
- 4) Ligamentum coronaria anterior kiri–kanan dan lig. coronaria posterior kiri-kanan : merupakan refleksi peritoneum terbentang dari diafragma ke hepar.
- 5) Ligamentum triangularis kiri-kanan : merupakan fusi dari ligamentum coronaria anterior dan posterior dan tepi lateral kiri kanan dari hepar.

Secara anatomis, organ hepar tereletak di hipocondrium kanan dan epigastrium, dan melebar ke hipokondrium kiri. Hepar dikelilingi

oleh cavum toraks dan bahkan pada orang normal tidak dapat dipalpasi (bila teraba berarti ada pembesaran hepar). Permukaan lobus kanan dpt mencapai sela iga 4/5 tepat di bawah aerola mammae. Lig falciformis membagi hepar secara *topografis* bukan secara anatomis yaitu lobus kanan yang besar dan lobus kiri (Genneser, 1994).

### **b. Fungsi Hepar**

Hepar merupakan pusat dari metabolisme seluruh tubuh, merupakan sumber energi tubuh sebanyak 20% serta menggunakan 20 – 25% oksigen darah. Ada beberapa fungsi hepar, yaitu (Gartner *et al.*, 2011) :

- 1) Fungsi hepar sebagai metabolisme karbohidrat.
- 2) Fungsi hepar sebagai metabolisme lemak.
- 3) Fungsi hepar sebagai metabolisme protein.
- 4) Fungsi hepar sehubungan dengan pembekuan darah.
- 5) Fungsi hepar sebagai metabolisme vitamin.
- 6) Fungsi hepar sebagai detoksikasi.
- 7) Fungsi hepar sebagai fagositosis dan imunitas.
- 8) Fungsi hemodinamik.

### **c. Perlemakan Hepar Non Alkoholik**

Diabetes Melitus menyebabkan lebih dari 20% kasus perlemakan hepar non-alkoholik (Mittal, 2008). Kerusakan hepar biasanya ditandai dengan peningkatan kadar *Serum Glutamate Oxaloacetate Transaminase* (SGOT) dan *Serum Glutamate Pyruvic Transaminase* (SGPT), namun



hanya SGPT yang spesifik. SGOT selain dihepar juga terdapat pada miokardium, otot rangka, otak, dan ginjal (Sugondo, 2006). SGPT merupakan yang paling dekat hubungannya dengan akumulasi lemak hepar. Peningkatan konsentrasi SGPT dianggap sebagai akibat kerusakan hepatosit pada perlemakan hepar (Talwar *et al.*, 2006; Widjaya, 2010). Walaupun SGPT lebih khas untuk penyakit hati dibandingkan SGOT, tetapi kedua enzim ini sering digunakan bersama-sama untuk pemeriksaan kelainan hati (Syahrizal, 2008).

Adanya kadar lemak yang berlebihan dalam tubuh seperti obesitas, hipertrigliserida, dan Diabetes Melitus akan menyebabkan penimbunan lemak dalam jaringan hepar sehingga terjadi perlemakan hepar (Hasan, 2006). Kerusakan hepar akibat paparan radikal reaktif pada penderita DM dapat dicegah oleh senyawa antioksidan (Tomasi *et al.*, 2003; Winarsi, 2007).

Gangguan metabolisme lipid pada Diabetes Melitus menyebabkan adanya kelainan pada sel-sel hepar. Patogenesis kelainan pada sel hepar ini muncul karena adanya resistensi insulin yang dihasilkan oleh lipolisis. Lipolisis ini akan meningkatkan sirkulasi asam lemak bebas yang kemudian diambil oleh hepar. Asam lemak di hepar ini akan menyebabkan pembentukan radikal bebas yang menyebabkan peroksidasi lipid (Tolman *et al.*, 2006).

Perlemakan hepar pada Diabetes Melitus juga berhubungan dengan ketosis yang terjadi akibat tidak adanya insulin yang

menyebabkan transport glukosa ke dalam sel, sehingga karbohidrat yang harusnya dimetabolisme dan disimpan dalam bentuk glikogen di hepar akan dimetabolisme menjadi lemak. Faktor hormonal juga terlibat, diantaranya peningkatan sekresi glukokortikoid oleh korteks adrenal, peningkatan sekresi glukagon oleh pankreas, dan penurunan sekresi insulin oleh pankreas akan meningkatkan pengeluaran asam lemak dari jaringan lemak yang akan menyebabkan asam lemak tersedia dalam jumlah yang sangat besar di sel jaringan perifer untuk digunakan sebagai energi dan di sel hati (Guyton & Hall, 2012).

Diabetes Melitus tipe 2 mempunyai hubungan erat dengan perlemakan hepar non alkoholik, karena frekuensi obesitas cukup tinggi pada Diabetes Melitus tipe 2. Menurut Soemarto dan Djanas (2004) mekanisme perlemakan hepar pada Diabetes Melitus disebabkan karena kekurangan insulin dan kelebihan glukagon. Hal ini meningkatkan lipolisis dan menghambat ambilan glukosa, sehingga terjadi peningkatan sintesis trigliserida oleh jaringan adiposa. Akibatnya terjadi peningkatan transportasi asam lemak bebas atau FFA (*Free Fatty Acid*) ke hepar, sehingga trigliserida tertimbun dalam sel hepar dan terjadilah steatosis makrovesikular.

Resistensi insulin, stres oksidatif dan inflamasi dipercaya memainkan peran pada patogenesis dan progresi NAFLD. Hipotesis 'multi-hit' (yang dulunya disebut sebagai 'two-hit') telah digunakan dalam menjelaskan patogenesis NAFLD (Kim *et al.*, 2001; Clark *et al.*, 2002).

NAFLD dianggap merepresentasikan komponen hepatic dari sindroma metabolik berupa obesitas, hiperinsulinemia, resistensi insulin, diabetes, hipertrigliserida dan hipertensi. Diabetes tipe 2 merupakan komponen utama dari sindroma metabolik dan berkaitan dengan obesitas maupun NAFLD (Adams, 2007; Amarapurkar *et al.*, 2007; Bellentani & Marino, 2009). Resistensi insulin menyebabkan meningkatnya asam lemak bebas yang diabsorpsi oleh hati, menghasilkan keadaan steatosis sebagai Hit pertama (first hit). Hal tersebut dilanjutkan dengan berbagai interaksi kompleks (multiple second hit) yang melibatkan sel hati, sel stelata, sel adiposa, sel kupfer, mediator-mediator inflamasi dan reactive oxygen species yang dapat menyebabkan inflamasi (NASH) atau berlanjut sirosis. Resistensi insulin menginisiasi hit pertama. Keadaan resistensi insulin menyebabkan sel adiposa dan sel otot cenderung mengoksidasi lipid, yang menyebabkan pelepasan asam lemak bebas. Asam lemak lalu diabsorpsi oleh hati, menghasilkan keadaan steatosis. Asam lemak bebas di dalam hati dapat terikat dengan trigliserida atau mengalami oksidasi di mitokondria, peroksisom atau mikrosom (Clark *et al.*, 2002).

Bertambahnya asam lemak bebas di dalam hati akan menimbulkan peningkatan oksidasi dan edterifikasi lemak. Proses ini terfokus di mitokondria sel hati sehingga pada akhirnya akan mengakibatkan kerusakan mitokondria itu sendiri. Inilah yang disebut sebagai hit kedua. Peningkatan stress oksidatif sendiri dapat juga terjadi karena resistensi insulin, peningkatan konsentrasi endotoksin di hati, peningkatan aktivitas

un-coupling protein mitokondria, peningkatan aktivitas sitokrom P-450 2E1, peningkatan cadangan besi dan menurunnya aktivitas antioksidan. Ketika stress oksidatif yang terjadi di hati melebihi kemampuan perlawanan anti oksidan, maka aktivasi sel stelata dan sitokin pro inflamasi akan berlanjut dengan inflamasi progresif, pembengkakan hepatosit dan kematian sel, pembentukan badan Mallory, serta fibrosis (Hasan, 2006).

Gambaran histologi hepar pada penderita perlemakan hepar non alkoholik terdiri dari berbagai tingkatan histologis, dimulai dari steatosis sederhana (tanpa inflamasi dan fibrosis), steatosis dengan inflamasi dengan atau tanpa fibrosis (non-alcoholic steatohepatitis-NASH) dan dapat berlangsung menjadi sirosis (Bellentani & Marino, 2009). Produk-produk hasil oksidasi sifatnya berbahaya dan dapat menyebabkan cedera pada hati yang selanjutnya dapat berlanjut menjadi fibrosis (Bellentani *et al.*, 2010).

Tes yang lazim dilakukan untuk mengetahui adanya kerusakan hepar yaitu berdasarkan adanya kebocoran zat-zat tertentu dari sel hepar kedalam peredaran darah dan sebagian besar dari tes ini dengan mengukur aktivitas enzim dalam serum atau plasma. Aktivitas enzim yang dilakukan adalah aktivitas transferase seperti *aminotransferase aspartat* (AST) atau SGOT dan *aminotransferase alanine* (ALT) atau SGPT (Sulaiman, 1997).

#### d. Penilaian Fungsi Hepar

Hepar merupakan pusat metabolisme tubuh dengan kapasitas cadangan yang besar, karena itu kerusakan sel hepar secara klinis baru dapat diketahui jika sudah lanjut. Kerusakan pada sel hepar yang sedang berlangsung dapat diketahui dengan mengukur parameter fungsi berupa zat dalam peredaran darah yang dibentuk oleh sel hepar yang rusak atau mengalami nekrosis. Pemeriksaan enzim seringkali menjadi satu-satunya petunjuk adanya penyakit hepar (Widmann, 1995). Enzim adalah protein dan senyawa organik yang dihasilkan oleh sel hidup dan merupakan katalisator biologis yang mempercepat reaksi kimia di dalam sel hidup. Enzim umumnya terdapat di dalam sel dan bisa berada dalam struktur yang spesifik seperti organel, mitokondria atau di dalam sitosol. Walaupun terdapat keseimbangan antara penghancuran dan pembentukan enzim, akan selalu terdapat sedikit enzim yang keluar ke ruangan ekstraselular. Kerusakan sel atau peningkatan permeabilitas membran sel akan menyebabkan enzim banyak keluar ke ruang ekstraselular dan dapat digunakan sebagai sarana untuk membuat diagnosis (Akbar, 2006).

Pemeriksaan enzim dapat dibagi dalam beberapa bagian :

- 1) Enzim yang berhubungan dengan kerusakan sel yaitu SGOT, SGPT, *glutamate dehydrogenase* (GLDH), dan *laktat dehidrogenase* (LDH).

- 2) Enzim yang berhubungan dengan kolestasis seperti *gamma glutamil transferase* (GGT) dan alkalifosfatase.
- 3) Enzim yang berhubungan dengan kapasitas sintesis hepar misalnya kolinesterase (Akbar,2006).

SGPT (*Serum Glutamat Piruvate Transaminase*) atau nama lain dari alanin aminotransferase (ALT) adalah suatu enzim golongan transferase yang mengkatalisis pemindahan reversible sebuah gugus amino dari alajin ke  $\alpha$ -ketoglutarate untuk membentuk glutamat dan piruvat, dengan piridoksal fosfat sebagai kofaktor. Reaksi ini memindahkan nitrogen ke dalam senyawa-senyawa lain untuk ekskresi atau inkorporasi. SGPT dapat ditemukan dalam serum dan jaringan-jaringan tubuh, terutama pada hepar (Dorland, 2002). Bila jaringan tersebut mengalami kerusakan yang akut, kadarnya dalam serum meningkat. Diduga hal ini disebabkan karena bebasnya enzim intraseluler dari sel-sel yang rusak ke dalam sirkulasi. Kadar yang sangat meningkat terdapat nekrosis hepatoseluler atau infark miokard (Hadi, 1995).

SGOT (*Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase*) atau nama lain dari Enzim aspartat aminotransferase (AST) merupakan enzim mitokondria yang berfungsi mengkatalisis pemindahan bolak-balik gugus amino dari asam aspartat ke asam  $\alpha$ -oksaloasetat membentuk asam glutamat dan oksaloasetat (Price & Wilson, 1995). Kenaikan aktivitas enzim pencernaan di dalam serum dapat terjadi karena kerusakan sel-sel

yang membuatnya. Kerusakan tersebut bersifat akut (Gaze, 2007). Keadaan tersebut dapat terjadi pada berbagai radang dari kelenjar yang menghasilkannya (Sadikin, 2002). Menurut Kusumawati (2004) kadar normal SGOT adalah 30,2-45,7 IU/L sedangkan kadar normal SGPT untuk tikus antara 17,5-30,2 IU/L.

## 5. Metformin

Metformin menurunkan glukosa darah melalui pengaruhnya terhadap kerja insulin pada tingkat seluler, distal reseptor insulin, dan menurunkan produksi glukosa hepar. Metformin merupakan pilihan utama untuk penderita diabetes gemuk, disertai dislipidemia, dan disertai resistensi insulin (Sugondo, 2006).

Sebagai salah satu obat hipoglikemik oral, metformin mempunyai beberapa efek terapi antara lain menurunkan kadar glukosa darah melalui penghambatan produksi glukosa hepar dan menurunkan resistensi insulin khususnya di hepar dan otot. Metformin tidak meningkatkan kadar insulin plasma. Metformin menurunkan absorpsi glukosa di usus dan meningkatkan sensitivitas insulin melalui efek peningkatan ambilan glukosa di perifer (Marić, 2010).

Metformin terbukti dapat menurunkan berat badan, memperbaiki sensitivitas insulin, dan mengurangi lemak visceral (Reinehr *et al.*, 2004). Pada penderita perlemakan hepar (*fatty liver*), didapatkan perbaikan dengan penggunaan Metformin (Tock *et al.*, 2010).

Pedoman tatalaksana Diabetes Melitus tipe 2 yang terbaru dari *American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD)* dan *American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology (AAACE/ACE)* merekomendasikan pemberian metformin sebagai monoterapi lini pertama. Rekomendasi ini terutama berdasarkan efek metformin dalam menurunkan kadar glukosa darah, harga relatif murah, efek samping lebih minimal dan tidak meningkatkan berat badan (Rodbard *et al.*, 2009, PERKENI, 2011).

## 6. Flavanoid

Flavanoid merupakan salah satu kelompok senyawa metabolit sekunder yang paling banyak ditemukan di dalam jaringan tanaman (Rajalakshmi & Narasimhan, 1985). Quercetin dikategorikan sebagai flavonol, salah satu dari enam *subclass* senyawa flavonoid (Williamson & Manach, 2005).

Penelitian pada hewan menunjukkan antioksidan *quercetin* mampu memberikan efek perlindungan pada otak, jantung, dan jaringan lain terhadap cedera iskemia-reperfusi, senyawa beracun, dan faktor-faktor lain yang dapat menyebabkan stres oksidatif (Skaper *et al.*, 1997).

Diabetes yang diinduksi *quercetin* telah dilaporkan untuk menurunkan glukosa plasma, menormalkan tes toleransi glukosa, menjaga integritas sel  $\beta$  pankreas dan fungsi, dan membantu melindungi



terhadap penurunan diabetes yang diinduksi dalam kognisi, mood, dan fungsi ginjal pada model tikus diabetes (Youl *et al.*, 2010).

Penelitian yang dilakukan oleh Ramdhani (2008) menunjukkan bahwa tikus DM yang diinduksi aloksan dan diberikan ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura L.*) mengalami penurunan kadar glukosa darah. Penurunan kadar glukosa darah tersebut diduga terjadi karena ekstrak etanol daun kersen mengandung flavonoid yang bersifat antioksidan, sehingga dapat menghambat kerusakan sel-sel  $\beta$  pulau Langerhans di pankreas secara terus menerus akibat penyuntikan aloksan. Sel-sel  $\beta$  pulau-pulau Langerhans di pankreas akan beregenerasi dan mensekresikan insulin kembali ke dalam darah. Selain itu, flavonoid juga diduga dapat mengembalikan sensitivitas reseptor insulin pada sel. Kondisi tersebut menyebabkan penurunan kadar glukosa darah tikus.

## 7. Streptozotocin

*Streptozotocin* (STZ) atau 2-deoksi-2-[3-(metil-3-nitrosoureido)-D-gluko piranose] diperoleh dari *Streptomyces achromogenes* yang dapat digunakan untuk menginduksi baik DM tipe 1 maupun tipe 2 pada hewan uji (Arulmozhi *et al.*, 2004).

*Streptozotocin* masuk ke sel  $\beta$  pankreas melalui *glucose transporter* (GLUT-2) dan akan menyebabkan *alkilasi deoxyribonucleic acid* (DNA) sehingga terjadi kerusakan DNA. Kerusakan DNA tersebut nantinya akan mengaktifkan *poly adenosine diphosphate* (ADP)-*ribosylation*. Proses ini akan mengakibatkan penghabisan *nicotinamide*

*adenine dinucleotide* (NAD<sup>+</sup>) seluler, lebih lanjut akan terjadi pengurangan *adenosine triphosphate* (ATP) dan akhirnya akan menghambat sekresi dan sintesis insulin. Produksi ATP mitokondria yang terbatas selanjutnya mengakibatkan pengurangan secara drastis nukleotida sel  $\beta$  pancreas (Szkudelski, 2001).

Selain itu, *streptozotocin* merupakan donor *nitric oxide* (NO) yang juga mempunyai kontribusi terhadap kerusakan sel  $\beta$  pankreas melalui peningkatan aktivitas *guanilil siklase* dan pembentukan *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP). *Nitric oxide* dihasilkan sewaktu *streptozotocin* mengalami metabolisme dalam sel (Lenzen, 2008).

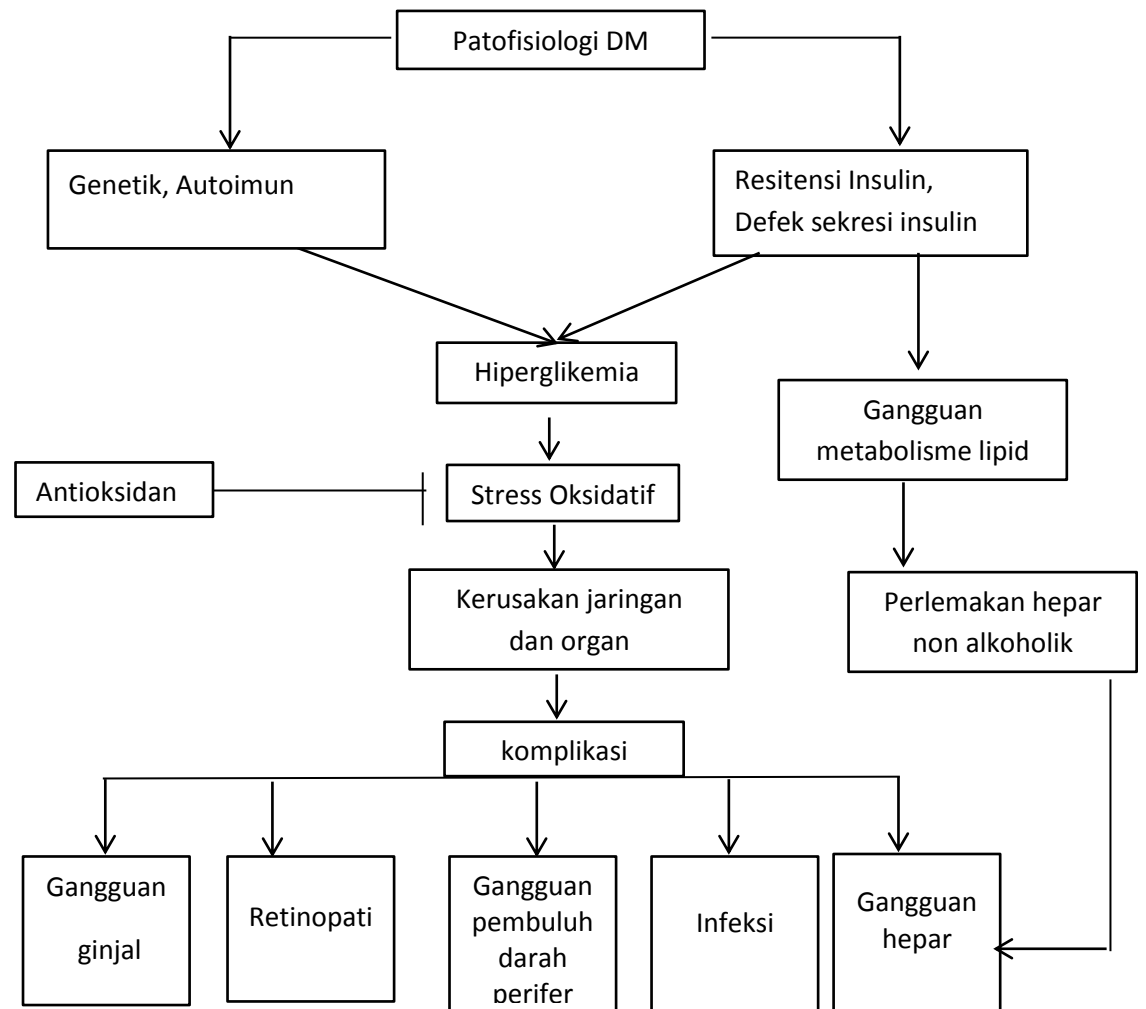
## 8. Nicotinamide (NA)

*Nicotinamide*, piridin-3-karboksamida, adalah vitamin B3 (*niacin*) derivat dengan kapasitas antioksidan yang mengurangi tindakan sitotoksik STZ (Szkudelski, 2012). *Nicotinamide* (NA) adalah penangkap radikal bebas oksigen dan NO, serta menyediakan NAD<sup>+</sup>. NA juga meningkatkan regenerasi dan pulau pertumbuhan sel  $\beta$ -sel dan menghambat apoptosis (Pandya *et al.*, 2010). Pemberian NA sebelum pemberian STZ tidak berpengaruh pada metilasi DNA dalam organ-organ lain kecuali dalam pankreas  $\beta$ -sel, yang mengurangi metilasi DNA (Bennett & Pegg, 1981). NA dilarutkan dalam saline normal (Ananda *et al.*, 2012).

Data dari literature menyimpulkan bahwa mekanisme proteksi *Nicotinamide* terhadap kerusakan sel beta pankreas yang

ditimbulkan oleh Streptozotocin, melalui 2 mekanisme, yaitu inhibisi PARP-1, dan peningkatan NAD<sup>+</sup>, dimana mekanisme lain kurang berperan (Szkudelski, 2012).

### E. Kerangka Teori

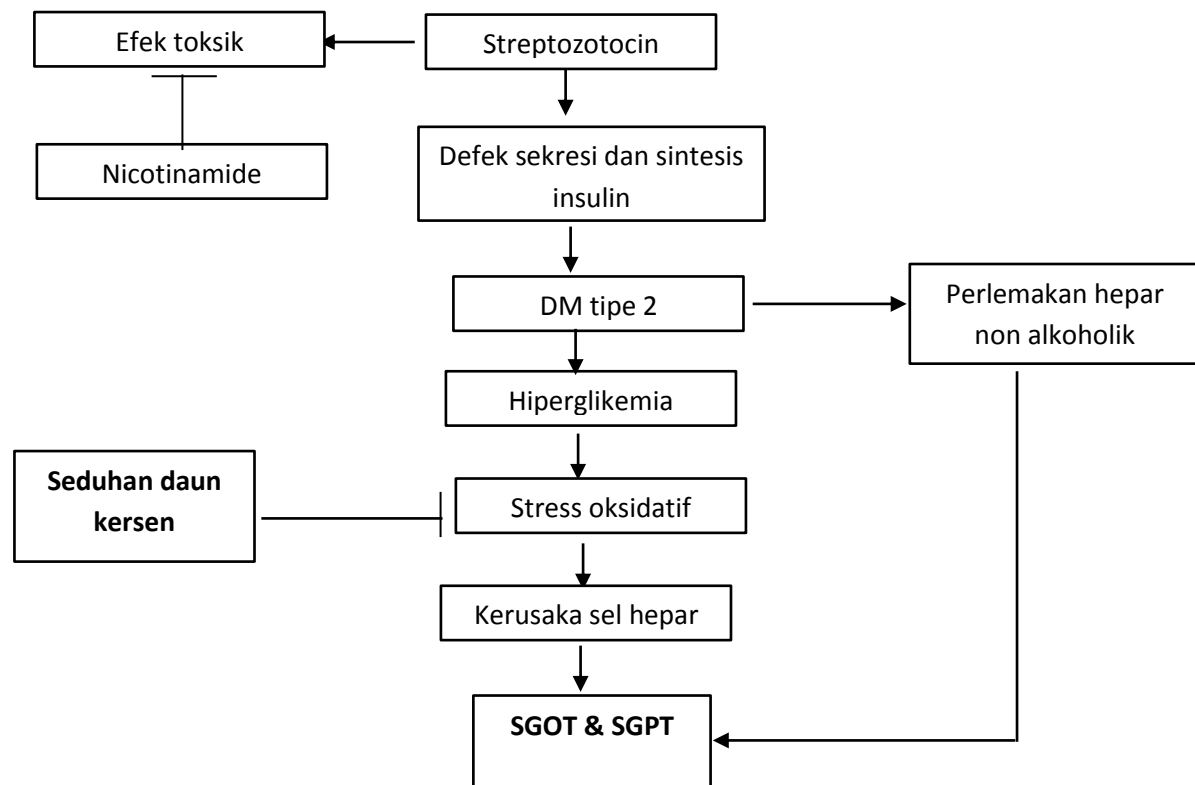


Ket : —→ :meningkatkan

—| : menghambat

Gambar 3. Kerangka Teori

### F. Kerangka Konsep



Ket : —→ :meningkatkan

—| : menghambat

Gambar 4. Kerangka Konsep

## G. Hipotesis

Hipotesis dari penelitian adalah :

1. Seduhan daun kersen (*Muntingia calabura L.*) efektif menurunkan kadar SGOT pada tikus Diabetes Melitus yang diinduksi Streptozotocin-nicotinamide (STZ-NA).
2. Seduhan daun kersen (*Muntingia calabura L.*) efektif menurunkan kadar SGPT pada tikus Diabetes Melitus yang diinduksi Streptozotocin-nicotinamide (STZ-NA).