

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Diabetes Mellitus Tipe 2

a. Definisi Diabetes Mellitus Tipe 2

Diabetes mellitus tipe 2 merupakan tipe diabetes yang lebih umum, lebih banyak penderitanya dibandingkan dengan DM Tipe 1. Diabetes mellitus tipe 2 merupakan tipe diabetes yang paling sering terjadi, dimana tubuh tidak dapat memproduksi insulin atau menggunakan insulin dengan baik. Pada DM tipe 2 tubuh tidak cukup menghasilkan insulin atau sel resisten terhadap insulin (ADA, 2012).

Diabetes mellitus tipe 2 dianggap sama dengan diabetes tidak tergantung insulin atau Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM). Istilah ini mungkin tidak ideal karena sebagian pasien dengan diabetes tidak tergantung insulin yang jelas nyatanya dapat berkembang menjadi diabetes tergantung insulin penuh dan cenderung mengalami ketoasidosis (Isselbacher, 2012).

Diabetes mellitus tipe 2 merupakan bentuk tersering dan biasanya berkaitan dengan obesitas. Penyakit ini biasanya timbul setelah usia 40 tahun dan tidak berkaitan dengan hilangnya seluruh kemampuan menyekresi insulin (Price, *et al.*, 2006). Penderita DM Tipe 2 mencapai

90-95% dari keseluruhan populasi penderita diabetes umumnya berusia

di atas 45 tahun, tetapi akhir-akhir ini penderita DM Tipe 2 di kalangan remaja dan anak-anak populasinya meningkat (Depkes RI, 2005). Hasil penelitian tingkat kekerapan DM-1 sekitar 5-10 % dan DM-2 adalah 90-95% dari seluruh penderita diabetes (ADA, 2012).

b. Etiologi dan Patofisiologi Diabetes Mellitus Tipe 2

DM tipe 2 ditandai oleh resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin. Berbeda dengan DM Tipe 1, pada penderita DM Tipe 2, terutama yang berada pada tahap awal, umumnya dapat dideteksi jumlah insulin yang cukup di dalam darahnya, disamping kadar glukosa yang juga tinggi (Depkes RI, 2005).

Jadi, awal patofisiologis DM Tipe 2 bukan disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, tetapi karena sel-sel sasaran insulin gagal atau tak mampu merespon insulin secara normal (Depkes RI, 2005). Pada pasien-pasien DM tipe 2 terdapat kelainan dalam pengikatan insulin dengan reseptor. Kelainan ini dapat disebabkan oleh berkurangnya jumlah tempat reseptor pada membran sel yang selnya responsif terhadap insulin atau akibat ketidaknormalan postreseptor insulin intrinsik. Akibatnya terjadi penggabungan abnormal antara kompleks reseptor insulin dengan sistem transport glukosa. Ketidaknormalan postreseptor dapat mengganggu kerja insulin. Pada akhirnya, timbul kegagalan sel beta dengan menurunnya jumlah insulin yang beredar dan tidak lagi memadai untuk mempertahankan euglikemia (Price, *et al.*, 2006). Keadaan ini lazim disebut sebagai "Resistensi Insulin" (Depkes RI, 2005). Resistensi insulin adalah turunnya kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan untuk menghambat produksi glukosa oleh hati.

Sel B tidak mampu mengimbangi resistensi insulin ini sepenuhnya

artinya terjadi defisiensi relatif insulin. Ketidakmampuan ini terlihat dari berkurangnya sekresi insulin pada rangsangan glukosa, maupun pada rangsangan glukosa bersama bahan perangsang sekresi insulin lain (Lanugo, 2012).

Resistensi insulin banyak terjadi di negara-negara maju seperti Amerika Serikat, antara lain sebagai akibat dari obesitas, gaya hidup kurang gerak (*sedentary*), dan penuaan (Depkes RI, 2005).

Disamping resistensi insulin, pada penderita DM tipe 2 dapat juga timbul gangguan sekresi insulin dan produksi glukosa hepatic yang berlebihan. Masih belum jelas mana yang pertama kali terjadi, tetapi dapat saja terjadi resistensi insulin yang meningkatkan glukosa plasma, yang kemudian merangsang sekresi insulin sampai cadangan sel β terlampaui. Dalam situasi ini, kadar insulin plasma biasanya meningkat, bukan menurun, tetapi tidak setinggi seperti yang seharusnya pada kadar glukosa plasma dalam kondisi normal (Ganong, 2008). Namun demikian, tidak terjadi pengrusakan sel-sel β Langerhans secara autoimun sebagaimana yang terjadi pada DM Tipe 1. Dengan demikian defisiensi fungsi insulin pada penderita DM tipe 2 hanya bersifat relatif, tidak absolut. Sel-sel β kelenjar pankreas mensekresi insulin dalam dua fase. Fase pertama sekresi insulin terjadi segera setelah stimulus atau rangsangan glukosa yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah, sedangkan sekresi fase kedua terjadi sekitar 20 menit

menunjukkan gangguan pada sekresi insulin fase pertama, artinya sekresi insulin gagal mengkompensasi resistensi insulin. Apabila tidak ditangani dengan baik, pada perkembangan penyakit selanjutnya penderita DM tipe 2 akan mengalami kerusakan sel-sel β pankreas yang terjadi secara progresif, yang seringkali akan mengakibatkan defisiensi insulin, sehingga akhirnya penderita memerlukan insulin eksogen. Penelitian mutakhir menunjukkan bahwa pada penderita DM tipe 2 umumnya ditemukan kedua faktor tersebut, yaitu resistensi insulin dan defisiensi insulin (Depkes RI, 2005).

c. Hubungan Stress Oksidatif dengan Diabetes Mellitus Tipe 2

Tingginya kadar glukosa darah pada penderita diabetes dapat menyebabkan terjadinya stress oksidatif dan menyebabkan kerusakan jaringan. Hiperglikemia kronis menyebabkan stress oksidatif kemudian menginduksi apoptosis menyebabkan pengurangan massa sel β pankreas. (Kaneto, *et al.*, 1999).

Hiperglikemia terlibat dalam proses pembentukan radikal bebas (Droge, 2002). Hiperglikemia menyebabkan autooksidasi glukosa, glikasi protein, dan aktivasi jalur metabolisme poliol yang selanjutnya mempercepat pembentukan senyawa oksigen reaktif. Pembentukan senyawa oksigen reaktif tersebut dapat meningkatkan modifikasi lipid, DNA, dan protein pada berbagai jaringan (Ueno, *et al.*, 2002).

Modifikasi molekuler pada berbagai jaringan tersebut mengakibatkan ketidakseimbangan antara antioksidan protektif (pertahanan

antioksidan) dan peningkatan produksi radikal bebas. Hal itu merupakan awal kerusakan oksidatif yang dikenal sebagai stress oksidatif (Nuttal, *et al.*, 1999).

Pada diabetes mellitus, pertahanan antioksidan dan sistem perbaikan seluler akan terangsang sebagai respons tantangan oksidatif (Nuttal, *et al.*, 1999). Sumber stress oksidatif yang terjadi berasal dari peningkatan produksi radikal bebas akibat autooksidasi glukosa, penurunan konsentrasi antioksidan dan berat molekul rendah jaringan, dan gangguan aktivitas pertahanan antioksidan enzimatik. Kemaknaan stress oksidatif pada patologi penyakit sering tidak tentu (Kowluru, *et al.*, 2001). Dengan demikian stress oksidatif dan gangguan pertahanan antioksidan merupakan keistemewaan diabetes mellitus yang terjadi sejak awal penyakit. Disamping itu, stress oksidatif juga memiliki kontribusi pada perburukan dan perkembangan kejadian komplikasi (Nuttal, *et al.*, 1999). Beberapa studi mengungkapkan penurunan status antioksidan dalam plasma dan serum sampel dibandingkan kontrol berdasarkan usia. Fenomena ini dapat terjadi sejak anak-anak serta berjalan secara progresif dan memburuk sesuai perjalanan waktu dan berkembangnya komplikasi (Nuttal, *et al.*, 1999).

Pada diabetes anak ditemukan penurunan glutathion eritrosit, glutathion total, α -tokoferol plasma, dan β -karoten plasma secara bermakna. Penurunan berbagai antioksidan tersebut terkait dengan

peningkatan lipid hidroperoksida, diena terkonjugasi, dan protein karbonil secara bermakna. Pada diabetes usia 50-60 tahun ditemukan peningkatan peroksidasi lipid sejak onset diabetes (Nuttal, *et al.*, 1999).

d. Kriteria Diagnosis Diabetes Mellitus Tipe 2

Kriteria diagnosis DM tipe 2 harus memenuhi syarat untuk kriteria diagnosis DM terlebih dahulu. Diagnosis DM harus didasarkan atas pemeriksaan konsentrasi glukosa darah. Dalam menentukan diagnosis DM harus diperhatikan asal bahan darah yang diambil dan cara pemeriksaan yang dipakai. Untuk diagnosis, pemeriksaan yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa dengan cara enzimatik dengan bahan darah plasma vena. Untuk memastikan diagnosis DM, pemeriksaan glukosa darah seyogyanya dilakukan di laboratorium klinik yang terpercaya (yang melakukan program pemantauan kendali mutu secara teratur). Walaupun demikian sesuai dengan kondisi setempat dapat juga dipakai bahan darah utuh (whole blood), vena ataupun kapiler dengan memperhatikan angka-angka kriteria diagnostik yang berbeda sesuai pembakuan oleh WHO. Untuk pemantauan hasil pengobatan dapat diperiksa glukosa darah kapiler (Sudoyo, *dkk.*, 2009).

PERKENI membagi alur diagnosis DM menjadi dua bagian besar berdasarkan ada tidaknya gejala khas DM terdiri dari poliuria, polidipsia, polifagia dan berat badan menurun tanpa sebab yang jelas, sedangkan gejala tidak khas DM diantaranya lemas, kesemutan, luka

pruritus vulva (wanita). Apabila ditemukan gejala khas DM, pemeriksaan glukosa darah abnormal satu kali saja sudah cukup untuk menegakkan diagnosis, namun apabila tidak ditemukan gejala khas DM, maka diperlukan dua kali pemeriksaan glukosa darah abnormal (Sudoyo, *dkk.*, 2009).

Diagnosis DM juga dapat ditegakkan melalui cara pada Tabel 1 dan

2.

Tabel 1. Kriteria Diagnosis DM (ADA, 2012)

Tabel 2. Kriteria Diagnosis DM

1. AIC ≥ 6.5 %
2. Glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l). Puasa selama 8 jam
3. Glukosa plasma 2 jam postprandial ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) selama TTGO. TTGO dilakukan dengan standar WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 gram glukosa anhidrus yang dilarutkan ke dalam air
1. Gejala klasik DM + glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)

Tabel 2. Kriteria Diagnosis DM Tipe 2 (WHO, 2006)

Tabel 3. Kriteria Diabetes Mellitus Tipe 2

Glukosa plasma puasa	$\geq 7,0$ mmol/L atau
Glukosa plasma 2 jam postprandial	$\geq 11,0$ mmol/L

e. Penatalaksanaan Diabetes Mellitus Tipe 2

Menurut Utomo (2011) Penanganan DM dapat di kelompokkan

dalam empat pilar yaitu edukasi, perencanaan makan, latihan jasmani

Diabetes mellitus tipe 2 umumnya terjadi pada saat pola gaya hidup dan perilaku setelah terbentuk kokoh. Keberhasilan pengelolaan diabetes mandiri membutuhkan partisipasi aktif pasien, keluarga dan masyarakat. Untuk mencapai keberhasilan perubahan perilaku, dibutuhkan edukasi yang komprehensif yang meliputi pemahaman tentang penyakit DM, makna dan perlunya pengendalian dan pemantauan DM, penyulit DM, intervensi farmakologis dan non-farmakologis, hipoglikemia, masalah khusus yang dihadapi, cara mengembangkan sistem pendukung dan mengajarkan keterampilan, cara mempergunakan fasilitas perawatan kesehatan.

Edukasi secara individual dan pendekatan berdasarkan penyelesaian masalah merupakan inti perubahan perilaku yang berhasil. Adapun perilaku yang diinginkan antara lain adalah mengikuti pola makan sehat, meningkatkan kegiatan jasmani, menggunakan obat diabetes dan obat-obat pada keadaan khusus secara aman dan teratur, melakukan Pemantauan Glukosa Darah Mandiri (PGDM) dan memanfaatkan data yang ada.

2) Perencanaan Makanan

Perencanaan makanan merupakan salah satu pilar pengelolaan diabetes. Faktor yang berpengaruh pada respon glikemik makanan adalah cara memasak, proses penyiapan makanan dan bentuk

komposisi nutrisi makanan (karbohidrat, lemak dan protein)

yang dimaksud dengan karbohidrat adalah gula, tepung dan serat. Jumlah masukan kalori makanan yang berasal dari karbohidrat lebih penting daripada sumber atau macam karbohidratnya. Makanan dengan komposisi karbohidrat sampai 70 – 75 % masih memberikan hasil yang baik. Jumlah kandungan kolesterol disarankan <300 mg/hari. Diusahakan lemak berasal dari sumber asam lemak tidak jenuh (MUFA, Mono Unsaturated Fatty Acid), dan membatasi PUFA (Poly Unsaturated Fatty Acid) dan asam lemak jenuh. Jumlah kandungan serat \pm 25 g/hari, diutamakan serat larut. Jumlah kalori disesuaikan dengan pertumbuhan, status gizi, umur, ada tidaknya stress akut, dan kegiatan jasmani.

3) Latihan Jasmani

Kegiatan jasmani sehari-hari dan latihan jasmani teratur (3-4 kali seminggu selama kurang dari 30 menit) merupakan salah satu pilar dalam pengelolaan DM tipe 2. Latihan jasmani dapat menurunkan berat badan (jalan, bersepeda santai, jogging, berenang). Latihan jasmani sebaiknya disesuaikan dengan umur dan status kesegaran jasmani. Perlu dibatasi atau jangan terlalu lama melakukan kegiatan yang kurang gerak (menonton televisi).

4) Intervensi Farmakologis

Intervensi farmakologik ditambahkan jika sasaran glukosa darah belum tercapai dengan pengaturan makan dan latihan jasmani.

Berdasarkan kerjanya dibagi menjadi 3 golongan :

- i. Pemicu sekresi insulin (insulin secretagogue) : sulfonilrea dan glinid
 - ii. Penambah sensitivitas terhadap insulin : metformin, tiazolidindion
 - iii. Penghambat absorpsi glukosa : penghambat glukosidase alfa
- b) Terapi Insulin

Penderita DM tipe 2 sebagian besar tidak memerlukan terapi insulin, namun hampir 30 % ternyata memerlukan terapi insulin disamping terapi hipoglikemik oral (Depkes RI, 2005).

f. Komplikasi

Diabetes yang tidak terkontrol dengan baik dapat menimbulkan komplikasi akut dan kronis. Berikut ini akan diuraikan beberapa komplikasi yang sering terjadi dan harus diwaspadai.

1) Hipoglikemia

Komplikasi metabolik yang sering dari diabetes adalah hipoglikemia (reaksi insulin, syok insulin), terutama komplikasi terapi insulin. Gejala-gejala hipoglikemia disebabkan oleh pelepasan epinefrin (berkeringat, gemetar, sakit kepala, dan palpitasi), juga akibat kekurangan glukosa dalam otak (tingkah laku yang aneh, sensorium yang tumpul, dan koma). Harus ditekankan bahwa hipoglikemia adalah berbahaya bila sering terjadi atau terjadi dalam

waktu yang lama, dapat menyebabkan kerusakan otak yang permanen atau bahkan kematian (Price, *et al.*, 2006).

Pada hipoglikemia, kadar glukosa plasma penderita kurang dari 50 mg/dl, walaupun ada orang-orang tertentu yang sudah menunjukkan gejala hipoglikemia pada kadar glukosa plasma di atas 50 mg/dl. Kadar glukosa darah yang terlalu rendah menyebabkan sel-sel otak tidak mendapat pasokan energi sehingga tidak dapat berfungsi bahkan dapat rusak. Hipoglikemia lebih sering terjadi pada penderita diabetes tipe 1, yang dapat dialami 1 – 2 kali perminggu. Dari hasil survei yang pernah dilakukan di Inggris diperkirakan 2 – 4% kematian pada penderita diabetes tipe 1 disebabkan oleh serangan hipoglikemia. Pada penderita diabetes tipe 2, serangan hipoglikemia lebih jarang terjadi, meskipun penderita tersebut mendapat terapi insulin (Depkes RI, 2005).

2) Hiperglikemia

Hiperglikemia adalah keadaan dimana kadar gula darah melonjak secara tiba-tiba. Keadaan ini dapat disebabkan antara lain oleh stress, infeksi, dan konsumsi obat-obatan tertentu. Hiperglikemia ditandai dengan poliuria, polidipsia, polifagia, kelelahan yang parah (*fatigue*), dan pandangan kabur. Apabila diketahui dengan cepat, hiperglikemia dapat dicegah tidak menjadi parah. Hiperglikemia dapat memperburuk gangguan-gangguan

pada vagina. Hiperglikemia yang berlangsung lama dapat berkembang menjadi keadaan metabolisme yang berbahaya, antara lain ketoasidosis diabetik (*Diabetic Ketoacidosis* = DKA) dan (HHS), yang keduanya dapat berakibat fatal dan membawa kematian. Hiperglikemia dapat dicegah dengan kontrol kadar glukosa darah yang ketat (Depkes RI, 2005).

3) Komplikasi Makrovaskular

Terdapat 3 jenis komplikasi makrovaskular yang umum berkembang pada penderita diabetes adalah penyakit jantung koroner (coronary heart disease = CAD), penyakit pembuluh darah otak, dan penyakit pembuluh darah perifer (peripheral vascular disease = PVD). Walaupun komplikasi makrovaskular dapat juga terjadi pada DM tipe 1, namun yang lebih sering merasakan komplikasi makrovaskular ini adalah penderita DM tipe 2 yang umumnya menderita hipertensi, dislipidemia dan atau kegemukan. Kombinasi dari penyakit-penyakit komplikasi makrovaskular dikenal dengan berbagai nama, antara lain *Syndrome X*, *Cardiac Dysmetabolic Syndrome*, *Hyperinsulinemic Syndrome*, atau *Insulin Resistance Syndrome* (Depkes RI, 2005).

Penyakit-penyakit jantung sangat besar risikonya pada penderita diabetes, maka pencegahan komplikasi terhadap jantung harus dilakukan sangat penting dilakukan, termasuk pengendalian

tekanan darah, kadar kolesterol dan lipid darah. Penderita diabetes

sebaiknya gaya selalu menjaga tekanan darahnya tidak lebih dari 130/80 mmHg. Untuk itu penderita harus dengan sadar mengatur hidupnya, termasuk mengupayakan berat badan ideal, diet dengan gizi seimbang, berolah raga secara teratur, tidak merokok, mengurangi stress dan lain sebagainya (Depkes RI, 2005).

4) Komplikasi Mikrovaskular

Komplikasi mikrovaskular terutama terjadi pada penderita diabetes tipe 1. Hiperglikemia yang persisten dan pembentukan protein yang terglikasi (termasuk HbA1c) menyebabkan dinding pembuluh darah menjadi makin lemah dan rapuh dan terjadi penyumbatan pada pembuluh-pembuluh darah kecil. Hal inilah yang mendorong timbulnya komplikasi-komplikasi mikrovaskuler, antara lain **retinopati**, **nefropati**, dan **neuropati**. Disamping karena kondisi hiperglikemia, ketiga komplikasi ini juga dipengaruhi oleh faktor genetik. Oleh sebab itu dapat terjadi dua orang yang memiliki kondisi hiperglikemia yang sama, berbeda risiko komplikasi mikrovaskularnya. Namun demikian predictor terkuat untuk perkembangan komplikasi mikrovaskular tetap lama (durasi) dan tingkat keparahan diabetes (Depkes RI, 2005).

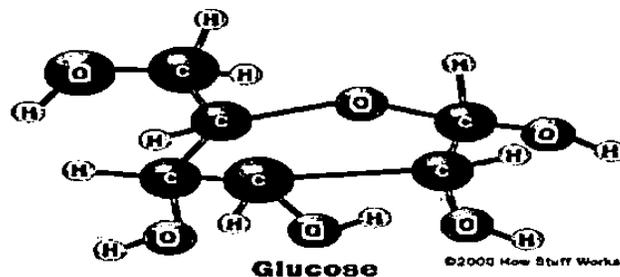
Satu-satunya cara yang signifikan untuk mencegah atau memperlambat jalan perkembangan komplikasi mikrovaskular adalah dengan pengendalian kadar glukosa darah yang ketat.

Penelitian intensif dengan menggunakan suntikan insulin multi

dosis atau dengan pompa insulin yang disertai dengan monitoring kadar glukosa darah mandiri dapat menurunkan risiko timbulnya komplikasi mikrovaskular sampai 60% (Price, *et al.*, 2006).

2. Glukosa Darah Puasa

a. Definisi Glukosa



Gambar 1. Struktur Molekul Glukosa

Glukosa merupakan suatu glukosa monosakarida, karbohidrat terpenting yang digunakan sebagai sumber tenaga utama dalam tubuh. Glukosa merupakan prekursor untuk sintesis semua karbohidrat lain di dalam tubuh seperti glikogen, ribose dan deoxiribose dalam asam nukleat, galaktosa dalam laktosa susu, dalam glikolipid, dan dalam glikoprotein dan proteoglikan (Murray, *et al.*, 2003).

Glukosa diuraikan dalam sel untuk menghasilkan tenaga. Glukosa darah meningkat setelah kita makan atau minum apa saja kecuali air putih biasa. Tingkat glukosa yang tinggi, yang disebut hiperglikemia, dapat merupakan tanda penyakit diabetes melitus. Kadar glukosa darah yang tinggi dapat merusak mata, saraf ginjal atau jantung. Pada orang

sehat, glukosa darah dikendalikan oleh insulin. Insulin adalah hormon yang dibuat oleh pankreas. Insulin membantu glukosa berdifusi dari darah masuk ke sel untuk menghasilkan tenaga (Murray, *et al.*, 2009).

Kadar glukosa darah yang tinggi dapat berarti bahwa pankreas tidak dapat menghasilkan cukup insulin atau menghasilkan insulin yang cukup tetapi sel resisten terhadap insulin. Hal tersebut menyebabkan sel tidak memperoleh glukosa secukupnya untuk dijadikan tenaga, sehingga glukosa menumpuk dalam darah (Murray, *et al.*, 2009).

Karbohidrat glukosa merupakan karbohidrat terpenting dalam kaitannya dengan penyediaan energi di dalam tubuh. Hal ini disebabkan karena semua jenis karbohidrat baik monosakarida, disakarida maupun polisakarida yang dikonsumsi oleh manusia akan terkonversi menjadi glukosa didalam hati. Glukosa ini kemudian akan berperan sebagai salah satu molekul utama bagi pembentukan energi di dalam tubuh (Murray, *et al.*, 2009).

Berdasarkan bentuknya, molekul glukosa dapat dibedakan menjadi 2 jenis yaitu molekul D-Glukosa dan L-glukosa. Faktor yang menjadi penentu dari bentuk glukosa ini adalah posisi gugus hydrogen (-H) dan alcohol (-OH) dalam struktur molekulnya. Glukosa yang berada dalam bentuk molekul D & L-Glukosa dapat dimanfaatkan oleh sistem tumbuh-tumbuhan, sedangkan sistem tubuh manusia hanya dapat memanfaatkan

Di dalam tubuh manusia glukosa yang telah diserap oleh usus halus kemudian akan terdistribusi ke dalam semua sel tubuh melalui aliran darah. Di dalam tubuh, glukosa tidak hanya dapat tersimpan dalam bentuk glikogen di dalam otot & hati namun juga dapat tersimpan pada plasma darah dalam bentuk glukosa darah (*blood glucose*). Di dalam tubuh selain akan berperan sebagai bahan bakar bagi proses metabolisme, glukosa juga akan berperan sebagai sumber energi utama bagi kerja otak. Melalui proses oksidasi yang terjadi di dalam sel-sel tubuh, glukosa kemudian akan digunakan untuk mensintesis molekul ATP (*adenosine triphosphate*) yang merupakan molekul dasar penghasil energi di dalam tubuh. Dalam konsumsi keseharian, glukosa akan menyediakan hampir 50-75 % dari total kebutuhan energi tubuh (Irawan, 2007).

Untuk dapat menghasilkan energi, proses metabolisme glukosa akan berlangsung melalui 2 mekanisme utama yaitu melalui proses anaerobik dan proses aerobik. Proses metabolisme secara anaerobik akan berlangsung di dalam sitoplasma (*cytoplasm*) sedangkan proses metabolisme anaerobik akan berjalan dengan menggunakan enzim γ sebagai katalis dalam mitokondria dengan kehadiran Oksigen (O_2) (Irawan, 2007).

b. Proses Pembentukan Glukosa Darah

Glukosa darah berasal dari makanan, Glukoneogenesis, & Glikogenolisis. Karbohidrat dalam makanan yang dapat dicerna akan menghasilkan glukosa, galaktosa, dan fruktosa yang kemudian diangkut

ke hati melalui vena porta hepatica. Galaktosa dan fruktosa cepat diubah menjadi glukosa di hati. Glukosa terbentuk dari dua kelompok senyawa yang menjalani glukoneogenesis : (1) kelompok yang terlibat dalam perubahan netto langsung menjadi glukosa, termasuk sebagian besar asam amino dan propionate; dan (2) kelompok yang merupakan produk metabolisme glukosa jaringan. Oleh karena itu, laktat yang dibentuk melalui glikolisis di otot rangka dan eritrosit, diangkut ke hati dan ginjal tempat zat ini diubah kembali menjadi glukosa, yang kembali tersedia melalui sirkulasi untuk oksidasi di jaringan. Proses ini dikenal dengan siklus Cori, atau siklus asam laktat (Murray, *et al.*, 2009).

Pada keadaan puasa, terjadi pengeluaran alanin yang cukup banyak dari otot rangka, jauh melebihi konsentrasinya di protein otot yang sedang dikatabolisme. Alanin dibentuk melalui transaminasi piruvat yang dihasilkan oleh glikolisis glikogen otot, dan diekspor ke hati tempat zat ini menjadi substrat bagi glukoneogenesis setelah transaminasi kembali menjadi piruvat. Siklus glukosa-alanin merupakan cara tidak langsung pemanfaatan glikogen otot untuk mempertahankan glukosa darah dalam keadaan puasa. ATP yang dibutuhkan untuk sintesis glukosa dari piruvat di hati berasal dari oksidasi asam lemak (Murray, *et al.*, 2009).

c. Metabolisme Metabolik dan Hormonal Mengatur Kadar Glukosa Darah

Pemeliharaan kadar glukosa darah yang stabil merupakan salah

homeostatik yang diatur paling ketat yang melibatkan hati, jaringan ekstrahepatik, dan beberapa hormon. Sel hati bersifat permeabel bebas untuk glukosa (melalui pengangkut GLUT 2), sedangkan sel jaringan ekstrahepatik (selain sel β pulau langerhans pankreas) relatif impermeabel, dan pengangkut glukosa jaringan ini diatur oleh insulin. Oleh karena itu, penyerapan glukosa dari aliran darah adalah tahap penentu kecepatan dalam pemakaian glukosa di jaringan ekstrahepatik. Peran berbagai protein pengangkut glukosa yang terdapat di membran sel diperlihatkan di Tabel 3 (Murray, *et al.*, 2009).

Tabel 3. Protein Pengangkut-Glukosa

	Lokasi Jaringan	Fungsi
Pengangkut dua-arah fasilitatif		
GLUT 1	Otak, ginjal, kolon, plasenta, eritrosit	Penyerapan glukosa
GLUT 2	Hati, sel β pankreas, usus halus, ginjal	Penyerapan atau pembebasan glukosa secara cepat
GLUT 3	Otak, ginjal, plasenta	Penyerapan glukosa
GLUT 4	Otot jantung dan rangka, jaringan adipose	Penyerapan glukosa yang dirangsang oleh insulin
GLUT 5	Usus halus	Penyerapan glukosa
Pengangkut satu-arah dependen-natrium		
SGLT 1	Usus halus dan ginjal	Penyerapan aktif glukosa dengan melawan gradien konsentrasi

1) Glukokinase

Glukokinase penting untuk mengatur glukosa darah setelah makan. Enzim ini mendorong penyerapan sejumlah besar glukosa oleh

hati setelah mengonsumsi karbohidrat dari makanan. Pada kadar

glukosa darah sistemik yang normal (4,5-5,5mmol/L), hati adalah penghasil glukosa netto. Namun seiring dengan meningkatnya kadar glukosa, pengeluaran glukosa terhenti dan terjadi penyerapan netto (Murray, *et al.*, 2009).

2) Insulin

Selain efek langsung hiperglikemia dalam meningkatkan penyerapan glukosa ke dalam hati, hormon insulin berperan sentral dalam mengatur glukosa darah. Hormon insulin ini dihasilkan oleh sel β pulau langerhans di pankreas sebagai respons terhadap hiperglikemia. Sel-sel β pulau langerhans bersifat permeabel bebas terhadap glukosa melalui pengangkut GLUT 2, dan glukosa mengalami fosforilasi oleh glukokinase. Oleh karena itu, peningkatan glukosa darah akan meningkatkan aliran metabolik melalui glikolisis, siklus asam sitrat, dan pembentukan ATP. Peningkatan ATP menghambat kanal K^+ yang peka-ATP, menyebabkan depolarisasi membran sel yang meningkatkan insulin Ca^{2+} melalui kanal Ca^{2+} peka voltase, dan merangsang eksositosis insulin. Oleh karena itu, kadar insulin dalam darah setara dengan konsentrasi glukosa darah (Murray, *et al.*, 2009).

Epinefrin dan norepinefrin menghambat pelepasan insulin. Insulin cepat menurunkan kadar glukosa darah dengan meningkatkan

merekruit pengangkut glukosa (GLUT 4) dari bagian dalam sel ke membran plasma (Murray, *et al.*, 2009).

Meskipun tidak secara langsung memengaruhi penyerapan glukosa oleh hati, namun insulin meningkatkan penyerapan jangka panjang akibat kerjanya pada enzim-enzim yang mengendalikan glikolisis, glikogenesis, dan glukogenesis (Murray, *et al.*, 2009).

3) Glukagon

Glukagon bekerja berlawanan dengan efek insulin. Glukagon adalah hormon yang dihasilkan oleh sel α pulau pankreas. Sekresinya dirangsang oleh hipoglikemia. Di hati, glukagon merangsang glikogenolisis dengan mengaktifkan fosforilase otot. Tidak seperti epinefrin, glukagon tidak berefek pada fosforilase otot. Glukagon juga meningkatkan glukoneogenesis dari asam amino dan laktat. Pada semua efek ini, glukagon bekerja melalui pembentukan cAMP. Baik glikogenolisis maupun glukoneogenesis di hati berperan menimbulkan efek hiperglikemik glukagon yang kerjanya bertentangan dengan kerja insulin. Sebagian besar glukagon endogen (dan insulin) disingkirkan dari sirkulasi oleh hati (Murray, *et al.*, 2009).

d. Hormon Lain yang Memengaruhi Glukosa Darah

Kelenjar hipofisis anterior menyekresikan hormon-hormon yang cenderung meningkatkan kadar glukosa darah sehingga melawan kerja insulin. Hormon-hormon ini adalah hormon pertumbuhan, ACTH

(*growth hormone*) dan kortisol yang “dibatasi” lain. Sekresi

hormon pertumbuhan dirangsang oleh hipoglikemia; hormon ini menurunkan penyerapan glukosa di otot. Sebagian efek ini dapat bersifat tidak-langsung karena hormon ini merangsang mobilisasi asam lemak bebas dari jaringan adiposa yang menghambat pemakaian glukosa (Murray, *et al.*, 2009).

Glukokortikoid (11-oksisteroid) disekresikan oleh korteks adrenal, dan juga disintesis di jaringan adiposa tanpa diregulasi. Hormon ini bekerja dengan meningkatkan glukoneogenesis melalui peningkatan katabolisme asam amino di hati akibat induksi pada aminotransferase (dan enzim lain, misalnya triptofan dioksigenase) serta enzim-enzim kunci pada glukoneogenesis. Selain itu, glukokortikoid menghambat pemakaian glukosa di jaringan ekstrahepatik. Dalam semua efek ini, glukokortikoid bekerja secara antagonistik terhadap insulin (Murray, *et al.*, 2009).

Sejumlah sitokin yang disekresikan oleh makrofag yang menginfiltrasi jaringan adiposa juga memiliki efek melawan kerja insulin; bersama dengan glukokortikoid yang disekresikan oleh jaringan adiposa. Hal ini menjelaskan mengapa resistensi insulin sering dijumpai pada orang obesitas (Murray, *et al.*, 2009).

Epinefrin disekresikan oleh medula adrenal akibat rangsangan yang menimbulkan stress (rasa takut, kegembiraan, perdarahan, hipoksia, hipoglikemia, dsb) dan menyebabkan glikogenolisis di hati dan otot karena stimulasi fosforilase melalui pembentukan cAMP. Di otot

glikogenolisis menyebabkan peningkatan glikolisis, sedangkan di hati hal ini menyebabkan pembebasan glukosa ke dalam aliran darah (Murray, *et al.*, 2009).

e. Toleransi Glukosa

Kemampuan tubuh untuk menggunakan glukosa dapat diketahui dengan mengukur toleransi glukosa. Toleransi glukosa adalah kemampuan tubuh untuk mengatur kadar glukosa darah setelah pemberian glukosa dengan dosis uji (normalnya 1 mg/kg berat badan) (Murray, *et al.*, 2009).

Pada diabetes, glukosa menumpuk dalam aliran darah terutama setelah makan. Bila beban glukosa diberikan pada seorang pasien diabetes, glukosa plasma meningkat lebih tinggi dan kembali ke nilai normal lebih lambat daripada yang terjadi pada orang normal. Respons terhadap dosis uji glukosa oral standar, uji toleransi glukosa oral, digunakan secara klinis untuk mendiagnosis diabetes (Ganong, 2008).

Gangguan toleransi glukosa pada diabetes sebagian disebabkan oleh penurunan pemasukan glukosa ke dalam sel (penurunan penggunaan perifer). Tanpa insulin, pemasukan glukosa ke dalam jaringan otot rangka, otot jantung, dan otot polos serta jaringan lain menurun. Penyerapan glukosa oleh usus tidak terpengaruh, demikian juga reabsorpsi dari urin oleh sel-sel di tubulus proksimal ginjal. Penyerapan glukosa oleh sebagian besar sel di otak dan sel darah merah juga normal (Ganong, 2008).

Toleransi glukosa juga terganggu pada diabetes mellitus tipe 2 (NIDDM) akibat gangguan sensitivitas jaringan terhadap kerja insulin. Resistensi insulin yang berkaitan dengan obesitas (dan terutama obesitas abdomen) menyebabkan hiperlipidemia, kemudian aterosklerosis dan penyakit jantung koroner, serta diabetes nyata (*overt diabetes*) yang dikenal sebagai sindroma metabolik. Gangguan toleransi glukosa juga terjadi pada keadaan-keadaan kerusakan hati pada beberapa infeksi, serta sebagai respon terhadap obat tertentu, dan pada kondisi yang menyebabkan hiperaktivitas hipofisis atau korteks adrenal akibat antagonism hormon-hormon yang dihasilkan oleh kelenjar-kelenjar ini terhadap kerja insulin (Murray, *et al.*, 2009).

f. Target Terapi Glukosa Darah Puasa

Kemampuan seseorang untuk mengendalikan atau mengatur kadar glukosa darah agar tetap dalam batas-batas normal dapat diketahui dengan : (1) kadar glukosa puasa, (2) respon terhadap pemberian glukosa oral. Glukosa darah puasa merupakan metode yang dianjurkan untuk penapisan diabetes (Sudoyo, 2009).

Glukosa darah puasa (GDP) dikatakan normal jika hasilnya di bawah 110 mg/dl, jika di atas dari angka tersebut maka diagnosa diabetes dapat ditegakkan. Glukosa darah tinggi dinamai hiperglikemi dan beresiko menderita diabetes, sementara glukosa darah rendah (hipoglikemi) sering

Tingginya kadar glukosa darah puasa menjadi salah satu indikator penting untuk membantu penegakan diagnosis yang digunakan sebagai kriteria seseorang menderita diabetes mellitus (Hardjoeno, 2003).

The American Diabetes Association (2004) merekomendasikan parameter yang dapat digunakan untuk menilai keberhasilan penatalaksanaan diabetes.

Tabel 4. Parameter Keberhasilan Penatalaksanaan Diabetes (ADA, 2004)

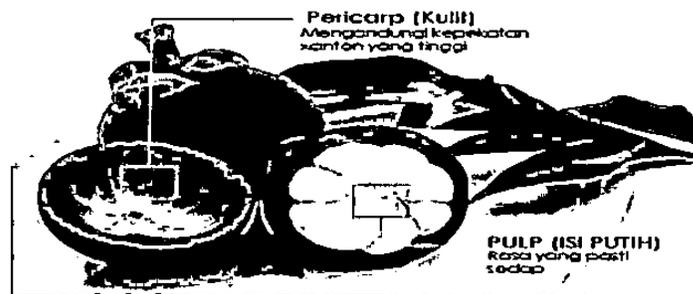
Parameter	Kadar Ideal Yang Diharapkan
Kadar Glukosa Darah Puasa	80-120 mg/dl
Kadar Glukosa Plasma Puasa	90-130 mg/dl
Kadar Glukosa Darah Saat Tidur (Bedtime blood glucose)	100-140 mg/dl
Kadar Glukosa Plasma Saat Tidur (Bedtime plasma glucose)	110-150 mg/dl
Kadar Insulin	< 7 %
Kadar HbA1c	< 7 mg/dl
Kadar Kolesterol HDL	> 45 mg/dl (pria) > 55 mg/dl (wanita)
Kadar Trigliserida	< 200 mg/dl
Tekanan Darah	< 130/80 mmHg

3. Ekstrak Kulit Manggis

Tanaman buah manggis (mangosteen) yang mempunyai nama spesies *Garcinia mangostana* merupakan salah satu tanaman kelas Dicotyledonae, keluarga Guttiferae, dan genus Garcinii (Yunitasari, 2011). Laurent Garcin, penjelajah hutan berkebangsaan Perancis yang memberi nama *Garcinia mangostana* pada abad ke-16, mungkin tidak menduga temuannya memiliki manfaat lebih hebat daripada pengetahuan zaman kuno itu. Semua bermula di April 1993 saat Munekazu linuma mengumpulkan kulit manggis dari berbagai sentra di Indonesia. Kulit manggis kemudian diteliti di *Gifu Pharmaceutical University*, Jepang. Hingga kini manggis dikenal sebagai salah satu *superfruits* di dunia. Meskipun sebagian besar masyarakat Asia Tenggara tidak mengenal buah tersebut, tetapi suplemen dari ekstrak kulit manggis sudah cukup terkenal bahkan masuk kedalam top ten trend food supplement di USA menurut Datamonitor's Product Scan Online (Trubus Cipta Sehat, 2011).

Manggis merupakan tanaman tahunan dari hutan tropis teduh di kawasan Asia Tenggara, seperti Malaysia dan Indonesia. Tanaman itu menyebar ke Amerika Tengah dan daerah tropis lainnya, seperti Srilanka, Malagasi, Karibia, Hawaii, Brazil, Honduras, Panama, dan Australia Utara. Manggis dijuluki sebagai *Queen of Fruits*. Sebutan ini konon berkaitan

Buah manggis terdiri dari tiga bagian : 1) bagian kulit (*pericarp* atau *rind*) yang mengandung senyawa warna kelompok antosianin yang memiliki kemampuan sebagai antioksidan yang sangat kuat yaitu *xanthone*; 2) bagian daging buah (*pulp*); 3) bagian biji (*seed*), lapisan luarnya merupakan selaput tipis yang sedikit mengandung *xanthone* (Paramawati, 2010).



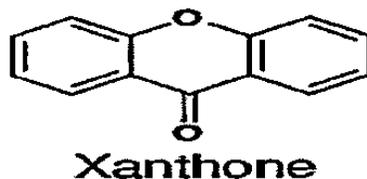
Gambar 2. Manggis (*Garcinia Mangostana* L.)

Berbeda dengan buah-buahan pada umumnya, manfaat terbesar buah manggis bagi kesehatan bukan terletak pada daging buahnya, melainkan pada kulit buahnya. Kulit manggis yang dikategorikan sebagai limbah mengandung *xanthone* sebagai antioksidan yang kuat, sangat dibutuhkan dalam tubuh sebagai penyeimbang prooxidant (reducing radicals, oxidizing radicals, carboncentered, sinar UV, mental, dan lain-lain). Kulit buah manggis mengandung air 62,05 %, abu 1,01 %, protein 0,71 %, total gula 1,17 %, dan karbohidrat 35,61 % (Yunitasari, 2011).

Khasiat *xanthone* dari kulit manggis merupakan substansi kimia alami yang tergolong senyawa polyphenolic. Senyawa *xanthone* dan derivatnya dapat diisolasi dari kulit buah manggis (*pericarp*) dan mengandung 3-*isomangostain*, *alpha-mangostain*, *beta-mangostain*, *gamma-mangostain*

garcinone A, garcinone B, C, dan D, maclurin, mangostenol, catechin, potassium, calcium, phosphor, besi, vitamin B1, B2, B6, dan vitamin C. Turunan senyawa *xanthone* yang sudah diidentifikasi ada 14 jenis, dan senyawa yang paling banyak pada kulit buah manggis adalah alfa-mangostin (Yunitasari,2011).

Xanthone merupakan senyawa keton siklik polipenol dengan rumus molekul $C_{13}H_8O_2$. Struktur dasar *xanthone* terdiri dari tiga benzene di tengahnya yang merupakan keton. Hampir semua molekul turunan *xanthone* mempunyai gugus penol. Oleh karena itu, *xanthone* sering disebut polipenol (Paramawati, 2010).



Gambar 3. Struktur Molekul *Xanthone*

Berbagai penelitian menunjukkan senyawa *xanthone* memiliki sifat sebagai antidiabetes, antikanker, anti peradangan, hepatoprotektif, meningkatkan kekebalan tubuh, aromatase inhibitor, antibakteri, antifungi, anti plasmodial, dan aktivitas sitotoksik (Yunitasari,2011). Sebuah penelitian menunjukkan ekstrak dari kulit manggis memiliki sifat sebagai antidiabetes yang dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit (Pasaribu, *et al.*, 2012). Penelitian dijepang pada tahun 2001 menyebutkan

glukosa darah pada tikus percobaan penderita diabetes. Mangiferin mampu menurunkan kadar glukosa darah dan kejadian resistensi insulin (Paramawati, 2010).

Beberapa penelitian menyimpulkan ada korelasi positif antara penyakit diabetes mellitus tipe 2 dengan antioksidan (Paramawati, 2010). Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit dengan komponen stres oksidatif. Stres oksidatif adalah keadaan yang ditandai oleh ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan dalam tubuh (Setiawan, dkk., 2005). Hasil penelitian di Turki menunjukkan pada tiga puluh penderita DM tipe 2 ditemukan adanya ketidakseimbangan oksidan dan antioksidan dalam plasma penderita diabetes disbanding kontrol (Widowati, 2008).

Antioksidan adalah substansi yang diperlukan tubuh untuk menetralkan radikal bebas dan mencegah kerusakan yang ditimbulkan terhadap sel normal, protein dan lemak. Antioksidan menstabilkan radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron, dan menghambat terjadinya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas yang dapat menimbulkan stres oksidatif (Yunitasari, 2011).

Dalam pengertian kimia, antioksidan adalah senyawa pemberi elektron, tetapi secara biologis, pengertian antioksidan lebih luas lagi. Pengertian antioksidan dalam arti biologis adalah semua senyawa yang

penghentian kerusakan oksidatif terhadap suatu molekul target (Setiawan, *dkk.*, 2005).

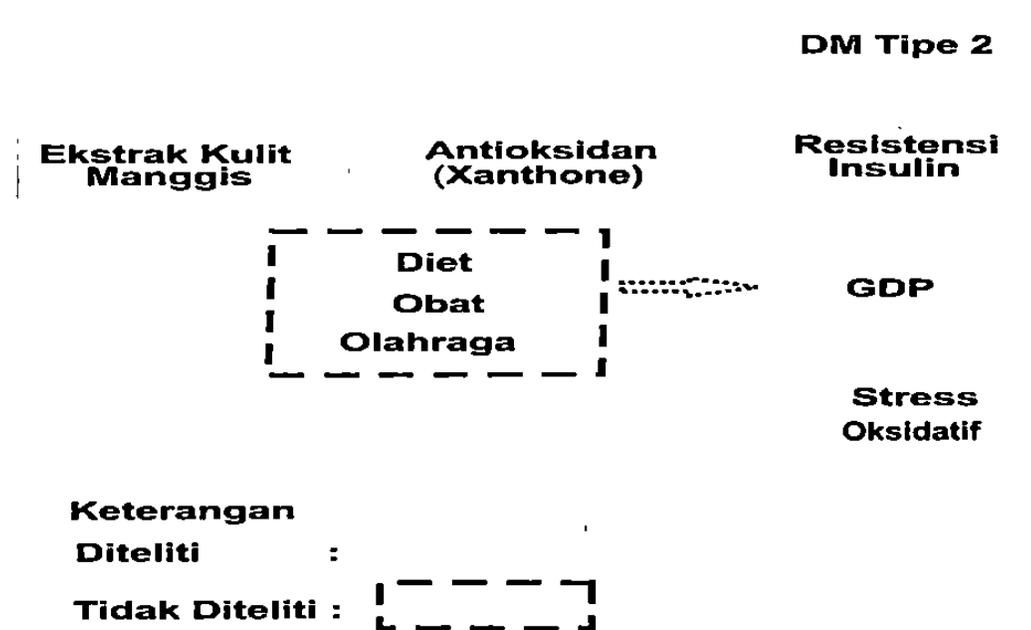
Definisi antioksidan menurut *Panel on Dietary Antioxidant and Related Compounds of The Food and Nutrition Board* adalah bahan makanan yang secara bermakna mampu mengurangi dampak buruk senyawa oksigen reaktif, senyawa nitrogen reaktif atau keduanya dalam kondisi fungsi fisiologis normal pada manusia. Penderita diabetes memerlukan asupan antioksidan dalam jumlah besar karena peningkatan radikal bebas akibat hiperglikemia (Setiawan, *dkk.*, 2005).

Sumber antioksidan banyak ditemukan pada buah dan sayuran segar, untuk itu penderita diabetes disarankan mengkonsumsi sumber antioksidan sebagai tindakan terapeutik (Widowati, 2008). Artinya, pasien diabetes mellitus akan membaik apabila mengonsumsi antioksidan dalam jumlah banyak. Meskipun mekanismenya belum jelas, tetapi mengingat *xanthone* dalam kulit manggis kaya akan antioksidan, maka sangat wajar jika ekstrak kulit buah manggis mampu memperbaiki kondisi penderita DM tipe 2 (Paramawati, 2010).

Kekuatan antioksidan dalam *xanthone* dihitung dari kemampuannya dalam menetralisasi gugus radikal bebas. Kemampuan tersebut dihitung dengan satuan ORAC (*oxygen radical absorbance capacity*), yaitu kemampuan dalam menyerap radikal oksigen. Dibandingkan dengan kandungan antioksidan pada buah-buahan lain, kandungan antioksidan pada

tertentu di Cina. Nilai ORAC manggis yang tinggi ini menggambarkan bahwa kemampuan *xanthone* sebagai antioksidan tidak perlu diragukan lagi karena memiliki kemampuan yang cepat dalam menyerap radikal oksigen. Karena itu, *xanthone* sangat bermanfaat untuk menjaga atau mencegah penyakit (Paramawati, 2010).

B. Kerangka Konsep



C. Hipotesis

Pemberian ekstrak kulit manggis (*xanthone*) dapat menurunkan kadar