

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia kronis. Tingginya kadar gula darah seseorang dapat diakibatkan oleh sekresi insulin yang rendah serta resistensi insulin pada jaringan target. Insulin merupakan hormon yang diproduksi pankreas untuk mengendalikan kadar glukosa dalam darah. Penyakit DM yang tidak ditangani dengan tepat dapat menyebabkan berbagai komplikasi seperti stroke, kebutaan, gagal ginjal, dan penyakit jantung koroner (wulandari & martini, 2013).

Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2015 jumlah prevalensi DM di dunia sebesar 8,8% dengan jumlah penderita sebesar 415 juta orang dan diperkirakan meningkat menjadi 642 juta penderita atau sekitar 10,4% pada tahun 2040. *International Diabetes Federation* (IDF) menyatakan bahwa Indonesia menempati peringkat ke-7 penderita DM terbanyak di dunia (Chrisanto et al., 2020). Berdasarkan data yang diperoleh riset kesehatan dasar (RISKESDAS) pada tahun 2018 menunjukkan bahwa prevalensi DM di Indonesia mengalami peningkatan. Pada tahun 2013 diketahui prevalensi DM di Indonesia sebesar 6,9%, namun pada tahun 2018 meningkat menjadi 8,5%. (Saputri, 2020). Diabetes mellitus merupakan topik yang tidak tertulis secara langsung pada *Sustainable Development Goals* (SDGs) 2030. Namun, tujuan SDGs 2030 yaitu memastikan kehidupan yang sehat dan mendukung kesejahteraan bagi semua usia, dapat tercapai bila dilaksanakan pengendalian terhadap penyakit degeneratif, yang salah satunya adalah DM (Roglic, 2016).

Penatalaksanaan penyakit DM biasanya menggunakan obat-obatan dan insulin. Selain itu, mengatur asupan nutrisi juga dapat dilaksanakan guna mengatasi DM. Salah satu pemanfaatan nutrisi pada DM adalah dengan mengkonsumsi fitonutrien, yaitu nutrisi yang berasal dari bahan alam. Nutrisi yang terkandung pada bahan alam berperan penting dalam patogenesis DM, sehingga mengetahui

dan menganalisis interaksi nutrisi dan gen melalui pendekatan nutrigenomik akan menjadi langkah penting dalam memahami pencegahan dan pengobatan DM (Ortega et al., 2017).

Nutrigenomik merupakan bidang nutrisi yang menggunakan alat molekuler untuk menjelaskan hubungan antara efek nutrisi dan genetik. Hubungan yang dimaksud adalah pengaruh naik atau turunnya regulasi gen dan perubahan tingkat ekspresi protein. Nutrigenomik dianggap sebagai salah satu upaya yang bermanfaat dalam mencegah, mengobati, dan mengendalikan penyakit dengan terapi nutrisi yang diformulasikan berdasarkan susunan genetik individu (Guasch-Ferré et al., 2018).

Nutrisi yang berasal dari buah, sayur, dan kacang-kacangan merupakan nutrisi yang mengandung polifenol, yang dapat memberikan efek penurunan kadar gula dalam darah. Efek penurunan kadar gula dalam darah tersebut dapat melalui berbagai cara seperti penurunan pencernaan karbohidrat, penyerapan glukosa, dan penghambatan pelepasan glukosa (Xiao & Hogger, 2014). Adanya potensi polifenol dalam menurunkan kadar gula dalam darah, maka diperlukan telaah yang bersifat komprehensif tentang potensi polifenol dalam penatalaksanaan DM melalui pendekatan nutrigenomik.

## **1.2 Rumusan masalah**

Adapun rumusan masalah dari penelitian ini yaitu “Bagaimana gambaran potensi polifenol dalam penatalaksanaan DM melalui pendekatan nutrigenomik?”.

## **1.3 Tujuan penelitian**

Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk memberikan gambaran mengenai potensi polifenol dalam penatalaksanaan DM melalui pendekatan nutrigenomik.

## **1.4 Manfaat penelitian**

### **1.4.1 Manfaat teoritis**

Hasil kajian ini bermanfaat dalam menambah keterbaruan informasi dalam penatalaksanaan DM dengan menggunakan bahan alam yang mengandung polifenol dengan pendekatan nutrigenomik.

### **1.4.2 Manfaat praktis**

Hasil kajian dari studi pustaka ini akan memberikan gambaran mengenai potensi polifenol dalam penatalaksanaan DM melalui pendekatan nutrigenomik, sehingga diharapkan nantinya dapat menjadi solusi untuk dapat dikembangkan sebagai terobosan baru dalam penatalaksanaan DM.



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Diabetes Melitus**

Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia kronis. Penyakit ini terjadi karena adanya masalah pada sekresi insulin dan kerja insulin yang mengakibatkan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein terganggu. Gejala khas yang timbul pada DM yaitu rasa haus yang meningkat, poliuria, penglihatan kabur, dan penurunan berat badan (Kharroubi & Darwish, 2015). Hasil studi dari *Genome-wide association studies* (GWAS) menunjukkan bahwa varian genom tertentu mempengaruhi individu mengidap penyakit DM, sehingga risiko terkena diabetes mellitus lebih tinggi pada keluarga atau kerabat (Tremblay & Rudkowska, 2017).

##### **2.1.1 Diabetes Melitus Tipe 1**

Gejala klinis yang dialami oleh DM tipe 1 yaitu poliuria, polidipsia, dan polifagia. Selain itu, terjadinya penurunan berat badan yang signifikan serta meningkatnya kadar glukosa darah sewaktu  $>200$  mg/dL. Kekurangan insulin pada pasien DM tipe 1 juga mengakibatkan kurangnya pengambilan asam amino dan pembuatan protein, sehingga keperluan nitrogen dan massa otot berkurang yang mengakibatkan penurunan berat badan (Ridwan et al., 2018).

Sel  $\beta$  pankreas merupakan satu-satunya sel endokrin yang mampu menghasilkan insulin. Sebagian besar kasus DM tipe 1 disebabkan karena rusaknya sel  $\beta$  pankreas yang dimediasi oleh autoimun. Gejala klinis akan timbul ketika 90% dari sel pankreas telah rusak (Mayer-Davis et al., 2018). Mekanisme autoimun pada DM tipe 1 terjadi ketika adanya limfosit T dan B yang masuk ke pulau Langerhans di pankreas, rusaknya sel  $\beta$  pankreas diakibatkan oleh limfosit T melalui respon imun. Dengan demikian, sel  $\beta$  pankreas menjadi rusak yang menyebabkan kurangnya sekresi insulin bahkan insulin sama sekali tidak dihasilkan, sehingga terjadinya peningkatan kadar glukosa dalam tubuh (Ridwan et al., 2018).

### 2.1.2 Diabetes Melitus Tipe 2

Penyakit DM tipe 2 ditandai dengan terjadinya hiperglikemia kronis yang disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin dan resistensi insulin, hal tersebut dapat terjadi karena disfungsi sel  $\beta$  pankreas baik sebagai bawaan cacat genetik atau diperoleh dari toksisitas glukosa, lipotoksitas serta mekanisme lainnya (Mayer-Davis et al., 2018). Indikator diagnosis DM tipe 2 adalah kadar gula darah pasien lebih dari 200 mg/dL serta mengalami gejala poliuria dan polidipsia (Berná et al., 2014).

Resistensi insulin merupakan suatu kondisi terjadinya penurunan sensitivitas jaringan terhadap kerja insulin sehingga terjadi peningkatan sekresi insulin sebagai bentuk kompensasi oleh sel  $\beta$  pankreas. Sel  $\beta$  pankreas akan mengalami kelelahan akibat meningkatnya produksi insulin secara terus menerus. Kelelahan sel  $\beta$  pankreas menyebabkan kadar glukosa darah tetap tinggi walaupun dalam keadaan puasa seperti yang ditemukan pada penderita DM tipe 2 (Kelana et al., 2015).

### 2.2 Komplikasi Pada Diabetes Melitus

Jika penyakit DM tidak ditangani dengan tepat maka pasien diabetes akan mengalami ketoasidosis diabetik. Ketoasidosis Diabetik (KAD) merupakan keadaan darurat hiperglikemia yang dapat mengancam jiwa pasien penderita diabetes melitus. KAD terjadi ketika seseorang mengalami penurunan insulin yang relatif atau absolut yang ditandai dengan hiperglikemia, asidosis, ketosis, dan kadar glukosa darah  $>125$  mg/dL. KAD merupakan komplikasi akut yang serius dan dapat mengakibatkan pasien mengalami pingsan, koma, dan bahkan kematian (Rinawati & Chanif, 2020).

Hiperglikemia kronik pada DM akan menyebabkan berbagai komplikasi berupa gangguan, disfungsi, dan kegagalan pada organ lain, terutama seperti mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah. Efek jangka panjang dari DM dapat menyebabkan komplikasi penyakit seperti terjadi gangguan retinopati dengan potensi kebutaan, gangguan nefropati yang dapat menyebabkan gagal ginjal, amputasi, gangguan neuropati otonom yang dapat mengganggu sistem gastrointestinal, genitourinaria, gangguan kardiovaskuler, jantung, stroke, serta

disfungsi seksual, dan gangguan neuropati perifer dengan resiko terjadinya ulkus kaki yang berujung amputasi (Hidayah et al., 2020).

### **2.3 Penatalaksanaan Diabetes Melitus**

Tujuan akhir pengelolaan DM adalah turunnya morbiditas dan mortalitas. Untuk mencapai tujuan tersebut perlu dilakukan pengendalian glukosa darah, tekanan darah, berat badan, dan profil lipid. Hal tersebut dapat dicapai melalui pengelolaan pasien secara holistik dengan mengajarkan perawatan mandiri dan perubahan perilaku (Fatimah, 2015). Berikut merupakan penatalaksanaan yang dapat dilakukan dalam mengatasi DM:

#### **2.3.1 Diet**

Pentingnya mengatur pola makan pada penyandang diabetes melitus dapat dilaksanakan dengan mengkonsumsi makanan yang seimbang dan sesuai dengan kebutuhan kalori serta zat gizi masing-masing individu. Pada penderita DM perlu diperhatikan keteraturan makanan yang dikonsumsi termasuk pada jadwal makan, jenis dan jumlah makanan, terutama pada mereka yang menggunakan obat penurun glukosa darah atau insulin. Keberhasilan diet dipengaruhi oleh faktor internal dan faktor eksternal. Faktor internal yang mempengaruhi keberhasilan diet yaitu pengetahuan dan sikap dari pasien penyandang DM. Sedangkan, untuk faktor eksternal diantaranya dukungan keluarga, dukungan sosial, dan dukungan petugas Kesehatan (Dwi & Rahayu, 2020).

#### **2.3.2 Olahraga**

Penderita DM sangat dianjurkan untuk berolahraga karena olahraga berperan penting dalam pengaturan kadar glukosa darah. Saat berolahraga otot akan berkontraksi yang mengakibatkan permeabilitas membrane terhadap glukosa meningkat. Meningkatnya permeabilitas membran terhadap glukosa mengakibatkan resistensi insulin berkurang sehingga kebutuhan insulin dalam tubuh berkurang. Oleh karena itu, olahraga harus dilakukan terus-menerus dan teratur (Mugianti et al., 2019).

#### **2.3.3 Obat – Obat Diabetes Melitus**

Antidiabetik oral digunakan ketika pasien terdiagnosis DM tipe 2, diagnosis pada DM tipe 2 ditetapkan ketika seseorang memiliki kadar gula darah tetap di atas 200 mg/dL dan HbA1c di atas 6,5%. Sementara itu, insulin banyak digunakan oleh pasien yang terdiagnosis DM tipe 1, diagnosis pada DM tipe 1 ditetapkan ketika seseorang mengidap poliuria, polidipsi, polifagia, terjadinya penurunan berat badan yang signifikan serta meningkatnya kadar glukosa darah sewaktu >200 mg/dL. Namun, pasien yang mengidap DM tipe 2 juga dapat menggunakan insulin sebagai kombinasi pengobatan dengan antidiabetik oral (DiPiro et al., 2020).

### **2.3.3.1 Antidiabetik Oral**

Pemilihan obat antidiabetik oral yang tepat sangat menentukan keberhasilan terapi DM. Pemilihan terapi menggunakan antidiabetik oral dapat dilakukan dengan satu jenis obat atau kombinasi. Pemilihan dan penentuan regimen antidiabetik oral yang digunakan harus mempertimbangkan tingkat keparahan penyakit DM serta kondisi kesehatan pasien secara umum termasuk penyakit-penyakit lain dan komplikasi yang ada. Beberapa obat hipoglikemik oral yang sering digunakan adalah golongan sulfonilurea, biguanid, *inhibitor alfa glukosidase*, dan *insulin sensitizing* (Fatimah, 2015).

### **2.3.3.2 Insulin**

Insulin adalah protein yang mengandung 51 asam amino yang tersusun dalam dua rantai yang dihubungkan dengan jembatan disulfide. Insulin merupakan hormon yang mempengaruhi metabolisme karbohidrat, protein dan lemak. Beberapa fungsi insulin antara lain meningkatkan pengambilan glukosa ke dalam sel-sel sebagian besar jaringan, meningkatkan penguraian glukosa secara oksidatif, meningkatkan pembentukan glikogen dalam hati dan otot, mencegah penguraian glikogen, menstimulasi pembentukan protein dan lemak dari glukosa. Kombinasi insulin dan obat-obat antidiabetik oral sangat efektif dalam mengontrol kadar glukosa dalam tubuh. Insulin juga dijadikan pilihan sementara, misalnya selama kehamilan. Namun, jika kondisi pasien DM memburuk, maka penggunaan insulin total menjadi suatu kebutuhan (Fatimah, 2015).

## **2.4 Fitonutrien**

Fitonutrien berasal dari bahan alam termasuk herbal dan turunannya yang digunakan sebagai suplemen dan makanan. Fitonutrien berfokus pada nutrisi yang berasal dari bahan alam sehingga memiliki efek samping yang rendah. Nutrisi pada bahan alam yang mengandung polifenol berperan penting dalam patogenesis DM. Sehingga, mengetahui serta menganalisis interaksi antara nutrisi dan gen merupakan langkah penting dalam memahami penyakit kronis ini. Interaksi antara nutrisi dan gen dapat memodulasi ekspresi gen melalui mekanisme yang berbeda: (i) secara langsung; (ii) melalui metabolitnya; (iii) dengan mengaktifkan berbagai molekul sinyal kompleks dari jalur metabolisme (Ortega et al., 2017).

## **2.5 Nutrigenomik**

Nutrigenomik merupakan studi pada bidang nutrisi yang menggunakan metode molekuler untuk menjelaskan hubungan antara efek nutrisi dan genetik, hubungan yang dimaksud adalah pengaruh naik atau turunnya regulasi gen dan perubahan tingkat ekspresi protein. Nutrigenomik dianggap sebagai alternatif yang bermanfaat dalam mencegah, mengobati, dan mengendalikan penyakit dengan terapi nutrisi yang diformulasikan berdasarkan susunan genetik individu (Guasch-Ferré et al., 2018).

Nutrigenomik menjelaskan mekanisme dari komponen diet tertentu (komponen bioaktif) mampu mempengaruhi ekspresi gen melalui ikatan dengan faktor transkripsi. Faktor transkripsi selanjutnya berinteraksi dengan elemen yang dapat menempel pada RNA polymerase, sehingga dapat mengubah aktivitas atau ekspresi gen. Perubahan tersebut dapat bersifat meningkatkan atau menekan ekspresi gen sesuai karakteristik individu. Nutrigenomik juga menjelaskan bahwa zat makanan dipandang sebagai signal yang dapat berinteraksi dengan promoter gen tertentu sehingga ekspresi gen tersebut dapat meningkat atau berkurang. Saat berinteraksi dengan gen dan produk gen terpengaruh, komponen bioaktif seperti polifenol dapat mengaktifasi gen tertentu, meningkatkan atau mengurangi ekspresi protein, dan mempengaruhi produk metabolit sesuai tingkat signal komponen bioaktif tersebut. Dengan demikian, diet yang berbeda akan menimbulkan perbedaan aktivitas pada gen, ekspresi protein, dan produk metabolit (Fanardy, 2020).



## 2.6 Polifenol

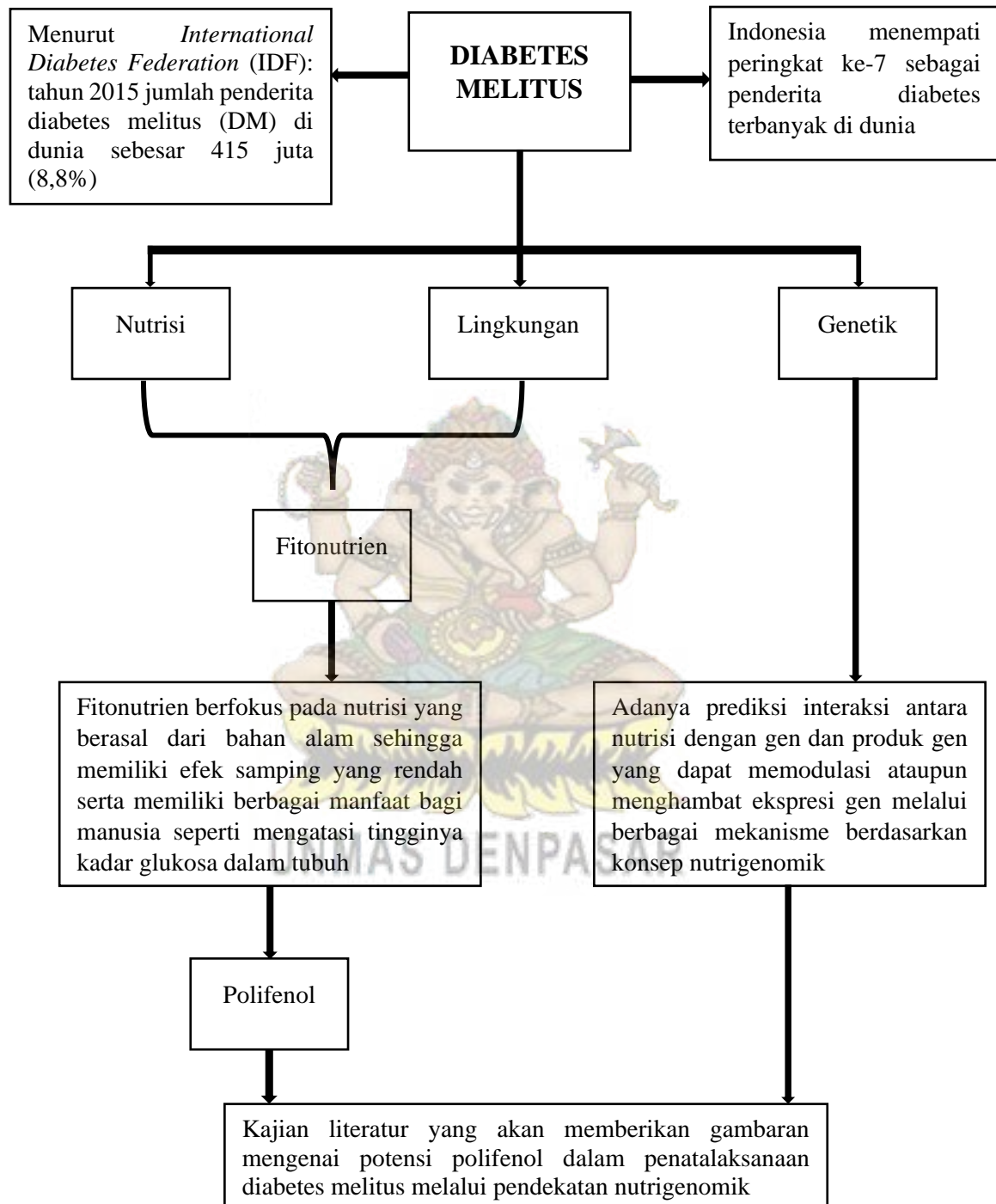
Polifenol adalah kelompok besar dan heterogen yang berasal dari produk tanaman yang dapat ditemukan dalam buah-buahan, sayuran, kacang-kacangan. Senyawa polifenol pada makanan dapat memberikan efek hipoglikemik dengan berbagai cara, seperti penurunan pencernaan karbohidrat dan penyerapan glukosa, penghambatan pelepasan glukosa, menstimulasi sekresi insulin dan perlindungan sel pankreas terhadap glukotoksisitas, peningkatan penyerapan glukosa di jaringan perifer dengan memodulasi sinyal intraseluler, dan aktivitas antioksidan (xiao et al., 2015).

## 2.7 Narrative Review

*Narrative review* merupakan jenis tinjauan pustaka yang berguna dalam mengumpulkan sejumlah literatur dalam bidang subjek tertentu dan mensintesisnya. Tujuan dilaksanakannya *narrative review* adalah untuk memberikan pembaca latar belakang yang komprehensif, mengidentifikasi dan menggambarkan suatu masalah yang diminati saat ini, dan memahami pengetahuan atau menyoroti pentingnya penelitian baru tersebut. Langkah-langkah dalam melakukan *narrative review* meliputi: *searching literature*, *skrining literature*, dan *synthesizing literature* (Demiris et al., 2019).

Narrative review bukanlah kajian pustaka yang bersifat sistematis. Namun, untuk meminimalisir adanya bias pada *narrative review*, maka dapat dilakukan pendekatan sistematis, yaitu dengan mengikuti serta menggunakan alur pedoman PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) dan melakukan *critical appraisal* (Faradiba et al., 2022).

## 2.8 Kerangka Konseptual



**Gambar 2.1 Kerangka Konsep Penelitian**