

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Tanaman Kelor (*Moringa oleifera* L.)

II.1.1 Deskripsi Kelor (*Moringa oleifera* L.)

Kelor (*Moringa oleifera* L.) secara umum yaitu tumbuh dalam bentuk pohon, berumur panjang (perennial) dengan tinggi 7 - 12 m. Dengan batang yang berkayu (lignosus) yang tegak, berwarna putih kotor, permukaannya kasar dan berkulit tipis. Percabangan simpodial dengan arah cabang miring atau tegak atau ,tumbuhnya cenderung memanjang dan lurus. Kelor tumbuh secara vegetatif maupun secara generatif. Tumbuh di dataran tinggi maupun rendah sampai di ketinggian ± 1000 m dpl (Krisnadi, 2015).

Penanaman kelor dapat dilakukan dengan metode penyemaian langsung dengan biji atau menggunakan stek batang. Daun kelor yang sudah 3 -6 bulan dapat dipanen yang ukurannya dapat tumbuh 1,5 hingga 2 meter. Untuk budidaya intensif, kelor dipelihara dengan ketinggian tidak lebih dari 1 meter yang bertujuan untuk produksi daunnya,. pemanenan dilakukan dengan cara memetik batang daun dari cabang atau dengan memotong cabangnya dengan jarak 20 sampai 40 cm di atas tanah (Krisnadi, 2015).



Gambar II.1. Pohon kelor (Koleksi pribadi)

II.1.2 Klasifikasi Daun Kelor (*Moringa oleifera* L.)

Tanaman kelor dapat diklasifikasikan sebagai berikut (Krisnadi, 2015) :

Kingdom : Plantae
Subkingdom : Tracheobionta
Super Divisi : Spermatophyta
Divisi : Magnoliophyta

Kelas : Magnoliopsida
Sub Kelas : Dilleniidae
Ordo : Capparales
Famili : Moringaceae
Genus : Moringa
Spesies : Moringa oleifera Lam.

II.1.3 Kandungan Zat Kimia Daun Kelor (*Moringa oleifera* L.)

Daun kelor (*Moringa oleifera* L.) merupakan daun yang sangat memiliki banyak kandungan zat kimia seperti nutrisi, asam amino, dan vitamin yang dapat dilihat pada Lampiran 2 (Bey, 2010).

Selain nutrisi, vitamin, dan asam amino, kelor juga mengandung 46 antioksidan kuat diantaranya vitamin A, vitamin C, vitamin E, vitamin K, vitamin B3 (Niacin), vitamin B (Choline), vitamin B1 (Thiamin), vitamin B2 (Riboflavin), vitamin B6, arginine, beta-sitosterol, caffeoylquinic acid, campesterol, carotenoids, chlorophyll, chromium, delta-5-avenasterol, delta-7-avenasterol, glutathione, histidine, indole acetic acid, alpha-carotene, indoleacetonitrile, kaempferal, leucine, lutein, methionine, myristic-acid, palmitic-Acid, prolamine, proline, quercetin, rutin, selenium, threonine, alanine, tryptophan, beta-carotene, xanthins, xanthophyll, zeatin, zeaxanthin, zinc (Krisnandi, 2015).

II.1.4 Manfaat Daun Kelor (*Moringa oleifera* L.)

Kelor memiliki banyak manfaat disemua bagian tanaman diataranya sebagai berikut (Krisnadi, 2015) :

1. Akar

Akar daun kelor memiliki banyak manfaat yaitu antilithic (untuk pencegah/penghancur terbentuknya batu urine), rubefacient (obat untuk kulit kemerahan), vesicant (untuk menghilangkan kutil), karminatif (perut kembung), anti-inflamasi (peradangan), antifertilitas, stimulan bagi penderita lumpuh, pencahar, dapat bertindak sebagai tonik/memperbaiki peredaran darah jantung, mengobati rematik, sakit artikular, punggung bawah atau nyeri ginjal dan sembelit.

2. Daun

Sebagai pencahar, untuk sakit kepala, untuk mengompres demam, untuk mata merah diterapkan sebagai tapal untuk luka, dioleskan pada kening, sakit tenggorokan, bronhitis, dan infeksi telinga, kudis dan penyakit selesma. Jus dari daun kelor ini diyakini dapat mengurangi pembengkakan kelenjar dan untuk mengontrol kadar glukosa.

3. Batang

Batang daun kelor memiliki banyak manfaat seperti untuk menyembuhkan penyakit mata dan untuk pengobatan pasien yang mengigau, mencegah pembesaran limpa dan pembentukan kelenjar TB leher (gondok), kemudian untuk menghancurkan tumor dan untuk menyembuhkan bisul. Jus dari kulit akar juga dapat dimasukkan ke dalam telinga untuk meredakan sakit telinga dan juga ditempatkan di rongga gigi sebagai penghilang rasa sakit, dan memiliki aktivitas anti-TBC.

4. Getah

Getah pada kelor dapat digunakan untuk karies gigi, rubefacient, meredakan sakit kepala, asma, disentri, demam, keluhan usus, serta untuk mengobati sifilis dan rematik.

5. Bunga

Memiliki nilai khasiat obat yang cukup tinggi sebagai stimulan, digunakan untuk menyembuhkan radang, untuk afrodisiak, aborsi, cholagogue, penyakit otot, gangguan histeria, tumor, pembesaran limpa, menurunkan kolesterol, fosfolipid serum, VLDL, trigliserida, kolesterol LDL rasio fosfolipid dan indeks aterogenik, meningkatkan ekskresi kolesterol dalam feses serta menurunkan profil lipid hati, jantung dan aorta pada kelinci hiperkolesterol.

6. Biji

Biji ekstrak daun kelor sebagai antihipertensi, dapat menurunkan lipid peroksida hati, senyawa isothiocyanate thiocarbamate dan glycosids telah diisolasi dari fase asetat dari ekstrak etanol polong Kelor.

II.2 Stres Oksidatif

II.2.1 Pengertian Stres Oksidatif

Stres oksidatif adalah ketidakseimbangan antara antioksidan dan pro oksidan yang berpotensi untuk menyebabkan kerusakan. Hiperglikemia kronik akan menyebabkan apoptosis sel endotel vaskuler melalui over produksi superoksida mitokondria. Metabolisme glukosa yang berlebihan akan menghasilkan radikal bebas. Pada kondisi normal di dalam tubuh terjadi keseimbangan antara produksi radikal bebas yang berperan sebagai oksidan dengan antioksidan (Decroli,2019).

II.2.2 Kerusakan oksidatif pada DNA, lipid dan protein

1. Asam Nukleat

Radikal hidroksil diketahui bereaksi dengan semua komponen Molekul DNA, merusak basis purin dan pirimidin dan tulang belakang deoksiribosa, menyebabkan degenerasi basis, kerusakan untai tunggal dan hubungan silang dengan protein. Lesi DNA yang paling banyak dipelajari adalah pembentukan 8-OH-Guanine. Modifikasi genetik permanen bahan, yang dihasilkan dari insiden kerusakan oksidatif ini, mewakili langkah pertama yang terlibat dalam mutagenesis, karsinogenesis dan penuaan (Klaunig *et al.*, 2010).

2. Protein

Secara kolektif, ROS dapat menyebabkan oksidasi rantai samping amino asam residu protein, terutama residu metionin dan sistein, membentuk ikatan silang protein-protein dan oksidasi protein (Pandey dan Rizvi, 2010), menghasilkan fragmentasi protein, denaturasi, inaktivasi, mengubah muatan listrik dan meningkatkan kerentanan terhadap proteolisis (Cheeseman dan Slate, 1993). Itu konsentrasi gugus karbonil adalah ukuran yang baik untuk dimediasi ROS oksidasi protein (Valko *et al.*, 2007).

3. Lipid Membran

ROS menyerang asam lemak tak jenuh ganda (PUFAs) dari fosfolipid di membran sel, yang sangat sensitif terhadap oksidasi karena pengaturan ikatan ganda dan tunggal (Sen *et al.*, 2010). Penghapusan atom hidrogen meninggalkan elektron yang tidak berpasangan pada atom karbon aslinya. Radikal lipid karbon yang dihasilkan dapat memiliki beberapa hasil, tetapi yang paling mungkin adalah menjalani molekuler penataan ulang, diikuti oleh reaksi dengan O₂ untuk menghasilkan radikal peroksil,

yang dapat mengabstraksi hidrogen dari sisi asam lemak yang berdekatan dengan rantai dan mempropagandakan reaksi berantai peroksidasi lipid. Oleh karena itu, inisiasi tunggal dapat menghasilkan konversi ratusan asam lemak rantai samping menjadi hidroperoksida lipid (Halliwell dan Chirico, 1993). Dekomposisi lebih lanjut dari ini lipid hidroperoksida menghasilkan aldehida beracun; khususnya 4-hydroxynonenal dan malondialdehyde (Slatter *et al.*, 2000).

Terjadinya peroksidasi lipid dalam membran biologis menyebabkan penurunan fungsi membran, perubahan fluiditas, inaktivasi reseptor dan enzim yang terikat membran, dan meningkat non-spesifik permeabilitas terhadap ion (Santamaría *et al.*, 2002). Dengan demikian, peroksidasi lipid in-vivo telah terjadi terlibat sebagai mekanisme yang mendasari berbagai gangguan dan penyakit, seperti penyakit kardiovaskular, aterosklerosis, sirosis hati, kanker, gangguan neurologis, diabetes mellitus, rheumatoid arthritis dan penuaan (Valko *et al.*, 2007).

Malondialdehyde (MDA) adalah produk sampingan utama yang sangat toksik oleh peroksidasi PUFA. MDA dapat bereaksi secara ireversibel dan reversibel dengan protein, DNA dan fosfolipid, menghasilkan mutagenik yang dalam dan efek karsinogenik (Salem *et al.*, 2011). Penentuan plasma, urin atau lainnya konsentrasi MDA jaringan menggunakan asam tiobarbiturat (reaksi TBA) terus digunakan secara luas sebagai penanda stres oksidatif, sebagai levelnya berkorelasi dengan tingkat peroksidasi lipid (Onyango dan Baba, 2010).

II.2.3 Stres Oksidatif pada Diabetes Mellitus

Stres oksidatif mengacu pada situasi ketidakseimbangan yang serius antara sistem produksi radikal bebas dan radikal bebas; yaitu bertambahnya produksi radikal bebas atau berkurangnya aktivitas pertahanan antioksidan atau keduanya, menyebabkan potensi kerusakan jaringan (Moussa, 2008). Saat ini banyaknya kontribusi potensial spesies oksigen reaktif (ROS) dalam patogenesis diabetes dan yang lebih penting dalam pengembangan sekunder komplikasi diabetes (Ahmed, 2005).

Spesies radikal bebas termasuk berbagai molekul yang sangat reaktif, seperti ROS dan spesies nitrogen reaktif (RNS). ROS termasuk radikal bebas seperti superoksida (O_2^-), hidroksil (OH), peroksil (RO_2), hydroperoxyl (HRO_2), serta spesies non-radikal seperti

hidrogen peroksida (H_2O_2) dan asam hipoklorit (HClO). Radikal bebas pada RNS seperti nitric oxide (NO) dan nitrogen dioxide (NO_2), serta non-radikal seperti peroxyxynitrite (ONOO), nitrous oxide (HNO_2) dan alkyl peroxyxynitrates (RONOO) (Karasu,2010). Produksi satu ROS atau RNS dapat menyebabkan produksi yang lain melalui reaksi berantai radikal (Mohora *et al.*, ,2007). Ini molekul reaktif; O_2 , NO, dan ONOO- adalah yang paling banyak dipelajari spesies, karena mereka memainkan peran penting dalam komplikasi diabetes (Johansen *et al.*,2005).

Untuk menghindari kelebihan radikal bebas, antioksidan disintesis menetralkan radikal bebas. Antioksidan termasuk bermacam-macam enzim, misalnya sebagai superoksida dismutase (SOD), katalase, glutathione peroksidase dan glutathione reductase, serta banyak antioksidan non-enzimatik seperti vitamin A, C dan E (Rösen *et al.*, 2001)

Radikal bebas, pada level fisiologis, memainkan peran kunci dalam pertahanan mekanisme seperti yang terlihat pada fagositosis dan fungsi neutrofil. Mereka juga terlibat dalam transkripsi gen dan, sampai batas tertentu, bertindak sebagai pensinyalan molekul. Namun, kelebihan pembentukan radikal bebas dalam stres oksidatif memiliki konsekuensi patologis, termasuk kerusakan asam nukleat, protein dan lipid, menyebabkan cedera jaringan dan kematian sel (Johansen *et al.*, 2005).

II.2.4 Sumber Stres Oksidatif pada Diabetes

Berbagai sumber stres oksidatif pada diabetes termasuk enzimatis, jalur non-enzimatik dan mitokondria telah dilaporkan (Karasu, 2010). Sumber enzimatis dari pembesaran spesies reaktif diabetes di Indonesia termasuk NOS, NAD(P)H oksidase dan xanthine oksidase. Jika NOS tidak memiliki substrat L-arginin atau salah satu kofaktornya, NOS dapat menghasilkan O_2 bukan NO dan ini disebut sebagai status NOS yang tidak terpisahkan. NAD(P)H oksidase adalah enzim terkait membran yang terdiri dari lima subunit dan merupakan sumber utama O_2 produksi (Karasu,2010). Ada yang masuk akal bukti bahwa protein kinase C (PKC), yang dirangsang melalui diabetes beberapa mekanisme, mengaktifkan NAD(P)H oksidase (Mohora *et al.*, 2007). Sumber stres oksidatif non-enzimatik berasal dari hiperglikemia, yang secara langsung dapat meningkatkan generasi ROS. Dapat glukosa menjalani oksidasi otomatis dan menghasilkan radikal OH. Selain itu, glukosa bereaksi dengan protein dengan cara non-enzimatik, yang mengarah ke pengembangan produk Amadori diikuti oleh

pembentukan glikasi maju produk akhir (AGEs). ROS dihasilkan pada beberapa langkah selama proses ini (Adly, 2010). Begitu AGE terbentuk, mereka mengikat berbagai reseptor yang disebut RAGE dan langkah ini juga menghasilkan ROS (Wiernsperger, 2003). Apalagi hiperglikemia seluler pada diabetes menyebabkan penipisan NADPH, melalui jalur poliol, menghasilkan peningkatan produksi O_2 (Mehta *et al.*, 2006). Rantai pernapasan mitokondria adalah sumber nonenzimatik lainnya generasi spesies reaktif. Selama oksidatif proses fosforilasi, elektron ditransfer dari pembawa elektron NADH dan $FADH_2$, melalui empat kompleks di mitokondria bagian dalam membran, menjadi oksigen, menghasilkan ATP dan O_2 yang segera dihilangkan oleh pertahanan alami (Johansen *et al.*, 2005). Namun, dalam sel diabetes, lebih banyak glukosa dioksidasi oleh siklus Krebs, yang mendorong lebih banyak NADH dan $FADH_2$ ke dalam rantai transpor elektron (ETC) sehingga kompleks III luar biasa ETC, di mana transfer elektron diblokir. Jadi, yang dihasilkan elektron secara langsung disumbangkan ke oksigen molekuler, satu per satu, menghasilkan superoksida yang berlebihan (Giacco dan Brownlee, 2010). Karena itu pada diabetes, transfer elektron dan fosforilasi oksidatif tidak terpisahkan, menghasilkan O_2 yang berlebihan pembentukan dan sintesis ATP yang tidak efisien (Puddu *et al.*, 2009).

II.2.5 Jalur Stres Oksidatif pada Diabetes

Beberapa jalur metabolik yang dapat menyebabkan stress metabolik pada penderita DM2 adalah sebagai berikut (Decroli, 2019) :

1. Jalur poliol

Saat kadar glukosa intra sel meningkat, jalur poliol pada metabolisme glukosa menjadi aktif. Enzim pertama pada jalur ini adalah aldosa reduktase yang mereduksi glukosa menjadi sorbitol menggunakan NADPH sebagai kofaktor. Afinitas aldosa reduktase untuk peningkatan glukosa pada kondisi hiperglikemik menyebabkan sorbitol berakumulasi dan menggunakan lebih banyak NADPH. Aktivasi enzim aldosa reduktase sendiri memudahkan timbulnya kerusakan sel. Aktivasi jalur poliol akan meningkatkan kadar sorbitol dan fruktosa. Sorbitol dan fruktosa merupakan agen glikosilasi yang berperan dalam pembentukan AGEs.

Penggunaan yang berlebihan NADPH akibat overaktivitas aldosa reduktase menyebabkan berkurangnya kofaktor yang tersedia untuk proses metabolisme seluler dan enzim. Hal ini akan mengurangi kapabilitas sel untuk merespon stres oksidatif,

sehingga terjadi peningkatan aktivitas mekanisme kompensasi seperti aktivitas glucose monophosphate shunt, penyedia NADPH seluler. Dalam hal lain, penggunaan NAD^+ oleh sorbitol dehydrogenase dapat menyebabkan rasio $\text{NAD}^+/\text{NADPH}$ yang tinggi (Pseudohipoksia)

2. Jalur heksosamin

Jalur ini teraktivasi jika terjadi akumulasi berlebihan dari metabolit glikolisis. Pada kondisi normal 1-3% glukosa memasuki jalur ini. Pada kondisi hiperglikemia terjadi peningkatan pembentukan ROS sehingga terjadi akumulasi metabolit teroksidasi.

3. Aktivasi protein kinase C (PKC)

Lingkungan yang hiperglikemik merangsang peningkatan aktivitas PKC- $\beta 2$ di sel endotelial ginjal untuk memproduksi prostaglandin E2 dan tromboksan A2, substansi yang mengatur permeabilitas dan respon terhadap angiotensin II sel vaskuler. Aktivasi PKC juga mempengaruhi akumulasi protein matriks mikrovaskuler di sel mesangial. Kondisi ini disebabkan oleh inhibisi terhadap produksi NO.

4. Advanced glycation end products (AGEs)

AGEs merupakan suatu produk irreversible hasil dari perubahan protein yang terglisosilasi secara nonenzimatik. AGEs ini akan berikatan dengan reseptor AGEs pada sel mesangial dan menyebabkan kerusakan jaringan.

5. Autooksidasi Glukosa

Autooksidasi glukosa merupakan suatu proses yang dimana terjadi oksidasi dan dikatalisis oleh senyawa logam dalam jumlah kecil seperti besi dan seng. Hasil katalisis tersebut berupa senyawa oksigen reaktif yaitu hidrogen peroksida, radikal superoksida serta terkait dengan pembentukan protein glikasi dalam plasma penderita diabetes. Akibat yang ditimbulkan berupa peningkatan aktivitas radikal superoksida serta kerusakan enzim superoksida dismutase. (Soesilowati, 2003).

II.3 Diabetes Mellitus

II.3.1 Definisi Diabetes

Diabetes mellitus atau sering dikenal dengan nama penyakit gula atau penyakit kencing manis merupakan suatu gangguan metabolisme heterogen yang ditandai dengan hiperglikemia yang berhubungan dengan kelainan metabolisme lemak, karbohidrat, dan dapat menyebabkan komplikasi kronis termasuk gangguan microvaskular, makrovaskular maupun neuropati (Dipiro *et al.*, 2016).

II.3.2 Klasifikasi dan Etiologi Diabetes Mellitus

Terdapat beberapa pembagian Diabetes Mellitus diantaranya yaitu:

1. Diabetes Mellitus Tipe 1

Pada Diabetes tipe ini disebabkan oleh penghancuran sel β pankreas secara autoimun. Kerusakan yang terjadi pada individu diagnosis sebanyak 90% sel β termasuk, antibodi terhadap dekarboksilase asam glutamat, antibodi sel islet (ICA), dan antibodi terhadap insulin. Diabetes tipe 1 paling sering terjadi pada anak-anak dan remaja, namun dapat terjadi juga pada semua usia. Pada usia muda, kerusakan sel- β biasanya lebih cepat dengan disertai adanya ketoasidosis, sedangkan pada orang dewasa dapat mempertahankan sekresi insulin yang cukup untuk mencegah terjadinya adanya ketoasidosis dalam waktu yang lama atau berthaun-tahun (Dipiro *et al.*, 2016)

Diabetes ini terjadinya gangguan sirkulasi, glucagon plasma meningkat dan sel-sel B pankreas gagal merespon semua stimulus insulinogenik. Untuk memperbaiki katabolisme, encegah ketosis dan menurunkan hiperglukagonemia dan peningkatan kadar glukosa darah, maka diperlukan insulin eksogen. Hal ini diduga penyebabnya oleh infeksi atau toksin lingkungan yang menyerang organ dengan system imun yang secara genetis merupakan predisposisi untuk terjadinya suatu respon autoimun yang kuat menyerang antigen sel B pancreas (Katzung, 2010).

Diabetes tipe 1 menggambarkan defisiensi insulin absolut yaitu terdapat sedikit sekresi insulin atau tidak ada sekresi insulin endogen kapasitas karena penghancuran sel beta penghasil insulin di pulau pankreas Langerhans. Bentuk dari tipe ini memiliki basis auto-imun dalam banyak kasus, dan itu bisa terjadi pada usia berapa pun, tetapi paling sering sebelum dewasa. Hilangnya sekresi insulin menyebabkan hiperglikemia dan

kelainan metabolisme lainnya. Jika dikelola dengan buruk, maka kerusakan jaringan yang dihasilkan memiliki jangka pendek dan jangka panjang efek buruknya pada kesehatan; ini dapat menyebabkan retinopati, nefropati, neuropati, penyakit kardiovaskular prematur, dan penyakit arteri perifer. Ciri khas pada pasien dewasa dengan tipe 1 diabetes adalah hiperglikemia (plasma-glukosa acak konsentrasi di atas 11 mmol / liter), ketosis, berat badan cepat Kehilangan, indeks massa tubuh di bawah 25 kg / m², usia lebih muda dari 50 tahun, dan riwayat autoimun pribadi / keluarga penyakit (meskipun tidak semua ciri mungkin hadir) (BNF, 2019).

2. Diabetes Mellitus tipe 2

Pada DMT2, sirkulasi insulin endogen cukup untuk mencegah terjadinya ketoasidosis tetapi insulin tersebut sering relative tidak mencukupi atau dalam kadar kurang dari normal karena kurang pekanya jaringan. Obesitas, yang pada umumnya menyebabkan gangguan pada kerja insulin, merupakan factor risiko yang biasa terjadi pada diabetes tipe 2 ini dan sebagian besar pasien diabetes tipe 2 bertubuh gemuk. Selain terjadinya penurunan kepekaan jaringan pada insulin, adalah terjadi pula suatu defisiensi respon sel B pancreas terhadap glukosa. Baik resistensi jaringan terhadap insulin maupun kerusakan response B terhadap glukosa dapat lebih diperparah dengan meningkatnya hiperglikemia dan kedua kerusakan tersebut dapat diperbaiki melalui manuver-manuver terapeutik yang mengurangi hiperglikemia tersebut (Katzung, 2010).

Pada diabetes tipe ini ditandai dengan adanya resistensi insulin dan kurangnya sekresi insulin. Biasanya ditunjukkan dengan adanya obesitas abdominal yang merupakan kontibutor utama resistensi insulin. Selain itu, hipertensi, dislipidemia (Kadar TEG Tinggi dan kadar HDL rendah), dan meningkatnya kadar aktivator inhibitor plasminogen-1 (PAI-1) yang berkontribusi terhadap keadaan hiperkoagulasi sering muncul pada sebagian individu. Kelainan-kelainan tersebut dapat disebut sebagai "sindrom resistensi insulin" atau "sindrom metabolik". Diabetes tipe 2 berisiko lebih tinggi mengalami komplikasi makrovaskular maupun mikrovaskular, (Dipiro *et al.*, 2016). Diabetes tipe 2 biasanya berkembang di kemudian hari tetapi pada anak-anak dapat terkena, meskipun tipe ini dianggap sebagai penyakit dewasa (BNF, 2019).

3. Diabetes Mellitus Gestasional

Didefinisikan sebagai intoleransi glukosa yang terjadi selama kehamilan. Perubahan hormon selama kehamilan dapat meningkatkan resistensi insulin. GDM dapat terjadi ketika ibu tidak dapat mengimbangi peningkatan sekresi insulin untuk mempertahankan normoglikemia. Biasanya intoleransi pertama kali muncul pada trimester ketiga. Namun, penilaian risiko dan intervensi harus dilakukan mulai dari kunjungan pranatal pertama. Deteksi klinis penting, karena sebagai terapi mengurangi morbiditas dan mortalitas perinatal (Dipiro *et al.*, 2016).

4. Diabetes tipe spesifik

Diabetes yang disebabkan penyakit lain seperti sindrom monogenic diabetes (seperti neonatal diabetes dan maturity-onset diabetes of the young{MODY}), endokrinopati, penyakit eksokrin pankreas (seperti fibrosis sistik), dan obat-obatan atau bahan kimia, dan infeksi lain (Congenital rubella dan Cytomegalovirus) (Dipiro *et al.*, 2016)

II.3.3 Patofisiologi Diabetes Mellitus

1. Diabetes tipe 1

Pada DMT1, system imunitas dapat menyerang dan menghancurkan sel yang memproduksi insulin β pankreas (ADA, 2014). Kondisi tersebut merupakan suatu penyakit autoimun yang ditandai dengan adanya anti insulin atau antibodi sel anti-islet dalam darah. Berdasarkan NIIDK atau National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases tahun 2014 menyatakan bahwa autoimun menyebabkan infiltrasi limfositik dan dapat menghancurkan islet pankreas. Kehancuran nya dapat memakan waktu tetapi timbulnya kondisi ini cepat dan dapat terjadi selama beberapa hari bahkan sampai minggu. Dengan adanya kekurangan sel beta pankreas maka insulin yang dibutuhkan tubuh tidak terpenuhi. Oleh karena itu, DMT1 membutuhkan terapi insulin, dan tidak akan merespon terapi insulin yang menggunakan obat oral.

Pada DMT1 ini, hasil dari kerusakan autoimun dari sel-sel pankreas. Penanda dari kerusakan autoimun pada sel muncul saat diagnosis dengan jumlah 90% dari populasi dan termasuk juga kerusakan pada antibodi pada dekarboksilase asam glutamat, sel antibodi islet, dan antibodi terhadap insulin. Sementara diabetes ini

biasanya terjadi pada anak-anak dan remaja, juga dapat terjadi pada semua usia. Individu yang lebih muda biasanya memiliki tingkat kerusakan sel yang lebih cepat dan terdapat ketoasidosis, sementara orang dewasa kebanyakan dapat mempertahankan sekresi insulin yang cukup untuk mencegah ketoasidosis selama bertahun-tahun, yang sering disebut sebagai diabetes autoimun laten pada dewasa (Dipiro *et al.*, 2016).

DM Tipe 1 terjadi karena ketidakmampuan untuk menghasilkan insulin karena sel-sel pankreas telah dihancurkan oleh proses autoimun. Glukosa yang berasal dari luar tubuh atau dari makanan tidak dapat disimpan dalam hati meskipun keberadaannya tetap dalam darah dan dapat menimbulkan terjadinya hiperglikemia posprandial. Jika dalam darah konsentrasi glukosanya tinggi maka ginjal tidak dapat menyerap kembali semua glukosa yang tersaring keluar sehingga glukosa tersebut dieksresikan melalui urin (Glukosuria). Eksresi ini akan disertai oleh pengeluaran cairan dan elektrolit yang berlebihan atau disebut diuresis osmotik. Pasien mengalami peningkatan dalam berkemih (poliuria) dan rasa haus (polidipsi) (ADA, 2014).

2. Diabetes tipe 2

a. Resistensi Insulin

Menurut Decroli (2019), dua patofisiologi utama yang mendasari terjadinya kasus DMT2 secara genetik adalah resistensi insulin dan defek fungsi sel beta pankreas. Resistensi insulin merupakan kondisi umum bagi orang-orang dengan berat badan overweight atau obesitas. Insulin tidak dapat bekerja secara optimal di sel otot, lemak, dan hati sehingga memaksa pankreas mengkompensasi untuk memproduksi insulin lebih banyak. Ketika produksi insulin oleh sel beta pankreas tidak adekuat guna mengkompensasi peningkatan resistensi insulin, maka kadar glukosa darah akan meningkat, pada saatnya akan terjadi hiperglikemia kronik. Hiperglikemia kronik pada DMT2 semakin merusak sel beta di satu sisi dan memperburuk resistensi insulin di sisi lain, sehingga penyakit DMT2 semakin progresif.

Secara klinis, makna resistensi insulin adalah adanya konsentrasi insulin yang lebih tinggi dari normal yang dibutuhkan untuk mempertahankan normoglikemia. Pada tingkat seluler, resistensi insulin menunjukkan kemampuan yang tidak adekuat dari

insulin signaling mulai dari pre reseptor, reseptor, dan post reseptor. Secara molekuler beberapa faktor yang diduga terlibat dalam patogenesis resistensi insulin antara lain, mutasi protein Insulin Receptor Substrate (IRS), perubahan pada protein kinase B, peningkatan fosforilasi serin dari protein IRS, protein kinase C, Phosphatidylinositol 3 Kinase (PI3 Kinase), dan mekanisme molekuler dari inhibisi transkripsi gen IR (Insulin Receptor).

b. Disfungsi Sel Beta Pankreas

Menurut Decroli (2019), pada perjalanan penyakit DMT2 terjadi penurunan fungsi sel beta pankreas dan peningkatan resistensi insulin yang berlanjut sehingga terjadi hiperglikemia kronik dengan segala dampaknya. Hiperglikemia kronik juga berdampak memperburuk disfungsi sel beta pankreas.

Sebelum diagnosis DMT2 ditegakkan, sel beta pankreas dapat memproduksi insulin secukupnya untuk mengkompensasi peningkatan resistensi insulin. Pada saat diagnosis DMT2 ditegakkan, sel beta pankreas tidak dapat memproduksi insulin yang adekuat untuk mengkompensasi peningkatan resistensi insulin oleh karena pada saat itu fungsi sel beta pankreas yang normal tinggal 50%. Pada tahap lanjut dari perjalanan DMT2, sel beta pankreas diganti dengan jaringan amiloid, akibatnya produksi insulin mengalami penurunan sedemikian rupa, sehingga secara klinis DMT2 sudah menyerupai DMT1 yaitu kekurangan insulin secara absolut.

Sel beta pankreas merupakan sel yang sangat penting diantara sel lainnya seperti sel alfa, sel delta, dan sel jaringan ikat pada pankreas. Disfungsi sel beta pankreas terjadi akibat kombinasi faktor genetik dan faktor lingkungan. Jumlah dan kualitas sel beta pankreas dipengaruhi oleh beberapa hal antara lain proses regenerasi dan kelangsungan hidup sel beta itu sendiri, mekanisme selular sebagai pengatur sel beta, kemampuan adaptasi sel beta ataupun kegagalan mengkompensasi beban metabolik dan proses apoptosis sel.

Pada orang dewasa, sel beta memiliki waktu hidup 60 hari. Pada kondisi normal, 0,5 % sel beta mengalami apoptosis tetapi diimbangi dengan replikasi dan neogenesis. Normalnya, ukuran sel beta relatif konstan sehingga jumlah sel beta dipertahankan pada kadar optimal selama masa dewasa. Seiring dengan bertambahnya usia, jumlah sel beta

akan menurun karena proses apoptosis melebihi replikasi dan neogenesis. Hal ini menjelaskan mengapa orang tua lebih rentan terhadap terjadinya.

Pada masa dewasa, jumlah sel beta bersifat adaptif terhadap perubahan homeostasis metabolik. Jumlah sel beta dapat beradaptasi terhadap peningkatan beban metabolik yang disebabkan oleh obesitas dan resistensi insulin. Peningkatan jumlah sel beta ini terjadi melalui peningkatan replikasi dan neogenesis, serta hipertrofi sel beta.

Kerusakan pada sel beta dapat terjadi berdasarkan beberapa teori, diantaranya adalah teori glukotoksisitas, lipotoksisitas, dan penumpukan amiloid. Efek hiperglikemia terhadap sel beta pankreas dapat muncul dalam beberapa bentuk. Pertama adalah desensitasi sel beta pankreas, yaitu gangguan sementara sel beta yang dirangsang oleh hiperglikemia yang berulang. Keadaan ini akan kembali normal bila glukosa darah dinormalkan. Kedua adalah ausnya sel beta pankreas yang merupakan kelainan yang masih reversibel dan terjadi lebih dini dibandingkan glukotoksisitas. Ketiga adalah kerusakan sel beta yang menetap.

Pada DM2, sel beta pankreas yang terpajan dengan hiperglikemia akan memproduksi *Reactive Oxygen Species* (ROS). Peningkatan ROS yang berlebihan akan menyebabkan kerusakan sel beta pankreas. Hiperglikemia kronik merupakan keadaan yang dapat menyebabkan berkurangnya sintesis dan sekresi insulin di satu sisi dan merusak sel beta secara gradual.

II.3.4 Diagnosis Diabetes Mellitus

Diagnosis pada diabetes mellitus ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa darah secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Penggunaan kapiler ataupun darah vena tetap dapat dipergunakan tetapi harus memperhatikan angka-angka kriteria diagnostik yang berbeda sesuai pembakuan oleh WHO (World Health Organization). Untuk tujuan pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler (Decroli, 2019).

Kecurigaan adanya DM2 perlu dipertimbangkan apabila terdapat keluhan klasik berupa: polifagia, poliuria, polidipsia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat

dijelaskan penyebabnya. Keluhan lain dapat berupa: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulvae pada wanita (Decroli, 2019).

Alat seperti glukometer dapat digunakan untuk melakukan pemantauan hasil pengobatan dan tidak dianjurkan untuk diagnosis. Penyakit diabetes tidak dapat didiagnosis berdasarkan glukosa dalam urin atau dinamakan glukosuria. Keluhan dan gejala DM yang muncul pada seseorang dapat membantu dalam mendiagnosis penyakit ini. Seseorang dengan keluhan klasik DM (poliuria, polidipsia, poliphagia) dan keluhan lain seperti kesemutan, gatal, lemas, pandangan yang kabur dan disfungsi ereksi dapat dicurigai menderita DM (Perkeni, 2015).

Diagnosis DM menurut Decroli (2019), dapat ditegakkan melalui pemeriksaan darah vena dengan sistem enzimatis dengan hasil :

1. Gejala klasik + GDP ≥ 126 mg/dl
2. Gejala klasik + GDS ≥ 200 mg/dl
3. Gejala klasik + GD 2 jam setelah TTGO ≥ 200 mg/dl
4. Tanpa gejala klasik + 2x Pemeriksaan GDP ≥ 126 mg/dl
5. Tanpa gejala klasik + 2x Pemeriksaan GDS ≥ 200 mg/dl
6. Tanpa gejala klasik + 2x Pemeriksaan GD 2 jam setelah TTGO ≥ 200 mg/dl
7. HbA1c $\geq 6.5\%$

KGD yang tidak memenuhi kriteria normal dan tidak juga memenuhi kriteria diagnosis DM dikategorikan sebagai kategori prediabetes. Kriteria prediabetes menurut Perkeni (2015) adalah Glukosa Darah Puasa Terganggu atau GDPT, Toleransi Glukosa Terganggu atau TGT dan hasil pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan angka 5,7 –6,4 % berdasarkan standar NGSP.

TTGO dengan beban glukosa 75 g lebih sensitif dan spesifik dibandingkan pemeriksaan glukosa darah puasa, TTGO memiliki keterbatasan tersendiri. TTGO sulit dilakukan berulang-ulang. Apabila hasil pemeriksaan TTGO nya tidak memenuhi kriteria diabetes mellitus 2, maka dapat digolongkan kedalam 2 kelompok yaitu TGT (toleransi glukosa terganggu/ impaired glucose tolerance) atau GDPT (Glukosa Darah Puasa Terganggu/ impaired fasting glucose). Diagnosis TGT ditegakkan bila setelah pemeriksaan TTGO

didapatkan glukosa darah 2 jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dL. Diagnosis GDPT ditegakkan bila setelah pemeriksaan glukosa darah puasa didapatkan antara 100-125 mg/dL (Decroli, 2019).

Pemeriksaan penyaring perlu dilakukan pada seseorang yang mungkin menderita DM yang tidak menunjukkan gejala dan keluhan. Pemeriksaan penyaring dilakukan untuk mendiagnosis prediabetes dan DM tipe 2 dengan kelompok dengan resiko menderita DM yang tinggi yaitu pada kelompok dengan IMT atau Indeks Massa Tubuh yang besar, kelompok dengan faktor risiko DM tinggi dan kelompok usia lebih dari 45 tahun (Perkeni, 2015).

Tabel II.1. Kadar Glukosa darah pada penderita DM dan Non-DM (Decroli, 2019)

Kadar Glukosa Darah (mg/dL)					
			Bukan DM*)	Prediabetes	Diabetes
Sewaktu	Plasma Vena		<100	100-199	≥200
	Darah Kapiler		<90	90-199	≥200
Puasa	Plasma Vena		<100	100-125	≥126
	Darah Kapiler		<90	90-99	≥100

*) DM = Diabetes Melitus

II.3.5 Terapi Farmakologi pada Diabetes Mellitus

Terapi farmakologis terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan diantaranya (PERKENI, 2015) :

1. Obat Antihiperglikemia Oral

Obat antihiperglikemia oral berdasarkan cara kerjanya dibagi menjadi 5 golongan yaitu:

a. Pemacu Sekresi Insulin (Insulin Secretagogue)

– Sulfonilurea

Obat golongan sulfonilurea mempunyai efek utama yaitu dapat meningkatkan sekresi insulin oleh sel β pankreas. Efek samping utama pada obat sulfonilurea adalah hipoglikemia dan peningkatan berat badan. Sulfonilurea dikontraindikasikan pada pasien dengan risiko tinggi hipoglikemia (orang tua, gangguan faal hati, dan ginjal).

- Glinid

Obat glinid mempunyai mekanisme kerja yang sama dengan sulfonilurea yaitu penekanannya pada peningkatan sekresi insulin fase ke-1. Glinid terdiri dari 2 macam obat yaitu nateglinid (derivat fenilalanin) dan Repaglinid (derivat asam benzoat). Obat golongan glinid yang diberikan secara oral dapat diabsorpsi dengan cepat dan diekskresi secara cepat melalui hati. Obat ini dapat mengatasi hiperglikemia post prandial. Efek samping yang mungkin terjadi adalah hipoglikemia.

b. Peningkat Sensitivitas terhadap Insulin

- Metformin

Metformin merupakan obat yang mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis), dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer. Obat metformin merupakan *first line* pada sebagian besar kasus DM2. Dosis Metformin diturunkan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal yaitu GFR 30- 60 ml/menit/1,73 m². Obat ini tidak boleh diberikan pada beberapa keadaan seperti: GFR<30 mL/menit/1,73 m², pasien-pasien dengan kecenderungan hipoksemia (penyakit serebrovaskular, PPOK, sepsis, renjatan, gagal jantung [NYHA FC III-IV]) dan adanya gangguan hati berat. Efek samping yang mungkin berupa gangguan saluran pencernaan seperti halnya gejala dispepsia.

- Tiazolidindion (TZD).

Tiazolidindion merupakan agonis dari Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma (PPAR-gamma), suatu reseptor inti yang terdapat antara lain di sel otot, lemak, dan hati. Obat golongan tiazolidindion ini mempunyai efek yang dapat menurunkan resistensi insulin dengan cara protein pengangkut glukosa nya ditingkatkan sehingga meningkatkan ambilan glukosa di jaringan perifer. Tiazolidindion dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung (NYHA FC III-IV) karna tiazolidindion ini dapat meningkatkan retensi cairan tubuh sehingga dapat memperberat edema/retensi cairan. Jika terjadi gangguan faal hati, maka diperlukan pemantauan faal hati secara berkala. Obat yang masuk dalam golongan ini adalah Pioglitazone.

c. Penghambat absorpsi glukosa di saluran pencernaan (Penghambat Alfa Glukosidase)

Mekanisme kerja obat penghambat alfa glukosa yaitu dengan memperlambat absorpsi glukosa dalam usus halus, sehingga mempunyai efek menurunkan kadar glukosa darah sesudah makan. Penghambat glukosidase alfa tidak digunakan pada keadaan: $GFR \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, gangguan faal hati yang berat, irritable bowel syndrome. Efek samping yang mungkin terjadi berupa bloating (penumpukan gas dalam usus) sehingga sering menimbulkan flatus. Guna mengurangi efek samping pada awalnya diberikan dengan dosis kecil. Contoh obat golongan ini adalah Acarbose.

d. Penghambat DPP-IV (Dipeptidyl Peptidase- IV)

Obat golongan ini dapat menghambat kerja enzim DPP-IV sehingga Glucose Like Peptide-1 (GLP-1) tetap dalam konsentrasi yang tinggi dalam bentuk aktif. Aktivitas GLP-1 untuk meningkatkan sekresi insulin dan menekan sekresi glukagon bergantung pada KGD (glucose dependent). Contoh obat golongan ini adalah Sitagliptin dan Linagliptin.

e. Penghambat SGLT-2 (Sodium Glucose Cotransporter 2)

Obat golongan ini merupakan jenis baru yang menghambat penyerapan kembali glukosa di tubuli distal ginjal dengan cara menginhibisi kinerja transporter glukosa SGLT-2. Obat yang termasuk golongan ini antara lain: ipragliflozin, dapagliflozin, canagliflozin, dan empagliflozin.

2. Obat Antihiperglikemia Suntik

Obat yang termasuk anti hiperglikemia suntik yaitu insulin, agonis GLP-1, dan kombinasi insulin.

a. Insulin

Insulin diperlukan pada keadaan :

- HbA1c > 9% dengan kondisi dekompensasi metabolik
- Penurunan berat badan yang cepat
- Hiperglikemia berat yang disertai ketosis
- Krisis Hiperglikemia
- Gagal dengan kombinasi OHO dosis optimal

- Stres berat (operasi besar, infeksi sistemik, stroke, dan infark miokard akut)
- DM gestasional yang tidak dapat terkendali dengan perencanaan makan
- Gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat
- Kontraindikasi dan atau alergi terhadap OHO
- Kondisi perioperatif sesuai dengan indikasi

Jenis dan Lama Kerja Insulin

Berdasarkan lama kerja, insulin dapat terbagi menjadi beberapa jenis, yaitu :

- Insulin kerja cepat (Rapid-acting insulin)
- Insulin kerja pendek (Short-acting insulin)
- Insulin kerja menengah (Intermediateacting insulin)
- Insulin kerja panjang (Long-acting insulin)
- Insulin kerja ultra panjang (Ultra longacting insulin)
- Insulin campuran tetap, kerja cepat dengan menengah (Premixed insulin) dan kerja pendek dengan menengah

Efek samping terapi insulin

- Efek samping utama pada pengobatan menggunakan insulin adalah terjadinya hipoglikemia
- Penatalaksanaan hipoglikemia dapat dilihat dalam bagian komplikasi akut Diabetes Mellitus
- Dapat terjadi efek samping yang lain berupa reaksi alergi terhadap insulin

b. Agonis GLP-1/Incretin Mimetic

Pengobatan dengan dasar peningkatan GLP-1 merupakan pengobatan dengan pendekatan baru. Obat golongan agonis GLP-1 dapat bekerja pada sel β sehingga terjadi peningkatan pelepasan insulin. Agonis GLP-1 mempunyai efek menghambat pelepasan glukagon, menghambat nafsu makan, dan dapat menurunkan berat badan. Efek penurunan berat badan agonis GLP-1 juga digunakan untuk indikasi menurunkan berat badan pada pasien diabetes mellitus dengan komplikasi obesitas. Pada percobaan yang menggunakan hewan, obat ini terbukti memperbaiki cadangan sel beta pankreas. Efek samping yang timbul pada penggunaan obat ini antara lain muntah dan rasa

sebah. Obat yang termasuk golongan ini adalah: lixisenatide, exenatide, albiglutide, dan liraglutide.

3. Terapi Kombinasi

Dalam penatalaksanaan diabetes mellitus, kegiatan jasmani dan pengaturan diet merupakan hal yang utama, namun bila diperlukan dapat dilakukan bersamaan dengan pemberian obat antihiperglikemia oral tunggal atau kombinasi sejak dini. Pemberian AHO maupun insulin selalu dimulai dengan dosis rendah, kemudian dinaikkan secara bertahap dosisnya sesuai dengan respon KGD nya. Terapi kombinasi AHO baik secara fixed dose combination maupun terpisah, harus menggunakan 2 jenis obat dengan mekanisme kerja yang berbeda. Pada keadaan tertentu apabila sasaran kadar glukosa darah masih belum tercapai maka dapat diberikan kombinasi 2 obat yaitu antihiperglikemia dengan insulin. Pada pasien yang tidak memungkinkan memakai insulin dengan alasan klinis maka dapat diberikan terapi kombinasi tiga obat antihiperglikemia oral.

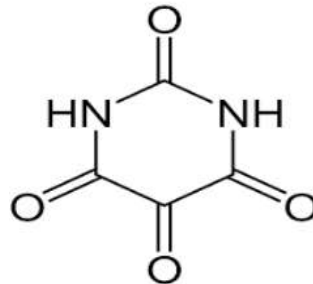
Kombinasi obat AHO dengan insulin dimulai dengan pemberian insulin basal yaitu berupa insulin kerja menengah atau insulin kerja panjang. Insulin kerja menengah harus diberikan jam 10 malam menjelang tidur, sedangkan insulin kerja panjang dapat diberikan pada waktu sore sampai sebelum tidur. Pendekatan pengobatan tersebut pada umumnya dapat mencapai kendali glukosa dalam darah yang baik dengan dosis insulin yang cukup kecil. Dosis awal insulin basal untuk kombinasi yaitu 6-10 unit. Kemudian dilakukan evaluasi dengan mengukur KGD puasa keesokan harinya. Dosis insulin dinaikkan secara perlahan (pada umumnya 2 unit) apabila kadar glukosa darah puasa belum mencapai target. Pada saat pengobatan yang sudah diberikan terapi insulin basal tetapi kadar glukosa darah sepanjang hari masih tidak, maka perlu diberikan terapi kombinasi insulin prandial dan basal, sedangkan untuk pemberian obat antihiperglikemia oral dihentikan dengan hati-hati.

II.4 Aloksan

II.4.1 Definisi Aloksan

Aloksan merupakan senyawa kimia yang sangat tidak stabil dengan bentuk menyerupai molekul glukosa. Nama lain dari aloksan adalah 2,4,5,6-Tetraoxypyrimidine; 2,4,5,6-pyrimidinetetrone. Aloksan memiliki rumus kimia

$C_4H_2N_2O_4$ dan merupakan turunan asam barbiturat. Aloksan termasuk asam lemah yang bersifat hidrofilik, tidak stabil dan waktu paruh aloksan pada pH 7,4 dan suhu $37^\circ C$ adalah 1,5 menit (Lenzen, 2008).



Gambar II.2. Struktur Aloksan (Lenzen, 2008)

II.4.2 Mekanisme Kerja Aloksan

Dalam sel β pankreas, aloksan mengalami proses reaksi redoks menjadi *dialuric acid* yang dapat direoksidasi menjadi aloksan lagi (proses redoks), reaksi redoks ini akan mengakibatkan terbentuknya ROS (*Reactive Oxygen Species*) dan radikal superoksida. Radikal bebas ROS akan mengalami dismutasi menjadi hydrogen peroksida, yang kemudian akan meningkatkan konsentrasi kalsium sitosol sehingga menyebabkan destruksi cepat sel β pankreas (Watkins *et al*, 2008). Selain itu ROS akan menyebabkan fragmentasi DNA sehingga DNA sel akan mengalami kerusakan yang akan merusak sel β pankreas. Kerusakan pada sel β pankreas akan menurunkan produksi insulin yang menyebabkan hiperglikemia (Rohilla dan Ali, 2012).