

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Diabetes Melitus

II.I.1 Definisi

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia, berhubungan dengan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang disebabkan oleh penurunan sekresi insulin atau penurunan sensitivitas insulin, atau keduanya dan menyebabkan komplikasi kronis mikrovaskular, makrovaskular dan neuropati (Dipiro dkk., 2015).

II.I.2 Klasifikasi Diabetes

II.I.2.1 DM Tipe 1

DM tipe 1 merupakan penyakit kronis yang ditandai dengan ketidakmampuan tubuh untuk menghasilkan atau memproduksi insulin yang diakibatkan oleh rusaknya sel β pada pankreas. Diabetes melitus tipe 1 disebut dengan kondisi autoimun oleh karena sistem imun pada tubuh menyerang sel-sel dalam pankreas yang dikira membahayakan tubuh (Bruckel dan Kernel, 2014). DM tipe 1 menyebabkan terjadinya defisiensi absolut insulin, sehingga tatalaksananya memerlukan terapi insulin (Katzung, 2012).

Penderita DM tipe 1 biasanya memiliki tubuh yang kurus dan cenderung berkembang menjadi diabetes ketoasidosis karena insulin sangat kurang disertai peningkatan hormon glukagon. Sekitar 20-40% pasien mengalami diabetes ketoasidosis setelah beberapa hari mengalami poliuria, polidipsia, polifagia, dan kehilangan bobot badan (Dipiro dkk., 2014).

II.I.2.2 DM Tipe 2

DM tipe 2 merupakan jenis yang paling sering ditemukan dengan presentase 90% dari total penderita diabetes. Pada DM tipe 2 terjadi resistensi insulin, defisiensi relatif insulin, atau kombinasi keduanya (Dipiro dkk., 2014). Resistensi insulin adalah suatu keadaan dimana respon terhadap efek fisiologis insulin pada metabolisme glukosa, lipid, dan protein serta fungsi endotel vaskular terganggu (Herlina dkk., 2016). Manifestasi dari resistensi insulin adalah terjadi penurunan kemampuan insulin untuk membawa glukosa masuk ke dalam jaringan atau otot, serta peningkatan lipolisis dan produksi

glukosa hepatik (Dipiro dkk., 2015). Faktor resiko yang dapat mempengaruhi DM tipe 2 yaitu obesitas, gaya hidup, usia, ras dan suku bangsa.

II.I.2.3 DM Gestasional

DM gestasional didefinisikan sebagai intoleransi glukosa yang dialami selama kehamilan. DM gestasional terjadi di sekitar 5-7% dari semua kasus pada kehamilan (Bruckel dan Kerner, 2014). Selama kehamilan, plasenta dan hormon plasenta menciptakan resistensi insulin yang paling menonjol pada trimester terakhir (Katzung, 2012). Gestasional diabetes mungkin terjadi saat ibu tidak dapat cukup mengurangi peningkatan sekresi insulin untuk mempertahankan kadar glukosa dalam keadaan normal. Intoleransi glukosa biasanya muncul di dekat awal trimester ketiga, penilaian resiko diabetes pada ibu hamil disarankan dimulai pada prenatal pertama karena resiko diabetes yang tidak terdiagnosis. Deteksi klinis berguna sebagai penetapan terapi yang akan mengurangi morbiditas dan mortalitas perinatal (Dipiro dkk., 2014).

II.I.2.4 DM Tipe lain

Disebabkan oleh beberapa hal seperti efek obat tertentu atau terjadi karena penyakit lain seperti kerusakan sel beta secara genetik (maturity onset diabetes of the young/MODY), penyakit-penyakit eksokrin (pankreatitis, cystic fibrosis), endokrinopati (cushing's syndrome, hipertiroidisme, aldosteronoma), penggunaan obat (glukokortikoid, pentamidine) dan lain-lain.

II.I.3 Diagnosis Diabetes

Berbagai keluhan dapat ditemukan pada penderita diabetes. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan klasik seperti :

- a) Keluhan DM pada umumnya berupa poliuria, polidipsia, poliphagia, dan penurunan berat badan
- b) Keluhan lain dapat berupa lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulvae pada wanita

Diagnosis DM dapat ditegakkan melalui tiga cara :

1. Jika keluhan umumnya ditemukan, maka pemeriksaan glukosa plasma sewaktu > 200 mg/dL sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DM
2. Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL disertai dengan adanya keluhan klasik
3. Tes toleransi glukosa oral (TTGO).
4. Diagnosis prediabetes dapat ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan angka 5,7-6,4%.

Menurut American Diabetes Association (ADA) tahun 2014, diagnosis TTGO dengan cara pasien diberikan beban 75 g glukosa (orang dewasa) atau 1,75 g/kgBB (anak-anak) dinilai lebih sensitif dan spesifik dibanding dengan pemeriksaan glukosa plasma puasa, namun pemeriksaan ini memiliki keterbatasan tersendiri karena sulit untuk dilakukan berulang-ulang dan dalam praktek sangat jarang dilakukan karena membutuhkan persiapan khusus. Apabila hasil pemeriksaan tidak memenuhi kriteria normal atau diabetes, dapat digolongkan dalam kelompok toleransi glukosa terganggu (TGT) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT) seperti yang tertera pada Tabel 2. 1

Tabel 2. 1			
Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus melalui GDPT dan TGT			
Glukosa darah puasa terganggu (GDPT)		Toleransi Glukosa Terganggu (TGT)	
• Kadar glukosa puasa $100-125$ mg/dl		• Kadar glukosa puasa < 100 mg/dl	
• Kadar glukosa darah 2 jam setelah beban glukosa < 140 mg/dl		• Kadar glukosa puasa paska beban glukosa 75 gram, $140-199$ mg/dl	

Sumber : Perkeni (2015)

II.I.4 Terapi Diadiabetes

Pengobatan yang digunakan pada penderita DM (Dipiro dkk., 2015) :

- I. Terapi Non-Farmakologis
 - a. Terapi nutrisi dan pengaturan diet

Terapi nutrisi medis dianjurkan untuk semua pasien. Untuk DM tipe-1, fokusnya adalah pada fisiologis yang mengatur pemberian insulin dengan diet seimbang untuk mencapai dan mempertahankan berat badan yang sehat. Sedangkan untuk DM tipe-2, pasien sering membutuhkan keseimbangan kalori untuk meningkatkan berat badan (Dipiro dkk., 2015). Maka dari itu, dianjurkan untuk melakukan diet dengan memilih makanan yang seimbang dalam hal karbohidrat, lemak dan protein sesuai dengan kecukupan gizi yang baik.

b. Olahraga

Berolahraga secara teratur dapat menurunkan dan menjaga kadar gula darah tetap normal. Seperti contohnya latihan aerobik, olahraga jenis ini dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan dapat mengurangi faktor resiko kardiovaskular, membantu menurunkan berat badan dan meningkatkan kesehatan (Dipiro dkk., 2015).

2. Terapi Farmakologis

a. Antidiabetika oral

1). Inhibitor α -glukosidase

Obat golongan ini menghambat α -glukosidase pada usus sehingga menurunkan konversi pati dan disakarida menjadi monosakarida serta menurunkan hiperglikemia post-prandial (Katzung, 2009). Contoh dari obat golongan ini adalah Acarbose dan Mignitol (BNF, 2018 ; Katzung, 2009). Dalam penggunaanya, acarbose memiliki efek samping seperti diare, kembung, dan perut terasa tidak nyaman (Dipiro dkk., 2011)

2). Penghambat DPP-4 (Dipeptidyl Peptidase-4)

Golongan obat ini menghambat degradasi GLP-1 (Glucagon like peptide) dan GIP, dengan demikian meningkatkan efek kedua incretin pada fase awal sekresi insulin dan penghambatan glukagon. Efek samping dari obat ini yaitu resiko infeksi saluran pernapasan atas, sakit kepala dan hipersensitivitas. Contoh obat dari golongan ini adalah Alogliptin, Sitagliptin dan Linagliptin (Dipiro dkk., 2015 ; BNF, 2018)

3). Penghambat SGLT-2 (Sodium Glucose Co-Transporter 2)

Golongan obat ini bekerja dengan cara menghambat reabsorpsi glukosa di tubuli distal ginjal dengan cara menghambat kinerja transporter glukosa SGLT-2. Efek samping

paling umum dari obat ini yaitu sakit kepala, nasofaringitis dan infeksi saluran pernapasan atas. Contoh obat dari golongan ini adalah Canagliflozin, Dapagliflozin dan Empagliflozin (Perkeni, 2015 ; BNF, 2018)

4). Golongan Biguanida

Mekanisme golongan biguanid adalah mengurangi pembentukan glukosa hati dan mengaktifkan AMP-kinase dan meningkatkan stimulasi ambilan glukosa oleh otot skelet dan jaringan pada lemak (Katzung, 2011). Contoh obat dari golongan ini adalah Metformin. Metformin merupakan obat pilihan pertama untuk DM tipe 2 dan biasanya diresepkan untuk pasien DM tipe 2 yang mengalami obesitas. Efek samping metformin adalah gangguan gastrointestinal seperti diare dan kram perut. Selain itu, metformin juga menyebabkan mual sehingga diberikan pada saat makan atau sesudah makan (Harper dkk., 2013).

5). Golongan Tiazolidindion

Mekanisme golongan tiazolidindion adalah meningkatkan sensivitas reseptor insulin di jaringan dan hati dengan berikatan pada peroxisome proliferative activated receptor gamma (PPAR- γ). Obat ini juga mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan ambilan glukosa di perifer. Contoh obat golongan ini adalah pioglitazon dan rosiglitazon. Efek samping pioglitazon adalah meningkatkan resiko kanker kandung kemih, sedangkan efek samping rosiglitazon adalah meningkatkan resiko infark miokard dan meningkatkan kadar LDL. Efek samping umum lainnya adalah gagal jantung, retensi cairan dan patah tulang (Audhem dkk., 2014 ; Perkeni, 2015).

6). Golongan Sulfonilurea

Mekanisme utama sulfonilurea adalah menstimulasi sekresi insulin endogen dengan cara berikatan dengan reseptor sulfonilurea spesifik pada sel β pankreas. Obat golongan sulfonilurea dibagi menjadi dua generasi, yaitu generasi pertama seperti glibenklamid, klorpropamid dan tolbutamid, sedangkan generasi kedua adalah glimepirid, gliburid, dan glikazid. Efek samping sulfonilurea adalah hipoglikemia, terutama pada pemberian glibenklamid dan klorpropamid dan lebih besar efek sampingnya dibandingkan dengan sulfonilurea generasi kedua. Efek hipoglikemia juga lebih besar jika obat diberikan pada

pasien yang berusia tua dan memiliki gangguan ginjal dan hati (Audhem dkk., 2014 ; Katzung, 2012 ; Perkeni, 2015).

7). Golongan Meglitinid (Glinid)

Mekanisme glinid sama dengan golongan sulfonilurea yaitu dengan meningkatkan sekresi insulin. Contoh obat golongan ini adalah repaglinid dan nateglinid. Obat ini diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan dieksresi secara cepat melalui hati (Perkeni, 2015). Efek samping golongan glinid adalah hipoglikemia, namun lebih ringan dari pada sulfonilurea (Audhem dkk., 2014).

b. Antidiabetika Suntik

1). Insulin

Insulin adalah terapi yang digunakan ketika target glikemik tidak bisa dicapai dengan pemberian obat hiperglikemik oral saja. Injeksi insulin dapat diberikan melalui intravena, intramuscular dan subkutan, insulin dua kali lebih cepat penyerapannya pada pemberian intramuscular dibandingkan dengan subkutan. Insulin diklasifikasikan menjadi beberapa tipe seperti yang tertera dalam Tabel 2.2 (Dipiro, 2016 ; BNF, 2018).

Tabel 2.2
Tipe insulin beserta onset dan durasi kerja

Tipe insulin	Onset (jam)	Puncak (jam)	Durasi (jam)	Durasi maksimum (jam)
Kerja cepat				
Aspart		1-2	3-5	5-6
Lisipro	15-30	1-2	4-6	4-6
Glulisine	menit	1-2	5-6	5-6
Kerja pendek				
Regular	0,5-1,0	2-3	4-6	6-8
Kerja menengah				
NPH	2-4	4-8	8-12	14-18
Kerja Panjang				
Determir	2	-	14-24	20-24
Glargine (U-100)	2-3	-	22-24	24
Degludec	2	-	30-36	36

II.2 Gen Regulasi Glukosa Darah

Mahesh dkk (2016) menyebutkan PPAR γ (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor-gamma*) dikenal memainkan peran penting dalam transportasi glukosa. Peroksisom adalah suatu organel dalam sitoplasma sel yang diduga berperan dalam metabolisme hidrogen peroksida, proses katabolik dan metabolit lipid. PPARs (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*) merupakan kelompok reseptor inti yang terdiri dari 3 tipe yaitu PPAR α , PPAR β dan PPAR γ . PPAR α diekspresikan terutama pada jaringan yang memiliki laju katabolik asam lemak yang tinggi seperti hati, jantung, ginjal dan otot serta berfungsi mengatur gen yang terlibat dalam pengambilan kembali asam lemak, inflamasi, dan fungsi vaskular. PPAR β berfungsi mengatur gen yang terlibat dalam metabolisme asam lemak, inflamasi dan homeostasis lipid makrofag.

PPAR γ (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor-gamma*) merupakan reseptor nuklear yang mempengaruhi metabolisme glukosa dan lemak. Reseptor ini ditemukan dalam jumlah tinggi di sel lemak dan sebagian kecil di sel otot. Aktivasi PPAR γ akan memacu proses adipogenesis, diferensiasi dan distribusi adiposit sehingga memacu efisiensi penyimpanan energi. PPAR γ berperan dalam regulasi ekspresi gen di sel adiposit yang mengatur homeostatik glukosa darah (Herlina dkk., 2016 ; Desvergne dkk., 2006).

Sel otot, sel lemak dan sel hati merupakan tempat dimana glukosa yang berasal dari makanan disimpan sebagai glikogen maupun lemak. Masuknya glukosa ke dalam sel diperlukan insulin. Insulin akan terikat pada reseptor insulin dan mengakibatkan perubahan permeabilitas sel membran sehingga glukosa dapat masuk ke dalam sel. Insulin yang terikat pada reseptor insulin akan memberikan sebuah sinyal di dalam sel dan mengakibatkan berbagai perubahan di dalam sel yaitu terangsangnya PPAR γ . Stimulasi PPAR γ dapat meningkatkan sensitivitas insulin dengan memodifikasi ekspresi gen di sel adiposit dengan meningkatnya adiponektin dan menurunkan resistin, leptin, Interleukin dan TNF- α , memodifikasi ambilan asam lemak dan lipolisis.

II.3 Tanaman Kelor

Kelor (*Moringa oleifera* Lamk.) dikenal sebagai “*The Miracle Tree*” atau pohon ajaib merupakan spesies yang paling terkenal dari tiga belas spesies genus *Moringaceae* (Mbikay dkk., 2012). Menurut sejarahnya, kelor berasal dari kawasan sekitar Himalaya dan India namun tanaman ini juga banyak ditemukan di daerah tropis seperti Indonesia (Krisnadi, 2015). Kelor sudah sangat terkenal akan manfaatnya. Banyak peneliti yang sudah membuktikan terkait manfaat tanaman kelor terutama untuk kesehatan,

II.3.1 Klasifikasi Tanaman Kelor

Klasifikasi tanaman kelor dapat dilihat pada Gambar 2.1



Gambar 2.1 Tanaman kelor (Krisnadi, 2015)

Kingdom	:	Plantae
Divisi	:	Magnoliphyta
Kelas	:	Magnoliopsida
Ordo	:	Capparales
Famili	:	Moringaceae
Genus	:	Moringa
Spesies	:	<i>Moringa oleifera</i> L

II.3.2 Nama Daerah

Di Indonesia tanaman kelor dikenal dengan nama yang berbeda di setiap daerah diantaranya kelor (Jawa, Sunda, Bali, Lampung), maronggih (Madura), moltong (Flores), keloro (Bugis), ongge (Bima), murong atau barunggai (Sumatera) dan hau fo (Timur) (Krisnadi, 2015; Gopalakrishnan dkk., 2016).

II.3.3 Morfologi

Tanaman kelor memiliki bentuk akar tunggang, berwarna putih, kulit akar berasa padat dan berbau tajam, dari dalam berwarna kuning pucat, bergaris halus tapi terang dan melintang, tidak keras, bentuk tidak beraturan, permukaan luar kulit agak licin dan permukaan dalam agak serabut. Kelor juga termasuk jenis tumbuhan perdu yang memiliki ketinggian batang 7-12 meter dan termasuk jenis batang berkayu sehingga batangnya keras dan kuat (Krisnadi, 2015).

Kelor mempunyai bentuk daun majemuk, bertangkai panjang, tersusun berseling (*alternate*), beranak daun gasal, helai daun saat muda berwarna hijau muda setelah dewasa hijau tua. Bentuk helai daun bulat telur, panjang 1-2 cm lebar 1-2 cm. Bunga kelor muncul di ketiak daun (*axillaris*), bertangkai panjang, kelopak berwarna putih agak krem, bunga kelor keluar sepanjang tahun dengan aroma bau semerbak. Kelor berbuah setelah berumur 12-18 bulan. Buah atau polong kelor berbentuk segitiga memanjang yang disebut krenteng (jawa) dengan panjang 20-60 cm.

II.3.4 Kandungan Kimia

Daun kelor merupakan salah satu bagian yang sudah terkenal akan manfaatnya untuk kesehatan. Daun kelor sangat kaya akan nutrisi, diantaranya protein, zat besi, kalsium, vitamin A, vitamin B dan vitamin C (Oludro, 2012; Misra, 2014). Menurut Krisnadi dan Rahman (2015), daun kelor memiliki kandungan kalsium yang lebih banyak dari susu, mengandung zat besi lebih banyak dari bayam, mengandung kalium lebih banyak dari pisang, mengandung betakaroten lebih banyak dari wortel dan mengandung vitamin c lebih banyak dari jeruk.

Zat lain yang sudah diidentifikasi dalam daun kelor antara lain, senyawa polifenol (asam galat, asam elegat, asam ferulat, kuersetin, kaempferol, proantosianidin dan vanillin), vitamin E, zink, selenium dan β -karoten (Rahman, 2015). Selain itu, daun kelor juga mengandung sejumlah asam amino yang diduga dapat meningkatkan sistem imun (Hardiyanti, 2015). Daun kelor juga mengandung senyawa flavonoid yang berfungsi sebagai antioksidan agar mencegah terjadinya oksidasi sel tubuh dan peroksidasi lemak (Widowati, 2014; Handayani dkk., 2019).

II.3.5 Kegunaan

Daun kelor (*Moringa oleifera* L.) telah dikenal selama berabad-abad sebagai tanaman multiguna padat nutrisi dan berkhasiat obat baik itu secara empiris maupun berdasarkan penelitian ilmiah. Contohnya, masyarakat di daerah Tolai Kecamatan Torue Kabupaten Parigi Mautong telah memanfaatkan daun kelor untuk penyembuhan beberapa jenis penyakit seperti penyakit rematik. Bagian yang digunakan yaitu batang dan daun dengan cara ditumbuk dan di minum secukupnya satu kali sehari (Lestaridewi dkk., 2017).

Sebagian masyarakat terutama Indonesia bagian timur, mengenal daun kelor sebagai masakan sayuran yang dapat dicampur dengan jenis sayuran lainnya. Menurut Sahakipichan (2011), bahwa pemanfaatan kelor tidak hanya sebagai sayuran akan tetapi dapat diolah menjadi berbagai macam bentuk olahan, diantaranya menjadi tepung, ekstrak atau dalam bentuk teh herbal.