

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Pengaturan Kadar Glukosa Darah**

Pada orang sehat, kadar gula dipengaruhi oleh aktivitas hormon insulin, glukagon, adrenalin dan somatotropin (hormon pertumbuhan). Insulin bekerja menurunkan kadar gula darah. Somatotropin menurunkan glukoneogenesis (pembentukan glukosa baru) dari pembentukan protein, tetapi menghambat oksidasi glukosa, dan adrenalin membebaskan cadangan glukosa sehingga kadar glukosa darah meningkat. Kortisol juga menaikkan kadar gula darah melalui glukoneogenesis protein dan menghambat oksidasi glukosa (Muschler, 1991).

Pengaturan kadar glukosa darah, juga melibatkan perat penting dari hepar, pankreas, adenophisis dan adrenal, juga pengaruh dari tiroid, aktivitas fisik dan faktor lain seperti imunologi dan herediter (Peter *et al.*, 1992).

Dalam proses pencernaan, setelah terjadi pencernaan karbohidrat di rongga mulut, dilanjutkan di duodenum, disini melibatkan aktivitas pankreas untuk mensekresi enzim alfa glukosidase atau alfa amilase. Enzim ini menghidrolisis pati dan glikogen menjadi maltosa, maltotriosa dan campuran senyawa oligosakarida tak bercabang, oligosakarida bercabang, serta beberapa glukosa. Setelah itu pencernaan berlanjut di usus kecil dengan bantuan sekret dari kelenjar Brunner duodenum dan kelenjar Lieberkuhn (Mayes *et al.*, 2003).

Setelah absorpsi makanan oleh usus, glukosa dialirkan ke hati melalui vena porta . Sebagian dari glukosa tersebut disimpan sebagai glikogen. Pada saat itu kadar glukosa dalam vena hepatic lebih tinggi daripada kadarnya dalam vena porta (Handoko dan Suharto,1987).

Konsentrasi glukosa dalam darah merupakan faktor penting yang mengendalikan kecepatan pengambilan glukosa dalam hepar maupun jaringan ekstra hepatic. Pada konsentrasi glukosa darah normal (80-100 mg/dl), hepar merupakan satu-satunya penghasil glukosa. Akan tetapi pada saat kadar glukosa darah meningkat, pengeluaran glukosa berhenti, sehingga pada kadar tinggi terdapat pengambilan bersih. Pada tikus, telah diperkirakan bahwa kecepatan pengambilan dan kecepatan pengeluaran glukosa sebanding pada konsentrasi glukosa darah vena porta hepatic sebesar 150 mg/dl (Peter *et al.*, 1992).

Disamping efek langsung hiperglikemik dalam menurunkan pengambilan glukosa ke dalam hati dan jaringan tepi, hormon insulin memainkan peranan inti dalam pengaturan konsentrasi glukosa darah. Konsentrasinya dalam darah sejajar dengan konsentrasi glukosa darah dan pemberiannya menghasilkan hipoglikemia cepat. Zat-zat yang menyebabkan pelepasan insulin juga termasuk asam amino, asam lemak bebas, benda keton , glukagon, sekretin dan tolbutamid (Anderson dan Wilson,1993).

Dalam pankreas, selain insulin dikeluarkan juga hormon yang ikut berperan penting dalam mengatur metabolisme karbohidrat yaitu glukagon dan somatostatin. Glukagon dikeluarkan oleh sel alfa pankreas, sedangkan somatostatin dikeluarkan

oleh sel delta pankreas (Widman,1989). Glukagon mempunyai beberapa fungsi yang berlawanan dengan insulin, diantaranya yaitu glikogenolisis dan meningkatkan kadar glukosa darah. Fungsinya yang terpenting adalah meningkatkan kadar glukosa darah. Pada penyutikan murni glukagon pada binatang, terjadi efek glikemia yang nyata. Satu mikrogram glukagon per kilogram berat badan dapat meningkatkan konsentrasi glukosa darah kira-kira 20 mg/100 ml darah dalam sekitar 20 menit. Karena alasan ini glukagon sering dinamakan faktor hiperglikemia. Dua efek utama glukagon adalah pemecahan glikogen (glikogenolisis) dan peningkatan glukoneogenesis (Guyton,1992).

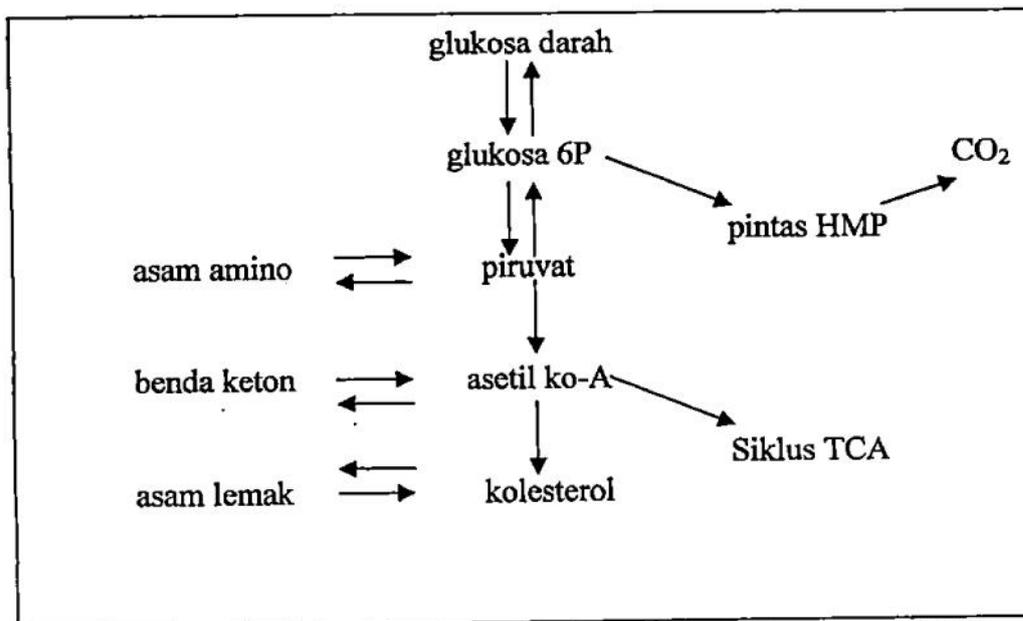
Korteks adrenal mensekresi sejumlah hormon steroid yang salah satunya glukokortikoid yang penting dalam metabolisme karbohidrat. Glukokortikoid menyebabkan glukoneogenesis. Disamping itu juga menghambat pemakaian glukosa dalam jaringan. Glukokortikoid bekerja dengan cara antagonis terhadap insulin (Widman,1989).

Tiroksin yang disekresi oleh kelenjar tiroid juga mempengaruhi kadar glukosa darah dengan cara meningkatkan kecepatan glukoneogenesis (Guyton,1993)

Selain kerja, kebutuhan kalori mula-mula dicukupi oleh glikogenolisis otot, dan pengambilan glukosa oleh otot meningkat. Glukosa darah mula-mula akan naik dengan meningkatnya glikogenolisis di hepar tetapi akan menurun dengan kerja berat yang berlarut-larut. Setelah kerja, glikogen hati akan diisi kembali oleh proses glikoneogenesis tambahan, dan pelepasan glukosa oleh hati akan menurun. Kadar

insulin akan sangat meningkat, terutama dalam darah portal. Jadi suatu kerja fisik akan memperkuat efek insulin, sehingga mudah terjadi hipoglikemia (Ganong,1987).

Dari uraian di atas, dapat diambil kesimpulan bahwa hiperglikemik dapat disebabkan oleh berbagai keadaan, demikian halnya dengan sindroma diabetes mellitus. Secara singkat dapat dikatakan bahwa semua keadaan yang menghambat produksi dan sekresi insulin, adanya zat-zat yang bersifat noninsulin dalam darah, serta keadaan yang mengambat efek insulin pada reseptornya, semua dapat menyebabkan diabetes melitus (Handoko dan Suharto, 1987).



Gambar 1. Metabolisme Glukosa pada orang normal (Peter et al., 1992)

## **B. Diabetes Mellitus**

### **1. Definisi dan Etiologi Diabetes Mellitus**

Diabetes mellitus adalah suatu kondisi dimana kadar gula dalam darah lebih tinggi dari normal, hal ini disebabkan oleh gula yang tidak dapat memasuki sel sebagai akibat dari tidak terdapatnya atau kekurangan atau resistensi terhadap insulin (Beale, 1996).

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. Diagnosis Diabetes Mellitus**

Insulin berfungsi memanfaatkan glukosa sebagai sumber energi dan mensintesis lemak. Kekurangan hormon insulin berakibat glukosa bertumpuk dalam darah (hiperglikemia) dan akhirnya disekresikan lewat urine tanpa digunakan (glikosuria). Karena itu produksi urine sangat meningkat dan pasien harus sering miksi, merasa

amat haus, lapar, merasa lelah, dan berat badan menurun pada sebagian penderita(Tjay, 2002).

Keluhan lain yang mungkin dikeluhkan pasien adalah kesemutan, gatal, mata kabur, impotensia pada pasien pria serta pruritis vulvae pada pasien wanita. Jika ada keluhan khas, dan kemudian hasil pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu  $\geq 200$ mg/dl atau kadar glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/dl, dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis diabetes mellitus. (PERKENI,1993).

Tabel 1. Tes Toleransi Glukosa (WHO,1999)

Pengambilan Darah	Normal	Kegagalan Toleransi Glukosa	Diabetes Melitus
Puasa	<7,0 mmol/L	<7,0 mmol/L	>7,0 mmol/L
2 jam setelah beban glukosa	<7,8 mmol/L	Diantara 7,8 dan 11,0 mmol/L	$\geq 11,1$ mmol/L

Keterangan :

Pada orang dewasa diberi pembebanan 75 gram glukosa dalam 300mL air.

Pada anak-anak diberi pembebanan 1,75 gram glukosa/kgBB.

Kriteria diagnostik DM (WHO, 1999) meliputi glukosa plasma puasa  $>7,0$  mmol/L (126 mg/dL) dan glukosa plasma acak  $>11,1$  mmol/L (200 mg/dL). Satu nilai laboratorium abnormal bernilai diagnostik pada individu simptomatik, dua nilai abnormal dibutuhkan pada pasien asimtomatik.

Petanda akut dan subakut DM sering tumpang tindih. Petanda akut meliputi : poliuria, haus dan kehilangan berat badan, dimana onset klinis biasa terjadi pada pasien muda dalam 2-6 minggu. Petanda subakut dengan onset klinis beberapa bulan atau tahun, biasanya terjadi pada pasien yang lebih tua, juga meliputi haus, poliuri

dan kehilangan berat badan disertai gejala-gejala kekurangan energi, pandangan kabur, pruritus vulva atau balanitis karena infeksi Candida (Kumar & Clark, 2004).

### 3. Klasifikasi Diabetes Mellitus

American Diabetes Association (ADA<1997) mengklasifikasikan diabetes mellitus menjadi 2 kelompok besar, yaitu diabetes tipe-1 atau dikenal dengan IDDM (Insulin Dependent Diabetes Mellitus) dan diabetes tipe-2 atau dikenal dengan NIDDM (Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus).

Tabel 2. Perbandingan DM Tipe 1 dan 2 (Kumar & Clark, 2004)

Karakteristik	Diabetes melitus Tipe 1 (tergantung insulin)	Diabetes melitus Tipe 2 (tidak tergantung insulin)
Epidemiologi	a.Penderita usia muda (biasanya <30 tahun) b.Penderita biasanya kurus c.Insidensi meningkat pada keturunan Eropa d.Insidensi musiman	a. Penderita biasanya berusia lebih tua (> 30 tahun) b.Penderita kelebihan berat badan c.Pada semua kelompok ras, meningkat pada orang asia, africa, polinesia dan keturunan america-india.
Hereditas	a.HLA-Dra3 atau DR-4 pada >90% b.30-50% berhubungan dengan kembar identik	a.Tidak ada jalur HLA b.50% berhubungan dengan kembar identik
Patogenesis	Penyakit autoimun : antibodi sel islet, autoimunitas terhadap dekarboksilase asam glutamat (GAD)	a.Tidak ada gangguan imunitas b.Resistensi Insulin
Klinis	a.Defisiensi insulin b.Ketoasidosis bisa berkembang Selalu butuh insulin	a.Defisiensi insulin parsial b.Keadaan hiperosmolar bisa berkembang



Tabel 3. Klasifikasi DM menurut ADA 1997.

I	<p>Diabetes Mellitus Tipe I (destruksi sel <math>\beta</math>, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut)</p> <p>A. melalui proses imunologik B. idiopatik</p>
II	<p>Diabetes Mellitus tipe -2 (bervariasi mulai dari yang predominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang predominan gangguan sekresi insulin bersama resistensi insulin)</p>
III	<p>Diabetes mellitus Lain</p> <p>A. Defek genetik fungsi sel <math>\beta</math></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kromosom 12, HNF-1 alfa</li> <li>• Kromosom 7, glukokinase</li> <li>• Kromosom 20, HNF-4alfa</li> </ul> <p>B. Defek genetik kerja insulin</p> <p>C. Penyakit Eksokrin Pankreas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pankreatitis</li> <li>• Trauma/Pankreatomi</li> <li>• Neoplasma</li> <li>• Cystic Fibrosis</li> <li>• Hemochromatosis</li> <li>• Pankreatopi fibro kalkulus</li> </ul> <p>D. Endokrinopati</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akromegali</li> <li>• Sindroma Chusing</li> <li>• Feokromositoma</li> <li>• Hipertiroidisme</li> </ul> <p>E. Karena obat/zat kimia Vancor, pentamidin, asam nikotinat, tiazid, glukokortikoid, hormon tiroid, interferon alfa.</p> <p>F. Infeksi Rubella dan CMV</p> <p>G. Imunologik (jarang) Antibodi anti reseptor insulin</p> <p>H. Sindrom genetik lain Sindrom down, klinefelter, turner, Hutington Schorea, Sindrom Prader Will</p>
IV	<p>Diabetes Mellitus Kehamilan</p>

Pada DM tipe 1, insulin tidak dapat diproduksi karena pankreas telah kehilangan kemampuannya untuk menghasilkan insulin. Pada DM tipe 2, pankreas masih berfungsi, tetapi menunjukkan defisiensi relatif, sehingga tubuh kehilangan kemampuan untuk memanfaatkan insulin secara efektif. Diabetes melitus tipe 2 dibedakan menjadi tipe obeis dan non obeis. Pada tipe obeis, berat badan penderita melebihi berat badan ideal, berlaku baik untuk pengguna insulin atau tanpa insulin. Pada tipe non obes, berat badan penderita kurang dari 120 % berat badan ideal, berlaku baik untuk pengguna insulin atau tanpa insulin (Widowati et al, 1997). Diabetes melitus terkait malnutrisi dibedakan menjadi FCPD (Fibrocalculous Pancreatic Diabetes) dan PDPD (Protein Deficient Pancreatic Diabetes). Diabetes melitus tipe lain terkait dengan dengan penyakit pankreas, hormonal, kondisi akibat obat, kelainan insulin atau reseptornya, dan lain-lain. Kelas resiko statistik yaitu pasien dengan toleransi glukosa normal tetapi mempunyai resiko untuk menderita DM. Kelas resiko statistik dibedakan menjadi pasien dengan glukosa pernah abnormal dan pasien dengan toleransi glukosa potensial abnormal.

#### 4. Patofisiologi

Pankreas adalah alat tubuh yang bentuknya memanjang dan terletak retroperitoneal di abdomen bagian atas. Kepala pankreas terletak dekat dengan duodenum sedangkan ekornya sampai ke lien. Pankreas mendapat darah dari arteri-arteri dari lien dan hepar dan juga dari arteri Mesenterica superior. Ductus

pancreaticus bersatu dengan ductus choledocus dan masuk ke dalam duodenum di ampulla Vateri. (Haznam, 1991)

Endokrin pankreas pada orang dewasa mengandung sekitar 1 juta pulau langerhans yang tersebar di seluruh pulau pankreas. Di dalam pulau tersebut paling sedikit telah diidentifikasi empat sel penghasil hormon. Sel  $\alpha$  yang meliputi sekitar 20% dari pulau pankreas menghasilkan hormon glukagon ; 75% lainnya adalah sel  $\beta$  yang menghasilkan hormon insulin ; sel  $\delta$  yang menghasilkan hormon stomatostatin; dan sel F yang menghasilkan hormon polipeptide pankreas (katzung, 1994).

Insulin disintesis sebagai suatu prehormon yang merupakan prototipe untuk peptida yang diproses dari molekul prekursor yang lebih besar. Insulin mengandung 51 asam amino yang tersusun dalam 2 rantai , yaitu rantai A dan B yang dihubungkan oleh rantai disulfida. Dalam sel  $\beta$  prekursor insulin dihasilkan oleh sintesis langsung DNA atau RNA. Proinsulin diproses dalam aparatus golgi dan dibungkus menjadi granula, dimana ia dihidrolisis menjadi insulin dan segmen penghubung residu yang disebut C-peptida dengan menghilangkan 4 asam amino . Proinsulin mempunyai efek hipoglikemik yang ringan, sedangkan C-peptida fungsinya belum diketahui. Granula di dalam sel  $\beta$  menyimpan insulin dalam bentuk kristal yang mengandung 2 atom seng dan 6 molekul insulin.

Insulin dilepaskan dari sel  $\beta$  pankreas pada tingkat basal yang rendah dan pada tingkat rangsangan, terutama glukosa. Pada sel yang istirahat dengan kadar ATP normal (rendah), kalium berdifusi menurunkan gradien konsentrasinya melalui ATP-

pintu saluran kalium, mempertahankan potensial intraseluler pada suatu polarisasi penuh, kadar negatif. Pelepasan insulin adalah minimal. Jika konsentrasi glukosa meningkat, maka produksi ATP meningkat dan kemudian saluran kalium tertutup, menghasilkan depolarisasi sel. Mengakibatkan lebih banyak kalsium memasuki sel. Peningkatan kalsium intraseluler mengakibatkan peningkatan sekresi insulin.

Sekresi insulin oleh sel  $\beta$  dari pulau langerhans pankreas dikoordinasikan dengan pelepasan glukagon dari sel  $\alpha$  pankreas. Jumlah relatif insulin dan glukagon yang dilepaskan diatur sehingga laju pembentukan glukosa di hati dijaga agar sama dengan laju penggunaan glukosa pada jaringan perifer. Dari peran koordinasinya, sel beta merespon berbagai rangsangan secara khusus, sekresi insulin ditingkatkan oleh glukosa, asam amino, hormon gastrointestinal dan glukagon. Sementara sintesis dan pelepasan insulin berkurang ketika kekurangan pangan dan selama periode trauma, contohnya pada pembedahan dan neoplasma. Efek ini diperantarai oleh epinefrin yang disekresikan oleh medulla adrenal untuk merespon stress, truma, atau aktivitas fisik ekstrem. Epinefrin memiliki efek langsung terhadap metabolisme energi yang menyebabkan mobilisasi cepat pada bahan pembentuk energi, termasuk glukosa dari hati dan asam lemak dari jaringan adiposa (Champe et al, 1994)

Diabetes mellitus tipe I atau IDDM adalah penyakit autoimun yang ditentukan secara genetik dengan gejala-gejala yang pada akhirnya menuju pada proses bertahap pengrusakan imunologik sel-sel  $\beta$  pankreas yang memproduksi insulin. Proses pengrusakan ini memerlukan rangsangan dari luar (contohnya infeksi virus) dan

determinan genetik. Limfosit T teraktivasi dan merembes ke pulau langerhans pankreas sehingga terjadi peradangan. Setelah lama terserang autoimun, terjadi penurunan perlahan-lahan jumlah sel  $\beta$ . Manifestasi klinis dari diabetes mellitus terjadi ketika 90% sel  $\beta$  telah rusak. Pada keadaan ini pankreas gagal merespon glukosa dari makanan (Champe et al, 1994). Antigen ini dapat berupa virus gondongan, virus coxsackie B4, zat kimia toksik, atau oleh sitotoksin perusak dan pelepasan antibodi dari imunosit sensitisasi(Katzung,1994)

Diabetes mellitus tipe II atau NIDDM adalah penyakit dengan pola familial yang kuat ditandai dengan kelainan dalam sekresi insulin maupun kerja insulin. Insulin mula-mula mengikat dirinya kepada reseptor-reseptor permukaan sel tertentu, kemudian terjadi reaksi intraseluler yang meningkatkan transpor glukosa menembus membran sel. Pada penderita diabetes mellitus tipe II terdapat kelainan pengikatan insulin dengan reseptor. Ini dapat disebabkan oleh berkurangnya jumlah tempat reseptor yang responsif insulin pada membran sel. Akibatnya terjadi penggabungan abnormal antara kompleks reseptor insulin dengan sistem transpor glukosa. Kadar glukosa normal dapat dipertahankan dengan menggiatkan sekresi insulin, tetapi pada akhirnya sekresi insulin menurun, dan jumlah insulin yang beredar tidak lagi memadai untuk mempertahankan keadaan euglikemia (Schengart, 1992).

##### 5. Komplikasi Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus sering terlambat terdeteksi, terutama pada stadium awal, karena tidak menimbulkan gejala dan tanda. Tetapi bila tidak segera terdeteksi atau

mendapat penanganan yang baik, perjalanan penyakit terus berlangsung dan secara perlahan dapat merusak organ-organ seperti jantung, pembuluh darah, saraf, mata, ginjal dan lain sebagainya. Bahaya DM tidak terkontrol (Clavel,2004) yakni 20 kali beresiko terkena penyakit ginjal, 4 kali beresiko terkena serangan stroke, 4 kali beresiko buta, 4 kali beresiko terkena serangan jantung.

Komplikasi utama bentuk mikrovaskuler pada DM meliputi retinopati (resiko buta), nefropati (resiko gagal ginjal terminal) dan neuropati. Kebutaan dapat sebagai akibat dari retinopati, kataraktaentis atau glukoma (Haris et al.,1992, WHO, 1994). Prevalensi hipertensi dan stroke pada DM dua kali lebih sering dibanding dengan orang non DM (Kitner et al., 1990). Penderita DM memiliki kecenderungan menderita nefropati 17 kali lebih sering dibandingkan dengan orang sehat (WHO,1994).

Infeksi, ulserasi dan amputasi anggota badan merupakan komplikasi DM yang serius dan memakan biaya yang besar. Neuropati diabetik menjadi komplikasi DM pada saraf yang paling sering dijumpai. Kerusakan saraf di kaki dapat menyebabkan kaki mudah luka dan kemudian ulkus sehingga 80% penderita harus mengalami amputasi kaki. Risiko amputasi pada penderita DM mencapai 15 kali lipat dibanding dengan orang sehat (Humphrey et al.,1996).

## 6. Penatalaksanaan Diabetes Mellitus

Penatalaksanaan diabetes mellitus didasarkan pada diet, agen hipoglikemik dan pengaturan aktivitas fisik (Schengart, 1992).

Tujuan dari penatalaksanaan diabetes mellitus adalah meliputi jangka panjang dan jangka pendek. Tujuan jangka pendeknya adalah berupa upaya menghilangkan keluhan atau gejala diabetes mellitus dan memperthankan rasa nyaman atau sehat. Sedangkan tujuan jangka panjangnya adalah mencegah komplikasi dengan metode kegiatan mengelola pasien secara holistik serta mengajarkan keperawatan mandiri dengan tujuan akhir menurunkan morbiditas dan mortalitas diabetes mellitus dengan cara menormalkan kadar glukosa, lipid, insulin (PERKENI,1998).

Menurut Perkeni tahun 1998, pilar utama dari manajemen diabetes mellitus meliputi 4 komponen yaitu :

1. Penyuluhan

Komponen ini memiliki peranan yang besar dalam penatalaksanaan penderita DM, yang bertujuan menginformasikan dan mendidik penderita DM untuk menyikapi penyakitnya secara benar sehingga dapat dicapai kehidupan yang normal.

2. Latihan jasmani

Menurut perkeni 1998, dianjurkan latihan jasmani secara teratur 3-4 kali seminggu kurang lebih 30 menit yang sifatnya sesuai CRIPE (Continous Rhythmical Interval Progressive Endurance training) salah satu contohnya adalah senam aerobik. Olah raga dianjurkan karena bertambahnya kegiatan fisik menambah reseptor insulin dalam sel target. Dengan demikian insulin dalam sel target bekerja lebih efektif (Haznam,1991).

### 3. 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.

### 4. Terapi

#### 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.

#### 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.

## 5. Pengobatan dengan herbal

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

- a) Perbaiki fungsi pankreas.
- b) Peningkatan efektifitas insulin yang dihasilkan.
- c) Menyembuhkan komplikasi.

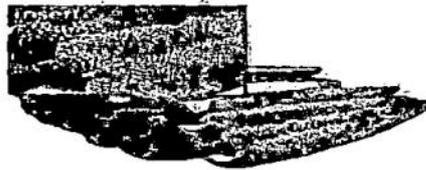
Mekanisme penurunan glukosa darah dengan herbal:

- a) Menghambat absorpsi gula
- b) Memperbaiki sel beta pankreas.
- c) Merangsang sel beta pankreas untuk memproduksi insulin.

d) Menyembuhkan penyakit komplikasi dari diabetes mellitus.

### C. Buah Merah (*Pandanus conoideus Lam*)

#### 1. Klasifikasi dan Morfologi Buah Merah (*Pandanus conoideus Lam*)



Gambar 2. Buah Merah (*Pandanus conoideus Lam*)

Buah merah merupakan jenis tanaman pandan-pandangan (*Pandanus*). Diperkirakan ada sekitar 600 jenis tanaman yang tergolong dalam genus *pandanus*, salah satunya adalah buah merah *P. conoideus Lam*.

Divisio : Spermatophyte  
Kelas : Angiospermae  
Subkelas : Monocotyledonae  
Ordo : Pandanales  
Famili : Pandanaceae  
Genus : Pandanus  
Spesies : *Pandanus conoideus lam*

(Budi & Paimin, 2005)

Bentuk buah merah menyerupai cempedak, agak panjang, dan berwarna merah. Buah tersusun dari ribuan biji yang berbaris rapi membentuk kulit buah. Bijinya kecil memanjang sepanjang 9-13 mm dengan bagian atas meruncing dan berwarna

hitam kecokelatan dibungkus daging tipis berupa lemak. Daging buah ada yang kuning, coklat atau merah tergantung dari jenisnya (Budi & Paimin, 2005).

Pada dasarnya terdapat lebih dari 30 jenis atau kultivar buah merah di Papua. Namun, secara garis besar diketahui ada empat kultivar, yakni kultivar merah panjang, merah pendek, cokelat dan kuning. Warna, bentuk dan ukuran buah masing-masing jenis berbeda-beda (Budi & Paimin, 2005).

Panjang buah mencapai 96-102 cm dengan diameter 15-20 cm. Bobot buah mencapai 7-8 kg. Warna buah merah bata saat muda dan warna terang setelah matang. Buah dibungkus pelindung berbentuk melancip dengan duri pada tulang utama sepanjang 8/10 bagian dari ujung (Budi & Paimin, 2005)

Kulit buah bagian luar menyerupai buah nangka. Kulit buah ini terdiri dari kumpulan biji yang tersusun di empulur atau hati yang berada di bagian dalam buah.

Adapun deskripsi tanaman buah merah adalah sebagai berikut :

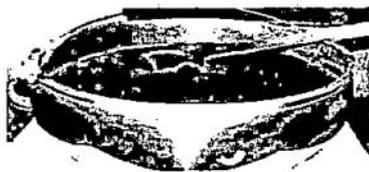
Buah merah adalah tanaman endemik yang tumbuh alami di pegunungan Jayawijaya, Nabire, Manokwari, Timik, dan Jayapura. Di luar Papua, dijumpai di Maluku sebelah utara. Tanaman tersebut dapat tumbuh baik dalam kondisi tanah lembab, pH netral, kelembaban udara 73-98%, suhu 23-33<sup>0</sup>C dan ketinggian antara 2-2.300m diatas permukaan laut (dpl). Ini berarti bahwa tanaman buah merah tumbuh dimana saja di wilayah Papua, mulai dari dataran rendah hingga dataran tinggi. Namun yang paling baik dan memiliki khasiat obat yang tinggi yang berasal dari dataran tinggi (Budi *et al.*, 2005). Penanaman di lokasi yang berbeda kemungkinan

besar akan menghasilkan buah dengan kandungan berbeda pula (Budi & Paimin, 2005).

Buah merah biasa tumbuh bergerombol dalam satu area, jarang tumbuh menyendiri. Buah merah tumbuh di daerah dengan suhu di bawah 17 derajat Celcius dengan curah hujan rata-rata 186 mm per bulan dan jumlah penyinaran matahari 57% dan tekanan udara rata-rata 896 mb (Budi&Paimin, 2005).

Tanaman buah termasuk terna berbentuk semak, perdu, atau pohon. Daun tunggal berbentuk lanset sungsang (oblanceolate), berwarna hijau tua, dan letaknya berseling. Batang tanaman bercabang banyak, tegak, bergetah, dan berwarna coklat bercak putih. Tinggi tanaman mencapai 16 meter dengan tinggi batang bebas cabang 5-8 meter diatas permukaan tanah. Akarnya tergolong akar serabut dengan tipe perakaran dangkal (Budi & Paimin, 2005).

## 2. Kandungan dan Khasiat Buah Merah (Pandanus Conoideus Lam)



Gambar 3. Ekstrak Buah Merah (Pandanus Conoideus Lam)

Sampai saat ini senyawa kimia yang terkandung di dalam sari buah merah masih tidak seragam, terutama tokoferol dan betakarotennya. Beberapa sampel sari buah merah yang diteliti menunjukkan kadar kandungan tokoferol dan betakaroten yang berbeda-beda. Jumlah kandungan dua senyawa ini dipengaruhi oleh tempat tumbuh tanaman dan proses pembuatannya. Tokoferol dan betakaroten yang tinggi diperoleh

dari buah yang berasal dari tanaman dataran tinggi dan melalui proses pemasakan yang benar. Proses pemasakan dengan pemanasan tinggi dan waktu lama akan menurunkan dua kandungan tersebut. Kandungan senyawa kimia ini juga dipengaruhi oleh jenis buah merah tersebut (Wiryanta, 2005).

Penelitian menunjukkan bahwa antioksidan yang terkandung dalam minyak buah merah dapat mengatasi penyakit degeneratif, penangkal radikal bebas seperti kadmium, penghalang ketuaan, bisa untuk kesehatan mata. Agar antioksidan itu tidak lenyap itu, maka harus diketahui suhu yang tepat untuk mengelolanya. Perebusan akan melunakkan struktur jaringan sehingga betakaroten mudah dicerna tubuh. Hanya saja harus diteliti batas maksimal pemanasan dalam pengolahannya. Dalam suatu eksperimen, 80% betakaroten dalam wortel tetap bagus meski dipanasi pada suhu 150<sup>0</sup>C. Untuk buah merah maksimal suhu pengolahan 40<sup>0</sup>C.

Budi (2004<sup>a</sup>) meneliti buah merah yang tumbuh di dataran tinggi dan rendah. Hasilnya, ada perbedaan yang mencolok pada kandungan gizi buah merah dari pegunungan dan dataran rendah. Perbedaan itu timbul karena tingkat agroklimat yang berbeda, terutama cuaca. Suhu panas merangsang munculnya oksidasi antioksidan yang menyebabkan menurunnya kadar antioksidan. Itulah sebabnya minyak buah merah harus disimpan dalam lemari es agar antioksidannya tetap awet.

Buah merah yang paling berkhasiat berasal dari kultivar merah panjang. Jenis ini yang paling banyak di konsumsi dan paling bagus sebagai bahan baku obat. Selain buahnya lebih besar, kandungan senyawa kimianya relatif lebih tinggi, terutama

karoten, betakaroten dan tokoferol. Dengan demikian, potensi untuk dijadikan antioksidan sangat baik. Oleh karena itulah, jenis buah merah ini yang paling banyak dikembangkan karena memiliki nilai ekonomis yang tinggi (Budi & Paimin, 2005).

Tabel 4. Kandungan nutrisi tiap 100 gram buah merah

Bahan Nutrisi	Kandungan
Energi	396 kalori
Protein	3.300 mg
Lemak	28.100 mg
Serat	20.900 mg
Kalsium	54.000 mg
Fosfor	30 mg
Zat Besi	2,44 mg
Vitamin B1	0,9 mg
Vitamin C	25,7 mg
Nialin	1,8 mg
Air	34,9 mg

Tabel 5. Kandungan senyawa kimia

Bahan Kimia	Kandungan
Total Karotenoid	12.000 ppm
Total Tokoferol	11.000 ppm
Betakaroten	700 ppm
Alfatokoferol	500 ppm
Asam Oleat	58 %
Asam Linoleat	8,8 %
Asam Linolenat	7,8 %
Dekanoat	2,0 %

### 3. Manfaat Buah Merah (*Pandanus conoideus Lam*)

Pemanfaatan buah merah secara tradisional bagi masyarakat Papua secara turun temurun sebagai sumber pangan. Selain itu, buah merah digunakan sebagai pewarna

alami makanan dan bahan kerajinan. Buah merah juga disertakan dalam setiap sesajen bagi persembahan kepada Sang Pencipta. Bagi masyarakat Papua, buah merah juga dikenal sebagai obat cacangan, penyakit kulit, menghambat kebutaan serta meningkatkan stamina, dan mencegah terjadinya penyakit degeneratif seperti hipertensi, diabetes, penyakit jantung dan kanker (Budi, 2005).

### Senyawa Aktif

Dari penelitian yang dilakukan oleh Budi (2005) pada tanaman buah merah (*Pandanus conoideus Lam*) dapat diketahui adanya kandungan senyawa aktif antara lain : betakaroten, tokoferol, dan asam lemak, seperti asam oleat, linoleat, linolenat, dan dekanolat. Selain itu buah merah juga mengandung vitamin dan mineral esensial yang lengkap antara lain kalsium, fosfor, besi, vitamin B1, vitamin C, dan nialin.

Seperti yang disebutkan di atas betakaroten dan tokoferol dikenal sebagai vitamin E dan dikenal sebagai senyawa antioksidan yang mampu menangkal zat-zat radikal bebas dalam tubuh. Betakaroten mempunyai fungsi untuk memperlambat berlangsungnya penumpukan flek pada arteri atau sebagai pencegah terjadinya penyakit degeneratif, seperti stroke, jantung, kanker. Betakaroten juga meningkatkan kekebalan tubuh karena berinteraksinya vitamin A dengan protein (asam-asam amino) yang berfungsi sebagai pembentukan antibodi, sehingga aliran darah ke jantung dan otak berlangsung tanpa sumbatan. Selain itu betakaroten juga meningkatkan sel-sel pembunuh alami dan memperbanyak aktivitas sel-sel T helpers dan limfosit. Sedangkan tokoferol berfungsi untuk menurunkan LDL (Low Density

Lipoprotein) dan meningkatkan HDL (High Density Lipoprotein) serta berguna untuk memperbaiki sistem kekebalan tubuh, mengurangi morbiditas dan mortalitas sel-sel. Tokoferol juga berpengaruh terhadap glikasi protein, oksidasi lipida, kepekaan dan sekresi insulin, serta metabolisme glukosa non-oksidatif.

Buah merah (*Pandanus conoideus Lam*) juga mengandung omega 9 dan omega 3 dalam dosis tinggi. Sebagai asam lemak tak jenuh, sehingga mudah diserap dan dicerna dan memperlancar sistem metabolisme tubuh. Dan asam lemak yang terkandung pada buah merah (*Pandanus conoideus Lam*) berfungsi sebagai antibiotik dan antivirus. Keduanya secara aktif melemahkan dan meluruhkan membran lipid virus serta mematikannya, virus tidak diberi kesempatan untuk membangun struktur baru sehingga tidak bisa regenerasi (Budi, 2005).

#### **D. Alloxan**

Alloxan (2,3,4,5-tetraoxypyrimidine ; 5,6-dioxyuracyl) atau mesoxalyurea adalah senyawa organik yang tidak stabil, memiliki afinitas tinggi terhadap air yang oleh karenanya tersedia dalam bentuk monohidrat. Nama alloxan berasal dari Allantoin. Zat ini memiliki selektivitas yang sangat tinggi sehingga penting dalam penelitian Diabetes Mellitus. Alloxan mempunyai formula molekuler  $C_4H_4N_2O_2$ , massa molar 160,09 g/mol, dan mencair pada suhu  $253^{\circ}C$  (Tyberg & Anderson et al, 2001).

Alloxan digunakan sebagai obat untuk induksi diabetes eksperimental pada hewan percobaan. Alloxan bekerja dengan merusak secara selektif sel  $\beta$  pankreas pulau Langerhans, sehingga produksi insulin dihambat dan menimbulkan diabetes alloxan.

Alloxan dan produk reduksinya, dialuric acid, membentuk sebuah rantai redox dengan formasi radikal superoksida. Radikal ini dapat berdismutasi menjadi hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ). Setelah itu radikal hidroksil dengan reaktivitas tinggi terbentuk melalui reaksi Fenton. Aksi dari oksigen reaktif disertai dengan peningkatan kalsium di sitosol secara serentak dan masif akan mengakibatkan pengrusakan sel  $\beta$  yang cepat (Szkudelski, 2001). Radikal hidroksil yang sangat reaktif ini juga dapat bereaksi dengan protein, asam nukleat, lipid serta molekul lainnya untuk merubah 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).

Namun, Alloxan tidak toksik pada sel  $\beta$  manusia, bahkan pada dosis tinggi. Alloxan memiliki sifat toksik untuk hati dan ginjal, sehingga konsumsi dalam dosis tinggi sangat tidak dianjurkan. (Wikipedia, 2006).

#### **E. Obat Antidiabetik Oral**

Pada sebagian penderita NIDDM yang disebut MODY (maturity onset diabetes of the young), selain terdapatnya resistensi insulin juga ditemukan pula cacat (defect) pada sekresi insulin. Namun pada MODY sekresi insulin masih dapat ditingkatkan dengan pemberian obat hipoglikemik oral (OHO), sedangkan pada IDDM

kekurangan insulin hanya dapat diatasi dengan pemberian insulin eksogen (Suharmati, 2003).

Ada 5 jenis obat hipoglikemik oral yaitu :

a. Sulfonilurea

Preparat yang termasuk dalam derivat sulfonilurea diantaranya yaitu tolbutamida, klorpropamida, tolozamida (Tolinase) (sulfonilurea generasi pertama) dan glibenklamida, gliklazida, glipizida, glikidon dan glimeprida (sulfonilurea generasi kedua) (Tjay & Rahardja, 2002).

Sulfonilurea menstimulasi sel-sel beta dari pulau Langerhans, sehingga sekresi insulin ditingkatkan. Obat ini hanya efektif pada penderita NIDDM yang tidak begitu berat, yang sel-sel betanya masih bekerja cukup baik. Ada indikasi bahwa obat-obat ini juga memperbaiki kepekaan organ tujuan bagi insulin dan menurunkan absorpsi insulin oleh hati (Tjay & Rahardja, 2002).

Sulfonilurea diabsorpsi baik di saluran pencernaan (usus) dan setelah diabsorpsi, obat ini terdistribusi ke seluruh cairan ekstraseluler. Dalam plasma sebagian terikat pada protein plasma terutama albumin. Efek dan durasi kerja dari sulfonilurea berbeda-beda untuk setiap sediaan. Efek nonterapi yang mungkin terjadi adalah hipoglikemia, gangguan lambung-usus (mual, muntah, diare), sakit kepala, pusing, rasa tidak enak di mulut, gangguan allergis (exanthema, fotosensitasi) (Tjay & Rahardja, 2002). Sulfonilurea tidak boleh diberikan sebagai obat tunggal pada

penderita diabetes juvenil, penderita yang kebutuhan insulinnya tidak stabil, diabetes melitus berat, dan keadaan gawat (Handoko & Suharto, 1987).

#### b. Biguanid

Preparat yang termasuk dalam derivat biguanid adalah metformin. Berbeda dengan sulfonilurea, obat-obat ini tidak menstimulasi pelepasan insulin dan tidak menurunkan kadar gula darah pada orang sehat. Zat ini juga menekan nafsu makan (Tjay & Rahardja, 2002).

Mekanisme kerjanya hingga kini belum diketahui dengan pasti, tetapi bukan akibat stimulasi sekresi insulin. Mungkin berdasarkan peningkatan kepekaan reseptor insulin, sehingga absorpsi glukosa di jaringan perifer meningkat. Efeknya ialah turunnya kadar insulin yang terlalu kuat dan penurunan berat badan. Kemungkinan lain adalah penghambatan glukoneogenesis daam hati dan peningkatan penyerapan glukosa di jaringan perifer (Tjay & Rahardja, 2002).

Efek samping yang sering terjadi berupa gangguan lambung usus (mual, anorexia, sakit perut, diare), tetapi umumnya lebih bersifat sementara. Yang lebih serius adalah asidosis laktat dan angiopati luas, terutama pada manula dan insufisiensi hati dan ginjal. Karena efek samping ini banyak senyawa biguaid telah ditarik dari peredaran, antara lain fenformin dan buformin. Metformin pada dosis normal hanya meningkatkan sedikit kadar asam laktat darah (Tjay & Rahardja, 2002).

Sediaan biguanid tidak boleh diberikan pada penderita dengan penyakit hati berat, penyakit ginjal dengan uremia, dan penyakit jantung kongestif serta pada keadaan gawat dan kehamilan (Handoko & Suharto, 1987).

c. Glukosidase inhibitor

Preparat yang termasuk dalam derivat Glukosidase Inhibitor adalah akarbose dan miglitol. Obat-obat ini termasuk kelompok obat baru, yang berdasarkan persaingan inhibisi enzim alfa glukosidase di mukosa duodenum, sehingga reaksi penguraian disakarida atau polisakarida dihambat. Dengan demikian glukosa dilepaskan lebih lambat dan absorpsinya ke dalam darah juga kurang cepat, lebih rendah dan merata, sehingga memuncaknya kadar gula darah dihindarkan. Kerja ini mirip dengan efek dari makanan yang kaya akan serat gizi. Tidak ada kemungkinan hipoglikemia dan terutama berguna pada penderita kegemukan (Tjay & Rahardja, 2002).

d. Thiazolidindion

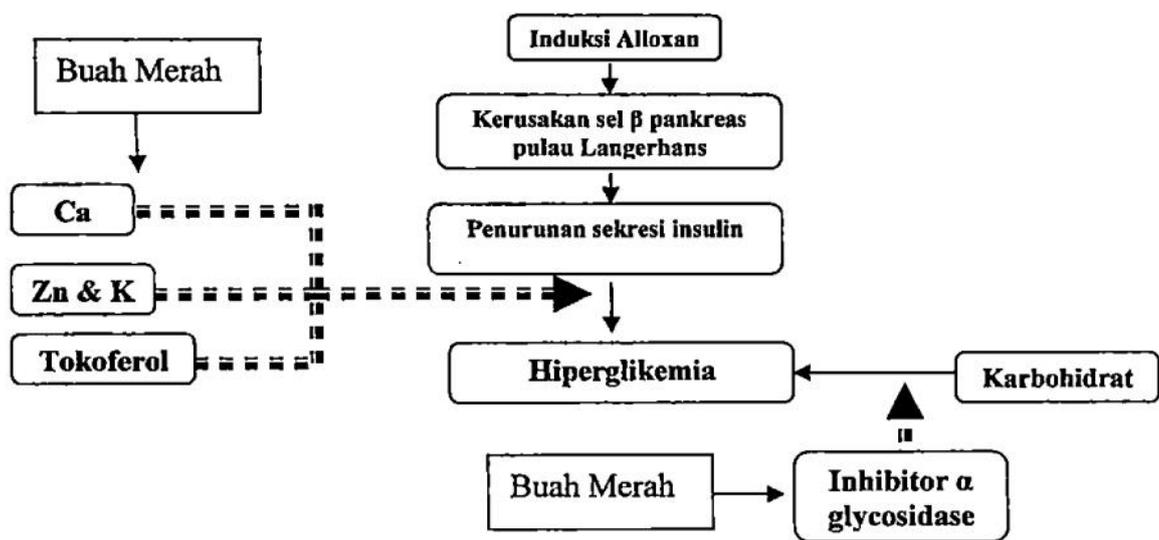
Preparat yang termasuk dalam derivat Thiazolidindion adalah troglizaton. Kegiatan farmakologisnya luas dan berupa penurunan kadar glukosa dan insulin dengan jalan meningkatkan kepekaan bagi insulin dari otot, jaringan lemak dan hati. Sebagai efeknya penyerapan glukosa ke dalam jaringan lemak dan otot meningkat. Begitu pula menurunkan kadar trigliserida atau asam lemak bebas dan mengurangi glukoneogenesis dalam hati. Zat ini tidak mendorong pankreas untuk meningkatkan pelepasan insulin seperti sulfonilurea.

Disamping itu troglitazon bekerja anti hipertensif, yaitu dapat menurunkan tekanan darah sistolis dan diastolis. Obat ini khusus dianjurkan sebagai obat tambahan pada pasien NIDDM yang perlu diobati dengan insulin (Tjay & Rahardja, 2002).

e. Miglitinida

Kelompok obat ini (1999) bekerja menurut suatu mekanisme khusus, yakni mencetuskan pelepasan insulin dari pankreas segera sesudah makan. Miglitinida harus diminum tepat sebelum makan dan karena resorpsinya cepat, maka mencapai kadar puncak darah dalam 1 jam. Insulin yang dilepaskan menurunkan glukosa darah secukupnya. Ekskresinya juga cepat sekali, dalam waktu 1 jam sudah dikeluarkan dari tubuh (Tjay & Rahardja, 2002).

**E. KERANGKA KONSEP**



Gambar 4. Kerangka Konsep Penelitian

## **F. HIPOTESIS**

Berdasarkan uraian teori diatas, penulis mempunyai hipotesis bahwa ekstrak buah merah (*Pandanus conoideus Lam*) dapat menurunkan kadar glukosa darah pada *Rattus norvegicus* jantan strain Sprague Dawley yang diinduksi alloxan.