

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus atau biasanya disingkat DM atau diabet, merupakan penyakit yang ditandai dengan keadaan hiperglikemik kronik, di mana kadar gula darah lebih tinggi dari normal. Karena dalam urine penderita kadar gulanya juga lebih tinggi dari normal, maka istilah populer dalam masyarakat adalah penyakit kencing manis. Diabetes mellitus adalah gangguan metabolisme yang secara genetis dan klinis termasuk heterogen dengan manifestasi berupa hilangnya toleransi karbohidrat. Jika telah berkembang penuh secara klinis, maka diabetes melitus ditandai dengan hiperglikemik puasa, aterosklerotik dan mikroangiopati, dan neuropati. Manifestasi klinis hiperglikemik biasanya sudah bertahun-tahun mengahului timbulnya kelainan klinis dari penyakit vaskularnya. Tetapi, kadang-kadang ada beberapa pasien dengan kelainan toleransi glukosa yang ringan atau sudah menderita akibat-akibat klinis yang berat dari penyakit vaskular (Sylvia dan Lorraine, 1992).

1. Etiologi

Ada beberapa yang menunjukkan bahwa etiologi diabetes mellitus bermacam-macam. Meskipun berbagai lesi dengan jenis yang berbeda akhirnya



determinan genetik biasanya memegang peranan penting pada mayoritas penderita diabetes mellitus. Diabetes mellitus tergantung insulin (DMTI) adalah penyakit autoimun yang ditentukan secara genetik dengan gejala-gejala yang pada akhirnya menuju pada proses bertahap perusakan imunologik sel-sel memproduksi insulin. Individu yang peka secara genetik tampaknya memberikan respon terhadap kejadian-kejadian pemicu yang di duga berupa infeksi virus, dengan memproduksi antibodi terhadap sel-sel beta pankreas, yang mengakibatkan berkurangnya sekresi insulin yang dirangsang oleh glukosa. Manifestasi klinis dari diabetes mellitus terjadi jika lebih dari 90% sel-sel beta menjadi rusak. Pada diabetes mellitus yang lebih berat, sel-sel beta telah dirusak semuanya, sehingga terjadi *insulinopenia* dan semua kelainan metabolik yang berkaitan dengan defisiensi insulin. Bukti untuk determinan genetik dari DMTI adalah adanya kaitan dengan tipe histokompatibilitas (HLA) spesifik. Tipe dari gen hidtokompatibilitas yang berkaitan dengan DMTI (DW3 dan DW4) adalah yang memberi kode kepada protein-protein yang berperan penting dalam interaksi monosit-limfosit. Protein-protein ini mengatur respon sel T sebagai bagian normal dari respon imun. Jika terjadi kelainan, fungsi limfosit T yang terganggu akan berperan penting dalam patogenesis perusakan sel-sel pulau Langerhans yang ditujukan terhadap komponen antigenik tertentu dari sel beta. Kejadian pemicu yang menentukan proses otoimun pada individu yang peka secara genetik dapat berupa infeksi *coxsackie* B4 dan gondongan. Epidemi DMTI awitan baru adalah

diamati pada saat-saat tertentu yang diketahui dapat memicu penyakit autoimun lain juga dapat memulai proses otoimun pada pasien-pasien DMTI. Antibodi anti sel-sel pulau langerhans juga biasanya dapat pada awal perkembangan penyakit. Penyaringan imunologik dan pemeriksaan sekresi insulin pada orang-orang dengan risiko tinggi terhadap DMTI akan memberi jalan untuk pengobatan imunologi supresi dini yang dapat menunda awitan manifestasi klinis defisiensi insulin (Sylvia dan Lorraine, 1992).

Pada pasien-pasien dengan diabetes mellitus tak tergantung insulin (DMTTI), penyakitnya mempunyai pola familial yang kuat. DMTTI ditandai dengan kelainan dalam sekresi insulin maupun kerja insulin. Insulin mula-mula mengikat dirinya kepada reseptor-reseptor permukaan sel tertentu, kemudian terjadi reaksi intra seluler yang meningkatkan transportasi glukosa menembus membran sel. Pada pasien-pasien dengan DMTTI terdapat kelainan dalam pengikatan insulin dengan reseptor. Ini disebabkan oleh berkurangnya jumlah tempat reseptor yang responsif insulin pada membran sel. Akibatnya terjadi penggabungan abnormal antara kompleks reseptor insulin dengan sistem transportasi glukosa. Kadar glukosa normal dapat dipertahankan dalam waktu yang cukup lama dengan meningkatkan sekresi insulin, tetapi pada akhirnya sekresi insulin menurun, dan jumlah insulin yang beredar tidak lagi memadai untuk mempertahankan euglikemia. Sekitar 80% pasien DMTTI mengalami obesitas. Karena obesitas berkaitan dengan resistensi insulin, maka kemungkinan

besar toleransi glukosa dan diabetes mellitus yang akhirnya terjadi pada pasien DMTTI merupakan akibat dari obesitasnya. Pengurangan berat badan seringkali dikaitkan dengan perbaikan dalam sensitivitas insulin dan pemulihan toleransi glukosa (Sylvia dan Lorraine, 1992).

2. Klasifikasi Diabetes Mellitus dan Intoleransi Glukosa

Klasifikasi dan diagnosis diabetes mellitus yang dianjurkan adalah yang saesuai dengan klasifikasi dan diagnosis Diabetes mellitus oleh WHO pada tahun 1985 (Darmono, 1996).

a. Klasifikasi Klinis

(1) Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus tipe tergantung insulin (tipe 1).

Diabetes Mellitus tidak tergantung insulin (tipe 2).

(a) Tidak gemuk.

(b) Gemuk.

Diabetes tipe lain yang berhubungan dengan keadaan atau sindrom tertentu :

(a) Penyakit pancreas.

(b) Hormonal.

(c) Obat/bahan kimia.

(d) Kelainan reseptor.

(e) Kelainan genetik.

(f) Lain-lain.

(1) Toleransi glukosa terganggu

(a) Tidak gemuk.

(b) Gemuk.

(c) Sebab keadaan/sindrom tertentu.

(2) Diabetes gestational.

a. Klas risiko statistik

1) Toleransi glukosa pernah abnormal

2) Toleransi glukosa potensial abnormal

3. Gejala Klinis

Manifestasi klinis diabetes mellitus dikaitkan dengan konsekuensi metabolik defisiensi insulin. Pasien-pasien yang mengalami defisiensi insulin tidak dapat mempertahankan kadar glukosa plasma puasa yang normal, atau toleransi glukosa sesudah makan karbohidrat. Jika hiperglikeminya parah dan melebihi ambang ginjal, maka timbul glukosuria. Glukosuria ini akan mengakibatkan diuresis osmotik yang meningkatkan pengeluaran kemih (poliuria) dan timbul rasa haus (polidipsi). Karena glukosa hilang bersama kemih, maka pasien mengalami keseimbangan kalori negatif dan berat badan kurang. Rasa lapar yang semakin besar timbul sebagai akibat kehilangan kalori. Pasien mengeluh lelah dan mengantuk (Sylvia dan Lorraine, 1992).

Penderita DM TI sering memperlihatkan awitan gejala yang eksplosif dengan polidipsi, poliuria, turunnya berat badan, polifagi, mudah mengantuk yang terjadi selama beberapa hari atau minggu. Penderita dapat menjadi sakit berat dan timbul ketoasidosis, serta dapat meninggal jika tidak mendapatkan pengobatan segera. Biasanya diperlukan terapi insulin untuk mengontrol metabolisme dan umumnya penderita peka terhadap insulin. Sebaliknya pasien DM TTI mungkin sama sekali tidak memperlihatkan gejala apapun dan diagnosis hanya di dapatkan berdasarkan pemeriksaan darah di laboratorium dan melakukan tes toleransi glukosa. Pada hiperglikemi yang lebih berat, pasien tersebut mungkin menderita polidipsi, poliuria, lemah dan somnolen. Biasanya mereka tidak mengalami ketoasidosis. Jika hiperglikemi berat dan pasien tidak berespon terhadap terapi diet, mungkin diperlukan terapi insulin untuk menormalkan kadar glukosanya. Pasien ini biasanya memperlihatkan kehilangan sensitifitas perifer terhadap insulin. Kadar insulin sendiri mungkin berkurang, normal atau malahan tinggi, tetapi tetap tidak memadai untuk mempertahankan kadar glukosa darah normal. Penderita juga resisten terhadap insulin eksogen. Karena banyak di antara pasien-pasien ini mengalami obesitas, diduga bahwa asupan karbohidrat yang tinggi, banyaknya sel adiposa dan gangguan metabolisme glukosa intrasel merupakan penyebab berkurangnya kepekaan terhadap insulin (Sylvia dan Lorraine, 1992).

Dari sudut pasien diabetes mellitus sendiri, hal yang sering menyebabkan pasien datang berobat ke dokter dan kemudian didiagnosis sebagai diabetes mellitus ialah keluhan :

- a. Kelainan kulit : gatal, bisul-bisul.
- b. Kelainan genekologis : keputihan.
- c. Kesemutan.
- d. Kelemahan tubuh.
- e. Luka atau bisul yang tidak sembuh-sembuh.
- f. Infeksi saluran kemih.

4. Diagnosis Diabetes Mellitus

Diagnosis diabetes mellitus umumnya akan dipikirkan dengan adanya gejala khas diabetes mellitus berupa poliuria, polidipsi, lemas dan berat badan turun. Gejala lain yang mungkin ditemukan pasien adalah kesemutan, gatal, mata kabur dan impotensi pada pria serta pruritus vulvae pada pasien wanita. Jika keluhan dan gejala khas, ditemukannya pemeriksaan glukosa darah sewaktu yang > 200 mg/dl sudah cukup untuk menegakkan diagnosis diabetes mellitus. Umumnya hasil pemeriksaan glukosa darah sewaktu yang baru satu kali saja abnormal belum cukup kuat untuk diagnosis klinis diabete mellitus (Sylvia dan Lorraine, 1992).

Jika hasil pemerikasaan glukosa darah meragukan, pemeriksaan tes toleransi glukosa oral (TTGO) diperlukan untuk konfirmasi diagnosis diabetes

mellitus (Rochma, 2007). Untuk diagnosis diabetes mellitus dan gangguan toleransi glukosa lainnya diperlukan glukosa darah 2 jam setelah beban glukosa. Sekurang-kurangnya diperlukan kadar glukosa pernah dua kali abnormal untuk konfirmasi diagnosis diabetes mellitus, baik pada 2 pemeriksaan yang berbeda ataupun adanya 2 hasil abnormal pada saat pemeriksaan yang sama.

Cara pemeriksaan TTGO menurut WHO 1994 (Soeharto, 2006) :

- a. Tiga hari sebelumnya makan seperti biasa.
- b. Kegiatan jasmani cukup, tidak terlalu banyak.
- c. Puasa semalam, selama 10 – 12 jam.
- d. Glukosa darah puasa diperiksa.
- e. Diberikan glukosa 75 gram, dilarutkan dalam air 250 ml dan diminum selama/dalam waktu 5 menit.
- f. Diperiksa glukosa darah satu jam dan dua jam sesudah beban glukosa.
- g. Selama pemeriksaan, pasien yang diperiksa tetap istirahat dan tidak merokok.

Tabel 1. Nilai Diagnosis Kadar Glukosa Darah Sesudah Beban Glukosa 75 mg/dl

	Plasma vena	Darah kapiler
Diabetes mellitus		
Puasa	> 140	> 120
Dan/atau 2 jam	≥ 200	≥200
Toleransi glukosa terganggu		
Puasa	< 140	<120
2 jam	140-200	140-200

Sumber : Darmono, 1996

Untuk menegakkan diagnosis diabetes mellitus terkait malnutrisi dapat digunakan kriteria diagnosis Surabaya-Kobe tahun 1989 yang terdiri atas kriteria diagnosis dengan dugaan dan kriteria diagnosis pasti sebagai berikut :

a. **Diagnosis Dugaan Diabetes Mellitus**

- (1) Diabetes mellitus berdasarkan kriteria WHO 1985.
- (2) Berat badan relatif kurang dari 80%.
- (3) Umur muda, antara 15 – 40.
- (4) Resisten terhadap insulin.
- (5) Resisten terhadap ketosis.
- (6) Ada atau tidak ada klasifikasi pancreas.

b. **Diagnosis Pasti Diabetes Mellitus**

- (1) Sama dengan diagnosis dugaan (1-6).
- (2) Ditambah dengan eksresi PABA dalam urin selama 6 jam kurang dari 60%.

Pada penderita yang memiliki resiko terbesar diabetes mellitus untuk memastikan menderita diabetes mellitus maka perlu dilakukan pemeriksaan penyaring. Pemeriksaan penyaring dapat dilakukan dengan pemeriksaan glukosa darah sewaktu, 2 jam sesudah makan. Bila hasilnya belum memastikan diagnosis diabetes mellitus, kemudian diikuti dengan pemeriksaan tes toleransi glukosa oral (TTGO) standar. Untuk kelompok risiko tinggi yang hasil pemeriksaan negatif, perlu pemeriksaan ulang tiap tahun (Haryono, 2006).

Tabel 2. Kadar Glukosa Darah Sewaktu Sebagai Patokan Penyaring dan Diagnosis Diabetes Mellitus (mg/dl)

	Bukan DM	Belum pasti DM	DM
Plasma vena	<100	100-200	>200
Darah kapiler	<80	80-200	>200

Sumber : Darmono, 1996

5. Management Diabetes Mellitus

Tujuan pengelolaan pada penderita diabetes mellitus mencakup tujuan jangka pendek dan tujuan jangka panjang (Haryono, 2006). Tujuan jangka pendek yaitu dengan menunjang kehidupan pasien menjadi lebih baik dan menghilangkan gejala-gejala yang ada. Sedangkan tujuan jangka panjang pada penderita diabetes yaitu menghindari komplikasi. Selama pengobatan/pengelolaan yang harus diperhatikan yaitu mempertahankan dan memelihara pengelolaan control metabolisme yang baik (darah, glukosa, lemak dan tingkat insulin).

Selain tujuan-tujuan jangka pendek dan panjang, pada pengelolaan pasien diabetes mellitus juga memiliki beberapa prinsip dalam pengelolaan pasien yaitu

- a. Aktifitas fisik yang adekuat: beberapa penderita diabetes mellitus terutama pada DM TTI terjadi resistensi insulin dan sebanyak 80% terjadi pada pasien yang obesitas. Oleh karena itu perlu dilakukan aktifitas fisik atau olahraga dengan tujuan memperbaiki sensitifitas insulin, memperbaiki keadaan hipertensi, meningkatkan kekuatan dan fleksibilitas otot, menurunkan kadar gula darah sebelum dan sesudah latihan, menurunkan konsentrasi insulin basal dan setelah makan. Olahraga ini dapat dilakukan secara teratur selama

3 sampai 5 kali per minggunya dengan durasi pemanasan 5 menit, taeket zona 20 menit dan pendinginan selama 5 menit. Jenis olahraga yang dapat dilakukan antara lain rekreasi (misalnya jalan-jalan di taman dengan pemanasan jalan di tempat), kegiatan di luar rumah (misalnya senam pagi) jogging, bersepeda dan lain-lain. Tetapi jika dilakukan olahraga yang berlebihan dapat memperburuk keadaan pasien seperti terjadinya angina pectoris, infeksi pada miokardial, aritmia, ataupun mati mendadak (Haryono, 2005).

- b. Penyesuaian diet: pola makan yang baik dan sehat merupakan kunci sukses pengelolaan diabetes. Seluruh penderita harus melakukan diet dengan pembatasan kalori, terlebih untuk penderita dengan kondisi kegemukan. Pemilihan makanan harus dilakukan secara bijak dengan melakukan pembatasan kalori total dan lemak jenuh untuk mencapai normalisasi glukosa darah dan lipid darah. Oleh karena bervariasinya kondisi penderita diabetes mellitus maka tidak ada satupun menu yang cocok untuk semua penderita. Menu dengan jumlah kalori yang tepat umumnya dihitung berdasarkan kondisi individu pasien. Namun, secara normal komposisi menu yang direkomendasikan terdiri dari 60-65% karbohidrat, 25-35% lemak dan 10-20% protein. Konsumsi alkohol sangat dibatasi atau harus dihindari oleh penderita diabetes. Disarankan pula untuk penderita diabetes yang merokok untuk segera menghentikan kebiasaan buruk tersebut karena nikotin dapat

mempengaruhi secara buruk penyerapan glukosa oleh sel. Stimulasi sel-sel beta pankreas dalam memproduksi insulin dapat dilakukan melalui pengaturan pola makan yang baik, terutama melalui asupan karbohidrat kompleks dan serat yang tinggi, pembatasan kalori (rendah protein dan lemak jenuh), asupan antioksidan alami terutama vitamin E dan D (buah-buahan dan sayuran), serta asupan asam-asam esensial tak jenuh. Asupan lemak terutama perlu diperhatikan karena berpengaruh pada kepekaan insulin. Dalam hal ini perlu dihindari asupan lemak jenuh yang dapat memperburuk kepekaan insulin, kecuali minyak kelapa yang boleh dikonsumsi karena mengandung sebagian asam lemak jenuh rantai sedang yang justru baik bagi penderita diabetes (Subroto, 2006).

- c. Menggunakan obat antidiabetik oral: saat ini ada beberapa jenis obat antidiabetik oral yang tersedia secara komersial untuk penderita diabetes tipe 2. Obat antidiabetik oral tersebut dapat digolongkan menjadi 5 kelompok, masing-masing memiliki mekanisme kerja dan efek samping yang berbeda-beda. Obat antidiabetik oral secara umum baru diberikan bila pengaturan pola makan, olahraga dan upaya penurunan berat badan tidak mampu menurunkan kadar glukosa yang tinggi (Subroto, 2006).

Tabel 3. Penggolongan Obat Antidiabetik dan Mekanisme Kerjanya

Klasifikasi	Senyawa aktif	Efek samping	Fungsi/mekanisme
Sulfonylurea	Tolbutamida, klopropamida, tola zamida, glibenklamida, gliklazida, glipiza, glikidon	Hipoglikemik, peningkatan berat badan	Menstimulasi sel- sel dari pulau langerhans sehingga produksi insulin meningkat
Bigunida	Metformin-HCL	Gangguan system pencernaan	Fungsi insulin menjadi lebih baik
Inhibitor alfaglukosidase	Akarbonase, migitol	Gangguan system pencernaan	Penurunan kecepatan dekomposisi karbohidrat
miglitinida	Ripaglinida	Hipoglikemik, peningkatan berat badan	Mencetus pelepasan insulin dari pankreas segera sesudah makan
Thiazolidindion	Troglikazon	Toksik terhadap hati, peningkatan berat badan, LDL kolesterol tinggi	Penurunan kadar glukosa dan insulin dengan jalan meningkatkan kepekaan abgi insulin dari otot, jaringan lemak dan hati

Sumber : Subroto, 2006

d. Tanaman Obat untuk Penderita Diabetes

Beberapa jenis herbal yang telah didukung oleh data klinis untuk antidiabetes yang telah digunakan secara tradisional dalam masyarakat, misalnya pare, bawang merah, bawang putih, gingseng, dan lidah buaya. Sebenarnya masih banyak lagi herbal Indonesia yang digunakan secara tradisional telah digunakan untuk pengobatan diabetes dan telah terbukti

efektif secara empiris. Penelitian untuk mengungkap senyawa aktif dan mekanisme kerja perlu dilakukan untuk mendapat data ilmiah hingga uji klinis. Beberapa tanaman obat yang telah diteliti secara ilmiah mengenai mekanismenya sebagai antidiabetes meliputi aktivitas sebagai inhibitor alfa-glukosidase, induksi sekresi insulin, dan memperbaiki fungsi insulin (Subroto, 2006).

Tabel 4. Daftar Tanaman yang Digunakan Secara Empirik Untuk Diabetes

No.	Nama Latin	Nama Daerah
1	<i>Aloe vera L.</i>	lidah buaya
2	<i>Allium cepa L.</i>	bawang merah
3	<i>Alstonia scholaris R. Br.</i>	pule
4	<i>Andrographis paniculata Nees.</i>	sambiloto
5	<i>Averhoa bilimbi L.</i>	belimbing wuluh '
6	<i>Blumea balsamifera D. C.</i>	sembung
7	<i>Catharanthus roseus (L.) G. Don</i>	tapak dara
8	<i>Ceiba pentandra Gatrn.</i>	randu
9	<i>Ipomoea aquatica Forst.</i>	kangkung
10	<i>Ipomoea batatas Poir.</i>	ubi jalar
11	<i>Lagerstroemia speciosa Pers.</i>	bungur
12	<i>Leucaena leucocephala de Wit.</i>	petai cina
13	<i>Merremia mammosa (Lour) Hall,f</i>	bidara upas
14	<i>Morinda citrifolia L.</i>	mengkudu
15	<i>Ocimum sanctum L.</i>	lampas
16	<i>Orthosiphon aristatus (BL) Miq.</i>	kumis kucing
17	<i>Panax ginseng C.A. Meyer</i>	ginseng
18	<i>Parkia speciosa Hort.</i>	petai
19	<i>Piper cubeba L.</i>	kemukus
20	<i>Pisum sativum L.</i>	kacang polong
21	<i>Psidium guajava L.</i>	jambu biji
22	<i>Solanum indicum L.</i>	terung ngor
23	<i>Strobilanthus crispus Bl.</i>	keji beling

Sumber : Lucie Widowati, B. Dzulkarnain, Sa'roni
Pusat Penelitian dan Pengembangan Farmasi, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan

Tabel 5. Daftar Tanaman Tunggal yang Secara Empirik Digunakan untuk Diabetes dan Cara Penggunaannya.

No	Nama tanaman	Bagian digunakan	Jmlh diolah	Cara olah	Dosis/hari
1	Sambiloto	Daun segar	½ ggm	Rebus	3 x
2	Lidah buaya	Daun segar	2 helai	Rebus	3 x
3	Pule	Kulit kayu	2 jari	Rebus	3 x
4	Sembung	Biji kering	20 lb	Rebus	3 x
5	Jamblang	Biji	1 sdt	Seduh	3 x
6	Petai Cina	Umbi	1 sdt	Seduh	3 x
7	Bidara Upas	Umbi	1/3 jr	Parut + 20 ml air	3 x
8	Mengkudu	Buah masak	2 bh	Diparut, disari	3 x
9	Daun lampas	Daun segar	¾ ggm	Rebus	3 x
10	Terung ngor	Buah	10 bh	Dimakan	3 x
11	Mahoni	Biji kering	½ sdt	Seduh	3 x
12	Tapak dara	Slruh bgn tnman	30 lb+6 bt	Rebus tinggal 3/4	3 x

Sumber : Lucie Widowati, B. Dzulkarnain, Sa'roni

Pusat Penelitian dan Pengembangan Farmasi, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan

6. Faktor Resiko

Faktor resiko pada diabetes mellitus tipe 1 belum diketahui dengan baik, faktor genetik dan lingkungan dapat mencetuskan perkembangan selanjutnya. Sedangkan pada diabetes mellitus tipe 2 meski terjadi terutama pada orang dewasa, pada kelompok remaja cepat menjadi masalah besar di beberapa belahan dunia. Oleh karena itu setiap orang dimana saja pada setiap usia mempunyai resiko diabetes mellitus.

Beberapa faktor berikut dapat meningkatkan resiko diabetes mellitus tipe

2 (Darmono, 1996) :

- 1) Obesitas.

- 2) Usia > 40 tahun.
- 3) Kurang olahraga.
- 4) Hipertensi.
- 5) Kolesterol HDL \geq 35 mg/dl atau trigliserida \geq 250 mg/dl.
- 6) Keturunan.
- 7) Hamil dengan bayi besar.
- 8) Gestational diabetik.
- 9) Tes toleransi glukosa buruk.
- 10) Ras/etnik.
- 11) Stress.

B. Insulin

1. Kimiawi

Insulin merupakan protein kecil dengan berat molekul 5808 pada manusia. Insulin mengandung 52 asam amino yang tersusun dalam dua rantai yang dihubungkan oleh jembatan disulfide; terdapat perbedaan spesies pada asam amino kedua rantai tersebut. Dalam sel B, prekursor insulin dihasilkan oleh sintesis langsung DNA atau RNA. Proinsulin, suatu molekul rantai panjang tunggal, proses dalam apparatus golgi dan dibungkus menjadi granula, di mana ia dihidrolisis menjadi insulin dan segmen residu yang disebut C-peptida dengan menghilangkan empat asam amino. Insulin dan C-peptida yang disekresikan

dalam jumlah ekuimolar sebagai respon terhadap semua rangsangan insulin; juga dilepaskan sejumlah kecil proinsulin yang tidak diproses atau terhidrolisis sebagian. Proinsulin mempunyai efek hipoglikemik yang ringan, sedangkan C-peptida fungsi fisiologisnya belum diketahui. Granula di dalam sel B menyimpan insulin dalam bentuk Kristal yang mengandung dua atom seng dan enam molekul insulin. Keseluruhan pankreas manusia mengandung sampai 8 mg insulin yang mewakili 200 "satuan" (unit) biologi. Pada mulanya, satuan tersebut didefinisikan berdasarkan aktifitas hipoglikemik insulin pada kelinci. Dengan perbaikan teknik pemurnian, maka sekarang satuan didefinisikan berdasarkan berat, dan adanya standar insulin yang digunakan untuk tujuan assay sebanyak 28 satuan per milligram (Katzung, 1998).

2. Sekresi Insulin

Insulin dilepaskan dari sel B pankreas pada tingkat basal yang rendah dan pada tingkat rangsangan yang lebih tinggi sebagai respon terhadap berbagai rangsangan, terutama glukosa. Stimulan yang lain juga dikenal seperti gula (misalnya manosa), asam amino tertentu (misalnya leusin, arginin), dan aktivitas vagal. Suatu mekanisme yang merangsang pelepasan insulin. Hiperglikemi mengakibatkan peningkatan ATP intraseluler, yang berhubungan dengan saluran kalium bergantung ATP. Penurunan keluarnya arus kalium melalui saluran ini mengakibatkan depolarisasi sel B dan terbukanya pintu tegangan listrik saluran

kalsium. Akibatnya terjadi peningkatan kalsium intraseluler yang mencetuskan sekresi hormone insulin (Katzung, 1998).

Mekanisme ini pastilah lebih kompleks daripada ringkasan singkat, karena beberapa *messenger* intraseluler diketahui memodifikasi proses (cAMP, inositol trifosfat, diasilgliserol) dan respon insulin terhadap glukosa meningkat dari monofasik menjadi bifasik. Seperti dicatat di bawah, golongan obat hipoglikemik oral sulfonilurea dikiranya menggunakan mekanisme ini (Katzung, 1998).

3. Degradasi Insulin

Hati dan ginjal merupakan dua organ utama yang menyingkirkan insulin dari sirkulasi, kemungkinan dengan hidrolisis penghubung disulfidan antara rantai A dan B melalui kerja glutathion insulin *transhidrogenase*. Setelah pemecahan reduktif ini, terjadi degradasi lebih lanjut oleh proteolisis. Normalnya, hati membersihkan darah dari kira-kira 60% insulin yang dilepas dari pankreas karena letaknya sebagai tempat akhir aliran darah vena porta, ginjal menyingkirkan 35-40% hormon endogen. Tetapi, pada penderita diabetes yang diobati dengan insulin yang disuntikkan secara subkutan, maka perbandingan ini terbalik, dimana 60% insulin eksogen dibersihkan oleh ginjal dan hati menyingkirkan tidak lebih 30-40% (Katzung, 1998).

4. Pengukuran Insulin yang Terdapat Dalam Sirkulasi

Radioimunossay insulin memungkinkan deteksi insulin dalam jumlah pikomolar. Assay ini berdasarkan pada perkembangan antibodi marmut terhadap

insulin sapi atau babi. Karena persamaan antara kedua insulin ini dan insulin manusia, maka assay ini berhasil mengukur hormon manusia. Dengan assay ini, ditemukan kadar insulin basal pada manusia 5-15 $\mu\text{U}/\text{mL}$ (30-90 pmol/L), dengan kadar puncak 60-90 $\mu\text{U}/\text{mL}$ (360-540) selama makan (Katzung, 1998).

5. Reseptor Insulin

Ketika insulin memasuki sirkulasi, ia akan diikat oleh reseptor special yang terdapat pada membrane kebanyakan jaringan. Walaupun begitu, respon biologi yang dipromosikan oleh kompleks insulin-reseptor ini telah diidentifikasi hanya pada beberapa jaringan target saja, misalnya hati, otot dan jaringan lemak. Reseptor mengikat insulin dengan spesifikasi dan afinitas yang tinggi pada pikomolar. Reseptor insulin yang sempurna memiliki dua heterodimeter, masing-masing mengandung subunit alfa, dimana semuanya ekstraseluler dan merupakan daerah pengenalan, serta subunit beta yang merentangkan membran. Subunit beta mengandung *tirosin kinase*. Bila insulin terikat pada subunit alfa pada permukaan luar sel, aktifitas tirosin kinase dirangsang pada bagian beta. Walaupun bentuk $\alpha\beta$ dimerik maupun mengikat insulin, afinitasnya jauh lebih rendah daripada bentuk $\alpha\alpha\beta\beta$. Fosforisasi sendiri pada bagian beta reseptor menyebabkan peningkatan agresi heterodimeter $\alpha\beta$ dan stabilitas keadaan yang diaktifasi reseptor tirosin kinase. Fosforisasi protein lain di dalam sel adalah efek utama dan menggantikan *second messenger* karena meningkatkan translokasi protein tertentu seperti pembawa glukosa dari daerah terkecil dalam sel untuk membuka lokasi pada

permukaan membran sel. Akhirnya, terjadilah internalisasi kompleks insulin-reseptor. Walaupun begitu, ini menimbulkan kontroversi apakah bantuan internalisasi untuk kerja insulin lebih lanjut dengan *menggeser* insulin dan reseptornya ke dalam penelanan lisosom (Katzung, 1998).

Berbagai obat hormon (misalnya hidrokortison), menurunkan afinitas insulin terhadap insulin; hormone pertumbuhan yang berlebihan sedikit meningkatkan afinitasnya. Konsentrasi molekul reseptor spesifik sama seperti afinitasnya untuk mengikat insulin, terlihat dipengaruhi oleh konsentrasi molekul insulin. Secara eksperimental, telah dibuktikan, desensitisasi reseptor insulin terjadi dalam jangka waktu 4 jam (*in vitro*) sampai 24 jam (*in vivo*). Pada situasi klinik yang berhubungan dengan kenaikan kadar insulin dalam sirkulasi darah, seperti obesitas atau insulinoma, konsentrasi reseptor insulin berkurang. Turunnya pengaturan reseptor insulin tampaknya memberi kesempatan kepada mekanisme intrinsik di mana sel target membatasi responnya terhadap konsentrasi hormone yang berlebihan (Katzung, 1998).

6. Efek Insulin terhadap Targetnya

Insulin menimbulkan penyimpanan lemak sama seperti glukosa (keduanya sumber energi) dalam sel target special dan mempengaruhi pertumbuhan sel dan fungsi metabolic dari berbagai jaringan yang luas.

- a. **Kerja insulin terhadap transporter glukosa:** Insulin mempunyai efek yang penting terhadap berbagai transpor molekul yang memudahkan perpindahan

menyeberangi membran sel. Transporter-transporter ini memegang peranan pada etiologi dan manifestasi diabetes. GLUT 4, secara kuantitatif sangat penting sebagai faktor yang menurunkan kadar glukosa darah, dimasukkan ke dalam membran otot dan sel lemak dari simpanan intraseluler oleh insulin. Kelainan pada transpor yang diperantarai ke dalam sel B dapat menyokong berkurangnya sekresi insulin yang ditandai dengan DMTTI (Katzung, 1998).

b. Kerja insulin pada hati: organ utama dicapai insulin endogen melalui sirkulasi portal adalah hati, di mana ia berkerja meningkatkan simpanan glukosa sebagai glikogen dan mengembalikan hati ke keadaan memberikan dengan memberikan sejumlah metabolisme katabolisme yang berhubungan dengan keadaan pascaabsorpsi; glikogenolisis, ketogenolisis, dan glukoneogenesis. Sebagian dari efek ini dilakukan melalui forforisasi yang diinduksi oleh insulin yang mengaktivasi piruvat kinase, fosfofruktokinase, dan glukokinase, sambil merusak enzim glukoneogenetik, termasuk piruvat karboksilase, fosfoenolpiruvat karboksinase, frukso bifosfatase, dan glukosa 6-fosfatase. Di samping itu, insulin menurunkan produksi area. Katabolisme protein, dan cAMP di dalam hati, menimbulkan sintesis trigliserida, serta meningkatkan ambilan kalium dan fosfat oleh organ tubuh (Katzung, 1998).

c. Efek insulin terhadap otot: insulin menimbulkan sintesi protein oleh peningkatan transport asam amino dan oleh perangsangan aktifitas ribosomal.

Insulin juga meningkatkan sintesis glikogen untuk menggantikan simpanan glikogen yang sudah dipakai oleh aktifitas otot. Ini dilakukan dengan meningkatkan transpor glukosa ke dalam sel otot, menginduksi *glikogen sintase*, dan menghambat fosforisase. Kira-kira 500-600 g glikogen disimpan dalam jaringan otot dari seorang laki-laki dengan berat badan 70 kg (Katzung, 1998).

- a. **Efek insulin terhadap jaringan lemak:** cara penyimpanan energi yang paling efisien adalah dalam bentuk timbunan trigliserida. Ini memberikan 9 kkal per gram substrat yang disimpan dan tidak seperti glikogen, tidak memerlukan air untuk mempertahankannya di dalam sel. Laki-laki normal dengan berat badan 70 kg mempunyai 12-14 kg lemak tersimpan terutama dalam jaringan lemak.

Insulin bekerja untuk mengurangi asam lemak bebas dalam sirkulasi dan untuk meningkatkan simpanan trigliserida di dalam jaringan lemak melalui tiga mekanisme utama: (1) induksi lipoprotein lipate, yang menghidrolisis trigliserida dari lipoprotein dalam sirkulasi secara aktif; (2) transpor glukosa ke dalam sel untuk membentuk gliserofosfat sebagai hasil metabolik, yang memungkinkan esterifikasi asam lemak yang disuplai oleh hidrolisis lipoprotein; dan (3) pengurangan lipolisis intraselular. Efek ini tampaknya melibatkan penekanan produksi cAMP dan defosforisasi lipase dalam sel lemak (Katzung, 1998).

C. Sulfonilurea

Pada tahun 1955, obat-obat sulfonilurea tersedia luas untuk pengobatan DMFTI. Senyawa ini merupakan arilsulfonilurea dengan penggantian pada gugusan benzena dan urea.

1. Mekanisme Kerja

Paling sedikit ditemukan tiga mekanisme kerja sulfonilurea: (1) penglepasan insulin dari sel B, (2) pengurangan kadar glukagon dalam serum, dan (3) efek ekstra pankreas untuk memperkuat kerja insulin pada jaringan target (Katzung,1998).

- a. Pelepasan Insulin dari Sel B Pankreas: Sulfonilurea terikat pada reseptor spesifik yang berhubungan dengan saluran kalium pada membran sel B. pengikatan sulfonilurea menghambat keluarnya kalium melalui saluran dan menghasilkan depolarisasi. Depolaris, pada gilirannya, membuka saluran pintu kalsium bermuatan listrik yang mengakibatkan masuknya kalsium dan penglepasan prabentuk insulin. Penghambatan saluran kalsium dapat mencegah kerja sulfonilurea in vitro, tetapi ini memerlukan konsentrasi penghambat kalsium 100-1000 kali kadar terapeutik untuk mencapai hambatan tersebut, mungkin karena saluran kalsium berhubungan dengan sel B yang tidak identik dengan saluran kalsium tipe-L sistem kardiovaskular. Lebih lanjut, diazoksid suatu tiazid mirip pembuka saluran kalium,

menghalangi efek insulinotropik sulfonilurea. Penyelidikan ini juga memberikan suatu penjelasan mengenai efek hiperglikemik diuretik tiazid (Katzung, 1998).

- b. Penurunan Konsentrasi Glukagon Serum: Sekarang telah ditetapkan bahwa pemberian sulfonilurea menahun pada penderita diabetes yang tidak tergantung insulin akan menurunkan kada glukadon serum. Hal ini dapat menyokong efek hipoglikemik obat ini. Mekanisme efek penekanan sulfonilurea ini terhadap kadar glukosa belum jelas, tetapi mungkin melibatkan penghambatan langsung yang disebabkan karena peningkatan pelepasan insulin dan somatostatin (Katzung, 1998).
- c. Potensi Kerja Insulin pada Jaringan Target: Terdapat bukti bahwa peningkatan insulin ke jaringan reseptor terjadi selama pemberian sulfonilurea pada penderita diabetes tipe II. Peningkatan dalam jumlah reseptor yang dapat meningkatkan efek, dicapai dengan konsentrasi agonis tertentu; suatu kerja sulfonilurea seperti itu akan menambah potensi efek insulin penderita dalam kadar rendah maupun eksogen. Walaupun begitu, efek *in vivo* ini tidak terjadi jika insulin *in vitro* ditambah pada jaringan target. Lebih lanjut, pada penderita diabetes yang bergantung insulin tanpa sekresi insulin endogen, maka terapi sulfonilurea belum terbukti memperbaiki kontrol glukosa darah, meningkatkan sensitivitas terhadap pemberian insulin, atau meningkatkan peningkatan insulin oleh reseptor (Katzung, 1998).

D. Glibenclamid

Dewasa ini banyak sekali digunakan obat-obatan antidiabet, dari turunan sulfonil urea dan biguanida. Dengan diketemukannya turunan biguanida menimbulkan efek toksik maka para dokter cenderung memilih obat-obatan turunan sulfonil urea dengan pertimbangan antara lain turunan sulfonil dianggap paling ampuh dalam menurunkan kadar gula darah disamping terapi dengan insulin (Siswandono & Soekarjo B, 1995).

Seperti obat-obatan lain, maka turunan sulfonil urea akan menimbulkan aksi farmakologis yang diinginkan apabila obat dalam bentuk bebasnya dapat mencapai tempat aksi obat. Pada tempat aksi inilah terjadi interaksi antara obat dengan reseptor sehingga menimbulkan aksi farmakologis yang diinginkan (Chien Yie *et al*, 1975).

Salah satu turunan dari Sulfonil urea adalah glibenklamida. Glibenklamida merupakan derivat-klormetoksi yaitu obat pertama dari antidiabetika oral generasi ke-2 dengan khasiat hipoglikemisnya yang kira-kira 100x lebih kuat daripada tolbutamida. Di metabolisme di hati menjadi produk dengan aktivitas hipoglikemik yang sangat rendah. Efek biologik tetap menetap 24 jam setelah dosis tunggal pagi hari pada penderita diabetes. Dosis awal yang biasa 2,5 mg/hari atau kurang, dan dosis pemeliharaan rata-rata 5-10 mg/hari diberikan sebagai dosis tunggal pagi hari; dosis pemeliharaan yang lebih dari 20 mg/hari tidak dianjurkan. Glibenklamid memiliki sedikit efek samping, selain potensinya menyebabkan hipoglikemik.

Flushing jarang dilaporkan setelah minum etanol, tidak menyebabkan retensi urin. Glibenklamid dikontraindikasikan untuk penderita gangguan hati dan ginjal.

E. Petai Cina (*Lucaena Leuchocephala*)

Nama Lokal : Petai cina (Indonesia), Kemlandingan, Lamtoro (Jawa); Palanding, Peuteuy selong (Sunda), Kalandingan (Madura), Aling-aling (philiphina).

Petai cina (*Lucaena leuchocephala*) merupakan tanaman legume pohon serba guna, berasal dari Amerika Tengah dan Meksiko. Lamtoro umumnya ditanam sebagai tanaman pagar dan tanaman pelindung untuk tanaman komersial. Sebagian masyarakat memanfaatkan buah dan daun muda untuk sayur. Daunnya dipergunakan sebagai pakan ternak dan batangnya dimanfaatkan sebagai ramuan rumah dan kayu bakar.

Petai cina (*Leucaena leucocephala*) adalah tumbuhan yang memiliki batang pohon keras dan berukuran tidak besar. Daunnya majemuk terurai dalam tangkai berbilang ganda. Bunganya yang berjambul warna putih sering disebut cengkaruk. Buahnya mirip dengan buah petai (*Parkia speciosa*) tetapi ukurannya jauh lebih kecil dan berpenampang lebih tipis. Buah petai cina termasuk buah polong, berisi biji-biji kecil yang jumlahnya cukup banyak. Petai cina oleh para petani di pedesaan sering ditanam sebagai tanaman pagar, pupuk hijau dan segalanya. Petai cina cocok hidup di dataran rendah sampai ketinggian 1500 meter di atas permukaan laut. Petai cina di Indonesia hampir musnah setelah terserang hama wereng. Pengembangbiakannya

selain dengan penyebaran biji yang sudah tua juga dapat dilakukan dengan cara stek batang.

Penggunaan petai cina sebagai obat merupakan resep turun temurun di masyarakat Indonesia. Kegunaan petai cina untuk obat antara lain Diabetes melitus, Cacingan, Gairah seks, Luka baru dan bengkak dan untuk obat cacing. Dari beberapa kegunaan petai cina sebagai obat baru sedikit yang digunakan untuk penelitian. Beberapa penelitian yang sudah dilakukan yaitu penggunaan sebagai obat cacing dan obat diabetes.

Biji dari buah polong petai cina (*Leucaena leucocephala*) yang sudah tua setiap 100 gram mempunyai nilai kandungan kimia berupa : - Kalori 148 kalori, - Protein 10,6 gram, - Lemak 0,5 gram, - Hidrat arang 26,2 gram, - Kalsium 155 miligram, - fosfor 59 gram, - Zat besi 2,2 gram, - Vitamin A 416 SI, - Vitamin B1 0,23 miligram - Vitamin C 20 miligram. Dari hasil kromatografi lapis tipis diketahui bahwa ekstrak etanol biji petai cina mengandung komponen kimia saponin, cardenolin, bufadinol, mimosin, lekanon, lekaenein dan antraknon (Mihardja dkk, 2000). Petai cina mempunyai kemampuan sebagai Astringen, dapat mempresipitasikan protein selaput lendir usus dan membentuk suatu lapisan yang melindungi usus, sehingga menghambat asupan glukosa dan laju peningkatan glukosa darah tidak terlalu tinggi (Sutarni, 2005).

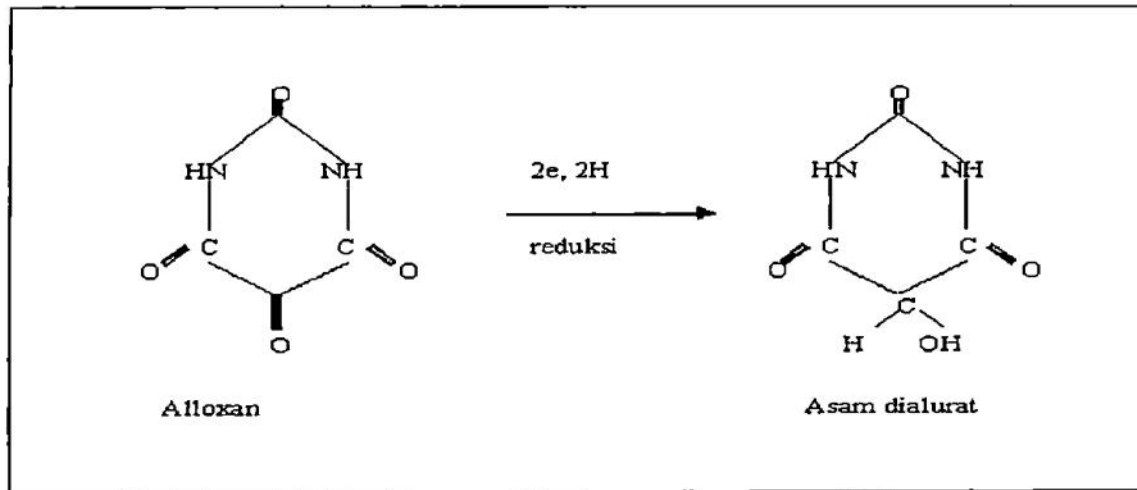
F. Alloxan

Alloxan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada binatang percobaan. Efek diabetogeniknya bersifat antagonis dengan glutathione yang bereaksi dengan gugus SH-nya. Mekanisme aksi dalam menimbulkan perusakan yang selektif belum diketahui dengan jelas. Beberapa hipotesis tentang mekanisme aksi yang telah diajukan antara lain: pembentukan khelat terhadap Zn, interfensi dengan enzim-enzim sel serta deaminasi dan dekarboksilasi asam amino. Perusakan sel pancreas secara selektif oleh aloksan belum banyak diketahui. Penelitian terhadap mekanisme kerja aloksan secara invitro menunjukkan bahwa aloksan menginduksi pengeluaran ion kalsium dari mitokondria yang mengakibatkan proses oksidasi sel terganggu. Keluarnya ion kalsium dari mitokondria ini mengakibatkan gangguan homeostatis yang merupakan awal dari matinya sel (Suharmiati,2003).

Induksi DM eksperimental menggunakan bahan kimia yang secara selektif merusak sel β pankreas merupakan cara yang paling mudah dan sering dilakukan. Bahan kimia yang umum digunakan untuk hal tersebut adalah *alloxan* dan *streptozotosin*.

Alloxan (2,4,5,6-tetraoxypyrimidine; 5,6-dioxyuracyl) merupakan zat kimia yang tidak stabil, hidrofilik, dan dapat bereaksi dengan thiol tertentu yang ditemukan oleh Brugnatelli pada tahun 1818. Zat ini memiliki keselektifan yang sangat tinggi, sehingga penting dalam penelitian DM. Sifat diabetogenik alloxan telah diketahui dan dilaporkan oleh Dunn et,al. (1943), yang mempelajari pemberian alloxan pada kelinci

dan melaporkan adanya nekrosis spesifik pada pulau Langerhans. Struktur kimia alloxan dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Struktur Kimia Alloxan

Reduksi dari alloxan menghasilkan asam dialurat disertai adanya oksigen radikal (O_2) yang akan berubah menjadi hydrogen peroksida (H_2O_2) dan akhirnya timbul hidroksil radikal jika terdapat ion logam seperti Fe, Cu, dan Zn. Radikal bebas yang terjadi merusak sel β pankreas sehingga insulin tidak dapat dihasilkan.

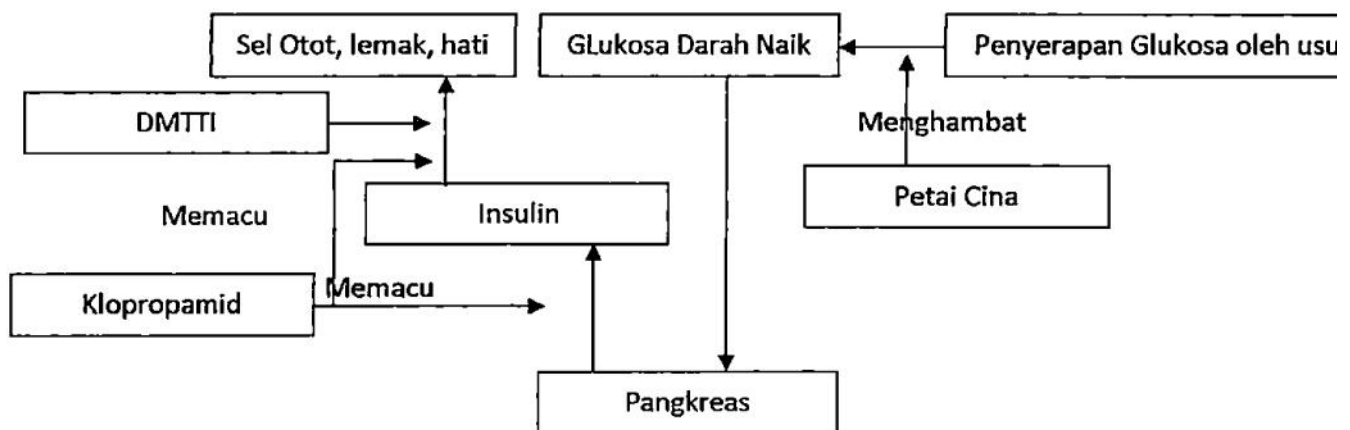
Akumulasi alloxan dalam tubuh meningkatkan kerentanan tubuh terhadap penyakit jantung, multiple sclerosis, arthritis, kanker payudara dan kolon serta diabetes. Dosis pemberian alloxan bervariasi tergantung pada spesies, nutrisi, dan rute pemberiannya (Szkudelski, 2001).

Injeksi alloxan akan menghasilkan tiga fase kurva kadar glukosa darah. Pertama, terjadi hiperglikemia yang berlangsung selama 1-4 jam setelah induksi, yang

diikuti dengan hipoglikemia antara 6-12 jam dan akhirnya hiperglikemia permanen pada 12-24 jam setelah induksi (Cooperstein dan Watkins, 1981).

Secara selektif alloxan merusak sel dari pulau Langerhans dalam pankreas yang mensekresi hormone insulin (Suharmiati,2003).

G. Kerangka Konsep



Gambar 2. Hubungan DMTTI dengan Kerja Klopripamid dan Petai Cina

H. Hipotesis

Dari berbagai uraian diatas peneliti mengambil hipotesis berupa: pemberian Biji petai cina (*Leucaena leucocephala*) mempunyai efek menurunkan kadar gula darah pada tikus yang diinduksi diabetik dengan Alloxan.