

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tentang Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi Diabetes Melitus

Menurut *American Diabetes Association (ADA)*, DM adalah kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia) yang terjadi akibat gangguan sekresi insulin, penurunan kerja insulin, atau akibat dari keduanya. Diagnosis DM menurut ADA jika hasil pemeriksaan gula darah: 1) kadar gula darah sewaktu lebih atau sama dengan 200 mg/dl, 2) kadar gula puasa lebih atau sama dengan 126 mg/dl, 3) kadar gula darah lebih atau sama dengan 200 mg/dl pada 2 jam setelah beban glukosa 75 pada tes toleransi glukosa (ADA, 2011).

DM merupakan penyakit kronik, progresif dengan karakteristik ketidakmampuan tubuh dalam proses metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein, yang menyebabkan peningkatan level gula darah (Black & Hawks, 2009).

DM adalah suatu kumpulan gejala yang timbul pada seseorang yang disebabkan oleh karena peningkatan kadar glukosa darah akibat penurunan sekresi insulin yang progresif dilatar belakangi oleh resistensi insulin (Soegondo dkk, 2011).

Faktor utama pada diabetes ialah insulin, suatu hormon yang dihasilkan oleh kelompok sel beta di pankreas. Insulin memberi sinyal kepada sel tubuh agar menyerap glukosa. Insulin, bekerja dengan hormon pankreas lain yang disebut glukagon, juga mengendalikan jumlah glukosa dalam darah. Apabila tubuh

menghasilkan terlampau sedikit insulin atau jika sel tubuh tidak menanggapi insulin dengan tepat terjadilah diabetes (Setiabudi, 2008).

2.1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Menurut American *Diabetes Association* (ADA) tahun 2015, klasifikasi DM dibagi menjadi beberapa kelompok, yaitu :

1. Diabetes Melitus tipe 1

(akibat kerusakan sel beta pankreas, sehingga dapat menyebabkan defisiensi insulin)

2. Diabetes Melitus tipe 2

(akibat gangguan sekresi insulin yang dapat menyebabkan resistensi insulin)

3. Gestasional Diabetes Melitus (GDM)

(didiagnosa pada trimester kedua atau ketiga kehamilan)

4. Diabetes tipe spesifik

a. Sindrom diabetes monogenik, seperti neonatal diabetes, dan *maturity-onset diabetes of the young (MODY)*.

b. Penyakit eksokrin pankreas, seperti fibrosis kistik.

c. Karena pengaruh obat atau zat kimia, seperti dalam pengobatan HIV/AIDS atau paska transplantasi organ.

2.1.2 Gejala Diabetes Melitus

Gejala DM tipe 1 dan tipe 2 tidak banyak berbeda hanya gejalanya lebih ringan dan prosesnya lambat, bahkan kebanyakan orang tidak merasakan adanya gejala. Akibatnya penderita baru mengetahui menderita DM setelah timbul komplikasi.

Biasanya penderita tipe 1 sering mengalami penurunan berat badan, sedangkan tipe 2 terjadi hal sebaliknya (Tobing dkk, 2008).

Gejala DM yang biasa terjadi pada penderita DM yaitu Poliuria (banyak kencing), Polidipsi (banyak minum), dan Polifagia (banyak makan). Gejala ini disebut juga dengan gejala klasik atau gejala khas. Poliuria akan terjadi jika kadar gula darah melebihi nilai ambang ginjal (> 180 mg/dL), gula akan keluar bersama urin. Untuk mengurangi kekentalan gula dalam urin, tubuh akan menarik air sebanyak mungkin kedalam urin sehingga volume urin banyak dan menyebabkan sering kencing. Dengan banyaknya urin yang keluar, tubuh akan mengalami dehidrasi sehingga menyebabkan polidipsi karena sering haus. Sejumlah besar kalori hilang kedalam air kemih sehingga penderita mengalami penurunan berat badan. Untuk mengkompensasikan ini Tubuh akan meningkatkan asupan makanan dengan timbulnya rasa lapar hal ini penderita DM jadi polifagia (Hartini, 2009).

2.1.3 Penyebab Diabetes Melitus

1. Genetika

Diabetes dapat menurun menurut silsilah keluarga yang mengidap diabetes. Ini terjadi karena DNA pada orang diabetes mellitus akan ikut diinformasikan pada gen berikutnya terkait dengan penurunan produksi insulin (Riyadi dan Sukarmin, 2008). Sekitar 40% penderita diabetes terlahir dari keluarga yang juga mengidap penyakit diabetes (Arisman, 2011).

2. Usia

Pada DM tipe I terjadi akibat kerusakan sel-sel beta Langerhans. Sehingga DM tipe I banyak ditemukan pada anak atau usia muda. Sebaliknya pada DM tipe II, lebih banyak pada usia setelah 40 tahun diakibatkan terjadinya penurunan fisiologis yang secara dramatis menurun dengan cepat pada usia setelah 40 tahun. Penurunan ini yang akan beresiko pada penurunan fungsi endokrin pankreas untuk Universitas Sumatera Utara memproduksi insulin. Resiko menderita penyakit DM bertambah sejalan dengan usia seseorang (Arisman, 2011).

3. Pola makan dan Kegemukan (Obesitas)

Pola makan di kota-kota besar telah bergeser dari pola makan tradisional yang mengandung banyak karbohidrat dan serat dari sayuran ke pola makan beresiko dengan komposisi makanan yang terlalu banyak mengandung protein, lemak, gula, garam, dan mengandung sedikit serat. Komposisi makanan seperti ini terutama terdapat pada makanan siap saji yang akhir-akhir ini sangat digemari oleh anak-anak muda (Suyono, dkk, 2010).

4. Kurangnya aktivitas fisik

Olahraga sangat berperan pada kontrol gula darah. Pada saat tubuh melakukan aktifitas fisik maka sejumlah glukosa akan diubah menjadi energi sehingga kadar gula dalam darah akan berkurang dan kebutuhan insulin juga akan berkurang. Pada orang yang jarang berolahraga, zat makanan yang masuk ke dalam tubuh tidak dibakar tetapi ditimbun dalam tubuh sebagai

lemak dan gula. Jika insulin tidak mencukupi untuk mengubah glukosa menjadi energi maka akan timbul DM (Lanywati, 2001).

5. Infeksi

Virus yang dapat memicu DM adalah rubella, *mumps*, dan *human coxsackievirus B4*. Melalui mekanisme infeksi sitolitik dalam sel beta pankreas, virus ini menyebabkan kerusakan atau destruksi sel. Virus ini dapat juga menyerang melalui reaksi autoimunitas yang menyebabkan hilangnya autoimun dalam sel beta pankreas. Pada kasus DM Tipe 1 yang sering dijumpai pada anak-anak, seringkali didahului dengan infeksi flu atau batuk pilek yang berulang-ulang, yang disebabkan oleh virus mumps dan coxsackievirus. DM akibat bakteri masih belum bisa dideteksi. Namun para ahli kesehatan menduga bakteri cukup berperan menyebabkan DM.

2.2 Tinjauan Tentang Glukosa Darah

2.2.1 Definisi Glukosa Darah

Glukosa adalah suatu monosakarida sederhana yang mempunyai rumus molekul $C_6H_{12}O_6$ dan merupakan salah satu karbohidrat terpenting yang berguna sebagai sumber energi utama dalam tubuh (Fitria, 2014). Di dalam darah didapati zat glukosa, glukosa ini gunanya untuk dibakar agar mendapatkan kalori atau energi. Sebagian gula yang ada dalam darah adalah hasil penyerapan dari usus dan sebagian lagi dari hasil pemecahan simpanan energi dalam jaringan. Gula yang ada di usus bisa berasal dari nasi, ubi, jagung, kentang, roti, dan lain-lain (Djojodibroto, 2009).

Glukosa darah adalah konsentrasi glukosa di dalam darah atau serum. Konsentrasi glukosa darah normal seorang yang tidak makan dalam waktu 3 atau 4 jam yang lalu sekitar 90 mg/dl. Bahkan setelah konsumsi makanan yang banyak mengandung karbohidrat sekalipun, konsentrasi ini jarang meningkat diatas 140 mg/dl kecuali orang tersebut menderita Diabetes Mellitus. Glukosa yang dialirkan melalui darah adalah sumber utama energy untuk sel-sel tubuh. Pengaturan konsentrasi gula darah erat hubungannya dengan hormone insulin dan glucagon (Guyton, 1997).

Pengaturan besarnya konsentrasi glukosa darah pada orang normal sangat sempit, pada orang yang sedang berpuasa kadar glukosa darah hanya diantara 80 dan 90 mg/dl darah yang diukur pada waktu sebelum makan pagi. Konsentrasi ini meningkat menjadi 120-140 mg/dl selama jam pertama atau lebih setelah jam makan, namun ada suatu system umpan balik yang mengatur kadar glukosa darah yang dengan cepat mengembalikan konsentrasi gula ke nilai kontrolnya, biasanya terjadi pada waktu 2 jam sesudah absorbs karbohidrat yang terakhir. Pada waktu kelaparan adanya fungsi gluconeogenesis dari hati menyebabkan tersedianya glukosa yang dibutuhkan untuk menjaga tetapan kadar glukosa darah sewaktu puasa (Guyton, 1997).

Kadar glukosa darah merupakan parameter utama untuk memulai metabolisme karbohidrat. Glukosa didalam darah di peroleh dari berbagai macam sumber antara lain: karbohidrat, dalam makanan, glukoneogenesis, glikogenesis, karbohidrat dalam makan terdapat dalam bentuk polisakrida, dan

polisakarida. Karbohidrat dipecah oleh ptialin dalam seliva didalam mulut. Enzim ini bekerja optimum pada pH 6,7 sehingga akan dihambat oleh getah lambung ketika makanan sudah sampai di lambung. Dalam usus halus, amilase pancreas yang kuat juga bekerja atas polisakarida yang dimakan. Ptyalin saliva amilase pankreas menghidrolisis polisakarida yang dimakan. Ptyalin dan amilase pankreas menghidrolisis polisakarida menjadi hasil akhir berupa disakarida, laktosa, maltosa, sukrosa, laktosa akan diubah menjadi glukosa dan galaktosa dengan bantuan enzim lactase. Glukosa dan fruktosa dihasilkan dari pemecahan sukrosa oleh enzim sukrosa. Sedangkan enzim maltase akan mengubah maltose menjadi 2 molekul glukosa. Monosakarida akan masuk melalui sel mukosa dan kapiler darah untuk diabsorpsi di intestinum. Glukogenolisis merupakan istilah yang digunakan untuk semua mekanisme dan lintasan yang bertanggung jawab atas perubahan senyawa non karbohidrat menjadi glukosa atau glikogen. Proses ini memenuhi kebutuhan tubuh atas glukosa pada saat karbohidrat tidak tersedia dengan jumlah yang cukup dalam makanan. Mekanisme penguraian glikogen menjadi glukosa yang dikatalisasi oleh enzim fosforilase dikenal dengan glikogenolisis. Glikogen yang mengalami glikogenolisis terutama simpanan di hati, sedang glikogen otot akan mengalami deplesi yang berarti setelah seseorang melakukan olahraga yang berat dan lama. Di hepar dan ginjal (tetapi tidak di dalam otot) terdapat enzim glukosa 6-fosfatase, yang membuang gugus fosfat dari glukosa 6-fosfat sehingga memudahkan glukosa untuk dibentuk dan berdifusi dari sel ke dalam

darah. Pengaturan kadar glukosa darah yang stabil dalam darah adalah mekanisme homeostatic yang merupakan kesatuan proses metabolisme berupa produksi insulin dari sel β pankreas dan kerja hepar dalam proses glikogenesis, gluconeogenesis, dan glikolisis (Guyton Dan Hall, 2006)

Insulin disintesa oleh sel β pankreas. Kontrol utama atas sekresi insulin adalah system umpan balik negatif langsung antara sel β pankreas dengan konsentrasi glukosa dalam darah. Peningkatan kadar glukosa darah seperti yang terjadi setelah penyerapan makanan secara langsung merangsang sintesis dan pengeluaran insulin oleh sel β pankreas. Insulin akan menurunkan kadar gula darah dengan cara membantu *uptake* glukosa ke dalam otot dan jaringan lemak, penyimpanan glukosa sebagai glikogen dalam hati, dan menghambat sintesis glukosa (gluconeogenesis) di hati. Efek hormone insulin secara keseluruhan adalah mendorong penyimpanan energy dan meningkatkan pemakaian glukosa (Anonim, 2013).

Fungsi hati dalam pengaturan kadar glukosa darah tidak lepas dari pengaruh insulin. Fungsi hati dalam metabolisme karbohidrat yaitu: (Anonim, 2014)

1. Mengubah fruktosa dan galaktosa menjadi glukosa.
2. Menyimpan glukosa dalam bentuk glikogen pada saat tubuh mengalami kekurangan glukosa.
3. Mengubah glikogen menjadi glukosa untuk dibebaskan ke dalam darah pada saat tubuh mengalami kekurangan glukosa.

4. Melakukan proses gluconeogenesis (mengubah asam amino dan gliserol menjadi glukosa) pada saat glikogen yang tersimpan sudah habis dan kadar gula darah menurun.
5. Mengubah glukosa menjadi lemak untuk disimpan.

2.2.2 Metabolisme Glukosa

Enzim-enzim melepaskan glukosa dari senyawa-senyawa majemuk dan glukosa itu dapat langsung diubah bentuknya untuk disimpan. Metabolisme glukosa menyusun asam piruvat, asam laktat, dan asetil-coenzim. Jika glukosa dioksidasi total, terjadi CO₂, air, dan energi yang disimpan sebagai fosfat berenergi tinggi, yakni adenosine trifosfat (ATP). Kalau glukosa tidak langsung dirombak, ia dapat disimpan dalam hati atau otot dalam bentuk glikogen. Hati sanggup mengubah glukosa yang tidak terpakai, melalui senyawa-senyawa pertengahan menjadi asam lemak yang disimpan sebagai trigliserida atau menjadi asam amino untuk membentuk protein.

Bila banyaknya glukosa atau glikogen tidak cukup untuk menutupi kebutuhan energy, hati dapat mensintesis glukosa dari asam lemak atau dari asam amino yang berasal dari protein. (Widmann, 2009).

Kadar glukosa yang rendah, yaitu hipoglikemia dicegah dengan pelepasan glukosa dari simpanan glikogen hati yang besar melalui jalur glikogenolisis dan sintesis glukosa dari laktat, gliserol, dan asam amino di hati melalui jalur gluconeogenesis dan melalui pelepasan asam lemak dari simpanan jaringan adiposa apabila pasokan glukosa tidak mencukupi. Kadar glukosa darah yang

tinggi yaitu hiperglikemia dicegah oleh perubahan glukosa menjadi glikogen dan perubahan glukosa menjadi trigliserol di jaringan adiposa (Ferry R. J., 2008).

Glikogen dalam hepar berlaku sebagai cadangan karbohidrat dan melepaskan glukosa ke sirkulasi bila penggunaan glukosa di perifer merendahkan konsentrasi glukosa dalam darah mengalami proses sebagai berikut :

1. Glikolisis

Pada dasarnya metabolisme glukosa dapat dibagi dalam dua bagian yaitu yang tidak menggunakan oksigen atau anaerob dan menggunakan oksigen atau aerob. Reaksi anaerob terdiri atas serangkaian reaksi yang mengubah glukosa menjadi asam laktat. Tahap pertama proses glikolisis adalah perubahan glukosa menjadi glukosa 6 fosfat dengan reaksi fosforilasi.

Enzim heksokinase merupakan katalis dalam reaksi tersebut dibantu oleh ion Mg^{++} sebagai kofaktor. Dalam otak, otot, dan hati terdapat enzim heksokinase. Enzim heksokinase dari hati dapat dihambat oleh hasil reaksi sendiri, jadi apabila glukosa 6 fosfat terbentuk dalam jumlah banyak maka senyawa ini akan menjadi inhibitor bagi enzim heksokinase tadi. Selanjutnya enzim akan aktif kembali apabila konsentrasi glukosa 6 fosfat akan menurun pada tingkatan tertentu (Poedjianti, 1994)

Reaksi berikutnya adalah isomerasi yaitu pengubahan glukosa 6 fosfat menjadi fruktosa 6 fosfat dengan enzim fosfoglukoisomerase. Fruktosa 6

fosfat diubah menjadi fruktosa 1,6 difosfat oleh enzim fosfofruktokinase dibantu ion Mg^{++} sebagai sofaktor. Reaksi berikutnya adalah penguraian molekul fruktosa 1,6 difosfat membentuk dua molekul triosa fosfat yaitu dihidroksi aseton fosfat dan D-gliseraldehida-3-fosfat. Dalam hal ini enzim aldolase yang menjadi katalis. Yang mengalami proses lebih lanjut dalam proses glikolisis adalah D-gliseraldehida-3-fosfat. Andaikan sel tidak mampu mengubah dihidroksi aseton fosfat tertimbun dalam sel. Hal ini tidak berlangsung karena dalam sel terdapat enzim trio fosfat isomerase yang dapat mengubah dihidroksi aseton fosfat menjadi D-gliseraldehida. Reaksi berikutnya adalah reaksi oksidasi D-gliseraldehida-3-fosfat menjadi 1,3 difosfoglisarat yang di katalisa oleh enzim D-gliseraldehida-3-fosfat dehydrogenase. Reaksi berikutnya adalah reaksi pengubahan asam 1,3 difosfoglisarat menjadi asam 3 fosfoglisarat oleh enzim fosfoglisarat kinase. Dalam reaksi ini terbentuk satu molekul ATP dan ADP dan ion Mg^{++} diperlukan sebagai kofaktor.

Oleh karena ATP adalah senyawa fosfat berenergi tinggi, maka reaksi ini mempunyai fungsi untuk menyimpan energy yang dihasilkan oleh proses glikolisis dalam bentuk ATP. Senyawa asam 3 fosfoglisaratakan diubah menjadi asam 2 fosfoglisarat dengan katalis enzim enolase dan ion Mg^{++} sebagai kofaktor. Reaksi selanjutnya adalah reaksi pemindahan gugus fosfat dari asam fosfoenol piruvat kepada ADP, sehingga terbentuk molekul ATP dan molekul asam piruvat dengan dikatalis enzim piruvat kinase. Tahap

akhir dari glikolisis adalah pembentukan asam laktat dengan reduksi asam piruvat dengan menggunakan enzim laktat dehidrogenase. Dalam reaksi ini digunakan NADH sebagai koenzim (Poedjiati, 1994).

2. Glikogenesis

Telah dijelaskan bahwa glukosa sumber bahan bagi glikolisis, karena glukosa terdapat pada jumlah yang banyak bila dibandingkan dengan monosakarida yang lain. Jumlah glukosa berlebih yang diperoleh dari makanan akan disimpan dengan jalan menjadi glikogen dalam hati dan jaringan otot. Proses sintesis glikogen dari glukosa disebut glikogenesis.

Pembentukan glikogen dari glukosa baik dalam hati maupun dalam otot dapat berlangsung karena adanya uridin difosfat glukosa. Uridin difosfat glukosa dapat dibentuk dari reaksi uridin trifosfat dengan glukosa 1 fosfat, sedangkan glukosa 1 fosfat didapat dari perubahan glukosa 6 fosfat dengan katalisator enzim fosfoglukomutase (Robert, 2003).

3. Glikogenolisis

Kebalikan dari glikogenesis adalah glikogenolisis yaitu reaksi pemecahan molekul molekul glukosa. Glikogen yang terdapat dalam hati dan otot dapat dipecah menjadi molekul glukosa 1 fosfat melalui proses fosforolisis yaitu reaksi dengan asam fosfat. Enzim fosforilase ialah enzim yang menjadi katalis pada reaksi glikogenolisis tersebut. Di dalam hati glukosa 1 fosfat diubah menjadi glukosa 6 fosfat yang kemudian diubah menjadi

glukosa dan fosfat oleh enzim fosfatase. Glukosa yang terjadi masuk ke dalam darah di bawa ke jaringan-jaringan (Poedjiati, 1994).

4. Glukoneogenesis

Asam laktat yang terjadi pada proses glikolisis dapat dibawa oleh darah ke hati. Disini asam laktat diubah menjadi glukosa kembali melalui serangkaian reaksi dalam suatu proses yang disebut gluconeogenesis (pembentukan gula baru). Pada dasarnya gluconeogenesis ini adalah proses sintesis glukosa dari senyawa-senyawa bukan karbohidrat misalnya asam laktat berupa asam amino proses gluconeogenesis ini adalah sintesis glukosa namun bukan kebalikan dari proses glikolisis.

5. Siklus asam sitrat

Siklus asam sitrat adalah serangkaian reaksi kimia dalam sel yaitu pada mitokondria yang berlangsung secara berurutan dan berulang, tujuan untuk mengubah asam piruvat menjadi CO_2 dan H_2O dan sejumlah energy. Proses ini adalah proses oksidasi dengan menggunakan oksigen atau aerob. Siklus asam sitrat ini disebut juga siklus krebs (Poedjiati, 1994). Kegiatan siklus asam sitrat merupakan metabolisme penghasil energy yang utama. Siklus asam sitrat dimulai dengan reaksi kondensasi antara asetil koenzim A dengan oksaloasetat menghasilkan sitrat, oksaloasetat terbentuk dari reaksi karboksilasi piruvat.

Asetil koenzim A dibentuk pada reaksi pada asam piruvat dengan koenzim A. disamping itu asam lemak juga menghasilkan asetil koenzim A pada proses

oksidasi. Reaksi pembentukan asetil koenzim A menggunakan kompleks piruvat hidrogenase sebagai katalis yang terdiri atas beberapa jenis enzim. Koenzim dalam reaksi adalah thiamin pirofosfat (TPP), NAD^+ , asam lipoat dan ion Mg^{++} sebagai activator. Asetil koenzim A adalah senyawa berenergi tinggi dan dapat berfungsi sebagai zat pemberi gugus asetil atau dapat ikut dalam reaksi kondensasi. Asam sitrat dibentuk oleh asetil koenzim A dengan asam oksaloasetat dengan cara kondensasi. Enzim yang bekerja sebagai katalis adalah sitrat sintetase. Asam sitrat yang terbentuk merupakan salah satu senyawa dalam siklus asam sitrat.

Asam sitrat kemudian diubah menjadi asam isositrat melalui asam isositrat. Enzim yang bekerja pada reaksi ini adalah akonitase. Asam isositrat kemudian diubah menjadi asam oksalosuksinat, kemudian diubah lebih lanjut menjadi asam α ketoglutarat. Enzim isositrat dehidrogenase bekerja pada reaksi pembentukan asam oksalosuksinat dengan koenzim NADP^+ . Asam α ketoglutarat diubah menjadi suksinil koenzim A dengan jalan dekarboksilasi oksidatif.

Suksinil koenzim A adalah senyawa berenergi tinggi dan akan diubah menjadi asam suksinat. Asam suksinat terbentuk dari suksinil koenzim A dengan jelas melepaskan koenzim A serta pembentukan guanosisin trifosfat (GTP) dan guanosisin trifosfat (GDP). Kemudian asam suksinat diubah menjadi asam fumarat melalui proses oksidasi dengan menggunakan enzim suksinat dehidrogenase dan FAD sebagai koenzim. Asam fumarat diubah menjadi

asam malat dengan enzim fumarase. Tahap akhir dari siklus asam sitrat adalah dehidrogenasi asam malat untuk membentuk asam oksaloasetat. Enzim yang bekerja pada reaksi ini adalah malat dehidrogenase. Oksaloasetat yang terjadi kemudian bereaksi dengan asetil koenzim A dan asam sitrat yang terbentuk bereaksi lebih lanjut dalam siklus asam sitrat. Demikian reaksi-reaksi tersebut diatas berlangsung terus menerus dan berulang kali.

6. Energy yang dihasilkan

Proses glikolisis secara keseluruhan menghasilkan energy dalam bentuk ATP. Siklus asam sitrat adalah proses kelanjutan dari glikolisis. Reaksi asam sitrat juga menghasilkan energi yang tersimpan dalam bentuk molekul ATP. Metabolisme glukosa menjadi CO₂ dan H₂O serta jumlah energy dalam bentuk ATP melalui glikolisis dan siklus asam sitrat menghasilkan 36 mol ATP tiap mol glukosa.

2.2.3 Kadar Glukosa Darah

Kadar glukosa darah adalah istilah yang mengacu kepada tingkat glukosa di dalam darah. Konsentrasi gula darah, atau tingkat glukosa serum, diatur dengan ketat di dalam tubuh.

1. Glukosa Darah Tinggi (Hiperglikemia)

Hiperglikemia atau darah tinggi adalah merupakan masalah kesehatan yang serius bagi mereka dengan diabetes, yang terjadi ketika ada terlalubanyak gula dalam darah.

Ada dua tipe hiperglikemi yang mungkin terjadi :

- a. Hiperglikemi saat puasa saat gula darah dari 90-130 mg/dl setelah puasa selama minimal 8 jam.
- b. Hiperglikemia postprandial atau setelah makan saat gula darah lebih besar dari 180 mg/dl.

2. Glukosa Darah Normal

Umumnya tingkat gula darah bertahan pada batas-batas yang sempit sepanjang hari (70-140 mg/dl) (Anonim , 2014).

Menurut WHO kadar gula darah normal pada manusia yaitu :

- a. saat puasa : 80 mg/dl – 100 mg/dl
- b. setelah makan : 80 mg/dl – 140 mg/dl

3. Kadar Glukosa Rendah (Hipoglikemia)

Hipoglikemia adalah sindrom dari gula darah rendah, yaitu kurang dari 50 mg/dl pada pria, dan dibawah 40 mg/dl pada wanita. Kadar gula darah terlalu rendah sama berbahayanya seperti halnya hiperglikemia.

2.2.4 Pengaturan Kadar Glukosa Darah

Hasil pencernaan makanan diabsorpsi usus, glukosa dialirkan ke hati melalui vena porta. Sebagian dari glukosa tersebut disimpan sebagai glikogen. Pada saat itu kadar glukosa dalam vena portalebih tinggi daripada kadarnya daam vena hepatic. Glikogen dalam hati dipecah lagi menjadi glukosa, setelah absorpsi selesai. Pada saat ini kadar glukosa dalam vena hepatic lebih tinggi daripada kadarnya dalam vena porta (Anonim, 2008).

Dalam keadaan biasa, persediaan glikogen dalam hepar cukup untuk mempertahankan kadar glukosa dalam darah selama beberapa jam. Bila hepar terganggu fungsinya, mudah terjadi hipoglikemia maupun hiperglikemia. Hormone pankreas yang penting dalam mengatur metabolisme karbohidrat adalah glucagon. Glukagon menyebabkan glikogenolisis dengan jalan merangsang adenilsiklase, suatu enzim yang penting untuk mengaktifkan enzim fosforilase. Enzim fosforilase berperan dalam glikogenolisis. Penurunan cadangan glikogen hepar menyebabkan bertambahnya deaminasi dan transaminasi asam amino, sehingga gluconeogenesis di hati jadi lebih aktif. Tanpa insulin, kontraksi otot dapat menyebabkan glukosa lebih banyak masuk ke dalam sel. Suatu kerja fisik akan mengurangi kebutuhan insulin, sehingga mudah terjadi hiperglikemia (Tari, 2011).

2.3 Insulin

Insulin adalah salah satu hormon didalam tubuh manusia yang dihasilkan atau diproduksi oleh sel beta pulau langerhans di dalam kelenjar pankreas, Insulin merupakan suatu polipeptida (protein) dalam keadaan normal, jika kadar glukosa darah naik, kelenjar pankreas akan mengeluarkan insulin dan masuk ke dalam aliran darah, oleh darah insulin disalurkan ke reseptor hati sebesar 50 % ginjal 10- 20%, sel darah, otot, jaringan lemak 30-40%, apabila kadar insulin cukup atau fungsinya tidak terganggu, kelebihan gula dalam darah akan segera diubah dan disimpan untuk metabolisme tubuh (Soewondo, 2006).

2.3.1 Fungsi Kerja Insulin

Insulin memainkan peranan yang sangat penting dalam penyimpanan zat yang mempunyai kelebihan energy. Pada keadaan kelebihan karbohidrat, insulin menyimpan karbohidrat dalam bentuk glikogen terutama dihati dan otot. Insulin menyebabkan kelebihan lemak disimpan pada jaringan adipose. Semua kelebihan karbohidrat yang tidak dapat disimpan sebagai glikogen diubah dibawah rangsangan insulin menjadi lemak dan juga disimpan di dalam jaringan adipose. Pada keadaan kelebihan protein, insulin mempunyai efek langsung dalam memacu pengambilan asam amino oleh sel dan pengubahan asam amino ini menjadi protein. Insulin juga menghambat dari protein yang sudah terdapat dalam sel (Anonim, 2009).

2.3.2 Mekanisme Kerja Insulin

Tiap saat sesudah makan terjadi sekresi insulin dan kadarnya dalam darah meningkat. Glukosa yang berasal dari berbagai sumber karbohidrat dalam makanan seperti gula , nasi, roti, dan sebagainya merupakan perangsang utama yang memacu sekresi insulin dari sel-sel beta dari pulau Langerhans pancreas. Jam pertama sesudah jam makan gula darah meningkat sampai 160 mg/dl dan kemudian menurun lagi akibat pengaruh insulin sehingga 2 jam kemudian kadar glukosa darah menjadi normal kembali yaitu kurang dari 120 mg/dl.

Pada keadaan normal insulin memasukkan glukosa ke sel-sel tubuh untuk digunakan sebagai sumber energy dan menyimpan kelebihan glukosa

ke jaringan lemak. Di jaringan lemak glukosa mengalami metabolisme dan diubah menjadi gliserol dan asetik koenzim A yang selanjutnya disimpan sebagai cadangan. Insulin juga meningkatkan sintesis protein dan mencegah penguraian protein, selain mencegah glikogenolisis dan gluconeogenesis dalam hati.

2.4 Tinjauan Teantang Tanaman (*Ceiba petandra Gaetrn.*)

2.4.1 Klasifikasi Ilmiah Tanaman Kapuk Randu

Kingdom : Plantae
Phylum : Angiosperm
Divisi : Magnoliophyta
Class : Magnoliopsida
Sub class : Rosids
Ordo : Malvales
Family : Malvaceae
Genus : *Ceiba*
Species : *Ceiba petandra*

(sumber: ochse,et al.2012)

2.4.2 Morfologi



Gambar 2.4 Morfologi Tanaman Randu

(Sumber : Ahmad, 2016)

Kapuk randu (*C. pentandra Gaertn.*) memiliki ketinggian mencapai 8-30 m dan memiliki batang pohon utama yang cukup besar hingga mencapai diameter 3 m. Pada batangnya juga terdapat duri-duri tempel besar yang berbentuk kerucut. Tumbuhan ini tahan terhadap kekurangan air sehingga dapat tumbuh di kawasan pinggir pantai serta lahan-lahan dengan ketinggian 100-800 m di atas permukaan laut (Setiadi *dalam* Widhianti,2011)

2.4.3 Kandungan Kimia Daun Randu

Daun randu bisa dimanfaatkan sebagai tanaman obat tradisional yang berkhasiat menghilangkan bekas luka dan mengobati panas dalam (Perhutani,2011). Selain itu juga digunakan untuk obat disentri, kompres mata jika lelah atau panas, obat asma, obat pelarut lendir dan peradangan rektum (Perry,1980). Di dalam organ daun juga terkandung gula pereduksi, saponin,

poliuronoid, polifenol, tanin, plobatanin dan flavonoid. Daun mudanya mengandung fenol, alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, phytate, oxalate, trypsin inhibitor, dan hemaglutinin (Friday *et al.*,2011). Secara kualitatif diketahui bahwa senyawa yang dominan dalam daun randu adalah flavonoid.

Polifenol merupakan salah satu senyawa antioksidan yang berasal dari golongan flavonoid yang sangat bermanfaat bagi kesehatan. Selain itu senyawa fenol dapat berfungsi sebagai antioksidan primer karena mampu menghentikan reaksi rantai radikal bebas pada oksidasi lipid. Flavonoid diketahui memiliki aktivitas antioksidan yang berkaitan dengan aktifitas andiabetes. Flavonioid mudah larut dalam air, terutama glikosidanya. Oleh karna itu senyawa ini berada dalam ekstrak air dalam tumbuhan (Harbone, 1987). Dalam mekanisme penurunan kadar glukosa dalam darah flavonoid diduga berperan secara signifikan meningkatkan aktifitas enzim antioksidan dan mampu meregenerasi sel-sel β pancreas yang rusak sehingga defisiensi insulin dapat diatasi. flavonoid yang terkandung dalam tanaman juga dapat memperbaiki sensitifitas reseptor insulin, sehingga adanya flavonoid memberikan efek yang menguntungkan pada keadaan diabetes mellitus (Anonim, 2010). Tannin dapat membentuk kompleks dengan protein di jonjot-jonjot usus sehingga meghambat absorpsi glukosa dan lemak (Abdi ,2010).

2.4.4 Manfaat Daun Randu

Daun randu merupakan salah satu tumbuhan tingkat tinggi yang telah diidentifikasi dan digunakan untuk tujuan pengobatan, sebagai berikut : (Asare & Oseni, 2011).

Tanaman kapuk randu (*Ceiba petandara Gaetrn*) merupakan tanaman serbaguna, secara tradisional hanya digunakan sebagai bahan pembuat atau pengisi kasur, padahal kapuk randu sangat bermanfaat bagi para petani di daerah yang bertanah tandus dan beriklim kering. Selain bernilai ekonomi juga berfungsi sebagai penahan tanah dari erosi, mencegah banjir dan sebagai tanaman penghijauan yang dapat diandalkan untuk usaha pengawetan tanah dan melestarikan sumber daya alam.

Potensi-potensi dari tumbuhan kapuk randu yang terkait dengan bahan baku obat herbal atau pengobatan, diantaranya adalah :

1. Mengobati Diabetes Mellitus

Daun randu diyakini dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah bagi penderita diabetes. Hal itu karena daun ini mengandung senyawa kimia saponin, tanin, dan flavonoid yang berfungsi sebagai antioksidan yang dapat mengsekresi hormon insulin yang bekerja untuk metabolisme glukosa.

2. Anti Inflamasi

Dengan meminum rebusan daun randu dapat mengurangi radang atau sebagai antiinflamasi dan juga bisa mengobati panas dalam (Perhutani,2011).

3. Antiseptik

Daun randu juga bermanfaat sebagai antiseptik karena mengandung senyawa tannin dan flavonoid sehingga dapat digunakan untuk pengobatan penyakit yang disebabkan oleh bakteri, jamur, parasit.

4. Kosmetika

Sari daun yang masih muda dipergunakan untuk membantu pertumbuhan rambut dengan cara digosokkan pada kulit kepala kemudian dipijit-pijit. Maserasi daunnya dapat diminum dan digunakan untuk mandi sebagai terapi kelelahan, preparasi daunnya digunakan sebagai bahan pencuci mata.

2.5 Tinjauan Tentang Mencit

Mencit adalah hewan yang paling sering digunakan sebagai hewan coba dengan penggunaan sekitar 90-95% di antara hewan mamalia laboratorium lainnya (Anonim, 2014).

Hewan ini memiliki klasifikasi sebagai berikut: (Anonim, 2010)

Kingdom : Animalia
Filum : Chordata
Sub filum : Vertebrata
Kelas : Mamalia
Ordo : Rodentia
Sub ordo : Myoimorphia
Family : Muridae
Genus : *Mus*
Spesies : *Mus musculus*



Gambar 2.5 Mencit (*Mus musculus*)

(Sumber : Medero, 2008).

Mencit adalah hewan mamalia yang mempunyai beberapa ciri fisiologi dan biokimia dan hampir menyerupai manusia terutama dalam aspek metabolisme glukosa melalui perantaraan hormon insulin. Disamping itu, mempunyai jarak gestasi yang pendek untuk berkembang biak (Syahrin, 2006).

Tikus putih (*Mus musculus*) sangat baik sebagai hewan percobaan. Karena leih cepat pekungannya, tidak memperlihatkan perkawinan musiman atau umunya lebih mudah berkembang biak (Smith dkk (1988) dalam Ardillah (2014)).

Mencit putih memiliki bulu pendek haus berwarna putih serta ekor berwarna kemerahan dengan ukuran lebih panjang daripada badan dan kepala. Mencit memiliki warna bulu yang berbeda disebabkan perbedaan dalam proporsi darah mencit liar dan memiliki kelenturan pada sifat-sifat produksi dan reproduksinya (Nafiu, 2006).

Mus musculus akan lebih aktif pada senja atau malam hari, mereka tidak menyukai terang. Mereka juga hidup di tempat tersembunyi yang dekat dari

sumber makanan dan membangun sarangnya dari bermacam-macam material lunak. *Mus musculus* adalah hewan terrestrial dan satu jantan yang dominan biasanya hidup dengan beberapa betina dan *Mus musculus* muda. Jika dua atau lebih *Mus musculus* jantan dalam satu kandang mereka akan menjadi agresif jika tidak dibesarkan bersama sejak lahir (Anonim, 2005).

Lama hidup mencit satu sampai tiga tahun, dengan masa kebuntingan yang pendek (18-21 hari) dan masa aktifitas reproduksi yang lama (2-14 bulan) sepanjang hidupnya. Mencit mencapai dewasa pada umur 35 hari dan dikawinkan pada umur delapan minggu (jantan dan betina). Siklus reproduksi mencit bersifat poliestrus dimana siklus estrus (berahi) berlangsung sampai lima hari dan lamanya estrus 12-14 jam. Mencit jantan dewasa memiliki berat 20-40 gram sedangkan mencit betina dewasa 18-35 gram. Hewan ini dapat hidup pada temperature 30⁰C (Smith dan Mangkoewidjojo, 2008).

2.5 Hipotesis

Berdasarkan teori diatas maka hipotesis yang diambil yaitu rebusan daun randu berpengaruh terhadap kadar glukosa darah pada mencit.