

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. DIABETES MELITUS

1. Definisi Diabetes Melitus

Diabetes adalah suatu penyakit yang mempunyai tiga nama, yaitu kencing manis, penyakit gula darah, dan diabetes mellitus. Kencing manis artinya air kencing yang mengandung gula sehingga sering dikerubuti oleh semut karena mempunyai rasa manis. Sedangkan penyakit gula darah artinya penyakit yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah yang melebihi batas normal (Soeryoko, 2011).

Diabetes adalah penyakit kronis yang membutuhkan perawatan medis dan pasien melanjutkan pendidikan pengelolaan diri yang berkelanjutan dan dukungan untuk mencegah komplikasi akut dan untuk mengurangi risiko komplikasi jangka panjang (*American Diabetes Association, 2010*)

2. Epidemiologi

WHO (2000) memperkirakan sedikitnya 171 juta orang di seluruh dunia menderita Diabetes Mellitus, atau sekitar 2,8% dari total populasi. Insidensnya terus meningkat dengan cepat, dan diperkirakan pada tahun 2030, angka ini akan bertambah menjadi 366 juta atau sekitar 4,4% dari populasi dunia (Mantofany, 2012).

Riset Kesehatan Dasar (*Riskesdas*) tahun 2007, Diabetes Melitus (DM) adalah penyebab kematian nomor 6 di Indonesia. Terjadinya DM pada seseorang terutama DM tipe 2 dipengaruhi oleh gaya hidup seperti pola makan tidak sehat (tinggi lemak dan rendah serat) dan kurangnya aktivitas fisik, serta kegemukan. Data Riset Kesehatan Dasar (*Riskesdas*) 2010 menunjukkan, sebaran pasien diabetes di Indonesia yang melebihi 1,5 persen penduduk ada di Provinsi Sumatera Utara, Jawa Timur, dan Sulawesi Utara (Kompas.com, 2011). Dan menurut diperkirakan bahwa pada tahun 2030 prevalensi Diabetes Melitus (DM) di Indonesia mencapai 21,3 juta orang (*Diabetes Care*, 2004).

3. Etiologi

Berikut ini adalah beberapa penyebab terjadinya diabetes mellitus:

1. Faktor genetik dan keturunan

Faktor genetik atau keturunan merupakan pencetus terjadinya diabetes mellitus. Orang tua yang menderita diabetes mellitus berpotensi mewariskan penyakit ini kepada anak sehingga anak tersebut dapat menderita diabetes mellitus kelak kemudian hari. Faktor keturunan ini sudah dipahami dengan baik oleh masyarakat, bahkan sebagian masyarakat hanya tahu bahwa satu-satunya penyebab diabetes adalah faktor genetik, sedangkan faktor pencetus lainnya belum diketahui atau sama sekali tidak diketahui. Diabetes mellitus karena faktor keturunan biasanya cenderung ke diabetes mellitus tipe I. jumlah penderita diabetes

mellitus akibat faktor genetik di Indonesia berkisar 1-2% dari jumlah penduduk (Soeryoko, 2011).

2. Faktor non genetik

Faktor penyebab terjadinya penyakit diabetes mellitus selain faktor keturunan (faktor non genetik) adalah sebagai berikut:

a. Bahan beracun

Bahan beracun yang masuk ke dalam tubuh dapat menyumbang terjadinya kerusakan sel beta pankreas. Sel beta pankreas merupakan tempat produksi insulin. Bahan beracun tersebut bisa berasal dari bahan kimia maupun nabati yang ada pada makan maupun minuman yang bisa menyebabkan kerusakan pada sel beta pankreas. Contoh bahan nabati yang mempunyai bahan beracun adalah singkong. Singkong mengandung asam sianida yang dapat merusak pankreas (Soeryoko, 2011).

b. Virus dan bakteri

Beberapa virus yang diduga dapat menyebabkan terjadinya penyakit diabetes mellitus adalah seperti virus *Encephalomyocarditis* (EMC), virus *mumps* dan virus *pye hepatitis*. Virus tersebut dapat menyebabkan infeksi pada sel beta pankreas sekaligus dapat melakukan perusakan pada sel beta pankreas (Soeryoko, 2011).

3. Nutrisi

Makanan dan minuman sangat erat hubungannya dengan diabetes mellitus. Kelebihan makanan dan minuman yang mengandung gula dan protein akan menyebabkan obesitas (kegemukan). Obesitas merupakan faktor resiko terjadinya diabetes melitus. Pada kondisi kelebihan nutrisi, insulin akan bekerja terus untuk memecah gula menjadi energi. Jika kelebihan nutrisi berlangsung lama maka akan memperburuk kerja pankreas. Selain kelebihan makanan, kekurangan makanan dapat menyebabkan terjadinya diabetes mellitus. Dengan demikian diabetes melitus dapat terjadi dari pola makan yang salah. Berdasarkan pola makan yang salah tersebut maka lahir tiga jenis diabetes melitus (Soeryoko, 2011), yaitu:

- a. Pola makan banyak kalori rendah protein. Contohnya seperti orang yang makan dengan makanan yang nasinya banyak tetapi lauknya sedikit.
- b. Pola makan modern diikuti sedikit gerak.
- c. Pola makan kurang gizi.

4. Klasifikasi Diabetes Melitus

a. Diabetes Melitus Tipe I

Pada Diabetes tipe I terdapat ketidakmampuan untuk menghasilkan insulin karena sel-sel beta pankreas telah dihancurkan oleh proses

autoimun. Hiperglikemia-puasa terjadi akibat produk glukosa yang tidak terukur oleh hati (FKUI, 2011).

Dalam keadaan normal insulin mengendalikan glikogenolisis (pemecahan glukosa yang disimpan) dan glukoneogenesis (pembentukan glukosa baru dari asam-asam amino serta substansi lain), namun pada penderita defisiensi insulin, proses ini akan terjadi tanpa hambatan dan lebih lanjut turut menimbulkan hiperglikemia. Pemberian insulin bersama dengan cairan elektrolit sesuai kebutuhan akan memperbaiki dengan cepat kelainan metabolik dan mengatasi dengan cepat kelainan metabolik tersebut dan mengatasi gejala hiperglikemia serta ketoasidosis (Suyono, 2007).

b. Diabetes Melitus Tipe II

Pada diabetes tipe II terdapat masalah utama yang berhubungan dengan insulin, yaitu resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin. Normalnya insulin akan terikat dengan reseptor khusus pada permukaan sel. Sebagai akibat terikatnya insulin dengan reseptor tersebut, terjadi suatu rangkaian reaksi dalam metabolisme glukosa di dalam sel. Reaksi insulin pada diabetes tipe II disertai dengan penurunan reaksi intrasel. Dengan demikian insulin menjadi tidak efektif untuk menstimulasi pengambilan glukosa oleh jaringan. Penanganan primer diabetes tipe II adalah dengan menurunkan berat

badan, karena resistensi insulin berkaitan dengan obesitas (Katzung, 2006).

c. Diabetes Melitus Tipe Lain

Selain pengelompokan dua tipe utama dari diabetes melitus yang ada di atas, WHO juga menyebutkan 3 kelompok diabetes lain yaitu Diabetes Tipe Lain, Toleransi Glukosa Terganggu atau *Impaired Glucose Tolerance (IGT)* dan Diabetes Melitus Gestasional atau Gestational Diabetes Melitus (GDM). Berdasarkan klasifikasi di atas, klasifikasi diabetes melitus selain dari dua tipe utama, dapat kita lihat dalam tabel berikut ini (DEPKES RI, 2005):

Table 1, Pengelompokan Diabetes Mellitus Tipe Lain Berdasarkan Etiologinya (DEPKES, 2005)

| No | Diabetes mellitus tipe lain |
|----|---|
| 1 | <p>A. Defek genetik fungsi sel β:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kromosom 12, HNF-1 α (sebelumnya disebut MODY 3) • Kromosom 7, glukokinase (sebelumnya disebut MODY 2) • Kromosom 20, HNF-4 α (sebelumnya disebut MODY 1) • DNA mitokondria <p>B. Defek genetic kerja insulin</p> <p>C. Penyakit eksokrin pancreas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pancreatitis • Trauma/pankreatektomi • Neoplasma • <i>Cystic Fibrosis</i> • Hemokromatosis • Pankreatopati fibro kalkulus <p>D. Endokrinopati:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Akromegali |

-
- 2. Sindrom *Cushing*
 - 3. Feokromositoma
 - 4. Hipertiroidisme
 - E. Diabetes karena obat/zat kimia: Glukokortikoid, hormone tiroid, asam nikotinat, pentamidin, vacor, tiazid, dilatin, interferon
 - F. Diabetes karena infeksi
 - G. Diabetes imunologi (jarang terjadi)
 - H. Sindroma genetik lain: Sindroma *Down*, *Klinefelter*, *Turner*, *Huntington*, *Chorea*, *Prader willi*
- 2 Pra-diabetes:
- a. IFG (*Impaired Fasting Glucose*) = GPT (Glukosa Puasa Terganggu)
 - b. IGT (*Impaired Glucose Tolerance*) = TGT (Toleransi Glukosa Terganggu)
-

5. Patofisiologi

Di dalam saluran pencernaan, makanan dapat diubah menjadi bahan dasar dari makanan itu seperti karbohidrat diubah menjadi glukosa, protein menjadi asam amino, dan lemak menjadi asam lemak. Ketiga zat tersebut akan diserap oleh usus dan masuk ke dalam pembuluh darah serta diedarkan langsung ke seluruh tubuh yang akan digunakan oleh sel-sel tubuh. Di dalam sel tubuh, zat makanan terutama glukosa dibakar melalui proses kimia yang disebut dengan proses metabolisme. Insulin sangat berperan dalam proses metabolisme karena insulin bertugas memasukkan glukosa ke dalam sel. Insulin merupakan hormone yang dihasilkan oleh sel β pancreas. Bila insulin tidak ada, maka glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel, akibatnya glukosa akan tetap berada dalam pembuluh darah sehingga kadar glukosa dalam darah akan meningkat (Suyono, 2007).

Pengaturan glukosa darah, konsentrasi glukosa darah normal sebesar 0,6-1,0 g/l. Penyimpangan dari kadar normal misalnya akibat perubahan kecepatan oksidasi glukosa, yang dapat naik beberapa kali pada waktu melakukan kerja, diatur kembali dengan cepat melalui pengaturan oleh hormon. Sebaliknya pada pemberian makanan dengan kadar karbohidrat tinggi terjadi kenaikan sementara dari kadar gula darah (hiperglikemia). Pada keadaan tersebut, pembebasan insulin akan diperbanyak dalam darah. Pada keadaan tertentu, kadar glukosa naik akibat dari pengaruh glukagon dan adrenalin melalui proses pembebasan glukosa dari cadangan. Kortisol juga menaikkan konsentrasi gula darah melalui proses glukoneogenesis protein dan penghambatan oksidasi glukosa. Pembebasan glukagon, adrenalin, dan somatotropin terjadi dibawah kontrol hipotalamus. Terlibatnya proses pengaturan ini tidak dapat ditunjukkan untuk kortisol (Mutschler, 2003).

Dalam kasus DM tipe I, pankreas tidak bisa memproduksi insulin karena hal ini disebabkan oleh reaksi autoimun yang disebabkan adanya perusakan pada sel β insulitis. Ini menyebabkan timbulnya antibodi terhadap sel beta yang disebut ICA (*Islet Cell Antibody*). Reaksi antigen (sel beta) dengan antibodi (ICA) yang ditimbulkannya menyebabkan hancurnya sel beta. Insulitis dapat disebabkan oleh virus seperti virus coxsackie, rubella, CMV, herpes dan lain-lain. Sel yang diserang oleh virus tersebut hanyalah sel beta, sedangkan sel alfa dan delta tetap utuh (Suyono, 2007).

Pada DM tipe 2 jumlah insulin normal, tetapi jumlah reseptor insulin yang terdapat pada permukaan sel yang berkurang. Reseptor insulin ini dapat diibaratkan sebagai lubang kunci pintu masuk ke dalam sel. Pada keadaan ini jumlah lubang kuncinya yang kurang, sehingga meskipun anak kuncinya (insulin) banyak, tetapi karena lubang kuncinya (reseptor) kurang, maka glukosa yang masuk ke dalam sel akan sedikit, sehingga sel akan kekurangan bahan bakar (glukosa) dan glukosa di dalam darah meningkat. Dengan demikian kadar glukosa dalam darah tetap meningkat serta kadar insulin di dalam darah tinggi atau normal. Keadaan ini disebut dengan resistensi insulin (Suyono, 2007):

6. Gejala klinis

Diabetes mellitus sering disebut sebagai *the great imitator*, karena penyakit ini dapat mengenai semua organ tubuh dan menimbulkan berbagai macam keluhan. Gejala yang ditimbulkan juga sangat bervariasi. Gejala tipikal yang sering dirasakan penderita diabetes antara lain poliuria (sering buang air kecil), polidipsia (sering haus), dan polifagia (banyak makan/mudah lapar). Selain itu sering pula muncul keluhan penglihatan kabur, koordinasi gerak anggota tubuh terganggu, kesemutan pada tangan atau kaki, timbul gatal-gatal yang seringkali sangat mengganggu (*pruritus*), dan berat badan menurun tanpa sebab yang jelas (DEPKES, 2005).

7. Komplikasi diabetes mellitus

Komplikasi pada pasien yang menderita diabetes mellitus yang dibahas adalah komplikasi yang bersifat kronis karena komplikasi akut selain sudah jarang tetapi penanganannya yang relatif cukup mudah asal fasilitas cukup memadai. Komplikasi kronik merupakan komplikasi yang sangat sukar ditangani karena berjalan pelan-pelan tapi pasti. Biasanya, para penderita DM sulit mengenali tanda dan gejala dari komplikasi penyakit yang dideritanya. Komplikasi yang sering timbul pada pasien diabetes mellitus adalah sebahai berikut (Slamet, 2005):

Table 2. Komplikasi Diabetes di RS Dr. Ciptomangunkusumo Tahun 1971 dan 1988.

| No | Komplikasi | 1967-71 % | 1988 % |
|----|----------------------|--------------|-----------|
| 1 | Retinopati | 10 | 27.1 |
| 2 | Neuropati | 50 | 68.2 |
| 3 | Nefropati | 25 | 31.6 |
| 4 | Hipertensi | 23 | 39.9 |
| 5 | PJK | - | 23.7 |
| 6 | CVD | - | 2.3 |
| 7 | Hiperkolestrolemia | - | 26.9 |
| 8 | Hipertrigliseridemia | - | 42.4 |
| 9 | Gangren/ulkus | 14 | 3.9 |
| 10 | TBC Paru53 | 15 | 20.9 |
| 11 | Infeksi sal. Kemih | 15 | 20.5 |
| | Ketoasidoses | 2.6 | 0.9 |

Selain komplikasi yang disebutkan di atas, terdapat juga tiga jenis komplikasi makrovaskular yang umum berkembang pada penderita diabetes adalah penyakit jantung koroner (*coronary heart disease* = CAD), penyakit

pembuluh darah otak, dan penyakit pembuluh darah perifer (*peripheral vascular disease* = PVD). Walaupun komplikasi makrovaskular dapat juga terjadi pada DM tipe 1, namun yang lebih sering merasakan komplikasi makrovaskular ini adalah penderita DM tipe 2 yang umumnya menderita hipertensi, dislipidemia dan atau kegemukan. Kombinasi dari penyakit-penyakit komplikasi makrovaskular dikenal dengan berbagai nama, antara lain *Syndrome X*, *Cardiac Dysmetabolic Syndrome*, *Hyperinsulinemic Syndrome*, atau *Insulin Resistance Syndrome* (DEPKES, 2005).

8. Kriteria diagnostik

Diagnosis DM harus didasarkan atas pemeriksaan kadar glukosa darah. Dalam menentukan diagnosis DM harus diperhatikan asal bahan darah yang diambil dan cara pemeriksaan yang dipakai. Untuk diagnosis, pemeriksaan yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa dengan cara enzimatik dan bahan darah plasma. Walaupun demikian sesuai dengan kondisi setempat dapat juga dipakai bahan darah utuh (*whole blood*), vena maupun kapiler dengan memperhatikan angka-angka kriteria diagnostik yang berbeda sesuai pembukaan oleh WHO. Untuk pemantauan hasil pengobatan dapat diperiksa glukosa darah kapiler (Sudoyo, dkk., 2007).

Pemeriksaan penyaring dapat dilakukan melalui pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu atau kadar glukosa darah puasa, kemudian dapat diikuti dengan tes toleransi glukosa oral (TTGO) standar (Sudoyo, dkk., 2007).

Table 3. Kadar Glukosa Darah Sewaktu dan Puasa sebagai penyangin dan Diagnosis DM

| | | Bukan DM | Belum pasti DM | DM |
|-------------------------------------|---------------|----------|----------------|------|
| Kadar glukosa darah sewaktu (mg/dl) | Plasma vena | <110 | 110-199 | ≥200 |
| | darah kapiler | <90 | 90-199 | ≥200 |
| Kadar glukosa darah puasa (mg/dl) | Plasma vena | <110 | 110-125 | ≥126 |
| | darah kapiler | <90 | 90-109 | ≥110 |

Untuk diagnosis dan klasifikasi ada indeks tambahan yang di bagi atas 2 bagian :

- a) Indeks penentuan derajat kerusakan sel beta.

Hal ini dapat dinilai dengan pemeriksaan kadar insulin, pro-insulin, dan sekresi peptide penghubung (*C-peptide*).

- b) Indeks proses Diabetogenik

Untuk penilaian proses diabetogenik pada saat ini telah dilakukan penentuan tipe dan sub-tipe HLA; adanya tipe dan titer antibody dalam sirkulasi yang ditunjukkan pada pulau-pulau Langerhans (*islet cell antibodies*); anti GAD (*Glutamic Acid Decarboxylase*) dan sel endokrin lainnya adanya cell-mediated immunity terhadap pancreas, ditemukannya susunan DNA spesifik pada genoma manusia dan ditemukannya penyakit lain pada pancreas dan penyakit endokrin lainnya.

9. Penata laksanaan

Tujuan utama penatalaksanaan DM adalah adanya keseimbangan antara diet, aktifitas dan pengobatan bersama untuk mengontrol pasien serta melibatkan pendidikan keluarga. ini merupakan komponen penting untuk mengontrol DM secara efektif (Rifki, 2005).

Ada empat komponen dalam penatalaksanaan Diabetes :

a. Diet

Diet dan pengendalian berat badan merupakan dasar dari penatalaksanaan Diabetes. Bagi pasien-pasien yang obesitas (khususnya pasien diabetes tipe II), penurunan berat badan merupakan kunci penanganan diabetes. Secara umum penurunan berat badan bagi individu obesitas menjadi faktor utama untuk mencegah timbulnya penyakit diabetes.

Tujuan diet DM adalah membantu pasien memperbaiki kebiasaan makan dan olah raga untuk mendapatkan kontrol metabolic yang lebih baik (Almatsier, 2004).

Tabel 4. Jenis Diet DM Menurut Kandungan Energy, Protein, Lemak dan Karbohidrat

| No | Jenis diet | Energy Kkal | Protein G | Lemak G | Karbohidrat G |
|----|------------|-------------|-----------|---------|---------------|
| 1 | I | 1100 | 43 | 30 | 172 |
| 2 | II | 1300 | 45 | 35 | 192 |
| 3 | III | 1500 | 51,5 | 36,5 | 235 |
| 4 | IV | 1700 | 55,5 | 36,5 | 275 |
| 5 | V | 1900 | 60 | 48 | 299 |
| 6 | VI | 2100 | 62 | 53 | 319 |

| No | Jenis diet | Energi Kkal | Protein G | Lemak G | Karbohidrat G |
|----|------------|-------------|-----------|---------|---------------|
| 7 | VII | 2300 | 73 | 59 | 369 |
| 8 | VIII | 2500 | 80 | 60 | 396 |

b. Latihan

Latihan sangat penting dalam penatalaksanaan diabetes karena efeknya dapat menurunkan kadar glukosa darah dan mengurangi faktor resiko kardiovaskuler. Sirkulasi darah dan tonus otot juga diperbaiki dengan berolahraga. Latihan juga dapat mengubah kadar lemak darah yaitu, meningkatkan kadar HDL-kolesterol dan menurunkan kadar kolesterol total serta trigliserida. Penderita diabetes dengan kadar glukosa darah lebih dari 250 mg/dl (14 mmol/L) dan menunjukkan adanya keton dalam urin tidak boleh melakukan latihan sebelum pemeriksaan keton urin memperlihatkan hasil negative dan kadar glukosa darah telah mendekati normal. Latihan dengan kadar glukosa yang tinggi akan meningkatkan sekresi glucagon, *growth hormone* dan katekolamin. Peningkatan hormone ini membuat hati melepas lebih banyak glukosa sehingga terjadi kenaikan kadar glukosa darah (FKUI, 2011).

c. Pemantauan Glukosa Darah

Untuk mengathui tingkat keberhasilan terapi yang telah digunakan maka perlu sebuah proses yaitu pemantauan kadar glukosa darah.

Pemantauan ini dilaksanakan berdasarkan salah satu dari tujuan penatalaksanaan yang harus dicapai yaitu menjaga agar kadar glukosa darah plasma kisaran normal (DEPKES, 2005). *The American Diabetes Association (ADA)* merekomendasikan beberapa parameter yang dapat digunakan untuk menilai keberhasilan penatalaksanaan diabetes dapat dilihat pada table berikut:

Table 5. Target Penatalaksanaan Diabetes Mellitus

| No | Parameter | Kadar ideal yang diharapkan |
|----|--|-----------------------------|
| 1 | Kadar glukosa darah puasa | 80-120 mg/dl |
| 2 | Kadar glukosa plasma puasa | 90-130 mg/dl |
| 3 | Kadar glukosa darah saat tidur (<i>Bedtime blood glucose</i>) | 100-140 mg/dl |
| 4 | Kadar glukosa plasma saat tidur (<i>Bedtime plasma glucose</i>) | 110-150 mg/dl |
| 5 | Kadar insulin | <7% |
| 6 | Kadar HbA 1c | <7 mg/dl |
| 7 | Kadar kolesterol HDL | >45 mg/dl (pria) |
| 8 | Kadar kolestrol HDL | >55 mg/dl (wanita) |
| 9 | Kadar trigliserida | <200 mg/dl |
| 10 | Tekanan darah | <130/80 mmHg |

Sedangkan untuk mengetahui kriteria pengendalian diabetes mellitus angka kisaran kadar glukosa darah dapat dilihat pada table berikut (Iwanda dkk, 2010).

Table 6. Kriteria pengendalian Diabetes Mellitus (PERSADIA dan PERKENI)

| Pemeriksaan | Kriteria Pengendalian | | |
|-----------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|
| | Terkendali Baik | Terkendali Sedang | Kurang Terkendali |
| Glukosa Puasa (mg/dl) | 80-109 | 110-139 | >140 |
| Glukosa 2 jam (mg/dl) | 110-159 | 160-199 | >200 |

d. Terapi (jika diperlukan)

Modalitas yang ada pada penatalaksanaan diabetes mellitus terdiri dari; terapi non farmakologi yang meliputi gaya hidup dengan pengaturan pola makan yang dikenal sebagai terapi gizi medis, meningkatkan aktivitas jasmani dan edukasi berbagai masalah yang berkaitan dengan penyakit diabetes yang dilakukan secara terus menerus, kedua terapi farmakologis, yang meliputi pemberian obat anti diabetes oral dan injeksi insulin (DEPKES, 2005).

1. Terapi Farmakologi

Terapi farmakologi meliputi terapi pemberian insulin dan terapi pemberian obat antidiabetes oral

a. Insulin

Pemberian terapi insulin biasanya diberikan pada pasien yang menderita diabetes mellitus tipe I atau pada penderita diabetes mellitus tipe II yang tidak berhasil menggunakan obat antidiabetik oral. Sediaan insulin saat ini tersedia dalam bentuk obat suntik yang umumnya dikemas dalam bentuk vial. Kecuali dinyatakan lain, penyuntikan dilakukan subkutan (di bawah kulit). Selain dalam bentuk obat suntik. Saat ini juga tersedia insulin dalam bentuk pompa (insulin pump) atau *jet injector*, sebuah alat yang menyemprotkan larutan insulin ke dalam kulit (DEPKES,

2005). Keterangan dan contoh sediaan insulin dapat dilihat pada table berikut (IONI, 2000 *cit.* DEPKES, 2005).

Tabel 7. Table Penggolongan Sediaan Insulin Berdasarkan Mula dan Masa Kerja.

| No | Jenis Sediaan Insulin | Mulai Kerja (jam) | Puncak Kerja (jam) | Masa Kerja (jam) |
|----|--|-------------------|--------------------|------------------|
| 1 | Masa kerja singkat (Short acting/insulin), disebut juga insulin regular. | 0,5 | 1-4 | 6-8 |
| 2 | Masa kerja sedang. | 1-2 | 6-12 | 18-24 |
| 3 | Masa kerja sedang dengan mulai kerja cepat. | 0,5 | 4-15 | 18-24 |
| 4 | Masa kerja panjang | 4-6 | 14-20 | 24-36 |

b. Obat Antidiabetes Oral

Obat antidiabetes oral ditujukan pada penderita diabetes mellitus tipe II. Pemilihan jenis obat harus mempertimbangkan tingkat keparahan penderita. Secara garis besar obat antidiabetes oral dibedakan menjadi tiga (Depkes, 2005) antara lain:

1. Obat-obat yang meningkatkan sekresi insulin, meliputi obat hipoglikemik oral golongan *sulfonilurea* dan *glinida* (*meglitinida* dan turunan *fenilalanin*).
2. *Sensitizer* insulin (obat-obat yang dapat meningkatkan sensitifitas sel terhadap insulin), meliputi golongan

biguanida dan *tiazolidindion*, yang dapat membantu tubuh untuk memanfaatkan insulin secara lebih efektif.

3. Inhibitor katabolisme karbohidrat, antara lain: inhibitor *α -glukosidase* yang bekerja menghambat absorpsi glukosa dan umum digunakan untuk mengendalikan hiperglikemia post-prandial (*post-meal hyperglycemia*).

2. Terapi nonfarmakologi

Selain terapi farmakologi, para penderita diabetes banyak juga mengonsumsi bahan-bahan herbal sebagai tambahan terapi bagi mereka, diantaranya adalah mengonsumsi tanaman alpukat. Khasiat tumbuhan ini diantaranya untuk mengobati sariawan, sebagai pelembab, kencing batu, darah tinggi, nyeri syaraf, nyeri lambung, saluran nafas membengkak, menstruasi tidak teratur, sakit gigi, menurunkan kadar gula darah dan digunakan sebagai terapi diabetes mellitus (Nurrasid, 1999 *cit* Zuhrotun, 2007):

B. Regulasi Glukosa Darah

Glukosa mempunyai rumus kimia ($C_6H_{12}O_6$), dan glukosa merupakan karbohidrat yang paling penting dalam biokimia mamalia, karena hampir semua karbohidrat dalam makanan akan dikonversi menjadi glukosa untuk metabolisme selanjutnya. Pada keadaan setelah penyerapan makanan, kadar glukosa darah pada manusia berkisar antara 4,5-5,5 mmol/L. Setelah ingesti makan yang mengandung karbohidrat, kadar tersebut dapat naik hingga 6,5-7,5 mmol/L. Disaat puasa,

kadar glukosa darah akan turun menjadi sekitar 3,3-3,9 mmol/L. Karbohidrat di dalam makanan yang dicerna secara aktif mengandung residu glukosa, galaktosa, dan fruktosa yang akan dilepas di intestinum. Zat-zat ini lalu diangkut ke hati lewat vena porta hati (Murray *et al.*, 2002).

Proses mempertahankan kadar glukosa yang stabil di dalam darah merupakan mekanisme homeostatis yang diatur paling halus dan menjadi salah satu mekanisme dalam hati, jaringan ekstra hepatic, serta beberapa hormon turut mengambil bagian. Dalam proses ini hormon yang paling berperan adalah insulin dan *glucagon*. Insulin merupakan hormone yang dihasilkan oleh sel-sel β pada pulau-pulau Langerhans pankreas sebagai reaksi langsung terhadap keadaan hiperglikemik. Sedangkan glukagon merupakan hormon yang dihasilkan oleh sel-sel α pada pulau-pulau Langerhans pancreas. Sekresi hormon ini dirangsang oleh keadaan hipoglikemia (Murray *et al.*, 2002).

C. Antidiabetik oral

Obat-obat hipoglikemik oral dapat dibagi menjadi 3 golongan, yaitu: Obat-obat yang meningkatkan sekresi insulin, meliputi obat hipoglikemik oral golongan *sulfonilurea* dan *glinida* (*meglitinida* dan *turunan fenilalanin*). *Sensitizer insulin* (obat-obat yang dapat meningkatkan sensitifitas sel terhadap insulin), meliputi obat-obat hipoglikemik golongan *biguanida* dan *tiazolidindion*, yang dapat membantu tubuh untuk memanfaatkan insulin secara lebih efektif. Dan yang terakhir adalah *Inhibitor katabolisme karbohidrat*, antara lain *inhibitor α -glukosidase* yang bekerja menghambat absorpsi glukosa dan umum digunakan

untuk mengendalikan hiperglikemia *post-prandial* (*post-meal hyperglycemia*).

Disebut juga "*starch-blocker*" (DEPKES, 2005).

Table 8. Penggolongan Obat Hipoglikemik Oral atau Antidiabetik Oral (DEPKES, 2005).

| Golongan | Contoh Senyawa | Mekanisme Kerja |
|---------------------------------|---|--|
| Sulfonilurea | Gliburida/Glibenklamida Glipizida Glikazida Glimepirida Glikuidon | Merangsang sekresi insulin di kelenjar pankreas, sehingga hanya efektif pada penderita diabetes yang sel-sel β pankreasnya masih berfungsi dengan baik |
| Meglitinida | Repaglinide | Merangsang sekresi insulin di kelenjar pankreas |
| Turunan Fenilalanin | Nateglinide | Meningkatkan kecepatan sintesis insulin oleh pankreas |
| Biguanida | Metformin | Bekerja langsung pada hati (hepar), menurunkan produksi glukosa hati. Tidak merangsang sekresi insulin oleh kelenjar pankreas. |
| Tiazolidindion | Rosiglitazone Troglitazone Pioglitazone | Meningkatkan kepekaan tubuh terhadap insulin. Berikatan dengan PPAR γ (peroxisome proliferasi aktivasi reseptor-gamma) di otot, jaringan lemak, dan hati untuk menurunkan resistensi insulin |
| Inhibitor α -glukosidase | Acarbose Miglitol | Menghambat kerja enzim-enzim pencernaan yang mencerna karbohidrat, sehingga memperlambat absorpsi glukosa ke dalam darah |

D. Tanaman Obat

Karakteristik Buah alpokat adalah sebagai berikut:

a. Nama Alpokat

Buah alpokat mempunyai berbagai nama tergantung daerahnya, nama-nama tersebut antarlain:

Nama Daerah Jawa : apuket

Nama Daerah Melayu : apokat, alpokat

Sedangkan dalam bahasa latin, buah alpokat bernama (*Persea Americana Mill*)

b. Jenis Tanaman

Klasifikasi tanaman alpukat dapat dilihat sebagai berikut;

Divisi : *Spermatophyta*

Anak Divisi : *Angiospermae*

Kelas : *Dicotyledoneae*

Bangsa : *Ranales*

Family : *Lauraceae*

Marga : *Persea*

Varietas : *Persea americana Mill*

c. Ciri fisik tanaman

Alpokat merupakan buah yang sangat populer bagi penggemar es teller maupun es jus. Buah alpokat bisa dijumpai hampir sepanjang tahun. Dan hasil terbaik, bila ditanam di daerah sejuk berketinggian di atas 750 m dpl.

Buah alpukat berukuran besar kepala tangan orang dewasa. Buah alpukat berwarna hijau, sedangkan daging buah berwarna putih maupun kuning seperti mentega. Tanaman alpukat dapat mencapai tinggi lebih dari 10 meter.

d. Cara berkembang biak dan jenis buah alpukat

Cara perkembangbiakan alpukat dengan cara vegetatif dan generatif. Cara generatif yaitu perkembangbiakan dengan biji. Perkembangbiakan dengan biji merupakan cara perkembangbiakan alpukat yang paling mudah. Sedangkan salah satu cara vegetatif adalah dengan cangkok. Cara cangkok jarang dilakukan oleh para petani dan pemerhati tanaman. Sejauh ini terdapat dua varietas atau dua jenis unggulan buah alpukat yaitu buah alpukat warna hijau bentuk bulat dan buah alpukat warna hijau bentuk lonjong. Sifat-sifat unggul tersebut antara lain produksinya tinggi, toleran terhadap hama dan penyakit, buah seragam berbentuk oval dan berukuran sedang, daging buah berkualitas baik dan tidak berserat, berbiji kecil melekat pada rongga biji, serta kulit buahnya licin. Varietas lainnya merupakan varietas kelompok plasma nutfah Instalasi Penelitian dan Pengkajian Teknologi, Tlekung, Malang. Beberapa varietas alpukat yang terdapat di kebun percobaan Tlekung, Malang adalah alpukat merah panjang, merah bundar, *dickson*, *butler*, *winslowson*, *benik*, *puebla*, *furete*, *collinson*, *waldin*, *ganter*, *mexcola*, *duke*, *ryan*, *leucadia*, *queen* dan *edranol* (Sihotang, 2010).

e. Kandungan kimia

Daun alpukat mengandung *flavonoid, tanin katekat, kuinon, saponin, dan steroid/triterpenoid* (Maryati dkk, 2007). Kandungan biji buah alpukat adalah *alkaloid, tanin, triterpen, dan kuinon*. Kandungan kimia buah alpukat adalah *saponin, alkaloid, tanin dan flavanoid* (Nurrasid, 1999 *cit* Zuhrotun, 2007). Berikut ini adalah table untuk mengetahui kandungan biji buah alpukat.

Table 9. Hasil Skrining Fitokimia Simplisia dan Ekstrak etanol Biji Buah Alpukat bentuk Bulat (Zuhrotun, 2007)

| Pengujian | Hasil | |
|-----------------------------------|-----------|---------|
| | Simplisia | Ekstrak |
| Alkaloid | - | - |
| Senyawa Polifenol | + | + |
| Flavonoid | + | + |
| Steroid | + | + |
| Triterpenoid | - | - |
| Kuinon | + | + |
| Saponin | - | + |
| Tanin | + | + |
| Monoterpenoid dan Seskuiterpenoid | + | + |

Keterangan :
 Terdeteksi : +
 Tidak Terdeteksi : -

E. Alokasan

Untuk membuat suatu keadaan diabetes mellitus pada hewan percobaan, dapat dilakukan dengan cara pankreatomi dan cara kimia. Zat-zat kimia yang diberiakan sebagai induktor (*diabetogen*) pada umumnya diberikan secara parenteral. Jenis hewan percobaan yang digunakan meliputi meneit, tikus, kelinei dan anjing

(Nugrahani, 2008). Pada penelitian ini hewan percobaan yang digunakan adalah tikus putih dan *diabetogen* yang digunakan adalah aloksan.

Aloksan ($C_4H_2N_2O_4$) adalah suatu substrat yang secara struktural adalah *derivate pirimidin sederhana*. Nama aloksan diperoleh dari penggabungan kata *allantoin* dan *oksalurea* (asam oksalurik). Nama lain dari aloksan adalah *2,4,5,6-tetraoxypirimidin; 2,4,5,6-primidinetetron; 1,3-Diazinan-2,4,5,6-tetron (IUPAC) dan asam Mesoxalylurea 5-oxobarbiturat*. Aloksan murni diperoleh dari oksidasi asam urat oleh asam nitrat. Aloksan adalah senyawa kimia tidak stabil dan senyawa hidrofilik. Waktu paruh aloksan pada pH 7,4 dan suhu $37^{\circ}C$ adalah 1,5 menit (Yuriska, 2009).

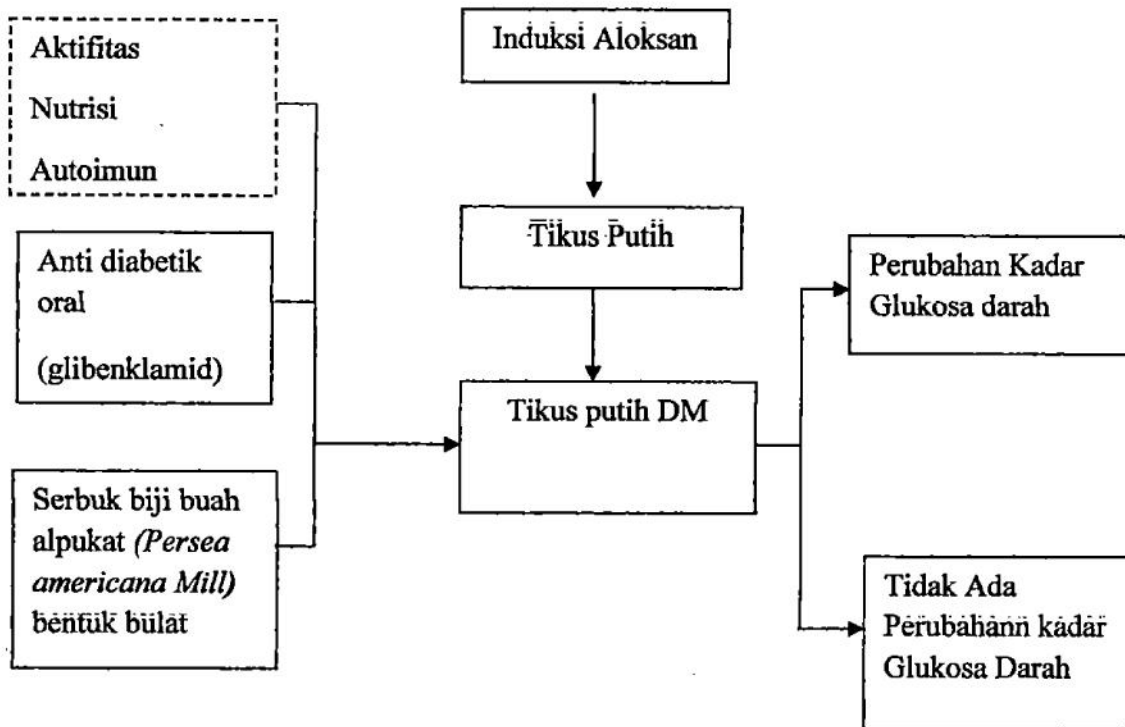
Pemberian aloksan adalah cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada binatang percobaan. Aloksan dapat diberikan secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan pada binatang percobaan. Aloksan bersifat toksik selektif terhadap sel beta pankreas yang memproduksi insulin karena terakumulasinya aloksan secara khusus melalui transporter glukosa yaitu GLUT2. Efek diabetogeniknya bersifat antagonis terhadap glutathion yang bereaksi dengan gugus SH. Aloksan bereaksi dengan merusak substansi esensial di dalam sel beta pankreas sehingga menyebabkan berkurangnya granula-granula pembawa insulin di dalam sel beta pankreas. Aksi sitotoksik aloksan dimediasi oleh radikal bebas. Aksi toksik aloksan pada sel beta diinisiasi oleh radikal bebas yang dibentuk oleh reaksi redoks (reaksi yang terjadi akibat adanya perpindahan elektron secara simultan dari satu atom ke atom yang

lainnya). Aloksan dan produk reduksinya, asam dialurik, membentuk siklus redoks dengan formasi radikal superoksida. Radikal ini mengalami dismutasi menjadi hydrogen peroksida. Radikal hidroksil dengan kereaktifan yang tinggi dibentuk oleh reaksi Fenton. Aksi radikal bebas dengan rangsangan tinggi meningkatkan konsentrasi kalsium sitosol yg menyebabkan destruksi cepat sel beta. Keluarnya ion kalsium dari mitokondria mengakibatkan homeostasis yang merupakan awal dari matinya sel (Yuriska, 2009).

Prinsip dari metode penelitian ini yaitu dengan cara induksi diabetes yang dilakukan pada tikus putih dengan cara diinjeksikan aloksan monohidrat sebanyak 150 mg/ kgBB. Penyuntikan dilakukan secara intraperitoneal pada tikus putih. Pemeriksaan aktifitas hiperglikemia dilakukan setelah 2x24 jam setelah induksi aloksan (Setiawan dkk, 2006).

F. Kerangka Konsep

Berikut ini adalah gambar 1. yang menggambarkan bagan kerangka konsep penelitian



Keterangan :

□ : yang diukur

□ : yang tidak diukur

Gambar 1. Kerangka konsep penelitian

G. Hipotesis

Berdasarkan tinjauan pustaka yang telah dibuat maka, dapat dilampirkan hipotesa:

1. Hipotesa alternatif (H_a): ada pengaruh pemberian serbuk biji alpukat (*Persea Americana Mill*) terhadap perubahan kadar glukosa darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) diinduksi aloksan.
2. Hipotesa nol (H_0): tidak ada pengaruh pemberian serbuk biji alpukat (*Persea Americana Mill*) terhadap perubahan kadar glukosa darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) diinduksi aloksan.