

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Konsep Diabetes Mellitus

2.1.1 Definisi Diabetes Mellitus

Menurut Tjokroprawiro (2015:71) Diabetes Mellitus adalah suatu sindroma hiperglikemia yang disertai kelainan metabolisme yang terkait (lemak dan protein), yang disebabkan oleh karena defek sekresi dan jumlah insulin, ataupun kombinasinya dengan resistensi insulin yang merupakan penyebab awal defek sekresi dan jumlah insulin tersebut.

2.1.2 Klasifikasi

Menurut Tjokroprawiro (2015:73) Klasifikasi Diabetes Mellitus yaitu :

- 1) Diabetes Mellitus Tipe-1 (DMT1), destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut. Ada 2 macam: 1. Autoimun 2. Idiopatik
- 2) Diabetes Mellitus Tipe-2 (DMT2), bervariasi mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin sebagai akibat dari resistensi insulin.

Menurut ADA-2014, DMT2 adalah : diabetes mellitus yang terjadi akibat resistensi insulin yang akhirnya menyebabkan dekompensasi pankreas dengan defek pada sekresi dan jumlah insulin.

- 3) *Diabetes Mellitus* Tipe Lain (DMTL) :
 - a) *Diabetes Mellitus* akibat defek genetik fungsi sel beta
 - b) *Diabetes Mellitus* akibat defek genetik kerja insulin
 - c) *Diabetes Mellitus* akibat penyakit endokrin pankreas (misalnya: sistik fibrosis)

- d) *Diabetes Mellitus* karena obat (misalnya: akibat terapi HIV dan *AIDS* atau sesudah transplantasi ginjal,dll), zat kimia dan infeksi
 - e) *Diabetes Mellitus* akibat kelainan imunologi
 - f) *Diabetes Mellitus* akibat Sindroma Genetik lain yang berkaitan dengan DM
- 4) *Diabetes Mellitus Gestasional* (DMG). Diagnosis DMG adalah DM atau TGT atau GDPT yang pertama kali diketahui pada saat kehamilan sedang berlangsung. Wanita dengan diabetes pada trimester pertama adalah bukan DMG melainkan overt diabetes (ADA-2014).

2.1.3 Patofisiologi

Gangguan-gangguan patofisiologi DM dikaitkan dengan ketidakmampuan tubuh untuk merombak glukosa menjadi energi karena tidak ada atau kurangnya produksi insulin di dalam tubuh. Insulin adalah suatu hormon pencernaan yang dihasilkan oleh kelenjar pankreas dan berfungsi untuk memasukkan gula ke dalam sel tubuh untuk digunakan sebagai sumber energi. Pada penderita DM, insulin yang dihasilkan tidak mencukupi sehingga gula menumpuk dalam darah (Agus dkk, 2014).

Patofisiologi DM tipe I, sistem imunitas menyerang dan menghancurkan sel yang memproduksi insulin. Kondisi tersebut merupakan penyakit autoimun yang ditandai dengan ditemukannya anti insulin atau antibodi sel antiislet dalam darah. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK) tahun 2014 menyatakan bahwa autoimun menyebabkan infiltrasi limfositik dan kehancuran islet pankreas. Insulin yang dibutuhkan tubuh tidak dapat terpenuhi karena adanya kekurangan sel beta pankreas yang berfungsi memproduksi insulin. Oleh karena itu DM tipe I membutuhkan terapi insulin, dan tidak akan merespon insulin yang menggunakan obat oral. Sedangkan Patofisiologi DM tipe II kondisi ini disebabkan oleh kekurangan hormon insulin, tubuh tidak mampu memproduksi insulin yang cukup untuk memenuhi kebutuhan yang

ditandai dengan kurangnya sel beta atau resistensi insulin. Resistensi insulin perifer berarti terjadi kerusakan pada reseptor-reseptor insulin sehingga menyebabkan insulin menjadi kurang efektif mengantar pesan-pesan biokimia menuju sel-sel. Kerusakan sel beta yang ada bukan suatu autoimun mediated. Pada DM tipe II tidak ditemukan pertanda autoantibodi. Pada resistensi insulin, konsentrasi insulin yang beredar mungkin tinggi tetapi pada keadaan gangguan fungsi sel beta yang berat kondisinya dapat rendah. Pada dasarnya resistensi insulin dapat terjadi akibat perubahan-perubahan yang mencegah insulin untuk mencapai reseptor (prareseptor), perubahan dalam pengikatan insulin atau transduksi sinyal oleh reseptor, atau perubahan dalam salah satu tahap kerja insulin pascareseptor. Semua kelainan yang menyebabkan gangguan transport glukosa dan resistensi insulin akan menyebabkan hiperglikemia sehingga menimbulkan manifestasi DM. Patofisiologi DM gestasional terjadi ketika ada hormon antagonis insulin yang berlebihan saat kehamilan. Hal ini menyebabkan glukosa yang tinggi pada ibu yang terkait dengan kemungkinan adanya reseptor insulin yang rusak (Anggraini, 2016).

2.1.4 Diagnosis

Menurut Tjokroprawiro (2015:74) Diagnosis diabetes mellitus dapat ditegakkan melalui tiga cara yaitu :

1. Jika keluhan klasik ditemukan, maka pemeriksaan glukosa plasma sewaktu >200 mg/dL, sudah cukup untuk menegakkan diagnosis diabetes mellitus.
2. Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL dengan adanya keluhan klasik.
3. Tes toleransi glukosa oral (TTGO). Meskipun TTGO sensitif dan spesifik dibanding dengan pemeriksaan glukosa plasma puasa, namun pemeriksaan ini memiliki keterbatasan sendiri, TTGO sulit untuk dilakukan berulang-ulang dan dalam praktek sangat jarang dilakukan karena membutuhkan persiapan khusus.

Uji diagnostik DM dilakukan pada mereka yang menunjukkan gejala dan tanda DM, sedangkan pemeriksaan penyaring bertujuan untuk mengidentifikasi mereka yang tidak bergejala, yang mempunyai resiko DM. Serangkain uji diagnostik akan dilakukan pada mereka yang hasil pemeriksaan penyaringnya positif untuk memastikan diagnosis definitif. Pemeriksaan penyaring dapat dilakukan melalui pemeriksaan pemeriksaan kadar gula darah sewaktu atau kadar glukosa darah puasa, kemudian dapat diikuti dengan TTGO.

2.1.5 Penatalaksanaan

Dalam konsensus Pengelolaan dan Pencegahan DM tipe 2, terdapat empat pilar penatalaksanaan DM, yaitu :

1. Edukasi

Edukasi yang komprehensif dan upaya peningkatan motivasi dibutuhkan untuk memberikan pengetahuan mengenai kondisi pasien dan untuk mencapai perubahan perilaku. Pengetahuan tentang pemantauan glukosa darah mandiri, tanda, dan gejala hipoglikemia serta cara mengatasinya harus diberikan kepada pasien.

2. Terapi nutrisi medis

Terapi nutrisi medis merupakan bagian dari penatalaksanaan diabetes secara total. Prinsip pengaturan makanan penyandang diabetes hampir sama dengan anjuran makan untuk masyarakat umum yaitu makanan yang seimbang dan sesuai dengan kebutuhan kalori dan zat gizi masing-masing individu. Pada pasien diabetes perlu ditekankan pentingnya keteraturan makan dalam hal jadwal makan, jenis, dan jumlah makanan, terutama pada pasien yang menggunakan obat penurun glukosa darah atau insulin. Diet pasien DM yang utama adalah pembatasan karbohidrat kompleks dan lemak serta peningkatan asupan serat.

3. Latihan jasmani

Latihan jasmani berupa aktivitas fisik sehari-hari dan olahraga secara teratur 3-4 kali seminggu selama 30 menit. Latihan jasmani selain untuk menjaga kebugaran juga dapat menurunkan berat badan dan memperbaiki sensitivitas insulin. Latihan jasmani yang dianjurkan berupa latihan yang bersifat aerobik seperti jalan kaki, bersepeda santai, jogging, dan berenang. Latihan jasmani disesuaikan dengan usia dan status kesehatan.

4. Terapi farmakologis

Terapi farmakologis diberikan bersama dengan pengaturan makanan dan latihan jasmani. Terapi berupa suntikan insulin, terapi herbal dan obat hipoglikemik oral (OHO), diantaranya adalah metformin dan glibenklamid. Metformin adalah obat golongan biguanid yang berfungsi meningkatkan sensitivitas reseptor insulin. Selain itu, metformin juga mencegah terjadinya glukoneogenesis sehingga menurunkan kadar glukosa dalam darah. Masa kerja metformin adalah 8 jam sehingga pemberiannya 3 kali sehari atau per 8 jam. Metformin digunakan untuk menjaga kadar glukosa sewaktu tetap terkontrol (Wicaksono, 2013).

2.1.6 Komplikasi Diabetes Mellitus

Komplikasi *Diabetes Mellitus* tipe II dapat dibedakan menjadi dua yaitu :

1. Komplikasi Akut

Komplikasi yang akut akibat DM terjadi secara mendadak. Keluhan dan gejalanya terjadi dengan cepat dan biasanya berat. Komplikasi akut umumnya timbul akibat glukosa darah yang terlalu rendah (*hipoglikemia*) atau terlalu tinggi (*hiperglikemia*). Keadaan hiperglikemia terdiri dari keto asidosis diabetik, hiperosmolar non ketotik dan asidosis laktat.

2. Komplikasi Kronik

Komplikasi kronik terjadi karena glukosa darah berada diatas normal yang berlangsung selama bertahun-tahun. Komplikasi kronik diartikan sebagai kelainan pembuluh darah yang akhirnya bisa menyebabkan serangan jantung, gangguan fungsi ginjal, dan gangguan saraf. Komplikasi kronik bisa dibagi menjadi dua bagian yaitu komplikasi vaskular dan non-vaskular. Komplikasi vaskular terbagi lagi menjadi mikrovaskular dan makrovaskular. Mikrovaskular merupakan lesi spesifik diabetes yang menyerang kapiler dan arteriola retina (*retinopati diabetik*), glomerulus ginjal (*nefropati diabetik*), dan saraf-saraf perifer (*neuropati diabetik*) dan makrovaskular (penyakit arteri koroner, penyakit arteri perifer, penyakit serebrovaskular). Sedangkan komplikasi non-vaskular dari DM yaitu gastroparesis, infeksi dan perubahan kulit (Edwina, 2015).

2.2 Konsep Glukosa

2.2.1 Definisi Glukosa darah

Glukosa merupakan monosakarida yang paling dominan, sedangkan fruktosa akan meningkat pada diet buah yang banyak, dan galaktosa darah akan meningkat pada saat hamil dan laktasi. Sebagian besar karbohidrat yang dapat dicerna di dalam makanan akan membentuk glukosa, yang kemudian akan dialirkan kedalam darah, dan gula lain akan dirubah menjadi glukosa di hati (Kasengke, 2015).

2.2.2 Mekanisme Glukosa darah

Karbohidrat yang berada dalam makanan berupa polimer heksana yaitu glukosa, galaktosa dan fruktosa. Dalam keadaan normal glukosa di fosforilasi menjadi glukosa 6 fosfat. Enzim yang mengkatalisis adalah heksokinase, kadarnya meningkat oleh insulin dan menurun pada keadaan lapar dan diabetes. Sedangkan glukosa dapat disimpan di hati atau otot sebagai

glikogen, glikogen bekerja saat aktivitas otot dan glukosa darah terisi sesuai kebutuhan (Pearce, 2013).

Metabolisme glukosa menghasilkan asam piruvat, asam laktat, dan asetilkoenzim A (*asetil-KoA*) yang dapat menghasilkan energi. Glukosa dapat disimpan dihati atau otot sebagai glikogen, suatu polimer yang terdiri dari banyak residu glukosa dalam bentuk yang dapat dibebaskan dan dimetabolisme sebagai glukosa. Hati juga dapat mengubah glukosa melalui jalur metabolik lain menjadi asam lemak yang disimpan sebagai trigliserida atau asam amino yang digunakan untuk membentuk protein. Karena besarnya volume dan kandungan enzim untuk berbagai konversi metabolik, hati berperan dalam mendistribusikan glukosa untuk menghasilkan energi, sebagian besar energi untuk fungsi sel dan jaringan berasal dari glukosa (Sacher, 2012).

2.2.3 Hiperglikemia

Hiperglikemia adalah keadaan dimana kadar gula darah melonjak atau berlebihan, yang akhirnya akan menjadi penyakit yang disebut *Diabetes Melitus* yaitu suatu kelainan yang terjadi akibat tubuh kekurangan hormone insulin, akibatnya glukosa tetap beredar di dalam aliran darah dan sukar menembus dinding sel. Keadaan ini biasanya disebabkan oleh stress, infeksi, dan konsumsi obat-obatan tertentu. Hiperglikemia ditandai dengan *poliuria*, *polidipsi*, dan *poliphagia*, serta kelelahan yang parah dan pandangan yang kabur . Hiperglikemia merupakan suatu keadaan meningkatnya kadar glukosa darah dalam tubuh seseorang yang melebihi kadar normal. Penyebab belum pasti tetapi sering dihubungkan dengan kurangnya insulin dan faktor predisposisi yaitu genetic, umur, dan obesitas. Hiperglikemia yang tidak dikontrol secara terus menerus akan berkembang menjadi penyakit diabetes melitus dan merupakan faktor risiko untuk

penyakit metabolik lainnya. Sebagian besar dewasa muda usia 20-30 tahun dengan IMT ≥ 23 kg/m mempunyai kadar glukosa darah sesaat normal (Kasengke,2015).

2.2.4 Pemeriksaan kadar gula darah

Menurut ADA (2014), ada berbagai cara yang biasa dilakukan untuk memeriksa kadar glukosa darah, diantaranya:

1. Tes Glukosa darah puasa

Tes glukosa darah puasa mengukur kadar glukosa darah setelah tidak mengonsumsi apa pun kecuali air selama 8 jam. Tes ini biasanya dilakukan pada pagi hari sebelum sarapan.

Tabel. Klasifikasi kadar glukosa darah puasa

Hasil	Kadar glukosa darah
Normal	Kurang dari 100 mg/dl
Prediabetes	100-125 mg/dl
Diabetes	Sama atau lebih dari 126 mg/dl

Sumber : ADA (*American Diabetes Association*) (2014).

2. Tes Glukosa darah acak

Kadar glukosa darah sewaktu disebut juga kadar glukosa darah acak atau kasual. Tes glukosa darah sewaktu dapat dilakukan kapan saja. Kadar glukosa darah sewaktu dikatakan normal jika tidak lebih dari 200 mg/dL.

3. Uji Toleransi Glukosa oral

Tes toleransi glukosa oral adalah tes yang mengukur kadar glukosa darah sebelum dan dua jam sesudah mengonsumsi glukosa sebanyak 75 gram yang dilarutkan dalam 300 mL air.

Tabel. Klasifikasi hasil uji toleransi glukosa oral

Hasil	Kadar glukosa darah
Normal	Kurang dari 140 mg/dl
Prediabetes	140-199 mg/dl
Diabetes	Sama atau lebih dari 200 mg/dl

Sumber : ADA (*American Diabetes Association*) (2014).

4. Uji HBA1C

Uji HBA1C mengukur kadar glukosa darah rata-rata dalam 2 –3 bulan terakhir. Uji ini lebih sering digunakan untuk mengontrol kadar glukosa darah pada penderita diabetes.

Hasil	Kadar glukosa darah
Normal	Kurang dari 5,7%
Prediabetes	5,7-6,4%
Diabetes	Sama atau lebih dari 6,5%

Sumber : ADA (*American Diabetes Association*) (2014).

2.2.5 Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar glukosa dalam darah

Ada dua faktor yang mempengaruhi kadar glukosa darah yaitu factor endogen : humoral factor seperti hormon insulin, glukosa dan kortisol sebagai system reseptor di otot dan sel hati dan faktor eksogen antara lain konsumsi karbohidrat, serta aktivitas fisik, penggunaan obat, keadaan sakit, stress, menstruasi, dehidrasi, alkohol, umur (Lestari, 2013) :

1. Konsumsi karbohidrat

Karbohidrat adalah salah satu bahan makanan utama yang diperlukan oleh tubuh. Sebagian besar karbohidrat yang kita konsumsi terdapat dalam bentuk polisakarida yang tidak dapat diserap secara langsung. Karena itu, karbohidrat harus dipecah menjadi bentuk yang lebih sederhana untuk dapat diserap melalui mukosa saluran pencernaan (Sherwood, 2012). Karbohidrat yang masuk ke saluran cerna akan dihidrolisis oleh enzim pencernaan. Ketika makanan dikunyah di dalam mulut, makanan tersebut bercampur dengan saliva yang mengandung enzim ptialin (*α -amilase*). Tepung (*starch*) akan dihidrolisis oleh enzim tersebut menjadi disakarida maltosa dan polimer glukosa kecil lainnya. Sesampainya di lambung, enzim ptialin menjadi tidak aktif akibat suasana lambung yang asam. Proses pencernaan ini akan dilanjutkan di usus halus yang merupakan muara dari sekresi pankreas. Sekresi pankreas mengandung *α -amilase* yang lebih poten daripada *α -amilase saliva*. Hampir semua karbohidrat telah diubah menjadi maltosa dan polimer glukosa kecil lainnya sebelum melewati duodenum

atau jejunum bagian atas. Disakarida dan polimer glukosa kecil ini kemudian dihidrolisis oleh enzim monosakaridase yang terdapat pada vili enterosit usus halus. Proses ini terjadi ketika disakarida berkontak dengan enterosit usus halus dan menghasilkan monosakarida yang dapat diserap ke aliran darah. Kebanyakan karbohidrat dalam makanan akan diserap ke dalam aliran darah dalam bentuk monosakarida glukosa. Jenis gula lain akan diubah oleh hati menjadi glukosa (Murray, 2009).

2. Aktivitas fisik

Aktivitas fisik mempengaruhi kadar glukosa dalam darah. Ketika aktivitas tubuh tinggi, penggunaan glukosa oleh otot akan ikut meningkat. Sintesis glukosa endogen akan ditingkatkan untuk menjaga agar kadar glukosa dalam darah tetap seimbang. Pada keadaan normal, keadaan homeostasis ini dapat dicapai oleh berbagai mekanisme dari sistem hormonal, saraf, dan regulasi glukosa (Kronenberg *et al.*, 2008). Ketika tubuh tidak dapat mengkompensasi kebutuhan glukosa yang tinggi akibat aktivitas fisik yang berlebihan, maka kadar glukosa tubuh akan menjadi terlalu rendah (hipoglikemia). Sebaliknya, jika kadar glukosa darah melebihi kemampuan tubuh untuk menyimpannya disertai dengan aktivitas fisik yang kurang, maka kadar glukosa darah menjadi lebih tinggi dari normal (*hiperglikemia*).

3. Penggunaan obat

Berbagai obat dapat mempengaruhi kadar glukosa dalam darah, di antaranya adalah obat antipsikotik dan steroid (ADA, 2015). Obat antipsikotik atipikal mempunyai efek samping terhadap proses metabolisme. Penggunaan klozapin dan olanzapin sering kali dikaitkan dengan penambahan berat badan sehingga pemantauan akan asupan karbohidrat sangat diperlukan. Penggunaan antipsikotik juga dikaitkan dengan kejadian hiperglikemia walaupun mekanisme jelasnya belum diketahui. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh penambahan berat badan akibat resistensi insulin. Steroid mempunyai efek yang beragam karena steroid dapat mempengaruhi

berbagai fungsi sel di dalam tubuh. Salah satu di antaranya adalah efek steroid terhadap metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak. Steroid sintetik mempunyai mekanisme kerja yang sama dengan steroid alami tubuh. Glukokortikoid mempunyai peran penting dalam proses glukoneogenesis. Kortisol dan glukokortikoid lainnya dapat meningkatkan kecepatan proses glukoneogenesis hingga 6 sampai 10 kali lipat. Selain berperan dalam proses glukoneogenesis, kortisol juga dapat menyebabkan penurunan pemakaian glukosa oleh sel. Akibat peningkatan kecepatan glukoneogenesis dan penurunan pemakaian glukosa ini, maka konsentrasi glukosa dalam darah akan meningkat.

4. Keadaan sakit

Beberapa penyakit dapat mempengaruhi kadar glukosa di dalam darah seseorang, di antaranya adalah penyakit metabolisme diabetes mellitus dan tirotoksikosis. Diabetes mellitus adalah sekelompok penyakit metabolik berupa hiperglikemia yang diakibatkan oleh gangguan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Berdasarkan etiologinya, diabetes mellitus diklasifikasikan menjadi berbagai jenis, di antaranya adalah diabetes mellitus tipe I dan diabetes mellitus tipe II. DM tipe I adalah diabetes yang terjadi akibat kerusakan sel-sel beta pankreas oleh suatu proses autoimun. Kerusakan sel-sel beta pankreas ini akan berakibat pada defisiensi insulin yang menimbulkan terjadinya hiperglikemia. DM tipe II adalah diabetes yang terjadi akibat resistensi hormon insulin. DM tipe II ini ditandai dengan kelainan sekresi dan kerja insulin. Sel tidak lagi responsif terhadap insulin sehingga terjadi pengikatan abnormal antara kompleks reseptor-insulin dengan sistem transpor glukosa. Hal ini akan mengganggu kerja insulin hingga akhirnya sel beta pankreas gagal untuk menyekresikan insulin. Defisiensi insulin ini akan menyebabkan keadaan hiperglikemia. *Tirotoksikosis* adalah respons jaringan tubuh akibat pengaruh metabolik hormon tiroid yang berlebihan. Hormon tiroid mempunyai efek pada

pertumbuhan sel, perkembangan, dan metabolisme energi (Price, 2012). *Tiroksikosis* dapat menaikkan kadar glukosa darah melalui efek hormon tiroid terhadap metabolisme karbohidrat. Hormon tiroid dapat meningkatkan kecepatan penggunaan glukosa oleh sel, meningkatkan proses glukoneogenesis, meningkatkan kecepatan absorpsi saluran cerna, bahkan meningkatkan sekresi insulin.

5. Stress

Stres, baik stres fisik maupun neurogenik, akan merangsang pelepasan ACTH (*adrenocorticotropic hormone*) dari kelenjar hipofisis anterior. Selanjutnya, ACTH akan merangsang kelenjar adrenal untuk melepaskan hormon adrenokortikoid, yaitu kortisol. Hormon kortisol ini kemudian akan menyebabkan peningkatan kadar glukosa dalam darah. Hormon ini meningkatkan katabolisme asam amino di hati dan merangsang enzim-enzim kunci pada proses glukoneogenesis. Akibatnya, proses *glukoneogenesis* meningkat. Selain itu, stres juga merangsang kelenjar adrenal untuk menyekresikan epinefrin. Epinefrin menyebabkan glikogenolisis di hati dan otot dengan menstimulasi enzim fosforilase. Beberapa jenis stres yang dapat meningkatkan pelepasan kortisol adalah:

- a. Trauma
- b. Infeksi
- c. Suhu yang ekstrim
- d. Injeksi norepinefrin dan obat-obat simpatomimetik lain
- e. Pembedahan
- f. Injeksi bahan yang bersifat nekrolisis di bawah kulit
- g. Pengekangan sehingga tidak dapat bergerak
- h. Hampir setiap penyakit yang menyebabkan kelemahan.

6. Siklus menstruasi

Menstruasi adalah perdarahan pervaginam periodik yang terjadi akibat peluruhan mukosa uterus. Siklus menstruasi terdiri dari tiga fase, yaitu fase proliferasi, sekretori, dan menstruasi. Selama siklus menstruasi, terjadi fluktuasi hormon-hormon yang berperan dalam mengatur siklus, termasuk estrogen dan progesteron. Selama fase proliferasi, terdapat peningkatan kadar estrogen. Pada fase sekretori, kadar hormon estrogen dan progesteron meningkat. Sedangkan pada fase menstruasi, kedua hormon ini terdapat dalam kadar yang sangat rendah (Sherwood, 2012). Fluktuasi hormon-hormon selama siklus menstruasi ini diduga menyebabkan perubahan kadar glukosa darah. Peningkatan kadar progesteron dikatakan dapat menyebabkan resistensi insulin temporer, sehingga menyebabkan kadar glukosa darah lebih tinggi dari normal. Kadar estrogen yang tinggi dapat meningkatkan sensitivitas terhadap insulin, sehingga kadar glukosa darah dapat lebih rendah dari normal. Perubahan kadar glukosa darah ini mungkin juga berhubungan dengan adanya inflamasi ringan sebelum menstruasi (Bennal, 2013).

7. Dehidrasi

Dehidrasi adalah suatu kondisi di mana tubuh kekurangan cairan sehingga keseimbangan air menjadi negatif. Ketika tubuh kekurangan cairan, maka tubuh akan melakukan kompensasi dengan cara mengaktifkan sistem renin-angiotensin. Angiotensin II kemudian akan merangsang pelepasan vasopresin yang salah satu efeknya adalah meningkatkan reabsorpsi air oleh tubulus ginjal (Sherwood, 2012). Selain berfungsi dalam meretensi air, vasopresin juga mempunyai efek terhadap metabolisme glukosa. *Vasopresin* memiliki reseptor di hati dan di pulau *Langerhans pankreas*. *Vasopresin* merangsang proses *glukoneogenesis* dan pelepasan glukagon sehingga meningkatkan kadar glukosa dalam darah (Roussel *et al.*, 2011).

8. Mengonsumsi alkohol

Konsumsi alkohol dikaitkan dengan hipoglikemia. Sebagian pecandu alkohol mengalami hipoglikemia akibat gangguan metabolisme glukosa. Metabolisme alkohol (*etanol*) melibatkan enzim alkohol dehidrogenase (ADH) yang terutama terdapat di hati. Proses perubahan etanol menjadi asetaldehid menghasilkan zat reduktif yang berlebihan di hati, terutama NADH. Peningkatan NADH ini mengganggu proses glikogenolisis. Alkohol juga dapat mengganggu kerja enzim yang berperan dalam proses *glukoneogenesis* dan *lipogenesis*.

9. Umur

Umur merupakan salah satu faktor yang sangat penting dalam pengaruhnya terhadap prevalensi diabetes maupun gangguan toleransi glukosa. Dalam studi epidemiologi, menunjukkan bahwa prevalensi diabetes maupun gangguan toleransi glukosa naik bersama bertambahnya umur, dan membentuk suatu plateau dan kemudian menurun. WHO menyebutkan bahwa setelah seorang mencapai umur 30 tahun, maka konsentrasi glukosa darah akan naik 1-2 mg% tahun pada saat puasa dan akan naik sekitar 5,6-13 mg% pada 2 jam setelah makan. Berdasarkan hal tersebut tidaklah mengherankan apabila umur merupakan faktor utama terjadinya toleransi glukosa darah.

2.3 Konsep Tanaman Bawang Putih

2.3.1 Bawang Putih (*Allium Sativum L*)

Menurut Rahmawati (2012) Bawang putih adalah tanaman dari genus *Allium* sekaligus nama dari umbi yang dihasilkan. Bawang mentah penuh dengan senyawa-senyawa sulfur, termasuk zat kimia yang disebut allin yang membuat bawang putih mentah terasa getir. Untuk kepentingan pengobatan, tanaman *Allium sativum L* banyak di budidayakan di berbagai negara. Senyawa karakteristik yang terkandung di dalamnya adalah turunan sistein yang berkaitan erat dengan senyawa *g-glutamil dipeptida*.

Klasifikasi bawang putih menurut Rahmawati (2012) :

Divisio : Spermatophyta

Sub divisio : Angiospermae

Kelas : Monocotyledonae

Bangsa : Liliales

Suku : Liliaceae

Marga : Allium

Jenis : Allium sativum

Nama umum : Bawang putih

2.3.2 Morfologi Tanaman Bawang Putih

Menurut Rahmawati (2012) : Bawang putih (*Allium sativum*) adalah herbal semusim berumpun yang mempunyai ketinggian sekitar 60 cm. Tanaman ini banyak ditanam di ladang-ladang di daerah pegunungan yang cukup mendapat sinar matahari. Batangnya batang semu dan berwarna hijau. Bagian bawahnya bersiung-siung, bergabung menjadi umbi besar berwarna putih. Tiap siung terbungkus kulit tipis dan kalau diiris baunya sangat tajam. Daunnya berbentuk pita (pipih memanjang), tepi rata, ujung runcing, beralur, panjang 60 cm dan lebar 1,5 cm. Berakar serabut, bunganya berwarna putih, bertangkai panjang dan bentuknya payung.

2.3.3 Kandungan Bawang putih

Secara klinis, bawang putih telah di evaluasi manfaatnya dalam berbagai hal termasuk sebagai pengobatan untuk *hipertensi*, *hiperkolesterolemia*, *diabetes mellitus*, *rheumatoid arthritis*, demam atau sebagai obat pencegahan atherosclerosis, dan juga sebagai penghambat tumbuhnya tumor. Banyak juga terdapat publikasi yang menunjukkan bawang putih memiliki potensi farmakologis sebagai agen *antibakteri*, *antihipertensi* dan *antitrombotik* (Majewski, 2014). Bawang putih setidaknya memiliki 33 komponen sulfur, beberapa enzim, 17 asam amino

dan banyak mineral. Bawang putih memiliki komponen sulfur yang lebih tinggi dibandingkan dengan spesies allium lainnya. Komponen sulfur inilah yang memberikan bau khas dan berbagai efek obat dari bawang putih (Londhe et al, 2011).

2.3.4 Bawang Putih sebagai Anti-diabetes

Sari etil eter dari serbuk bawang putih yang telah dikeringkan memiliki aktifitas mengendalikan kadar gula darah pada mencit puasa yang diberi perlakuan glukosa. Bawang putih segar juga memiliki aktivitas penurunan kadar gula darah pada mencit yang dibuat diabetes dengan aloksan. Penelitian tersebut juga dilakukan terhadap Allisin (kandungan aktif bawang putih), ternyata juga memberikan hasil yang sama. Juice bawang putih juga dilaporkan dapat berpengaruh dalam pengendalian kadar gula darah pada mencit yang diberi glukosa berlebihan dan memacu mobilitas kolesterol.

2.3.5 Bawang Hitam (*Black garlic*)

Bawang hitam merupakan bawang putih yang telah di panaskan pada suhu terkontrol dengan kelembaban tinggi terkontrol dalam waktu satu bulan. Prosesnya mengubah siung bawang putih menjadi hitam, memberikan rasa manis, dan mengubah konsistensi menjadi kenyal seperti jeli melalui reaksi maillard (Khimura et al, 2016).



Asal-usul sebenarnya bawang hitam masih belum di ketahui dan masih kontroversi. Namun, bawang hitam telah lama di konsumsi di Korea Selatan, Jepang, Thailand selama berabad-abad, di mana bawang hitam ini digunakan sebagai suplemen tubuh herbal yang memiliki kandungan antioksidan lebih tinggi dan di tambahkan pada minuman penambah energi, dan mulai diperkenalkan ke Taiwan dan negara-negara lain sekitar 10 tahun yang lalu (Khimura et al, 2016). Dalam legenda Tao bawang hitam di percaya memiliki manfaat untuk hidup abadi. Memang tidak ada yang dapat menjamin kalau bawang hitam bisa memberikan hidup yang abadi, akan tetapi dapat di pastikan kalau manfaat bawang hitam dua kali lebih besar daripada bawang putih. Di Thailand, Bawang hitam terkenal sebagai penambah umur dan di aplikasikan secara unik pada pembuatan coklat.

2.3.6 Kandungan bawang hitam

Pada bawang hitam selama proses maillard beberapa senyawa pada bawang putih di ubah menjadi senyawa amadori/heyns. Bawang hitam memiliki kandungan SAC 2 kali lipat lebih tinggi dan tingkat DADS 30 kali lipat lebih tinggi daripada bawang putih (Kim, 2012) Beberapa peneliti melaporkan bahwa banyak komponen berharga pada bawang hitam terutama polifenol, flavonoid, dan beberapa zat pada reaksi Maillard yang telah di kenal sebagai agen anti oksidan. Flavonoid dapat mengembalikan sensitifitas reseptor insulin pada sel sehingga menurunkan kadar glukosa darah, selain itu flavonoid sebagai antioksidan juga dapat memperbaiki sel β pankreas yang telah rusak akibat radikal bebas (Rizky, 2015. Di bandingkan dengan bawang putih, bawang hitam memiliki nutrisi yang lebih kaya dan peningkatan aktivitas biologis dan prospek aplikasi lebih luas (Jung et al, 2014). Hal ini di temukan bahwa total konten fenolik pada bawang hitam 5-8 kali lebih tinggi di bandingkan dengan bawang putih, sehingga bawang hitam memiliki aktivitas antioksidan lebih tinggi daripada bawang putih (Kim et al, 2013). Tiga

dari senyawa amadori dan senyawa Heyns di bawang hitam meningkat secara signifikan hingga 40-100 kali lipat lebih tinggi daripada bawang putih, sebaliknya melalui reaksi maillard bawang putih menjadi bawang hitam, rasa tidak sedap dan bau bawang putih mentah itu dihapus dengan menghambat transformasi alliin menjadi allicin sebagai inaktivasi panas alliinase. Selain itu, beberapa penelitian telah melaporkan bahwa ekstrak Bawang hitam memiliki antioksidan, anti-alergi, anti-diabetes, anti-inflamasi, hipokolesterolemik, hipolipidemik, dan efek anti-karsinogenik. Menurut (Xiaoming lu, 2015) Jumlah polifenol meningkat tiga kali lipat pada bawang hitam, Selain itu jumlah polifenol dan jumlah isi flavonoid bawang hitam secara signifikan meningkat selama periode penuaan. Perbandingan kandungan pada bawang putih dan bawang hitam:

	SAC (mg/g)	Calcium (mg)	Phosphorus (mg)	Protein (g)
Black garlic	5.84	36.66	80	12.5
Raw garlic	0.32	5.0	40	2.2

2.3.7 Reaksi Maillard

Reaksi maillard pada bawang putih yang di ubah menjadi bawang hitam terjadi ketika gula dan asam amino dalam bawang bereaksi dengan panas dan mampu menghasilkan molekul kompleks (yang kemudian menghasilkan molekul yang lebih kompleks lagi), hal itulah yang menghasilkan warna coklat yang dikembangkan oleh non enzimatik kecoklatan dengan menghambat transformasi alliin menjadi allicin sebagai inaktivasi panas alliinase yang menghasilkan beberapa perubahan fisik-kimia seperti warna, rasa, tekstur, macronutrients (Nencini et al, 2011). Selain itu, kadar pH dan kelembabannya menurun ketika hasil proses pemanasan yang lebih lama lagi (Chu et al, 2007).

2.4 Konsep Mencit (Mus Musculus)

Taksonomi tentang hewan coba mencit dapat diklarifikasikan sebagai berikut:

Kingdom : Animalia
Filum : Chordata
Kelas : Mammalia
Ordo : Rodentia
Famili : Muridae
Suku : Murinae
Genus : Mus
Spesies : *Mus Musculus*

Mencit merupakan hewan yang paling umum digunakan pada penelitian laboratorium sebagai hewan percobaan, yaitu sekitar 40-80%. Mencit (*mus mucus*) merupakan omnivora alami, sehat, dan kuat, profilik, kecil, dan jinak. Selain itu, hewan ini juga mudah didapat dengan harga yang relatif murah dan biaya ransum yang rendah (Tahani, 2013).

dasar mengenai data biologis mencit disajikan dalam Tabel 1.1 Data Biologis Mencit

Kriteria	Nilai
Lama Hidup	1,5-3 tahun
Lama Produksi	9 bulan
Lama Bunting	18-22 hari
Kawin sesudah beranak	1-24 jam
Umur disapih	21 hari
Umur dewasa	24-36 hari
Umur dikawinkan	8 minggu (jantan dan betina)
Berat dewasa	30-40 gr jantan, 18-35 dewasa
Berat lahir	0,5 – 1,5 gr
Jumlah anak	Rata-Rata 6 -15
Suhu	36,5-38 C

Pernafasan	140-180/menit
Denyut jantung	600-650/menit
Tekanan darah	130-160 sistol, 102-110 diastol
Volume darah	76-80 ml/kg BB
Sel darah merah	7,7 -12,5 x 10 ³ /mm ³
Sel darah putih	6,0-12,6 x 10 ³ /mm ³
Trombosit	150-400 x10 ³ /mm ³
Hematokrit	39-49%
Hb	10,2 -16,6 mg/dl
Konsumsi paka	4-8 gram perhari
Glukosa darah	62,8 – 176 mg/dl
Albumin	3,8 - 5,5 g/dl

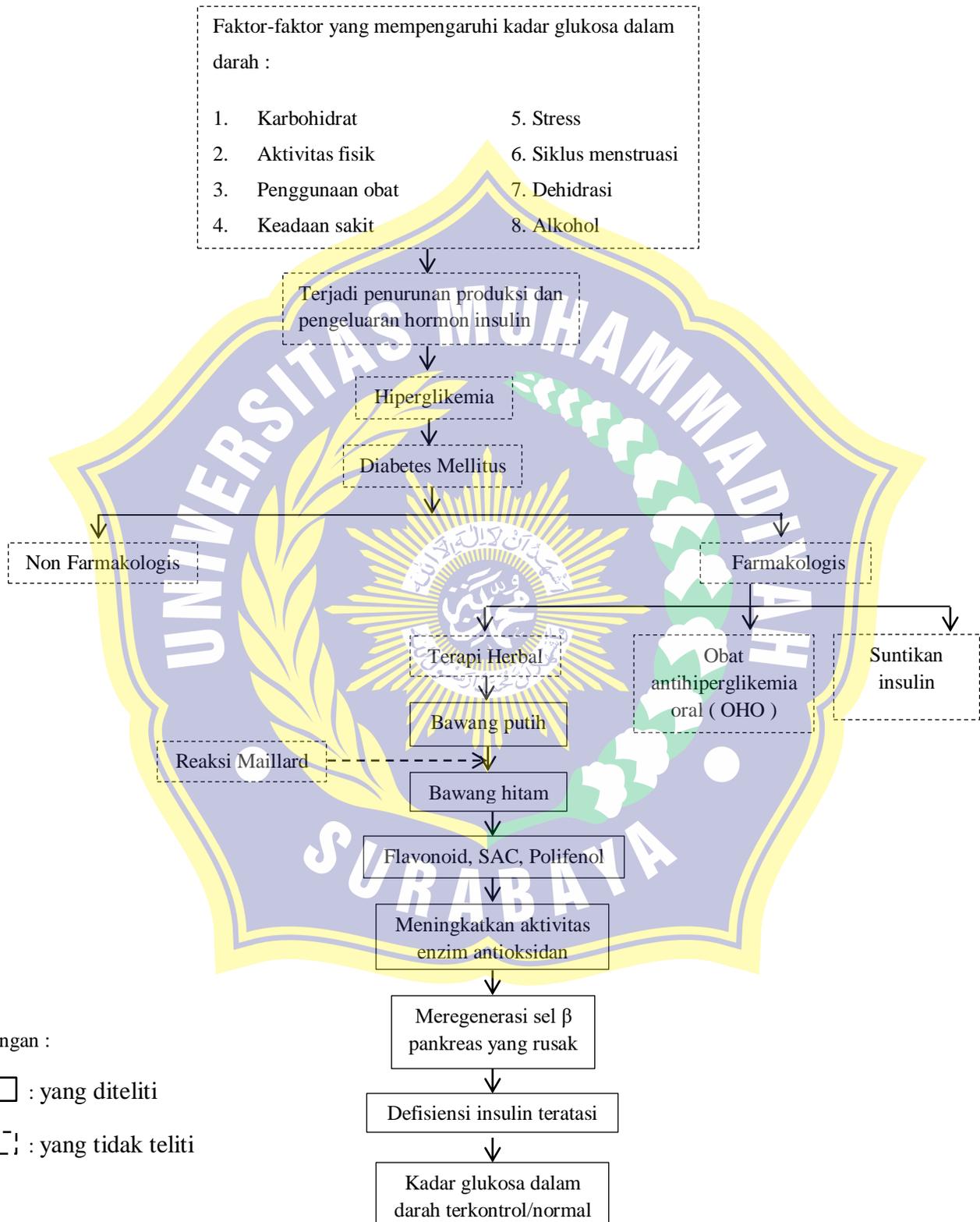
Tabel 1.1: Data Biologis Mencit : Tahani 2013

Mencit termasuk dalam genus *Mus*, Subfamily *Muriane*, family *Muriadae*, order *Rodentia*, Mencit yang sudah dipelihara dilaboratorium masih family dengan mencit liar. *Mus musculus* adalah mencit yang sering di pakai untuk penelitian biomedis. Berbeda dengan hewan lainnya, Mencit tidak memiliki kelenjar keringat. pada umur 4 minggu berat badannya mencapai 18-20 gram. Jantung mencit terdiri dari 4 ruang dengan dinding atrium yang tipis dan dinding ventrikel yang lebih tebal. Peningkatan temperatur tubuh tidak mempengaruhi tekanan darah, sedangkan frekuensi jantung, cardiac output berkaitan dengan ukuran tubuhnya. Mencit memiliki karakter yang lebih aktif pada malam hari dari pada siang hari. Mencit putih memiliki bulu pendek halus berwarna putih serta ekor berwarna kemerahan dengan ukuran lebih panjang dari pada 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. Usia 2-4 bulan merupakan usia dewasa bagi mencit sehingga diharapkan proses absorpsi, metabolisme, dan ekskresi berjalan dengan optimal pada usia ini (Tahani, 2013).

Mencit di gunakan sebagai hewan percobaan karena memiliki keunggulan seperti siklus hidup yang relatif pendek, jumlah anak per kelahiran banyak, variasi sifat-sifatnya tinggi, mudah di tangani, cepat berkembang biak, mudah di pelihara dalam jumlah banyak, variasi genetiknya tinggi, sifat anatomis dan fisiologisnya terkarakterisasi dengan baik. Mencit jantan lebih banyak di gunakan karna siklus hormonnya lebih homogen di bandingkan hewan yang betina dari waktu tidur hewan betina empat kali lebih lama dari hewan jantan bila di beri obat. Mencit tidak mengalami siklus estrus (Tahani, 2013).

Kualitas makan juga berpengaruh pada kondisi mencit, diantaranya mata, hidung, gerak dan rambut juga mempengaruhi kemampuan mencit mencapai potensi genetic untuk tumbuh, atau reaksi terhadap pengobatan dan lain-lain. Oleh karena itu status makanan hewan yang di berikan dalam percobaan biomedis mempunyai pengaruh nyata pada kualitas hasil percobaan. Persiapan dalam menyediakan makanan mencit yang lengkap termasuk memperhatikan kira-kira 50 komponen penting. Persiapan ini meliputi membuat resep dan membuat makanan sehingga mengandung komponen-komponen dengan kadar yang di perlukan dengan mempertimbangkan factor-faktor lain yang mempunyai pengaruh terhadap kualitas makanan termasuk apakah bahan makanan mudah dicerna, lezat dan mencit berselera untuk makan, cara menyiapkan dn menyimpan makanan serta konsentrasi zat kimia atau bahkan bahan pencemar (Tahani, 2013).

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 2.4 : Pengaruh Ekstrak bawang hitam terhadap penurunan kadar gula darah pada mencit (*mus musculus*).

Berdasarkan kerangka konsep diatas menunjukkan penurunan produksi dan pengeluaran hormon yang mengakibatkan Diabetes mellitus salah satunya adalah hormon insulin, fungsi dari hormon Insulin adalah hormon yang bertanggung jawab mengatur kadar glukosa darah sebagai bagian dari metabolisme tubuh. Insulin membantu mengontrol kadar gula darah (glukosa) dalam tubuh. Caranya dengan memberi sinyal pada sel lemak, otot, dan hati untuk mengambil glukosa dari darah dan mengubahnya menjadi glikogen (gula otot) di sel otot, trigliserida di sel lemak, dan keduanya di sel hati. Ini merupakan bentuk sumber energi yang disimpan oleh tubuh. Jika hormon insulin terganggu, gula dalam darah menjadi terlalu tinggi (*hiperglikemia*) akibat ketidakmampuan tubuh untuk memecah glukosa menjadi energi. Glukosa tidak bisa diubah karena jumlah insulin dalam tubuh tidak cukup, atau insulin yang dihasilkan tidak bekerja dengan benar. Faktor-faktor yang menyebabkan gula dalam darah tinggi adalah karbohidrat, aktivitas fisik, penggunaan obat, keadaan sakit, stress, siklus menstruasi, dehidrasi dan mengkonsumsi alkohol.

Salah satu penatalaksanaan farmakologi dalam menurunkan kadar gula darah dengan menggunakan ekstrak bawang hitam. Kandungan pada bawang hitam adalah SAC, Flavonoid, polifenol yang dapat meningkatkan aktifitas enzim antioksidan dan mampu meregenerasi sel-sel β pankreas yang rusak sehingga defisiensi insulin teratasi, ketika hormon insulin diproduksi, glukagon ditekan. Insulin merangsang sel di seluruh tubuh untuk mengambil glukosa dari darah kemudian sel mengubah glukosa menjadi energi. Saat glukosa diubah menjadi energi atau disimpan di hati dan otot, glukosa dalam darah akan berkurang/terkontrol.

2.6 Hipotesis Penelitian

Hipotesis adalah jawaban sementara dari rumusan masalah atau pertanyaan penelitian (Nursalam, 2016). Hipotesis yang digunakan dalam penelitian ini adalah :

H1 : Ada pengaruh pemberian ekstrak bawang hitam terhadap penurunan kadar gula darah pada mencit (*mus musculus*).

