

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Regulasi Glukosa

Kadar glukosa darah akan mengalami fluktuasi tanpa bantuan hormon. Kadar glukosa darah akan segera meningkat sesudah makan, dan sebaliknya bila tidak ada asupan makanan pada periode tertentu, kadar glukosa darah akan turun sangat rendah. Untuk mencegah terjadinya fluktuasi yang membahayakan ini, tubuh akan meregulasi glukosa darah dengan menggunakan hormon insulin dan glukagon (Hutagalung, 2004).

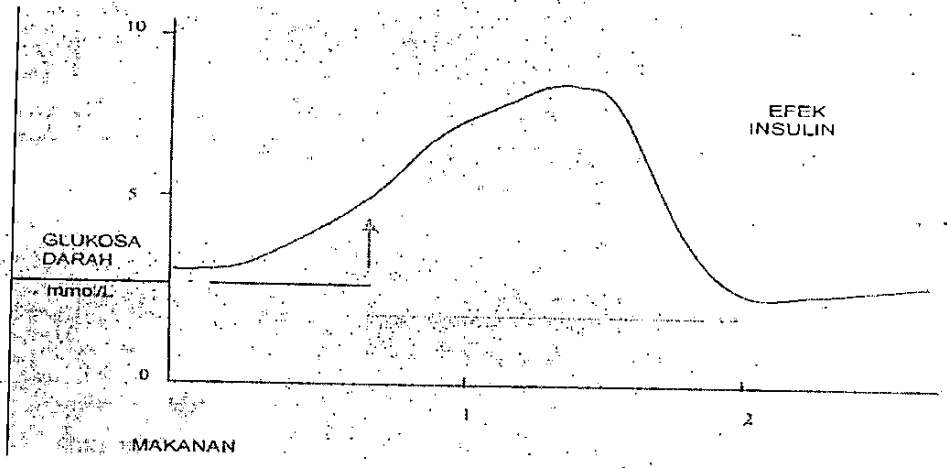
Konsentrasi glukosa darah perlu dijaga agar tidak meningkat terlalu tinggi karena tiga alasan berikut: Pertama, glukosa sangat berpengaruh terhadap tekanan osmotik dalam cairan ekstraseluler, dan bila konsentrasi glukosa meningkat sangat berlebihan akan mengakibatkan timbulnya dehidrasi selular. Kedua, sangat tingginya konsentrasi glukosa dalam darah menyebabkan glukosa keluar dalam urin. Ketiga, keadaan-keadaan di atas menimbulkan diuresis osmotik oleh ginjal yang dapat mengurangi jumlah cairan tubuh dan elektrolit (Guyton & Hall, 1997).

Difusi glukosa ke beberapa sel dikontrol oleh transporter glukosa (GLUT 1-7) yang spesifik untuk beberapa jaringan. Pengaktifan transporter glukosa pada membran sel ini akan memfasilitasi terjadinya difusi glukosa ke

Insulin adalah protein yang disusun oleh dua rantai peptida yang dihubungkan oleh dua ikatan disulfida. Prekursor insulin disintesis di ribosom dan retikulum endoplasmik pada sel beta pankreas. Hormon insulin disekresikan oleh sel-sel beta pankreas apabila kadar glukosa darah meningkat (hiperglikemia). Sekresi insulin dipengaruhi jumlah makanan yang masuk, asam amino terutama leusin dan arginin, kadar glukosa darah, hormon glukagon, hormon saluran pencernaan (sekretin, gastrin, pankreotonin), hormon pertumbuhan, glukokortikoid, dan pemberian sulfonilurea seperti tolbutamid. Sekresi insulin ini berlangsung dalam dua fase, pada fase pertama kadar insulin melonjak tinggi seketika. Hal ini terjadi 10 menit sesudah kenaikan kadar gula darah, dan dimungkinkan karena ada simpanan insulin dalam granula. Kemudian terjadi fase ke dua yang bersifat lambat, berlangsung selama lebih dari 10 menit sampai 2 jam. Dalam jam pertama sesudah makan, gula darah meningkat sampai 160 mg%, kemudian menurun lagi karena pengaruh insulin dan 2 jam sesudah makan, kadar gula darah normal kembali, yaitu 120 mg%.

Insulin akan merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan dan kemudian memecahnya menjadi energi, menyimpannya dalam bentuk glikogen dan mengubahnya menjadi lemak. Dengan proses tersebut diatas, kadar glukosa darah akan menurun dan kembali normal 2 sampai 2 ½ jam sesudah makan. Sebaliknya bila kadar glukosa darah rendah, hormon glukagon yang dihasilkan sel-sel α pankreas akan menstimulasi sintesa glukosa dari asam lemak, mengubahnya menjadi glikogen dari hepar yang

akan meninggikan kadar glukosa darah. Jadi, aktifitas hormon insulin dan glukagon berlawanan satu sama lain (Hutagalung, 2004).



Gambar 1. Sekresi insulin

Insulin berperan penting untuk mengatur proses metabolisme karbohidrat, lemak, protein. Insulin mengurangi kadar glukosa darah dengan menstimulasi konversi glukosa menjadi glikogen (glikogenesis) sebagai simpanan karbohidrat. Insulin juga menghambat pembongkaran simpanan glukosa dari glikogen hati (glikogenolisis), memperlambat pemecahan protein dari produksi glukosa (glukoneogenesis) dan produksi keton (ketogenesis) serta menghambat oksidasi asam lemak (Mcphee & Ganong, 2006).

B. Diabetes Mellitus

1. Definisi Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus merupakan gangguan tubuh berupa kenaikan kadar glukosa di dalam darah. Tingginya kadar glukosa dalam darah dan abnormalitas biokimia lainnya ini sebagai akibat dari berkurangnya produksi atau aksi insulin, suatu hormon yang berperan untuk mengatur metabolisme glukosa, lemak, dan asam amino (WHO, 1999).

Menurut *American Diabetes Association*, etiologi sebenarnya dari diabetes mellitus masih menjadi misteri, namun diyakini bahwa faktor genetik dan lingkungan seperti keadaan kegemukan dan kurang olahraga ikut mempengaruhi. Ada bukti yang menunjukkan bahwa etiologi diabetes mellitus bermacam-macam yang pada akhirnya akan mengarah pada insufisiensi insulin.

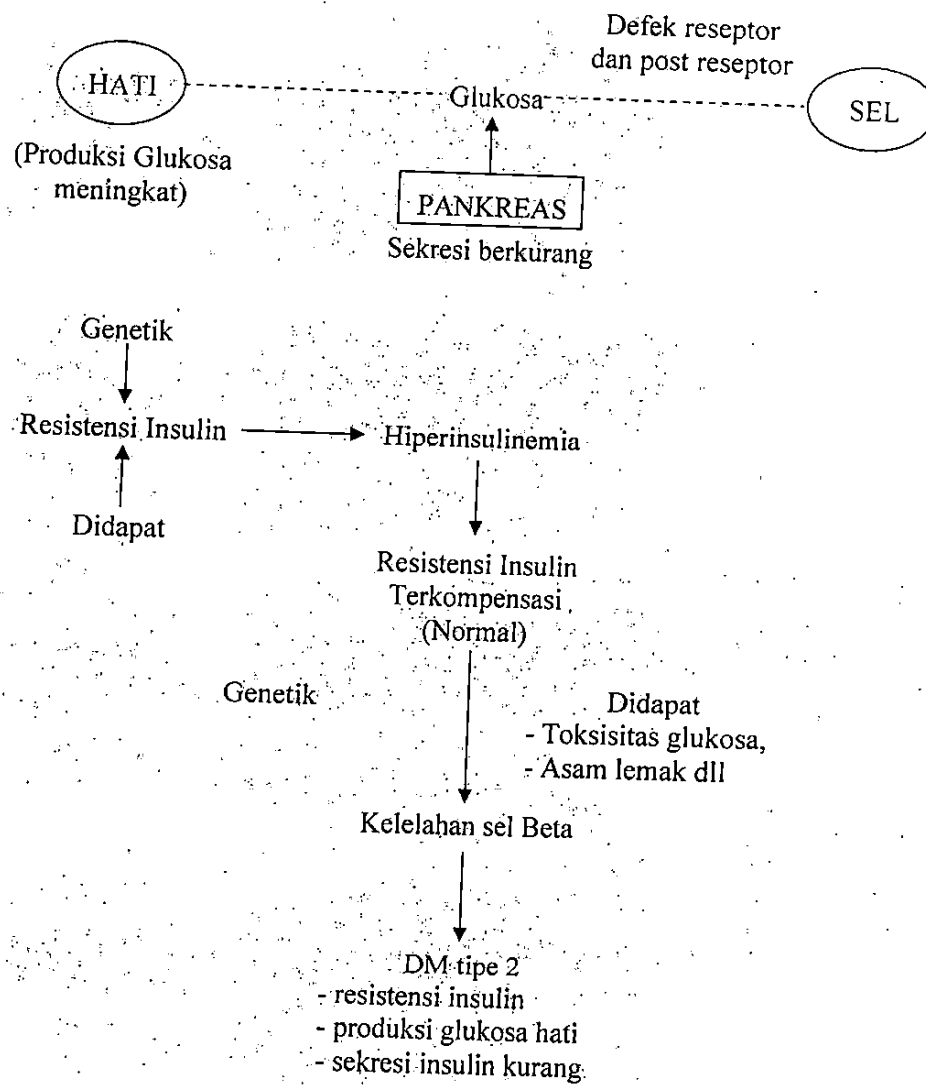
2. Epidemiologi

Diabetes mellitus tipe 1 dapat terjadi pada semua umur, namun sebagian besar pada usia antara 5 sampai 20 tahun. Prevalensi penyakit ini 1,7 per 1000 individu, berusia kurang dari 20 tahun. Diperkirakan mencapai 57,2 juta pada tahun 2025. Penyakit ini sekitar 5- 10 % dari kasus diabetes di dunia (Kumar & Cotran et al, 2003).

Diabetes mellitus tipe 2 sebagian besar terjadi pada dewasa, biasanya berumur lebih 40 tahun. Penyakit ini mencakup sekitar 85 % dari semua kasus diabetes di negara-negara maju dan sebagian besar kasus di negara-negara sedang berkembang. Diabetes ini cenderung bersifat familial, dan

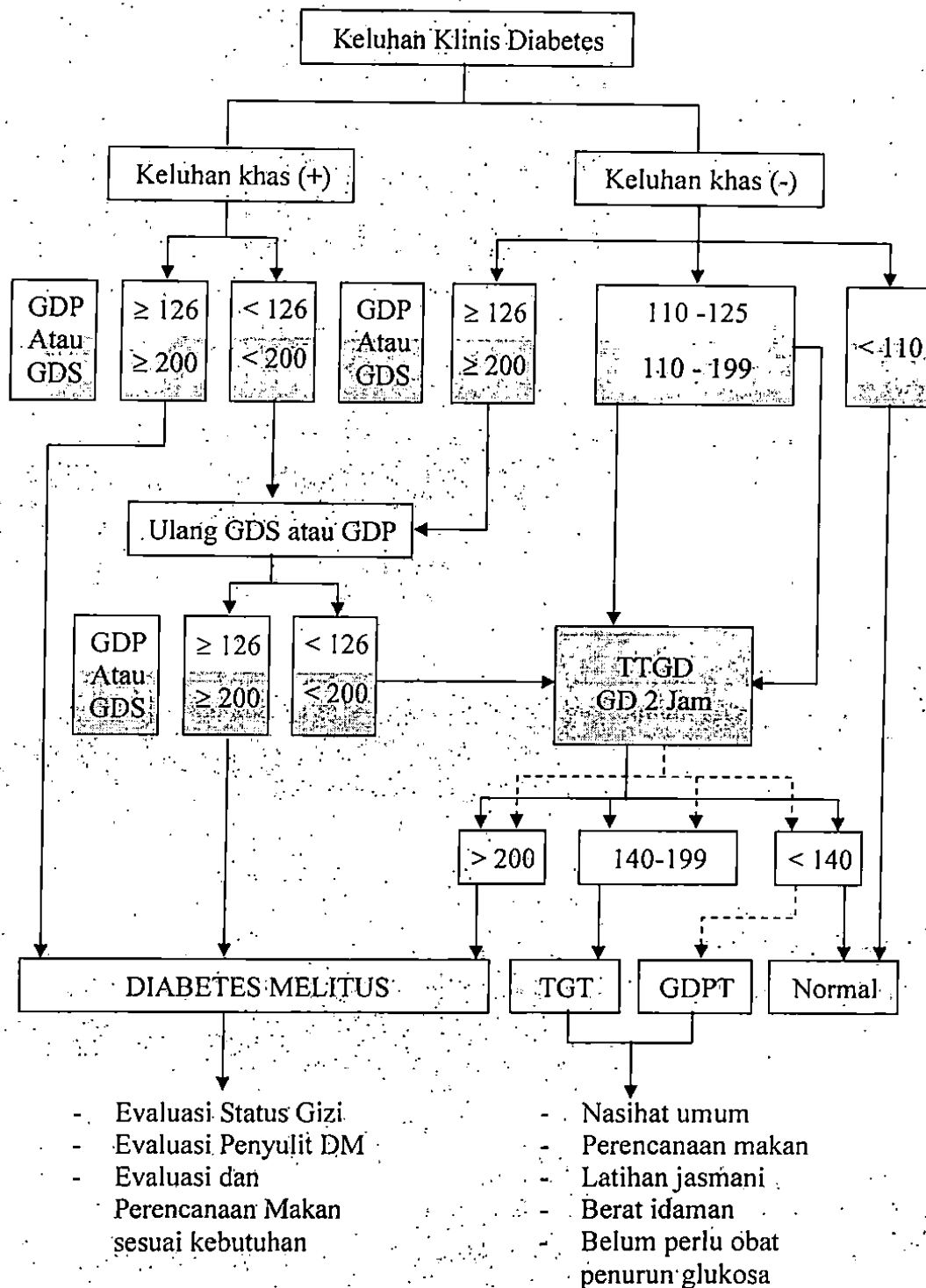
prevalensi yang amat tinggi (mencapai 35 % dari semua orang dewasa) tercatat pada masyarakat yang telah merubah gaya hidup tradisional menjadi modern (WHO; 1999).

3. Etiologi Diabetes Mellitus



Gambar 2. Etiologi Terjadinya Diabetes Mellitus Tipe 2

4. Kriteria Diagnostik Diabetes Mellitus:



Gambar 3. Langkah-langkah Diagnostik DM dan Cara-cara Terapi Glukosa

Tabel 1. Kadar Glukosa Darah Sewaktu dan Puasa sebagai Patokan Penyaring dan Diagnosa Diabetes Mellitus' (PERKENI, 1998)

Keterangan	Bukan DM	Belum pasti DM	DM
Kadar glukosa darah sewaktu:			
1. Plasma vena (mg/dl)	<110	110-199	≥ 200
2. Darah kapiler (mg/dl)	<90	90-199	≥ 200
Kadar glukosa darah puasa			
1. Plasma vena (mg/dl)	<110	110-125	≥ 125
2. Darah kapiler (mg/dl)	<90	90-109	≥ 110

5. Klasifikasi Etiologis Diabetes Mellitus (ADA, 2003):

a. Diabetes mellitus Tipe 1

Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke definisi insulin absolut melalui proses imunologik maupun idiopatik.

b. Diabetes mellitus tipe 2

Bervariasi mulai yang predominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang predominan gangguan sekresi insulin bersama resistensi insulin.

c. Diabetes mellitus tipe lain

Defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, obat/zat kimia, infeksi, imunologi, dan sindrom genetik lain.

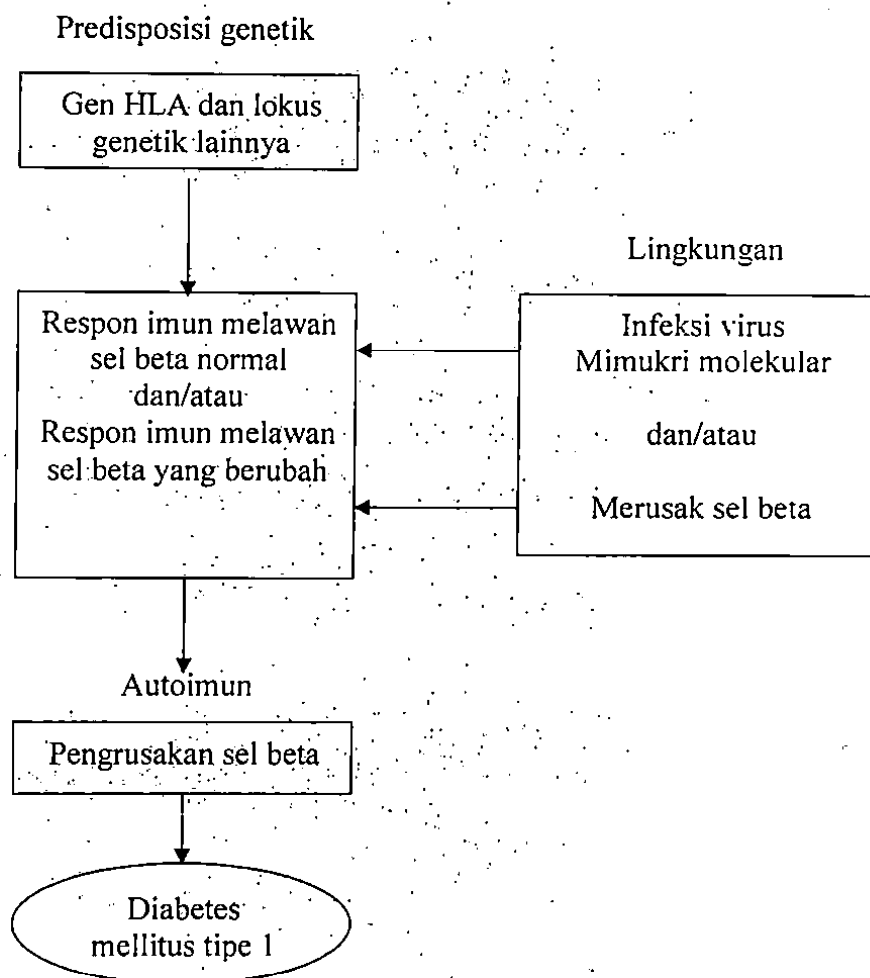
d. Diabetes mellitus gestational (kehamilan)

Wanita hamil yang mengalami intoleransi glukosa pertama kali terdeteksi saat hamil, tidak termasuk wanita yang sebelum kehamilan telah mengidap diabetes mellitus.

6. Patofisiologi

Hiperglikemia (konsentrasi glukosa darah sewaktu lebih dari 200 mg/dl atau 11 mmol/L) terjadi karena defisiensi insulin yang mengakibatkan glukosa tidak dapat dipergunakan sebagai penghasil energi, maka lemak dan protein lebih banyak dipecah untuk menghasilkan energi yang dibutuhkan, sehingga terjadi peningkatan glukoneogenesis. Peningkatan pemecahan asam lemak akan menghasilkan *keton bodies*, sehingga bila *keton bodies* ini meningkat dalam darah (ketosis) akan mengakibatkan penurunan pH darah, sehingga terjadi asidosis (Hutagalung, 2004).

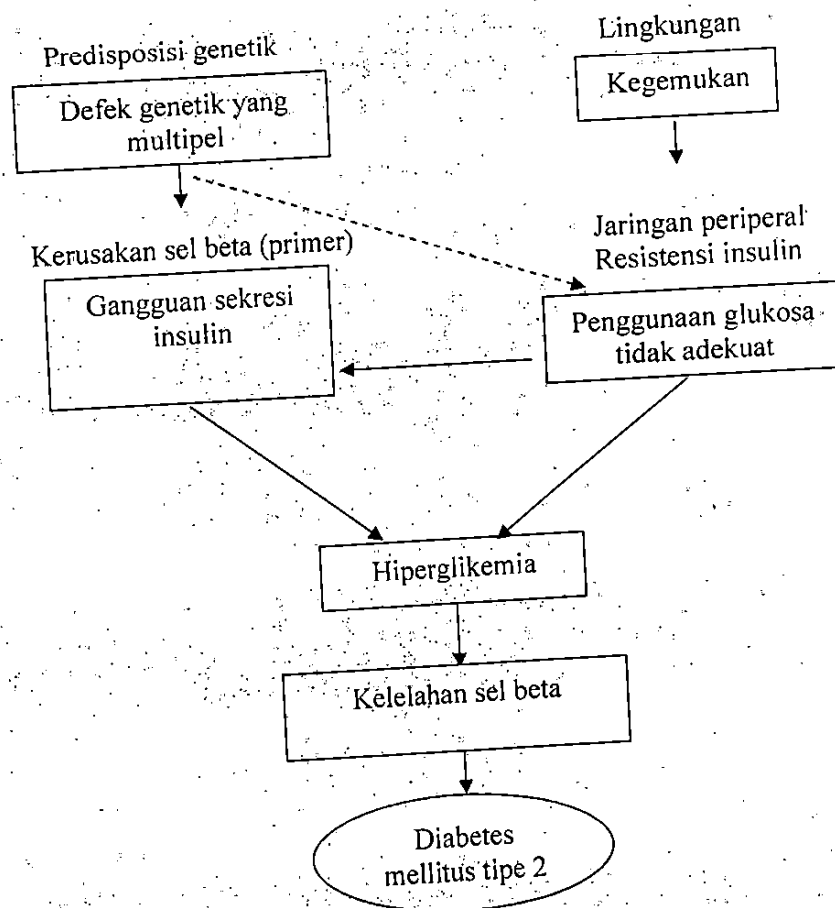
Pada diabetes mellitus tipe 1, glukosa tidak dapat masuk ke jaringan otot dan adiposa. Produksi glukosa oleh hati tidak mampu ditangani insulin. Over produksi glukagon oleh sel alfa pankreas menstimulsi glikogenolisis dan glukoneogenesis sehingga kadar gula darah plasma meningkat. Ketika kemampuan absorpsi ginjal terlampaui, glukosa hilang ke dalam urin dan menghasilkan glikosuria serta kehilangan cairan osmotik sehingga mengakibatkan hipovolemia. Jaringan yang tergantung insulin tidak mendapatkan glukosa secara adekuat. Jaringan saraf di otak merespon hal ini dengan meningkatkan nafsu makan. Beberapa hal di atas merupakan tanda klasik diabetes, yaitu polidipsi, poliuri, dan polifagi (Copstead & Banasik, 2005).



Gambar-4. Patofisiologi Diabetes Mellitus Tipe 1

Diabetes mellitus tipe 2 merupakan penyakit yang progresif ditandai dengan peningkatan resistensi insulin yang dikompensasi dengan peningkatan produksi insulin dan hiperinsulinemia. Dekompensasi ini terjadi selama sel beta tidak mampu memproduksi insulin yang cukup untuk menangani resistensi insulin yang berlebihan. Resistensi insulin berkaitan erat dengan jumlah reseptor insulin sehingga menurunkan kerja

akan meningkatkan progresivitas penyakit diabetes (Copstead & Banasik, 2005).



Gambar 5. Patofisiologi Diabetes Mellitus Tipe 2

7. Manifestasi Klinis dan Komplikasi Diabetes Mellitus

a. Manifestasi akut

- 1) Poliuria, disebabkan karena diuresis osmotik yang dihasilkan saat kadar glukosa darah melampau kapasitas absorpsi ginjal.

2) Kehausan, disebabkan karena kehilangan cairan dan elektrolit tubuh.

3) Berat badan turun, karena kehabisan cairan dan peningkatan pembongkaran simpanan dalam lemak dan otot.

b. Manifestasi subakut

Onset kliniknya mungkin lebih dari beberapa bulan atau tahun terutama pada pasien lanjut usia. Polidipsi, poliuri, dan polifagi merupakan tanda khas diabetes mellitus, namun pasien bisa mengeluh seperti gejala kekurangan energi, dan penglihatan kabur (memperlihatkan perubahan refraksi karena induksi glukosa).

c. Asimptomatik diabetes

Glikosuria atau kenaikan glukosa darah dapat dideteksi dalam pemeriksaan rutin pada penderita yang mempunyai gejala asimptomatik. Glikosuria bukan merupakan diagnostik diabetes tetapi menjadi indikasi yang memerlukan pemeriksaan lebih lanjut (Kumar & Clark, 2005).

d. Komplikasi diabetes mellitus

1) Komplikasi mikrovaskuler pada diabetes

a) Penyakit mata (retinopati)

Satu dari tiga orang dengan diabetes mengalami penyakit mata dan 5 % mengalami kebutaan pada umur 30 tahun. Retinopati terjadi akibat penebalan membran basal kapiler, yang menyebabkan pembuluh darah mudah bocor, pembuluh darah

tertutup (iskemia retina dan pembuluh darah baru), dan edema makula (Davey, 2003).

b) Nefropati

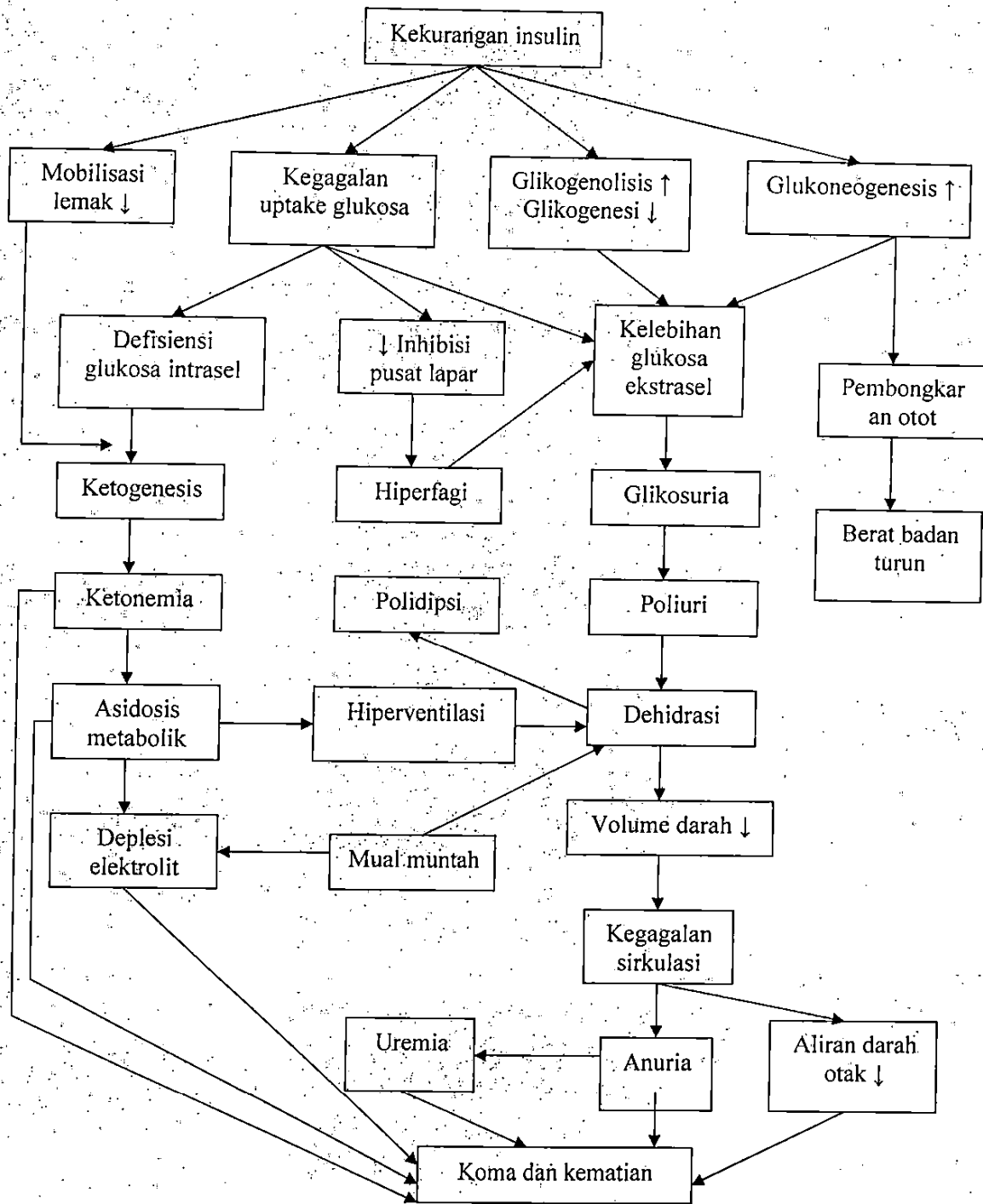
Keadaan ini terjadi 15-25 tahun setelah diagnosis pada 35-45% pasien dengan diabetes mellitus tipe 1 dan <20% pasien dengan diabetes tipe 2. Komplikasi ini merupakan tanda yang sangat akurat terhadap kerusakan vaskular secara umum dan menjadi prediktor kematian akibat penyakit kardiovaskuler (Davey, 2003).

c) Neuropati

Keadaan ini terjadi melalui beberapa mekanisme, termasuk kerusakan pada pembuluh darah kecil yang memberi nutrisi pada saraf perifer dan metabolisme gula yang abnormal (Davey, 2003).

2) Komplikasi makrovaskuler

Diabetes mellitus merupakan faktor resiko mayor pembentukan aterosklerosis. Resiko penyakit serebrovaskuler meningkat dua kali lipat, penyakit jantung koroner meningkat tiga sampai lima kali lipat, dan penyakit pembuluh darah perifer meningkat 40 kali. Orang dengan diabetes tipe 2 yang asimtomatik memiliki angka kematian yang sama dengan mereka yang tidak menderita diabetes tetapi mempunyai gejala penyakit kardiovaskuler (Davey, 2003).



Gambar 6. Diagram Representatif Konsekuensi dari Kekurangan Insulin

8. Penatalaksanaan Diabetes Mellitus

Pilar utama manajemen diabetes mellitus meliputi 4 komponen :

- a. Penyuluhan : bertujuan untuk memberikan informasi dan mendidik penderita untuk menyikapi penyakitnya secara benar.
- b. Latihan jasmani: dianjurkan latihan jasmani secara teratur 3-4 kali dalam seminggu selama kurang lebih 30 menit yang sifatnya sesuai dengan CRIPE (*Continous Rhythmical Interval Progressive Endurance training*).
- c. Diet: tujuan dari diet pada diabetes mellitus adalah menyesuaikan makanan dengan kemampuan tubuh untuk menggunakannya agar penderita mencapai faali normal dan dapat melakukan pekerjaan seperti biasa.
- d. Terapi
 - 1) Insulin
 - a) Menaikkan pengambilan glukosa ke dalam sel-sel sebagian besar jaringan.
 - b) Menaikkan penguraian glukosa secara oksidatif.
 - c) Menaikkan pembentukan glikogen dalam hati dan otot serta mencegah penguraian glikogen.
 - d) Menstimulasi pembentukan protein dan lemak dari glukosa

2) Anti Diabetik Oral (ADO)

Obat hipoglikemik oral diindikasikan pada diabetes mellitus tipe 2 apabila diet saja tidak cukup mengontrol metabolisme.

a) Sulfonilurea: glibenklamid, tolbutamid, glikazid

Meningkatkan pelepasan insulin dari sel beta pankreas (dengan menutup saluran K^+), menyebabkan depolarisasi sel. Dapat menyebabkan kenaikan berat badan dan hipoglikemia.

b) Biguanid: metformin

Mengurangi resistensi insulin dan glukoneogenesis di hati.

Efek samping: gangguan saluran pencernaan dan asidosis laktat.

c) Inhibitor alfa glukosidase

Akarbosa menghambat pencernaan karbohidrat, mengurangi absorpsi glukosa di usus. Efek samping: kembung dan diare.

d) Regulator glukosa setelah makan: repaglinid

Menstimulasi pelepasan insulin oleh sel beta pankreas. Efek samping: disfungsi hati.

e) Tiazolidinedion: troglitazon, pioglitazon.

Meningkatkan sensitivitas terhadap insulin, menstimulasi transkripsi molekul transporter glukosa GLUT-1.

3) Pengobatan dengan herbal

Tanaman obat yang dapat mengobati kerusakan pankreas bersifat konstruktif sehingga diharapkan:

- a) Perbaikan fungsi pankreas.
- b) Peningkatan efektivitas insulin yang dihasilkan.
- c) Menyembuhkan komplikasi.

Mekanisme penurunan glukosa darah dengan herbal:

- a) Menghambat absorpsi gula
- b) Memperbaiki sel beta pankreas.
- c) Merangsang sel beta pankreas untuk memproduksi insulin.
- d) Menyembuhkan penyakit komplikasi dari diabetes mellitus.

D. Alloxan

Alloxan adalah suatu produk asam urat teroksidasi yang jika diberikan pada hewan percobaan cenderung merusak sel beta pulau pankreas dan menimbulkan diabetes alloxan. Nama IUPAC alloxan yaitu 2,4,5,6-(1H,3H)-Pyrimidinetetrone monohydrate. Mempunyai formula molekuler $C_4H_4N_2O_2$, massa molar 160.09 g/mol, dan mencair pada suhu 253 °C (Tyberg & Anderson et al, 2001).

Obat ini bersifat sitotoksik terhadap sel beta pankreas yang dimediasi oleh reaktivitas oksigen spesies. Mekanisme kerja alloxan membuat suatu siklus redoks dengan cara pembentukan radikal superoksida. Radikal ini mengalami dismutasi menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) kemudian melalui reaksi Fenton terbentuklah radikal hidroksil yang sangat reaktif. Aksi dari radikal ini

bersamaan dengan peningkatan besar-besaran konsentrasi kalsium sitosolik yang dapat merusak sel beta pankreas dengan cepat (Hansen & Clarke et al, 2007). Radikal hidroksil yang sangat reaktif ini juga dapat bereaksi dengan protein, asam nukleat, lipid serta molekul lainnya untuk mengubah strukturnya serta menimbulkan kerusakan jaringan (Murray & Granner et al, 2003). Di samping menstimulasi perkembangan H_2O_2 , mekanisme kerja alloxan juga menyebabkan fragmentasi (pemecahan DNA) yang berperan penting dalam diabetes. Fragmentasi DNA ini diduga disebabkan oleh akumulasi radikal superoksida atau radikal hidroksil (Takasu & Komiya et al, 1991). Alloxan yang digunakan dibeli dari LP3HP-LPPT Universitas Gajah Mada Yogyakarta.

E. Glibenklamid

Glibenklamid adalah salah satu obat anti diabetik oral yang termasuk dalam golongan sulfonylurea. Mekanisme kerjanya yaitu dengan *single dose* pagi hari mampu menstimulasi sekresi insulin pada setiap pemasukan glukosa. Dengan demikian setiap 24 jam tercapai regulasi darah optimal yang mirip pola normal. Resorpsi di usus relatif lengkap, prosentase pengikatan terhadap proteinnya di atas 99 %, waktu paruhnya 10 jam dan dapat bertahan sampai 24 jam. Dalam hati zat ini dirombak menjadi metabolit kurang aktif yang disekresikan asam urat melalui urin dan tinja. Dosis permulaan 1 kali sehari 2,5-5 mg, dan bila perlu dapat dinaikkan menjadi maksimal 2 kali sehari 10 mg (Tjau, 2002). Senyawa glibenklamid

dapat menurunkan kadar glukosa darah karena mampu merangsang sekresi insulin. Aktivitas hipoglikemiknya ditunjukkan pada 6-12 jam setelah pemberian.

F. Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian ini adalah konsumsi vitamin E dapat menurunkan profil lipid darah dan kadar AGE'S *pada DM Type II*