

BAB II

KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PENELITIAN

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 Diabetes Melitus

2.1.1.1 Definisi

Diabetes melitus (DM) adalah suatu kelompok penyakit metabolik yang di karakteristikkan oleh suatu kondisi hiperglikemik kronis yang dihasilkan dari kerusakan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Diabetes melitus dapat didefinisikan juga sebagai penyakit metabolik yang disebabkan oleh berbagai faktor etiologi yang ditandai dengan adanya hiperglikemik kronik disertai gangguan metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak.^{1,11}

2.1.1.2 Klasifikasi

Diabetes melitus di klasifikasikan menjadi dua tipe yaitu DM tipe 1 dan DM tipe 2. Diabetes melitus tipe 1 merupakan diabetes yang disebabkan karena destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut melalui proses imunologik. Diabetes melitus tipe 2 bervariasi mulai yang pedominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang predominan gangguan sekresi insulin bersama resistensi insulin.¹²

2.1.1.3 Epidemiologi

Data *The International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2012 sebanyak 317 juta orang menderita diabetes. Angka tersebut pada tahun 2030 diprediksikan akan mencapai 552 juta, artinya dalam 10 orang dewasa terdapat 1 orang yang menderita diabetes.² Prevalensi diabetes melitus meningkat cepat di dunia dan menurut *World Health Organization* (WHO) jumlah penderita akan meningkat dua kali lipat dari 177 juta pada tahun 2000 menjadi 370 juta.¹ Prevalensi diabetes di usia dewasa pada tahun 2010 sekitar 285 juta (6.4%) dan angka tersebut diprediksikan akan terus meningkat hingga mencapai 439 juta (7.7%) pada tahun 2030.⁴ WHO menyatakan bahwa pada tahun 2000 Indonesia menduduki tempat ke-4 terbesar setelah Amerika Serikat, China, dan India dengan jumlah penderita mencapai 8.426.000 orang dan diperkirakan akan menjadi sekitar 21.257.000 pada tahun 2030.³

Hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) pada tahun 2013 menunjukkan bahwa prevalensi DM tertinggi terdapat di DI Yogyakarta (2,6%), diikuti oleh DKI Jakarta (2,5%), Sulawesi Utara (2,4%) dan Kalimantan Timur (2,3%).⁴ Prevalensi diabetes melitus meningkat sesuai dengan bertambahnya umur, namun mulai umur ≥ 65 tahun prevalensinya cenderung menurun. Prevalensi menurut jenis kelamin, terjadi lebih banyak pada perempuan dibandingkan laki-laki.⁴

Prevalensi DM tipe 2 sangat mendominasi yaitu sekitar 90% sedangkan DM tipe satu hanya mencapai 10%. Prevalensi DM tipe 2 pada bangsa kulit putih berkisar antara 3-6% dari orang dewasanya. Frekuensi kejadian diabetes di Indonesia berkisar antara 1,4 dengan 1,6%, kecuali di dua tempat yaitu Pekajangan, 2,3% dan di Manado 6%. Pada tahun 2006, Departemen Ilmu Penyakit Dalam

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia bekerjasama dengan Bidang Penelitian dan Pengembangan Departemen Kesehatan melakukan surveilans Faktor Resiko Penyakit Tidak Menular. Hasil survey tersebut melaporkan prevalensi DM di lima wilayah DKI Jakarta sebesar 12,1% dengan yang terdeteksi adalah 3,8% dan yang tidak terdeteksi adalah 11,2%. Dari survey tersebut menunjukkan bahwa DM yang tidak terdeteksi cukup tinggi. Dalam 30 tahun ke depan jumlah penduduk Indonesia akan naik sebesar 40% dengan diikuti peningkatan jumlah pasien diabetes yang jauh lebih besar yaitu 86-138% yang disebabkan oleh faktor demografi (jumlah penduduk meningkat, urbanisasi makin tidak terkendali), gaya hidup yang kebarat-baratan (penghasilan per kapita tinggi, kurang beraktifitas), berkurangnya penyakit infeksi dan kurang gizi, meningkatnya pelayanan kesehatan hingga umur pasien diabetes menjadi lebih panjang.¹²

2.1.1.4 Patogenesis

Diabetes melitus tipe 1 adalah penyakit autoimun kronis yang berhubungan dengan kerusakan pada sel β pankreas. Karakteristik DM tipe 1 sebagai penyakit autoimun yaitu:

1. Adanya *immune-competent* dan sel tambahan pada *infiltrated pancreatic islets*.
2. Adanya autoantibodi spesifik sel islet
3. Perubahan sel T pada $CD4^+$.¹

Seseorang dengan kerentanan genetik memiliki *beta cell mass* yang normal pada saat lahir tapi selama beberapa bulan sampai beberapa tahun setelah lahir akan

mulai kehilangan sel beta sekunder yang disebabkan oleh kerusakan autoimun. Proses autoimun tersebut disebabkan adanya stimulasi oleh infeksi atau lingkungan dan didukung oleh molekul sel beta spesifik. Sebagian besar, *immunologic marker* terlihat setelah terjadi pencetus tetapi sebelum tanda klinis diabetes muncul. Beta cell mass akan mengalami penurunan yang diikuti dengan terganggunya sekresi insulin secara progresif, walaupun nilai normal toleransi glukosa dipertahankan.¹¹

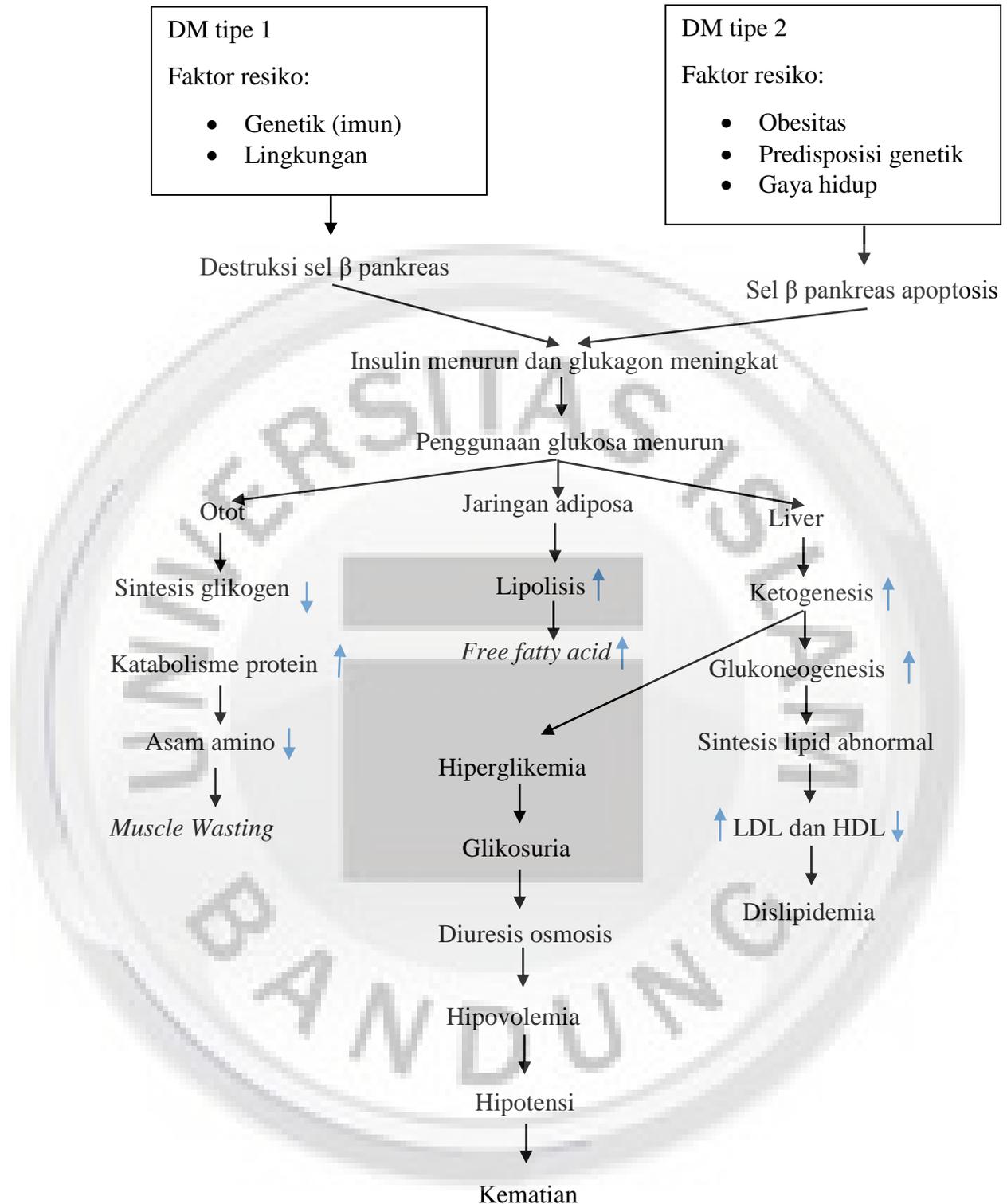
Gambaran diabetes tidak terlihat sampai kerusakan sel beta mencapai 80%. Pada jumlah tersebut, sel beta residu masih berfungsi tapi jumlahnya tidak cukup untuk mempertahankan toleransi glukosa. Keadaan tersebut menyebabkan *frank diabetes* yang merupakan hasil perubahan dari toleransi glukosa. *Frank diabetes* sering berhubungan dengan peningkatan kebutuhan insulin yang mungkin terjadi selama proses infeksi.¹¹

Diabetes melitus tipe 2 disebabkan karena adanya resistensi insulin dan sekresi insulin yang abnormal. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa resistensi insulin didahului oleh gangguan sekresi insulin, tapi diabetes hanya berkembang ketika sekresi insulin menjadi tidak adekuat.¹¹ Beberapa faktor yang berkaitan dengan DM tipe 2 adalah faktor genetik, yang memperburuk keadaan resistensi insulin seperti usia, gaya hidup dan obesitas.¹³

2.1.1.5 Patofisiologi

Diabetes melitus tipe 1 mempengaruhi metabolisme lemak, protein dan karbohidrat. Glukosa akan terakumulasi di darah dan akan terlihat pada urin ketika ambang batas ginjal untuk glukosa berlebih, sehingga menghasilkan osmosis diuresis, pada pasien timbul gejala polyuria dan rasa haus. Gejala klasik pada penderita diabetes melitus adalah polidipsi, polifagi dan poliuri. Bisa disertai dengan adanya penurunan berat badan dan adanya fluktuasi dari glukosa darah. Pada penderita DM tipe 1 juga bisa terjadi metabolik asidosis yang disebabkan oleh akumulasi dari badan keton sehingga menurunkan pH dan stimulasi sistem buffer.¹⁴

Diabetes melitus tipe 2 dikarakteristikan oleh gangguan sekresi insulin, resistensi insulin, produksi glukosa hati yang berlebih, dan metabolisme lemak yang abnormal. Pada awal kerusakan toleransi glukosa masih mendekati normal. Resistensi insulin terjadi karena sel beta pankreas mengganti kerusakannya dengan cara meningkatkan pengeluaran insulin. Selanjutnya sekresi insulin akan menurun dan produksi glukosa hati meningkat.¹⁴



Gambar 2.1 Bagan Patofisiologi DM

Dikutip dari: Mc Cance¹³

2.1.1.6 Diagnosis

Diagnosis diabetes melitus harus didasarkan atas pemeriksaan konsentrasi glukosa darah. Pemeriksaan yang dianjurkan untuk diagnosis diabetes melitus adalah pemeriksaan glukosa dengan cara enzimatis dengan bahan darah plasma vena.¹²

Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) membagi alur diagnosis DM menjadi dua bagian besar berdasarkan ada atau tidaknya gejala khas DM yang terdiri dari poliuria, polidipsia, polifagia, dan berat badan yang menurun tanpa sebab yang jelas. Apabila ditemukan gejala khas DM, pemeriksaan glukosa darah abnormal satu kali saja sudah cukup untuk menegakkan diagnosis, tetapi jika tidak ditemukan gejala khas DM, maka diperlukan dua kali pemeriksaan glukosa darah abnormal.¹²

Kriteria diagnosis DM yaitu Gejala klasik DM ditambah glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) atau Gejala klasik DM ditambah glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L), glukosa plasma 2 jam postprandial (PP) ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L). Glukosa plasma sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir sedangkan glukosa plasma puasa diartikan pasien tidak mendapat kalori tambahan sedikitnya 8 jam.¹²

Tabel 2.1 Konsentrasi Glukosa Darah Sewaktu dan Puasa

		Bukan DM	Belum pasti DM	DM
Konsentrasi glukosa darah sewaktu (mg/dL)	Plasma vena	< 100	100 – 199	≥ 200
	Darah kapiler	< 90	90 – 199	≥ 200
Konsentrasi glukosa darah puasa (mg/dL)	Plasma vena	< 100	100 – 125	≥ 126
	Darah kapiler	< 90	90 - 99	≥ 100

Dikutip dari : IPD edisi V¹²

2.1.1.7 Terapi

Penatalaksanaan DM terdiri dari terapi non farmakologis dan farmakologis. Penatalaksanaan DM dimulai dengan pendekatan non farmakologis, yaitu berupa pemberian edukasi, perencanaan makan/terapi nutrisi medis, kegiatan jasmani seperti berolahraga dan penurunan berat badan bila didapat berat badan lebih atau obesitas. Bila dengan pendekatan non farmakologi tersebut belum mampu mencapai sasaran pengendalian DM, maka dilanjutkan dengan penggunaan terapi medikamentosa atau intervensi farmakologi tetapi tetap melakukan pengaturan makan dan aktifitas fisik yang sesuai.¹²

1. Obat Anti Hiperglikemik Oral
 - a. Golongan Insulin Sensitizing
 - 1) Golongan Biguanid

- Farmakokinetik dan farmakodinamik

Golongan Biguanid yang banyak dipakai adalah metformin. Metformin terdapat dalam konsentrasi yang tinggi didalam usus dan hepar, tidak dimetabolisme tetapi secara cepat dikeluarkan melalui ginjal.

- Mekanisme Kerja: Metformin menurunkan produksi glukosa di hepar dan meningkatkan sensitivitas jaringan otot dan adiposa terhadap insulin. Efek ini terjadi karena adanya aktivasi kinase di sel (*AMP - activated protein*). Biguanid tidak merangsang maupun menghambat perubahan glukosa menjadi lemak sehingga pada pasien diabetes melitus yang obesitas, biguanid dapat membantu penurunan berat badan.¹²

2) Glitazone

- Farmakokinetik dan farmakodinamik

Glitazone diabsorpsi dengan cepat dan mencapai konsentrasi tertinggi terjadi setelah 1-2 jam. Waktu paruh antara 3-4 jam bagi rosiglitazone dan 3-7 jam bagi pioglitazone.

- Mekanisme Kerja: merupakan agonist *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* yang sangat selektif dan poten. Glitazon merangsang ekspresi beberapa protein yang dapat memperbaiki sensitivitas insulin dan memperbaiki glikemia, seperti *glucose-transporter-1* (GULT-1), GULT-2 dan *uncoupling protein-2*.¹²

b. Golongan Sekretagog Insulin

1) Sulfonylurea

- Mekanisme kerja: Merangsang sekresi insulin dari sel-sel β pankreas melalui interaksi dengan *ATP - sensitive K channel* pada membran sel β yang menimbulkan depolarisasi membran sehingga membuka kanal Ca. Ion Ca^{2+} akan masuk ke sel-sel β

pankreas, merangsang granula yang berisi insulin dan akan terjadi sekresi insulin dengan jumlah ekuivalen dengan peptida-

C. Penggunaan jangka panjang dapat terjadi hipoglikemi.

2) Glinid

Mekanisme kerja: melalui reseptor sulfonilurea dan mempunyai struktur yang mirip dengan sulfonilurea hanya masa kerjanya lebih pendek.¹²

c. Penghambat α – Glukosidase

- Mekanisme kerja: memperlambat absorpsi polisakarida, dekstrin, dan disakarida di intestin. Mencegah peningkatan glukosa plasma pada orang normal maupun pada pasien diabetes melitus. Biasanya digunakan untuk penderita diabetes melitus usia lanjut dengan monoterapi atau yang kadar glukosa darah postpandrialnya tinggi.¹²

2. Insulin

Insulin diindikasikan untuk DM tipe 1 dan untuk DM tipe 2 yang tidak berespon pada terapi diet dan obat hiperglikemik oral. Insulin dapat diberikan dalam beberapa cara, salah satunya adalah di suntikan melalui intravena, intramuskuler dan subkutan. Tujuan pemberian insulin adalah untuk memperbaiki berbagai aspek metabolik pada penderita. Keadaan normoglisemia dicapai dengan multipel dosis insulin atau dengan *infusion pump therapy* dengan mencapai glukosa darah puasa berkisar antara 90 - 120 mg/dl, glukosa darah 2 jam postpandrial kurang dari 150 mg/dl, dan HbA1c kurang dari 7% (atau 6,5%). Berdasarkan lama

kerjanya, insulin terbagi menjadi empat jenis yaitu *Ultrashort-Acting Insulin*, *Short-Acting Insulin*, *Intermediated-Acting Insulin* dan *Long-Acting Insulin*.¹³

Tabel 2.2 Karakteristik bioavailabilitas insulin

	Tipe insulin	Onset	Peak action	Durasi
<i>Ultrashort-Acting</i>	lispro, aspart	5-15 menit	1-1,5 jam	3-4 jam
<i>Short-Acting</i>	Regular, velosulin	15-30 menit	1-3 jam	5-7 jam
<i>Intermediate-Acting</i>	Lente, NPH	2-4 jam	8-10 jam	18-24 jam
<i>Long-Acting</i>	Ultralente	4-5 jam	8-14 jam	25-36 jam
	Insulin glargine	6-8 jam	-	24 jam

Dikutip dari :LANGE Basic & Clinical Endocrinology¹³

2.1.2 Glukosa Darah

Karbohidrat dalam makanan yang dapat dicerna akan menghasilkan glukosa, galaktosa, dan fruktosa yang akan diangkut ke hepar melalui vena porta hepatica. Glukosa terbentuk dari dua kelompok senyawa yang menjalani glukoneogenesis: (1) kelompok yang terlibat dalam perubahan netto langsung menjadi glukosa, termasuk sebagian besar asam amino dan propionate, dan (2) kelompok yang merupakan produk metabolisme glukosa jaringan.¹⁵

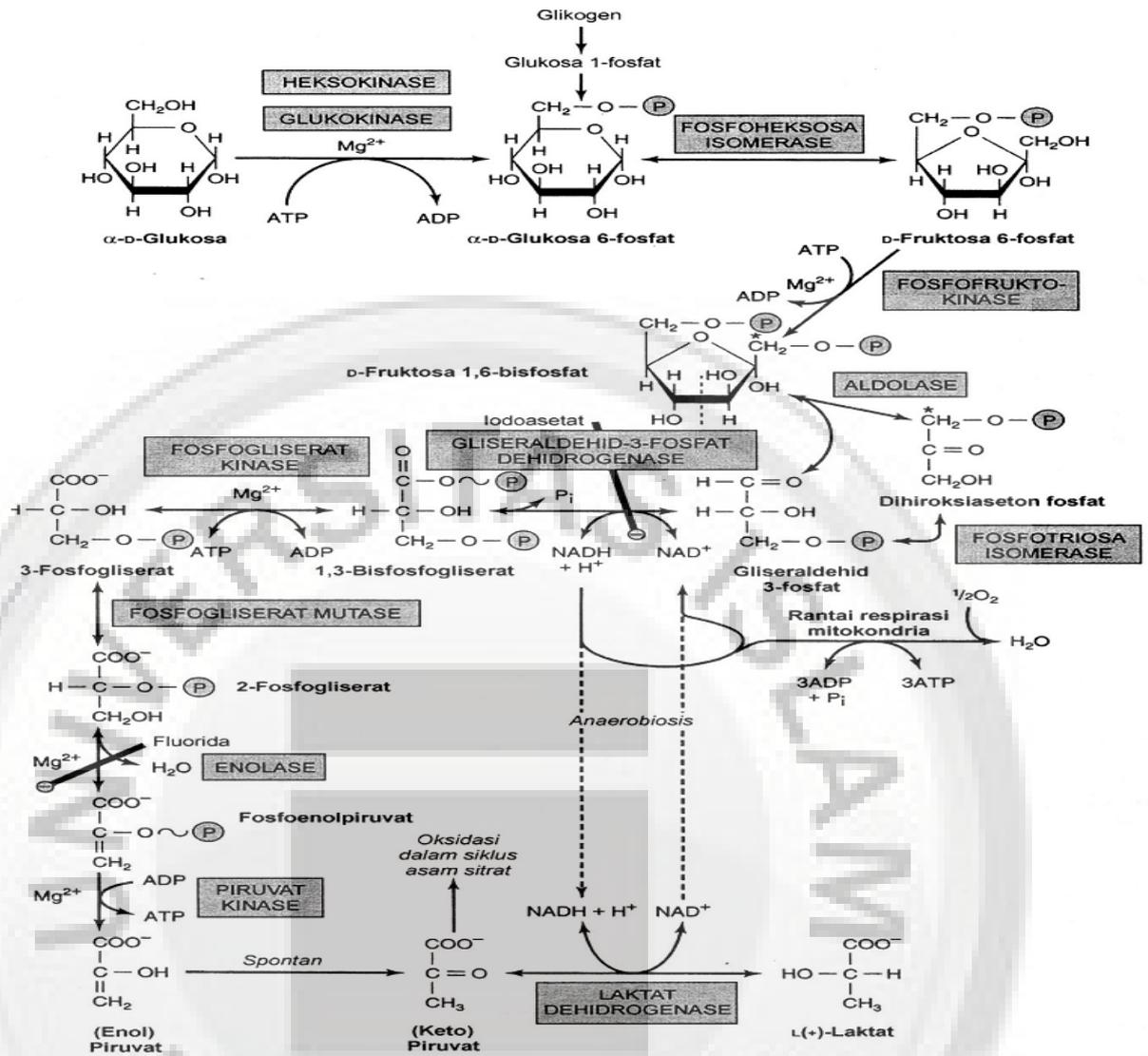
2.1.2.1 Metabolisme Glukosa

Glukosa yang telah diabsorpsi ke dalam sel dapat segera dipakai untuk melepaskan energi pada sel atau disimpan dalam bentuk glikogen. Proses pembentukan glikogen disebut glikogenesis, dimana reaksi kimianya yaitu glukosa-6-fosfat diubah menjadi glukosa-1-fosfat, kemudian diubah menjadi uridin difosfat glukosa dan selanjutnya diubah menjadi glikogen. Glikogen yang telah dibentuk

dan disimpan didalam sel dapat diubah kembali untuk menghasilkan glukosa didalam sel. Proses pemecahan glikogen menjadi glukosa disebut glikogenolisis.¹⁵

Glukoneogenesis adalah proses yang mengubah precursor nonkarbohidrat menjadi glukosa atau glikogen. Substrat utamanya nonkarbohidrat yaitu asam-asam amino glukogenik, laktat, gliserol, dan propionat. Glukoneogenesis memenuhi kebutuhan glukosa tubuh jika karbohidrat dari makanan atau cadangan glikogen kurang memadai. Peranan glukosa penting dalam mempertahankan kadar zat-zat antara siklus asam sitrat meskipun asam lemak adalah sumber utama asetil-KoA di jaringan.¹⁵

Glikolisis adalah proses pemecahan molekul glukosa untuk membentuk dua molekul asam piruvat. Pengaturan glikolisis yang utama berlangsung melalui kerja insulin dan glukagon.¹⁵



Gambar 2.2 Proses Glikolisis

Dikutip dari: Biokimia Harper¹⁵

2.1.2.2 Kontrol Glukosa Darah

Pemeliharaan kadar glukosa darah yang stabil merupakan salah satu mekanisme homeostatik yang melibatkan hepar, jaringan ekstrahepatik, dan beberapa hormon. Sel hepar bersifat permeabel bebas untuk glukosa (melalui

transporter GLUT 2), sedangkan sel jaringan ekstrahepatik (selain sel β pancreas) relative impermeabel, dan transporter glukosa jaringan ini diatur oleh insulin.¹⁵

a. Peran Insulin Terhadap Glukosa

Insulin merupakan protein kecil dengan berat molekul sebesar 5808, terdiri atas dua rantai asam amino yang dihubungkan satu sama lain oleh ikatan disulfida. Sel beta pancreas adalah penghasil hormon insulin, pankreas mensekresi insulin sebagai respon atas adanya hiperglikemik. Sel-sel β pulau langerhans bersifat permeabel yang bebas terhadap glukosa melalui GLUT 2, dan glukosa mengalami fosforilasi oleh glukokinase. Peningkatan glukosa darah akan meningkatkan aliran metabolik melalui glikolisis, siklus asam sitrat dan pembentukan ATP. Peningkatan ATP menghambat *ATP-sensitive potassium channel*, sehingga menyebabkan depolarisasi membrane sel yang meningkatkan influx Ca^{2+} melalui *voltage-gated calcium channels*, dan merangsang eksositosis insulin. Oleh karena itu, kadar insulin dalam darah setara dengan konsentrasi glukosa darah.¹⁶

Insulin cepat menurunkan kadar glukosa darah dengan cara meningkatkan pemindahan glukosa ke dalam jaringan adipose dan otot dengan merekrut transporter glukosa (GLUT 4) dari bagian dalam sel ke membrane plasma. Insulin meningkatkan penyerapan jangka-panjang akibat kerjanya pada enzim-enzim yang mengendalikan glikolisis, glikogenesis, dan glukoneogenesis.¹⁵

b. Peran Glukagon Terhadap Glukosa

Glukagon adalah hormon yang disekresikan oleh *sel-sel alfa* pulau Langerhans sewaktu kadar glukosa darah turun, hormon ini memiliki fungsi yang berlawanan dengan fungsi Insulin. Fungsi yang paling penting dari hormon ini

adalah meningkatkan konsentrasi glukosa darah. Glukagon merupakan polipeptida besar dengan berat molekul 3485 dan terdiri atas rantai yang tersusun dari 29 asam amino. Efek utama glukagon terhadap metabolisme glukosa adalah:

1. pemecahan glikogen hepar (glikogenolisis)

Glukagon memiliki kemampuan untuk merangsang glikogenolisis di hepar, kemudian akan meningkatkan konsentrasi glukosa darah. Beberapa mikrogram glukagon dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah sebesar dua kali lipat atau bahkan lebih dalam waktu beberapa menit saja.

2. Meningkatkan proses glukoneogenesis di hepar

Glukagon dapat meningkatkan kecepatan ambilan asam amino oleh sel-sel hepar, dan kemudian mengubah banyak asam amino menjadi glukosa melalui glukoneogenesis. Proses ini terjadi melalui pengaktifan berbagai enzim yang dibutuhkan untuk transport asam amino dan glukoneogenesis, terutama aktivasi sistem enzim untuk mengubah piruvat menjadi fosfoenolpiruvat, yaitu suatu langkah penentu kecepatan (*rate-limiting step*) dalam glukoneogenesis.¹⁶

- c. Peran Hormon Lainnya**

Kelenjar hipofisis anterior menyekresikan hormon-hormon yang cenderung meningkatkan kadar glukosa darah sehingga melawan kerja insulin. Beberapa hormone yang dihasilkan oleh kelenjar hipofisis adalah hormone pertumbuhan, ACTH dan hormon diabetogenik lain. Glukokortikoid (11-oksisteroid) disekresikan oleh korteks adrenal. Hormon ini bekerja dengan meningkatkan glukoneogenesis melalui peningkatan katabolisme asam amino di hepar akibat induksi pada aminotransferase serta enzim-enzim yang berperan pada

glukoneogenesis. Selain itu, glukokortikoid menghambat pemakaian glukosa di jaringan ekstrahepatik. Di otot, glikogenolisis menyebabkan peningkatan glikolisis, sedangkan di hepar hal ini menyebabkan pembebasan glukosa ke dalam aliran darah.¹⁵

2.1.3 Aloksan

Aloksan adalah suatu substrat yang secara struktural merupakan turunan pirimidin sederhana. Nama aloksan diperoleh dari penggabungan kata allantoin dan oksalurea (asam oksalurik). Nama lain dari aloksan adalah 2,4,5,6-tetraoxypyrimidin; 2,4,5,6-primidinetetron; 1,3-Diazinan-2,4,5,6-tetron (IUPAC) dan asam Mesoxalylurea 5-oxobarbiturat. Aloksan adalah senyawa kimia tidak stabil dan senyawa hidrofilik. Rumus kimia aloksan adalah $C_4H_2N_2O_4$. Aloksan murni diperoleh dari oksidasi asam urat oleh asam nitrat. Waktu paruh aloksan pada pH 7,4 dan suhu $37^{\circ}C$ adalah 1,5 menit.¹⁷

2.1.3.1 Dosis Aloksan

Dosis aloksan yang biasa digunakan pada hewan percobaan adalah 125-150 mg/kg BB. Pemberian aloksan secara subkutan dengan dosis tunggal. Efek hiperglikemik akan muncul setelah 72 jam dan terus meningkat pada jam berikutnya.¹⁷

2.1.3.2 Mekanisme Aloksan terhadap sel beta Pankreas

Aloksan dapat dengan cepat menimbulkan kondisi hiperglikemik pada hewan percobaan. Pemberian aloksan pada hewan coba bisa secara intravena, atau

subkutan. Aloksan bersifat toksik selektif terhadap sel beta pankreas yang memproduksi insulin karena terakumulasinya aloksan secara khusus melalui transporter glukosa (GLUT 2). Aloksan dapat menyebabkan DM tergantung insulin pada hewan tersebut yang karakteristiknya mirip dengan DM tipe 1 pada manusia. Mekanisme aksi dari aloksan yaitu dengan cara merusak substansi esensial di dalam sel beta pankreas, sehingga jumlah granul-granul yang berfungsi sebagai pembawa insulin di sel beta pankreas mengalami penurunan. Aloksan tidak berpengaruh pada sekresi glukagon tetapi dapat meningkatkan pelepasan insulin dan protein dari sel beta pankreas. Efek ini spesifik untuk sel beta pankreas sehingga aloksan dengan konsentrasi tinggi tidak berpengaruh terhadap jaringan lain. Aksi toksik aloksan pada sel beta pankreas diinisiasi oleh radikal bebas yang dibentuk oleh reaksi redoks.¹⁷

2.1.4 Belimbing Wuluh

2.1.4.1 Morfologi

Buah belimbing wuluh secara medis digunakan sebagai obat tradisional untuk banyak gejala. Salah satu khasiatnya yaitu bisa digunakan sebagai antibakteri, pengobatan demam, gondok, jerawat, radang rektum dan diabetes, gatal-gatal, bisul, rematik, sifilis, kolik empedu, batuk rejan, hipertensi, sakit perut, sariawan dan sebagai pendingin sebuah minuman. Nama lain dari belimbing wuluh antara lain *Averrhoa obstusangula stokes*, belimbing asam, belimbing buluh, kamias, kalamias, iba, kolonanas, ta-ling-pring. Distribusi geografik belimbing wuluh berasal dari Indonesia dan Malaysia. Belimbing wuluh merupakan tumbuhan

asing di beberapa Negara seperti di Argentina, Australia, Brazil, Colombia, Cuba, Ecuador, Guyana, India, Jamaica, Myanmar, Philippines, Puerto Rico, Singapore, Sri Lanka, Surinam, Tanzania, Thailand, Trinidad and Tobago, United States of America, Venezuela.¹⁸



Gambar 2.3 Buah Belimbing Wuluh

Dikutip dari: IJDDR¹⁹

Tabel 2.3. klasifikasi Biologi *Averrhoa bilimbi*^{19,20}

Klasifikasi Biologi	
Kingdom	<i>Plantae</i>
SubKingdom	<i>Tracheobionta</i>
Superdivisi	<i>Spermatophyta</i>
Divisi	<i>Magnoliophyta</i>
Class	<i>Dicotyledonae</i>
Subclass	<i>Rosidae</i>
Order	<i>Oxalidales</i>
Family	<i>Oxalidaceae</i>
Genus	<i>Averrhoa</i>
Species	<i>A. bilimbi</i>
Binomial name	<i>Averrhoa bilimbi</i>

Dikutip dari: IJDDR¹⁹

Belimbing wuluh merupakan tumbuhan yang menarik, merupakan pohon yang tumbuh di daerah tropis dengan tinggi 5-10 meter. Memiliki batang yang pendek dan bercabang-cabang. Kayunya berwarna putih, lembut namun keras sedangkan untuk daunnya majemuk, menyirip, memiliki anak daun sebanyak 25-45 helai, berbentuk bulat telur dengan pangkal membulat dan ujung meruncing, panjang 2-10 cm dan lebar 1.2-1.25 cm. Bunga ukurannya kecil, wangi semerbak, panjang 10-22 mm, terdapat pada tonjolan batang dan cabang, berwarna merah, daun mahkota bergandengan, bentuk lanset dan berwarna ungu.^{19,20}

Buah dari belimbing wuluh berbentuk seperti elips atau mendekati silindris. Panjang 4-10 cm, berwarna hijau kekuningan. Kulit luarnya mengkilap, sangat tipis, lembut dan lunak. Bijinya berbentuk lanset atau segitiga, saat masih muda berwarna hijau sedangkan setelah tua berwarna kuning kehijauan.¹⁹

Belimbing wuluh adalah pohon tropis, lebih sensitif terhadap dingin terutama ketika pohonya masih sangat muda. Belimbing lebih suka sinar matahari langsung dan musim lembab, dengan curah hujan terdistribusi merata hampir sepanjang tahun, tetapi harus ada musim kemarau 2-3 bulan. Buah belimbing mulai berbunga pada bulan februari dan kemudian mekar dan berbuah sampai bulan Desember.¹⁹

2.1.4.2 Kandungan Alami

Ekstrak buah belimbing wuluh mengandung flavonoids, saponins, dan triterpenoid. Unsur kimia dari belimbing wuluh terbagi menjadi metabolit primer dan metabolit sekunder. Metabolit primer terdiri dari asam amino dan gula sedangkan metabolit sekunder terdiri dari fenolik, flavonoid dan saponin.

Kandungan lain dari belimbing wuluh adalah asam sitrat, *Cyaniding -3-O-h-D-glucoside*, ion potassium dan Vitamin A.¹⁹

Tabel 2.4 Komposisi Vitamin dalam 100 gram¹⁹

Nama	Komposisi dalam 100 gram
Riboflavin	0.026 mg
Vitamin B1 (thiamine)	0.010 mg
Niasin	0.302 mg
Asam Askorbat	15.6 mg
Karotene	0.035 mg
Vitamin A	0.036 mg

Dikutip dari: IJDDR¹⁹

Tabel 2.5 Komposisi Mineral dalam 100 gram

Nama	Komposisi dalam 100 gram
Fosfor	11.1 mg
Kalsium	3.4 mg
Besi	1 mg

Dikutip dari: IJDDR¹⁹

Aktivitas farmakologi dari belimbing wuluh antara lain aktivitas anti-diabetes dan anti hiperlipidemia. Berdasarkan penelitian sebelumnya, ekstrak belimbing wuluh memiliki kemampuan dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes. Pada fraksi cair dengan dosis 125 mg/kg secara signifikan menurunkan glukosa darah dan konsentrasi trigliserid. Belimbing wuluh dapat menurunkan kadar lipid pada tikus yang mengkonsumsi makanan tinggi lemak. Belimbing wuluh (125 mg/kg) sama dengan ekstrak cair (50 mg/kg) ditemukan efektif dalam menurunkan lipid pada tikus.¹⁹

2.1.5 Flavonoid

Flavonoid adalah suatu group substansi natural dengan struktur *phenolic* yang bervariasi dan ditemukan di buah, sayuran, biji-bijian, daun, teh dan wine. Flavonoid terbagi menjadi beberapa kelas berdasarkan struktur molekularnya. Empat grup utama flavonoid yaitu *flavones*, *flavonones*, *catechins*, dan *anthocyanins*. Mekanisme kerja dari flavonoid diantaranya adalah sebagai efek antioksidatif, imobilisasi leukosit, oksidasi *xanthine*, dan berinteraksi dengan berbagai enzim. Beberapa efek yang dapat ditimbulkan oleh flavonoid yaitu efek anti aterosklerosis, anti inflamasi, anti tumor, anti trombogenik, anti osteoporotik, dan anti virus.²¹

Flavonoid dapat berperan sebagai antioksidan terutama golongan *flavones* dan *catechins*. Golongan tersebut berfungsi untuk melindungi tubuh terhadap *reactive oxygen species* (ROS). Kemampuan flavonoid sebagai antioksidan yaitu dengan menurunkan stress oksidatif dan mengurangi ROS sehingga memiliki efek protektif terhadap sel beta pankreas. Flavonoid dapat mencegah kerusakan yang diakibatkan oleh radikal bebas dengan cara meredam radikal bebas secara langsung dengan menyumbangkan atom hidrogennya. Flavonoid akan teroksidasi oleh radikal sehingga menghasilkan senyawa yang lebih stabil.²¹

Flavonoid adalah sebagai inhibitor *alpha-amylase in vitro* pada mamalia karena mengandung *trans-Chalcone* struktur inti dari *naringenin chalcone* yang berlokasi di jalur biosintesis flavonoid.⁸ Enzim glukosidase berlokasi di *brush border* di dalam usus halus dan dibutuhkan untuk pemecahan karbohidrat sebelum diabsorpsi sebagai monosakarida. Mekanisme kerja dari inhibitor alfa-glukosidase menunda absorpsi karbohidrat sehingga menurunkan kadar glukosa darah.⁸

Berbagai penelitian telah menyebutkan bahwa senyawa flavonoid berperan sebagai antidiabetes. Senyawa golongan flavon merupakan senyawa aktif yang berperan sebagai antidiabetes.²²

2.1.6 Saponin

Saponin adalah glikosida yang terdiri atas karbohidrat dan nonkarbohidrat atau *aglycon*. *Aglycon* sering dikenal sebagai sapogenin. Nukles sapogenin terdiri dari steroid atau triterpenoid. Saponin memiliki banyak efek biologis, diantaranya adalah hemolysis eritrosit, efek pada darah dan level kolesterol di liver, efek pada pertumbuhan, inhibisi aktivitas otot polos, inhibisi enzim dan efek pada absorpsi nutrisi.⁷

Saponin berfungsi sebagai antihiperlikemik dengan cara mencegah pengosongan lambung dan mencegah peningkatan pengambilan glukosa pada *brush border* di usus halus. Mekanisme kerja yang lain dari saponin adalah mencegah penyerapan glukosa dengan cara mencegah transport glukosa menuju *brush border* di usus halus.^{7,10}

2.1.7 Akarbosa

Akarbosa merupakan inhibitor kompetitif α -glukosidase yang berfungsi untuk mengurangi pencernaan dan penyerapan pati dan disakarida setelah makan. Mekanisme kerja dari akarbosa adalah menghambat enzim α -glukosidase sehingga meminimalkan pencernaan di usus bagian atas dan menunda pencernaan pati dan disakarida yang masuk ke usus halus bagian distal sehingga menurunkan

peningkatan kadar glukosa darah setelah makan sebanyak 45-60 mg/dL. Akarbosa digunakan sebagai monoterapi atau kombinasi dengan sulfonilurea. Dosis akarbosa sebesar 25-100 mg, terapi harus dimulai dengan dosis terendah dan ditingkatkan secara perlahan.²³

Efek samping akarbosa yaitu diare dan nyeri abdomen dan timbul akibat adanya karbohidrat yang tidak dicerna di usus yang kemudian difermentasikan menjadi asam lemak berantai pendek, yang menimbulkan pelepasan gas. Akarbosa menyebabkan peningkatan kadar enzim hepar secara reversibel dan harus digunakan secara hati-hati pada keadaan penyakit hepar.²³

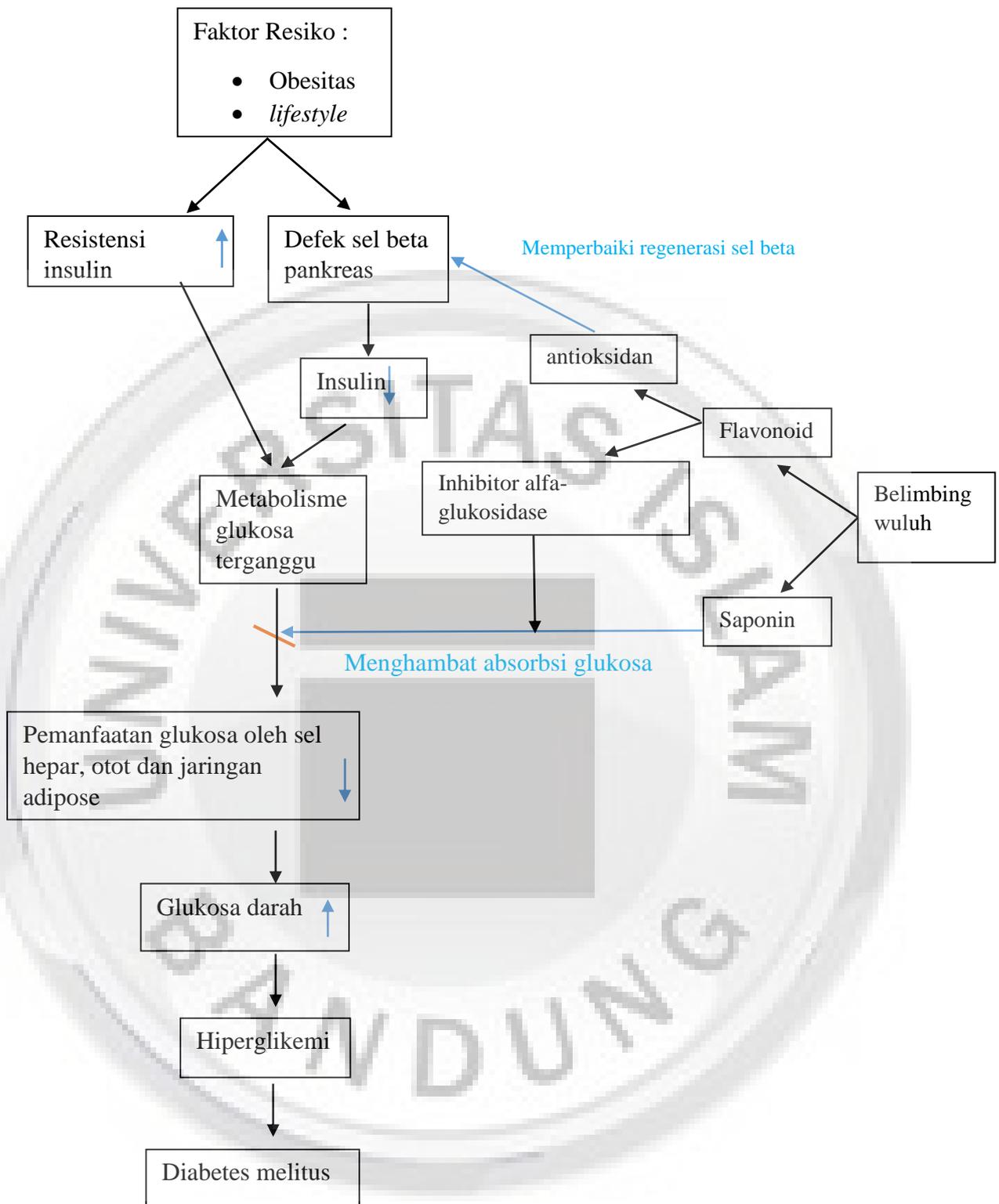
2.2 Kerangka Pemikiran

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik yang dikarakteristikan adanya kerusakan atau destruksi pada sel beta pankreas sehingga menghasilkan produksi insulin yang tidak normal. Akibatnya, jumlah insulin yang dihasilkan mengalami penurunan sedangkan jumlah glukosa dalam darah meningkat. Hal tersebut menyebabkan glukosa di dalam sel akan menuju ke darah yang mengakibatkan glukosa darah meningkat. Keadaan hiperglikemik mengakibatkan energi untuk sel mengalami penurunan.

Penatalaksanaan diabetes melitus terdiri dari terapi non farmakologis dan farmakologis. Salah satu terapi farmakologis alternatif yang dapat dilakukan adalah dengan menggunakan belimbing wuluh. Bagian dari belimbing wuluh seperti daun dan buah memiliki khasiat dalam menurunkan glukosa darah. Pada penelitian ini menggunakan infusa buah belimbing wuluh. Buah belimbing wuluh dapat menurunkan glukosa darah karena salah satu kandungan fitokimianya adalah

flavonoid dan saponin. Keduanya memiliki kemampuan untuk menghambat absorpsi glukosa di *brush border* usus halus. Flavonoid merupakan inhibitor alfa-glukosidase sehingga menghambat enzim alfa-glukosidase yang dibutuhkan untuk pemecahan karbohidrat sebelum diabsorpsi sebagai monosakarida. Mekanisme kerja di atas mengakibatkan penurunan glukosa darah. Flavonoid dapat berperan sebagai antioksidan yang berfungsi untuk melindungi tubuh terhadap *reactive oxygen species* (ROS). Kemampuan flavonoid sebagai antioksidan yaitu dengan menurunkan stress oksidatif dan mengurangi ROS sehingga memiliki efek protektif terhadap sel beta pankreas.





Gambar 2.4 Bagan Kerangka Pemikiran