

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Diabetes Melitus

II.1.1 Definisi

Diabetes melitus adalah penyakit menahun (kronis) berupa gangguan metabolismik yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa didalam darah terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya (Perkeni, 2021). Meningkatnya kadar glukosa didalam darah (hiperglikemia) dapat mengakibatkan kerusakan pada organ tubuh, terutama ginjal, mata, jantung, saraf dan pembuluh darah (Wells et al., 2015).

II.1.2 Klasifikasi

Menurut (Care & Suppl, 2021) diabetes melitus dikelompokkan menjadi 4 kategori:

1. Diabetes melitus tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 terjadi karena kerusakan pada sel β -prankeas sehingga merlukan insulin ekstrogen seumur hidup. Penyebabnya bukan karena dari faktor keturunan melainkan dari faktor autoimun. Umumnya muncul pada usia muda

2. Diabetes melitus tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 adalah penyakit dengan penderita terbanyak dibandingkan dengan diabetes tipe 1. Terjadi karena tubuh tidak memproduksi insulin yang cukup (defisiensi) atau menolak insulin (resistensi). Disebabkan oleh beberapa faktor seperti keturunan dan pola hidup yang tidak sehat, sering terjadi di usia dewasa.

3. Diabetes melitus tertentu terjadi karena penyebab lain

Terjadi karena kelainan kromosom mitokondria DNA, contohnya yaitu sindrom diabetes monogenik yseperti diabetes onset maturitas neonatal dan diabetes neonatal pada orang yang muda, obat diabetes yang diinduksi sebagai bahan kimia yaitu penggunaan glukokortikoid setelah transplantasi organ.

4. Diabetes melitus gestasional

Diabetes melitus gestasional timbul pada saat kehamilan pada trimester kedua atau ketiga. Penyebabnya yaitu keluarga, usia ibu saat hamil, Riwayat melahirkan bayi besar dan Riwayat penyakit lain. Jika tidak ditangani secara dini akan beresiko pada persalinan dan menyebabkan bayi lahir dengan berat badan >400 gram serta dapat menyebabkan kematian bayi dalam kandungan.

II.1.3 Faktor Risiko

Tingginya penderita diabetes melitus tipe 2 berkaitan dengan faktor risiko. Menurut (Sasmiyanto, 2020) faktor risiko diabetes melitus tipe 2 terdiri dari faktor :

- a. Faktor risiko yang tidak bisa dirubah

Faktor risiko yang tidak bisa berubah yaitu sudah menjadi kodrat atau sudah ada sejak lahir seperti :

1. Jenis kelamin
2. Faktor genetik
3. Etnik
4. Umur

- b. Faktor risiko yang dapat dirubah

Faktor risiko yang dapat dirubah yaitu dengan memperbaiki pola hidup seperti:

1. Melakukan olahraga minimal seminggu 3 kali
2. Makan-makanan yang sehat dan tidak terlalu sering makan-makanan cepat saji,
3. Minum air putih sehari 8 gelas
4. Mengurangi minuman-minuman manis dengan kandungan glukosa tinggi.
5. Hipertensi ($>140/90\text{mmHg}$)

II.1.4 Tanda dan Gejala

Menurut (Perkeni, 2021) keluhan yang sering terjadi pada penderita diabetes melitus tipe 2 yaitu :

- a. Poliuria (sering buang air kecil)

Terjadi pada malam hari dengan volume urin yang meningkat disebabkan oleh tingginya kadar glukosa darah yang tidak bisa ditoleransi oleh ginjal dan urin yang dikeluarkan tidak terlalu pekat sehingga ginjal harus menarik banyak cairan dalam tubuh.

- b. Polidipsia (banyak minum)

Disebabkan karena poliuria sehingga membuat dehidrasi dan membuat penderita diabetes tipe 2 merasa haus.

- c. Polifagia (banyak makan)

Terjadi karena gula darah tidak bisa masuk kedalam sel sehingga tubuh kekurangan energi dan lemas, akhirnya sel-sel mengirimkan sinyal lapar ke otak dan menggerakkan penderita diabetes melitus tipe 2 untuk makan terus menerus.

- d. Penurunan berat badan dan lemas

Penderita diabetes melitus akan mengalami penurunan berat badan secara drastis dan keluhan lemas, hal ini terjadi karena glukosa darah tidak dapat masuk ke dalam sel sehingga sel mengalami kekurangan bahan bakar untuk menghasilkan energi akhirnya sumber energi akan mengambil cadangan lain dari lemak dan protein yang menyebabkan berat badan turun secara drastis.

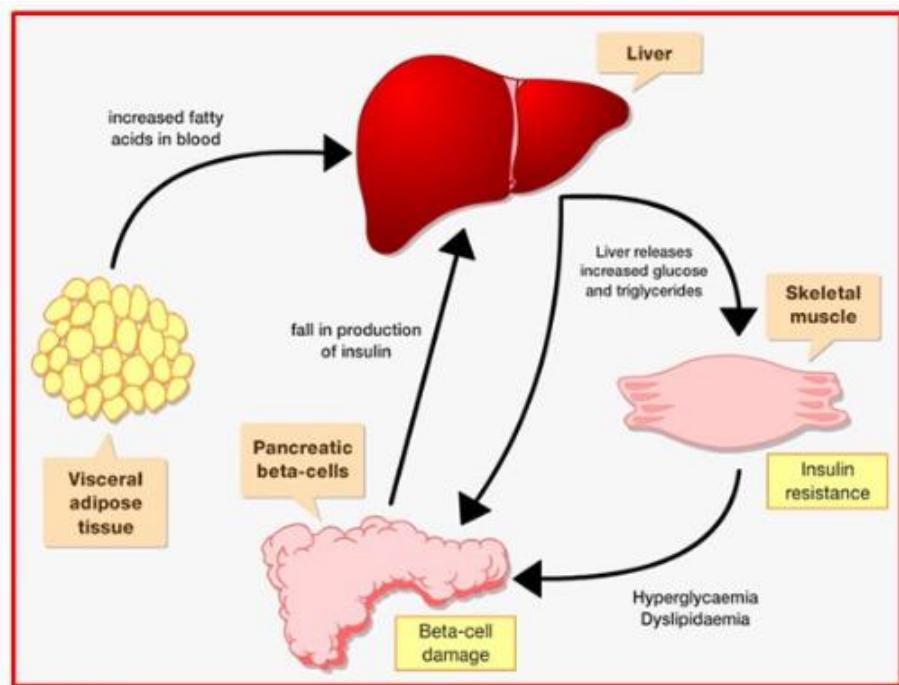
e. Gangguan penglihatan

Terjadi karena gangguan lintas polibi (glukosa – sorbitol – fruktosa) disebabkan karena insufisiensi insulin, akibat terdapat penimbunan sorbitol pada lensa mata dan membuat pembentukan katarak.

f. Luka yang sulit sembuh

Penyembuhan luka pada penderita diabetes melitus tipe 2 berlangsung lambat akibat dari hiperglikemia yang menyebabkan lambatnya aliran darah karena luka, sehingga oksigen, nutrisi, dan hal lain yang dibutuhkan dalam proses penyembuhan luka terganggu.

II.1.5 Patofisiologi



Gambar II.1 Patofisiologi Resistensi Insulin

Sumber : *American Diabetes Assosiation* 2018

Karbohidrat yang masuk kedalam tubuh diubah menjadi glukosa yang selanjutnya disimpan di dalam hati dan otot dengan bantuan insulin glukosa masuk ke sel tubuh untuk dipecah

menjadi energi. Pelepasan insulin di dalam darah membuat organ hati mengubah glukosa menjadi lemak, penumpukan lemak menyebabkan sel tubuh menjadi kebal dengan insulin (ADA.2018)

Sel β -prankeas perlahan terus menerus bekerja dengan melepaskan insulin menjadi kelelahan sehingga tidak lagi memproduksi insulin dengan cukup. Akhirnya glukosa yang beredar didalam darah tidak dipecah menjadi energi oleh insulin dan beredar di aliran darah yang menyebabkan kadar glukosa darah meningkat.

II.1.6 Diagnosis

Diagnosa diabetes melitus tipe 2 menurut (Perkeni, 2021) dilakukan dengan pemeriksaan kadar glukosa darah dengan pengambilan sampel darah dari plasma darah menggunakan alat glukometer.

Menurut *World Health Organization* diagnosis diabetes melitus tipe 2 yaitu :

1. Glukosa plasma puasa adalah 7,0 mmol/L (126 mg/dl)
2. Glukosa plasma 2 jam adalah 11,1 mmol/L (200 mg/dl) setelah pemberian glukosa secara oral 75g

Toleransi glukosa terganggu pada diabetes melitus tipe 2 yaitu :

1. Glukosa plasma puasa adalah $< 7,0$ mmol/L (126 mg/dl)
2. Glukosa plasma 2 jam adalah 7,8-11,1 mmol/L (140 -200 mg/dl) setelah 75g oral dari beban glukosa

Glukosa puasa terganggu pada diabetes melitus tipe 2 yaitu :

1. Glukosa plasma puasa adalah 6,1-6,9 mmol/L (110-125 mg/dl)
2. Glukosa plasma 2 jam adalah $< 7,8$ mmol/L (140) setelah pemberian glukosa secara oral 75g

II.1.7 Terapi Farmakologi dan Non Farmakologi

Terapi farmakologi dan non farmakologi perlu dilakukan untuk memperbaiki kualitas hidup penderita diabetes melitus tipe 2. Untuk mengurangi peningkatan angka penderita diabetes melitus tipe 2 baik di dunia maupun di Indonesia. Berikut terapi farmakologi dan non farmakologi pada penderita diabetes melitus tipe 2 yaitu :

A. Terapi Farmakologi

Terapi farmakologi yaitu mempercepat proses penurunan kadar glukosa darah dengan mengkonsumsi hipoglikemik oral. Secara umum golongan hipoglikemik oral diabetes melitus menurut (Perkeni, 2021) dibagi menjadi 6 kelompok :

1. Pemacu Sekresi Insulin (*Insulin Secretagogue*)

a. Sulfonilurea

Bekerja dengan cara meningkatkan sekresi insulin oleh sel β -prankees. Efek samping utama adalah peningkatan berat badan dan hipoglikemia tidak dianjurkan untuk orang tua, gangguan ginjal dan hati. Contoh obatnya yaitu glibenklamid, glimepiride, glipizide, gliquidone, dan gliclazide.

b. Glinid

Bekerja dengan cara meningkatkan sekresi insulin namun dengan berbeda lokasi reseptor dan hasil akhir yang didapat yaitu penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Obat golongan ini di absorpsi dengan cepat melalui hati dan dapat mengatasi hiperglikemia *post prandial* dengan efek samping hipoglikemia, namun sudah tidak tersedia di Indonesia. Contohnya yaitu repaglinide (derivate asam benzoat) dan netaglinid (derivate fenilalanin).

2. Peningkat sensitivitas terhadap insulin (*Insulin Sensitizier*)

a. Metformin

Bekerja dengan cara mengurangi produksi glukosa hati (Glukoneogenesis), dan memperbaiki pengambilan glukosa di jaringan perifer. Tidak untuk penderita gangguan hati berat, dan kecenderungan hipoksemia, dan gagal jantung. Efek samping obat ini yaitu gangguan saluran pencernaan seperti mual, muntah, dan diare.

b. Tiazolidinedoin (TZD)

Obat ini merupakan agonis dari *Peroxisome Proleferator Activated Receptor Gamma* (PPAR-gamma), terdapat pada sel otot, hati, dan lemak dengan efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan pengambilan glukosa di jaringan perifer namun dapat menyebabkan retensi cairan tubuh. Kontraindikasi pada pasien gagal jantung karena memperberat edema/retensi cairan. Obat yang termasuk golongan ini adalah pioglitazone.

3. Penghambat Enzim α -Glukosidase

Obat ini bekerja dengan cara menghambat kerja enzim α -Glukosidase pada saluran pencernaan sehingga menghambat absorpsi glukosa dalam usus halus, namun tidak diberikan pada pasien gangguan hati yang berat. Efek samping yang terjadi yaitu penumpukan gas dalam usus sehingga sering menimbulkan flatus, untuk menghindari efek samping dari obat tersebut dimulai dari diberikan dosis kecil. Contoh obat golongan ini adalah acarbose.

4. Penghambar Enzim *Sodium Glukose co-Transporter 2*

Bekerja dengan cara menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal dan meningkatkan sekresi glukosa melalui urin. Bermanfaat untuk menurunkan berat badan dan tekanan darah, namun efek sampingnya yaitu saluran kencing dan genital. Contoh obatnya yaitu dapagliflozin propanediol.

5. Penghambat Enzim Dipeptidil Peptidase-4 (DPP-4)

Golongan obat ini didistribusikan secara luas dalam tubuh. Enzim ini memecah dua asam amino dari peptide yang mengandung alanin atau prolin. Penghambat DPP-4 akan menghambat lokasi pengikatan pada DPP-4 sehingga akan mencegah inaktivasi dari *glucagon-like peptide* (GLP-1), proses inhibisi ini akan mempertahankan kadar GLP-1 dan *glucose-dependent insulinotropic* (GIP) dalam bentuk aktif di sirkulasi darah, sehingga dapat memperbaiki toleransi glukosa, meningkatkan respons insulin, dan mengurangi sekresi glukagon. Golongan obat ini yaitu vildagliptin, linagliptin, sitagliptin, saxagliptin dan alogliptin.

B. Terapi Non Farmakologi

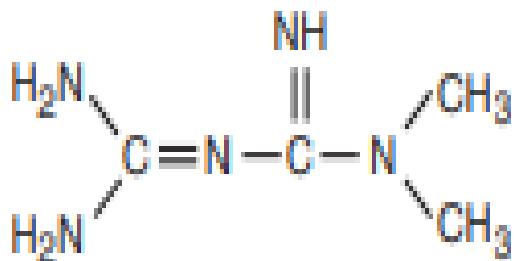
Terapi non farmakologi menurut (Yanti & Mertawati, 2020) pada diabetes melitus tipe 2 yaitu dengan melakukan pola hidup sehat seperti :

1. Tidak terlalu banyak mengonsumsi makanan yang mengandung lemak seperti makanan cepat saji namun lebih banyak mengonsumsi buah dan sayur
2. Melakukan aktivitas olahraga agar dapat menjaga kebugaran tubuh. Olahraga adalah suatu program untuk melatih jasmani dengan tujuan dapat mengurangi resistensi insulin didalam tubuh sehingga insulin dapat bekerja baik dan dapat mempercepat pengangkutan glukosa yang beredar ke dalam sel yang selanjutnya digunakan sebagai kebutuhan energi. Olahraga juga dapat berfungsi untuk memperbaiki sekresi insulin, sehingga dengan olahraga insulin dapat dihasilkan dan glukosa di dalam darah dapat dikendalikan

II.2 Metformin

II.2.1 Definisi

Metformin merupakan obat diabetes melitus tipe 2 satu-satunya golongan biguanid bekerja dengan cara menurunkan kadar glukosa darah dengan menghambat glukoneogenis hepatis dan meningkatkan kerja dari reseptor insulin (Katzung, 2018).



Gambar II.2 Struktur Kimia Metformin

Sumber : (Katzung, 2018)

II.2.2 Penggunaan Klinis

Golongan biguanid sering diberikan pada pasien hiperglikemia yang disebabkan karena kerja insulin yang tidak efektif seperti sindrom resistensi insulin. Keuntungan obat ini dapat menurunkan resiko terjadinya kelainan mikrovaskular dan makrovaskular. Metformin berguna sebagai pencegahan diabetes melitus tipe 2 dimana metformin dapat mencegah gangguan toleransi glukosa dan hiperglikemia selama puasa (Katzung, 2018).

II.2.3 Dosis

Dosis metformin yaitu berkisar antara 500 mg – 2,25 g perharinya dengan anjuran untuk memberikan obat ini dalam dosis yang terkecil. Jika tidak menimbulkan efek samping pada saluran cerna dan hiperglikemia menetap, tablet 500 mg kedua diberikan pada waktu makan malam, jika dalam waktu 1 minggu tidak menimbulkan efek jam minum obat ditambah pada saat makan siang atau diberikan dosis 850mg yang diminum sehari dua kali atau bahkan sehari tiga kali (Katzung, 2018).

II.2.4 Efek Samping

Efek samping yang sering terjadi pada penderita diabetes melitus tipe 2 yang mengkonsumsi obat metformin menurut (Katzung, 2018) yaitu :

1. Gastrointestinal
2. Mual
3. Muntah
4. Anoreksia (gangguan makan)
5. Diare
6. Tidak nyaman pada perut

II.2.5 Kontraindikasi

Menurut (Katzung, 2018) kontraindikasi metformin :

1. Penyakit ginjal berat
2. Alkoholisme
3. Penyakit hati
4. Alergi dengan metformin

II.3 Tanaman Dadap Serep (*Erythrina subumbrans* (Hassk.) Merr)

II.3.1 Deskripsi Dadap Serep

Tanaman ini adalah tanaman yang pohonnya bercabang dan menyebar, dadap serep terdapat di negara berbagai negara seperti Indonesia, Cina, India, Sri Lanka, Myanmar, Thailand (Phukhatmuen et al., 2021).



Gambar II.3 Tanaman Dadap Serep (*Erythrina subumbrans* (Hassk.) Merr)

Sumber : Dokumentasi Pribadi

II.3.2 Morfologi Dadap Serep

Morfologi tanaman dadap serep yaitu sebagai berikut :

1. Daun

Tanaman ini memiliki daun berbentuk majemuk berwarna hijau hingga hijau muda dengan tulang daun menyirip, yang lembut saat disentuh dan diperas menggunakan tangan. Lebar daun tanaman ini sekitar 6-17 cm dan panjang sekitar 9-19 cm. Tangkai daun memiliki panjang sekitar 10-20,5 cm. bagian atas daun lebih besar dari dua daun pendukung.

2. Batang

Batang dadap serep berbentuk tegak, berwarna hijau berbintik-bintik putih, berkayu, dan licin dengan ketinggian mencapai 22m dan berdiameter sekitar 50-60 cm. Batang nya memiliki duri berukuran 1-2 mm, tetapi ada pula batang tanaman ini yang tidak berduri.

3. Bunga

Bunga dadap serep merupakan bunga majemuk yang tersusun dalam tandan mengerucut pada sisi atau ujung cabang yang gundul dan muncul pada saat daun gugur. Mahkota bunga dadap serep ini memiliki warna oranye hingga merah tua.

4. Buah

Buah dadap serep merupakan buah polong dengan warna hijau yang memiliki ukuran 15cm x 1,5 cm. Didalam nya terdapat 5 - 10 biji dengan bentuk telur.

(Sumber : <http://ipbiotics.apps.cs.ipb.ac.id/index.php/tumbuhanObat/297>)

II.3.3 Taksonomi

Taksonomi dadap serep (*Erythrina subumbrans* (Hassk.) Merr) berdasarkan IPBiotics.app yaitu :

Kindom	: Tracheobonta
Superdivisi	: Spermatophyta
Divisi	: Magnolophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Subkelas	: Rosidae
Ordo	: Fabales
Famili	: Fabaceae

Genus	: <i>Erythrina</i>
Spesies	: <i>E. Suumbrans</i>
Nama Binomial	: <i>Erythrina subumbrans</i> (Hassk.) Merr.

II.3.4 Manfaat Dadap Serep

Menurut (Miq, 2019) dadap serep mempunyai banyak manfaat diantaranya yaitu :

1. Menurunkan Demam

Digunakan sebagai penurun demam dikarenakan daun dadap serep ini mampu mengatasi demam yang memiliki sifat antipiretik

2. Antikanker

Digunakan sebagai antikanker karena mengandung antioksidan untuk melawan radikal bebas.

3. Antidiabetes

Digunakan sebagai antidiabetes karena daun dadap serep ini mampu menurunkan kadar hiperglikemia didalam tubuh

4. Ekspektoran

Daun dadap digunakan sebagai obat batuk berdahak karena terdapat kandungan yang dapat meluruhkan dahak pada tenggorokan

II.3.5 Senyawa Kimia

Dadap serep (*Erythrina subumbrans* (Hassk.) Merr) adalah keluarga dari *Fabaceae* yang mempunyai senyawa aktivitas yaitu dominan flavonoid. (*Erythrina subumbrans* (Hassk.) Merr) yaitu tanaman yang dikenal sebagai 'Thong Lang Pa' di Thailand tanaman ini diketahui menjadi sumber dari sejumlah besar flavonoid, termasuk flavanon, dan isoflavone (Phukhatmuen et al., 2021).

Flavonoid merupakan salah satu golongan yang penting yang dimiliki oleh dadap serep (*Erythrina subumbrans* (Hassk.) Merr) yang memiliki efek untuk mengobati diabetes melitus tipe 2 yang merupakan senyawa fenolik. Sebagai aktivitas antidiabetes, flavonoid menunjukkan beberapa mekanisme seperti membantu metabolisme karbohidrat, sekresi insulin, mitigasi apoptosis, dan dapat membantu untuk pengurangan hiperglikemia dengan memanipulasi metabolisme hati glukosa. Dimana senyawa flavonoid ini dapat berpotensi untuk mengurangi risiko komplikasi dari diabetes tipe 2 (Phukhatmuen et al, 2021).

II.3.6 Hasil Penelitian Tanaman Dadap Serep

Hasil penelitian sebelumnya terhadap tanaman dadap serep sebagai berikut :

Tabel II.1 Hasil Penelitian Sebelumnya Terhadap Tanaman Dadap Serep

No	Jenis Dadap Serep	Aktivitas	Bagian Tanaman	Peneliti
1.	<i>Erythrina listosperma Miq</i>	Antibakteri terhadap bakteri <i>salmonella typhi</i> dapat menghambat pertumbuhan bakteri pada konsentrasi 50.000 ppm	Daun	(Kholidha et al., 2016)
2.	<i>Erythrina Subumbrans</i> (Hassk.) Merr	Menurunkan demam pada anak	Daun	(Pariata et al., 2022)
3.	<i>Erythrina Subumbrans</i> (Hassk.) Merr	Sebagai obat untuk mukolitik (batuk) pada mukus usus sapi	Kulit batang	(Fardiani et al., 2020)
4.	<i>Erythrina Subumbrans</i> (Hassk.) Merr	Aktivitas antimikroba pada <i>S.Epidermidis</i>	Daun	(Utami, 2019)
5.	<i>Erythrina Subumbrans</i> (Hassk.) Merr	Sebagai antidiabetes dan antimikroba. Dapat menghambat enzim α - glukosidase dengan nilai IC ₅₀ karena memiliki kandungan flavonoid	Ranting dan akar	(Phukhatmuen et al., 2021)
6.	<i>Erythrina Variegata</i>	Sebagai antiinflamasi memiliki efek pada pelepasan TNF- α	Kulit kayu	(Thongmee & Itharat, 2016)
7.	<i>Erythrina Variegata</i>	Anti Alopecia pada konsentrasi 10% dapat menumbuhkan rambut kelinci jantan	Daun	(Mustarichie et al., 2017)