BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus

1. Definisi

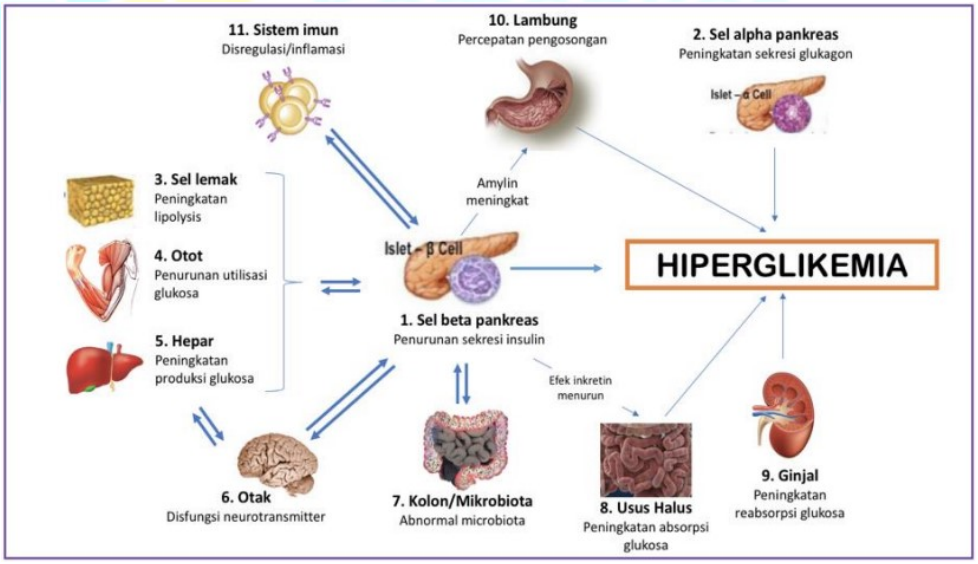
Diabetes Melitus, juga dikenal sebagai penyakit kencing manis, adalah penyakit yang berlangsung lama dan dapat bertahan seumur hidup. Salah satu tanda gangguan metabolisme yang menyebabkan Diabetes Melitus (DM) adalah peningkatan gula darah atau kondisi hiperglikemia yang disebabkan oleh penurunan jumlah insulin pankreas. Diabetes Melitus dapat menyebabkan banyak masalah makrovaskuler dan mikrovaskuler, termasuk risiko hipertensi dan infark jantung jika tidak ditangani segera.

Diabetes Melitus terbagi dalam dua jenis. Reaksi autoimun terhadap protein pankreas dapat menyebabkan Diabetes Tipe 1. Gangguan sekresi insulin, resistensi insulin, dan faktor lingkungan seperti obesitas, makan berlebihan atau kurang makan, olahraga dan stres, dan penuaan dapat menyebabkan Diabetes Tipe 2. Olahraga dan aktivitas fisik dapat membantu penderita Diabetes Melitus mengontrol kadar gula darah dan menurunkan berat badan. Berolahraga juga dapat mengurangi kadar glukosa darah, mencegah kegemukan, dan membantu mengurangi komplikasi Diabetes, seperti gangguan lipid darah dan peningkatan tekanan darah (Lestari *et al.*, 2021).

Kemenkes Poltekkes Bengkulu

2. Patogenesis

Kerusakan sentral Diabetes Melitus tipe 2 disebabkan oleh resistensi insulin pada sel otot dan hati serta kegagalan sel beta pankreas. Hasil penelitian terbaru menunjukkan bahwa kegagalan sel beta lebih dini dan lebih parah dari yang diperkirakan sebelumnya. Dalam gangguan toleransi glukosa, organ lain yang terlibat dalam Diabetes Melitus tipe 2 adalah jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi inkretin), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin). Sekarang Tiga jalur patogenesis baru dari ominous octet yang memperantarai terjadinya hiperglikemia pada Diabetes Melitus tipe 2.



3. Klasifikasi

Table 2.1 Klasifikasi Diabetes Melitus

Klasifikasi	Deskripsi
Tipe 1	Destruksi sel beta pankreas, umumnya berhubungan dengan defisiensi insulin absolut Auto imun Idiopatik
Tipe 2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominaan defek sekresi resistensi insulin.
Diabetes Melitus gestasional	Diabetes yang didiagnosis pada trismester kedua atau ketiga kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan Diabetes
Tipe spesifik yang berkaitan dengan penyebab lain	sindroma Diabetes monogenik (Diabetes neonatal, maturity anset Diabetes of the young (mody) penyakit eksokrin pankreas (fibrosis kristik, pankreastitis) disebabkan oleh obat atau zat kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi oragan)

Sumber : (PERKENI, 2021)

Diabetes Melitus (DM) tipe 1 dan tipe 2 merupakan penyakit yang heterogen karena manifestasi klinis dan perjalanan penyakit dapat bervariasi. Penentuan klasifikasi sangat penting untuk menentukan terapi tetapi ada beberapa individu yang tidak bisa diklasifikasikan secara pasti apakah dia menderita DM tipe 1 atau DM tipe 2 pada saat diagnosis ditegakkan. (Kemenkes, 2020)

4. Etiologi

Etiologi dari penyakit Diabetes yaitu gabungan antara faktor genetik dan faktor lingkungan. Etiologi lain dari Diabetes yaitu sekresi atau kerja insulin, abnormalitas metabolik yang menganggu sekresi insulin, abnormalitas mitokondria, dan sekelompok kondisi lain yang menganggu toleransi glukosa. Diabetes Melitus dapat muncul akibat penyakit eksokrin pankreas ketika terjadi kerusakan pada mayoritas islet dari pankreas. Hormon yang bekerja sebagai antagonis insulin juga dapat menyebabkan Diabetes (Lestari *et al.*, 2021).

Diabetes Melitus Tipe II, mekanisme yang tepat yang menyebabkan resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin pada Diabetes tipe II masih belum diketahui. Diperkirakan memegang peranan dalam proses terjadinya resistensi insulin. Diabetes tipe 2 disebabkan oleh kombinasi Faktor Genetik yang berhubungan dengan gangguan sekresi insulin dan resistensi insulin dan faktor-faktor seperti:

a. Usia (resistensi cenderung meningkat di usia 65 tahun)
b. Obesitas, makan berlebihan, kurang olahraga, dan stres, serta penuaan.
c. Riwayat keluarga dengan Diabetes.

Penyebab yang paling umum seseorang mengalami Diabetes Melitus Tipe II adalah karena adanya resistensi perifer terhadap kerja insulin. Insulin merupakan hormon yang memfasilitasi masuknya glukosa kedalam sel. Resistensi insulin akan menyebabkan intoleransi glukosa terganggu yang akan mengawali kondisi Diabetes melitus Tipe II dengan manifestasi hiperglikemia. Resistensi insulin pada pasien Diabetes Melitus Tipe II bisa

terjadi karena beberapa faktor di antaranya: genetik, gaya hidup, dan diet yang mengarah pada obesitas. Komplikasi Diabetes Melitus dapat berupa komplikasi jangka pendek maupun komplikasi jangka panjang. Komplikasi jangka pendek dapat berupa: *diabetic ketoacidosis*, perubahan kesadaran, koma, bahkan kematian. *Syok hypovolemik, Sindrom Hiperglikemik Hiperosmolar Nonketotik* (HHNK) dehidrasi, dan kebilangan banyak elektrolit, pasien dapat menjadi hipotensi dan mengalami syok, selanjutnya pasien dapat mengalami penurunan perfusi cerebral sehingga tanpa penangan yang cepat dan tepat pasien bias mengalami koma dan meninggal (Patimah *et al.*, 2020).

5. Patofisiologi

Patofisiologi Diabetes Melitus (DM) tipe 2 ditandai dengan adanya resistensi insulin perifer, gangguan *hepatic glucosa production* (HGP) dan penurunan fungsi sel ß, yang akhirnya akan menuju kerusakan total sel ß. Mula-mula timbul resistensi insulin kemudian disusul oleh peningkatan sekresi insulin, untuk mengatasi kekurangan resistensi insulin agar kadar glukosa darah tetap normal. Pada tahap ini, kemungkinan individu tersebut akan mengalami gangguan toleransi glukosa (tahap Pra-Diabetes) tetapi belum memenuhi kriteria penderita Diabetes Melitus. Selanjutnya sel beta tidak sanggup lagi mengkompensasi resistensi insulin hingga kadar glukosa darah meningkat dan fungsi sel beta pankreas semakin menurun saat itulah diagnosa Diabetes ditegakkan. Penurunan fungsi sel beta berlangsung secara progresif sampai akhirnya sama sekali tidak mampu

lagi mengekresi insulin. Peningkatan produksi glukosa hati, penurunan pemakaian glukosa dan lemak oleh otot berperan atas terjadinya hiperglikemia kronik saat puasa dan setelah makan. Perubahan proses toleransi glukosa, mulai dari kondisi normal, toleransi glukosa terganggu dan DM tipe 2 dapat dilihat sebagai keadaan yang berkesinambungan (Patimah *et al.*, 2020).

6. Manifestasi klinis

Gejala dari penyakit Diabetes Melitus (DM) yaitu antara lain:

a. Poliuri (sering buang air kecil)

Buang air kecil lebih sering dari biasanya terutama pada malam hari (Poliuria), hal ini dikarenakan Kadar Gula Darah melebihi ambang ginjal (>180mg/dl), sehingga gula akan dikeluarkan melalui urine. Guna menurunkan konsentrasi urine yang dikeluarkan, tubuh akan menyerap air sebanyak mungkin ke dalam urine sehingga urine dalam jumlah besar dapat dikeluarkan dan sering buang air kecil. Dalam keadaan normal, keluaran urine harian sekitar 1,5 liter, tetapi pada pasien Diabetes Melitus (DM) yang tidak terkontrol, keluaran urine lima kali lipat dari jumlah ini. Sering merasa haus dan ingin minum air putih sebanyak mungkin (Poliploidi). Dengan adanya ekskresi urine, tubuh akan mengalami dehidrasi atau dehidrasi. Untuk mengatasi masalah tersebut maka tubuh akan menghasilkan rasa haus sehingga penderita selalu ingin minum air terutama air dingin, manis, segar dan air dalam jumlah banyak.

b. Polifagi (cepat merasa lapar)

Nafsu makan meningkat (Polifagi) dan merasa kurang tenaga. Insulin menjadi bermasalah pada penderita Diabetes Melitus (DM) sehingga pemasukan gula ke dalam sel-sel tubuh kurang dan energi yang dibentuk pun menjadi kurang. Ini adalah penyebab mengapa penderita merasa kurang tenaga. Selain itu, sel juga menjadi miskin gula sehingga otak juga berfikir bahwa kurang energi itu karena kurang makan, maka tubuh kemudian berusaha meningkatkan asupan makanan dengan menimbulkan alarm rasa lapar.

c. Berat Badan Menurun

Ketika tubuh tidak mampu mendapatkan energi yang cukup dari gula karena kekurangan insulin, tubuh akan bergegas mengolah lemak dan protein yang ada di dalam tubuh untuk diubah menjadi energi. Dalam sistem pembuangan urine, penderita Diabetes Melitus (DM) yang tidak terkendali bisa kehilangan sebanyak 500 gr glukosa dalam urine per 24 jam (setara dengan 2000 kalori perhari hilang dari tubuh). Kemudian gejala lain atau gejala tambahan yang dapat timbul yang umumnya ditunjukkan karena komplikasi adalah kaki kesemutan, gatal-gatal, atau luka yang tidak kunjung sembuh, pada wanita kadang disertai gatal di daerah selangkangan (Pruritus Vulva) dan pada pria ujung penis terasa sakit (Balanitis) (Lestari *et al.*, 2021).

7. Pelaksanaan diet

Penatalaksanaan Diabetes Melitus (DM) dimulai dengan menerapkan pola hidup sehat (terapi nutrisi medis dan aktivitas fisik) bersamaan dengan intervensi farmakologis dengan obat anti hiperglikemia secara oral dan/atau suntikan. Obat anti hiperglikemia oral dapat diberikan sebagai terapi tunggal atau kombinasi. Pada keadaan emergensi dengan dekompensasi metabolik berat, misalnya ketoasidosis, stres berat, berat badan yang menurun dengan cepat, atau adanya ketonuria, harus segera dirujuk ke pelayanan kesehatan sekunder atau tersier.

Pengetahuan tentang pemantauan mandiri, tanda dan gejala Hipoglikemia dan cara mengatasinya harus diberikan kepada pasien. Pengetahuan tentang pemantauan mandiri tersebut dapat dilakukan setelah mendapat pelatihan khusus.

Perilaku hidup sehat bagi pasien Diabetes Melitus (DM) adalah memenuhi anjuran :

a. Mengikuti pola makan sehat.
b. Meningkatkan kegiatan jasmani dan latihan jasmani yang teratur
c. Menggunakan obat Diabetes Melitus dan obat lainya pada keadaan khusus secara aman dan teratur.
d. Melakukan Pemantauan Glukosa Darah Mandiri (PGDM) dan memanfaatkan hasil pemantauan untuk menilai keberhasilan pengobatan.
e. Melakukan perawatan kaki secara berkala.
f. Memiliki kemampuan untuk mengenal dan menghadapi keadaan sakit

akut dengan tepat.

g. Mempunyai keterampilan mengatasi masalah yang sederhana, dan mau bergabung dengan kelompok pasien Diabetes serta mengajak keluarga untuk mengerti pengelolaan pasien Diabetes Melitus.

h. Mampu memanfaatkan fasilitas pelayanan kesehatan yang ada.

Prinsip pengaturan makan pada pasien Diabetes Melitus (DM) hampir sama dengan anjuran makan untuk masyarakat umum, yaitu makanan yang seimbang dan sesuai dengan kebutuhan kalori dan zat gizi masing-masing individu. Pasien Diabetes Melitus perlu diberikan penekanan mengenai pentingnya keteraturan jadwal makan, jenis dan jumlah kandungan kalori, terutama pada mereka yang menggunakan obat yang meningkatkan sekresi insulin atau terapi insulin itu sendiri (Adi, 2019).

B. Flavonoid

1. Definisi

Flavonoid merupakan metabolit sekunder yang sangat melimpah pada tanaman, buah, dan biji, yang bertanggung jawab atas karakteristik warna, aroma, dan rasa. Pada tanaman, *Flavonoid* menjalankan banyak fungsi seperti mengatur pertumbuhan sel, menarik serangga penyerbuk, dan melindungi dari stres biotik dan abiotik. Misalnya, *Flavonoid* tanaman dapat berfungsi sebagai molekul sinyal, penyaring UV, dan pemulung spesies oksigen reaktif (ROS) serta memiliki beberapa peran fungsional dalam toleransi terhadap kekeringan, panas, dan pembekuan. Pada manusia, senyawa ini dikaitkan dengan berbagai manfaat kesehatan yang

timbul dari sifat bioaktifnya, seperti sifat antiinflamasi, antikanker, antipenuaan, kardioprotektif, neuroprotektif, imunomodulator, antidiabetik, antibakteri, antiparasit, dan antivirus. Namun, struktur kimia *Flavonoid*, khususnya keberadaan gugus hidroksi, memengaruhi bioavailabilitas dan aktivitas biologis manusia (Dias, Pinto and Silva, 2021).

Flavonoid merupakan kelompok senyawa polifenoat yang terdapat secara alami dalam berbagai buah dan sayuran. *Flavonoid* merupakan antioksidan yang efektif, sehingga dapat memberikan efek kardioprotektif pada populasi manusia (Liu *et al.*, 2018).

2. Klasifikasi

Flavonoid (kata Latin, flavan berarti warna kuning) banyak ditemukan pada tumbuhan sebagai glikosida atau aglikon bebas. Secara kimia, *Flavonoid* memiliki inti flavan yang terdiri dari 15 atom karbon, yang tersusun dalam tiga cincin, C6 (A)- C3 (B)- C6 (C), cincin tengah C adalah cincin piran heterosiklik, yang terhubung dengan cincin aromatik A dan B di kedua sisi 1. Senyawa-senyawa ini secara umum dikategorikan menjadi enam subkelas, *Flavon 1, Flavonol 2, Flavanon 3, Flavanol 4, Isoflavon 5,* dan *Antosianin* 6, terutama berdasarkan karbon mana dari cincin C yang terhubung ke cincin B dan pada tingkat ketidakjenuhan dan oksidasi cincin C. Dalam setiap kelompok, masing-masing senyawa dikategorikan berdasarkan pola substitusi pada cincin. Biasanya substituen hidroksi, metoksi, O-glikosilasi atau Cglikosilasi ditemukan dalam bentuk

cincin. Beberapa *Flavonoid* minor yaitu kalkon 8, dihidrokalkon 8a dan auron 9, berdasarkan pembukaan dan penataan ulang cincin C, telah diisolasi dari beberapa tanaman (Dinda *et al.*, 2020).

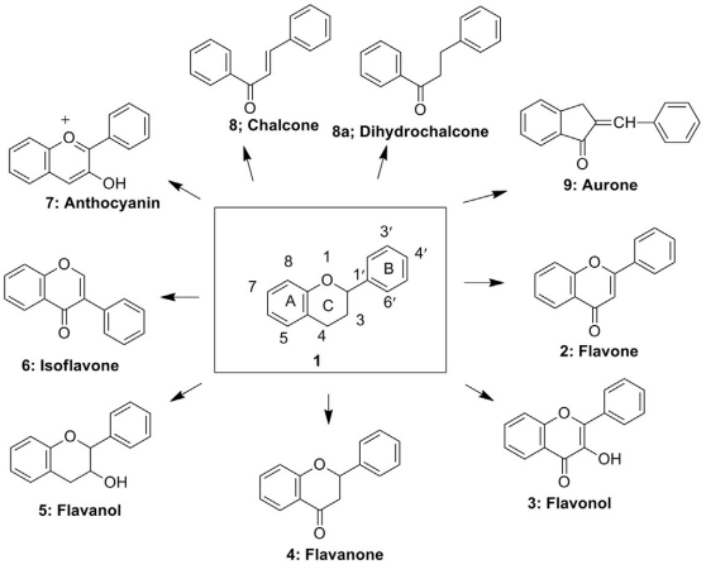


Fig. 1 Chemical structures of different sub-classes of flavonoids.

Semua *Flavonoid* yang terdapat di alam memiliki tiga gugus hidroksil, dua di antaranya berada pada cincin A pada posisi lima dan tujuh, dan satu terletak pada cincin B, posisi tiga. Tindakan biokimia *Flavonoid* bergantung pada keberadaan dan posisi berbagai gugus substituen, yang memengaruhi metabolisme setiap senyawa. *Flavonoid* dapat ditemukan dalam bentuk bebas atau terikat: aglikon atau β-glikosida. Subkelas *Flavonoid*, berdasarkan jenis struktur kimianya, meliputi:

a. Flavonol

Flavonol adalah *Flavonoid* dengan gugus keton. *Flavonol* merupakan bahan penyusun proantosianin. *Flavonol* banyak terdapat dalam berbagai buah dan sayuran. *Flavonol* yang paling banyak diteliti adalah *kaempferol, quercetin, myricetin,* dan *fisetin*. Bawang,

kangkung, selada, tomat, apel, anggur, dan beri merupakan sumber *flavonol* yang kaya. Selain buah-buahan dan sayuran, teh dan anggur merah juga merupakan sumber *flavonol*.

b. Flavon

Flavon banyak terdapat pada daun, bunga dan buah sebagai Glukosida. Seledri, peterseli, paprika merah, kamomil, mint, dan ginkgo biloba merupakan sumber utama *flavon. Luteolin, apigenin, dan tangeritin* termasuk dalam subkelas *Flavonoid* ini.

c. Flavonon

Flavanon adalah kelas penting lainnya yang umumnya terdapat dalam semua buah jeruk seperti jeruk, lemon, dan anggur. *Hesperitin, naringenin,* dan *eriodictyol* adalah contoh dari golongan *Flavonoid*.

d. Neoflavonoid

Neoflavonoid merupakan golongan senyawa polifenol. Sementara *Flavonoid* memiliki rantai utama 2-fenilkromen-4-on, *neoflavonoid* memiliki rantai utama 4-fenilkromen tanpa substitusi gugus hidroksil pada posisi 2. *Neoflavon* pertama yang diisolasi dari sumber alami pada tahun 1951 adalah *kalofilolida* dari biji *Calophyllum inophyllum*. Senyawa ini juga ditemukan pada kulit kayu dan kayu tanaman endemik Sri Lanka Mesua thwaitesii.

Kemenkes Poltekkes Bengkulu

e. *Flavanol*

Flavanol, juga disebut d*ihidroflavonol* atau *katekin*, adalah turunan 3-*hidroksi* dari *flavanon*. Mereka adalah subkelompok yang sangat beragam dan multisubstitusi. *Flavanol* juga disebut *flavan-3-ols* karena gugus hidroksil selalu terikat pada posisi 3 dari cincin C. *Flavanol* banyak ditemukan pada pisang, apel, blueberry, persik, dan pir.

f. *Antosianin*

Antosianin merupakan pigmen yang bertanggung jawab atas warna pada tanaman, bunga, dan buah. *Sianidin, delfinidin, malvidin, pelargonidin,* dan *peonidin* merupakan antosianin yang paling sering dipelajari. *Antosianin* ini terutama terdapat di lapisan sel luar berbagai buah seperti cranberry, blackcurrant, anggur merah, anggur merlot, rasberi, stroberi, blueberry, bilberry, dan blackberry.

g. *Isoflavonoid*

Isoflavonoid hanya tersebar dalam jumlah terbatas di kerajaan tumbuhan dan sebagian besar ditemukan pada kacang kedelai dan tumbuhan polong-polongan lainnya. Beberapa *isoflavonoid* juga dilaporkan terdapat pada mikroba. *Isoflavon* seperti *genistein* dan *daidzein* umumnya dianggap sebagai fitoestrogen karena aktivitas estrogeniknya pada model hewan tertentu.

Kemenkes Poltekkes Bengkulu

h. Chalcones

Chalcones merupakan subkelas *Flavonoid*. Kalkon dicirikan oleh tidak adanya 'cincin C' pada struktur kerangka dasar *Flavonoid*. Oleh karena itu, kalkon juga dapat disebut sebagai *Flavonoid* rantai terbuka. Contoh utama kalkon meliputi: *Phloridzin, Arbutin, Phloretin, Chalconaringenin*. *Chalcones* terdapat dalam jumlah yang signifikan pada tomat, pir, stroberi, bearberry, dan beberapa produk gandum. *Chalcones* dan turunannya telah menarik perhatian besar karena banyaknya manfaat nutrisi dan biologis (Panche, Diwan and Chandra, 2016).

Tabel dibawah ini menunjukkan beberapa contoh umum menurut klasifikasi ini. Sifat antioksidan bahan pangan tidak hanya bergantung pada kandungan polifenol, tetapi juga pada jenisnya. (Kozłowska and Szostak-Wegierek, 2017).

Table 2.2 Subkelas *Flavonoid*

Subkelas	Contoh Senyawa
Flavonol	Quercetin, Kaempferol, Myricetin
Flavon	Luteolin, Apigenin, Tangeretin
Flavonon	Naringenin, Hesperetin
Neoflavonoid	Kalofilolida
Flavanol	Katekin, Epikatekin, Epigallocatechin, Glausan-3- Epicatechin, Proantosianidin
Antosianin	Delfinidin, Pelargonidin, Malvidin
Isoflavon	Genistein, Daidzein
Chalcones	Phloridzin, Arbutin, Phloretin, Chalconaringenin

Sumber : (Kozłowska and Szostak-Wegierek, 2017)

3. Sumber

Sumber *Flavonoid* dapat ditemukan dalam beberapa minuman dan makanan, seperti anggur, dan teh, tetapi buah-buahan, sayur-sayuran, bunga, dan biji-bijian merupakan sumber dengan jumlah *Flavonoid* alami tertinggi. Namun, jumlah senyawa ini bergantung pada beberapa faktor, seperti kultivar/genotipe tanaman, kondisi lingkungan tumbuh, karakteristik tanah, panen, dan penyimpanan. *Flavonol* yang terdiri dari, misalnya, quercetin, kaempferol, fisetin, isorhamnetin, dan myricetin banyak terdapat pada daun hijau, buah-buahan, dan biji-bijian. Misalnya, selada, cranberry, apel, persik, dan paprika merah kaya akan quercetin dan kaempferol. Daun bayam mengandung rutin, glikosida spinacetin, dan glikosida patuletin dalam jumlah tinggi, sementara brokoli, kangkung, endive, kentang, bawang, anggur, dan tomat mengandung lebih banyak kaempferol 3-O-glikosida. Myricetin dapat ditemukan dalam kacang-kacangan, buah beri, teh, dan juga anggur merah (Dias, Pinto and Silva, 2021).

Flavon termasuk *Flavonoid* terpenting dan diwakili oleh luteolin, apigenin, sinensetin, isosinensetin, nobiletin, tangeretin, galangin, dan krisin. Senyawa-senyawa ini sebagian besar dapat ditemukan di daun, bunga, dan buah-buahan sebagai glukosida apigenin, luteolin, dan diosmetin. Misalnya, seledri kaya akan apigenin 7-O-glikosida, dan glikosida luteolin dan apigenin banyak terdapat di beberapa buah jeruk, paprika hijau dan merah, selada, brokoli, minyak zaitun, kakao, oregano, timi, rosemary, pepermin, dan peterseli. *Flavanol*, atau *Flavan-3-ol*,

meliputi katekin, epikatekin, epikatekin galat, gal-lokatekin, epigallokatekin, dan epigallokatekin galat. Flavonol ditemukan dalam konsentrasi tinggi di Camellia sinensis, tanaman teh, sebagai (-)-epigallocatechin gallate, (-)-epicatechin gallate, (-)-epigallocatechin, dan (-)-epicatechin, konsumsi teh menjadi salah satu sumber *Flavonoid* terpenting ini. Selain itu, buah-buahan seperti apel, anggur merah, persik, mangga, pir, plum, nektarin, dan raspberry juga mengandung *Flavonoid* (Dias, Pinto and Silva, 2021).

Kandungan *Flavonoid* Menurut Subkelasnya dalam bahan makanan terpilih (mg/100g bahan makanan) :

Table 2.3 Kandungan *Flavonoid* Menurut Subkelasnya

Flavonol		**Flavon**		**Flavonon**	
Apel	9.17	Anggur	1.3	Jeruk	42.57
Kacang kapri	20.63	Lemon	1.9	**Flavanol**	
Teh	115.57	Sawi putih	2.85	Apel	3.40
Brokoli	5	Seledri	3.90	Kubis	5.24
Wortel	4	Kembang kol	4	Bawang merah	38.34
Kembang kol	4	Labu	4	Mangga	1.72
Timun	4	kangkung	4	Jagung	3
Labu	4	Daun bawang	4	Kacang kedelai	37.41
kangkung	4	Selada	4	Kacang tanah	0.66
Daun bawang	4	Bayam	4		
Selada	4	**Antosianin**			
Bawang bombay	10	Pir	12.18		
Kentang	4	Strawberry	27.76		
Bayam	5	Mangga	0.10		
Tomat	4				
Buncis	1.49				

Sumber : (Kozłowska and Szostak-Wegierek, 2017), (Eldridge *et al.*, 2017), (Bhagwat, Haytowitz and Holden, 2016).

4. Hubungan Konsumsi *Flavonoid* dengan Diabetes Melitus

Flavonoid tanaman yang tersedia dalam jumlah melimpah dalam buah-buahan, sayuran, teh, dan anggur, telah ditemukan menunjukkan manfaat potensial dalam pencegahan obesitas dan Diabetes (Dinda *et al.*, 2020).

Flavonoid merupakan golongan penting metabolit sekunder pada tumbuhan dengan berbagai macam aktivitas biologis, termasuk antioksidan, antiinflamasi, antitumor, perlindungan kardiovaskular, antidiabetik, dan imunomodulator. Efek antidiabetiknya terutama diberikan dengan merangsang sekresi insulin, meningkatkan resistensi insulin, menghambat penyerapan glukosa, mengurangi produksi radikal bebas, meningkatkan aktivitas antioksidan, dan sebagainya (Shen *et al.*, 2024).

Berdasarkan pada penelitian Bondonno (2021), Terdapat Hubungan antara Konsumsi *Flavonoid* dengan Faktor Risiko Diabetes Melitus, konsumsi bahan makanan seperti buah-buahan dan sayur-sayuran yang mengandung *Flavonoid* tinggi memiliki Risiko Diabetes Melitus yang lebih rendah. *Flavonoid* dan metabolitnya dapat memodifikasi Risiko Obesitas dan Diabetes Tipe 2 melalui penghambatan adipogenesis, pensinyalan/sekresi insulin, dan modulasi inflamasi (Bondonno *et al.*, 2021).

5. Mekanisme *Flavonoid* dengan Diabetes Melitus

Flavonoid memodulasi metabolisme glukosa atau sensitivitas insulin pada berbagai tingkat, meningkatkan penyerapan glukosa dan sekresi insulin, serta menghambat produksi glukosa. Meningkatkan translokasinya ke membran plasma sehingga memungkinkan penyerapan glukosa dari darah. Translokasi GLUT4 dapat dimediasi oleh aktivasi berbagai jalur seperti fosfoinositida 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt), dan AMP-activated protein kinase (AMPK). Pada otot rangka, menunjukkan bahwa minyak *Flavonoid* akar manis meningkatkan translokasi GLUT4 melalui aktivasi jalur AMPK dan memperbaiki gejala pada Diabetes Tipe 2. *Sea buckthorn extract*, kaya akan *quercetin, isorhamnetin* dan *gallic acid*, juga merangsang translokasi GLUT4 dalam adiposit dan meningkatkan aktivitas penyerapan glukosa (Caro-Ordieres *et al.*, 2020).

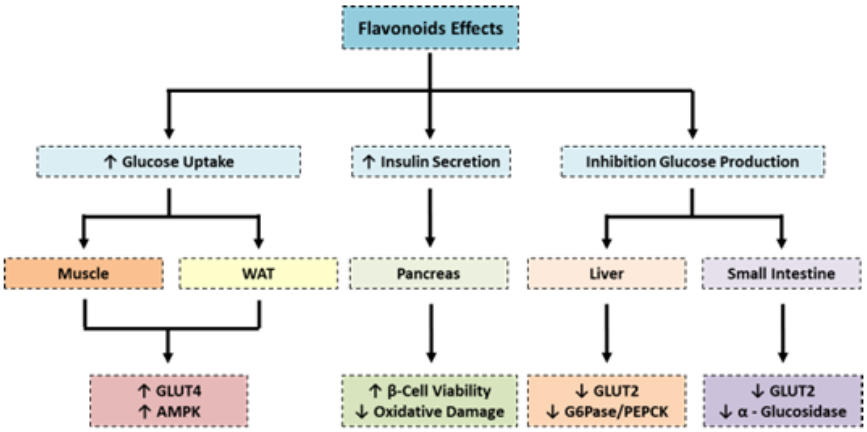
Di sisi lain, beberapa *Flavonoid* bekerja dengan menghambat ekspresi atau translokasi GLUT2. Di hati, *Baicalin* mengurangi GLUT2 selain gen glukoneogenik lainnya, seperti glukosa-6-fosfatase (G6Pase) dan fosfoenolpiruvat karboksikinase (PEPCK), sehingga menghambat sintesis glukosa dan pelepasannya ke dalam aliran darah. Produksi glukosa hati juga dihambat oleh *Flavonoid* lain seperti epigallocatechin gallate, yang bekerja dengan mengurangi ekspresi PEPCK dan G6Pase pada sel hati (HepG2), dan xanthohumol, yang menghambat ekspresi GLUT2 di hati tikus Diabetes. Penurunan GLUT2 diamati, tidak hanya di hati tetapi juga di sel usus manusia, dengan pemberian ekstrak beri yang kaya *antosianin, myricetin, fisetin,* dan *quercetin* (Caro-Ordieres *et al.*, 2020).

Strategi efektif untuk mengurangi peningkatan kadar glukosa (misalnya pada hiperglikemia pasca makan) adalah dengan menghambat pencernaan karbohidrat kompleks di usus melalui penghambatan α-glukosidase. Dalam hal ini, *Flavonol* seperti rutin, *quercetin*, dan *isoquercetin* dianggap sebagai penghambat *α-glukosidase*. Penghambatan *α-glukosidase* mencegah penyerapan glukosa dan akibatnya menurunkan kadar glukosa darah pasca makan pada model tikus *Sprague-Dawley* (Caro-Ordieres *et al.*, 2020).

Efek menguntungkan lain yang diberikan *Flavonoid* adalah menjaga viabilitas sel dengan mengurangi peradangan dan kerusakan oksidatif. Kemampuan ekstrak daun jambu biji (mengandung antosianin dan kuersetin) untuk meningkatkan kadar berbagai enzim antioksidan di pankreas seperti *superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPx)* serta menurunkan ekspresi mediator inflamasi, seperti TNF-α dan IL-6, pada tikus Diabetes yang diinduksi *streptozotocin (STZ)* telah dibuktikan. Naringin juga memiliki efek protektif terhadap sel karena kemampuannya mencegah apoptosis melalui penghambatan jalur intrinsik (dimediasi mitokondria) dan ekstrinsik (dimediasi reseptor kematian). Efek anti-apoptosis ini berkaitan dengan penurunan ROS dan sitokin inflamasi (Caro-Ordieres *et al.*, 2020).

Singkatnya, *Flavonoid* memberikan efek anti-Diabetes sebagian dengan bekerja pada jaringan yang berbeda (pankreas, hati, jaringan adiposa dan otot rangka) yang terlibat dalam modulasi homeostasis

glukosa dan sensitivitas insulin (Caro-Ordieres *et al.*, 2020).



Efek *Flavonoid* pada metabolisme glukosa. Efek utama *Flavonoid* pada otot rangka dan jaringan adiposa adalah peningkatan penyerapan glukosa yang dimediasi oleh translokasi GLUT4 ke membran plasma. Sebaliknya, di hati, *Flavonoid* bekerja dengan cara yang berbeda. *Flavonoid* mencoba menurunkan kadar glukosa darah dengan mengurangi gen glukoneogenik (seperti G6Pase dan PEPCK) dan dengan demikian produksi glukosa dan GLUT2, sehingga mencegah pelepasan glukosa dari hati. Efek *Flavonoid* pada metabolisme glukosa. Efek utama *Flavonoid* pada otot rangka dan jaringan adiposa adalah peningkatan penyerapan glukosa yang dimediasi oleh translokasi GLUT4 ke membran plasma. Sebaliknya, di hati, *Flavonoid* bekerja dengan cara yang berbeda. Mereka mencoba mengurangi kadar glukosa darah dengan mengurangi gen glukoneogenik (seperti G6Pase dan PEPCK) dan karena itu, produksi glukosa dan GLUT2, sehingga mencegah pelepasan glukosa dari hati ke aliran darah. Produksi glukosa juga dicegah di usus dengan menghalangi pencernaan karbohidrat kompleks. Di pankreas, *Flavonoid* mengurangi

terutama stres oksidatif yang meningkatkan viabilitas sel β, sehingga memperbaiki sekresi insulin. WAT: Jaringan adiposa putih; AMPK: Protein kinase yang mengaktifkan AMP; GLUT4: transporter glukosa tipe 4, GLUT 2: transporter glukosa tipe 2, G6Pase: glukosa-6-fosfatase, PEPCK: fosfatase (Caro-Ordieres *et al.*, 2020).

C. The Canadian Diabetes Risk Questionnaire (CANRISK)

The Canadian Diabetes Risk Questionnaire (CANRISK) adalah kuesioner yang membantu warga Kanada mengidentifikasi Risiko PraDiabetes atau Diabetes Tipe 2. Kuesioner ini terutama ditujukan untuk orang dewasa berusia antara 40 dan 74 tahun, tetapi dapat juga digunakan untuk kelompok yang lebih muda dalam populasi berisiko tinggi. Mengisi kuesioner akan memberikan skor *CANRISK* keseluruhan kepada pasien yang menunjukkan risiko mereka mengalami PraDiabetes atau Diabetes (Canadian Pharmacists Association, 2017).

The Canadian Diabetes Risk Questionnaire (CANRISK) merupakan salah satu alat skrining yang dapat digunakan. *CANRISK* merupakan alat skrining berbasis kuesioner yang telah divalidasi di Kanada untuk menilai faktor risiko Diabetes Tipe 2 dengan menggunakan berbagai macam tes. *CANRISK* merupakan versi terbaru dari kuesioner *FINDRISC*, di mana pertanyaan pada kuesioner *CANRISK* lebih beragam untuk lebih menggambarkan faktor risiko Diabetes, dan beberapa pertanyaan baru telah ditambahkan (Canadian Pharmacists Association, 2017).

Menurut sebuah penelitian yang dilakukan di India dengan 350 responden, karyawan yang bekerja di sebuah institusi berisiko tinggi tertular penyakit tidak menular. Karyawan memiliki gaya hidup yang tidak banyak bergerak akibat terlalu lama duduk di tempat kerja.

Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa konsumsi buah dan sayur karyawan masih kurang. Oleh karena itu, penting untuk memperkuat pencegahan dini dengan mempromosikan gaya hidup yang lebih sehat di tempat kerja, termasuk peningkatan aktivitas fisik dan konsumsi buah dan sayur, sebagai tindakan pencegahan terhadap penyakit tidak menular. Skrining Risiko dengan kuesioner dan tes diagnostik sangat dianjurkan karena dapat mengurangi angka kematian dan sangat bermanfaat bagi orang yang berisiko tinggi terkena Diabetes Melitus (Zairina *et al.*, 2021).

1. Hubungan Usia dengan Risiko Diabetes Melitus

Mayoritas penderita Diabetes Melitus tipe 2 paling banyak dialami oleh orang-orang berada di Usia 40 tahun ke atas. Hal ini disebabkan karena pada umur 40 tahun ke atas resitensi insulin pada Diabetes Melitus tipe 2 akan semakin meningkat di samping terdapat riwayat keturunan dan obesitas. *World Health Organization (WHO)* mengasumsikan bahwa setelah umur 30 tahun, maka kadar glukosa darah akan naik 1-2 mg/dl pertahun sedangkan pada saat puasa akan naik 6-13 mg/dl, pada saat 2 jam setelah makan (Meidikayanti and Wahyuni, 2019).

Prevalensi Diabetes akan semakin meningkat seiring dengan semakin meningkatnya umur, hingga kelompok usia lanjut. Dengan bertambahnya usia, kekuatan fisik dan mekanisme pertahanan tubuh cenderung menurun. Akibatnya, tubuh tidak lagi mampu mengatasi gaya hidup yang tidak sehat, yang pada akhirnya menyebabkan Diabetes. Di seluruh dunia, jumlah pasien dengan Diabetes Melitus tertinggi diperkirakan berada di usia 45 hingga 64 tahun pada tahun 2030 (Sharma *et al.*, 2019).

2. Hubungan Jenis Kelamin dengan Risiko Diabetes Melitus

Hormon progesterone estrogen memiliki kemampuan untuk meningkatkan respon insulin di dalam darah. Pada saat masa menopause terjadi, maka respon akan insulin menurun akibat hormone estrogen dan progesterone yang rendah. Faktor lain yang berpengaruh adalah berat badan perempuan yang sering tidak ideal sehingga hal ini dapat menurunkan sensitivitas respon insulin. Hal inilah yang membuat perempuan sering terkena Diabetes daripada laki laki (Arania *et al.*, 2023).

Secara umum, kemungkinan terkena Diabetes untuk pria dan wanita sama. Namun, dari faktor risiko, wanita lebih berisiko mengidap Diabetes karena mereka lebih cenderung memiliki indeks masa tubuh yang lebih tinggi. Wanita berisiko menderita Diabetes Melitus Tipe 2 karena Sindroma siklus bulanan (*premenstrual syndrome*), pasca-menopouse yang membuat distribusi lemak tubuh menjadi mudah terakumulasi akibat proses hormonal tersebut sehingga wanita berisiko menderita Diabetes Melitus Tipe 2. Selain itu, pada wanita dengan ketidakseimbangan

progesteron hamil yang tinggi, terjadi hormonal yang meningkatkan sistem kerja tubuh untuk merangsang pertumbuhan sel-sel (termasuk janin), memberikan sinyal lapar, dan menyebabkan metabolisme tubuh tidak dapat menerima langsung asupan kalori dan menggunakannya secara keseluruhan. Akibatnya, kadar gula darah meningkat selama kehamilan (Suprapti, 2018).

3. Hubungan Indeks Massa Tubuh dengan Risiko Diabetes Melitus

Obesitas dikaitkan dengan indeks massa tubuh (IMT) yang tinggi, sesuai dengan teori bahwa obesitas adalah salah satu faktor risiko terkena Diabetes Melitus (Harahap, Ariati and Siregar, 2020).

Kenaikan Berat Badan merupakan salah satu gejala pasien Diabetes Melitus Tipe 2. Indeks Massa Tubuh (IMT) merupakan pengukuran status gizi yang dapat dipengaruhi oleh berat badan seseorang. Status gizi lebih dapat menyebabkan resistensi insulin. Hal ini berpengaruh pada peningkatan gula darah dan perburukan jaringan serta dapat menyebabkan komplikasi termasuk obesitas sentral karena lipolisis terhadap efek insulin (Suryanti *et al.*, 2019).

Indeks Massa Tubuh (IMT) berlebih merupakan salah satu faktor terjadinya resistensi insulin. Semakin banyak jaringan lemak pada tubuh, semakin resistensi tubuh terhadap insulin. Ini terjadi karena jaringan lemak memiliki kemampuan untuk memblokir kerja insulin, yang mengakibatkan peningkatan kadar gula darah karena glukosa tidak dapat diangkut ke dalam sel dan menumpuk di dalam darah (Affisa, 2018).

4. Hubungan Lingkar Pinggang dengan Risiko Diabetes Melitus

Obesitas sentral disebabkan oleh adanya timbunan lemak yang berlebihan di bagian perut, penumpukan lemak yang berlebih mengakibatkan terjadinya resistensi insulin yang merupakan salah satu faktor terjadinya peningkatan kadar glukosa darah pada penderita Diabetes Melitus. Obesitas sentral ini dapat ditandai dengan pengukuran lingkar pinggang untuk laki – laki >90 cm dan perempuan >80 cm (Kurniawati *et al.*, 2022).

Lingkar pinggang yang melebihi normal berhubungan dengan peningkatan kadar gula darah plasma melalui keseimbangan energi positif dari asupan energi yang berlebihan sehingga terjadi akumulasi lemak di jaringan adiposa abdominal yang berdampak pada peningkatan asam lemak bebas, proses glukoneogenesis, akumulasi trigliserida yang menyebabkan resistensi insulin. Sehingga peningkatan lingkar pinggang merupakan faktor risiko mayor Diabetes tipe 2 (Marianingrum and , 2020).

5. Hubungan Aktivitas Fisik dengan Risiko Diabetes Melitus

Tingkat aktivitas fisik yang rendah, mempengaruhi terjadinya Diabetes tipe 2. Kurangnya aktivitas fisik juga menyebabkan penurunan aliran darah dan sedikit jala-jala kapiler yang terbuka sehingga menyebabkan berkurangnya ketersediaan reseptor insulin dan reseptor menjadi lebih pasif. aktivitas fisik yang dilakukan oleh seseorang akan mempengaruhi kadar gula darahnya. Peningkatan penggunaan glukosa oleh otot akan meningkat saat seseorang melakukan aktivitas fisik yang tinggi. Hal tersebut disebabkan karena glukosa endogen akan ditingkatkan untuk

menjaga agar kadar gula di dalam darah tetap seimbang. Pada keadaan normal, keseimbangan kadar gula darah tersebut dapat dicapai oleh berbagai mekanisme dari sistem saraf, regulasi glukosa dan keadaan hormonal (Trisnadewi, Widarsih and Pramesti, 2019).

6. Hubungan Konsumsi Buah dan Sayur dengan Risiko Diabetes Melitus

konsumsi buah dan sayur dapat menurunkan risiko terkena Diabetes Melitus. Konsumsi serat yang terdapat dalam sayur dapat meurunkan resistensi insulin dalam tubuh. Ketika seseorang telah mengonsumsi makanan yang mengandung serat dapat membuat seseorang mersasa kenyang dan mampu menunda lapar dan memperlambat uptake glukosa dalam darah (Fatimah and Apriadi, 2020).

Semakin rendah asupan serat yang dikonsumsi maka semakin tinggi kadar gula darah puasa penderita Diabetes Melitus tipe 2. Anjuran asupan serat yang baik bagi penderita Diabetes Melitus tipe 2 adalah >25 gram per hari agar dapat mengendalikan kadar gula darah puasa (Sulistyorini, Noviati and Ma'arif, 2023).

7. Hubungan Riwayat Hipertensi dengan Risiko Diabetes Melitus

Pengaruh hipertensi terhadap kejadian Diabetes Melitus disebabkan oleh penebalan pembuluh darah arteri yang menyebabkan diameter pembuluh darah menjadi menyempit. Hal tersebut akan menyebabkan proses pengangkutan glukosa dari dalam darah menjadi terganggu sehingga dapat terjadi hiperglikemia dan berakhir Diabetes Melitus tipe 2 (Asmarani, Tahir and Adryani, 2017).

Pengaruh hipertensi terhadap kejadian Diabetes Mellitus disebabkan oleh adanya penebalan pembuluh darah arteri yang menyebabkan diameter pembuluh darah menjadi sempit. Hal tersebut akan mengganggu proses pengangkutan glukosa dari dalam darah menjadi terganggu. Pengaruh hipertensi terhadap kejadian Diabetes Melitus disebabkan karena penebalan pembuluh darah arteri yang menyebabkan diameter menyempit dan membuat proses pengangkutan glukosa dari dalam darah terganggu (Fradina and Nugroho, 2020).

8. Hubungan Riwayat Gula Darah Tinggi dengan Risiko Diabetes Melitus

Hiperglikemia, kondisi di mana kadar gula darah seseorang lebih tinggi dari normal, dapat menyebabkan perkembangan penyakit Diabetes Melitus jika tidak dikontrol. Hiperglikemia kronis yang disebabkan oleh gangguan sekresi atau kerja insulin adalah tanda Diabetes Melitus. Meskipun ada beberapa jenis Diabetes Melitus, Diabetes Melitus Tipe 2 adalah yang paling umum, termasuk di Indonesia (Pratama, Wuryanto and Ginandjar, 2018).

9. Hubungan Diabetes Gestasional dengan Risiko Diabetes Melitus

Hiperglikemia janin mungkin disebabkan oleh Diabetes Gestasional. Bayi lahir besar atau makrosomia (bayi dengan berat lebih dari 4 kg) dapat menunjukkan hiperglikemia pada wanita, yang dapat menyebabkan Diabetes Melitus Tipe 2. Peran Diabetes Gestasional dalam meningkatkan kejadian Diabetes Melitus Tipe 2 berhubungan dengan kegagalan sel beta untuk mengimbangi resistensi insulin yang berlangsung (Yosmar,

Almasdy and Rahma, 2018).

10. Hubungan Riwayat Keluarga dengan Risiko Diabetes Melitus

Riwayat Keluarga merupakan Faktor yang tidak dapat dihindari jika salah satu orang tua menderita Diabetes Melitus 2. Risiko anak terkena Diabetes Melitus tipe 2 lebih tinggi dibandingkan yang keluarganya yang tidak menderita Diabetes Melitus tipe 2. Risiko ini meningkat jika kedua orang tua menderita Diabetes Melitus. Hal ini didukung oleh teori bahwa jika salah satu orang tua menderita Diabetes Melitus anak berisiko 40% menderita Diabetes Melitus dan apabila kedua orang tua menderita Diabetes Melitus, maka akan meningkat 70%. Diabetes Melitus lebih dominan diturunkan dari ibu lebih besar 10-30% dari pada ayah dengan Diabetes. Hal ini dikarenakan gen yang diturunkan dari ibu selama kehamilan. Risiko untuk menderita Diabetes Melitus adalah 10% jika saudara kandung menderita Diabetes dan 90% pada kembar identik (Lestari *et al.*, 2021).

Diabetes Melitus merupakan penyakit Keturunan, artinya bila orang tua menderita Diabetes maka anak-anaknya akan berisiko untuk menderita Diabetes juga. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa Seseorang berisiko terkena Diabetes jika memiliki riwayat Diabetes dalam keluarganya. Faktor risiko seperti riwayat keluarga Diabetes dan riwayat hipertensi adalah salah satu faktor yang dapat menyebabkan Diabetes. Riwayat keluarga Diabetes memiliki tingkat risiko yang tinggi untuk penyebab Diabetes, dan riwayat hipertensi juga memiliki tingkat risiko yang tinggi untuk penyebab Diabetes (Fradina and Nugroho, 2020).

11. Hubungan Etnis dengan Risiko Diabetes Melitus

Etnis dapat mempengaruhi Risiko terkena Diabetes bisa dikarenakan hormon maupun kebudayaan yang berbeda (Yosmar, Almasdy and Rahma, 2018).

Pada *The Canadian Diabetes Risk Questionnaire (CANRISK)* tidak terdapat pilihan untuk etnis Indonesia sehingga peneliti memodifikasi pilihan jawaban sesuai dengan etnis yang ada di wilayah Puskesmas Jembatan Kecil Kota Bengkulu yaitu menjadi 6 pilihan etnis yaitu : a) Putih (Kaukasia), b) Aborigin, c) Hitam (Afro-Karibia), d) Asia Timur (Indonesia, Cina, Vietnam, Filipina, Korea, dll.), e) Asia Selatan (India Timur, Pakistan, Sri Lanka, dll.), f) Non-kulit putih lainnya (Amerika Latin, Arab, Asia Barat) penambahan etnis indonesia pada kuesioner *CANRISK* sesuai dengan modifikasi penelitian terdahulu yang dilakukan oleh (Zairina *et al.*, 2024).

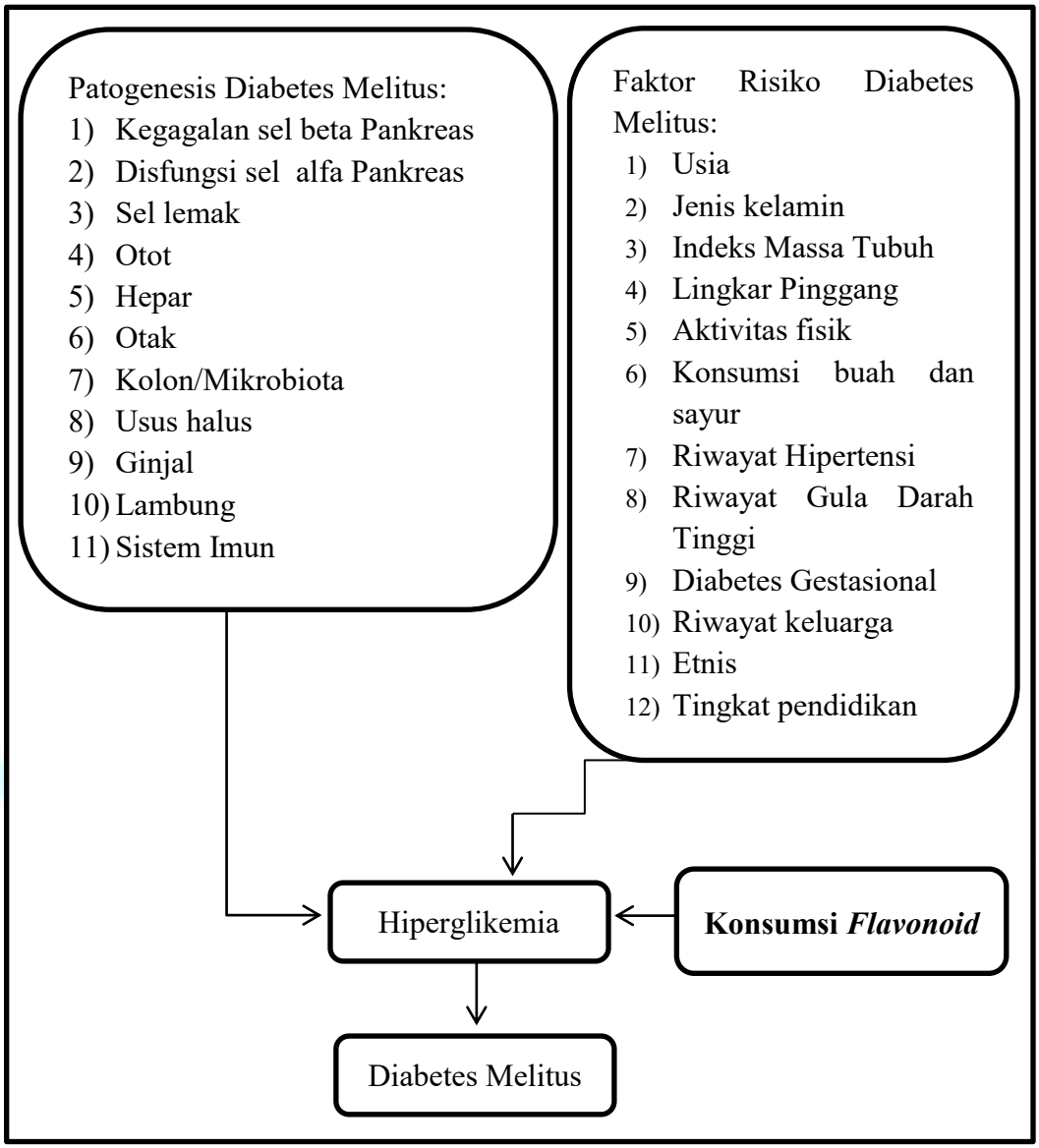
12. Hubungan Tingkat Pendidikan dengan Risiko Diabetes Melitus

Tingkat pendidikan memiliki pengaruh terhadap kejadian penyakit Diabetes Melitus. Orang yang tingkat pendidikanya tinggi biasanya akan memiliki banyak pengetahuan tentang kesehatan. Dengan adanya pengetahuan tersebut orang akan memiliki kesadaran dalam menjaga kesehatanya. Tingkat pengetahuan juga mempengaruhi aktifitas fisik seseorang karena terkait pekerjaan yang dilakukan. Orang yang tingkat pendidikanya tinggi biasanya lebih banyak bekerja dikantoran dengan aktifitas fisik sedikit. Sementara itu, orang yang tingkat pendidikanya rendah lebih banyak menjadi buruh maupun petani dengan aktifitas fisik

yang cukup atau berat. Meningkatnya tingkat pendidikan akan meningkatkan kesadaran untuk hidup sehat dan memperhatikan gaya hidup dan pola makan. Pada individu yang pendidikan rendah mempunyai risiko kurang memperhatikan gaya hidup dan pola makan serta apa yang harus dilakukan dalam mencegah Diabetes Melitus (Pahlawati and Nugroho, 2019).

Tingkat pendidikan akan menentukan mudah atau tidaknya seseorang dalam menyerap dan memahami pengetahuan yang mereka peroleh, pada umumnya semakin tinggi pendidikan seseorang makin baik pula pengetahuannya, sehingga dengan mudahnya penerimaan terhadap informasi terkait kesehatan tentunya akan memudahkan pasien Diabetes Melitus dalam melaksanakan manajemen perawatan Diabetes Melitus yang akan meningkatkan kualitas hidupnya pasien Diabetes Melitus (Kusumawaty, Lismayanti and Fitria, 2017).

D. Kerangka teori



Sumber : (Patimah *et al.*, 2020), (Shen *et al.*, 2024), (PERKENI, 2021)

E. Hipotesis

1. H0 : Tidak ada Hubungan Konsumsi *Flavonoid* dengan Risiko Diabetes Melitus di Wilayah Kerja Puskesmas Jembatan Kecil Kota Bengkulu
2. Ha : Ada Hubungan Konsumsi *Flavonoid* dengan Risiko Diabetes Melitus di Wilayah Kerja Puskesmas Jembatan Kecil Kota Bengkulu