

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Diabetes Melitus

a. Definisi

Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan keadaan hiperglikemia oleh karena terdapat kelainan pada ekskresi insulin, kerja insulin, atau keduanya (*American Diabetes Association (ADA)*, 2014). Jadi diabetes bisa meliputi keadaan yang mana tidak bisa menghasilkan hormon insulin atau bisa terjadi karena terdapat resistensi insulin dalam tubuh (WHO, 2016). Hormon insulin merupakan hormon yang diproduksi oleh kelenjar pankreas yang diperlukan untuk membawa glukosa dari darah menuju sel-sel dalam tubuh (Sherwood, 2014). Ketika insulin mengalami kelainan baik itu karena ekskresinya yang kurang, maupun kerja insulinnya yang kurang, glukosa dalam darah tidak mampu dibawa ke sel-sel tubuh menyebabkan kadar gula dalam darah tinggi yang biasa disebut dengan hiperglikemia. Kondisi hiperglikemia mampu menyebabkan kerusakan pada banyak jaringan tubuh dan akhirnya bisa menyebabkan berbagai macam komplikasi bahkan kematian dini (IDF, 2015).

c. Klasifikasi

Kondisi diabetes mellitus memiliki berbagai tipe berdasarkan kondisi pengidapnya saat terdiagnosis (ADA, 2014). Beberapa klasifikasi DM berdasarkan etiologinya yaitu:

1) Diabetes Mellitus tipe 1

Diabetes Mellitus tipe 1 menyumbang angka 5-10% dari semua jenis kasus DM (ADA, 2014). DM tipe 1 sebagian besar dianggap sebagai gangguan yang diderita oleh anak dan remaja, namun sekarang pendapat ini telah tidak berlaku kembali, onset maupun umur tidak lagi menjadi dasar menentukan diagnosis DM tipe 1 maupun tipe 2 (Leslie, 2010). Ciri khas DM tipe 1 adalah ketergantungan dengan insulin eksogen karena tipe DM ini tidak mampu memproduksi insulin sesuai kebutuhan tubuh yang disebut dengan *insulin dependent* diabetes mellitus (Atkinson, *et al.*, 2014).

Meskipun DM tipe 1 bisa didiagnosis di usia berapapun namun kebanyakan kasus kronis DM tipe 1 terjadi pada usia kanak-kanak sekitar 5-7 tahun atau usia yang mendekati pubertas (Harjutsalo, *et al.*, 2008). Insiden DM tipe 1 dulunya adalah penyakit yang jarang ditemukan namun sekarang DM tipe 1 sudah mengalami peningkatan seluruh belahan dunia (Dabelea, 2009). Peningkatan insiden ini tidak meningkat merata di semua

kelompok usia, peningkatan yang terlihat sangat signifikan pada usia kanak-kanak (Harjutsalo, *et al.*, 2008).

Diabetes Mellitus tipe 1 disebabkan oleh reaksi autoimun, dimana sistem pertahanan tubuh menyerang sel-sel beta penghasil insulin (IDF, 2015). Terdapatnya infiltrat inflamasi kronis yang mempengaruhi pankreas pada pengidap Diabetes Mellitus tipe 1 (Velt, 2011). Beberapa etiologi dari Diabetes Mellitus tipe 1 tidak diketahui etiologinya. Beberapa pasien ini memiliki insulinopenia yang permanen sehingga rentan terhadap ketoasidosis, namun tidak memiliki bukti tentang autoimunitas (ADA, 2014).

2) Diabetes Mellitus tipe 2

Untuk diabetes mellitus tipe 2 ini menyumbang angka 90-95% dari seluruh kasus diabetes. Jadi Diabetes Mellitus tipe 2 ini merupakan tipe penyakit diabetes yang sering dijumpai (ADA, 2014). Jika DM tipe 1 tadi disebut juga dengan *insulin dependent* Diabetes Mellitus, DM tipe 2 dikenal dengan *insulin-independent* Diabetes Mellitus. Penamaan ini dikarenakan pada DM tipe 2 terjadi resistensi pada insulin, pengidap DM tipe 2 tidak perlu menggunakan pengobatan dengan insulin eksogen untuk bisa bertahan hidup (ADA, 2014).

Meskipun belum terdapat penyebab pasti perkembangan penyakit diabetes mellitus tipe 2, ada beberapa faktor risiko penting perkembangan DM tipe 2 yaitu kelebihan berat badan, kurangnya

aktifitas fisik, dan gizi buruk (IDF, 2015). Sebagian orang dengan DM tipe 2 adalah orang dengan kelebihan berat badan atau obesitas dan ada teori yang menyebutkan bahwa obesitas mampu menurunkan resistensi insulin (ADA, 2014). DM tipe 2 sering baru terdiagnosis setelah bertahun-tahun mengidap DM karena hiperglikemia pada DM tipe 2 masih bisa ditoleransi dengan cara meningkatkan sekresi insulin pada pankreas. Oleh karena itu gejala klasik diabetes baru bisa ditemukan setelah penyakit sudah bertahun-tahun (ADA, 2014). Pada DM tipe 2 terjadinya resistensi pada insulin, ketika awal perkembangan resistensi insulin, insulin disekresi lebih banyak dari biasanya sehingga kadar glukosa darah tetap terkonsentrasi normal. Keadaan ini tidak bisa berlangsung lama, ketika resistensi semakin berkembang, insulin yang dibutuhkan semakin tinggi dan membuat kerja pankreas menjadi menurun (ADA, 2014).

3) Diabetes Mellitus tipe lain

a) Defek genetik fungsi sel beta

Beberapa bentuk diabetes yang terkait dengan cacat monogenetik dalam fungsi-sel b. Bentuk-bentuk diabetes sering ditandai dengan timbulnya hiperglikemia pada usia dini (umumnya sebelum usia 25 tahun). Mereka disebut sebagai diabetes kedewasaan-onset muda (*Mody*) dan ditandai dengan sekresi insulin terganggu dengan sedikit atau tidak ada cacat

dalam aksi insulin. DM tipe ini bersifat autosom dominan yang mana memiliki kelainan pada 6 lokus genetik kromosom yang berbeda telah diidentifikasi sampai saat ini (ADA, 2014).

Beberapa kromosom tadi yakni:

- Kromosom 12, *Hepatocyte Nuclear Factor - 1 α*
- Kromosom 7, *glukokinase*
- Kromosom 20, *Hepatocyte Nuclear Factor - 4 α*
- Kromosom 13, *insulin promoter factor*
- Kromosom 17, *Hepatocyte Nuclear Factor - 1 β*
- Kromosom 2, *Neuro D1*

b) Defek genetik kerja insulin

Terdapat penyebab tidak biasa penyakit DM yang dihasilkan dari kelainan genetik yang menyebabkan ketidak normalan kerja insulin (ADA, 2014). Kelainan metabolik ini berhubungan dengan mutasi dari reseptor insulin sehingga dapat menimbulkan hiperinsulinemia, hiperglikemia, bahkan bisa menimbulkan diabetes yang parah (ADA, 2014).

c) Penyakit eksokrin pankreas

Setiap proses yang melukai pankreas dapat mengakibatkan diabetes. Beberapa proses yang mampu menyebabkan kerusakan pankreas meliputi pankreatitis, trauma, pankreatektomi, neoplasma, fibrosis kistik hemokromatosis,

pangcreatopati fibro kalkulus, dan lainnya (Purnamasari, 2015).

d) Endokrinopati

Beberapa hormon yang antagonis dengan kerja insulin seperti hormon pertumbuhan, kortisol, glukagon dan epineprin dapat menyebabkan diabetes jika hormon-hormon tadi diproduksi secara berlebihan (ADA, 2014). Keadaan dimana jumlah hormon tersebut berlebihan seperti pada kondisi akromegali, sindrom chusing, feokromositoma, hipertiroidisme somatostatinoma, aldosteronoma, dan lainnya (Purnamasari, 2015).

e) Infeksi

Virus tertentu sudah ada yang dikaitkan dengan kerusakan sel beta pankreas. Diabetes terjadi pada pasien dengan rubella kongenital. Selain itu *coxsackievirus* B, *cytomegalovirus*, *adenovirus*, dan *mumps* juga terlibat dalam mendorong kasus tertentu dalam penyakit ini (ADA, 2014).

f) Imunologi

Terdapat dua kondisi yang sudah dikenal dan diteliti mampu menyebabkan terjadinya diabetes seperti sindrom “*stiffman*” dan antibodi anti reseptor insulin (ADA, 2014)

g) Sindrom genetik lain

Banyak sindrom genetik yang mengalami defisiensi insulin dan mengakibatkan terjadinya diabetes seperti sindrom down, sindrom klinefelter, sindrom Turner dan lainnya.

4) Diabetes gestasional

Diabetes gestasional didefinisikan sebagai hiperglikemia pertama kali terdeteksi pada waktu selama kehamilan (IDF, 2015). Gejala yang jelas terhadap hiperglikemia pada kehamilan sulit dibedakan dengan keadaan kehamilan normal, tapi mungkin bisa dikenali dengan gejala mudah haus dan sering buang air kecil. Oleh karena itu pemeriksaan gula darah untuk skrining terhadap wanita hamil beresiko tinggi terjadinya diabetes gestasional sangat dianjurkan (IDF,2015). Klasifikasi jenis diabetes ini bisa dilihat pada **tabel 1**.

Tabel 2. Klasifikasi Diabetes Mellitus (ADA, 2014)

Diabetes Mellitus tipe 1	Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut <ol style="list-style-type: none"> a. Melalui proses imunologik b. Idiopatik
Diabetes Mellitus tipe 2	Bervariasi mulai yang pedominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang pedominan gangguan sekresi insulin bersama resistensi insulin
Diabetes Mellitus tipe lain	<ol style="list-style-type: none"> a. Defek genetik fungsi sel beta b. Defek genetik kerja insulin c. Penyakit eksokrin pankreas d. Endokrinopati e. Obat dan zat kimia penyebab diabetes f. Infeksi g. Imunologi h. Sindrom genetik lain
Diabetes Gestasional	

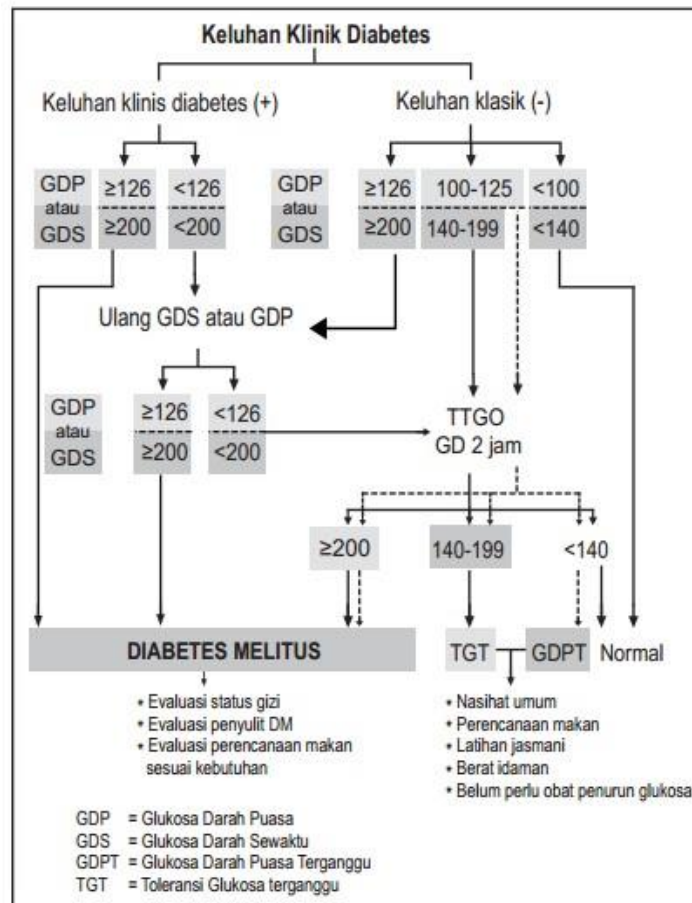
c. Patofisiologi/ Manifestasi Klinis

Penyakit Diabetes Melitus mengalami peningkatan kadar gula darah dalam tubuh atau hiperglikemia. Apabila terjadi hiperglikemia berat dapat berefek pada ginjal. Tubulus Ginjal memiliki batas absorpsi glukosa, jika hiperglikemia yang tinggi mampu menyebabkan glikosuria (Price & Wilson, 2014). Keadaan ini dapat mengakibatkan peningkatan pengeluaran urin (*poliuri*) oleh karena terjadinya diuresis osmotik. Karena glukosa hilang bersama urin, maka pasien memiliki keseimbangan kalori negatif dan berat badan berkurang. Keadaan hiperglikemia juga mengakibatkan peningkatan tekanan osmotik ekstrasel yang dapat menyebabkan pemindahan air secara osmosis keluar dari sel dan akhirnya terjadi dehidrasi intrasel yang direspon oleh tubuh dengan menstimulasi pengeluaran ADH. Pengeluaran ADH menyebabkan rasa haus dan banyak mengkonsumsi air (*polidipsi*) (Price dan Wilson, 2014). Kondisi pengidap DM yang tidak mampu membawa glukosa ke dalam sel-sel menyebabkan sel kekurangan glukosa untuk dijadikan energi untuk beraktifitas. Kondisi tubuh yang kekurangan kalori akan menyebabkan tubuh merespon untuk mengonsumsi makanan atau membuat tubuh merasa lapar walaupun sudah cukup banyak mengonsumsi makanan (*polifagi*) (Price & Wilson, 2014). Keadaan

sebelum ini yang dikenal dengan gejala klasik DM yaitu *poliuri*, *polidipsi*, *polifagi*, dan penurunan berat badan (Price & Wilson, 2014)

d. Diagnosis

Diagnosis DM harus dilakukan pemeriksaan konsentrasi glukosa darah. Perkumpulan Endokrin Indonesia (PERKENI) membagi alur diagnostik DM menjadi 2 yakni berdasarkan ada dan tidak adanya gejala klasik DM. Gejala klasik DM meliputi *poliuri*, *polifagi*, *polidipsi*, dan terjadinya penurunan berat badan tanpa ada sebab yang jelas. Pemeriksaan gula darah yang abnormal pada pasien dengan gejala klasik langsung bisa dikatakan pasien mengalami DM, namun apa bila pasien tidak mengalami gejala klasik pemeriksaan gula darah harus diulangi sekali lagi (Setiati, *at al.*, 2015). Alur diagnosis bisa dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Alur Diagnostik DM (PERKENI, 2015)

e. Tatalaksana

1) Nonfarmakologi

a) Terapi nutrisi medis (TNM)

Sangat diperlukan keterlibatan antara petugas kesehatan dan pasien pengidap diabetes beserta keluarganya sebagai kunci keberhasilan dari terapi ini. Pasien dengan pengidap DM diharapkan mendapatkan TNM yang sesuai dengan kebutuhan guna mencapai sasaran terapi. Pada prinsipnya TNM adalah pengaturan pola makan yang

didasarkan pada status gizi, kebiasaan makan, dan kondisi atau komplikasi yang telah ada (Handelsman, *et al.*, 2011).

b) Aktifitas fisik

Latihan fisik salah satu pilar dalam pengelolaan DM tipe 2 selain mampu memperbaiki sensitifitas insulin, juga untuk menjaga kebugaran tubuh. Dari sebuah penelitian menyebutkan bahwa dengan latihan fisik mampu memasukkan glukosa ke dalam sel tanpa membutuhkan bantuan insulin. Pada latihan fisik juga mampu menurunkan berat badan dengan penyandang diabetes yang obesitas serta mencegah laju progresivitas gangguan toleransi glukosa menjadi DM tipe 2 (PERKENI, 2015).

2) Farmakologi

a) Obat anti diabetik oral (ADO)

Golongan peningkatan sensitifitas insulin

- Biguanid (Metformin)
- Glitazone (Thiazolidinediones)

Golongan peningkatan sekresi insulin

- Sulfonilurea (Glibenklamid)
- Glinid (Repaglinid)

Golongan penghambat Alfa Glukosidase (Acarbose)

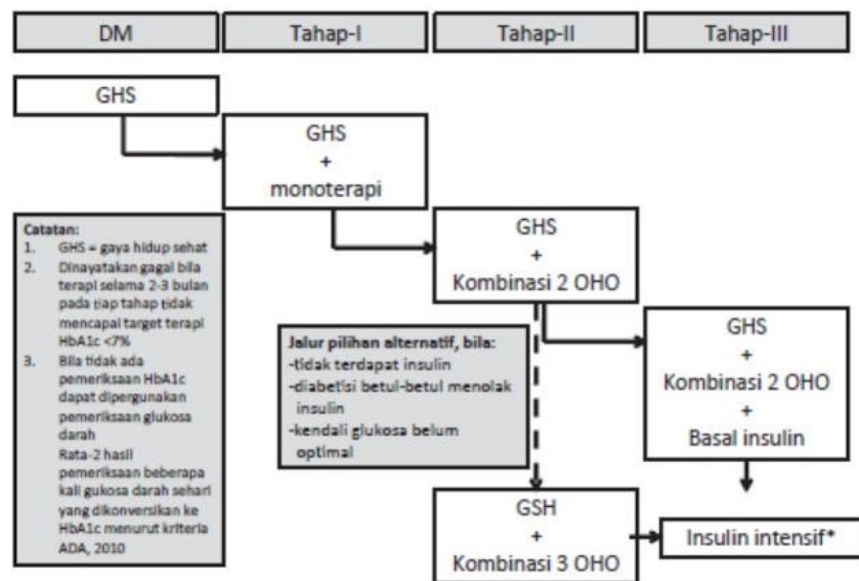
(ADA, 2014)

b) Insulin

Indikasi pemberian insulin ialah:

- DM tipe 1
- Penurunan berat badan secara drastis
- Hiperglikemia berat disertai ketosis
- Ketoasidosis diabetik
- Hiperglikemia hiperosmolar non ketotik
- Hiperglikemia dengan asidosis laktat
- Gagal dengan ADO dosis optimal

Terdapat algoritma pengelolaan DM tipe 2 tanpa Dekompensasi pada Gambar 2.



Gambar 2. Algoritma pengelolaan DM tipe 2 tanpa Dekompensasi

2. Tikus Diabetik

Penelitian untuk mengetahui efek dari pemberian zat perlu dilakukan pada objek bukan manusia. Penelitian diabetes sering dilakukan pada hewan hiperglikemia. Tikus adalah salah satu hewan yang sering

digunakan dalam sebuah percobaan. Ada berbagai cara yang mampu digunakan untuk membuat tikus menjadi Diabetes Mellitus atau dalam kondisi hiperglikemia salah satunya adalah dengan cara pengambilan organ pankreas secara menyeluruh atau sebagian, cara ini biasa dikenal dengan pankreatektomi (Murrafino, 1950). Seiring berjalannya waktu peneliti menggunakan metode tanpa pembedahan karena pankreatektomi dilihat tidak mampu memberikan gambaran patologi manusia. Streptozotocin (STZ) merupakan glukosamin dari derivat N-nitro, sebagai antibiotik spectrum luas, mampu menghambat sekresi insulin dan mengakibatkan kerusakan pada sel beta pancreas sitotoksik pada sel beta pankreas tempat produksi insulin (Lenzen, 2008)

Streptozotocin mampu menghambat biosintesis dan sekresi insulin melalui gangguan metabolisme glukosa dan konsumsi oksigen (Lenzen, 2008). Pada pemberian STZ nantinya akan mengakibatkan hiperglikemia, glukosuria, polifagi, hipoinsulinemia serta penurunan berat badan (Lenzen, 2008). Keuntungan penggunaan STZ pada induksi diabetes adalah kondisi tikus diabetikakan lebih stabil jika dibandingkan bahan lain serta tikus diabetik yang dihasilkan dapat digunakan sebagai studi eksperimental dalam jangka waktu yang cukup lama. Kerugian penggunaan STZ pada induksi diabetes adalah tingginya tingkat kematian, serta kegagalan mendapatkan kondisi diabetes (Kumar, *et al.*, 2012)

3. Akar Simpur



Gambar 3. Tanaman Simpur (*Dillenia suffruticosa*) (Wee, 2003)

Tanaman Simpur tergolong dalam *kingdom Plantae*, *filum Magnoliophyta*, *kelas Eudicots*, *ordo Dilleniales*, *family Dilleniaceae*, *genus Dillenia*, *spesies D. suffruticosa*. Simpur merupakan jenis tanaman yang banyak hidup di Negara beriklim tropis (Tokumoto & Nakagawa, 2015). Tanaman Simpur ini dipercaya dalam masyarakat mampu menyembuhkan pertumbuhan kanker dan untuk mempercepat penyembuhan luka. Tumbuhan Simpur telah terdapat beberapa kali dijadikan untuk penelitian. Penelitian yang dilakukan oleh Yazan, *et al.* (2015) menyimpulkan bahwa ekstrak akar Simpur memiliki sifat anti kanker payudara. Tanaman Simpur juga memiliki potensi menghambat replikasi agen virus *dengue* (Muliawan, 2016). Simpur juga terbukti terdapat aktifitas antibakteri maupun antioksidan (Utami, *et al.*, 2009).

Penelitian yang dilakukan oleh Armania, *et al.* (2013) memeriksa kandungan tanaman Simpur dengan cara ekstraksi, ditemukan adanya kadar *antioxidant* yang sangat tinggi terutama pada bagian akar tanaman ini. *Antioxidant* yang dikandung akar Simpur salah satunya adalah *phenolic compounds* yang bermanfaat untuk perbaikan sel β pankreas (Martin, *et al.*, 2013). Penelitian yang dilakukan oleh Wahyuni (2017) membuktikan bahwa simplisia dari Simpur memiliki efek menurunkan gula darah mencit induksi aloksan.

4. Pengukuran Gula Darah

Pemeriksaan Gula darah puasa dianjurkan menggunakan bahan pemeriksaan darah plasma vena. Gula darah dapat diukur dengan berbagai metode yaitu:

a. Gula darah sewaktu

Gula darah sewaktu bisa diukur kapan saja. Tidak ada aturan waktu dan cara untuk mengukur GDS. Kadar normal pengukuran sebagai berikut:

Normal : < 140 mg/dL

Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) : 140 -199

Diabetes Mellitus : \geq 200

b. Gula darah puasa

Gula darah puasa diukur setelah 8 jam berpuasa. Kadar normal pengukuran sebagai berikut:

Normal: < 100

Gula darah puasa terganggu (GDPT) : 100 – 125

Diabetes mellitus : ≥ 126

c. Gula darah 2 jam pasca prandial

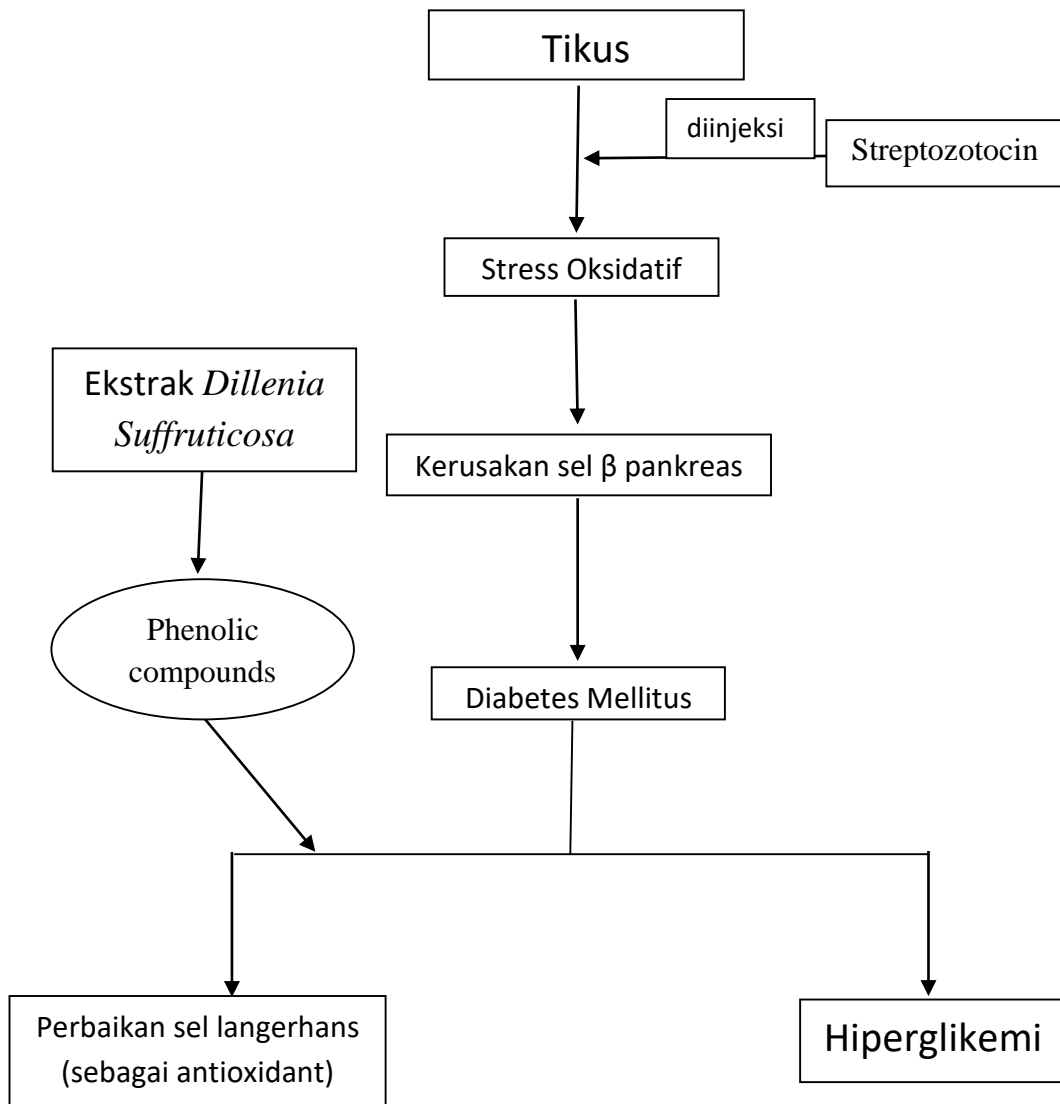
Pada 3 hari sebelum pemeriksaan diperbolehkan untuk makan seperti kebiasaan sehari-hari. Setelah itu berpuasa kalori paling sedikit 8 jam sebelum pemeriksaan. Setelah itu diperiksa konsentrasi glukosa darah puasanya. Setelah diperiksa diberikan 75 gram (orang dewasa) atau 1,75 gram/kgBB (anak-anak) yang dilarutkan dalam air 250 mL dan diminum dalam waktu 5 menit. Berpuasa kembali selama 2 jam setelah itu diperiksa kembali glukosa darahnya. Kadar normal pengukuran sebagai berikut:

Normal : 140 mg/dL

Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) : 140 -199

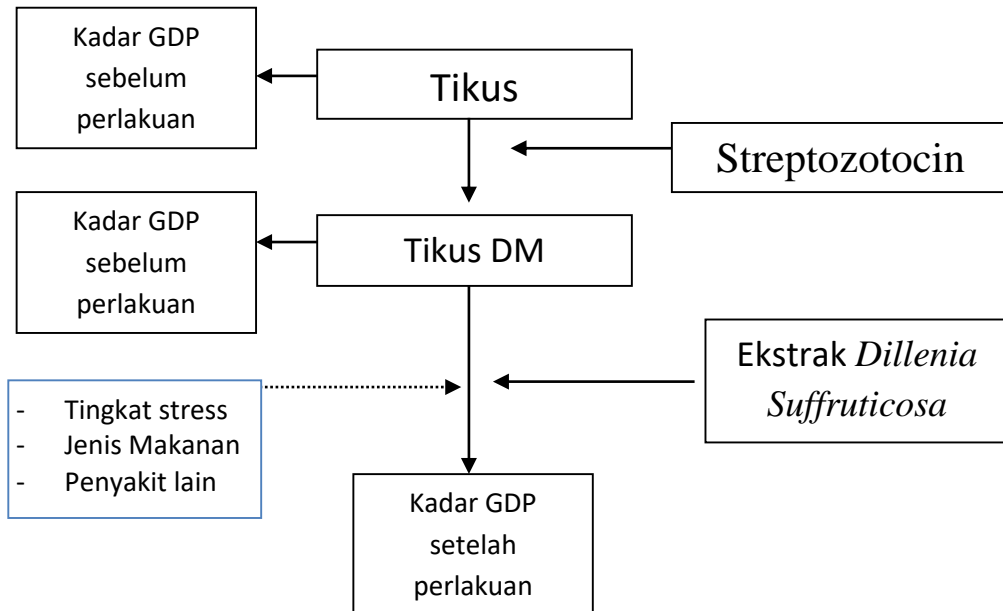
Diabetes Mellitus : ≥ 200

B. Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka teori

C. Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka konsep

D. Hipotesis

Ekstrak akar Simpurn (*Dillenia Suffruticosa*) dosis tertentu efektif menurunkan glukosa darah.