

## BAB II

### KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

#### 2.1 Kajian Pustaka

##### 2.1.1 Glukosa

Glukosa adalah kelompok senyawa karbohidrat sederhana atau monosakarida. Di alam, glukosa dapat ditemukan dalam buah-buahan dan madu lebah. Glukosa berperan sebagai sumber energi untuk sel-sel otak, sel saraf, dan sel darah merah. Darah manusia normal mengandung glukosa dalam konsentrasi yang tetap, yaitu antara 70-100 mg tiap 100 ml darah. Glukosa darah dapat meningkat setelah kita makan makanan sumber karbohidrat, namun kira-kira setelah 2 jam setelah makan, jumlah darah akan kembali seperti normal. Pada penderita diabetes melitus, jumlah glukosa darah lebih besar dari 130 mg/100 ml darah.<sup>20</sup>

##### 2.1.2 Metabolisme Glukosa

Karbohidrat di dalam sistem pencernaan tubuh akan dirubah menjadi glukosa yang nantinya akan diserap oleh usus dan masuk ke pembuluh darah dan kemudian disebar ke jaringan dan organ-organ pada tubuh. Glukosa yang telah dipecah berperan sebagai dasar pembentukan energi di dalam tubuh. Pencernaan dan absorpsi karbohidrat melibatkan berbagai enzim, yaitu alfa amilase dan alfa glukosidase.<sup>15, 21-23</sup>

Enzim alfa amilase merupakan suatu endoenzim yang menggunakan suatu mekanisme katalitik penggantian ganda. Alfa amilase akan memotong ikatan alfa

1,4 amilosa dan amilopektin dengan cepat pada larutan pati yang mengalami gelatinisasi, proses ini dinamakan sebagai proses likuifikasi pati. Produk akhir berupa dekstrin dan sejumlah kecil maltosa dan glukosa. Alfa amilase akan menghidrolisis ikatan alfa 1,4 glikosida pada polisakarida yang menghasilkan degradasi acak pada bagian tengah ataupun bagian dalam molekul.<sup>21-23</sup>

Enzim alfa glukosidase dihasilkan oleh kelenjar *Lieberkhun* dan *Brunner* yang berada pada permukaan usus halus. Berfungsi untuk membuang residu glukosa tunggal dari oligosakarida dan disakarida. Hasil akhir dari pemecahan enzim ini berupa galaktosa dan glukosa. Karbohidrat dapat dikatabolir menjadi energi jika ia berbentuk monosakarida, yang menghasilkan energi berupa adenosin trifosfat (ATP). Dalam bentuk glukosa massa karbohidrat akan diserap ke aliran darah. Di dalam hati, karbohidrat akan diubah menjadi glukosa.<sup>21,22</sup>

Glukosa merupakan bahan bakar metabolik utama bagi mamalia termasuk manusia. Unsur ini dapat diubah menjadi karbohidrat bentuk lain dengan fungsi yang spesifik, seperti ribosa dalam bentuk asam nukleat, glikogen untuk simpanan, dan galaktosa dalam susu.<sup>23</sup> Terdapat beberapa jalur metabolisme karbohidrat baik berupa anabolisme ataupun katabolisme, seperti glikogenesis, glukoneogenesis, glikolisis, glikogenolisis, siklus asam sitrat, dan oksidasi piruvat. Jalur-jalur tersebut adalah sebagai berikut :<sup>24</sup>

- Glukosa akan mengalami proses glikolisis menjadi 2 piruvat dengan bantuan oksigen.
- Masing-masing piruvat akan dioksidasi hingga menjadi astil KoA dan dihasilkannya energi berupa ATP.

- Asetil KoA akan masuk ke dalam siklus asam sitrat dan dihasilkannya energi berupa ATP.
- Keadaan glukosa berlebih (melebihi kebutuhan energi tubuh) akan menyebabkan glukosa tidak dipecah namun akan dibentuk menjadi polimer glukosa (glikogen). Proses ini dinamakan glikogenesis. Glikogen disimpan di otot dan di hati sebagai sumber energi cadangan jangka pendek. Karbohidrat akan dikonversi menjadi lipid sebagai cadangan energi jangka panjang jika sudah penuh. Proses ini dinamakan glikogenolisis.
- Kekurangan energi dari diet akan menyebabkan glikogen dipecah menjadi glukosa. Glukosa akan mengalami glikolisis, diikuti oksidasi piruvat hingga siklus asam sitrat.
- Ketiadaan asupan glukosa dari diet dan cadangan glikogen habis, maka sumber energi non karbohidrat berupa protein dan lipid akan digunakan. Proses ini disebut glukoneogenesis.

### **2.1.3 Diabetes Melitus**

#### **2.1.3.1 Definisi**

Diabetes Melitus merupakan suatu kelompok gangguan metabolik yang memiliki fenotipe hiperglikemia yang disebabkan oleh defek pada sekresi insulin, peran insulin ataupun diakibatkan oleh keduanya. Berdasarkan penyebabnya, hal-hal yang dapat memicu keadaan hiperglikemia adalah penurunan sekresi insulin, penurunan penggunaan gula tubuh, dan peningkatan produksi gula tubuh.<sup>3</sup>

### 2.1.3.2 Klasifikasi

Berdasarkan etiologi, DM terbagi menjadi :<sup>3</sup>

#### 1. Diabetes Tipe 1

Diabetes yang terjadi akibat adanya interaksi faktor genetik, lingkungan, dan imunologik yang akhirnya menyebabkan kerusakan sel beta pankreas dan terjadi defisiensi insulin.

#### 2. Diabetes Tipe 2

Diabetes yang terjadi akibat adanya resistensi insulin dan sekresi insulin yang abnormal dan akhirnya berkembang menjadi DM tipe 2.

#### 3. Diabetes jenis lainnya:

- a. Defek genetik dari karakteristik fungsi sel beta yang diakibatkan mutasi pada : glukokinase, HNF-1  $\alpha$ , *hepatocyte nuclear transcription factor* ( HNF) 4 $\alpha$ , *Insulin promoter factor-1*, HNF-1 $\beta$ , *neuroD1*, mitokondrial DNA, subunit dari kanal *ATP-sensitive potassium*, proinsulin atau insulin.
- b. Defek genetik pada aksi insulin : Tipe A resistensi insulin, *Leprechaunism*, *Rabson-Mendenhall syndrome*, *Lipodystrophy syndromes*
- c. Penyakit eksokrin pankreas : *Pancreatitis*, *pancreatectomy*, *neoplasia*, *cystic fibrosis*, *hemochromatosis*, *fibrocalculous pancreatopathy*, mutasi pada carboxyl ester lipase.
- d. *Endocrinopathies* : *Acromegaly*, *Cushing's Syndrome*, glukagonoma, *pheochromocytoma*, hipertiroid , somatostatinoma, aldosteronoma

- e. Induksi obat atau bahan kimia : glukokortikoid, *vacor*, pentamidine, *nicotinic acid*, diazoxide, *β-adrenergic agonists*, thiazides, hidantoin, asparaginase,  $\alpha$ -interferon, *protease inhibitor*, *antipsychotics*, epinephrine.
  - f. Infeksi : *Congenital rubella*, *cytomegalovirus*, *coxsackievirus*
  - g. *Uncommon forms of immune-mediated diabetes: 'stiff person' syndrome, anti-insulin receptor antibodies.*
  - h. Sindrom genetik yang diduga berhubungan dengan diabetes: *Wolfram's syndrome, Klinefelter's syndrome, Turner's syndrome, Friedreich's ataxia, Huntington's chorea, Laurence-Moon, Biedl syndrome, myotonic dystrophy, porphyria, Prader-Willi syndrome.*
4. *Gestational Diabetes Mellitus (GDM)*

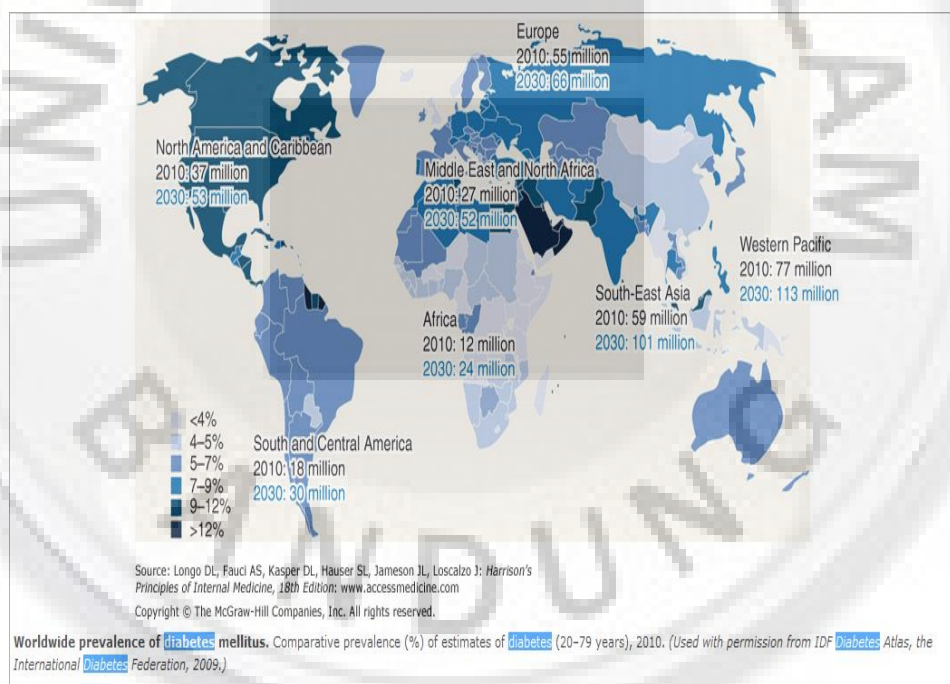
Diabetes yang terjadi pada wanita selama masa kehamilan yang diakibatkan oleh ketidakmampuan pancreas untuk menghasilkan cukup insulin untuk mengontrol gula darah tubuh.

### 2.1.3.3 Epidemiologi

Prevalensi DM di seluruh dunia meningkat sangat drastis, dari perkiraan awal sekitar 30 juta kasus pada tahun 1985 menjadi 285 juta kasus pada tahun 2010. *International Diabetes Federation* memperkirakan nantinya akan terdapat 438 juta individu yang menderita DM pada tahun 2030. Prevalensi DM tipe 1 dan tipe 2 di seluruh dunia meningkat namun prevalensi DM tipe 2 meningkat sangat tajam. Hal ini disebabkan oleh peningkatan jumlah penderita obesitas, semakin

menurunnya aktivitas fisik per individu yang disebabkan oleh industrilisasi, dan semakin banyaknya individu yang semakin tua.<sup>3</sup>

Penderita DM di Asia Tenggara pada tahun 2010 sebanyak 59 juta orang dan diperkirakan akan menjadi 101 juta penderita pada tahun 2030.<sup>3</sup> Pada tahun 2030 prevalensi Diabetes Melitus (DM) di Indonesia diperkirakan mencapai 21,3 juta orang. Berdasarkan hasil penelitian dari Riset kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007, diperoleh bahwa proporsi penyebab kematian akibat DM pada kelompok usia 45-54 tahun di daerah perkotaan menduduki peringkat kedua yaitu 14,7% sedangkan daerah pedesaan, DM menduduki peringkat keenam yaitu 5,8%.<sup>2</sup>



**Gambar 2.1 Epidemiologi Diabetes Mellitus**

**Sumber : Harrison Internal Medicine.<sup>3</sup>**

#### 2.1.3.4 Manifestasi Klinis

Gejala yang paling umum adalah lemah badan yang diakibatkan oleh berkurangnya energi yang dapat diproduksi oleh tubuh dan penurunan berat badan yang diakibatkan oleh dipecahnya lemak untuk memenuhi kebutuhan energi tubuh. Kadar gula darah yang tinggi dalam darah akan meningkatkan frekuensi urinasi dan kulit serta lapisan mukosa pada daerah tubuh menjadi kering.<sup>25</sup> Diabetes Melitus tipe 1 memiliki trias gejala yaitu polidipsia, polifagia, dan poliuria,<sup>24</sup> sedangkan pada DM tipe 2 gejala yang timbul tidak begitu spesifik yaitu terjadinya peningkatan berat badan, hipertensi, dislipidemia, perubahan kemampuan penglihatan, paraestesia, kelelahan, dan hiperinsulinemia.<sup>26</sup>

#### 2.1.3.5 Patogenesis

##### a) **Diabetes Melitus Tipe 1**

Diabetes Melitus tipe 1 disebabkan oleh adanya faktor genetik, lingkungan, dan imunologik yang menyebabkan kerusakan pada sel beta pankreas, sehingga menyebabkan defisiensi insulin yang pada akhirnya glukosa yang ada tidak dapat diubah menjadi energi. Seseorang yang memiliki faktor genetik pada saat lahir memiliki *beta cell mass* yang normal, namun seiring waktu dalam kurun waktu beberapa bulan hingga tahun setelah lahir, sel beta sekunder akan menghilang. Hal ini diakibatkan oleh proses autoimun, sehingga *beta cell mass* akan mengalami penurunan jumlah yang diikuti dengan penurunan sekresi insulin secara progressif.<sup>3</sup>

Manifestasi klinis Diabetes akan mulai terlihat jika kerusakan sel beta mencapai 80%. Walaupun tubuh masih memiliki sel beta residu namun jumlahnya tidak mencukupi untuk menjaga toleransi glukosa, sehingga dapat menyebabkan keadaan gangguan toleransi glukosa. Dari keadaan tersebut akan terbentuk *frank diabetes* yang berkaitan dengan peningkatan kebutuhan insulin pada keadaan pubertas atau ketika terjadi infeksi. Seiring waktu, sel beta residu akan menghilang akibat proses autoimun dan akhirnya akan menyebabkan defisiensi insulin komplik.<sup>3</sup>

#### **b) Diabetes Melitus Tipe 2**

Diabetes Melitus Tipe 2 disebabkan oleh dua hal, yaitu akibat sekresi insulin abnormal/berkurang dan adanya resistensi insulin. Diawali oleh adanya gangguan sekresi insulin yang menyebabkan resistensi insulin dan pada akhirnya sekresi insulin menjadi inadekuat.<sup>3</sup>

#### **2.1.3.6 Patofisiologi**

Diabetes Melitus Tipe 1 berhubungan erat dengan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein. Glukosa akan terlihat pada urin, jika sudah berlebih di dalam darah dan melebihi ambang batas ginjal yang nantinya akan menghasilkan keadaan seperti rasa haus, poliuria, dan osmosis diuresis. Gejala yang paling umum terlihat adalah gejala klasik *polidipsia*, *poliuria*, dan *polifagia* serta gejala lainnya seperti penurunan berat badan dan naik-turunnya kadar gula darah tubuh.<sup>24</sup>

Diabetes Melitus Tipe 2 terjadi akibat gangguan sekresi insulin, resistensi insulin, metabolisme lemak yang abnormal, dan produksi glukosa hati yang



berlebih. Sel beta pankreas akan meningkatkan *output* insulin, sehingga terjadi resistensi insulin dan terjadinya kompensasi hiperinsulinemia pada individu yang gagal mempertahankan *hyperinsulinemic state*. Selanjutnya berkembang menjadi *Impaired Glucose Tolerance* yang dikarakteristikan dengan adanya peningkatan gula darah setelah makan. Penurunan sekresi insulin dan produksi glukosa hati akan meningkat dan akhirnya terjadi peningkatan kadar gula darah puasa.<sup>3</sup>

### 2.1.3.7 Diagnosis dan Kriteria Diagnosis

Toleransi glukosa diklasifikasikan menjadi 3 kategori diantaranya adalah homeostasis glukosa normal, Diabetes Melitus dan homeostasis glukosa tidak seimbang. Toleransi glukosa dapat diukur dengan melihat kadar gula darah puasa (GDP), respon terhadap *oral glucose challenge* ataupun dari hemoglobin A1C (A1C). Gula darah puasa (GDP) <5.6 mmol/L (100 mg/dL), glukosa plasma <140 mg/dL (11.1 mmol/L) pada pemeriksaan *oral glucose challenge*, dan hemoglobin A1C <5.6 % menunjukkan toleransi glukosa kategori normal.<sup>3</sup>

Berdasarkan *International Expert Committee* yang memiliki anggota dari *American Diabetes Association* ( ADA ), *the European Association for the Study of Diabetes*, dan *the International Diabetes Federation* telah menyimpulkan kriteria diagnostik untuk DM, yaitu :<sup>3</sup>

1. Adanya gejala DM dan konsentrasi *random blood glucose* : 11.1 mmol/L ( $\geq 200$  mg/dL) atau
2. A1C  $\geq 6.5\%$  atau
3. Gula darah puasa ( GDP ) :  $\geq 126$  mg/dL (7.0 mmol/L) atau
4. *Two-hour plasma glucose* : 11.1 mmol/L ( $\geq 200$  mg/dL)

### 2.1.3.8 Komplikasi

Terdapat komplikasi akut DM, yaitu: *Diabetic ketoacidosis* (DKA) dan *Hyperglycemic hyperosmolar state* (HHS).<sup>3</sup> Komplikasi kronis DM terdiri dari :<sup>3</sup>

1. Mikrovaskular
  - a. Penyakit Mata: Retinopati ( nonproliferasi/proliferasi ), edema makular
  - b. Neuropati: Sensoris dan motoris (mono- dan polineuropati)
  - c. Nefropati
2. Makrovaskular
  - a. Penyakit jantung koroner
  - b. Penyakit arterial perifer
  - c. Penyakit serebrovaskular
3. Komplikasi Lainnya
  - a. Gastrointestinal (gastroparesis, diare)
  - b. Genitourinary (uropati/disfungsi seksual)
  - c. Penyakit kulit.
  - d. Penyakit infeksi.
  - e. Katarak
  - f. Glaukoma
  - g. Penyakit gigi-mulut
  - h. Hilang pendengaran.

### 2.1.3.9 Pengelolaan dan Penatalaksanaan

Terdapat 4 pilar pengelolaan DM, yaitu :<sup>27</sup>

#### 1. Edukasi

Diabetes edukator merupakan tenaga medis profesional (perawat dan ahli gizi) yang berkompeten dan bersertifikat untuk memberikan edukasi terhadap pasien (*American Association of Diabetes Educators*). Hal yang perlu diedukasikan kepada pasien adalah: pemantauan glukosa diri sendiri, pemantauan keton urin pada penderita DM tipe 1, cara pemberian insulin, manajemen diabetes ketika sakit, pencegahan dan manajemen hipoglikemia, perawatan kaki dan kulit.

#### 2. Nutrisi

- Diet penurunan berat badan (Pada prediabetes and DM tipe 2): Diet hipokalori rendah lemak atau rendah karbohidrat.
- Lemak dalam diet: Konsumsi minimal lemak trans.
- Karbohidrat dalam diet: Pantau *intake* karbohidrat terhadap kalori, konsumsi makanan bersukrosa yang diatur sesuai dosis insulin, jumlah karbohidrat ditentukan oleh perkiraan gram karbohidrat dalam diet pada DM tipe 1, indeks glikemik merefleksikan bagaimana konsumsi makanan mempengaruhi glukosa darah.
- Protein dalam diet: Sebagai bagian dari diet optimum.
- Komponen Lainnya: Pemanis nonnutrisi, konsumsi suplemen vitamin, antioksidan ataupun sejenisnya secara rutin tidak dianjurkan.

### 3. Olahraga

Tujuan dari olahraga adalah untuk mengurangi risiko kardiovaskular, penurunan tekanan darah, mengontrol massa otot, mengurangi lemak, dan menurunkan berat badan. Untuk penderita DM tipe 1 dan tipe 2, olahraga dapat menurunkan glukosa plasma dan meningkatkan sensitivitas insulin. Pada pasien DM, rekomendasi olahraga oleh *American Diabetes Association* adalah 150 menit/minggu yang terbagi dalam kurun waktu 3 hari yang terdiri dari aktivitas aerobik sedang.

### 4. Obat-obatan

Jenis obat yang digunakan adalah kelompok agen penurun glukosa. Berdasarkan mekanisme aksinya, agen penurun glukosa diklasifikasikan menjadi agen peningkat sekresi insulin, agen pengurang produksi glukosa, agen peningkat sensitivitas insulin, dan agen peningkat aksi *glucagon-like-peptide* (GLP-1). Obat-obatan tersebut adalah :<sup>3</sup>

#### a. Biguanida

Mekanisme kerjanya masih belum diketahui secara pasti. Jenis-jenisnya adalah buformin, fenformin, dan metformin. Mekanisme kerjanya kemungkinan sebagai berikut: menstimulasi glikolisis secara langsung pada jaringan perifer, menurunkan glukoneogenesis pada hati, mengurangi kecepatan absorpsi glukosa dari saluran pencernaan, mengurangi kadar glukagon plasma, dan meningkatkan kemampuan pengikatan insulin pada reseptor insulin.

b. Sulfonilurea

Obat jenis ini digunakan untuk pengobatan DM tipe 2. Memiliki tiga mekanisme kerja yaitu: pelepasan insulin dari sel beta, efek pankreas untuk meningkatkan kinerja insulin pada jaringan targetnya, dan mengurangi kadar glukagon dalam serum. Jenis-jenisnya adalah klorpropamid, asetoheksamid, dan tolazamid. Sulfonilurea mempunyai generasi kedua yaitu glipzid dan gliburid.

c. Insulin

Insulin akan menstimulasi pemasukan asam amino ke dalam sel lalu akan meningkatkan sintesa protein. Insulin juga dapat meningkatkan penyimpanan lemak dan mencegah penggunaan lemak sebagai sumber energi dan membantu penyimpanan glikogen di dalam sel otot.

d. Turunan tiazolidinedion

Merupakan golongan baru obat antidiabetik yang masih dalam tahap uji klinis. Diduga mekanisme kerjanya adalah meningkatkan sensitivitas jaringan target terhadap insulin. Penelitian yang dilakukan pada binatang menunjukkan bahwa obat ini memperkuat kerja insulin untuk meningkatkan ambilan glukosa dan oksidasi glukosa pada otot dan jaringan lemak dan mengurangi pengeluaran glukosa hati dan sintesis lemak dalam sel otot dan sel lemak. Jenis-jenis obatnya adalah englitazon, pioglitazon, ciglitazon, dan CS-045.

### 2.1.3.10 Efek Samping Terapi Diabetes Melitus

Efek samping dari pengobatan intensif DM meliputi peningkatan frekuensi hipoglikemia, peningkatan berat badan, biaya pengobatan yang semakin besar, dan peningkatan kebutuhan pasien. Peningkatan berat badan disebabkan oleh insulin, *insulin secretagogues*, dan *thiazolidine-diones*. Peningkatan berat badan diakibatkan oleh efek anabolik insulin dan penurunan glucosuria.<sup>3</sup>

### 2.1.4 Pengaruh *Reactive Oxydative Species* (ROS) terhadap Pulau Langerhans Pankreas

Organ-organ tubuh seperti hati dan pankreas memiliki mekanisme pertahanan terhadap *reactive oxydative species*. Mekanisme pertahanan ini dibantu oleh enzim seperti katalase, glutathion, dan Cu, Zn<sup>2+</sup>, dan Mn-superoksida dismutase. Pada pankreas, aktivitas enzim-enzim tersebut lebih rendah dibandingkan organ lain, sehingga pankreas lebih rentan terhadap pengaruh *reactive oxydative species*. Sebagai contoh, ekspresi gen MnSOD dan CuZnSOD hanya berkisar 30-40% dari yang ada di hati.<sup>28</sup> Produksi ROS yang berlebihan akan mengaktifkan ekspresi gen NF-kB sehingga agen kemotaktik dan ekspresi sitokin akan terinisiasi yang nantinya akan berperan dalam proses inflamasi/autoimun dan kemudian dapat menyebabkan apoptosis ataupun nekrosis sel beta pankreas.<sup>28</sup>

### 2.1.5 Kerusakan Sel Beta Pankreas oleh Aloksan Monohidrat

Rumus kimia Aloksan adalah 2,4,5,6-*tetraoxypyrimidine*; 5,6-*dioxyuracil*.<sup>29</sup> Bersifat hidrofilik dan tidak stabil. Aloksan akan menimbulkan efek diabetogenik, jika diberikan secara intraperitoneal, intravena ataupun subkutan.<sup>29</sup> Dari penelitian-penelitian yang sudah dilakukan, dosis Aloksan dan rute pemberian sangat variatif yaitu 80-150 mg/KgBB dan diberikan baik secara intraperitoneal, intravena ataupun subkutan.<sup>30,31,32</sup> Khusus pemberian melalui intraperitoneal dan subkutan, dosis pemberian harus ditingkatkan menjadi 2-3 kali. Dosis rute pemberian melalui intravena yang paling sering digunakan untuk mencit adalah 65 mg/KgBB.<sup>29</sup>

Aloksan akan ditangkap secara cepat oleh sel beta pankreas, Aloksan akan membentuk *reactive oxydative species*. Begitupun pada hati terjadi mekanisme kerja yang sama namun hati lebih resisten terhadap *reactive oxydative species*. *Reactive Oxydative Spesies* terbentuk dari proses reduksi Aloksan. Aloksan memiliki afinitas yang sangat tinggi terhadap senyawa seluler yang memiliki gugus SH, sehingga sistein, *glutathione* (GSH), dan gugus sulfhidril yang berikatan dengan protein sangat rentan terhadap kerja Aloksan. Salah satunya adalah enzim glukokinase yang sangat penting dalam proses sekresi insulin. Aloksan akan berikatan dengan 2 gugus SH pada *sugar binding site*<sup>29</sup> yang membentuk ikatan disulfida dan inaktivasi enzim. T-Limfosit yang teraktivasi akan menginfiltrasi sel beta pankreas yang ditandai dengan munculnya sel T dan makrofag. Pada keadaan ini, ROS akan dilepaskan dan menyebabkan kerusakan sel beta pankreas.<sup>33,34</sup>

Aloksan akan direduksi dan membentuk asam dialuronat. Asam dialuronat akan mengalami reoksidasi yang akan membentuk Aloksan dan akan membentuk suatu siklus redoks yang melepaskan radikal bebas yaitu berupa superoksida. Aloksan berikatan dengan asam dialuronat dan membentuk radikal Aloksan intermediate ( $HA^-$ ) dan senyawa 305. Senyawa 305 muncul ketika terjadi proses reduksi Aloksan oleh *glutathione*. Radikal superoksida dapat melepaskan  $Fe^{3+}$  dari ferritin dan mereduksi menjadi  $Fe^{2+}$  begitu pula  $HA^-$  dapat mereduksi ion ferri. Akhirnya radikal superoksida akan di dismutasi menjadi hidrogen peroksida.<sup>29</sup>



Reaksi ini dapat terjadi ketika dikatalis oleh enzim superoksida dismutase ataupun secara spontan.  $Fe^{2+}$  dan hidrogen peroksida akan menyebabkan radikal hidroksil yang reaktif mengalami reaksi fenton, yaitu:<sup>29</sup>



Aloksan akan menyebabkan fragmentasi DNA yang diakibatkan oleh ROS yang menyerang pankreas. Kerusakan pada DNA akan menimbulkan proses ribosilasi poli ADP yang merupakan mekanisme perbaikan DNA. Inhibitor ribosilasi poli ADP dapat mengurangi toksisitas Aloksan dikarenakan dapat mengkonsumsi radikal bebas. Selain itu katalase, superoksida dismutase, dan pengonsumsi radikal hidroksil non enzimatis dapat melindungi dari efek toksisitas Aloksan.<sup>29</sup>

Glukosa memiliki kemampuan mengatasi toksisitas Aloksan. Glukosa dapat melindungi glukokinase dan dapat berinteraksi dengan GLUT 2 yang membatasi pengambilan Aloksan oleh sel beta pankreas. Glukosa juga dapat



meningkatkan pembentukan ekuivalen pereduksi yaitu NADH dan NADPH yang meningkatkan kecepatan resirkulasi glutathion dimana GSH jenis ini diketahui dapat melindungi tubuh dari radikal bebas dan dapat mencegah pembentukan radikal bebas yang berasal dari hidrogen peroksida.<sup>29</sup>



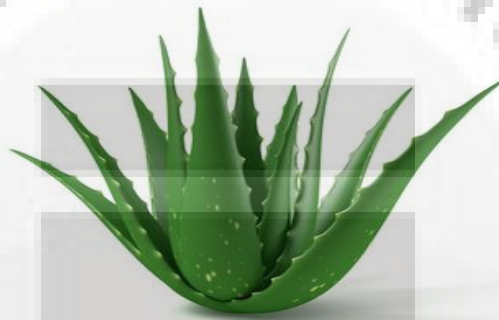
Aloksan dapat meningkatkan  $\text{Ca}^{2+}$  bebas pada sitosol sel beta pankreas. Hal ini dapat terjadi melalui beberapa jalur, yaitu peningkatan mobilitas kalsium dari simpanan intraseluler, peningkatan influks kalsium dari cairan ekstraseluler, dan penurunan eliminasi dari sitoplasma. Peningkatan influks kalsium terjadi akibat Aloksan memiliki kemampuan untuk mendepolarisasi sel beta pankreas. Depolarisasi membran sel akan membuka *voltage dependent calcium channel* yang mengakibatkan peningkatan kalsium yang masuk ke dalam sel. Efek lain dari Aloksan diantaranya adalah efek stimulasi terhadap efluks  $\text{Ca}^{2+}$  mitokondria dan *inhibisi* ambilan  $\text{Ca}^{2+}$  oleh mitokondria. Penghambatan hilangnya kalsium diakibatkan oleh Aloksan menginhibisi  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase di membran plasma sel hati.<sup>29</sup>

Sel beta pankreas akan melepaskan insulin secara tiba-tiba ketika diberikan Aloksan. Hal ini kemungkinan diakibatkan dari peningkatan konsentrasi  $\text{Ca}^{2+}$  dalam sitosol. Pelepasan insulin yang berlebihan bersama dengan ROS akan menyebabkan sel beta pankreas menjadi rusak. Peningkatan pelepasan insulin pada pemberian Aloksan tidak diikuti penurunan kadar gula darah yang akhirnya dapat menunjukkan keadaan gangguan sensitivitas perifer terhadap insulin segera setelah pemberian Aloksan.<sup>29</sup> Dari penjelasan diatas, dapat ditarik kesimpulan

bahwa efek Aloksan terhadap sel beta pankreas terdiri dari gabungan berbagai proses yaitu oksidasi SH, inhibisi glukokinase, pembentukan radikal bebas, dan gangguan hemostasis kalsium intraseluler.<sup>29</sup>

### 2.1.6 Lidah Buaya (*Aloe vera* L.)

Di Indonesia lebih dikenal dengan nama lidah buaya dan merupakan tanaman yang tumbuh di daerah Indonesia. Manfaat-manfaat yang dimiliki salah satunya adalah untuk menurunkan kadar gula darah.<sup>12,13,19,35,36</sup>



**Gambar 2.2** *Aloe vera*

**Sumber :** [www.webmd.com](http://www.webmd.com)<sup>10</sup>

#### 2.1.6.1 Taksonomi *Aloe vera*<sup>14</sup>

*Aloe vera* termasuk dalam kingdom plantae, subkingdom viridiplantae, infrakingdom streptophyta, superdivision embryophyta, division tracheophyta, subdivision spermatophytina, class magnoliopsida, superorder lilianae, order asparagales, family xanthorrhoeaceae, genus Aloe L, dan species *Aloe vera* (L.)

### 2.1.6.2 Kandungan Kimia

Kandungan kimia *Aloe vera* sangat banyak bahkan masih ada yang belum diketahui hingga saat ini. Daun dan akar lidah buaya diketahui banyak mengandung flavonoid, saponin, tanin, dan polifenol. Berdasarkan dari penelitian yang sudah dilakukan, daun *Aloe vera* kaya akan lignin, saponin, asam krisophanat, kompleks anthraquinone aloin, barbaloin, iso-barbaloin, kromium, ester asam sinamat, aloesin, aloenin, anthranol, aloe emodin, *anthrance*, asam aloektik, minyak eteral, resistanol, vitamin B (B1, B2, B6), monosakarida, polisakarida, selulosa dan beberapa enzim seperti oksidase, amilase, lipase, protease, dan katalase.<sup>12,13</sup>

Penelitian yang dilakukan terhadap daun lidah buaya yang tumbuh di Jepang, menunjukkan bahwa *Aloe vera* bekerja sebagai antioksidan dalam menghambat kerusakan sel beta pankreas pada tikus yang diinduksi oleh Aloksan dan streptozotisin, yang mana dibuktikan dengan pengukuran 1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) yang merupakan marker aktifitas antioksidan.<sup>16,17,18</sup> Berdasarkan penelitian yang dilakukan di India tahun 1990 dengan menggunakan gel dari daging *Aloe vera*, diperoleh efek hipoglikemik pada hari ke-5 dengan pemberian 500mg/KgBB pada tikus yang diinduksi Aloksan. Mekanisme pada penelitian tersebut diduga akibat stimulasi sintesis atau *release* insulin dari sel beta pankreas.<sup>19</sup>

Zat aktif yang diduga berperan dalam menurunkan kadar gula darah hingga saat ini masih belum diketahui secara pasti, namun diduga zat-zat tersebut adalah aloin, flavonoid/polifenol, *isorabaichromene*, *2'-O-p-coumaroylaloetin*, dan *2'-O-feruloylaloetin* (derivat aloesin). Zat-zat ini bekerja melalui mekanisme

antioksidan yang dapat meredam radikal bebas yang berperan dalam memperbaiki insulinitas pada sel beta pankreas yang pada akhirnya dapat mengurangi kerusakan sel-sel beta pankreas dan mekanisme sintesis dan *relase* insulin dari sel beta pankreas.<sup>15</sup>

Saponin pada *Aloe vera* memiliki pengaruh terhadap susunan membran sel yang dapat mengakibatkan penghambatan absorpsi zat yang lebih kecil seperti glukosa yang seharusnya cepat diserap (Meiyanti, 2006). Struktur pada membran sel yang terganggu diduga dapat mengakibatkan gangguan pada sistem transport glukosa sehingga akan terjadi gangguan penyerapan glukosa.

Tanin yang terkandung dalam *Aloe vera* diduga juga memiliki peran. Berdasarkan kepustakaan, diketahui bahwa tanin memiliki sifat astringen, yang dapat mempresipitasikan protein selaput lendir usus sehingga terbentuk barier yang melindungi usus yang pada akhirnya menghambat proses penyerapan glukosa.<sup>19</sup>

Polifenol berfungsi sebagai antioksidan yang berperan dalam memperlambat dan mencegah kerusakan sel beta pankreas akibat radikal bebas yang dihasilkan oleh toksisitas glukosa. Polifenol bekerja dengan cara mengikat radikal bebas sehingga diduga dapat mengurangi risiko terjadinya penyakit kronis.<sup>19</sup>

Flavonoid bekerja dengan cara mengurangi resistensi insulin dan menormalkan tingkat gula darah dengan membantu menurunkan kadar gula darah dan mengatasi kelelahan yang diakibatkan oleh kadar gula darah yang tidak seimbang. Flavonoid berfungsi dalam perbaikan sel langerhans dan dapat

mengurangi kadar ROS serta menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase dan  $\alpha$ -amylase maltase.<sup>19</sup>

Flavonoid memiliki sifat antioksidan yang dapat menghambat kerusakan sel-sel beta pankreas. Terapi antioksidan flavonoid diberikan pada fase *glucose intolerance* agar dapat menghambat dan mencegah kerusakan sel beta yang lebih parah. Flavonoid memberikan pasangan untuk elektron radikal bebas sehingga radikal bebas menjadi bermuatan netral dan tidak akan berikatan dengan ion lain yang terdapat pada sel beta pankreas yang pada akhirnya bisa mencegah terjadinya alkilasi DNA yang merupakan awal dari matinya sel beta pankreas.<sup>19</sup>

Setelah sel beta pankreas tidak terpengaruh dan aman dari radikal bebas maka sel-sel beta pulau langerhans di pankreas akan memulai proses regenerasi. Sel beta pankreas akan mulai berproliferasi dan kembali mensekresikan insulin ke dalam darah. Flavonoid juga dapat mengembalikan sensitifitas reseptor insulin pada sel sehingga kadar glukosa darah berlebih akan berkurang jumlahnya.<sup>19</sup>

### **2.1.6.3 Khasiat *Aloe vera***

Daun *Aloe vera* bermanfaat sebagai antiinflamasi, antibakteri, antijamur, antiseptik, peredam rasa sakit, antidiabetes, antiseptik, peredam rasa sakit, regenerasi sel, mengontrol tekanan darah, menstimulasi kekebalan tubuh terhadap serangan kanker, anti-kejang, nutrisi pendukung bagi penderita *human immunodeficiency virus*, eksim, pengobatan kerontokan rambut, perawatan kulit dan luka bakar. Bunganya berkhasiat mengobati muntah darah dan luka memar. Akarnya berkhasiat sebagai obat cacing dan konstipasi.<sup>12,13,19,35</sup>

### 2.1.7 Glibenklamid

Merupakan obat antidiabetik golongan kedua sulfonylurea yang memiliki potensi hipoglikemik lebih besar dibandingkan dengan golongan pertama. Obat golongan ini merupakan obat yang memiliki efek utama untuk meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pancreas. Glibenklamid mempunyai durasi aksi yang panjang dan cukup diberikan sehari sekali. Memiliki potensi 200 kali lebih kuat dibandingkan dengan tolbutamid, waktu paruhnya 4 jam, dimetabolisme di hepar, pada pemberian dosis tunggal hanya sekitar 25% metabolisemenya diekskresi melalui urin, sisanya diekskresikan melalui empedu.<sup>37</sup>

Mekanisme kerjanya yaitu merangsang sekresi insulin dari granula-granula sel beta pankreas. Dosis Glibenklamid adalah 5 mg, dosis total 15 mg/hari, dosis tunggal maksimal 10 mg. Waktu mencapai konsentrasi maksimal dalam darah adalah 3 jam.<sup>37</sup>

### 2.1.8 Ekstraksi

Ekstrak merupakan suatu sediaan pekat yang didapat dengan cara mengekstraksi zat aktif yang terdapat dalam simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan zat pelarut yang sesuai, kemudian sebagian besar atau seluruh pelarut yang diuapkan dan serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian rupa sehingga memenuhi baku yang ditetapkan.<sup>38</sup>

Penyarian simplisia menggunakan air dilakukan dengan cara maserasi, perlokasi atau penyeduhan dengan air mendidih. Penyarian dengan campuran air dan etanol dilakukan dengan cara maserasi atau perlokasi. Ekstrak cair adalah suatu sediaan cair simplisia nabati yang mengandung etanol sebagai pelarut atau

pengawet atau sebagai pelarut dan pengawet. Tiap mL ekstrak mengandung bahan aktif dari 1 gram simplisia.<sup>38</sup>

Jenis-jenis ekstraksi diantaranya adalah :<sup>38</sup>

#### 1. Ekstraksi secara dingin

##### a. Metode Maserasi

Maserasi merupakan cara penyarian sederhana yang dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari selama beberapa hari pada temperatur kamar dan terlindung dari cahaya. Metode maserasi digunakan untuk menyari simplisia yang mengandung komponen kimia yang mudah larut dalam cairan penyari, tidak mengandung benzoin, tiraks dan lilin.

##### b. Metode Soxhletasi

Metode soxhletasi merupakan penyarian simplisia secara berkesinambungan, cairan penyari dipanaskan sehingga menguap, uap cairan penyari terkondensasi menjadi molekul-molekul air oleh pendingin balik dan turun menyari simplisia dalam klongsong dan selanjutnya masuk kembali ke dalam labu alas bulat setelah melewati pipa sifon.

##### c. Metode Perkolasi

Perkolasi adalah cara penyarian dengan mengalirkan penyari melalui serbuk simplisia yang telah dibasahi. Keuntungan metode ini adalah tidak memerlukan langkah tambahan yaitu sampel padat (marc) telah terpisah dari ekstrak. Kerugiannya adalah kontak antara sampel padat tidak merata atau terbatas dibandingkan dengan metode refluks, dan pelarut menjadi dingin selama proses perkolasi sehingga tidak melarutkan komponen secara efisien.

## 2. Ekstraksi secara panas

### a. Metode refluks

Keuntungan dari metode ini adalah digunakan untuk mengekstraksi sampel-sampel yang mempunyai tekstur kasar dan tahan pemanasan langsung. Kerugiannya adalah membutuhkan volume total pelarut yang besar dan sejumlah manipulasi dari operator.

### b. Metode destilasi uap

Destilasi uap adalah metode yang populer untuk ekstraksi minyak-minyak menguap (esensial) dari sampel tanaman. Metode destilasi uap air diperuntukkan untuk menyari simplisia yang mengandung minyak menguap atau mengandung komponen kimia yang mempunyai titik didih tinggi pada tekanan udara normal.



Jenis-jenis pelarut diantaranya adalah :<sup>38</sup>

**Tabel 2.1 Pelarut Non-Polar**

Solven	Rumus kimia	Titik didih	Konstanta Dielektrik	Massa jenis
Heksana	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	69 °C	2,1	0,655 g/ml
Benzena	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	80 °C	2,3	0,879 g/ml
Toluena	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>3</sub>	111 °C	2,4	0,867 g/ml
Dietil eter	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -O- CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	35 °C	4,3	0,713 g/ml
Kloroform	CHCl <sub>3</sub>	61 °C	4,8	1,498 g/ml
Etil asetat	CH <sub>3</sub> -C(=O)-O- CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	77 °C	6.0	0,894 g/ml

**Sumber: Departemen Kesehatan RI. Extractum Et Extractum Liquidum<sup>38</sup>**

**Tabel 2.2 Pelarut Polar Aprotik****Pelarut Polar Aprotik**

(Merupakan pelarut polar yang tidak melepaskan proton)

1,4-Dioksana	$/-CH_2-CH_2-O-$ $CH_2-CH_2-O-\backslash$	101 °C	2,3	1.033 g/ml
Tetrahidrofuran (THF)	$/-CH_2-CH_2-O-$ $CH_2-CH_2-\backslash$	66 °C	7,5	0.886 g/ml
Diklorometana (DCM)	$CH_2Cl_2$	40 °C	9,1	1.326 g/ml
Asetona	$CH_3-C(=O)-CH_3$	56 °C	21	0.786 g/ml
Asetonitril (MeCN)	$CH_3-C\equiv N$	82 °C	37	0.786 g/ml
Dimetilformamida (DMF)	H- $C(=O)N(CH_3)_2$	153 °C	38	0.944 g/ml
Dimeti sulfoksida (DMSO)	$CH_3-S(=O)-CH_3$	189 °C	47	1.092 g/ml

**Sumber: Departemen Kesehatan RI. Extractum Et Extractum Liquidum<sup>38</sup>**

**Tabel 2.3 Pelarut Polar Protik****Pelarut Polar Protik**

(Merupakan pelarut polar yang melepaskan proton)

Asam asetat	$\text{CH}_3\text{-C(=O)OH}$	118°C	6,2	1.049 g/ml
<i>n</i> -Butanol	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	118 °C	18	0.810 g/ml
Isopropanol (IPA)	$\text{CH}_3\text{-CH(-OH)-CH}_3$	82 °C	18	0.785 g/ml
<i>n</i> -Propanol	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	97 °C	20	0.803 g/ml
Etanol	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$	79 °C	30	0.789 g/ml
Metanol	$\text{CH}_3\text{-OH}$	65 °C	33	0.791 g/ml
Asam formiat	$\text{H-C(=O)OH}$	100 °C	58	1.21 g/ml
Air	$\text{H-O-H}$	100 °C	80	1.000 g/ml

Sumber: Departemen Kesehatan RI. *Extractum Et Extractum Liquidum*<sup>38</sup>

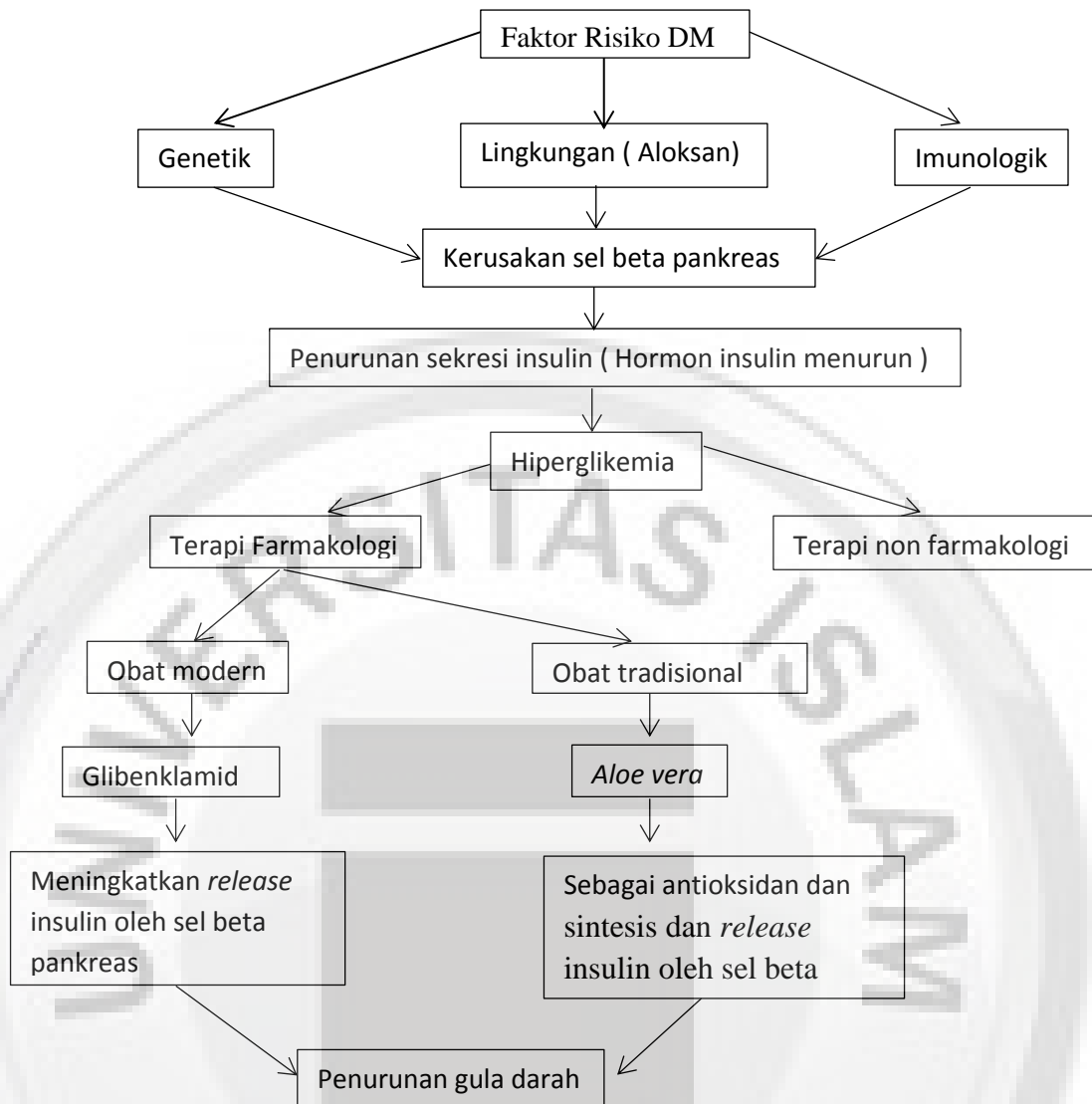
**2.1.9 Aloksan Monohidrat**

Struktur pirimidinnya mirip dengan glukosa dan asam urat. Sangat tidak stabil di dalam air jika pH netral namun stabil pada pH 3. Memiliki efek sitotoksik pada sel beta pankreas dan berhubungan erat dengan penyakit DM. Sangat cepat ditangkap oleh sel beta pankreas dan langsung berefek pada permeabilitas membran yang mengakibatkan morfologi sel yang abnormal. Cara kerja Aloksan terhadap peningkatan gula darah dicurigai melalui pembentukan radikal bebas.<sup>39-41</sup>

## 2.2 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

Diabetes Melitus merupakan penyakit kronis yang muncul ketika pankreas tidak memproduksi cukup insulin atau ketika tubuh tidak bisa secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkan.<sup>1</sup> Prevalensi DM di seluruh dunia meningkat sangat drastis, dari perkiraan awal sekitar 30 juta kasus pada tahun 1985 menjadi 285 juta kasus pada tahun 2010. *International Diabetes Federation* memperkirakan nantinya akan terdapat 438 juta individu yang menderita DM pada tahun 2030. Prevalensi DM tipe 1 dan tipe 2 di seluruh dunia meningkat namun prevalensi DM tipe 2 meningkat sangat tajam. Penderita DM di Asia Tenggara pada tahun 2010 sebanyak 59 juta orang dan diperkirakan akan menjadi 101 juta penderita pada tahun 2030.<sup>3</sup> Pada tahun 2030 prevalensi Diabetes Melitus (DM) di Indonesia diperkirakan mencapai 21,3 juta orang.<sup>2</sup>

Zat aktif yang diduga berperan dalam menurunkan kadar gula darah hingga saat ini masih belum diketahui secara pasti, namun diduga zat-zat tersebut adalah aloin, flavonoid/polifenol, *isorabaichromene*, *2'-O-p-coumaroylaloetin*, dan *2'-O-feruloylaloetin* (derivat aloetin). Aloin, flavonoid/polifenol, *isorabaichromene*, *2'-O-p-coumaroylaloetin*, dan *2'-O-feruloylaloetin* bekerja melalui mekanisme antioksidan yang dapat meredam radikal bebas yang berperan dalam memperbaiki insulinitas pada sel beta pankreas yang pada akhirnya dapat mengurangi kerusakan sel-sel beta pankreas dan meningkatkan sintesis dan *relase* insulin dari sel beta pankreas.<sup>15</sup>



**Gambar 2.3 Bagan Kerangka Pemikiran**

### 2.3 Hipotesis

Dari kerangka pemikiran yang telah diuraikan di atas dapat dirumuskan hipotesis sebagai berikut :

1. Ekstrak air *Aloe vera* memiliki efek hipoglikemik terhadap mencit yang model diabetik.
2. Ekstrak air dan ekstrak etanol *Aloe vera* memiliki efek hipoglikemik yang baik terhadap mencit model diabetik.