

## **BAB II. TINJAUAN PUSTAKA**

### **2.1. Hiperglikemia dan Diabetes Mellitus**

#### **2.1.1. Pengertian Hiperglikemia dan Diabetes Mellitus**

Hiperglikemia merupakan suatu keadaan berupa kenaikan kadar glukosa darah melebihi batas normal yang menjadi ciri dari sejumlah penyakit terutama diabetes mellitus (Perkeni, 2021). Sedangkan diabetes adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan adanya hiperglikemia yang terjadi akibat adanya defek pada kerja insulin, sekresi insulin, atau keduanya, dan gangguan metabolisme protein, lemak, dan karbohidrat (WHO, 2019).

Kondisi hiperglikemia pada diabetes mellitus terjadi karena adanya ketidakseimbangan antara glukosa yang ditransportasikan ke dalam sel dengan insulin yang diproduksi oleh pankreas (Maligan dkk., 2019). Hiperglikemia yang bersifat kronis dapat menyebabkan kerusakan jangka panjang seperti disfungsi dan kegagalan berbagai organ, terutama ginjal, mata, jantung, saraf, dan pembuluh darah (ADA, 2010). Disfungsi organ tersebut pada diabetes dikaitkan dengan komplikasi termasuk nefropati, retinopati, dan neuropati. Individu dengan diabetes memiliki peningkatan risiko penyakit arteri perifer dan serebrovaskular, penyakit jantung, katarak, obesitas, dan disfungsi ereksi (WHO, 2019).

#### **2.1.2. Klasifikasi Diabetes Mellitus**

##### **1. Diabetes Mellitus Tipe 1**

Diabetes mellitus tipe 1 adalah diabetes yang ditandai dengan defisiensi produksi insulin sehingga memerlukan pemberian insulin eksogen secara konstan (Wolosowicz *et al.*, 2020). Patogenesis diabetes mellitus tipe 1 tidak diketahui sepenuhnya. Penyebab terjadinya adalah akibat kerusakan sel beta pankreas dari pulau Langerhans yang berdampak pada defisiensi insulin. Defisiensi insulin terjadi karena serangan idiopatik atau proses autoimun yang etiologi penghancurnya pada sel beta tidak diketahui. Diabetes mellitus tipe 1 umumnya dialami anak-anak dan individu berusia <30 tahun. Gejala diabetes mellitus tipe 1 yang timbul pada anak-anak biasanya gejala khas seperti poliuria atau polidipsia dan sebagiannya mengalami diabetes ketoasidosis (Dabelea *et al.*, 2014). Diabetes mellitus tipe 1 menyumbang 5-10% dari kasus diabetes di dunia (ADA, 2020).

## 2. Diabetes Mellitus Tipe 2

Diabetes mellitus tipe 2 adalah jenis diabetes yang paling umum secara global dan biasanya menyerang orang dewasa dengan usia >30 tahun. Baru-baru ini banyak kasus didiagnosis pada anak yang mengalami obesitas. Diabetes mellitus tipe 2 menyumbang 90% hingga 95% dari kejadian diabetes di dunia. Diabetes mellitus tipe 2 terjadi pada individu yang memiliki resistensi insulin perifer dan defisiensi insulin relatif (bukan absolut). Perkembangan hiperglikemia yang bertahap dan tidak cukup parah di awal menyebabkan diabetes mellitus tipe 2 selama bertahun-tahun sering tidak terdiagnosis sehingga meningkatkan risiko komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular (ADA, 2018).

## 3. Diabetes Mellitus Gestasional

Diabetes gestasional adalah diabetes yang pertama kali didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan yang tipe diabetesnya tidak diketahui secara pasti diabetes mellitus tipe 1 atau tipe 2 (ADA, 2020). Wanita yang sebelumnya telah ada gangguan metabolismik (resistensi insulin pra-kehamilan dan disfungsi sel kronis dengan defek sekresi insulin relatif) tidak dapat meningkatkan regulasi sekresi insulin sehingga menyebabkan berkembangnya diabetes gestasional. Wanita dengan diabetes mellitus gestasional memiliki risiko lebih tinggi terkena diabetes mellitus tipe 2 (Herath *et al.*, 2017).

## 4. Jenis Diabetes Tertentu

Diabetes ini disebabkan oleh penyebab lain seperti penyakit/kondisi tertentu, bahan kimia, dan obat. Penyakit yang biasanya berperan adalah penyakit pankreas eksokrin (seperti fibrosis kistik dan pankreatitis) dan sindrom diabetes monogenik (seperti diabetes neonatal). Diabetes karena penggunaan obat seperti penggunaan glukokortikoid, sedangkan diabetes karena pengobatan seperti setelah mendapatkan transplantasi organ dan pengobatan HIV/AIDS (ADA, 2020).

### 2.1.3. Etiologi

Kondisi hiperglikemia pada diabetes mellitus terjadi karena adanya ketidakseimbangan antara glukosa yang ditransportasikan ke dalam sel dengan insulin yang diproduksi oleh pankreas (Maligan *et al.*, 2019). Diabetes mellitus tipe 1 terjadi karena adanya kerusakan sel oleh autoimun sehingga menyebabkan kondisi defisiensi insulin absolut. Sedangkan diabetes mellitus tipe 2 tidak diketahui secara pasti penyebab utamanya. Berat badan berlebih dan obesitas disebut menjadi penyebab sebagian besar kasus diabetes mellitus tipe 2. Kelebihan berat badan tersebut menyebabkan beberapa derajat resistensi insulin. Bertambahnya usia dan

aktivitas fisik yang kurang juga dikaitkan dengan peningkatan risiko diabetes mellitus tipe 2 (ADA, 2020).

#### **2.1.4. Tanda dan Gejala**

Hiperglikemia ditandai dengan gejala termasuk poliuria (buang air kecil berlebihan), polidipsia (rasa haus berlebihan dan berkepanjangan), polifagia (rasa lapar berlebihan), penglihatan kabur, kelelahan, dan infeksi berulang (ADA, 2018). Pada pasien diabetes mellitus tipe 1, pasien dengan perkembangan hiperglikemia berat yang cepat dan juga pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan tingkat hiperglikemia yang sangat tinggi biasanya menimbulkan gejala klasik diabetes seperti poliuria, polidipsia, dan polifagia. Sedangkan tanda berupa penurunan berat badan yang drastis umumnya hanya terjadi pada diabetes mellitus tipe 1. Pada pasien diabetes tipe 2 kondisi tersebut dalam waktu yang lama tetap tidak terdeteksi. Pada kasus diabetes yang tidak diketahui umumnya terdapat tanda seperti kegelisahan, kelelahan, penurunan berat badan, dan nyeri pada tubuh (Ramachandran, 2014).

#### **2.1.5. Patofisiologi Diabetes Mellitus**

##### **1. Diabetes Mellitus Tipe 1**

Diabetes mellitus tipe 1 adalah penyakit autoimun yang berhubungan dengan penghancuran sel-sel pankreas yang memproduksi insulin. Ini adalah hasil dari pembentukan autoantigen islet spesifik, dan autoantigen ini disajikan oleh sel penyaji antigen untuk mengaktifkan sel T helper (Th1 dan Th2). Sel Th1 yang teraktivasi menghasilkan interleukin-2 (IL-2) untuk mengaktifkan Th2 yang menghancurkan sel pulau melalui sekresi bahan kimia toksik perforin dan granzim, dan interferon gamma (IFN $\gamma$ ). IFN $\gamma$  mengaktifkan makrofag dan merangsang pelepasan sitokin inflamasi seperti IL-1 dan tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ) yang selanjutnya menghancurkan sel beta (Ayelign *et al.*, 2019).

##### **2. Diabetes Mellitus Tipe 2**

Kegagalan pulau Langerhans pada pankreas dan resistensi insulin merupakan patologi dari diabetes mellitus tipe 2. Resistensi insulin ini bermanifestasi pada tingkat otot rangka, hati, dan jaringan adiposa yang ditandai dengan gangguan pembuangan glukosa, kegagalan dalam menekan produksi glukosa hati, dan peningkatan lipolisis jaringan adiposa dan peradangan. Patofisiologi diabetes mellitus tipe 2 melibatkan interaksi antara predisposisi dan pemicu lingkungan (Javeed & Matveyenko, 2018).

Pada tingkat sel, penumpukan lipid ektopik di jaringan sensitif insulin seperti hati, otot rangka, dan jaringan adiposa menginduksi resistensi insulin. Diasilglicerol intraseluler dan ceramide berkontribusi terhadap resistensi insulin melalui efek merusak pada aktivasi molekul pensinyalan insulin seperti substrat reseptor insulin 1 dan 2 (Javeed & Matveyenko, 2018).

### 3. Diabetes Mellitus Gestasional

Pada awal masa kehamilan, insulin yang dilepaskan oleh sel beta pankreas mengalami peningkatan. Keadaan tersebut merupakan akibat dari respons tubuh terhadap peningkatan resistensi insulin. Pada wanita hamil, resistensi insulin mengalami peningkatan dibandingkan pada kondisi tidak hamil yaitu meningkat tiga kali lipat. Tanda dari menurunnya sensitivitas insulin pada masa kehamilan adalah adanya defek post-reseptor. Keadaan ini menyebabkan kemampuan insulin dalam memobilisasi GLUT 4 ke permukaan sel dari dalam sel menurun. Defek tersebut juga menyebabkan terganggunya pensinyalan insulin, transport glukosa yang dimediasi insulin berkurang, dan PPAR $\gamma$  yang diekspresikan juga berkurang. Keadaan ini diduga sebagai akibat dari meningkatnya hormon progesteron dan hormon estrogen pada awal masa kehamilan yang menyebabkan hiperplasia sel beta pankreas meningkat sehingga insulin yang dilepaskan mengalami peningkatan (Kurniawan, 2016).

#### 2.1.6. Diagnosis

Skrining lebih awal untuk mengidentifikasi individu yang mengalami prediabetes atau diabetes perlu dilakukan untuk mengurangi tingkat komplikasi di masa depan (Baynest, 2015). Prediabetes adalah kondisi saat kadar glukosa darah bukan termasuk dalam kriteria diabetes namun juga tidak dapat dianggap normal karena terlalu tinggi (ADA, 2020). Deteksi dini prediabetes merupakan langkah penting untuk memulai intervensi proaktif dan strategi dukungan untuk menunda ataupun mencegah munculnya diabetes mellitus tipe 2 dan komorbiditas terkait, termasuk CVD (*Cardiovascular Disease*) (Bell *et al.*, 2020).

Skrining dan diagnosis prediabetes maupun diabetes dapat dilakukan berdasarkan kriteria (ADA, 2020):

1. *Fasting Plasma Glucose* (FPG): pada pengujian ini pasien diwajibkan berpuasa atau tidak menerima asupan kalori selama minimal 8 jam sebelum pengambilan sampel.
2. *Oral Glucose Test Tolerance* (OGTT): individu diberikan pembebanan glukosa yang dilarutkan dalam air yang kandungan yang sama dengan 75 gram glukosa anhidrat. Pengukuran kadar glukosa dilakukan 2 jam setelah pemberian larutan glukosa.

3. A1C: pengujian dengan kriteria ini wajib dilakukan di laboratorium yang menerapkan metode bersertifikat NGSP dan distandarisasi untuk uji DCCT.
4. *Rapid Plasma Glucose* (RPG): pengujian dilakukan pada pasien yang memiliki gejala klasik atau krisis hiperglikemia.

**Tabel II.1** Kriteria Skrining dan Diagnosis Diabetes (ADA, 2019)

Pengujian	Prediabetes	Diabetes
A1C	5,7 – 6,4 %	≥ 6,5 %
FPG	100 – 125 mg/dl (5.6–6.9 mmol/L)	≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/L)
OGTT	140 – 199 mg/dl (7.8–11.0 mmol/L)	≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L)
RPG	-	≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L)

Hasil tes FPG, OGTT, dan A1C pada individu yang sama tidak selalu terdeteksi diabetes. Dengan tidak adanya hasil hiperglikemia yang tegas, maka diperlukan dua hasil pemeriksaan tidak normal dari sampel yang sama untuk diagnosis (ADA, 2020).

### 2.1.7. Komplikasi

Diabetes dikaitkan dengan sejumlah komplikasi. Kerusakan pembuluh darah karena peningkatan kadar gula darah kronis adalah penyebab dari sebagian kasus komplikasi pada diabetes. Komplikasi ini terdiri dari komplikasi penyakit mikrovaskuler (retinopati, nefropati, neuropati) dan penyakit makrovaskuler (penyakit kardiovaskular) (Forbes & Fotheringham, 2017).

#### 1. Penyakit Kardiovaskular

Penyakit kardiovaskular memiliki hubungan erat dengan diabetes mellitus dan merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada individu dengan diabetes mellitus. Dislipidemia, hipertensi, dan obesitas adalah faktor risiko penyakit kardiovaskular yang sering ditemukan pada pasien diabetes mellitus terutama diabetes mellitus tipe 2 (Leon, 2015). Penyakit kardiovaskular pada diabetes termasuk aterosklerosis prematur yang bermanifestasi sebagai infark miokard dan stroke serta gangguan fungsi jantung, terutama disfungsi diastolik (Forbes & Fotheringham, 2017).

#### 2. Nefropati Diabetik

Nefropati diabetik atau penyakit ginjal diabetik adalah suatu sindrom pada pasien diabetes yang ditandai dengan perubahan morfologis dan fungsional ginjal yang spesifik. Gambaran awal nefropati diabetik adalah mikroalbuminuria (30-300 mg/hari), hiperfiltrasi glomerulus,

hipertrofi glomerulus dan ginjal, peningkatan ketebalan membran basal, dan ekspansi mesangial dengan akumulasi protein matriks ekstraseluler seperti kolagen, fibronektin, dan laminin. Pada tahap lebih lanjut, nefropati diabetik ditandai dengan makroalbuminuria ( $>300$  mg/hari), penurunan progresif laju filtrasi glomerulus, penurunan bersihan kreatinin, glomerulosklerosis, dan fibrosis interstisial. Nefropati dapat berkembang setelah bertahun-tahun pada penderita diabetes mellitus tipe 1 dan baru banyak ditemukan pada saat diagnosis diabetes mellitus tipe 2. Perkembangan nefropati diabetik pada penderita diabetes bervariasi, dan tidak semua penderita diabetes mengalami nefropati diabetes. Hipertensi, kontrol glikemik, dan dislipidemia adalah faktor risiko utama yang dapat dimodifikasi untuk pengobatan nefropati diabetik (A. K. H. Lim, 2014).

### 3. Neuropati Diabetik

Neuropati diabetik merupakan komplikasi umum dari diabetes mellitus tipe 1 dan tipe 2 yang mempengaruhi lebih dari 90% pasien diabetes. Neuropati diabetik didefinisikan sebagai kondisi heterogen yang mempengaruhi berbagai bagian sistem saraf (Schreiber, 2015).

Nyeri adalah gejala utama pada neuropati diabetik. Belum diketahui secara pasti patofisiologinya, namun dapat dijelaskan dengan mekanisme seperti perubahan pada pembuluh darah yang mensuplai saraf perifer, gangguan metabolisme, autoimun disertai dengan aktivasi sel glial, perubahan ekspresi saluran natrium dan kalsium, dan mekanisme nyeri sentral seperti peningkatan vaskularisasi talamus dan ketidakseimbangan *facilitatory/inhibitory descending pathways* (Schreiber, 2015).

### 4. Retinopati diabetik

Retinopati diabetik adalah komplikasi utama diabetes mellitus dan menjadi penyebab utama kebutaan pada orang dewasa usia kerja. Perkembangan retinopati diabetik secara klinik terdiri dari dua tahap yaitu tahap awal disebut *Non-Proliferative Diabetic Retinopathy* (NPDR) dan tahap lanjutan disebut *Proliferative Diabetic Retinopathy* (PDR) (Wang & Lo, 2018). Kebanyakan individu tidak mengetahui adanya gangguan penglihatan pada tahap awal dan mengalami gangguan penglihatan yang parah pada tahap lanjutan ketika terjadi perdarahan vitreous atau ketika ada ablasio retina traksi (Forbes & Fotheringham, 2017; Wang & Lo, 2018). Kelainan vaskuler pada retina merupakan manifestasi klinis yang menjadi dasar diagnosis diabetes retinopati (Wang & Lo, 2018). Kelainan tersebut seperti perubahan permeabilitas vaskular, degenerasi kapiler, mikroaneurisma kapiler, dan pembentukan pembuluh darah baru yang berlebihan (neovaskularisasi) (Forbes & Fotheringham, 2017).

### 2.1.8. Terapi

Menjaga kadar gula darah mendekati normal tanpa menyebabkan kadar gula darah menjadi rendah merupakan fokus dalam penatalaksanaan diabetes. Kondisi ini sering dapat dicapai dengan perubahan pola makan, penurunan berat badan, olahraga, dan penggunaan obat yang tepat (Echeta *et al.*, 2020).

#### 1. Terapi Non-Farmakologi

##### 1) Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik pada tahap awal diabetes mellitus tipe 2 diduga berperan dalam pencegahan perkembangan diabetes sebelum diperlukan terapi insulin. Melakukan aktivitas fisik membuat berkontraktsinya otot rangka dan glukosa yang ditransportasikan ke dalam sel otot meningkat sehingga meningkatkan pengambilan glukosa ke dalam sel (Tucker & Palmer, 2011). Peningkatan kontraksi otot yang merangsang sensitivitas insulin dikaitkan dengan peningkatan aktivitas *Adenosine 5'-monophosphate Activated Protein Kinase* (AMPK) dan mendorong translokasi *Glucose Transporter* 4 (GLUT4) ke membran sel dan dengan demikian meningkatkan pengambilan glukosa (Bird & Hawley, 2017).

##### 2) Diet

Nutrisi, makanan, dan pola diet merupakan aspek penting dalam upaya preventif dan penanganan diabetes mellitus tipe 2 yang telah dibuktikan dengan sejumlah studi observasional prospektif dan uji klinis (Sylvia H. Ley, PhD, RDa, Osama Hamdy, MD, PhD, V. Mohan, MD *et al.*, 2016). Oleh sebab itu, penting dilakukan pemilihan karbohidrat yang berkualitas dengan cara evaluasi respon indeks glikemik (*glycemic index*) dan beban glikemik (*glycemic load*) terhadap makanan kaya karbohidrat (Sylvia H. Ley, PhD, RDa, Osama Hamdy, MD, PhD, V. Mohan, MD *et al.*, 2016).

Diet rendah karbohidrat, rendah indeks glikemik, mediterania, dan tinggi protein adalah pola diet yang dinilai efektif dalam pengelolaan diabetes dan dapat mengurangi kadar HbA1c sebesar 0,12-0,5%. Keempat pola diet tersebut secara signifikan meningkatkan kadar *High-Density Lipoprotein* (HDL) 4-10%, menurunkan kadar *Low-Density Lipoprotein* (LDL) 1-4% dan menurunkan kadar trigliserida 9% (Ajala *et al.*, 2013). Pemilihan pola diet untuk pengendalian berat badan, pencegahan dan manajemen diabetes bersifat individual dan dapat disesuaikan dengan preferensi makanan pribadi, kebiasaan, dan kebutuhan kalori (Sylvia H. Ley, PhD, RDa, Osama Hamdy, MD, PhD, V. Mohan, MD *et al.*, 2016)).

## 2. Terapi Farmakologi

Agen farmakologi yang digunakan dapat berupa obat oral atau suntikan. Pemilihan agen farmakologi harus menggunakan pendekatan yang berpusat pada pasien. Beberapa faktor yang menjadi pertimbangan dalam pemilihan agen farmakologi tersebut yaitu kemanjuran, potensi efek samping, risiko hipoglikemia, penambahan berat badan, komorbiditas, biaya, dan preferensi pasien (Chaudhury *et al.*, 2017).

### 1) Obat Antihiperglykemia Oral Berdasarkan Mekanisme Kerja

#### a. Memacu Sekresi Insulin

- Sulfonilurea

Obat yang termasuk dalam kelas ini adalah glimepiride, glibenklamide, gliquidone, glipizide, dan gliclazide. Efek utamanya adalah merangsang sel beta pankreas untuk sekresi insulin. Sedangkan efek sampingnya adalah peningkatan berat badan dan penurunan kadar glukosa darah (hipoglikemia) (Perkeni, 2021).

- Glinid

Obat yang termasuk dalam golongan ini adalah repaglinid dan nateglinid. Cara kerjanya mirip dengan sulfonilurea yaitu meningkatkan sekresi insulin namun pada lokasi reseptor berbeda. Obat ini menyebabkan efek samping berupa hipoglikemia. Obat ini bisa digunakan untuk menangani hiperglikemia setelah makan (Perkeni, 2021).

#### b. Meningkatkan Sensitivitas Insulin

- Biguanida (Metformin)

Metformin adalah obat lini pertama pada diabetes mellitus tipe 2. Efek utama obat ini adalah menekan pembentukan glukosa hati (glukoneogenesis) dan memperbaiki pengambilan glukosa di jaringan perifer. Sedangkan efek sampingnya adalah gangguan saluran pencernaan (Perkeni, 2021).

- Tiazolidinedion

Obat yang termasuk golongan ini adalah pioglitazone. Efek utama obat ini adalah menurunkan resistensi insulin dengan cara meningkatkan jumlah protein yang mengangkut glukosa sehingga menyebabkan peningkatan pengambilan glukosa di jaringan perifer. Obat ini dikontraindikasikan pada pasien gagal jantung. Pemberian pada pasien dengan gangguan faal hati harus hati-hati dan diperlukan pemantauan secara berkala (Perkeni, 2021).

c. Penghambat Alfa Glukosidase

Contoh obat golongan ini adalah acarbose dan miglitol. Efek utamanya adalah menghambat penyerapan glukosa pada usus halus dengan mekanisme kerja menghambat aktivitas enzim alfa glukosidase dalam memecah karbohidrat. Efek samping yang mungkin timbul selama penggunaan obat ini adalah menumpuknya gas dalam usus yang menyebabkan flatus. Pemberian dengan dosis kecil diawal dilakukan untuk mengurangi efek samping tersebut (Perkeni, 2021).

d. Penghambat enzim *Dipeptidil Peptidase-4* (DPP-4)

Contoh obat golongan ini adalah sitagliptin, vildagliptin, dan saxagliptin. Penghambat DPP-4 mencegah inaktivasi *glucagon-like peptide* (GLP-1) dengan cara menghambat tempat pengikatan pada enzim DPP-4 sehingga menjaga konsentrasi GLP-1 dan *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP) di peredaran darah. Efek dari proses tersebut menyebabkan peningkatan sensitivitas insulin, perbaikan toleransi glukosa, dan pengurangan sekresi glukagon (Perkeni, 2021).

e. Penghambat Enzim *Sodium Glucose co-Transporter 2*

Contoh obat golongan ini adalah dapagliflozin dan canagliflozin. Mekanisme kerja obat ini yaitu meningkatkan pengeluaran glukosa melalui urin dan menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal. Efek samping dari pemberian obat ini yang kemungkinan timbul adalah infeksi pada saluran genital dan saluran kencing. Selain penurunan kadar glukosa darah, manfaat lainnya yang diperoleh dari obat ini adalah penurunan tekanan darah dan berat badan (Perkeni, 2021).

2) Obat Antihiperglykemia Suntik

a. Insulin

Insulin digunakan pada pasien dengan kondisi tertentu seperti pasien dengan HbA1c lebih dari sama dengan 7,5% dan telah diberikan satu atau dua antidiabetes, pasien dengan HbA1c lebih dari 9%, pasien yang gagal dengan terapi kombinasi antihiperglykemia oral, dan krisis hiperglikemia. Efek samping dari penggunaan insulin adalah hipoglikemia dan reaksi alergi. Jenis insulin berdasarkan lama kerja dibagi menjadi 6 yaitu :

- *Rapid –acting Insulin* (insulin kerja cepat)
- *Short-acting Insulin* (insulin kerja pendek)
- *Intermediate-acting Insulin* (insulin kerja menengah)
- *Long-acting Insulin* (insulin kerja panjang)
- *Ultra long-acting insulin* (insulin kerja ultra panjang)

- *Premixed Insulin* (insulin campuran tetap yaitu kerja pendek dengan menengah, dan kerja cepat dengan menengah) (Perkeni, 2021).

## 2.2. Matoa (*Pometia pinnata* J.R. Forst & G. Forst)

### 2.2.1. Taksonomi

*Pometia pinnata* J.R. Forst & G. Forst atau matoa adalah tanaman dari famili *Sapindaceae* dan merupakan tumbuhan khas Papua (Effira *et al.*, 2018). Di Indonesia, tanaman ini tersebar di berbagai daerah terutama di Kalimantan (Sutomo dkk., 2021). Selain di Indonesia, matoa juga tersebar di Kepulauan Andaman, Sri Lanka, Cina selatan, Malaysia, Vietnam, Filipina, Papua Nugini, dan kepulauan Pasifik Selatan. Matoa tumbuh di daerah subtropis hingga tropis dan mengalami pertumbuhan yang baik di bawah sinar matahari penuh hingga sebagian (T. K. Lim, 2013). Matoa memiliki citra rasa buah yang khas, yaitu perpaduan antara buah rambutan, lengkeng, dan durian (Effira *et al.*, 2018). Rasa manis, daging buah tebal dan mudah lepas dari kulit biji adalah keunggulan yang dimiliki buah matoa (Santosa *et al.*, 2019).

Kingdom : Plantae

Subkingdom : Tracheobionta

Divisi : Magnoliophyta

Kelas : Magnoliopsida

Ordo : Sapindales

Famili : Sapindaceae

Genus : Pometia

Spesies : *pinnata* J.R. Forst & G. Forst . (Garuda & Syafruddin, 2014).



**Gambar II.1** Pohon *Pometia pinnata* J.R. Forst & G. Forst Forst  
(Hermanto dkk., 2013)

### **2.2.2. Morfologi**

#### 1. Batang

Tanaman matoa berupa pohon kecil hingga besar berwarna hijau dengan tinggi 12-20 m dan memiliki tajuk besar dengan penyebaran 10-20 m (Hermanto dkk., 2013). Pohon tanaman ini kokoh dan tahan terhadap angin kencang dan angin siklon. Matoa memiliki batang lurus berbentuk silindris dengan diameter mencapai 30 cm dan tinggi batang 7 m (T. K. Lim, 2013). Permukaan kulit kasar dan berwarna kekuningan hingga kemerahan (T. K. Lim, 2013; Garuda & Syafruddin, 2014). Matoa adalah tanaman pohon rindang karena memiliki banyak cabang dengan percabangan simpodial dan arah cabang datar hingga miring (Garuda & Syafruddin, 2014).

#### 2. Daun

Daun matoa adalah daun majemuk berbentuk lonjong hingga elips dengan pertulangan daun menyirip dan memiliki panjang 15–34 cm serta lebar 5–12 cm. Helaian daun kaku, tebal, dan tepi daun rata hingga sedikit bergerigi serta puncak lancip. Daun matoa berwarna merah ketika masih muda dan berwarna hijau dengan permukaan bawah berwarna hijau pucat, permukaan atas hijau tua mengkilap ketika dewasa (T. K. Lim, 2013; Garuda & Syafruddin, 2014).

#### 3. Buah

Buah matoa berbentuk bulat hingga ellips, seukuran telur puyuh dengan panjang dan lebar 3-5 cm (T. K. Lim, 2013; Hermanto dkk., 2013). Matoa memiliki permukaan kulit buah licin dan saat masih muda kulit buah matoa berwarna hijau, berubah saat sudah masak menjadi coklat kehitaman (Hermanto dkk., 2013). Daging buah berwarna bening seperti agar-agar, dengan tekstur berair, rasa manis, dan sebagian daging buah membungkus biji tunggal besar (T. K. Lim, 2013).

#### 4. Bunga

Bunga spesies ini termasuk jenis bunga majemuk (Garuda & Syafruddin, 2014). Pada pohon dan untaian bunga yang sama memiliki bunga betina dan bunga jantan berkelamin tunggal. Bunga matoa memiliki lima kelopak bunga berukuran kecil berwarna keputihan atau putih kehijauan. Benang sari berwarna keputihan sedangkan kepala sari berwarna kuning atau merah (T. K. Lim, 2013).

#### 5. Biji

Matoa memiliki biji tunggal berbentuk bulat dan berwarna coklat muda hingga coklat kehitaman (Garuda & Syafruddin, 2014).

#### **2.2.3. Skrining Fitokimia**

Hasil skrining fitokimia yang dilakukan oleh Sihotang, dkk (2017) terhadap ekstrak etanol daun matoa menunjukkan adanya kandungan metabolit sekunder flavonoid, tanin, saponin, dan triterpenoid/steroid pada daun matoa. Mataputun, dkk (2013) melaporkan ekstrak kulit batang matoa juga terbukti mengandung senyawa metabolit sekunder golongan flavonoid, saponin, tanin, dan triterpenoid.

#### **2.2.4. Kandungan Nutrisi**

Penelitian yang dilakukan oleh Leiwakabessy & Paga, (2018) menunjukkan bahwa buah matoa mengandung 0,43% vitamin C, 79,58% air, dan 19,38% karbohidrat. Vitamin C merupakan salah satu antioksidan yang biasa digunakan. Vitamin C memiliki kemampuan menangkal radikal bebas ekstraseluler sehingga meningkatkan sistem imun tubuh (Hajar *et al.*, 2021). Kandungan senyawa lainnya yaitu beta karoten 2  $\mu$ g, vitamin B2 90  $\mu$ g, vitamin B1 180  $\mu$ g, serat 50 cg, besi 600  $\mu$ g, kalsium 20.000  $\mu$ g, seng 600  $\mu$ g, lemak 10 cg, protein 120 cg, fosfor 40.000 cg, kalium 19 cg, tembaga 300 cg (Marita dalam Hajar *et al.*, 2021).

#### **2.2.5. Manfaat**

Matoa dari berbagai bagian tanamannya secara empiris telah dimanfaatkan di sejumlah daerah sebagai obat tradisional dalam pengobatan penyakit. Di Tonga, kondisi seperti batuk parah disertai demam, sakit perut, sembelit, dan anak yang mengalami diare diobati dengan infus kulit kayu matoa. Di Jawa, kulit kayu matoa digunakan untuk luka bernanah. Sedangkan di Papua Nugini, digunakan untuk pengobatan luka bakar. Di Fiji, ekstrak kulit kayu dan daun matoa digunakan untuk mengobati masalah pada perut, disentri, diare, diabetes, flu, pilek, sariawan, dan pereda nyeri seperti nyeri otot, tulang, sendi, dada, dan sakit kepala. Di beberapa daerah

bagian Sarawak (Malaysia), infus kulit kayu matoa digunakan untuk cacar air. Orang Melayu menggunakan rebusan kulit kayu dan daun matoa untuk mandi untuk mengobati demam (T. K. Lim, 2013).

### **2.2.6. Aktivitas Farmakologi**

#### **1. Antioksidan**

Penelitian Lestyo Wulandari & Ari Satia Nugraha, (2021) terhadap aktivitas antioksidan ekstrak daun matoa dengan metode DPPH (*1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl*) membuktikan bahwa ekstrak etanol ( $IC_{50} 8,62 \pm 0,07$ ) dan metanol ( $IC_{50} 6,42 \pm 0,18$ ) daun matoa memiliki aktivitas antioksidan kuat, sedangkan ekstrak etil asetat daun matoa ( $IC_{50} 170, 64 \pm 4,44$ ) dengan aktivitas sedang.

Sauriasari, *et al* (2017) juga melaporkan ekstrak etanol daun matoa memiliki aktivitas antioksidan yang ditunjukkan dengan efek penangkapan yang kuat terhadap radikal DPPH dengan nilai  $IC_{50} 6,11$  g/mL.

Kandungan polifenol seperti flavonoid pada daun matoa diduga berperan dalam aktivitas antioksidan yang dihasilkan. Senyawa polifenol tersebut telah diselidiki memiliki aktivitas penangkapan DPPH yang kuat (Sauriasari *et al.*, 2017). Polifenol memiliki kemampuan menghambat reaksi berantai superoksida berubah menjadi hidrogen superoksida melalui donor atom hidrogen untuk mengikat radikal bebas sehingga mengurangi stres oksidatif (Prameswari & Widjanarko, 2014).

#### **2. Antidiabetes**

Penelitian Lestyo Wulandari, Ari Satia Nugraha, (2021) membuktikan ekstrak metanol dan etanol daun matoa memiliki aktivitas antidiabetes melalui penghambatan enzim  $\alpha$ -amilase dengan nilai  $IC_{50}$  masing-masing sebesar  $91,037 \pm 0,750$  ppm dan  $105,166 \pm 2,423$  ppm. Efek antidiabetes ini diduga karena adanya senyawa antioksidan dalam ekstrak daun matoa. Aktivitas antioksidan dan antidiabetes ekstrak daun matoa dilaporkan memiliki korelasi yang positif yang dibuktikan dengan nilai R sebesar 0,998 (Lestyo Wulandari, Ari Satia Nugraha, 2021).

Peran antioksidan dalam mengontrol diabetes adalah melalui penghambatan aktivitas radikal bebas dengan sejumlah mekanisme yaitu bertindak sebagai enzim penghancur radikal bebas, menghambat pembentukan radikal dengan cara mengikat logam yang merangsang produksi radikal bebas, serta bertindak sebagai penangkap radikal bebas (Zatalia & Sanusi, 2013).

### 3. Antihipertensi

Daun matoa telah dimanfaatkan secara empiris sebagai obat tekanan darah tinggi. Pengalaman empirik ini telah dibuktikan oleh penelitian Purwidyaningrum, Ika & Dzakwan, (2015) yang melaporkan bahwa ekstrak etanol daun matoa pada dosis 100 mg/kg BB efektif sebagai antihipertensi melalui efek diuretik pada model hewan tikus hipertensi. Ekstrak (dosis 150 mg/kg BB) dan fraksi etil asetat (dosis 13,08 mg/kg BB) daun matoa juga dinyatakan secara signifikan dapat menurunkan tekanan darah tikus hipertensi yang dibuktikan dengan terjadinya penurunan tekanan sistolik dan diastolik (Purwidyaningrum *et al.*, 2017). Penelitian lainnya juga melaporkan bahwa fraksi dan ekstrak daun matoa berpotensi sebagai antihipertensi yang dibuktikan dengan penurunan kadar angiotensin I pada tikus yang diinduksi angiotensin II (Purwidyaningrum *et al.*, 2021).

### 4. Antihiperglykemia

Fraksi etil asetat dan diklorometana ekstrak daun matoa telah dilaporkan memiliki aktivitas penghambatan terhadap enzim  $\alpha$ -glukosidase dengan persen penghambatan masing-masing fraksi sebesar  $95,5\% \pm 0,7$  dan  $84,7\% \pm 0,1$  pada konsentrasi 100  $\mu\text{g/mL}$  (Utari *et al.*, 2019). Quercetin-3-O-rhamnoside dan kaempferol-3-O-rhamnoside adalah senyawa utama dari golongan flavonoid yang diisolasi dari fraksi etil asetat daun matoa yang diduga berperan dalam aktivitas penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase tersebut (Utari *et al.*, 2019).

### 5. Hepatoprotektif

Sihotang, dkk (2017) melalui penelitiannya membuktikan ekstrak etanol daun matoa dengan dosis 200 mg/kg, 300 mg/kg, dan 500 mg/kg memiliki efek hepatoprotektif yang ditunjukkan dengan penurunan kadar ALT, AST, dan ALP pada hepatosit tikus yang dibuat cedera dengan pemberian parasetamol.

Penelitian Sihotang diatas diperkuat oleh penelitian Adrian, *et al* (2021) yang juga melaporkan bahwa ekstrak etanol matoa dosis 100 mg/kg, 200 mg/kg, 400 mg/kg memiliki efek hepatoprotektif pada hepatosit tikus yang dilukai cisplatin dengan menurunkan kadar ALT, AST, ALP, dan protein total. Flavonoid merupakan antioksidan dalam ekstrak matoa yang mampu meningkatkan kemampuan antioksidan endogen di dalam tubuh dalam melindungi hepatosit dari kerusakan yang diakibatkan oleh cisplatin dengan cara menetralisir radikal bebas ROS seperti OH-, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, dan O- (Adrian *et al.*, 2021).

## 6. Antimikroba

Sidoretno & Gustari (2021) melaporkan ekstrak etanol daun matoa dengan konsentrasi 30%, 20%, dan 10% mampu menghambat pertumbuhan jamur *Trichophyton mentagrophytes* dengan rata-rata diameter zona hambat yang termasuk dalam kategori tinggi yaitu masing-masing 25,05 mm, 24,86 mm, dan 23,05 mm.

Selain memiliki aktivitas antijamur, daun matoa juga terbukti memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*, dan *Escherichia coli*. Ini dibuktikan dengan kemampuan ekstrak n-heksan, etanol, dan etil asetat daun matoa yang cukup kuat dalam menghambat pertumbuhan ketiga bakteri tersebut yaitu dengan konsentrasi hambat minimum yang sama sebesar 312,5  $\mu$ g/mL kecuali pelarut n-heksan (Kuspradini dkk., 2016).

## 7. Antimalaria

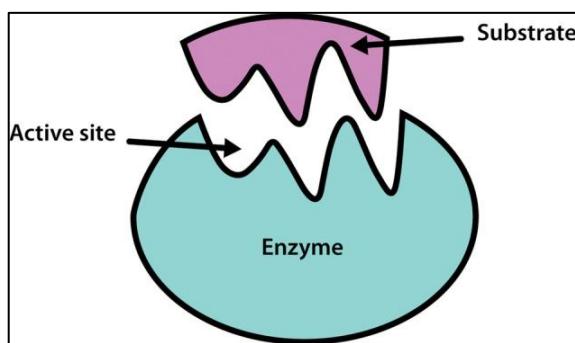
Daun matoa dapat digunakan sebagai alternatif dalam pengendalian vektor dengue karena terbukti memiliki aktivitas antimalaria terhadap nyamuk *Aedes aegypti* betina. Penelitian Suharyo, *et al* (2020) menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun matoa memiliki efek ovisida dan anti-oviposisi terhadap nyamuk *Aedes aegypti*. Dosis 400 ppm dan 500 ppm ekstrak etanol daun matoa terbukti memiliki efek anti-oviposisi pada nyamuk betina *Aedes aegypti* dengan ER (*Effective Repellency*) masing-masing 56,38% dan 66,4%. Selain itu, pada konsentrasi 0,25 % ekstrak etanol daun matoa juga menunjukkan efek ovisidal yang tinggi yaitu sebesar 98 % (Suharyo *et al.*, 2020). Flavonoid merupakan salah satu golongan senyawa yang dilaporkan dapat mengatur proses oviposisi (Mierziak *et al.*, 2014). Flavonoid memainkan peran penting sebagai atraktan atau eksitasi pemakan serangga, penolak atau pencegah dan sebagai penghambat oviposisi (Harith, S. S., & SNASM, A. 2018).

## 8. Anti-HIV

Suedee, *et al* (2013) melaporkan bahwa ekstrak etanol daun matoa memiliki potensi sebagai anti-HIV yang dibuktikan melalui efek penghambatan pada enzim HIV-1 integrase (HIV-1 IN) yaitu enzim kunci yang terlibat dalam siklus replikasi retrovirus dengan nilai IC<sub>50</sub> terkuat 8,8 g/mL. Dari ekstrak tersebut berhasil diisolasi senyawa proanthocyanidin A2 yang merupakan senyawa aktif yang terbukti memiliki aktivitas anti-HIV-1 IN dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 30,1  $\mu$ m (Suedee *et al.*, 2013).

### 2.3. Enzim

Enzim adalah katalis biologis (biokatalis) yang berperan dalam mempercepat reaksi biokimia dalam organisme hidup dan dapat diekstraksi dari sel. Enzim digunakan untuk mengkatalisis berbagai proses penting secara komersial. Sebagai katalis, konsentrasi enzim yang dibutuhkan sangat rendah, dan mempercepat reaksi tanpa ikut bereaksi selama berlangsungnya reaksi. Enzim memiliki aktivitas katalitik yang sangat kuat dan spesifitas yang tinggi yang umumnya hanya mengkatalis satu jenis atau berbagai jenis yang serupa dari molekul substrat menjadi molekul produk (Robinson, 2015).



**Gambar II.3.** Pengikatan substrat ke situs aktif molekul enzim (Robinson, 2015).

#### 2.3.1. Faktor yang Mempengaruhi Laju Reaksi yang Dikatalis Enzim

Berbagai faktor lingkungan dapat mempengaruhi laju reaksi yang dikatalisis enzim melalui perubahan struktur protein yang reversibel atau ireversibel (Robinson, 2015).

##### 1. pH

Sebagian besar enzim memiliki karakteristik pH optimum dimana kecepatan reaksi yang dikatalisis maksimal. Saat pH berubah, ionisasi gugus baik pada sisi aktif enzim maupun pada substrat dapat berubah dan mempengaruhi kecepatan pengikatan substrat ke sisi aktif. Efek ini sering reversibel. Ketika enzim bekerja diluar pH optimalnya, maka sifat enzim dan substrat mungkin kurang optimal, sehingga pengikatan dan laju reaksi diturunkan. Namun ketika enzim ditempatkan pada pH asam atau basa ekstrim, maka akan menghasilkan perubahan dalam konformasi (bentuk) protein (Robinson, 2015).

##### 2. Suhu

Suhu optimum suatu enzim adalah suhu dimana jumlah substrat paling banyak berubah dalam satuan waktu (Vitolo, 2020). Ketika suhu dinaikkan, laju pergerakan molekul meningkat,

karenanya laju reaksi akan meningkat, namun pada saat yang sama terjadi inaktivasi yang disebabkan oleh denaturasi protein enzim. Denaturasi ini bergantung pada waktu (Robinson, 2015).

### 3. Inhibitor

Inhibitor adalah zat dapat yang mengurangi aktivitas reaksi yang dikatalisis enzim. Inhibitor bertindak baik secara langsung atau tidak langsung mempengaruhi sifat katalitik dari situs aktif. Banyak racun dan juga banyak agen aktif secara farmakologis (obat-obatan) bekerja dengan menghambat proses yang dikatalisis oleh enzim tertentu (Robinson, 2015). Penghambatan enzim secara luas diklasifikasikan menjadi dua jenis yaitu ireversibel dan reversibel. Penghambatan ireversibel biasanya melibatkan penghancuran atau modifikasi satu atau lebih gugus fungsi enzim. Sedangkan penghambatan reversibel di mana inhibitor terikat pada enzim melalui ikatan non-kovalen dan dapat dilepaskan dengan adanya substrat dalam jumlah yang sesuai dalam media reaksi (Vitolo, 2020).

### 4. Konsentrasi Substrat

Salah satu faktor yang juga berpengaruh terhadap aktivitas enzim yaitu konsentrasi substrat. Pada konsentrasi enzim yang tetap, penambahan substrat akan meningkatkan aktivitas hingga mencapai nilai optimum. Namun, konsentrasi substrat yang ditingkatkan terus-menerus (konsentrasi substrat diatas optimum) menyebabkan efek pada laju reaksi menurun, hingga tercapai suatu tahap di mana peningkatan konsentrasi substrat memiliki sedikit pengaruh lebih lanjut pada laju reaksi (Robinson, 2015).

#### 2.3.2. Enzim $\alpha$ -glukosidase

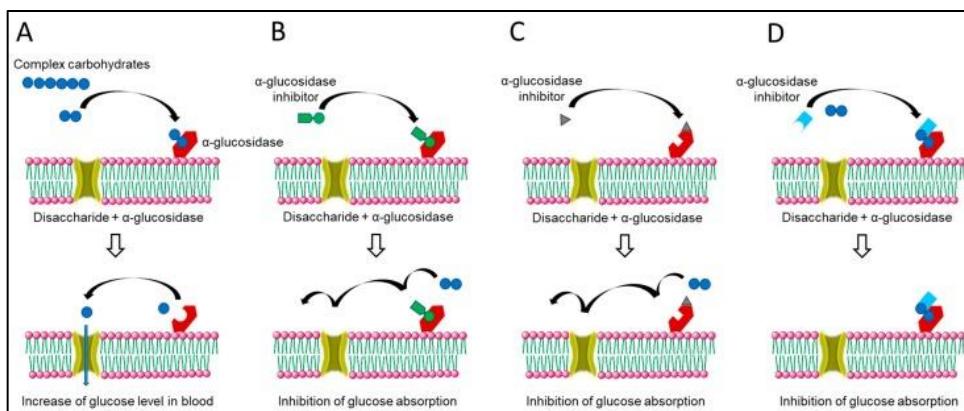
Enzim  $\alpha$ -glukosidase adalah enzim yang ditemukan pada usus halus yang termasuk enzim glukoamilase, sukrase, maltase, dan isomaltase (Akmal M., & Wadhwa R., 2021). Enzim  $\alpha$ -glukosidase berperan dalam penyerapan karbohidrat pada saluran pencernaan yaitu di usus halus. Secara khusus, enzim  $\alpha$ -glukosidase yang terletak di brush border usus halus ini mampu secara selektif menghidrolisis pati atau disakarida untuk melepaskan molekul  $\alpha$ -glukosa tunggal. Glukosa dalam bentuk monosakarida ini kemudian diserap oleh usus dan memasuki sirkulasi darah sehingga meningkatkan kadar glukosa dalam darah sesudah makan (Assefa *et al.*, 2019).

### 2.3.3. Inhibitor Enzim $\alpha$ -glukosidase

Inhibitor  $\alpha$ -glukosidase adalah agen antihiperglikemik yang menurunkan glukosa darah dengan menunda pencernaan dan penyerapan karbohidrat kompleks. Peran utamanya adalah untuk mengurangi kenaikan glukosa plasma postprandial. Inhibitor  $\alpha$ -glukosidase secara kompetitif menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase yang terletak di brush border enterosit dalam penghambatan langkah terakhir pencernaan karbohidrat, yaitu konversi oligosakarida atau disakarida menjadi monosakarida (glukosa) dan akibatnya menurunkan laju masuknya glukosa ke dalam sirkulasi sistemik (Mohamed *et al.*, 2012). Penghambatan terhadap enzim tersebut dapat membuat proses pencernaan karbohidrat diperlambat, sehingga menyebabkan penurunan laju penyerapan glukosa ke dalam darah.

Sebagian besar inhibitor  $\alpha$ -glukosidase dapat menempel pada tempat pengikatan karbohidrat- $\alpha$ -glukosidase karena kesamaannya dengan disakarida atau oligosakarida dalam struktur molekul. Selain itu, kompleks inhibitor  $\alpha$ -glukosidase-enzim  $\alpha$ -glukosidase memiliki afinitas yang lebih kuat daripada kompleks karbohidrat- $\alpha$ -glukosidase (Assefa *et al.*, 2019).

Acarbose, voglibose, dan miglitol adalah pseudo-karbohidrat yang secara kompetitif menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase. Acarbose adalah obat yang paling banyak digunakan dari keluarga ini dan diperoleh dari proses fermentasi suatu mikroorganisme yaitu *Actinoplanes uthensis* (Derosa & Maffioli, 2012).



Gambar II.4. Cara kerja inhibitor  $\alpha$ -glukosidase

Keterangan :

- (A) Penyerapan glukosa dari karbohidrat oleh aktivitas hidrolitik  $\alpha$ -glukosidase. (B) Penghambatan kompetitif, (C) non-kompetitif (alosterik), dan (D) unkompetitif aktivitas  $\alpha$ -glukosidase (Assefa *et al.*, 2019).

#### **2.3.4. Mekanisme Aksi $\alpha$ -glukosidase pada Substrat p-Nitrofenil- $\alpha$ -D-Glukopiranosida (pNPG) Dan Prinsip Uji pNPG**

Uji penghambatan  $\alpha$ -glukosidase dapat ditentukan dengan metode *in vitro* dan *in vivo*. Uji penghambatan enzim melalui uji *in vitro* yang positif membuka jalan bagi studi konfirmasi *in vivo*. Salah satu metode dalam uji *in vitro* adalah model penghambatan dari pemecahan substrat p-nitrofenil- $\alpha$ -D-glukopiranosid. Aktivitas penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase dapat diketahui dengan mengukur absorbansinya. Enzim  $\alpha$ -glukosidase sebagai biokatalis bertindak dalam menghidrolisis substrat p-nitrofenil- $\alpha$ -D-glukopiranosid menghasilkan produk berupa p-nitrophenol yang berwarna kuning dan glukosa. Absorbansi p-nitrophenol yang berwarna kuning diukur sebagai aktivitas enzim (Pujiyanto dkk., 2016). Semakin kuning intensitas warna yang dihasilkan menunjukkan semakin banyak produk p-nitrophenol yang dihasilkan. Hadirnya inhibitor yang memiliki peran sebagai penghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase akan membuat berkurangnya p-nitrophenol yang dihasilkan yang dapat diketahui dari berkurangnya intensitas warna kuning pada larutan (Cihan *et al.*, 2012).