

BAB I

TINJAUAN PUSTAKA

1.1. Jamur Kuping Hitam

Jamur kuping hitam merupakan salah satu jamur kuping yang banyak menempel pada pokok kayu yang cukup basah dan lembab, atau menempel pada kayu yang telah lapuk. Jamur kuping hitam dan jamur kuping merah (*Auricularia yudae*) merupakan jenis jamur kuping yang banyak dikonsumsi dan dibudidayakan terutama di Indonesia, namun untuk jamur kuping hitam produktivitasnya lebih rendah dibandingkan jenis jamur kuping lainnya (Suhardiman, 1990:9; dan Muchroji, 2008:2).

1.1.1. Deskripsi jamur kuping hitam

Jamur kuping hitam (*Auricularia polytricha* (Montagne.) Saccardo.) memiliki tekstur lunak seperti jelly, berbentuk kuping, tubuh jamur kuping bertangkai pendek dan tumbuh menempel pada substrat dengan membuat lubang pada permukaannya. Permukaan atas seperti beludru dan bagian bawah licin mengkilat. Kulitnya berlendir selama musim hujan dan tampak mengkerut pada musim kemarau. Jamur kuping hitam (*Auricularia polytricha* (Mont.) Sacc.) memiliki tubuh buah berwarna keungu-unguan tua atau coklat kehitaman, berukuran (diameter) 6-10 cm dan tebalnya sekitar 0,1-0,2 cm. Tubuh buah jamur kuping dalam keadaan basah bersifat *gelatinous* (kenyal), licin, lentur, dan berubah melengkung agak kaku dalam keadaan kering. Secara mikroskopik pada

jamur kuping hitam terdapat spora putih, memiliki strain, dengan karakteristik miselium berbentuk longitudinal linear, yang dapat mengalami penebalan sesuai usia jamur membentuk kapas padat putih hingga berubah menjadi coklat. Jamur kuping hitam yang telah dikeringkan akan mengecil dari ukuran aslinya, tapi ketika kontak dengan air akan menyerap (rehidrat) dan membesar kembali (Stamets, 1993: 397; dan Djarijah, 2001).

1.1.2. Klasifikasi jamur kuping hitam



Gambar I.1 Jamur Kuping Hitam (*Auricularia polytricha* (Mont.) Sacc.)

Klasifikasi dari jamur kuping hitam sebagai berikut:

- Kingdom : Fungi
Divisio : Basidiomycotina
Class : Heterobasidiomycetes
Ordo : Auriculariales
Familia : Auriculariaceae
Spesies : *Auricularia polytricha* (Mont.) Sacc.
Sinonim : *Exidia purpurascens* Junghuhn (Stamets, 1993:396).

1.1.3. Kandungan senyawa dan kegunaan jamur kuping hitam

Berdasarkan penelitian telah dibuktikan bahwa jamur kuping hitam (*Auricularia polytricha* (Mont.) Sacc.) mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, oksalat, dan fenol yang berpotensi sebagai obat. Selain itu, jamur kuping hitam mengandung berbagai nutrisi yang diperlukan tubuh, dimana telah dibuktikan pula bahwa dalam 100 gram sampel jamur kuping hitam mengandung senyawa berikut seperti pada tabel di bawah ini (Manjunathan *et.al.*, 2011:387).

Tabel I.1 Kandungan senyawa dalam *Auricularia polytricha* (Mont.) Sacc.

Zat Gizi	Kandungan
Karbohidrat (%)	38,4
Lemak (%)	0,74
Protein (%)	37
Serat (%)	21,97
Natrium (%)	858,4
Kalium (%)	588,4
Kalsium (%)	607
Zink (mg)	1
Besi (mg)	16,3
Magesium (mg)	136
Energi (Kcl)	274

Jamur kuping hitam merupakan salah satu jamur yang dapat dikonsumsi yang telah diketahui memiliki beberapa efek farmakologi, dimana telah dibuktikan dari beberapa penelitian bahwa jamur kuping hitam dapat menekan terjadinya agregasi platelet (anti agregasi platelet), memodulasi fungsi imun (imunomodulator), berefek antioksidatif, serta memiliki aktivitas anti-tumor. (Mengyao, 2009:477; dan Afiukwa, 2013:1065).

1.2. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus adalah penyakit kronik yang disebabkan oleh genetik dan atau disebabkan defisiensi dalam produksi insulin oleh pankreas, atau tidak efektifnya insulin yang dihasilkan. Hal ini menyebabkan konsentrasi glukosa dalam darah meningkat, yang mana dapat merusak beberapa sistem tubuh khususnya pembuluh darah dan saraf (WHO, 2006:5).

Diabetes mellitus adalah gangguan metabolisme yang secara genetik dan klinis termasuk heterogen dengan manifestasi berupa hilangnya toleransi karbohidrat. Jika telah berkembang penuh secara klinis, maka Diabetes Mellitus ditandai dengan hiperglikemia puasa dan postprandial. Manifestasi hiperglikemia biasanya bertahun-tahun mendahului timbulnya kelainan klinis penyakit dari penyakit vaskularnya (Price, 2005:1260).

1.2.1. Epidemiologi Diabetes Mellitus

Berdasarkan *World Health Organization* diperkirakan sekitar 171 juta orang di dunia mengidap diabetes pada tahun 2000 dan diperkirakan akan meningkat hingga 366 juta orang pada tahun 2030. Di Indonesia diperkirakan pada tahun 2030 prevalensi Diabetes Melitus (DM) akan mencapai 21,3 juta orang (WHO, 2006:5; dan Kemenkes RI, 2009).

Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007, diperoleh bahwa proporsi penyebab kematian akibat DM pada kelompok usia 45-54 tahun di daerah perkotaan menduduki ranking ke-2 yaitu 14,7%, dan daerah pedesaan, DM menduduki ranking ke-6 yaitu 5,8%.

1.2.2. Klasifikasi Diabetes Mellitus

Penyakit diabetes mellitus berdasarkan *American Diabetes Association* (ADA) dan disahkan oleh *World Health Organization* (WHO) diklasifikasikan menjadi empat bagian antara lain:

- 1) Diabetes Mellitus Tipe 1
- 2) Diabetes Mellitus Tipe 2
- 3) Diabetes Gestasional (Diabetes Kehamilan)
- 4) Diabetes Tipe Khusus Lain

Diabetes tipe ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor antara lain, kelainan genetik dalam sel beta, pada kerja insulin, menyebabkan sindrom resistensi insulin berat dan akantosis nekrotik yang mana diabetes subtype ini memiliki prevalensi familial dan bermanifestasi sebelum usia 14 tahun (Price, 2005:1262).

1.2.3. Faktor risiko Diabetes Mellitus

Faktor risiko diabetes terdiri dari faktor risiko yang tidak bisa dimodifikasi meliputi ras dan etnik, riwayat keluarga, usia (usia > 45 tahun harus dilakukan pemeriksaan DM), riwayat pernah menderita DM gestasional (DMG), riwayat lahir dengan berat badan rendah, kurang dari 2,5 kg. Faktor risiko dimodifikasi meliputi berat badan lebih (IMT > 23 kg/m²), kurangnya aktivitas fisik, hipertensi (> 140/90 mmHg), dislipidemia (HDL < 35 mg/dL dan atau trigliserida > 250 mg/dL), diet tak sehat (tinggi gula dan rendah serat akan meningkatkan risiko menderita prediabetes/intoleransi glukosa dan DM tipe 2. Selain itu terdapat faktor lain yang dapat menyebabkan berisiko DM yaitu

penderita kelainan klinis yang terkait dengan resistensi insulin, atau penderita sindrom metabolik memiliki riwayat toleransi glukosa terganggu (TGT) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT) sebelumnya (Perkeni, 2011:48).

1.2.4. Patofisiologi, manifestasi klinis, dan diagnosis Diabetes Mellitus

a. Patofisiologi Diabetes Mellitus

Pada Diabetes Mellitus tipe 1 gangguan produksi insulin umumnya terjadi karena kerusakan sel-sel β pulau Langerhans yang disebabkan adanya reaksi autoimun, namun adapula yang disebabkan oleh virus, diantaranya virus Cocksakie dan Rubella. Ada beberapa tipe otoantibodi yang dihubungkan dengan DM tipe 1 antara lain ICCA (*Islet Cell Cytoplasmic Antibodies*), ICSA (*Islet cell surfaceantibodies*), antibodi terhadap GAD (*glutamic acid decarboxylase*) dan IAA (*Anti-Insulin Antibody*). ICCA adalah otoantibodi utama yang ditemukan pada penderita DM tipe 1, hampir 90% penderita DM tipe 1 memiliki ICCA di dalam darahnya. Dalam tubuh nondiabetik, frekuensi ICCA hanya 0,5-4%.

Destruksi sel-sel β pulau Langerhans kelenjar pankreas mengakibatkan defisiensi sekresi insulin dan menyebabkan defisiensi insulin absolut. Pada penderita DM tipe 1 sel-sel α pankreasnya pun tidak normal, yang mana ditemukan sekresi glukagon yang berlebihan. Hal ini memperparah kondisi hiperglikemia. Salah satu manifestasi dari keadaan ini adalah cepatnya penderita DM tipe 1 mengalami ketoasidosis diabetik apabila tidak mendapat terapi insulin (Depkes RI, 2005:15).

Diabetes meliitus tipe 2 bukan disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, tetapi karena sel-sel sasaran insulin gagal atau tak mampu merespon

insulin secara normal “Resistensi Insulin”. Disamping itu pada penderita DM Tipe 2 terjadi gangguan sekresi insulin dan produksi glukosa hepatic yang berlebihan, namun tidak terjadi pengrusakan sel-sel β Langerhans. Dengan demikian defisiensi fungsi insulin pada penderita DM tipe 2 bersifat relatif, umumnya tidak memerlukan terapi pemberian insulin. Namun, jika tidak ditangani dengan baik, penderita DM ini akan mengalami kerusakan sel-sel β pankreas yang terjadi secara progresif, mengakibatkan defisiensi insulin sehingga akhirnya penderita memerlukan insulin eksogen (Depkes RI, 2005:16).

Pada wanita yang hamil dapat terjadi Diabetes Mellitus atau disebut Diabetes Mellitus Gestasional (GDM)), yang merupakan keadaan diabetes atau intoleransi glukosa yang timbul selama masa kehamilan, dan biasanya berlangsung hanya sementara. Sekitar 4-5% wanita hamil diketahui menderita GDM dan umumnya terdeteksi pada atau setelah trimester kedua. Diabetes dalam masa kehamilan, umumnya dapat pulih sendiri beberapa saat setelah melahirkan, namun dapat berakibat buruk terhadap bayi yang dikandung, seperti malformasi kongenital, peningkatan berat badan bayi ketika lahir, dan meningkatnya risiko mortalitas perinatal. Disamping itu, wanita yang menderita GDM akan lebih besar risikonya untuk menderita lagi diabetes dimasa depan. Karena terjadi peningkatan sekresi berbagai hormon yang mempunyai efek metabolik terhadap toleransi glukosa, maka kehamilan merupakan suatu keadaan diabetogenik (Depkes RI, 2005:18; dan Price, 2005:1262).

b. Manifestasi klinis

Manifestasi klinis diabetes mellitus dikaitkan dengan konsekuensi metabolik defisiensi insulin. Pasien dengan defisiensi insulin tidak dapat mempertahankan kadar glukosa plasma puasa yang normal, atau toleransi glukosa setelah makan karbohidrat. Jika hiperglikemianya berat dan melebihi ambang ginjal untuk zat tersebut, maka akan timbul glikosuria. Glikosuria akan mengakibatkan diuresis osmotik yang meningkatkan pengeluaran urin (poliuria) dan timbul rasa haus (polidipsia). Karena glukosa hilang bersama urin, maka pasien penderita DM akan mengalami keseimbangan kalori negatif dan berat badan berkurang, serta rasa lapar yang semakin besar (polifagia) akan timbul sebagai akibat kehilangan kalori, disertai akan timbul rasa lelah dan mengantuk. Selain itu, pada diabetes mellitus dapat muncul keluhan penglihatan kabur, koordinasi gerak anggota tubuh terganggu, kesemutan pada tangan atau kaki, timbul gatal-gatal yang seringkali sangat mengganggu (pruritus) (Price, 2005:1263; dan Depkes RI 2005:20).

c. Diagnosis Diabetes Mellitus

Diagnosis klinis Diabetes Mellitus umumnya akan ditegakkan jika ada keluhan berupa poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya. Keluhan lain dapat pula muncul seperti badan terasa lemah, sering kesemutan, mata kabur, gatal-gatal, disfungsi ereksi pada pria, dan pruritis vulvae pada wanita (Depkes RI, 2005:22).

Kriteria diagnosis diabetes mellitus ditegakkan pula dengan pemeriksaan laboratorium, meliputi pemeriksaan terhadap kadar glukosa darah puasa, 2 jam

postprandial, serta glukosa sewaktu. Glukosa puasa mencerminkan produksi gula hepatic yang tergantung pada kapasitas sekresi insulin dari pankreas. Sedangkan glukosa postprandial mencerminkan penyerapan glukosa pada jaringan perifer (otot dan lemak) dan tergantung pada sensitifitas jaringan terhadap insulin. Kriteria diagnosis seseorang dikatakan diabetes mellitus yaitu apabila dilakukan pemeriksaan glukosa darah dan nilai HbA1C seperti pada tabel di bawah ini (Arneson, 2007:151; dan Dipiro et al., 2008:1208).

Tabel I.2 Kriteria Diagnosis untuk Diabetes Mellitus

HbA1C > 6,0 %
Glukosa puasa > 126 mg/dL (7,0 mmol/L)
Glukosa 2 jam postprandial > 200 mg/dL (11,1 mmol/L)
Glukosa plasma > 200 mg/dL (11,1 mmol/L)

1.3. Terapi Diabetes Mellitus

Terapi Diabetes Mellitus bertujuan untuk menjaga agar kadar glukosa darah berada dalam kisaran normal dan mencegah atau meminimalkan kemungkinan terjadinya komplikasi. Terapi Diabetes Mellitus meliputi:

1.3.1. Terapi non farmakologi

Terapi non farmakologi pada penderita Diabetes Mellitus dilakukan dengan cara perubahan gaya hidup seperti pengaturan pola makan dan olahraga, serta edukasi mengenai masalah yang berkaitan dengan Diabetes Mellitus (Depkes RI, 2005:24-25).

1.3.2. Terapi farmakologi

a. Insulin

Insulin merupakan obat utama untuk diabetes mellitus tipe 1 dan beberapa jenis diabetes mellitus tipe 2 yang tidak dapat diatasi hanya dengan diet

dan antidiabetik oral. Insulin diberikan dengan penyuntikan secara intravena, intramuskular, dan umumnya subkutan. Terapi insulin diupayakan mampu meniru pola sekresi insulin secara fisiologis. Insulin diklasifikasikan menjadi beberapa tipe antara lain:

- 1) Insulin masa kerja singkat (*Short acting insulin*) mencapai kerja maksimal dalam waktu beberapa menit hingga 6 jam setelah penyuntikan dan digunakan untuk mengontrol hiperglikemia postprandial, serta digunakan untuk pengobatan pasien dengan ketoasidosis diabetik secara intravena, contoh sediaan seperti Actrapid HM 40 UI/ml.
- 2) Insulin masa kerja sedang (*Intermediate acting insulin*) mencapai kerja maksimal 6 hingga 8 jam setelah penyuntikan dan digunakan untuk pengontrolan harian pasien dengan DM, contoh Insulatard HM 40 UI/ml.
- 3) Insulin masa kerja panjang (*Long acting insulin*) mencapai kadar puncaknya dalam waktu 14 hingga 20 jam setelah pemberian, jarang digunakan untuk pemakaian rutin pasien DM, contohnya seperti Protamin Zinc Sulfat (Gunawan, 2007:487; Perkeni, 2011:26; dan Price, 2005: 1266).

b. Antidiabetika Oral

Obat antidiabetika oral ditujukan dalam penanganan penderita Diabetes Mellitus tipe 2. Berdasarkan mekanisme kerjanya, antidiabetika oral dibagi menjadi beberapa golongan antara lain:

1) Sulfonilurea

Golongan obat ini bekerja merangsang sekresi insulin dari granul sel-sel β Langerhans pankreas. Rangsangannya melalui interaksi dengan *ATP-sensitive K channel* pada membran sel-sel β yang menimbulkan depolarisasi membran. Dengan terbukanya kanal Ca maka ion Ca^{+} akan masuk sel β , merangsang granula yang berisi insulin dan akan merangsang sekresi insulin dengan jumlah yang ekuivalen dengan peptide-C (Gunawan, 2007:490).

Obat golongan ini berkhasiat jika produksi insulin tubuh sendiri paling kurang sebagian masih bertahan atau dengan kata lain obat ini tidak berkhasiat jika tidak ada produksi insulin. Contoh obat golongan sulfonilurea antara lain tolbutamida dan klorpropamida (obat generasi ke-1), glibenklamid, glikazida, glipizida, glikidon, dan glimepiride (obat generasi ke-2) (Tjay, 2007:747).

2) Meglitinid

Golongan meglitinid memiliki mekanisme kerja sama dengan sulfonilurea tetapi struktur kimianya sangat berbeda. Golongan obat ini merangsang insulin dengan menutup kanal K yang ATP-independent di sel β pankreas. Metabolisme utamanya di hepar dan metabolitnya tidak aktif, sekitar 10% dimetabolisme di ginjal. Sehingga pada pasien dengan gangguan fungsi hepar atau ginjal harus diberikan dengan hati-hati. Repaglinida dan nateglinida adalah obat golongan meglitinid. Obat tersebut harus diminum tepat sebelum makan, karena resorpsinya cepat dan tuntas, yang mana mencapai kadar darah puncak dalam waktu 1 jam (Gunawan, 2007:491; dan Tjay, 2007:753).

3) Biguanida

Obat golongan ini disebut pula sensitizer insulin atau obat yang dapat meningkatkan sensitifitas sel terhadap insulin, yang dapat membantu tubuh untuk memanfaatkan insulin secara lebih efektif. Obat golongan biguanida bekerja langsung pada hati (hepar), menurunkan produksi glukosa hati (glukoneogenesis), tidak merangsang sekresi insulin. Metformin adalah obat golongan biguanida yang masih ada (Depkes RI, 2005: 35).

Metformin dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (serum kreatinin $>1,5$ mg/dL) dan hati, serta pasien-pasien dengan kecenderungan hipoksemia (misalnya penyakit serebro-vaskular, sepsis, gagal jantung). Metformin dapat memberikan efek samping mual (Perkeni, 2011: 23).

4) Tiazolidindion

Obat golongan tiazolidindion disebut insulin sensitiser. Berdaya mengurangi resistensi insulin dan meningkatkan sensitivitas jaringan perifer untuk insulin. Senyawa golongan ini bekerja meningkatkan kepekaan tubuh terhadap insulin dengan jalan berikatan dengan PPAR γ (peroxisome proliferasi aktivasi reseptor-gamma) di otot, jaringan lemak, dan hati untuk menurunkan resistensi insulin. Senyawa-senyawa TZD juga menurunkan kecepatan glikoneogenesis. Contoh obat golongan TZD diantaranya rosiglitazone dan pioglitazone. Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin, dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa sehingga meningkatkan ambilan glukosa di perifer (Tjay, 2007:749; Depkes RI, 2005:44; dan Perkeni, 2011:22).

5) Penghambat Enzim α -glukosidase

Obat golongan penghambat enzim α -glukosidase ini dapat memperlambat absorpsi polisakarida, dekstrin, dan disakarida di intestin, dengan menghambat enzim α -glukosidase, dapat mencegah peningkatan glukosa plasma pada orang normal dan pasien diabetes mellitus. Akarbose dan miglitol merupakan contoh obat golongan penghambat enzim α -glukosidase, yang mana keduanya dapat menurunkan glukosa plasma postprandial pada diabetes mellitus tipe 1 dan 2, serta diabetes mellitus tipe 2 dengan hiperglisemia yang hebat dapat menurunkan HbA1c secara bermakna. Akarbose dapat digunakan sebagai monoterapi pada DM usia lanjut atau DM yang glukosa postprandialnya sangat tinggi, sering digunakan dengan antidiabetik oral lain atau insulin. Obat golongan ini diberikan pada waktu mulai makan dan absorpsinya buruk (Gunawan, 2007:493).

6) Inkretin Mimetik dan Penghambat DPP-4 (*Dipeptidyl Peptidase type 4*)

Inkretin adalah hormon yang diproduksi oleh usus halus sebagai respons terhadap peningkatan glukosa darah sesudah makan. Inkretin terdiri dari dua hormon, yaitu GIP (*Glucose-dependent Insulintropic Polypeptide*) dan GLP-1 (*Glucagon like peptide-1*). Selain meningkatkan sekresi insulin, GLP-1 menghambat sekresi glukagon, sedangkan GIP tidak mempengaruhi sekresi glukagon. Kedua hormon ini memiliki waktu paruh yang singkat karena cepat dipecah oleh DPP-4 (*Dipeptidyl Peptidase type 4*). Inkretin mimetik yang digunakan pada terapi adalah analog GLP-1 yang resisten terhadap DPP-4 sehingga memiliki waktu paruh cukup panjang. Contohnya eksenatid dan

liraglutid, yang mana keduanya tidak diabsorpsi di saluran cerna sehingga harus diberikan secara injeksi (Gunawan, 2007:900).

Penghambat DPP-4 merupakan obat yang bekerja menghambat DPP-4 sehingga mencegah degradasi GLP-1. Efeknya berlangsung 12 jam, dan menurunkan kadar glukosa darah puasa dan postprandial, tapi tidak mempengaruhi kadar insulin plasma. Contoh obat ini antara lain sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, dan alogliptin (Gunawan, 2007:900).

1.4. Metode Pengujian Antidiabetes

Pengujian antidiabetes dapat dilakukan pada hewan percobaan, yang mana keadaan diabetes pada hewan percobaan dapat diinduksi dengan cara pankreatektomi dan secara kimia. Hewan percobaan yang digunakan dalam uji antidiabetes meliputi mencit, tikus, atau kelinci. Uji antidiabetes dapat dilakukan dengan dua metode yaitu metode uji toleransi glukosa oral dan metode uji diabetes aloksan (Suryawati, 1993:15).

1.4.1. Metode Toleransi Glukosa

Pada manusia test ini telah digunakan untuk mendiagnosis diabetes awal secara pasti, namun tes ini tidak untuk penapisan dan pasien dengan manifestasi klinis diabetes dan hiperglikemia. Pada uji toleransi glukosa oral, kadar glukosa serum diukur sebelum dan sesudah mengkonsumsi 75 g glukosa (orang dewasa) atau 1,75 gram/kg BB ana-anak, dilarutkan dalam 250 mL air dan diminum dalam waktu 5 menit. Kemudian pasien berpuasa kembali sampai pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan 2 jam setelah pemberian larutan glukosa. Kadar glukosa

diukur setiap 0,5 jam selama 2 jam setelah pemberian glukosa. Kadar glukosa serum yang kurang dari 200 mg/dl setelah 0,5, 1, dan 1,5 jam pemberian glukosa dan kurang dari 140 mg/dl setelah 2 jam ditetapkan sebagai nilai TTGO normal (Perkeni, 2011:8 dan Price, 2005:1260).

Pada uji toleransi glukosa, hiperglikemia hanya berlangsung beberapa jam setelah pemberian glukosa sebagai diabetogen. Prinsip pengujian dengan metode ini yaitu, hewan uji dipuasakan selama lebih kurang 18-20 jam, lalu diberikan larutan glukosa per oral setengah jam sesudah pemberian sediaan obat yang diuji. Pada awal percobaan sebelum pemberian obat dilakukan pengambilan cuplikan darah vena dari hewan uji sebagai kadar glukosa darah awal. Pengambilan cuplikan darah vena diambil kembali pada interval waktu tertentu setelah pemberian sediaan glukosa (Suryawati, 1993:15).