

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **1.1 Diabetes Melitus**

##### **1.1.1 Definisi**

Diabetes melitus adalah suatu penyakit metabolik akibat kelainan sekresi dan aksi insulin yang menyebabkan peningkatan kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia). Sedangkan menurut WHO diabetes melitus merupakan suatu keadaan dimana terjadinya peningkatan kadar glukosa dalam darah yang disebabkan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein akibat gangguan sekresi insulin, kerja insulin atau akibat keduanya yang dapat menimbulkan berbagai komplikasi.<sup>7,8</sup>

##### **1.1.2 Epidemiologi**

Prevalensi penderita diabetes melitus di seluruh dunia sangat tinggi dan cenderung meningkat setiap tahun. Jumlah penderita diabetes melitus di seluruh dunia mencapai 422 juta penderita pada tahun 2014. Sedangkan penderita diabetes melitus di Indonesia berdasarkan data dari *International Diabetes Federation (IDF)* pada tahun 2014 9,1 juta atau 5,7 % dari total penduduk. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) prevalensi diabetes melitus di Indonesia sebesar 6,9 % pada tahun 2013 pada penduduk berumur  $\geq 15$  tahun, dengan jumlah absolut penderita diabetes melitus adalah sekitar 12 juta jiwa.<sup>9</sup>

##### **1.1.3 Klasifikasi**

Berdasarkan etiopatogenesisnya dibagi menjadi beberapa tipe :

- a. Diabetes melitus tipe 1 adalah dimana sel beta pankreas tidak dapat menghasilkan hormon insulin Sering terjadi pada usia sebelum 30 tahun, biasanya disebut dengan

*Juvenile Diabetes*. Faktor genetik dan lingkungan merupakan faktor pencetus diabetes melitus tipe 1. Sedangkan faktor lingkungan bisa berasal dari infeksi virus misalnya virus Coxsackievirus B dan streptococcus.<sup>10</sup>

- b. Diabetes melitus tipe 2 adalah dimana tubuh tidak mampu menggunakan insulin yang telah dihasilkan oleh sel beta pankreas atau disebut juga resistensi terhadap insulin, biasanya terjadi pada usia dewasa atau pada anak-anak yang obesitas.<sup>10</sup>
- c. Diabetes tipe lain terjadi akibat sekunder dari penyakit-penyakit lain, contohnya sindrom Cushing's, pankreatitis dan akromegali.<sup>10</sup>

#### **1.1.4 Patogenesis**

Saat kondisi normal, konsentrasi glukosa plasma dijaga secara fisiologis oleh efek insulin, hormon perantara yang mengatur metabolisme. Dalam keadaan puasa konsentrasi insulin rendah dalam darah dan berfungsi untuk memodulasi produksi glukosa endogen, terutama yang bersumber di hati. Efek ini juga diimbangi oleh berbagai hormon regulator lain, terutama glukagon.<sup>11</sup>

Patogenesis dari diabetes melitus tipe 1 karena dipicu oleh destruksi autoimun pada sel  $\beta$  pankreas penghasil insulin sedangkan pada diabetes melitus tipe 2 akibat gangguan kompleks yang disebabkan oleh resistensi insulin. Awalnya resistensi insulin masih belum menyebabkan diabetes secara klinis karena sel  $\beta$  pankreas masih mengkompensasi dan terjadi hiperinsulinemia sehingga glukosa dalam darah masih dalam batas normal atau mengalami peningkatan sedikit. Sedangkan hiperglikemia awalnya terjadi pada fase setelah makan saat otot gagal dalam melakukan ambilan glukosa.<sup>12,13</sup>

#### **1.1.5 Manifestasi Klinik**

Gejala yang sering terjadi pada diabetes melitus pada tahap awal antara lain : glukosuria, poliuria, polidipsi dan poliphagia. Glukosuria terjadi jika konsentrasi

glukosa dalam darah tinggi, kemudian ginjal tidak dapat menyerap kembali semua glukosa yang tersaring, akibatnya glukosa dikeluarkan melalui berkemih, sehingga urine mengandung glukosa.<sup>14,15</sup>

Karena ginjal menghasilkan air kemih dalam jumlah yang berlebihan, maka penderita sering buang air dalam jumlah yang banyak (poliuri). Banyaknya cairan yang keluar menyebabkan penderita merasa haus yang berlebihan sehingga banyak minum (polidipsi). Poliphagia (banyak makan) disebabkan karena glukosa tidak sampai ke sel, sel mengalami starvasi (lapar), sehingga untuk memenuhinya penderita akan terus makan, walaupun penderita banyak makan, tetap saja makanan tersebut hanya berada sampai pada pembuluh darah.<sup>10,16,17</sup>

Manifestasi klinis lainnya adalah berat badan menurun, lemas dan lekas lelah. Hal ini disebabkan karena defisiensi insulin yang mengganggu metabolisme protein dan lemak sehingga terjadi penurunan berat badan lalu menurunnya simpanan kalori mengakibatkan timbul gejala lemas dan lekas lelah.<sup>18</sup>

#### **1.1.6 Diagnosis**

Kriteria diagnosis diabetes melitus menurut PERKENI: <sup>19</sup>

1. Pemeriksaan glukosa plasma puasa (GDP)  $\geq 126$  mg/dl

Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori sedikitnya 8 jam

Atau

2. Pemeriksaan glukosa plasma  $\geq 200$ mg/dl 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTTGO) dengan beban glukosa 75 gram

atau

3. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu (GDS)  $\geq 200$ mg/dl dengan keluhan klasik

atau

4. Pemeriksaan kadar HbA1c  $\geq 6,5\%$  dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP)

Kriteria diagnosis tersebut harus dikonfirmasi ulang pada hari lain. Perkumpulan Endrokinologi Indonesia (PERKENI) membagi alur diagnosis diabetes melitus berdasarkan ada tidaknya gejala khas diabetes melitus seperti poliuri, polidipsi, polifagi dan berat badan menurun cepat.<sup>19</sup>

### **2.1.7 Faktor Risiko**

- a. Obesitas

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Pan CY, dalam 919 penderita diabetes melitus usia 12-40 tahun yang didiagnosis dalam 1 tahun di beberapa pusat diabetes di China, India, Malaysia, Hongkong, Singapura 47% diantara merupakan orang obesitas.<sup>20</sup>

- b. Depresi

Risiko depresi pada penderita diabetes melitus dapat disebabkan oleh stressor psikososial kronik karena mengidap penyakit kronik. Sebaliknya depresi dapat menjadi faktor risiko diabetes melitus tetapi mekanismenya belum jelas. Secara teori, hal ini diakibatkan karena proses peningkatan sekresi dan aksi hormon kontra regulasi, perubahan fungsi transport glukosa, dan peningkatan aktivasi inflamasi.<sup>21</sup>

- c. Alkohol

Sesuai penelitian konsumsi alkohol dapat mengurangi dan meningkatkan risiko diabetes melitus tipe 2 sesuai jumlah yang dikonsumsi per hari. Dalam penelitian tersebut, bahwa alkohol memiliki efek protektif (risiko relatif < 1) terhadap diabetes

melitus bila di konsumsi sebanyak 22 gram/hari untuk pria dan 25 gram/hari untuk wanita. Risiko relative kembali kepada angka 1 bila mengonsumsi alkohol sebanyak 62 gram/hari pada pria dan 51 gram/hari pada wanita. Bila mengonsumsi lebih banyak, maka konsumsi alkohol akan meningkatkan risiko diabetes melitus tipe 2.<sup>22</sup>

d. Riwayat Keluarga

Berdasarkan data dari *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) tahun 1999-2004, tercatat 22,7% penduduk Amerika Serikat memiliki risiko keluarga menengah dan 7,5% memiliki risiko keluarga tinggi. Dari kedua derajat risiko tersebut, terdapat 14,8% penduduk dengan risiko keluarga menengah dan 30% penduduk dengan risiko keluarga tinggi menderita diabetes melitus.<sup>23</sup>

e. Jenis Kelamin

Di Indonesia penelitian menunjukkan prevalensi wanita diabetes melitus lebih tinggi dibandingkan pria, sedangkan beberapa penelitian menunjukkan prevalensi pria lebih tinggi dibandingkan wanita.<sup>24</sup>

## 1.2 Glukosa Darah

### 1.2.1 Definisi

Glukosa merupakan bahan baku utama metabolisme pada tubuh manusia. Glukosa juga dapat berikatan dengan molekul lainnya, menjadi sebuah glikosida dan menghasilkan molekul lebih besar dengan kegunaannya masing-masing seperti ribosa dan glikosida jantung. Glukosa ditransportasi dalam plasma darah yang menempati sekitar 1% dari jumlah seluruh plasma darah bersamaan dengan zat-zat inorganik lainnya.<sup>25,26</sup>

Glukosa darah sendiri menjadi sebuah perhatian khusus dalam penelitian ini karena erat hubungannya dengan diagnosis diabetes melitus. Peran glukosa penting

dalam bahan bakar metabolik utama jaringan tubuh dan diedarkan melalui darah, sehingga disebut sebagai “gula darah”. Glukosa menjadi perhatian secara klinis ketika tinggi kandungannya di dalam darah hingga diekskresikan melalui urin atau dikenal sebagai glukosuria sebagai akibat dari diabetes melitus yang tidak terkontrol.<sup>26,27</sup>

### **1.2.2 Faktor Yang Mempengaruhi Kadar Glukosa Darah**

#### **a. Diet**

Makanan atau diet merupakan faktor utama yang berhubungan dengan peningkatan kadar glukosa darah terutama setelah makan.

#### **b. Aktivitas fisik**

Aktivitas fisik yang cukup, mampu meningkatkan permeabilitas membran dalam meningkatkan aliran darah, sehingga membran kapiler lebih banyak yang terbuka yang akan menyebabkan reseptor insulin menjadi aktif untuk mempengaruhi kadar glukosa darah. Jika aktivitas fisik kurang akan menyebabkan penumpukan asam lemak, penurunan penggunaan kadar glukosa dan glikogen otot. Kalori yang tertimbun di dalam tubuh merupakan faktor utama penyebab disfungsi pankreas.<sup>28</sup>

#### **c. Obat-obatan**

Kadar glukosa dalam darah juga dipengaruhi penggunaan obat antihiperqlikemik oral maupun dengan insulin. Mekanisme kerja obat dalam menurunkan kadar glukosa darah antara lain dengan meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas, menurunkan produksi glukosa pada hepar (glukoneogenesis) dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer, menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa.<sup>29</sup>

#### **d. Alkohol**

Dapat menyebabkan inflamasi kronis pada pankreas yang disebut pankreatitis. Penyakit tersebut dapat menimbulkan gangguan produksi insulin dan akhirnya menyebabkan diabetes melitus.<sup>30</sup>

### **1.2.3 Cara Mengukur Kadar Glukosa Darah**

Kadar glukosa darah dapat diukur atau dilakukan pemeriksaan menggunakan serum atau darah kapiler. Kadar glukosa darah yang biasa untuk diagnosis dan pemantauan penyakit dibedakan menjadi glukosa darah sewaktu normalnya <110 mg/dL, glukosa darah puasa normalnya 70-110 mg/dL dan glukosa darah 2 jam setelah makan normalnya <140 mg/dL. Pengukuran glukosa darah kapiler dapat dilakukan dengan mudah menggunakan alat glukometer atau *Point of Care Testing* (POCT).

Glukometer merupakan alat yang berfungsi untuk mengetahui kadar glukosa di dalam darah. Glukometri adalah teknik untuk mendapatkan nilai konsentrasi glukosa dalam darah perifer atau sentral. Nilai pengukuran dinyatakan dalam mg/dl atau mmol memiliki nilai klinis yang penting untuk mengetahui adanya gangguan metabolisme seperti diabetes melitus, denutrisi, dan beberapa gangguan lain seperti koma hiperosmolar, sindrom malabsorpsi, dan hipoglikemia yaitu suatu keadaan dimana kadar glukosa lebih rendah dari kadar normal.<sup>31</sup>

## **1.3 Daun Pepaya**

Pepaya (*Carica Papaya*) yaitu tanaman yang banyak tumbuh di Indonesia dan berasal dari Amerika Tengah dan Hindia Barat. Dapat tumbuh dengan baik di daerah beriklim tropis. Pepaya merupakan herba menahun, dan termasuk semak yang berbentuk pohon. Tingginya dapat mencapai 2,5-10 m dan dapat hidup pada ketinggian tempat 1 m-1.000 m dari permukaan laut dan pada kisaran suhu 22°C-26°C. Bukan saja

dari buahnya yang manis, daun pepaya yang rasanya pahit pun dapat diolah sebagai makanan dan obat tradisional sebagai antidiabetes.<sup>32</sup>

### 1.3.1 Klasifikasi

Kingdom : Plantae  
Divisi : Spermatophyta  
Kelas : Angiospermae  
Ordo : Caricales  
Famili : Caricaceae  
Genus : Carica  
Species : *Carica papaya L.*



Gambar 1. Daun Pepaya<sup>33</sup>

### 2.2.2 Kandungan Kimia

Berdasarkan pemeriksaan kimia dari daun pepaya mengandung saponin, alkaloid dan cardiac glycoside dapat dilihat di Tabel 2. Zat aktif dari daun pepaya juga berperan dalam merangsang pelepasan insulin dari sel beta pankreas dan pelepasan somatostatin tetapi menekan sekresi glukagon.<sup>34,35</sup>

Tabel 2. Pemeriksaan Kimia dari Daun Pepaya<sup>36</sup>

Konstitusi	Bioassay		
	Daun hijau	Daun kuning	Daun coklat



Saponin	+	+	+
Taninns	-	-	-
Cardiac glycoside	+	+	+
Alkaloid	+	+	+

Fitokimia sering disebut fitonutrien, dalam arti luas adalah segala jenis zat kimia atau nutrien yang diturunkan dari tumbuhan termasuk buah dan sayur. Sedangkan senyawa fitokimia adalah senyawa kimia yang terdapat secara alami dalam tanaman (fito berarti "tanaman" dalam bahasa Latin) contohnya : alkaloid, flavonoid dan kuinon.

Kandungan fitokimia pada ekstrak daun pepaya antara lain :

#### 1. Alkaloid

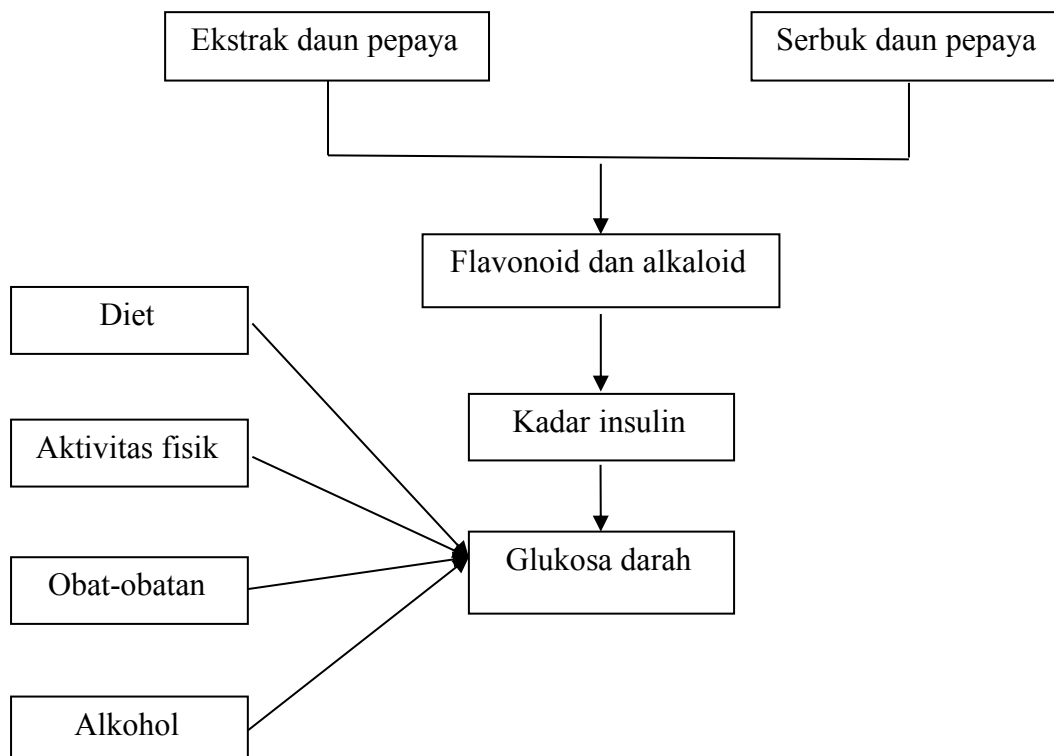
Adalah golongan senyawa organik paling banyak ditemukan dalam tumbuhan dan senyawanya meyerupai basa terbukti dari aaal namanya alkali (basa) dan oid (menyerupai). Senyawa ini merupakan senyawa radikal turunan dari senyawa amina dan memiliki tahapan terminasi yang sangat lama. Juga memiliki kemampuan untuk menghentikan reaksi rantai radikal bebas secara efisien dan dapat menghambat absorpsi glukosa di usus.<sup>37</sup>

#### 2. Flavonoid

Adalah senyawa polar karena mempunyai gugus hidroksil atau gula, sehingga dapat larut dalam pelarut polar seperti etanol, metanol, butanol, aseton, dimetilsulfoksida, dan air. Flavonoid banyak ditemukan pada tanaman yang diduga memiliki potensi sebagai antidiabetes. Beberapa mekanisme flavonoid sebagai antidiabetes,yaitu:<sup>38</sup>

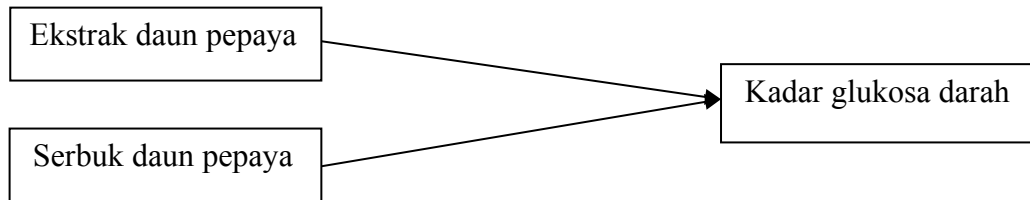
- a. Sifat antioksidan flavonoid protektif terhadap kerusakan sel  $\beta$  sebagai penghasil insulin sehingga dapat meningkatkan sensitivitas insulin.
- b. Kemampuan flavonoid terutama quercetin dalam menghambat GLUT 2 mukosa usus sehingga dapat menurunkan absorpsi glukosa dan fruktosa dari usus.
- c. Flavonoid dapat menghambat fosfodiesterase sehingga meningkatkan cAMP pada sel beta pankreas yang dapat menstimulasi pengeluaran protein kinase A (PKA) yang merangsang sekresi insulin.
- d. Meningkatkan toleransi glukosa, mengurangi penyerapan glukosa dan mengatur aktivitas ekspresi enzim yang terlibat dalam metabolisme karbohidrat.
- e. Membantu merangsang sekresi insulin.

#### 1.4 Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka Teori

#### 1.5 Kerangka konsep



Gambar 3. Kerangka Konsep

## 1.6 Hipotesis

### 2.5.1. Hipotesis Mayor

Terdapat penurunan kadar glukosa darah setelah pemberian ekstrak dan serbuk daun pepaya

### 2.5.2 Hipotesis Minor

1. Terdapat penurunan kadar glukosa darah setelah pemberian ekstrak daun pepaya
2. Terdapat penurunan kadar glukosa darah setelah pemberian serbuk daun pepaya

