BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Diabetes Mellitus

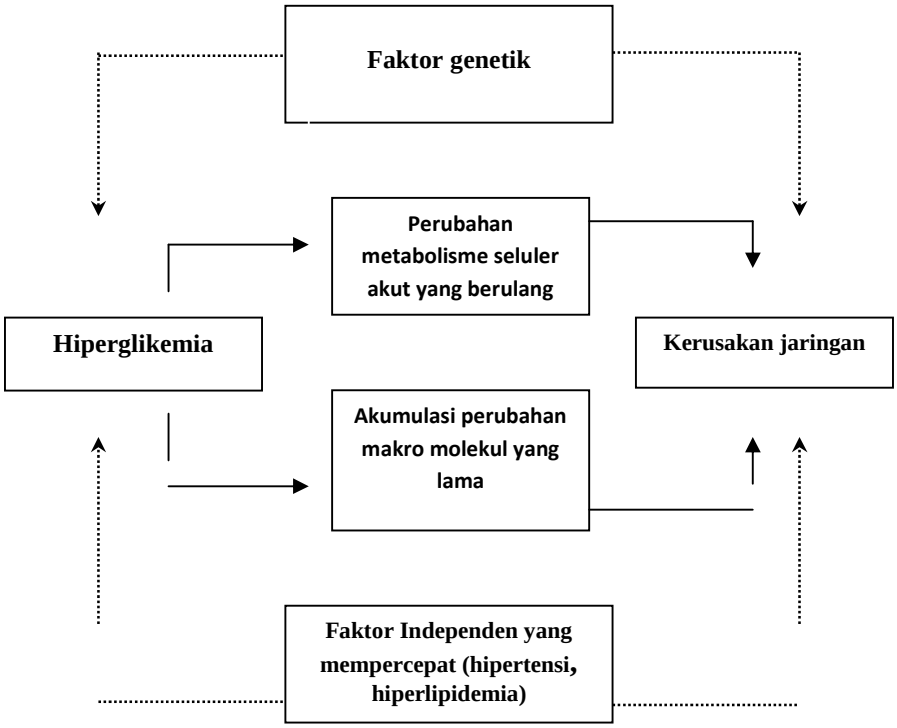
Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit yang ditandai dengan hiperglikemia dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang berkaitan dengan defisiensi absolut atau relatif kerja insulin dan atau sekresi insulin (Djokomoeljanto & Davis, 2001).

Gambaran umum mengenai kerusakan jaringan yang diakibatkan oleh hiperglikemia dapat rangkum pada gambar 1. *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) dan *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), menjelaskan bahwa hiperglikemia merupakan penyebab terjadinya kerusakan jaringan yang prosesnya dipengaruhi oleh faktor genetik dan faktor lain yang mempercepat kerusakan seperti hipertensi dan penyakit tertentu lainnya, tetapi saat ini penelitian terfokus pada bagaimana mekanisme efek hiperglikemia tersebut terhadap kerusakan jaringan (Brownlee, 2005).

Kerusakan jaringan yang disebabkan oleh hiperglikemia, meliputi kerusakan pada sel endotel kapiler, sel mesangial glomerulus renalis, dan sel neuron serta sel schwann saraf perifer. Hal ini disebabkan sel-sel tersebut langsung terpapar oleh hiperglikemia sehingga glukosa yang masuk ke dalam sel tidak dapat terkontrol (Brownlee, 2005).

Kultur sel vaskuler dengan pemberian glukosa kadar tinggi dalam media, menunjukkan peningkatan produksi oksidan meliputi *gluco-oxidant*, senyawa yang terglikasi, LDL teroksidasi, superoksidan dan nitrotirosin (Kuroki *et al.*, 2003).

Repository University Of Riau
PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS RIAU
http://repository.unri.ac.id/



.

Gambar 1. Gambaran umum efek hiperglikemia terhadap kerusakan jaringan (Brownlee, 2005)

2.2. Kerusakan Seluler melalui Produksi ROS yang Berlebihan

Produksi ROS pada kondisi sehat sangat terkontrol, tetapi pada gangguan metabolik produksi ROS berlebihan yang menyebabkan kerusakan seluler. Meskipun O_2^- dan NO relatif inert , bila keduanya bereaksi akan membentuk peroksinitrit yang sangat reaktif sehingga dapat merusak dan menghambat protein dan lipid. Keduanya juga dapat mempengaruhi Fe - sulfur pada enzim

Repository University Of Riau
PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS RIAU
http://repository.unri.ac.id/

dan protein lain serta mengeluarkan atom Fe, sehingga aktivitas enzim / protein terhambat. Ada beberapa protein penting dalam siklus asam sitrat yang sensitif terhadap penghambatan aktivitas tersebut yaitu pada kompleks I-III rantai transport elektron, enzim akonitase, dan biotin sintase (Vincent *et al.*, 2004).

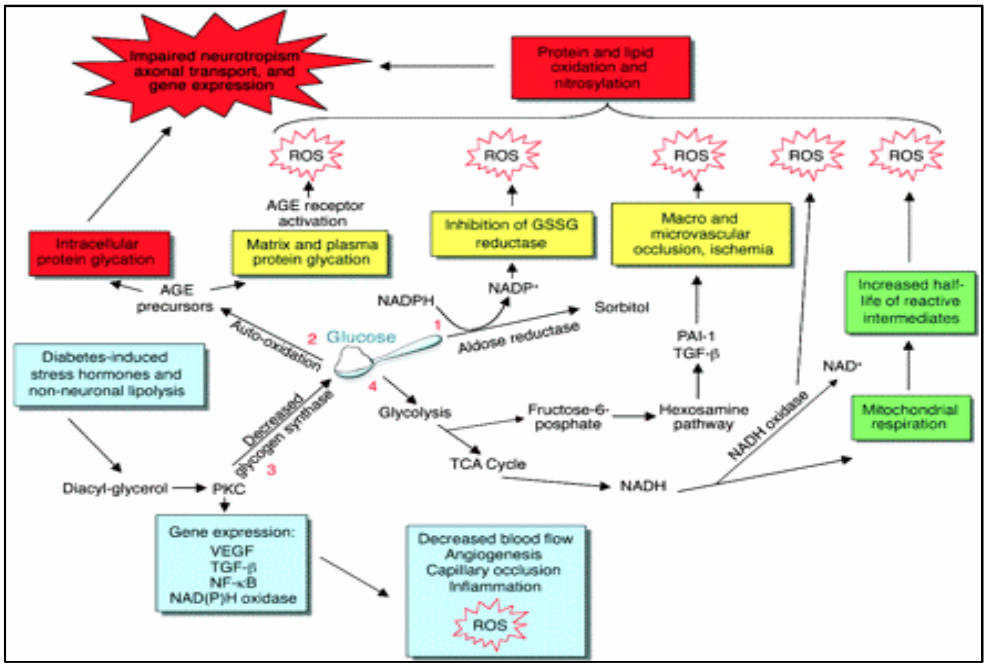
Hiperglikemia menyebabkan abnormalitas aliran darah dan permiabilitas vaskuler pada beberapa organ seperti retina, glomerolus dan vasa vasorum saraf perifer sebelum tahap terjadinya kerusakan struktur jaringan yang jelas (Brownlee *et al.*, 2003). Pada keadaan hiperglikemia terjadi peningkatan aliran darah dan tekanan darah intra kapiler disebabkan penurunan produksi NO pada kapiler bagian efferent dan peningkatan sensitivitas angiotensin II. Sebagai konsekuensi hal ini adalah terjadinya disfungsi sel (Brownlee *et al.*, 2003).

2.3. Pembentukan ROS pada Diabetes

Penderita diabetes mellitus mempunyai kecenderungan terjadi stres oksidatif. Peningkatan stres oksidatif ini berkaitan dengan adanya hiperglikemia (Wiyono, 2003). Jalur – jalur pembentukan ROS yang menyebabkan stres oksidatif adalah sebagai berikut:

1. Pembentukan ROS melalui *Advanced Glycosylation end Product* (AGE)
2. Jalur Poliol
3. Aktivasi Protein Kinase C (PKC)
4. Aktivitas Jalur Heksosamin
5. Pembentukan ROS pada Mitokondria

Repository University Of Riau
PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS RIAU
http://repository.unri.ac.id/



Gambar 2. Proses pembentukan ROS pada diabetes (Vincent *et al.*, 2004)

2.4. HISTOLOGI GINJAL

Parenkim ginjal mempunyai satu satuan fungsional berupa Lobus renalis dan unit nephron. Satu lobus renalis terdiri atas pyramis renalis dan korteks renalis yang saling berbatasan. Nephron merupakan satu unit sekretorius pada ginjal yang terdiri atas corpusculum renalis dan saluran tubuler.

Parenkim ginjal terdiri atas korteks dan medula. Korteks ginjal meliputi daerah antara alas pyramis renalis dengan kapsula renalis. Koerteks renalis dapat di jumpai corpusculum renalis

Repository University Of Riau
PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS RIAU
http://repository.unri.ac.id/

yang dibentuk oleh glomerolus, kapsula renalis dan ruang interkapsularis. Daerah korteks juga ditemukan tubulus kontortus proksimal sebagai lanjutan dari corpusculum renalis. Tubulus ini akan berlanjut menuju medula membentuk ansa henle. Disini juga ditemui tubulus kontortus distal sebagai lanjutan dari ansa henle di medula renalis. Ujung tubulus kontortus distal akan berlanjut menuju ductus koligen.

Medula ginjal tersusun atas bangunan tubuler berupa ansa henle. Ansa henle terdiri atas ansa henle desenden sebagai lanjutan tubulus kontortus proksima dikorteks. Ansa henle berlanjut membentuk loop henle dan kemudian membentuk ansa henle asenden sebelum ke korteks sebagai tubulus kontortus distal (Lesson *et al*,).

2.5. HISTOLOGI HEPAR

Parenkim hepar secara struktur dapat dibagi dalam satu satuan fungsonal lobulus klasik, lobulus portalis dan asinus hepatis. Lobulus klasik merupakan ukuran satuan fungsional dengan jaringan pengikat sebagai batas. Dalam satuan ini sel-sel hepatosit tersusun radier menuju pusat lobulus berupa vena sentralis. Lobulus portalis adalah sasu satuan fungsional dengan trigonum kiernan sebagai pusatnya, sedang batas tepinya ditarik dari vena sentralis dari setiap lobus klasik hepar. Sehingga lobulus portalis tidak mempunyai batas tepi yang tegas. Satu satuan fungsional hepar yang ketiga adalah asinus hepatis. Mempunyai dasar yang sama dengan *lobulus portalis*, tetapi rappaport menyatakan bahwa *lobulus portalis* bukanlah unit terkecil kelenjar. Pusat unit (acinus) adalah saluran empedu yang menerima empedu langsung dari *canaliculus biliferus*.Bentuk satuan fungsional ini meliputi massa hepar bagian dari *lobulus portalis*, yang

Repository University Of Riau
PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS RIAU
http://repository.unri.ac.id/

mengelilingi saluran empedu dan cabang terminal *v. Portae (venula portae terminalis*) dan *a. Hepatica (*cabang terminal *a. Interlobularis),* yang berada pada batas antara *lobulus* klasik yang berdekatan, sebagai sumbu *acinus hepatis.* Batas fungsional satuan ini berdasarkan perbedaan tingkat penimbunan glikogen dan lemak, serta perubahan patologik, dibedakan daerah massa hepar dari pusat: zone 1, zone 2 dan zone (Lesson *et al*,).

2.6. PERTAHANAN ANTIOKSIDAN SELULER

Antioksidan didefinisikan suatu senyawa yang dapat memberikan paling sedikit satu atom hidrogen kepada satu senyawa radikal bebas, yang mengakibatkan berhentinya reaksi rantai radikal (Vincent *et al*., 2004).

Pembentukan ROS terjadi pada keadaan fisiologis yang berperan dalam mengatur metabolisme yang sehat, misalnya sebagai mediator fagositosis bakteri. Fungsi fisiologis lain adalah untuk mendorong trankripsi gena misalnya NF-κB yang dikenal dengan *redox-sensitive trancription factor.* Tetapi model yang baik dari mekanisme pertahanan host melawan ROS dilakukan oleh antioksidan dan sintesis GSH, yang akan menyebabkan kadar ROS bisa diatur dengan baik dengan menjaga radikal dari proses yang merugikan sehingga terhindar dari kerusakan oksidatif pada proses seluler (Robertson *et al*., 2003).

Enzim antioksidan yang utama adalah katalase, GPx, dan SOD. *Superoxide dismutase* tediri dari Mn-SOD yang aktif dalam mitokondria dan Cu/Zn-SOD yang aktif dalam sitosol. *Superoxide dismutase* mengkatalisis reaksi O_2^- dan hidrogen menjadi H_2O_2. Katalase mengkatalisis dismutasi H_2O_2 menjadi air dan O_2 molekuler. Pada mamalia paling sedikit

Repository University Of Riau
PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS RIAU
http://repository.unri.ac.id/

terdapat empat macam GPx yang mengkatalisis reduksi H_2O_2 oleh GSH. Gluthation peroksidase (GPx) juga mereduksi lipid peroksida menjadi alkohol, tetapi enzim katalase tidak dapat melakukakannya (Robertson *et al*., 2003).

Patogenesis komplikasi diabetes mellitus berubungan dengan stres oksidatif, juga terjadi penurunan sistem pertahanan antioksidan antara lain penurunan status vitamin C plasma, defisiensi vitamin C intraseluler dan penurunan status vitamin E seluler (Peponis *et al*, 2002). Pada tikus diabetes pemberian antioksidan memberikan proteksi dari toksisitas glukosa (Laybutt *et al*., 2002). Suplementasi vitamin C dan vitamin E dapat menurunkan kadar radikal NO pada cairan mata pada penderita DM dan dapat mengatur sitokin yang dinduksi oleh iNOS. Suplemeantasi vitamin E dapat menghentikan aktifitas radikal bebas di dalam sirkulasi sehingga NO menjadi tidak aktif sebelum sampai otot polos vaskuler dan juga dapat memperbaiki vasodilatasi yang tergantung endotel (Economides *et al.*, 2005). Antioksidan vitamin E mampu mereduksi efek sitotoksik dari lipoprotein yang teroksidasi, proliferasi sel otot polos, adhesi dan agregasi trombosit, dan inflamasi serta memperbaiki fungsi endotel. Vitamin E dapat mencegah komplikasi mikrovaskuler pada diabetes dengan cara menurunkan aktivasi PKC yang diinduksi oleh hiperglikemia dan level *D-acetyl-glycerol* (DAG) yang berhubungan dengan abnormalitas retina, ginjal, dan jaringan vaskuler pada diabetes (Lonn *et al.*, 2002). Vitamin E juga bekerja mempengaruhi antioksidan yang larut dalam air seperti gluthation. Ini semua merupakan peranan dari vitamin E dalam mencegah dan mengobati komplikasi diabetes seperti penyakit kardiovaskuler, nefropati, dan neuropati (O'Conmell, 2001). Adapun vitamin C berfungsi sebagai inhibitor aldose reduktase dalam mengubah glukosa menjadi sorbitol dan menurunkan kerusakan sel dalam ginjal (Farvid *et al.*, 2005).

Repository University Of Riau
PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS RIAU
http://repository.unri.ac.id/

2.7. Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lam.)

Buah merah (*P. conoideus* Lam.) dalam taksonomi diklasifikasikan sebagai berikut:

Devisi	:	*Spermatophyta*
Kelas	:	*Angiospermae*
Subkelas	:	*Monocotyledonae*
Ordo	:	*Pandanales*
Famili	:	*Pandanaceae*
Genus	:	*Pandanus*
Species	:	*Pandanus conoideus* Lam.

Pandanus conoideus Lam. termasuk jenis tanaman pandan – pandanan (*Pandanus*) dengan tinggi tanaman mencapai 16 m, bercabang banyak pada ketinggian 5 – 8 m diatas tanah. Tanaman buah merah termasuk jenis tanaman semak, perdu atau pohon. Buah merah dikenal sebagai tanaman tahunan yang perkembangbiakannya menyebar. Di alam buah merah perkembangbiakannya secara vegetatif maupun generatif.

Tanaman ini ditemukan tumbuh liar di wilayah Papua dan Papua Nugini. Di wilayah Papua tanaman ini ditemukan di daerah Puncak Jaya, Timika, Tolikara, Sarmi, Manokwari, Jayawijaya dan Yahokimo. Sebagian masyarakat setempat sudah melakukan pembudidayaan tanaman ini, seperti yang dilakukan oleh masyarakat suku Arfak di Manokwari.

Kandungan senyawa aktif buah merah dapat diketahui seperti dalam tabel berikut :

Repository University Of Riau
PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS RIAU
http://repository.unri.ac.id/

Tabel 1. Kandungan senyawa aktif minyak buah merah.

Senyawa Aktif	Kandungan
Total Karotenoid	12.000 ppm
Total Tokoferol	11.000 ppm
Beta- karoten	700 ppm
Alfa-tokoferol	500 ppm
Asam Oleat	58 %
Asam Linoleat	8,8 %
Asam Linolenat	7,8 %
Dekanoat	2,0 %

Keterangan : ppm (part per million), mg (milligram)
Sumber : Budi & Paimin, 2005.

Beta-karoten dua kali lebih aktif dibanding dengan karotenoid alpha dan gamma, karena β-karoten terdiri dari dua molekul retinol, sedangkan yang lainnya hanya satu molekul retinol (Budi & Paimin, 2005 *cit* Wahyuniari, 2006). Absorsi β-karoten oleh tubuh adalah 2-50% dari dosis yang diberikan, karena ada proses yang mengontrol secara ketat sehingga pada kondisi eksperimental dan klinik tidak pernah dinyatakan terdapat efek toksis akibat kelebihan dosis (Uteshev *et al.*, 1998 *cit* Wahyuniari, 2006). Betakaroten merupakan bahan pembentuk vitamin A, dan bersifat larut dalam lemak. Di dalam tubuh β-karoten akan diubah menjadi vitamin A. Vitamin A memiliki banyak fungsi yaitu menjaga pertumbuhan sel epitel, menjaga fungsi penglihatan, menjaga kekebalan tubuh dan bersifat sebagai antioksidan (Budi & Paimin, 2005).

Repository University Of Riau
PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS RIAU
http://repository.unri.ac.id/

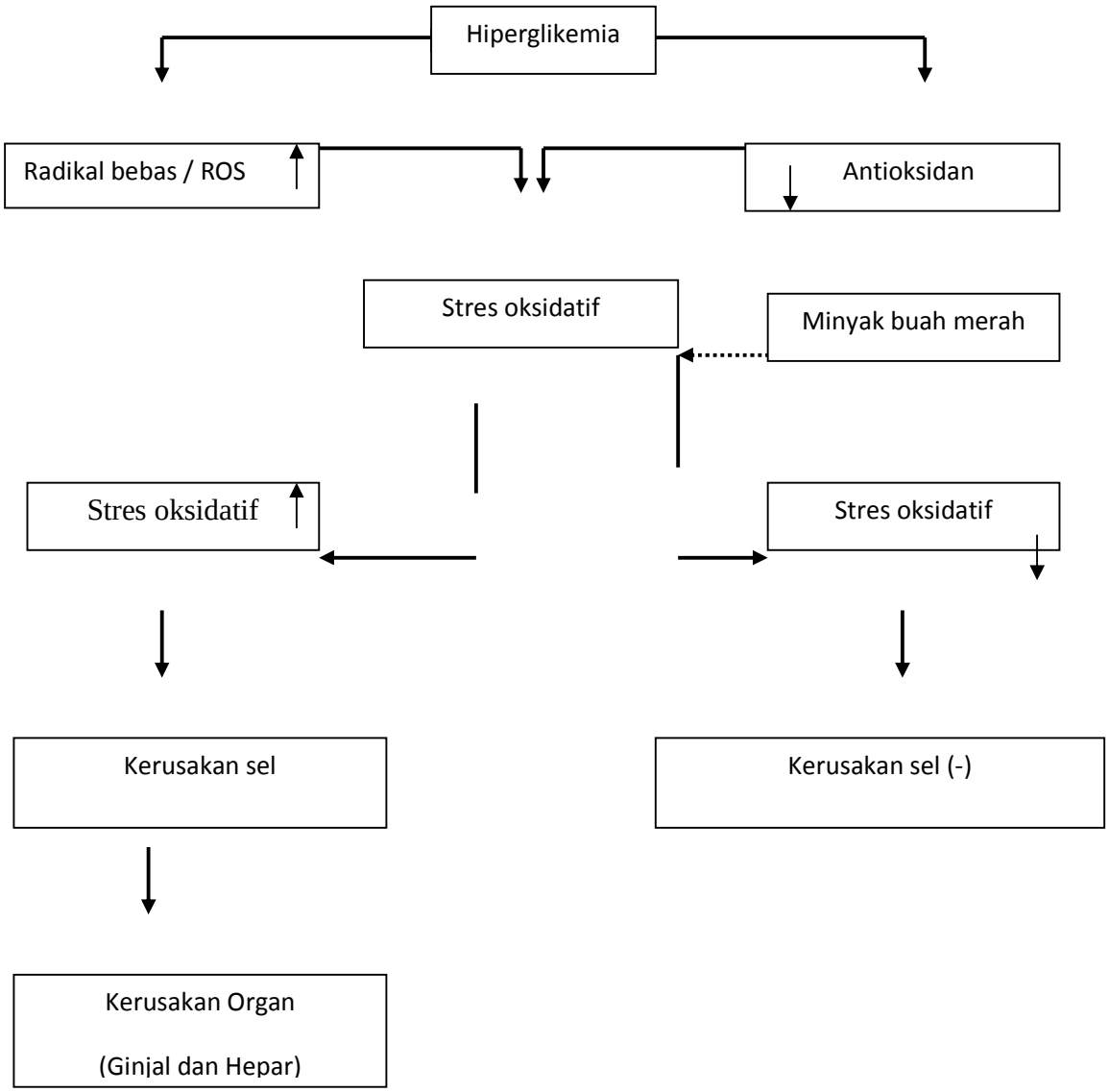
Vitamin E merupakan vitamin yang larut dalam lemak, terdiri dari dua jenis yaitu tokoferol dan tokotrienol. Tokoferol merupakan bentuk vitamin E yang lebih poten. Vitamin E merupakan antioksidan poten di dalam tubuh. Vitamin E dibutuhkan untuk mencegah kerusakan vitamin C dan A oleh radikal bebas, dan bekerja secara sinergis dengan vitamin C sebagai antioksidan.

Asam lemak yang terdapat di dalam minyak buah merah terdiri dari beberapa asam lemak tak jenuh. Asam oleat (omega 9) berfungsi menurunkan risiko aterosklerosis, menurunkan resistensi insulin, dan meningkatkan fungsi sistem imun. Asam linoleat (omega 6) berfungsi menurunkan kadar kolesterol, meningkatkan respon imun, dan meningkatkan metabolisme tubuh. Asam linolenat (omega 3) berfungsi menurunkan kadar kolesterol dan menurunkan reaksi peradangan (inflamasi). Asam lemak yang terkandung di dalam minyak buah merah adalah asam lemak jenuh rantai sedang yaitu dekanoat. Asam lemak dekanoat berfungsi menghasilkan energi dan membantu penyerapan asam amino (Budi & Paimin, 2005).

Repository University Of Riau
PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS RIAU
http://repository.unri.ac.id/

2.8. Kerangka Konsep

Berdasarkan landasan teori di atas maka kerangka konsep penelitian ini adalah :



..... : menghambat

Gambar. 13. Kerangka konsep penelitian

Repository University Of Riau
PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS RIAU
http://repository.unri.ac.id/