

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus

1. Definisi

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik yang disebabkan adanya gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang diakibatkan oleh penurunan sekresi insulin atau penurunan sensitifitas insulin, atau keduanya (Elin dkk, 2008). Keadaan ini dapat ditandai dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah secara signifikan yang berakibat pada keadaan dehidrasi, kerusakan jaringan, kehilangan protein tubuh dan peningkatan penggunaan lemak (Guyton & Hall, 2007).

Peningkatan glukosa secara abnormal di dalam darah disebut juga hiperglikemik (Dorland, 2005). Glukosa dibentuk di hati dari makanan yang dikonsumsi, kemudian tubuh berkompensasi dengan pengeluaran insulin dari pankreas untuk mengendalikan produksi glukosa dan kemudian menyimpannya. Pada individu dengan diabetes proses pengendalian dan penyimpanan glukosa tidak berjalan dengan semestinya, hal ini dikarenakan adanya resistensi atau inefisiensi insulin. Keadaan resistensi insulin mempunyai karakteristik yang berbeda dengan inefisiensi insulin, resistensi berhubungan terhadap sensitifitas deteksi sedangkan inefisiensi lebih kepada jumlah produksi insulin yang biasanya berkaitan dengan gangguan pada pankreas (Smeltzer & Bare, 2002).

2. Diagnosis Diabetes Melitus

Diagnosis diabetes melitus (DM) harus didasarkan atas pemeriksaan kadar gula darah (glukosa darah). Penentuan diagnosis diabetes melitus harus memperhatikan asal bahan darah yang diambil dan cara pemeriksaan yang dipakai. Pemeriksaan yang dianjurkan untuk menegakkan diagnosis adalah pemeriksaan glukosa dengan cara enzimatik dengan bahan darah plasma vena. Walaupun demikian sesuai dengan kondisi setempat dapat juga dipakai bahan darah utuh (*whole blood*), vena ataupun kapiler dengan memperhatikan angka-angka kriteria diagnosis yang berbeda sesuai pembakuan oleh WHO. Untuk pemantauan hasil pengobatan dapat diperiksa glukosa darah kapiler (Gustaviani, 2007).

Kriteria diagnosis DM adalah kadar glukosa puasa ≥ 126 mg/dL atau pada dua jam setelah makan ≥ 200 mg/dL (Sukandar at al., 2008). Di dalam buku yang lain disebutkan juga kadar glukosa puasa (glukosa darah nuchter) diatas 140 mg/dl atau kadar glukosa sewaktu (glukosa darah random) diatas 200 mg/dl merupakan kriteria diagnosis DM (Smeltzer & Bare, 2002). Ada perbedaan antara uji diagnosis DM dan pemeriksaan penyaring. Uji diagnosis DM dilakukan pada mereka yang menunjukkan gejala atau tanda DM, sedangkan pemeriksaan penyaring bertujuan untuk mengidentifikasi mereka yang tidak bergejala, yang mempunyai resiko DM (Gustaviani, 2007).

Tabel 2.1 Kadar Glukosa Darah Sewaktu dan Puasa Sebagai Patokan Penyaring dan Diagnosis DM (Gustaviani, 2007).

		Bukan DM	Belum Pasti Dm	DM
GDS* (mg/dl)	Plasma vena	< 110	110-119	≥ 200
	Darah kapiler	< 90	90-99	≥ 200
GDP* (mg/dl)	Plasma Vena	< 110	110-125	≥ 126
	Darah kapiler	< 90	90-109	≥ 110

GDS = Kadar glukosa darah sewaktu, GDP = Kadar glukosa darah puasa

3. Klasifikasi

Diabetes melitus merupakan suatu keadaan yang kompleks baik sebab maupun macamnya. Secara klinis terdapat dua macam tipe diabetes (tipe 1 dan tipe 2), namun ada yang berpendapat bahwa diabetes hanya merupakan suatu keadaan defisiensi insulin (Smeltzer & Bare, 2002). Individu yang tidak mampu memproduksi insulin secara total atau hampir total dikatakan sebagai diabetes "*juvenile onset*" atau "*insulin dependent*" atau "*ketosis prone*" karena tanpa insulin dapat terjadi kematian dalam beberapa hari disebabkan ketoasidosis. Pada individu yang lain ada yang "*stable*" atau "*maturity onset*" atau "*non-insulin dependent*". Individu seperti ini hanya menunjukkan defisiensi insulin yang relatif, walaupun banyak diantara mereka mungkin memerlukan suplementasi insulin (*Insulin requiring*), tidak akan terjadi kematian karena ketoasidosis walaupun insulin eksogen dihentikan, bahkan mungkin terdapat kenaikan jumlah insulin secara signifikan bila dibandingkan dengan individu normal, tetapi keadaan ini biasanya

berhubungan dengan obesitas dan atau aktifitas fisik (Gustaviani, 2007).

Tabel dibawah ini adalah klasifikasi DM menurut American Diabetes Association (2005).

Tabel 2.2 Klasifikasi Etiologi Diabetes Melitus

A. Diabetes melitus tipe 1

Destruksi sel beta umumnya menjurus pada keadaan defisiensi insulin absolute.

1. Melalui proses imunologik
2. Idiopatik

B. Diabetes melitus tipe 2

Bervariasi mulai yang predominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai pada defek gangguan sekresi insulin disertai resistensi insulin

C. Diabetes melitus tipe lain

1. Defek genetik fungsi sel beta :
 - a. Kromosom 12, HNF-1 α (dahulu MODY 3)
 - b. Kromosom 7, glukokinase (dahulu MODY 2)
 - c. Kromosom 20, HNF-4 α (dahulu MODY 1)
 - d. Kromosom 13, *insulin promoter factor-1* (IPF-1, dahulu MODY4)
 - e. Kromosom 17, HNF-1 β (dahulu MODY 5)
 - f. Kromosom 2, *Neuro D1* (dahulu MODY 6)
 - g. DNA Mitochondria
 - h. Dan penyebab lain yang belum diketahui.
2. Defek genetik kerja insulin: resistensi insulin tipe A, leprechaunism, sindrom Rabson Mendenhall, diabetes lipoatrofik, dsb.
3. Penyakit Eksokrin Pankreas: pankreatitis, trauma pankreatektomi, neoplasma, fibrosis kistik, hemokromatosis, pankreatopati fibro kalkulus, dsb.
4. Endokrinopati: akromegali, sindrom cushing, feokromositoma, hipertiroidisme somatostatinoma, aldosteronoma, dsb.
5. Karena Obat / Zat kimia: vacor, pentamidin, asam nikotinat, glukokortikoid, hormone tiroid, diazoxid, agonis β adrenergic, tiazid, dilantin, interferon alfa.
6. Infeksi: rubella congenital, CMV, dsb.

Tabel 2.2 Klasifikasi Etiologi Diabetes Melitus (lanjutan).

7. Immunologi (jarang): sindrom “ <i>Stiff-man</i> ”, antibody antireseptor insulin, dsb.
8. Sindrom genetik lain : sindrom Down, sindrom Klinefelter, sindrom Turner, sindrom Wolfram’s, ataksia Friedreich’s, chorea Huntington, sindrom Laurence-Moon-Biedl, distrofi miotonik, porfiria, sindrom Prader Willi, dsb.
9. Diabetes gestasional (kehamilan)

4. Patofisiologi Diabetes melitus tipe 2

Diabetes tipe 2 sering dijumpai daripada diabetes tipe 1 dan secara umum ditemukan sebanyak 90% dari diabetes melitus. Diabetes melitus tipe 2 biasanya terjadi pada orang yang berusia diatas 40 tahun, dan 60% dari pasien obesitas. Pasien bisanya tidak mengalami ketoasidosis tetapi jika dalam keadaan stress bisa saja mengalami ketoasidosis. Diabetes ini juga sering disebut sebagai diabetes onset dewasa, tetapi dijumpai juga kasus yang terjadi pada individu yang berusia muda, sebagian berusia kurang dari 20 tahun (Guyton & Hall, 2007).

Keadaan ini berkaitan terutama dengan peningkatan prevalensi obesitas. Obesitas, resistensi insulin, dan sindrom metabolik biasanya mengawali perkembangan diabetes melitus tipe 2. Berdasarkan beberapa penelitian menunjukkan bahwa jumlah reseptor insulin di otot rangka, hati, dan jaringan adiposa pada orang yang obesitas lebih sedikit daripada jumlah reseptor pada orang dengan berat badan normal. Berlainan dengan diabetes tipe 1, diabetes tipe 2 merupakan upaya kompensasi oleh sel beta pankreas terhadap penurunan sensitifitas jaringan (sel) terhadap efek

metabolisme insulin atau disebut sebagai keadaan *resistensi insulin* (Guyton & Hall, 2007).

Pada dasarnya terdapat dua masalah utama pada diabetes tipe 2 yaitu resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin (Sukandar at al., 2008). Resistensi insulin disebabkan oleh kelainan jaras sinyal yang menghubungkan reseptor yang teraktivasi dengan berbagai efek selular, gangguan sinyal insulin ini disebabkan efek toksik dari akumulasi lipid di jaringan seperti otot rangka dan hati akibat kelebihan berat badan (Guyton & Hall, 2007). Penurunan sensitifitas insulin mengganggu penggunaan dan penyimpanan karbohidrat yang akan meningkatkan kadar glukosa darah dan merangsang peningkatan sekresi insulin sebagai upaya kompensasi (Smeltzer & Bare, 2002).

Pada tahap awal diabetes klinis belum terjadi, sel beta pankreas masih mampu mengatasi hiperglikemik dengan mensekresikan (mengeluarkan) insulin sebanyak mungkin untuk mengkompensasi keadaan tersebut. Sehingga terjadi hiperinsulinemia. Diabetes klinis akan terjadi ketika sel beta mengalami kelelahan, dengan demikian resistensi insulin, sekresi insulin yang kurang, dan kenaikan produksi glukosa di hati menjadi kelainan mendasar pada diabetes tipe 2 (Waspadji, 2007).

Meskipun terjadi gangguan sekresi insulin pada penderita diabetes tipe 2, namun masih terdapat insulin dalam jumlah yang adekuat untuk mencegah pemecahan lemak dan produksi badan keton yang

tipe 2. Meskipun demikian diabetes tipe 2 yang tidak terkontrol dapat menimbulkan masalah akut lainnya yang dinamakan sindrom hiperglikemik hiperosmoler nonketotik (HHNK). Oleh sebab itu hal yang terbaik untuk menangani diabetes tipe 2 adalah dengan terapi diet (Smeltzer & Bare, 2002).

5. Komplikasi Diabetes Melitus

Komplikasi diabetes melitus dapat bersifat akut atau kronis. Komplikasi akut terjadi jika kadar glukosa darah seseorang meningkat atau menurun tajam dalam waktu relatif singkat. Komplikasi kronis biasanya adalah keadaan kelainan pembuluh darah yang akhirnya bisa menyebabkan serangan jantung, ginjal, saraf, dan penyakit berat lainnya (Novitasari, 2012). Komplikasi akut meliputi:

a. Hipoglikemia:

Kadar glukosa darah yang terlalu rendah sampai dibawah 60 mg/100 ml disebut hipoglikemia, ini biasanya terjadi pada penderita diabetes yang diobati dengan suntikan insulin ataupun minum tablet anti diabetes, tapi tidak makan atau makan tetapi sedikit dan olahraganya melebihi biasanya (Atun, 2010).

Tanda dari hipoglikemia muncul apabila glukosa darah kurang dari 50 mg% (2,8 mmol/L), meskipun reaksi hipoglikemia bisa juga didapatkan pada kadar glukosa darah yang lebih tinggi, gangguan fungsi otak sudah dapat terjadi pada kadar glukosa darah 55 mg% (3 mmol/L). Reaksi regulasi non-pankreas terhadap hipoglikemia

dimulai pada kadar glukosa darah 63-65 mg/% (3,5-3,6 mmol/L), oleh sebab itu dalam konteks terapi diabetes diagnosis hipoglikemia ditegakkan bila kadar glukosa plasma ≤ 63 mg%. Tanda klinis dari reaksi hipoglikemia berbeda pada setiap orang, sehingga diperlukan kriteria klinis yang terbagi menjadi hipoglikemia ringan, sedang dan berat (Soemadji, 2007).

Tabel 2.3 Klasifikasi Klinis Hipoglikemia Akut (Soemadji, 2007).

Ringan	Simtomatik, dapat diatasi sendiri, tidak ada gangguan aktivitas sehari-hari yang nyata
Sedang	Simtomatik, dapat diatasi sendiri, menimbulkan aktivitas sehari-hari yang nyata
Berat	Sering (tidak selalu) tidak simtomatik, karena gangguan kognitif pasien tidak dapat mengatasi sendiri <ol style="list-style-type: none"> 1. Membutuhkan pihak ketiga tetapi tidak memerlukan terapi parental 2. Membutuhkan terapi parental (glukagon intramuskular atau glukosa intravena) 3. Disertai dengan koma atau kejang

b. Hiperglikemia:

Hiperglikemia ditandai dengan poliuri, polidipsi, polifagi, kelelahan yang parah (*fatigue*), dan pandangan kabur. Apabila diketahui dengan cepat, hiperglikemia dapat dicegah tidak menjadi parah. Hiperglikemia dapat memperburuk gangguan-gangguan kesehatan seperti gastroparesis, disfungsi ereksi, dan infeksi jamur pada vagina (Dankas, 2005). Secara umum, hiperglikemia

disebabkan karena adanya masukan kalori yang berlebihan, penghentian obat oral maupun suntikan insulin yang didahului stres akut yang mengakibatkan keadaan dimana terjadi peningkatan glukosa darah melebihi 200 mg/100 ml (Atun, 2010).

Hiperglikemia yang berlangsung lama dan terus - menerus dapat berkembang menjadi keadaan metabolisme yang berbahaya, antara lain ketoasidosis diabetik (*Diabetic Ketoacidosis/ DKA*) dan hiper osmolar hiperglikemik non ketotik (HHNK), yang keduanya dapat berakibat fatal dan membawa kematian. Hiperglikemia dapat dicegah dengan kontrol kadar glukosa darah yang ketat (Soewondo, 2007).

c. Ketoasidosis Diabetik (KAD)

KAD merupakan dekompensasi (kekacauan) metabolik, ditandai keadaan hiperglikemia, asidosis dan ketosis. Penyebabnya adalah defisiensi insulin (absolut atau relatif). Diuresis osmotik dapat mengakibatkan dehidrasi berat dan syok pada KAD (Soewondo, 2007). KAD merupakan komplikasi yang dapat menyebabkan kematian, KAD juga dikenal sebagai asidosis diabetik dan koma diabetik, ini disebabkan karena kadar glukosa darah terlalu tinggi sekitar > 600 mg/dl (Atun, 2010).

Penyebab komplikasi ini umumnya adalah infeksi, namun komplikasi ini bisa juga disebabkan akibat lupa memberikan suntikan insulin pada malam yang tidak terkontrol atau stress. Semua itu

menyebabkan defisiensi atau kekurangan insulin akut pada metabolisme lemak, karbohidrat maupun protein. Gejala yang sering muncul adalah *poliuria*, *polidipsia*, dan nafsu makan menurun akibat rasa mual. Selain itu terjadi hipotensi, bahkan syok, kadar glukosa tinggi dan kadar bikarbonat rendah (Novitasari, 2012).

d. Hiperglikemia Hiperosmolar Non Ketosis (HHNK)

Tidak seperti KAD pasien HHNK tidak mengalami ketoasidosis. Ini kemungkinan diakibatkan keterbatasan ketogenesis karena keadaan hiperosmolar, kadar asam lemak bebas yang rendah untuk bisa terjadi ketogenesis, ketersediaan insulin yang cukup untuk menghambat ketogenesis namun tidak cukup untuk mencegah hiperglikemia dan resistensi hati terhadap glukagon (Soewondo, 2007). Gejala dari HHNK adalah adanya dehidrasi yang berat, hipotensi yang menimbulkan syok. Komplikasi ini diartikan sebagai keadaan tanpa penimbunan lemak sehingga pasien tidak menunjukkan pernapasan yang cepat dan dalam (*kusmaul*), pemeriksaan laboratorium menunjukkan kadar glukosa tinggi, pH darah normal, kadar natrium (Na) tinggi dan tidak terdapat ketonemia (Novitasari, 2012).

HHNK dimulai dengan adanya glikosuria yang mengakibatkan kegagalan kemampuan ginjal dalam mengkonsentrasikan urin sehingga akan memperberat derajat kehilangan air, pada keadaan normal ginjal berfungsi mengeliminasi

intravaskular atau penyakit ginjal akan menurunkan laju filtrasi glomerular sehingga kadar glukosa meningkat. Hiperglikemia menimbulkan deuresis osmotik dan menurunnya cairan tubuh (dehidrasi) serta volume sirkulasi, mengakibatkan keadaan hiperosmoler dan hipovolemia. Keadaan tersebut memacu sekresi hormon diuretik yang menimbulkan rasa haus, atau pada keadaan tertentu dapat terjadi koma akibat gangguan elektrolit yang berat terkait dengan hipotensi (Soewondo, 2007).

e. Dehidrasi Seluler

Glukosa tidak dapat dengan mudah berdifusi melewati pori-pori membran sel sehingga terjadi kenaikan tekanan osmotik dalam cairan ekstrasel yang menyebabkan timbulnya perpindahan air secara osmosis keluar dari sel yang berakibat pada dehidrasi seluler. Selain efek dehidrasi sel, keluarnya glukosa melalui urin akan menimbulkan keadaan diuresis osmotik. Diuresis osmotik adalah efek osmotik dari glukosa dalam tubulus ginjal yang sangat mengurangi reabsorpsi cairan tubuh. Efek secara umumnya adalah keadaan kehilangan cairan dalam urin sehingga menyebabkan dehidrasi cairan ekstrasel, selanjutnya menimbulkan dehidrasi kompensatorik cairan intrasel. Secara mudahnya adalah adanya *poliuria* (kelebihan eksresi urin), dehidrasi ekstrasel dan dehidrasi intrasel, keadaan ini ditandai dengan

Jika pasien diabetes melitus dibiarkan saja tanpa ditangani dengan baik maka akan menimbulkan berbagai komplikasi kronik, baik mikrovaskuler maupun makrovaskuler (Waspadji, 2007). Komplikasi kronis diabetes melitus meliputi hal-hal berikut:

a. Komplikasi Makrovaskuler

Komplikasi makrovaskuler disebut juga gangguan makropati, yaitu penyakit pada pembuluh darah sedang dan pembuluh darah besar. Komplikasi makrovaskuler dapat berupa penyakit arteri koroner, serebrovaskuler dan penyakit vaskuler perifer. Selain adanya peningkatan kolesterol dan trigliserida, rekaman elektrokardiogram (EKG) juga mengalami perubahan (Atun, 2010).

Perubahan arteriosklerotik dalam pembuluh darah besar sering terjadi pada diabetes, perubahan arteriosklerotik dalam pembuluh arteri koroner menyebabkan peningkatan insidensi infark miokard. Pada penderita diabetes terdapat peningkatan untuk mengalami komplikasi akibat infark miokard dan kecenderungan untuk mendapatkan serangan infark yang ke dua. Salah satu ciri pada penyakit arteri koroner adalah tidak terdapatnya gejala iskemik yang khas. Jadi kemungkinan pasien tidak menunjukkan tanda-tanda awal penurunan aliran darah koroner sehingga dapat mengalami infark miokard asimtomatik (silent) dimana keluhan sakit dada atau gejala khas lainnya tidak ditemukan (Smeltzer & Bare, 2002).

Perubahan arterosklerotik dalam pembuluh darah serebral bisa disebabkan adanya pembentukan embolus dalam sistem pembuluh darah di tempat lain yang kemudian terbawa aliran darah sehingga terjepit dalam pembuluh darah serebral kemudian menimbulkan serangan iskemia sepsis sepintas (TIA = *transient ischemic attack*) dan stroke. Perubahan arterosklerotik dalam pembuluh darah besar pada ekstremitas bawah merupakan penyebab meningkatnya insidensi penyakit oklusif arteri perifer pada pasien diabetes. Tanda dan gejalanya dapat mencakup berkurangnya denyut nadi perifer dan klaudikaso intermiten (nyeri pada pantat atau betis ketika berjalan) (Smeltzer & Bare, 2002).

Bentuk penyakit oklusif arteri yang parah pada ekstremitas bawah ini merupakan penyebab utama meningkatnya insidensi gangren dan amputasi pada pasien diabetes. Neuropati dan gangguan kesembuahn luka (gangguan saraf dan pembuluh darah) akibat tingginya kadar glukosa darah berperan dalam terjadinya penyakit kaki diabetes (Atun, 2010).

b. Komplikasi Mikrovaskuler

Penyakit mikrovaskuler diabetik (*mikroangiopati*) ditandai oleh penebalan membran basalis pembuluh kapiler. Beberapa peneliti mengemukakan hipotesis bahwa peningkatan kadar glukosa darah menimbulkan suatu proses melalui serangkaian reaksi biokimia yang membuat membran basalis beberapa kali lebih tebal dari keadaan

normalnya. Terdapat dua tempat dimana gangguan fungsi kapiler dapat berakibat serius, kedua tempat tersebut adalah mikrosirkulasi retina mata dan ginjal (Smeltzer & Bare, 2002).

Retinopati diabetik seringkali disebabkan adanya gangguan pada kapiler dan arteriola retina. Retinopati pada tahap dini berupa mikroneurisme (pelebaran setempat yang kecil) dari arteriola retina. Keadaan ini menyebabkan perdarahan, neovaskularisasi dan jaringan parut retina yang berakibat pada kebutaan. Retinopati diabetik biasanya terjadi setelah 10-15 tahun mengidap diabetes ditandai dengan seringnya berganti kacamata, mengalami katarak, dan penyakit glaukoma atau tekanan pada bola mata (Atun, 2010).

Banyak penelitian membuktikan bahwa segera sesudah terjadi diabetes, terutama bila kadar glukosa darah tinggi maka mekanisme filtrasi ginjal akan mengalami stres yang menyebabkan kebocoran protein darah ke dalam urin. Akibatnya tekanan dalam pembuluh darah ginjal meningkat. Kenaikan tekanan tersebut diperkirakan sebagai penyebab nefropati. Salah satu protein darah yang mulai merembes masuk ke dalam urin adalah albumin. Kebocoran albumin dengan jumlah yang kecil ke dalam urin dapat terjadi tanpa terdeteksi selama bertahun-tahun. Mikroalbuminuria dini dapat ditemukan dalam sampel urin 24 jam. Beberapa pasien dengan mikroalbuminuria hampir semuanya (85%) mendapatkan nefropati klinis (Smeltzer & Bare, 2002).

Nefropati diabetik menyerang glomerulus ginjal. Pada tahap awal terjadi peningkatan protein dalam urin (proteinuria) dan hipertensi, jika fungsi nefron terus mengalami gangguan atau kerusakan yang berlanjut akan terjadi insufisiensi (ketidak mampuan menjalankan fungsi tugas) ginjal dan uremia (fungsi ginjal tidak efisien dan ureum dalam urin meningkat. Jika keadaan ini tidak dapat ditangani secara baik maka berakibat pada nefropati berat sehingga mengharuskan cuci darah (Atun, 2010).

c. Neuropati Diabetes (ND)

Neuropati diabetes mengacu pada sekelompok penyakit yang menyerang semua tipe saraf, termasuk saraf perifer (sensiromotor), otonom dan spinal. Kelainan tersebut tampak beragam secara klinis tergantung lokasi sel saraf yang terkena. Patogenesis neuropati diabetes dapat dikaitkan dengan mekanisme vaskuler atau metabolik atau keduanya. Dapat dijumpai penebalan membran basalis kapiler dan penutupan kapiler. Disamping itu mungkin terdapat demielinisasi saraf yang diperkirakan berhubungan dengan hiperglikemia. Hantaran saraf akan terganggu apabila terdapat kelainan pada selubung mielin (Smeltzer & Bare, 2002).

Proses terjadinya neuropati diabetik berawal dari hiperglikemia yang berkepanjangan (persisten) yang menyebabkan aktivitas jalur poliol meningkat, terjadi aktivitas enzim aldose-reduktase, mengubah glukosa menjadi sorbitol, kemudian dimetabolisasi

oleh sarbitol dehidrogenase menjadi fruktosa. Akumulasi sarbitol dan fruktosa dalam sel saraf menyebabkan kerusakan sel saraf, kemungkinan disebabkan keadaan hipertonik intraseluler sehingga terjadi udem saraf (Subekti, 2007).

Neuropati perifer (*polineuropati sensorik*) sering mengenai bagian distal serabut saraf, khususnya saraf ekstremitas bawah. Kelainan ini mengenai kedua sisi tubuh dengan distribusi yang simetris dan secara progresif dapat meluas kearah proksimal. Gejala awalnya adalah parestesia (rasa tertusuk-tusuk, kesemutan atau peningkatan kepekaan) dan rasa terbakar terutama pada malam hari. Gejala neuropati yang lebih lanjut, kaki terasa baal (*patirasa*). Selain itu penurunan fungsi proprioseptif (kesadaran terhadap postur serta gerakan tubuh) dan penurunan sensibilitas terhadap sentuhan ringan dapat menimbulkan gaya berjalan yang terhuyung-huyung. Penurunan sensibilitas nyeri dan suhu pada neuropati dapat beresiko mengalami cedera dan infeksi pada kaki tanpa diketahui (Smeltzer & Bare, 2002).

Neuropati pada sistem saraf otonom mengakibatkan berbagai disfungsi hampir diseluruh sistem organ tubuh. Ada enam akibat utama yang disebabkan oleh neuropati otonom yaitu gangguan kardiovaskuler, gastrointestinal, urinarius, kelenjar adrenal, neuropati sudomotorik serta disfungsi seksual (Smeltzer & Bare, 2002). Saat kadar glukosa darah turun mencapai 50-70 mg/100 ml, sistem saraf pusat menjadi mudah dirangsang, kadangkala dapat terjadi berbagai

macam halusinasi, kecemasan yang berlebihan, berkeringat, dan rasa gemetar di seluruh tubuh. Bila kadar glukosa turun hingga 20-50 mg/100 ml, dapat timbul kejang kolik, dan hilangnya kesadaran. Bila kadar glukosa darah turun lebih rendah lagi, kejang hilang dan terjadilah koma (Guyton & Hall, 2007).

6. Faktor Resiko Penyebab Diabetes

Semua orang memiliki resiko terkena penyakit diabetes. Faktor-faktor resiko penyebab diabetes beraneka ragam, berikut ini adalah beberapa faktor yang terkait dengan resiko penyebab diabetes:

a. Pola Makan

Pola makan secara berlebihan dan melebihi jumlah kadar kalori yang dibutuhkan oleh tubuh dapat memacu timbulnya diabetes melitus. Hal ini disebabkan jumlah atau kadar insulin oleh sel β pankreas mempunyai kapasitas maksimum untuk disekresikan sehingga jika seseorang mengkonsumsi makanan yang berlebihan, maka kerja pankreas semakin berat dan dapat berakibat pada kerusakan (Guyton & Hall, 2007).

b. Obesitas

Orang yang gemuk dengan berat badan berlebih (obesitas) menurut kriteria rumus IMT atau rumus *brocca* mempunyai kecenderungan yang lebih besar untuk terserang diabetes melitus dibandingkan dengan orang yang tidak gemuk (Sugondo.2007).

Obesitas bisa menyebabkan diabetes, karena jalan insulin yang pendek

menyebarkan glukosa ke dalam sel terhalangi akibatnya glukosa menumpuk dalam darah (Novitasari, 2012). Diabetes tipe 2 sering terjadi pada usia 30 tahun dan obesitas, akibat intoleransi glukosa yang berlangsung lambat (Smeltzer & Bare, 2002).

c. Faktor Genetik

Seorang anak dapat diwarisi gen penyebab diabetes melitus dari orang tuanya. Biasanya, seseorang yang menderita diabetes melitus mempunyai anggota keluarga yang juga merupakan penderita diabetes (Atun, 2010). Apabila ibu, ayah, kakak, atau adik mengidap diabetes maka kemungkinan seseorang terkena diabetes lebih besar dibanding jika yang terkena diabetes adalah kakek, nenek atau paman dan bibinya (Tandra, 2008).

d. Bahan-bahan Kimia dan Obat-obatan

Bahan kimiawi tertentu dapat mengiritasi pankreas yang menyebabkan peradangan, terutama obat golongan kortikosteroid yang biasanya digunakan pada pasien asma, penyakit kulit, dan rematik. Seperti misalnya *prednisone*, *oradexon*, *kenacort*, *rheumacyl*, *kortison*, dan *hidrokortison* (Atun, 2010). Peradangan tersebut dapat menyebabkan pankreas tidak berfungsi secara optimal dalam mensekresikan hormon yang diperlukan untuk metabolisme dalam tubuh termasuk hormon insulin (Smeltzer & Bare, 2002).

e. Penyakit dan Infeksi Pada Pankreas

Mikro organisme seperti bakteri dan virus dapat menginfeksi pankreas sehingga menimbulkan radang pankreas. Hal itu menyebabkan sel β pada pankreas tidak bekerja secara optimal dalam mensekresi insulin (Guyton & Hall, 2007). Seorang dapat dikategorikan beresiko tinggi mengalami diabetes jika memiliki riwayat gangguan eksokrin pankreas dan endokrinopati seperti pankreatitis, neoplasma, fibrosis kistik, hemokromatosis, pankreatopati fibro kalkulus, akromegali, aldosteronoma, dan feokromositoma. Pasien dengan sindrom genetik juga termasuk yang beresiko mengalami diabetes (Gustaviani, 2007).

f. Riwayat Tertentu

Selain resiko menderita diabetes akibat riwayat-riwayat diatas, terdapat riwayat tertentu yang biasanya juga menjadi faktor predisposisi (penyebab) untuk terjadinya diabetes di kemudian hari. Riwayat tertentu tersebut diantaranya adalah pernah diperiksa kadar glukosa darah melebihi kisaran antara 140-200 mg/dl, ibu dengan riwayat melahirkan bayi dengan berat lahir lebih dari 4 kg, pernah atau sedang menderita penyakit liver (hati), sering terpapar dengan obat-obat anti serangga (Atun, 2010).

7. Penatalaksanaan Diabetes Melitus

Terdapat empat pilar utama dalam penatalaksanaan diabetes melitus (DM) yang meliputi: edukasi, terapi gizi medis (diet), latihan

jasmani dan intervensi farmakologis. Langkah pertama yang harus dilakukan dalam penatalaksanaan DM dimulai dengan pengaturan makan dan latihan jasmani selama beberapa waktu (2-4 minggu). Apabila kadar glukosa darah belum mencapai sasaran, dilakukan intervensi farmakologis dengan obat hipoglikemik oral (OHO) dan atau suntikan insulin (Waspadji, 2007).

a. Edukasi

Untuk mencapai keberhasilan perubahan perilaku, dibutuhkan edukasi yang komprehensif, pengembangan ketrampilan dan motivasi. Edukasi secara individual dan pendekatan berdasarkan penyelesaian masalah merupakan inti perubahan perilaku yang berhasil. Perubahan perilaku hampir sama dengan proses edukasi yang memerlukan penilaian, perencanaan, implementasi, dokumentasi dan evaluasi (PERKENI, 2006). Keberhasilan edukasi juga ditentukan dengan adanya peranserta keluarga, serangkaian kegiatan akan dapat berjalan dengan baik jika mendapat dukungan dari orang-orang terdekat (Rifki, 2007).

b. Pengaturan Diet

Penurunan berat badan telah dibuktikan dapat mengurangi resistensi insulin dan memperbaiki respon sel-sel β terhadap stimulus glukosa. Jumlah kalori disesuaikan dengan pertumbuhan, status gizi, umur, stres akut, dan kegiatan jasmani untuk mencapai dan mempertahankan berat badan ideal. Jumlah kalori yang dianjurkan

dihitung dari berat badan ideal dikali kebutuhan kalori basal (30 Kkal/kg BB untuk laki-laki dan 25 Kkal/kg BB untuk wanita). Kemudian ditambah dengan kebutuhan kalori untuk aktifitas, koreksi status gizi, dan kalori yang diperlukan untuk menghadapi stres akut sesuai dengan kebutuhan (Waspadji, 2007).

Pada dasarnya kebutuhan kalori pada diabetes tidak berbeda dengan non diabetes yaitu harus dapat memenuhi kebutuhan untuk aktifitas baik fisik maupun psikis dan untuk mempertahankan berat badan supaya mendekati ideal. Tujuan pokok pelaksanaan diet penderita diabetes adalah mengurangi hiperglikemia, mencegah hipoglikemia pada pasien yang mendapatkan pengobatan dengan insulin, dan mengurangi resiko komplikasi terutama penyakit kardiovaskuler (Maulana, 2009).

c. Latihan Jasmani

Kegiatan jasmani sehari-hari dan latihan jasmani secara teratur (3-4 kali seminggu selama kurang lebih 30 menit), merupakan salah satu pilar dalam penatalaksanaan DM tipe 2. Latihan jasmani sebaiknya disesuaikan dengan umur dan status kesegaran jasmani. Untuk mereka yang relatif sehat, intensitas latihan jasmani bisa ditingkatkan, sementara yang sudah mendapat komplikasi DM dapat dikurangi (Waspadji, 2007).

Hindari kebiasaan hidup yang kurang gerak atau

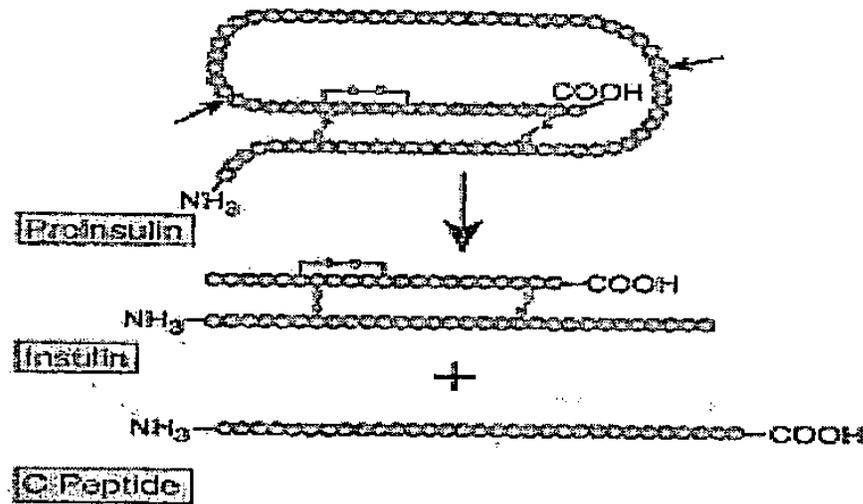
jasmani yang bersifat aerobik seperti: jalan kaki, bersepeda santai, *jogging*, dan berenang. Latihan jasmani selain untuk menjaga kebugaran juga dapat menurunkan berat badan dan memperbaiki sensitifitas insulin, sehingga akan memperbaiki kendali glukosa darah (PERKENI, 2006).

d. Terapi Farmakologi

Terapi farmakologi akan dilakukan hanya jika terapi non farmakologi tidak dapat mencapai kriteria penurunan glukosa darah yang diinginkan.

1) Terapi Insulin

Insulin berbentuk kristal putih tidak berbau, merupakan suatu hormon polipeptida terdiri dari 51 asam amino dengan 2 rantai, rantai A mempunyai residu terminal glisin sedang rantai B fenilalanin. Insulin dihasilkan oleh sel- β pulau Langerhans yang disintesis dari proinsulin (memiliki 86 asam amino dengan rantai tunggal). Proinsulin diubah menjadi insulin dengan menghilangkan 4 asam amino (31, 32, 64, 65) dan lepasnya rantai asam amino dari ke 33-63 yang sering disebut dengan peptida penghubung (*C-peptide = connecting peptide*). Preparat insulin biasanya berasal dari ekstraksi pankreas babi atau sapi. Struktur insulin berbagai spesies memang berbeda dalam susunan asam aminonya, tetapi tidak menyebabkan perbedaan aktivitas biologik, hanya menyebabkan perbedaan imunologik (Suherman, 2008)



Gambar 2.1 proinsulin, insulin, peptide C (dikutip dari *medical dictionary*).

Insulin dikelompokkan berdasarkan mula dan lama kerjanya yaitu: insulin kerja singkat (*short acting*), insulin kerja sedang (*intermediate-acting*), insulin kerja sedang dengan mula kerja singkat, insulin kerja lama (*long-acting*). Efek samping insulin yang paling sering terjadi adalah hipoglikemia. Dosis insulin dinyatakan dalam unit (U). Sediaan homogen *human insulin* mengandung 25-30 UI/mg. Insulin diberikan secara subkutan dengan tujuan mempertahankan kadar glukosa darah dalam batas normal sepanjang hari yaitu 80-160 mg% setelah makan. Untuk pasien usia di atas 60 tahun batas ini lebih tinggi yaitu puasa kurang dari 150 mg% dan kurang dari 200 mg% setelah makan. Insulin dapat segera diberikan dalam keadaan dekompensasi metabolik berat, misalnya ketoasidosis, stress berat,

2) Obat Hipoglikemik Oral (OHO)

Berdasarkan cara kerjanya, OHO dibagi menjadi 4 golongan: Pemicu sekresi insulin (*insulin secretagogue*): sulfonilurea dan glinid. Penambah sensitifitas terhadap insulin: metformin, tiazolidindion. Penghambat glukoneogenesis (metformin). Penghambat absorpsi glukosa: penghambat glukosidase alfa (PERKENI, 2006).

a) Pemicu sekresi insulin (*insulin secretagogue*)

Pada pemakaian sulfonilurea, umumnya selalu dimulai dengan dosis rendah untuk menghindari kemungkinan hipoglikemia (PERKENI, 2006). Obat golongan sulfonilurea biasanya mampu menurunkan kadar glukosa darah pada diabetes tipe 2, tetapi kurang efektif pada diabetes tipe 1. Obat ini menurunkan glukosa darah dengan cara merangsang pelepasan (sekresi) insulin oleh pankreas dan kemudian membantu meningkatkan efektifitasnya (Maulana, 2009).

Di dalam buku yang lain disebutkan bahwa ada tiga mekanisme kerja obat golongan ini. Obat golongan sulfonilurea akan menstimulasi pelepasan (sekresi) insulin yang tersimpan (*stored insulin*), menurunkan ambang sekresi insulin dan meningkatkan sekresi insulin sebagai akibat rangsangan

Untuk menghindari terjadinya hipoglikemia berkepanjangan pada berbagai keadaan seperti lanjut usia, gangguan faal ginjal dan hati, kurang nutrisi serta penyakit kardiovaskular, tidak dianjurkan penggunaan sulfonilurea kerja panjang. Sulfonilurea menstimulasi pelepasan insulin yang tersimpan, menurunkan ambang sekresi insulin, dan meningkatkan sekresi insulin sebagai akibat rangsangan glukosa (PERKENI, 2006).

Obat golongan sulfonilurea memiliki dosis maksimal yang berbeda-beda di berbagai tempat. Untuk glipizid ada yang menggunakan dosis maksimal hingga 40 mg, tetapi ada juga yang dosis maksimalnya hanya 10 mg dengan alasan bahwa dosis lebih dari 10 mg tidak memberi keuntungan efek secara klinis. Untuk gliburid (glibenklamid) penggunaan dosis yang dinaikkan bertahap dari 2,5 hingga 20 mg/hari, ternyata pada 50% kasus terlihat efek penurunan kadar glukosa puasa (Waspadji, 2007).

Glibenklamid adalah obat golongan sulfonilurea generasi ke dua, golongan ini sering disebut sebagai *insulin secretagogue*, kerjanya merangsang sekresi insulin dari granula sel-sel β langerhans pankreas, yaitu menstimulasi sekresi insulin pada setiap pemasukan glukosa selama makan.

channel pada membrane sel-sel β yang menyebabkan depolarisasi membran yang akan membuka kanal Ca sehingga ion Ca^{++} akan masuk dalam sel- β , merangsang sekresi insulin oleh granula (Suherman, 2008)

Glibenklamid merupakan senyawa obat yang sukar larut dalam air atau eter, 1 g larut dalam 300 ml alkohol atau 30 ml kloroform. Setelah pemberian oral diabsorpsi dengan cepat dan baik, terikat 99 % pada protein plasma. Waktu paruh plasma 2,5 jam, masa kerja 15 jam, efektif dengan pemberian tunggal, dosis sehari 3,5-10,5 mg. Bila pemberian dihentikan, obat akan bersih dari serum sesudah 36 jam (Mutschler & Ernst, 1991).

Efektifitas hipoglikemik glibenklamid diperkirakan 100 kali lebih kuat daripada tolbutamid, seringkali efektif dimana obat lain tidak berefek lagi. Resiko hipoglikemik lebih besar dan lebih sering terjadi, penderita diabetes harus diingatkan untuk tidak melewatkan jadwal makan, karena efek hipoglikemik akan bertambah. Pada penggunaan dalam dosis yang besar dan jangka waktu yang lama dapat menyebabkan hipoglikemia (Suherman, 2008).

Glinid merupakan obat yang cara kerjanya sama dengan sulfonilurea, dengan penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Cara kerjanya ini terdiri dari 2

obat yaitu: Repaglinid (derivat asam benzoat) dan Nateglinid (derivat fenilalanin). Obat ini diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan diekskresi secara cepat melalui hati (PERKENI, 2006).

b) Penambah sensitifitas terhadap insulin

Tiazolidindion (rosiglitazon dan pioglitazon) berikatan pada *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma* (PPAR- γ), suatu reseptor inti di sel otot dan sel lemak. Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di perifer. Tiazolidindion dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung klas I-IV (gagal jantung kongesif) karena dapat memperberat edema/retensi cairan dan juga pada gangguan faal hati. Pada pasien yang menggunakan tiazolidindion perlu dilakukan pemantauan faal hati secara berkala (PERKENI, 2006).

Obat jenis ini direkomendasikan untuk diabetes tipe 2 sebagai monoterapi jika latihan fisik dan diet tidak berhasil atau bisa diberikan pada mereka yang tidak memberi respon pada obat hipoglikemik lain. Absorpsi pada pemberian peroral rosiglitazon tidak dipengaruhi oleh makanan. Dosis awal rosiglitazon 4 mg/hari, dosis dinaikkan 8 mg/hari jika dalam 3-

4 minggu kontrol glisemia tidak memberikan efek. Sedangkan untuk pioglitazon dosis awal 15-30 mg/hari dan jika kontrol glisemia tidak adekuat dosis dinaikkan hingga 45 mg/hari. Efek klinis yang maksimal akan tercapai selama 6-12 minggu (Suherman, 2008).

c) Penghambat glukoneogenesis

Metformin, obat ini mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis), di samping juga memperbaiki ambilan glukosa perifer. Terutama dipakai pada penyandang diabetes gemuk. Metformin dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (serum kreatinin $> 1,5$ mg/dL) dan hati, serta pasien-pasien dengan kecenderungan hipoksemia (misalnya penyakit serebrovaskular, sepsis, renjatan, gagal jantung). Metformin dapat memberikan efek samping mual. Untuk mengurangi keluhan tersebut dapat diberikan pada saat atau sesudah makan (PERKENI, 2006).

Kombinasi metformin dengan sulfonilurea dapat lebih efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah dari pada penggunaan dosis tunggal masing-masing. Sejak awal penatalaksanaan pengkombinasian ini dianjurkan berdasar pemantauan selama 3 tahun pada pasien UKPDS (*United*

2 yang dapat terkendali dengan pengobatan tunggal metformin dan sulfonilurea hingga dosis maksimal hanya 50% saja (Waspadji, 2007).

- d) Penghambat absorpsi glukosa (penghambat enzim glukosidase alfa/acarbose)

Obat ini bekerja dengan mengurangi absorpsi glukosa di usus halus, sehingga mempunyai efek menurunkan kadar glukosa darah sesudah makan (postprandial), selain itu obat ini juga dapat menghambat bioavailabilitas (kemampuan mencapai target) metformin jika diberikan bersamaan (Waspadji, 2007). *Acarbose* tidak menimbulkan efek samping hipoglikemia karena tidak mempengaruhi sekresi insulin. Efek samping yang paling sering ditemukan ialah diare, malabsorpsi, kembung (*abdominal bloating*) dan flatulens. Untuk mengurangi efek samping obat diberikan tepat sebelum makan. Dosis awal yang diberikan adalah 25 mg selama 4-8 minggu, kemudian dosis ditingkatkan bertahap setiap 4-8 minggu sampai dosis maksimal 75 mg (Suherman, 2008). Mekanisme kerja OHO, efek samping utama, serta pengaruh obat terhadap penurunan A1C (Hb A1C, hemoglobin yang digunakan sebagai indikator keberhasilan pada diabetes) dapat dilihat pada tabel

Tabel 2.3 Penatalaksanaan Farmakologis PERKENI (2006)

Golongan	Cara kerja utama	Efek samping utama	Penurunan A1C
Sulfonilurea	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	1,5-2%
Glinid	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	?
Metformin	Menekan produksi glukosa hati, menambah sensitifitas terhadap insulin	Diare, dyspepsia, asidosis laktat	1,5-2%
Penghambat Glukosidase alfa	Menghambat absorpsi glukosa	Flatulens, tinja lembek	0,5-1%
Tiazolidindion	Menambah sensitifitas terhadap insulin	Edema	1,3%
Insulin	Menekan produksi glukosa hati	Hipoglikemia, BB naik	Potensial sampai normal

B. Kunyit (*Curcuma domestica val*)

1. Definisi Kunyit

Kunyit merupakan tanaman yang sudah familiar digunakan oleh masyarakat sebagai bumbu penyedap, penetral bau anyir ataupun sebagai pewarna makanan alami. Selain itu juga terkadang digunakan sebagai ramuan obat tradisional untuk menyembuhkan berbagai penyakit, dan untuk bahan kosmetik (Santosa & Gunawan, 2005).

2. Taksonomi Kunyit

Nama latin kunyit adalah *curcuma longa Linn.*, *Curcuma domestica Val.*, *C. domestica Rumph.*, *C. longa Auct.* Tanaman ini disebut

(Jawa), koneng (Sunda), konyet (Madura). Habitat aslinya meliputi Asia Tenggara dan kemudian menyebar ke daerah Indo-Malaysia, Indonesia, Australia bahkan meliputi Afrika (Atun 2010).

- Kingdom : Plantae (tumbuh-tumbuhan)
 Divisi : Spermatophyta (tumbuhan berbiji)
 Sub Divisi : Angiospermae (biji tertutup)
 Kelas : Monocothyledonae (biji berkeping satu)
 Bangsa : Zingiberales
 Famili/suku : Zingiberaceae (empon-emponan/temu-temuan)
 Marga : Curcuma
 Jenis : *Curcuma domestica* val.
 Sinonim : *Curcuma longa* Linn, *C. longa* Auct, *C. domestica* Rumph

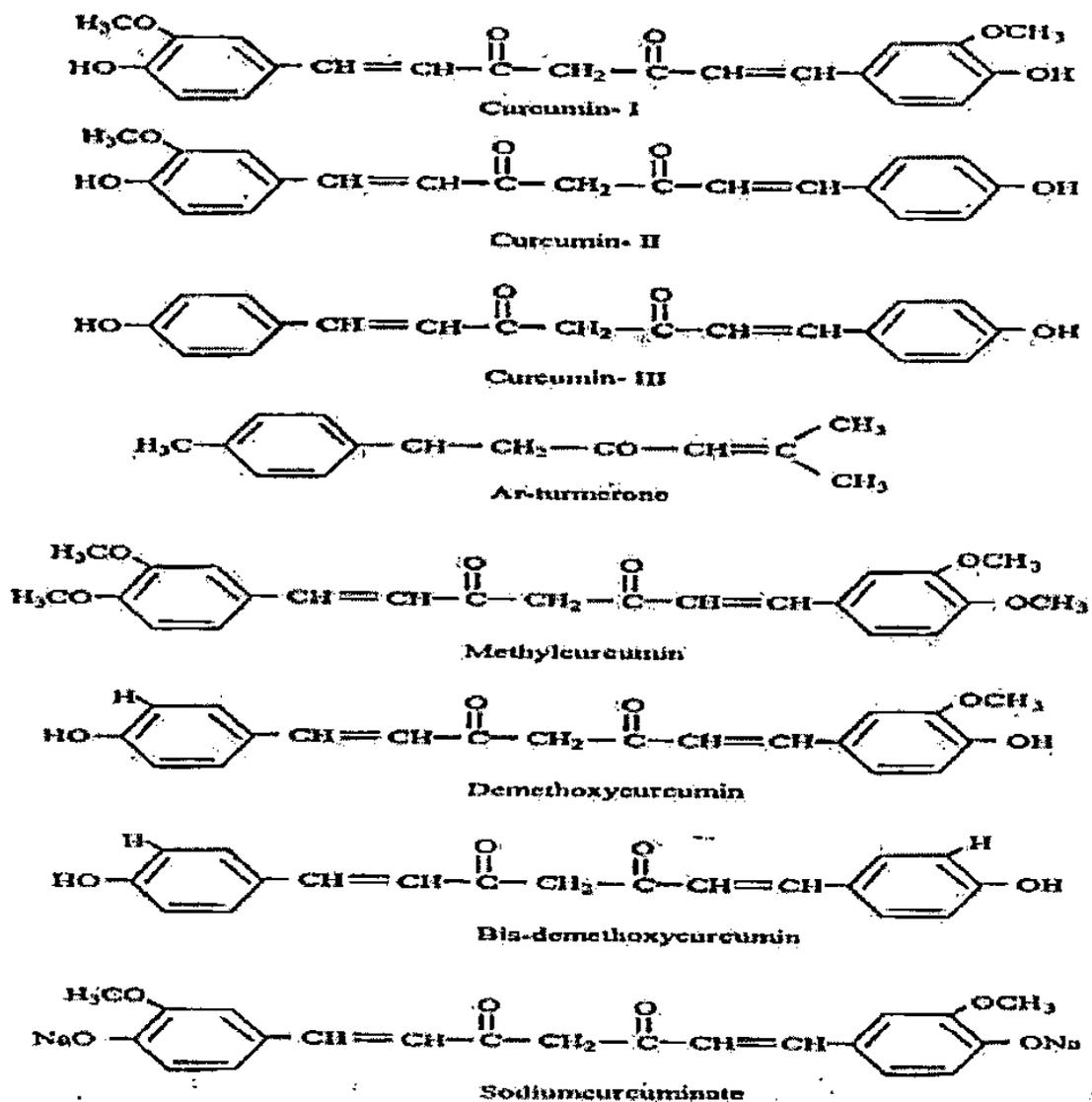
3. Morfologi Kunyit

Kunyit merupakan tanaman terna menahun dengan tinggi mencapai 70 cm, batang semu berwarna hijau agak keunguan, pangkal batang membentuk rimpang. Rimpang bercabang-cabang, kulit bersisik berwarna kuning jingga. Daun tunggal berjumlah 3-8 helai, terkadang hingga 10 tergantung umur pohonnya. Helai daun berbentuk pipih lanset dengan ujung runcing, berwarna hijau dan sebagian berwarna keunguan dibagian pangkal. Bunga tersusun tandan bertumpuk, terletak di ujung batang, mempunyai 4 helai benang Novitasari, daun kelopak berambut, hijau semakin keatas kelopak membentuk seperti tabung (Santosa &

4. Kandungan Kunyit dan Efek Farmakologis

Menurut Santosa dan Gunawan (2005). Kandungan utama kunyit adalah kurkumin dan desmetoksi kurkumin, yaitu suatu bahan aktif berwarna kuning yang menjadi bahan dasar pembuatan obat-obatan konvensional seperti anti asma, anti radang, menurunkan kolesterol, dan sebagainya. Kandungan lainnya adalah minyak asiri, tumeron, saponin, flavonoid, amilum, poliferol, 1,8-sineol, β -pinea, borneol, kriofilena (terkandung dalam minyak asiri rimpang); asam askorbat, β -karoneta, eugenol (terkandung dalam rimpang); niasin (terkandung dalam daun).

Peneliti yang lain menyebutkan bahwa kunyit mengandung protein (6.3%), lemak (5.1%), mineral (3.5%), karbohidrat (69.4%), pelembab atau moisture (13.1%). Kunyit mampu menyembuhkan kanker mulut dan perut pada mencit, meningkatkan aktivitas pankreas, meningkatkan sekresi enzim musin (*mucine enzim*; enzim pencernaan), sebagai anti bakakterial dan anti viral (Cathopadyay at al., cit Baqchi, 2012). Selain itu kunyit juga digunakan sebagai anti hiperglikemik, dalam bentuk serbuk kunyit memiliki efek anti hiperglikemik dengan dosis 500 –

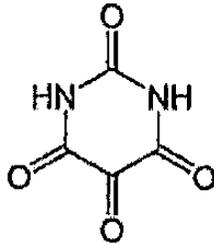


Gambar 2.2 Dikutip dari Bagci, A. (2012). *IOSR Journal of Environmental Science, Toxicology and Food Technology (IOSR-JESTFT)* ISSN: 2319-2402, ISBN: 2319-2399. Volume 1, Issue 3 (Sep-Oct. 2012), PP 0116

C. Aloksan

Aloksan adalah suatu substrat yang secara struktural adalah derivat pirimidin sederhana. Nama lain dari aloksan adalah 2,4,5,6-tetraoxypyrimidin; 2,4,5,6-pirimidinetetron; 1,3 Diazinan-2,4,5,6-tetron (IUPAC) dan asam Mesoxalylurea 5-oxobarbiturat. Rumus kimia aloksan adalah $C_4H_4N_2O_4$. Aloksan murni diperoleh dari oksidasi asam mesoxalylurea.

nitrat. Aloksan adalah senyawa kimia tidak stabil dan senyawa hidrofilik (Yuriska, 2009).



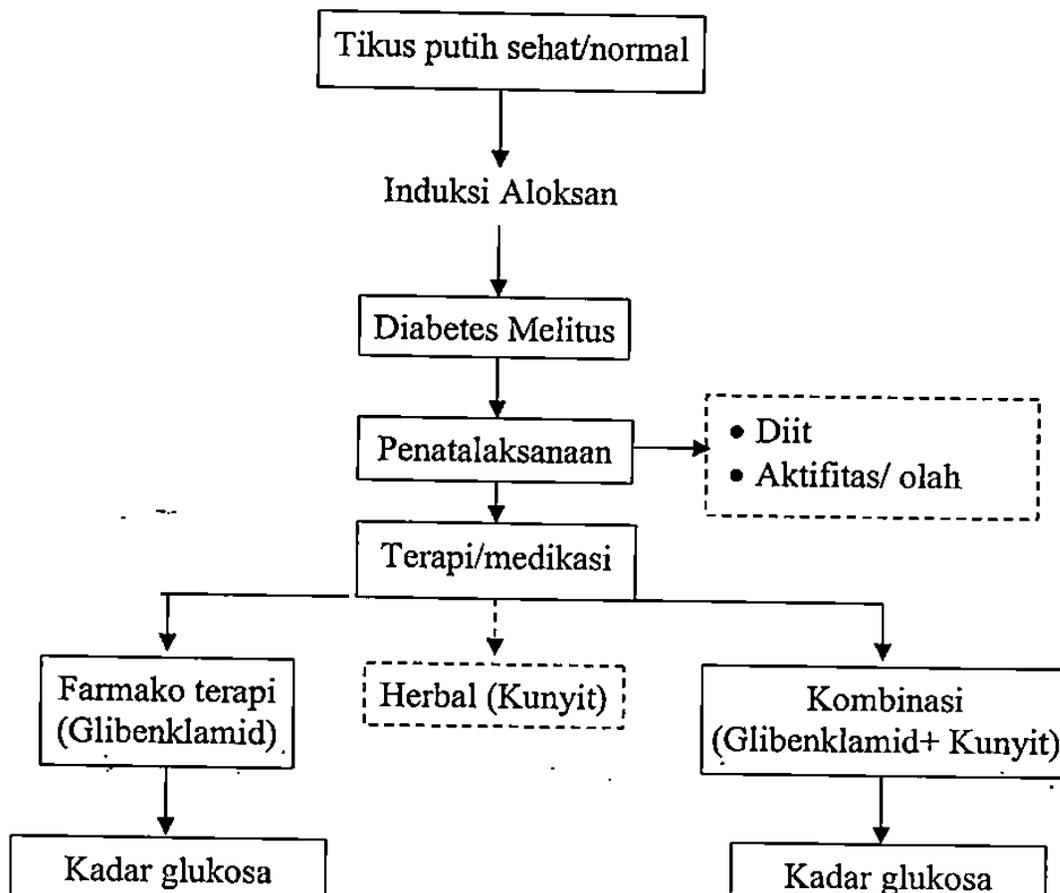
Gambar 2.3 Struktur molekul aloksan

Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi binatang percobaan untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) secara cepat. Aloksan dapat diberikan secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan pada binatang percobaan. Tikus hiperglikemik dapat dihasilkan dengan menginjeksikan 65 mg/kgBB secara intravena (IV), untuk intraperitoneal dan subkutan adalah 2-3 kali dosis IV (Szkudelski cit Nugroho, 2006). Induksi aloksan pada tikus dengan BB 200-250 dengan dosis 125 mg/kg BB dapat menghasilkan peningkatan level glukosa yang berbeda-beda, oleh sebab itu diperlukan persiapan yang matang sebelum proses penginduksian (Matheka, M.D.dkk, 2012).

Mekanisme kerja aloksan diawali dengan ambilan aloksan ke dalam sel-sel β pankreas dan kecepatan ambilan ini akan menentukan sifat diabetogenik aloksan. Pembentukan oksigen reaktif merupakan faktor utama pada kerusakan sel tersebut. Pembentukan oksigen reaktif diawali dengan proses reduksi aloksan dalam sel β Langerhans. Faktor lain selain pembentukan oksigen reaktif adalah gangguan pada homeostatis kalsium intraseluler. Aloksan dapat meningkatkan konsentrasi ion kalsium bebas

sitosolik pada sel β Langerhans pankreas. Ambilan ini juga dapat terjadi pada hati atau jaringan lain, tetapi jaringan tersebut relatif lebih resisten dibanding pada sel-sel β pankreas (Szkudelski cit Nugroho,2006).

D. Kerangka Konsep



Tikus putih yang sehat dan normal dipilih secara acak dengan jenis kelamin jantan, kemudian diukur kadar gula darahnya. Selanjutnya diinduksi dengan aloksan untuk meningkatkan kadar glukosa darah. Aloksan merupakan zat toksik yang digunakan dalam penelitian ini dan dapat merusak pankreas, sehingga efektifitas insulin terganggu dan menyebabkan hewan uji menjadi diabetes. Diabetes melitus pada tikus ini dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti nutrisi, aktivitas, genetik dan autoimun. Obat standar yang digunakan adalah glibenklamid, sedangkan terapi herbal yang digunakan pada penelitian ini adalah ekstrak rimpang kunyit.

E. Hipotesis

H₀ : Tidak terdapat perbedaan efektifitas antara pemberian ekstrak kunyit dan glibenklamid terhadap kadar glukosa darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

H₁ : Terdapat perbedaan efektifitas antara pemberian ekstrak kunyit dan glibenklamid terhadap kadar glukosa darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).