

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Bawang Putih Lanang

Salah satu bentuk ciptaan Allah yang ada di bumi ini adalah diciptakannya berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang sangat bermanfaat bagi semua hamba-NYA khusus nya bagi manusia sebagaimana di jelaskan pada surat Asy-Syu'araa' ayat 7 disebutkan:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ﴿٧﴾

Artinya: Dan Apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu pelbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik (Qs. Asy-Syu'araa'/26: 7)

Pada ayat ini dijelaskan bahwa Allah SWT telah menumbuhkan berbagai macam tumbuhan yang baik yang dapat diambil manfaatnya, baik untuk dimakan maupun dijadikan obat dalam dunia kesehatan. Ayat tersebut juga menjelaskan bahwa fenomena tumbuhan yang beraneka ragam secara morfologi menampilkan gambaran yang unik tersendiri, morfologi tumbuhan tidak hanya menguraikan bentuk dan susunannya tumbuh-tumbuhan saja, tetapi juga menentukan fungsi masing-masing bagian dalam kehidupan tumbuhan dan susunan yang sedemikian itu. Maha besar Allah SWT yang menciptakan keanekaragaman dunia tumbuhan dengan berbagai perbedaan dan persamaannya, ada tumbuhan yang sama sekali berbeda dengan tumbuhan lain, ada yang mirip tetapi berbeda, ada yang sedikit perbedaan

dan banyak persamaannya (Rossidy, 2008).

Dari ayat ini diharapkan dapat memperhatikan dan dan mempelajari bahwa segala sesuatu yang datang dari Allah mendatangkan manfaat tak ada yang sia-sia, dan apa yang telah di datangkan Allah diharapkan untuk semua makhluk bersyukur terutama adalah manusia harus selalu bersyukur.

2.1.1 Deskripsi Tumbuhan

Bawang putih (*Allium sativum*) adalah herba semusim berumpun yang mempunyai ketinggian sekitar 60 cm. Tanaman ini banyak ditanam di ladang-ladang di daerah pegunungan yang cukup mendapat sinar matahari. Batangnya semu dan berwarna hijau. Bagian bawahnya bersiung-siung, bergabung menjadi umbi besar berwarna putih, tiap siung terbungkus kulit tipis. 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 (Wibowo, 2007).



Gambar 2.5 Tanaman bawang lanang dan umbi bawang lanang

(Syamsiyah dan Tajudin, 2005).

Bawang lanang sebenarnya merupakan varietas yang terbentuk tidak sengaja karena lingkungan penanaman yang tidak cocok. Bawang lanang pertama kali ditemukan di daerah Sarangan, Magetan, Jawa Timur. Umbi dari tanaman ini hanya berisi satu umbi utuh yang kecil. Hal ini disebabkan karena gagalnya pembentukan tunas utama di tajuk dan menekan pembentukan tunas-tunas bakal siung, daun yang biasanya membungkus siung-siung hanya mampu membungkus umbi utuh, sehingga kulit umbi utuh lebih tebal daripada kulit luar umbi yang bersiung (Syamsiah dan Tajudin, 2005)

2.5.2 klasifikasi Bawang Putih Lanang

Bawang lanang merupakan varietas bawang putih yang terbentuk tidak sengaja karena lingkungan penanaman yang tidak cocok, umbi dari tanaman ini hanya berisi satu umbi utuh yang kecil.

Menurut Dasuki dalam Savitri (2008), klasifikasi bawang putih adalah:

Divisi : spermatophyte

Sub divisi : Angiospermai

Kelas: monocotyledonae

Bangsa : liliales

Suku: liliaceae

Marga : *Allium*

Spesies : *Allium sativum* L

Bawang lanang merupakan keanekaragaman hayati yang dimiliki Indonesia, dijelaskan dalam Al-Quran bahwa bawang putih termasuk rempah-rempah yang mampu menjadi obat dari beberapa penyakit salah satunya adalah diabetes.

وَإِذْ قُلْتُمْ يَمُوسَىٰ لَنْ نَّصْبِرَ عَلَىٰ طَعَامٍ وَاحِدٍ فَادْعُ لَنَا رَبَّكَ يُخْرِجْ لَنَا مِمَّا تُنْبِتُ الْأَرْضُ مِنْ

بَقْلِهَا وَفِثَائِهَا وَفُومِهَا وَعَدَسِهَا وَبَصَلِهَا ﴿٦١﴾

Artinya: Dan (ingatlah), ketika kamu berkata: "Hai Musa, Kami tidak bisa sabar (tahan) dengan satu macam makanan saja. sebab itu mohonkanlah untuk Kami kepada Tuhanmu, agar Dia mengeluarkan bagi Kami dari apa yang ditumbuhkan bumi, Yaitu sayur-mayurnya, ketimunnya, bawang putihnya, kacang adasnya, dan bawang merahnya". (Q.s Al-baqoroh/2: 61)

2.1.3 Kandungan Kimia dan Manfaat Bawang Lanang

Komponen utama bawang putih tidak berbau disebut kompleks sativumin, yang diabsorpsi oleh glukosa dalam bentuk aslinya untuk mencegah proses dekomposisi. Dekomposisi kompleks sativumin akan menghasilkan bau khas yang tidak sedap dari *allyl sulfide*, *allyl disulfide*, *allyl mercaptane*, *alun allicin* (dan *alliin*). Komponen kimia ini mengandung unsur sulfur, Sulfur merupakan komponen penting yang terkandung dalam bawang putih (Sunnarto dan Pikir, 1995).

Metabolit sekunder yang terkandung di dalam umbi bawang putih membentuk suatu sistem kimiawi yang kompleks serta merupakan mekanisme pertahanan diri dari kerusakan akibat mikroorganisme dan faktor eksternal lainnya. Sistem tersebut juga ikut berperan dalam proses perkembangbiakan tanaman melalui pembentukan tunas (Amagase *et al.*, 2001). Sebagaimana kebanyakan tumbuhan lain, bawang putih mengandung lebih dari 100 metabolit sekunder yang secara biologi sangat berguna (Challem, 1995). Senyawa ini kebanyakan mengandung belerang yang bertanggungjawab atas rasa, aroma, dan sifat-sifat farmakologi bawang putih

(Ellmore dan Fekldberg, 1994). Dua senyawa organosulfur paling penting dalam umbi bawang putih, yaitu asam amino non-volatil γ -glutamyl-Salk(en)il-L-sistein dan minyak atsiri S-alk(en)ilsistein sulfoksida atau alliin (Barneje *et,al*, 2002).

Tiap 100 gram umbi bawang putih mengandung kandungan kimia 60,9-67% air, 95-122 kalori, 26-42 mg, saltivine yang mampu mempercepat pertumbuhan sel dan jaringan serta merangsang susunan sel, 60-120 mg organsulfur, protein 4,5-7 g, lemak 0,2-0,3 g, karbohidrat 23,1-24,6 g, fosfor 15-109 mg, zat besi 1,4-1,5 mg, vitamin A,B dan C, kalium 346-377 mg, selenium dan scordinin (Wibowo, 2007).

Penggunaan bawang putih sebagai obat tradisional telah lama dikenal diberbagai Negara. Para pakar kesehatan secara konsisten mencari informasi khasiat bawang putih melalui penelitian farmakologi laborator yang sistematis, pengembangan secara sistematis perlu dilakukan agar pemanfaatan dan khasiat bawang putih dapat dipertanggung jawabkan secara ilmiah (Rukmana, 1994).

Bawang putih digunakan sebagai obat diduga karena kombinasi senyawa alisin dan scordinin. Alisin berfungsi sebagai antibiotic alami dan scordinin memiliki kemampuan meningkatkan daya tubuh dalam pertumbuhan tubuh (Syamsiah dan Tajudin, 2005).

Hernawan dan Setyana (2003) mengatakan berbagai penelitian yang telah dikembangkan untuk mengeksplorasi aktifitas biologi umbi bawang putih yang terkait dengan farmakologi antara lain; sebagai anti-diabetes,

anti-hipertensi, anti-kolesterol, anti-aterosklerosis, anti-oksidan, anti-agregasi sel platelet. Pemacu fibrinolisis, anti-virus, anti-mikroba dan anti-kanker.

2.2 Data Biologis mencit

وَاللَّهُ خَلَقَ كُلَّ دَابَّةٍ مِّن مَّاءٍ فَمِنْهُمْ مَّن يَمْشِي عَلَى بَطْنِهِ وَمِنْهُمْ مَّن يَمْشِي عَلَى رِجْلَيْنِ وَمِنْهُمْ مَّن يَمْشِي عَلَى أَرْبَعٍ خَلَقَ اللَّهُ مَا يَشَاءُ إِنَّ اللَّهَ عَلَى كُلِّ شَيْءٍ قَدِيرٌ ﴿٤٥﴾

Artinya: Dan Allah telah menciptakan semua jenis hewan dari air, Maka sebagian dari hewan itu ada yang berjalan di atas perutnya dan sebagian berjalan dengan dua kaki sedang sebagian (yang lain) berjalan dengan empat kaki. Allah menciptakan apa yang dikehendaki-Nya, Sesungguhnya Allah Maha Kuasa atas segala sesuatu. (QS.An-nuur:45)

Rossidy (2008) menjelaskan ayat di atas menggambarkan tentang sebagian cara hewan berjalan. Ada yang berjalan dengan perutnya, ada yang berjalan dengan kaki dan diantara hewan yang berjalan dengan kakinya tersebut, ada yang berkaki dua dan ada yang berkaki empat. Sebagian berkaki enam bahkan ada hewan yang memiliki kaki lebih dari enam.

Penjelasan dari surat An-Nuur ayat 45 tersebut tentang macam-macam hewan yang meliputi:

- a. Hewan melata dengan perutnya, yaitu: belut, ular, cacing, bekicot, lele.
- b. Hewan melata dengan 2 kaki, yaitu: ayam, burung dara, merpati, puyuh, bebek.
- c. Hewan melata dengan 4 kaki, yaitu: tikus putih, mencit, hamster, cicak, beruang, kambing, sapi, domba, anjing, unta, singa, gajah, jerapah.

Mencit merupakan salah satu hewan darat yang berkaki empat yang telah diciptakan oleh Allah dan telah membawa manfaat yang banyak, salah satunya dalam proses penelitian sebagai hewan coba, mencit termasuk dalam genus *Mus*, sub family *murinae*, family *muridae*, order *rodentia*. Mencit yang sudah dipelihara di laboratorium sebenarnya masih satu family dengan mencit liar. Sedangkan mencit yang paling sering dipakai untuk penelitian biomedis adalah *Mus musculus*. Berbeda dengan hewan-hewan lainnya, mencit tidak memiliki kelenjar keringat. Pada umur empat minggu berat badannya mencapai 18-20 gram. Jantung terdiri dari empat ruang dengan dinding atrium yang tipis dan dinding ventrikel yang lebih tebal. Hewan ini memiliki karakter lebih aktif pada malam hari daripada siang hari. Diantara spesies-spesies hewan lainnya, mencitlah yang paling banyak digunakan untuk tujuan penelitian medis (60-80%) karena murah dan mudah berkembang biak. Hewan ini memiliki karakter lebih aktif pada malam hari daripada siang hari. (Kusumawati, 2004).

Mencit dipilih menjadi subyek eksperimental sebagai bentuk relevansinya pada manusia. Walaupun mencit mempunyai struktur fisik dan anatomi yang jelas berbeda dengan manusia, tetapi mencit adalah hewan mamalia yang mempunyai beberapa ciri fisiologi dan biokimia yang hampir menyerupai manusia terutama dalam aspek metabolisme glukosa melalui perantaraan hormon insulin. Disamping itu, mempunyai jarak gestasi yang pendek untuk berkembang biak (Syahrin, 2006).

Klasifikasi mencit adalah sebagai berikut:

Kerajaan : Animalia
 Filum : chordate
 Kelas : mamalia
 Ordo : Rodentia
 Family : muridae
 Subfamily: murinae
 Genus : mus
 Spesies: *Mus musculus*

Tabel 2.1 data biologis mencit

Kriteria	Jumlah
Berat badan (jantan)	20-40 gram
Lama hidup	1-3 tahun
Temperature tubuh	36,5°C
Kebutuhan minum	ad libitum
Kebutuhan makan	4-5 g/hari
Pubertas	28-49 hari
Glukosa	62,8-176 mg/dl
Kolesterol	26,0-82,4 mg/dl
SGOT	mg/dl
SGPT	23,2-48,4 IU/I
	2,10-23,8 IU/I

Sumber: Kusumowati 2004

عن أبي هريرة قال : قال رسول الله صلى الله عليه وسلم فقدت أمة من بنى إسرائيل لا يدرى ما فعلت ولا أراها إلا الفار ألا ترونها إذا وضع لها ألبان الإبل لم تشربه وإذا وضع لها البان الشاء شربته

Artinya : : Satu kaum dari Bani Israil telah hilang lenyap tanpa diketahui sebab apa yang dikerjakan dan tidak terlihat kecuali (dalam bentuk) tikus. Tidaklah kamu lihat jika (tikus itu) diberi susu unta ia tidak meminumnya, tetapi jika diberi susu kambing ia meminumnya (HR. Bukhari & Muslim)

Hadits tersebut menyatakan bahwa “jika (tikus itu) diberi susu unta ia tidak meminumnya, tetapi jika diberi susu kambing ia meminumnya”, hal tersebut mengisyaratkan tentang sifat dari seekor tikus yang bisa memilih makanan yang lebih disukai. Ini terbukti dengan pemberian pellet biasa dan

pellet yang memiliki kandungan jagung lebih banyak mencit lebih menyukai pellet yang memiliki kandungan jagung yang lebih banyak.

2.3 Diabetes Mellitus

2.3.1 Pengertian Diabetes Mellitus

Diabetes berasal dari bahasa Yunani yaitu *diabêtês* yang berarti pipa air melengkung (*syphon*). Diabetes dinyatakan sebagai keadaan di mana terjadi produksi urin yang melimpah pada penderita (Lawrence, 1994).

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit yang melibatkan hormon endokrin pankreas, antara lain insulin dan glukagon. Manifestasi utamanya mencakup gangguan metabolisme lipid, karbohidrat, dan protein yang pada akhirnya merangsang terjadinya hiperglikemia, kondisi hiperglikemia ini tersebut akan berkembang menjadi diabetes mellitus dengan berbagai macam bentuk komplikasi (Nugroho, 2006).

Diabetes mellitus menurut Price (1995) adalah gangguan metabolisme yang secara genetik dan klinis termasuk heterogen dengan manifestasi berupa hilangnya toleransi karbohidrat, sedangkan Khan (1995) memberi definisi diabetes mellitus sebagai sindrom kompleks yang terkait dengan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein dengan ciri-ciri hiperglikemik dan gangguan metabolisme glukosa, serta terkait secara patologis dengan komplikasi mikrovaskuler yang spesifik, penyakit mikrovaskuler sekunder pada perkembangan aterosklerosis dan beberapa komplikasi yang lain meliputi neuropati komplikasi dengan kehamilan, dan memperparah kondisi infeksi

2.3.2 Kriteria Diagnosis Diabetes Mellitus

Tindakan diagnosis dilakukan untuk menentukan apakah seseorang telah menderita penyakit DM atau belum. Diagnosis umumnya dilakukan berdasarkan keluhan penderita yang khas dan adanya peningkatan kadar glukosa darah yang ditentukan berdasarkan pemeriksaan laboratorium yang dilakukan (Dalimartha, 2007). Pemeriksaan laboratorium yang terpenting adalah pemeriksaan test toleransi glukosa oral standard WHO, pemeriksaan Glukohemoglobin dan fruktosamin, serta pemeriksaan insulin, c-peptide, dan insulin-anti bodi (Scoebe. 2007).

Pada awalnya gejala diabetes mellitus bisa muncul tiba-tiba pada anak dan orang dewasa muda. Namun, pada orang dewasa tua (>40 tahun) gejala dapat muncul tanpa disadari. Mereka umumnya baru mengidap diabetes mellitus pada saat pemeriksaan kesehatan (Dalimarta, 2007). Diabetes mellitus dapat diprediksi dari kadar glukosa darah penderita, *American Diabetes Association* (2006) menetapkan kriteria kadar glukosa diabetes dengan pengukuran glukosa darah sewaktu >200 mg/dl, glukosa darah puasa $\geq$ 126 mg/dl, dan kadar glukosa darah dua jam setelah dilakukan tes toleransi glukosa dengan beban glukosa 75 gram adalah $\geq$ 200 mg/dl (Scobie, 2007). Sementara itu, sesuai dengan konsensus pengelolaan diabetes mellitus di Indonesia menurut Dr. Shidartawan Soegondo, diabetes mellitus ditetapkan pada pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu mencapai 200

mg/dl atau lebih pada pemeriksaan sewaktu atau kadar glukosa darah puasa mencapai 126 mg/dl (kompas 2005).

Gejala klasik diabetes mellitus disebabkan oleh kelainan metabolisme glukosa. Kurangnya aktivitas insulin menyebabkan kegagalan pemindahan glukosa dari plasma ke dalam sel. Tubuh merespon dengan stimulasi glikogenolisis, glukoneogenesis dan lipolisis yang menghasilkan badan keton. Glukosa yang diserap ketika makan tidak dimetabolisme dengan kecepatan normal sehingga terkumpul didalam darah (hiperglikemia) dan disekresi ke dalam urine (glikosuria) dan menyebabkan diuresis osmotik sehingga meningkatkan produksi urine (poliuria). Kehilangan cairan dan hiperglikemia meningkatkan osmolaritas plasma, yang merangsang pusat rasa haus (polidipsia) (Chandrasoma, 2005).

2.3.3 Klasifikasi Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus dibagi menjadi 2 kategori berdasarkan sekresi insulin endogen untuk mencegah munculnya ketoasidosis yaitu, DM tipe I, yaitu Diabetes mellitus tergantung insulin (IDDM, *insulin dependent diabetes mellitus*) dan DM tipe II yaitu diabetes mellitus yang tidak tergantung insulin (NIDDM, *non insulin dependent diabetes mellitus*) (Kahn, 1995)

- a. Diabetes mellitus tipe I adalah penderita yang tergantung oleh suntikan insulin, jika insulin tidak ada, hasil dari penghancuran lemak dan otot akan menumpuk dalam darah dan menghasilkan zat yang

disebut *keton* yang akan menyebabkan terjadinya *ketoasidosis koma* (Bilous, 2003).

Pada DM tipe 1 kadar glukosa darah sangat tinggi tetapi tubuh tidak dapat memanfaatkannya secara optimal untuk membentuk energi, energi diperoleh melalui peningkatan katabolisme protein dan lemak, dengan kondisi tersebut terjadi perangsangan lipolisis serta peningkatan kadar asam lemak bebas dan gliserol darah. Dalam hal ini terjadi peningkatan produksi asetil-KoA oleh hati dan akan diubah menjadi asam asetoasetat dan direduksi menjadi asam β -hidroksibutirat atau mengalami dekarboksilasi menjadi aseton. Diabetes mellitus tipe I juga disebabkan oleh degenerasi sel β langerhans pankreas akibat infeksi virus atau pemberian senyawa toksin diabetogenik (*streptozotocin* atau *alloksan*), atau secara genetik yang mengakibatkan produksi insulin sangat rendah atau berhenti sama sekali. Hal ini mengakibatkan penurunan pemasukan glukosa dalam otot dan jaringan adiposa (Lawrence, 1994; Nugroho, 2006).

b. Diabetes mellitus tipe II

Penderita diabetes tipe II tidak tergantung insulin (*non-insulin dependent diabetes mellitus*) kebanyakan timbul pada usia 40 tahun (Dalimartha, 2007). Pada diabetes tipe II ditandai dengan kelainan dalam sekresi insulin maupun kerja insulin. Pankreas masih relatif cukup menghasilkan insulin tetapi insulin yang ada bekerja kurang sempurna karena adanya resistensi insulin (adanya efek respon

jaringan terhadap insulin) yang melibatkan reseptor insulin di membran sel yang mengakibatkan penurunan sensitivitas sel target, kehilangan reseptor insulin pada membran sel targetnya mengakibatkan terjadi penurunan efektifitas serapan glukosa dari darah, individu yang mengalami overweight memiliki potensial yang lebih besar menderita diabetes di banding individu normal. Penderita DM II cenderung terjadi pada usia lanjut dan biasanya didahului oleh keadaan sakit atau stres yang membutuhkan kadar insulin tinggi (Nugroho.2006).

c. Diabetes Mellitus Kehamilan (Gestational)

Diabetes gestational adalah diabetes yang timbul selama masa kehamilan, jenis ini sangat penting diketahui karena dampaknya pada janin kurang baik bila tidak segera di tangani dengan benar (Suyono, 1996). Masa kehamilan memberikan stress atau tekanan tambahan bagi tubuh , tubuh tidak dapat memproduksi insulin untuk memenuhi kebutuhan insulin pada waktu kehamilan. Pada 98 % kasus penyakit diabetes ini akan hilang setelah bayi lahir (Johnson, 1998).

d. Diabetes malnutrisi

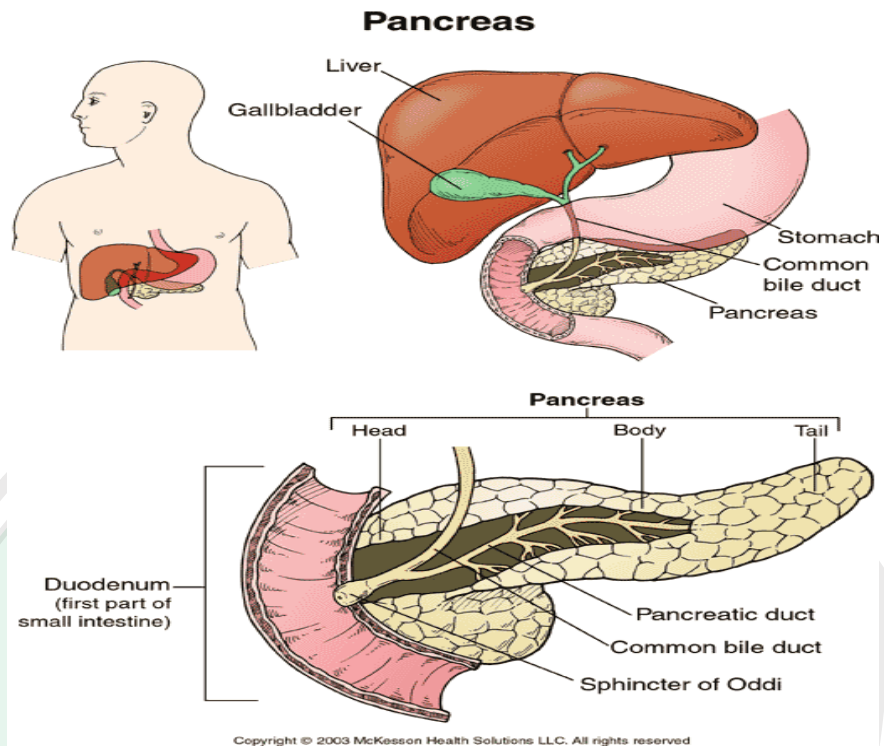
Jenis ini sering ditemukan di daerah tropis, dan Negara berkembang. Bentuk ini biasanya disebabkan oleh adanya malnutrisi disertai kekurangan protein yang nyata (Suyono, 1998).

2.4 Patofisiologi Diabetes Mellitus

2.4.1 Pankreas Dan Produksi Insulin

Pankreas adalah suatu kelenjar majemuk terdiri atas jaringan eksokrin dan endokrin, strukturnya sangat mirip dengan kelenjar air ludah panjangnya kira-kira 15 cm, lebar 5cm mulai dari duodenum sampai ke limpa dan beratnya rata-rata 60-90 gr, terbentang pada vertebral lumbalis I dan II dibelakang lambung (Setiadi, 2007). Pankreas terdiri dari :

- a. Kepala pankreas, merupakan bagian yang lebar, terletak di sebelah kanan rongga abdomen dan di dalam lekukan duodenum dan yang praktis melingkarinya
- b. Badan pankreas, merupakan bagian utama pada organ itu dan letaknya di belakang lambung dan di depan vertebrata lumbalis pertama.
- c. Ekor pankreas, merupakan bagian yang runcing di sebelah kiri dan yang sebenarnya menyentuh limpa.



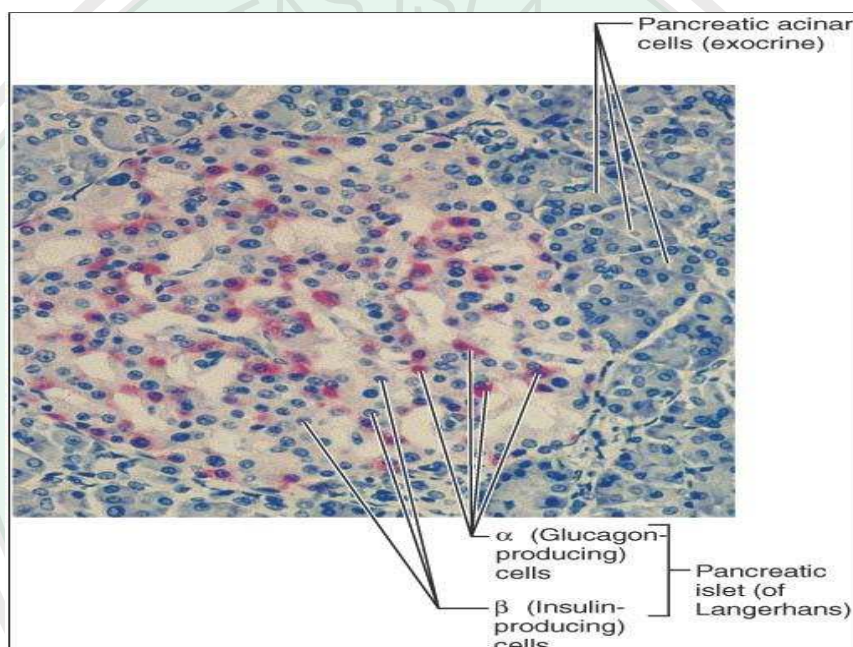
Gambar 2.1 Struktur pankreas (Hicks, 2009)

Pankreas terdiri dari dua jaringan utama, yaitu :

- Asini sekresi getah pencernaan ke dalam duodenum.
- Pulau Langerhans tidak mengeluarkan sekretnya keluar, tetapi menyekresi insulin dan glukagon langsung ke darah.

Pulau – pulau Langerhans yang menjadi sistem endokrinologis dari pankreas tersebar diseluruh pankreas dengan berat hanya 1 – 3 % dari berat total pankreas. Pulau langerhans berbentuk ovoid dengan besar masing-masing pulau berbeda. Besar pulau langerhans yang terkecil adalah 50 μ , sedangkan yang terbesar 300 μ , terbanyak adalah yang besarnya 100 – 225 μ . Jumlah semua pulau langerhans di pankreas diperkirakan antara 1 – 2 juta (Ismail, 2007). Sel-sel pulau langerhans disusun dalam pita-pita teratur yang

dipisahkan oleh sistem yang kaya pembuluh kapiler atau sinusoid, kelenjar disuplai oleh serabut-serabut simpatik dan parasimpatik, dan ini berakhir pada atau dekat sel-sel endokrin, saraf-saraf ini melaksanakan peranan penting di dalam mengontrol sintesis dan pelepasan hormon-hormon pulau (Turner, 2000).



Gambar 2.2 Gambaran Histologi pulau langerhans
(Marieb & Hoehn, 2005)

Ada empat jenis sel penghasil hormon yang teridentifikasi dalam pulau-pulau langerhans, yaitu:

1. Sel alfa, mensekresi glukagon, sel ini merupakan 15% dari sel-sel endokrin pulau langerhans dan terletak sepanjang bagian perifer pulau langerhans, sel alfa mempunyai inti yang bentuknya tidak teratur dan granula sekretori yang mengandung glukagon

2. Sel beta mensekresi insulin 70% dari sel-sel endokrin pulau langerhans dan terletak ditengah pulau langerhans sel beta mempunyai inti besar dan bulat
3. Sel delta merupakan 10% dari sel endokrin pulau langerhas, dekat dengan sel-sel alfa. Sel delta mensekresi hormon somatostatin
4. Sel F, mensekresi polipeptida pankreas, sejenis hormon pencernaan untuk fungsi yang tidak jelas, yang dilepaskan setelah makan (Kurt, 1994).

2.4.2 Insulin

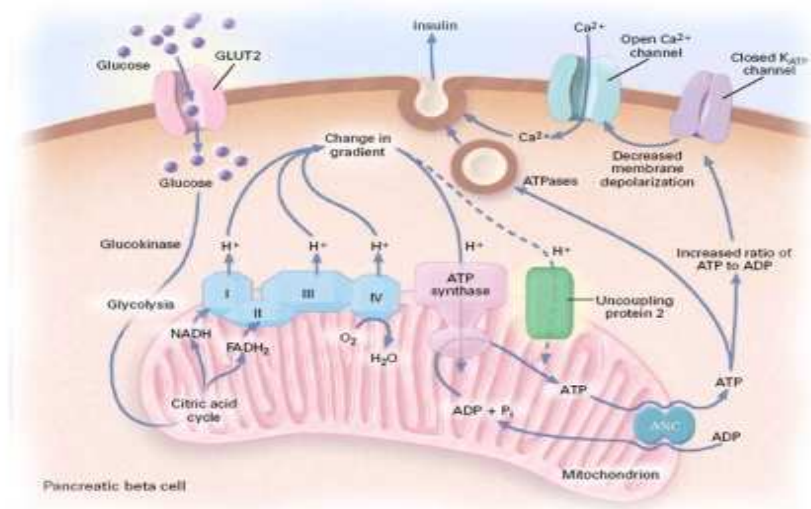
Insulin merupakan protein kecil dengan berat molekul 5808. Insulin terdiri atas dua rantai asam amino yang dihubungkan oleh ikatan disulfide disintesis sebagai protein perkusor (pro insulin) yang mengalami pemisahan proteolitik untuk membentuk insulin dan peptide c, keduanya di sekresikan oleh sel β pankreas (Mycek, 2001).

Insulin mempunyai pengaruh luas di dalam tubuh dan beraksi langsung atau tak langsung mempengaruhi proses biokimiawi. Pengaruh menyeluruh hormon ini adalah memudahkan pemakaian glukosa oleh sel dan mencegah pemecahan secara berlebihan glikogen yang disimpan di dalam hati dan otot (Turner, 2000).

Sekresi insulin diatur tidak hanya oleh kadar glukosa darah tetapi juga oleh hormon lain dan mediator autonomik. Sekresi insulin dipacu oleh glukosa darah yang tinggi dan difosforilasi dalam sel β pankreas. Kadar

adenosin trifosfat (ATP) meningkatkan dan menghambat saluran K^+ , menyebabkan membran sel depolarisasi dan influx Ca^{++} yang menyebabkan pulsasi eksositosis insulin (Mycek, 2001)

Faktor yang berperan dalam pengaturan sekresi insulin ialah, bermacam nutrient, hormon saluran cerna, hormon pankreas dan neurotransmitter otonom, glukosa, asam amino, asam lemak, dan benda keton merangsang sekresi insulin.. Sel-sel pulau langerhans dipersarafi oleh saraf adrenergik dan kolinogernik. Stimulasi reseptor α_2 adrenergik menghambat sekresi insulin, sedang β_2 adrenergik agonis dan stimulasi saraf vagal akan merangsang sekresi insulin (Goodman dan Gilman, 2007). Sekresi insulin oleh sel beta tergantung oleh 3 faktor utama yaitu, kadar glukosa darah, *ATP-sensitive K channels* dan *Voltage-sensitive Calcium Channels* sel beta pankreas. Mekanisme kerja ketiga faktor ini sebagai berikut:



Gambar 2.3 Sekresi insulin
(Merentek, 2006).

Secara molekuler proses pelepasan insulin dari sel beta pankreas diawali uptake glukosa oleh sel beta pankreas yang dimediasi oleh glukosa transporter *GLUT2*. Kemudian glukosa akan mengalami glikolisis dan *citric acid cycle* dengan bantuan enzim glukokinase, sehingga melepaskan NADH dan FADH₂ di dalam mitokondria, yang akan mendonorkan elektronnya pada *mitochondrial electrone-transport chain*. Tahap selanjutnya akan terjadi pengeluaran proton oleh kompleks I, III, dan IV yang akan menyebabkan perubahan gradien elektrokimia pada sel β pankreas. Perubahan gradien yang terlalu tinggi akan memicu pemasukan kembali proton ke dalam mitokondria melalui ATP sintetase dan uncoupling protein 2. Jalur ATP sintetase akan menyebabkan diproduksi ATP dengan adanya ADP dan fosfat inorganik, sedangkan jalur *uncoupling* protein 2 akan menghasilkan pelepasan energi berupa panas. Peningkatan ATP dan ADP akan menghambat *ATP-sensitive K⁺ channel* sehingga kanal akan tertutup dan terjadi penurunan depolarisasi dari membran plasma. Depolarisasi membran mengakibatkan terbukanya kanal Ca²⁺, sehingga terjadi transport Ca²⁺ dari luar sel ke dalam sel (peningkatan kadar Ca²⁺ intraseluler). Pada akhirnya konsentrasi Ca²⁺ intrasel yang tinggi akan memicu *release* insulin dari sel beta pankreas (Merentek, 2006)

Umumnya terdapat hubungan timbal balik antara laju sekresi insulin dan glukagon dari pulau pankreas, hubungan timbal balik ini mencerminkan pengaruh insulin terhadap sel α serta kadar glukosa darah dan substrat lainnya. Glukagon menstimulasi pelepasan somatostatin dan somatostatin

mensupresi sekresi insulin tetapi hal ini bukan pengaruh fisiologinya yang utama, karena suplai darah di dalam pulau mengalir dari inti sel β ke sel α dan sel δ , insulin mampu bertindak sebagai hormon parakrin penghambat pelepasan-glukagon, tetapi somatostatin harus melewati sirkulasi untuk mencapai sel α dan sel β (Katzung, 1998).

2.5 Pengaturan Kadar Glukosa Darah

Respon sekresi insulin terhadap peningkatan konsentrasi glukosa darah memberikan mekanisme umpan balik yang sangat penting untuk pengaturan konsentrasi glukosa darah, yaitu kenaikan glukosa darah, meningkatkan sekresi insulin dan insulin selanjutnya sebagai transport glukosa ke dalam sel (Guyton, 1997).

Kerja insulin di dalam sel menyebabkan berbagai macam respon biologis, jaringan target untuk pengaturan homeostasis glukosa oleh insulin adalah hati, otot, dan lemak. Insulin merupakan hormon utama yang bertanggung jawab untuk pengontrolan, penggunaan, dan penyimpanan nutrisi sel, kerja anabolik insulin meliputi stimulasi penyimpanan dan penggunaan glukosa, asam amino, dan asam lemak di intraseluler (Gilman, 2007).

Pengaturan kadar glukosa darah erat kaitannya dengan hati yang berfungsi sebagai suatu sistem penyangga glukosa darah yang sangat penting. Pada saat glukosa darah meningkat melebihi batas normal, glukosa disimpan di dalam hati dengan bentuk glikogen, jika konsentrasi glukosa darah

menurun, maka hati melepaskan glukosa kembali ke darah maka konsentrasi darah pada nilai normal (Rujianto, 1997).

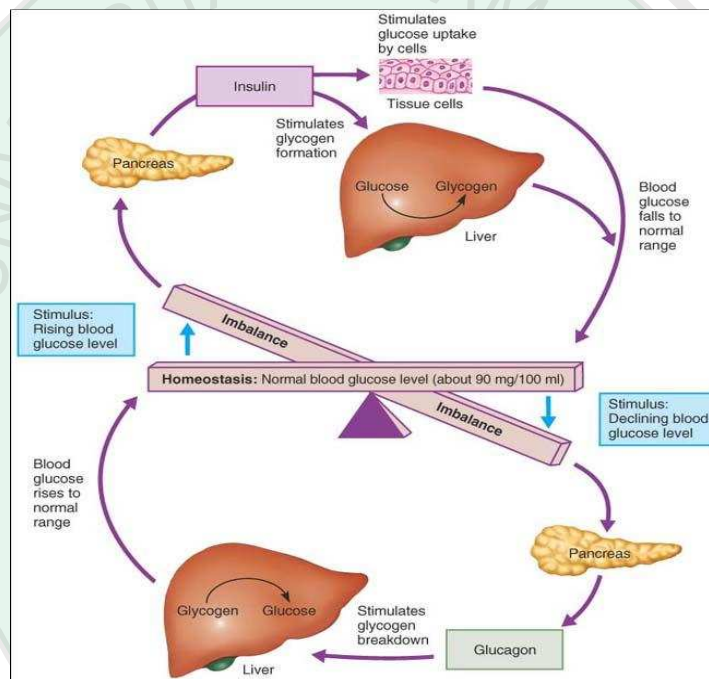
Mekanisme insulin menyebabkan ambilan dan penyimpanan glukosa di dalam hati melalui beberapa tahap,

1. Insulin menghambat fosforilasi enzim yang menyebabkan glikogen hati menjadi glukosa
2. Insulin meningkatkan ambilan glukosa dari darah oleh sel-sel hati yang meningkatkan aktivitas enzim glukokinase, yaitu enzim yang menyebabkan fosforilase awal glukosa setelah berdifusi ke dalam sel-sel hati .
3. Insulin meningkatkan aktivitas enzim yang meningkatkan sintesis glikogen, termasuk enzim glikogen sintetase yang bertanggung jawab untuk polimerase dari unit-unit monosakarida untuk membentuk molekul-molekul glikogen. Jadi efek akhir dari insulin ini meningkatkan jumlah glikogen dalam hati (Guyton. 1997).

Insulin memicu pengubahan semua kelebihan glukosa menjadi asam lemak. Insulin juga menghambat glukoneogenesis dengan menurunkan jumlah dan aktifitas enzim-enzim hati yang dibutuhkan untuk glukoneogenesis. Insulin meningkatkan pemakaian glukosa ke dalam sebagian besar sel tubuh (Guyton, 1997).

Baik insulin maupun glukagon mempengaruhi konsentrasi glukosa darah melalui berbagai mekanisme, insulin menurunkan kadar glukosa darah dengan cara merangsang hampir semua sel tubuh kecuali sel-sel otak untuk

mengambil glukosa darah, peningkatan glukosa darah di atas batas normal (sekitar 90/100 mL pada manusia) merangsang pankreas untuk mensekresi insulin yang memicu sel-sel targetnya untuk mengambil kelebihan glukosa dari darah. Ketika konsentrasi glukosa darah turun di bawah titik batas, maka pankreas akan merespon dengan cara mensekresikan glukagon yang mempengaruhi hati untuk menaikkan kadar glukosa darah (Campbell, 2004).



Gambar 2.4 Homestasis glukosa yang d pertahankan oleh insulin dan glucagon (Campbell, 2004).

2.6 Pengobatan Diabetes Mellitus

Tujuan utama dari pengobatan diabetes adalah untuk mempertahankan kadar gula darah dalam kisaran yang normal. Pengobatan diabetes meliputi pengendalian berat badan, olah raga dan diet. Seseorang yang obesitas dan menderita diabetes tipe 2 tidak akan memerlukan

pengobatan jika mereka menurunkan berat badannya dan berolah raga secara teratur. Namun, sebagian besar penderita merasa kesulitan menurunkan berat badan dan melakukan olah raga yang teratur. Karena itu diberikan terapi insulin atau obat hipoglikemik (penurun kadar gula darah) per-oral. Diabetes tipe 1 hanya bisa diobati dengan insulin tetapi tipe 2 dapat diobati dengan obat oral (Tjay dan Rahardja, 2007). Berikut ini adalah macam-macam pengobatan untuk menurunkan kadar glukosa darah:

2.6.1 Obat hiperglikemik

Obat antidiabetik oral (ADO) dapat dibagi menjadi dalam 2 golongan, yaitu derivat sulfonilurea dan derivat biguanid. Cara kerja dua golongan ini sangat berbeda, derivat sulfonilurea Contohnya adalah glipizid, gliburid, tolbutamid dan klorpropamid. Obat ini menurunkan kadar gula darah dengan cara merangsang pelepasan insulin oleh pankreas dan meningkatkan efektivitasnya.

Mekanisme kerja sulfonilurea pada penurunan kadar glukosa darah disebabkan perangsangan sekresi insulin di pankreas. Sifat perangsangan ini berbeda dengan perangsangan glukosa, karena pada saat hiperglikemia gagal merangsang sekresi insulin dalam jumlah yang cukup, obat-obat tersebut masih mampu merangsang sekresi insulin, karena alasan itu obat-obat ini sangat bermanfaat pada penderita diabetes dewasa yang pankreasnya masih mampu memproduksi insulin. Pada penderita dengan kerusakan sel β pankreas pemberian obat derivat sulfonilurea tidak berpengaruh, pada golongan sulfonilurea dapat digunakan untuk diabetes tipe II namun pada tipe

I tidak efektif (Handoko dan Suharto, 1996).

Sedangkan kerja derivat biguanid tidak melalui perangsangan sekresi insulin tetapi langsung pada organ sasaran, (Handoko dan Suharto, 1996). Obat ini sebaiknya tidak digunakan pada penderita diabetes mellitus yang disertai gangguan ginjal karena dapat menyebabkan peninggian asam laktat dalam darah sehingga dapat mengganggu keseimbangan elektrolit dalam cairan tubuh (Dalimartha, 2007).

2.6.2 Terapi Insulin

Pemberian insulin pada saat ini dianggap lebih baik dari pada antidiabetik oral karena dapat mengendalikan gula darah lebih baik, disamping itu penelitian yang dilakukan oleh university group diabetes program (UGDP) di Amerika serikat tahun 1970 melaporkan bahwa kelompok yang diberikan antidiabetik oral lebih tinggi frekuensi kematiannya akibat penyakit jantung dibanding dengan yang diberikan insulin (Handoko dan Suharto, 1996).

Insulin yang dimasukkan sebagai obat dari luar ini tersedia dalam kemasan berupa obat suntik yang digunakan pada pasien DM tipe 1. Penderita DM golongan ini harus mampu menyuntik insulin sendiri. Tempat yang umum untuk menyuntik insulin yaitu pada dinding perut, lengan atas, dan paha. Insulin disuntikan di bawah kulit (*subkutan*). Namun pada kasus-kasus tertentu dapat diberikan dengan cara lain misalnya suntikan ke dalam otot (*intramuscular/IM*) atau kedalam pembuluh darah (*intravena/IV*)

(Dalimartha, 2007).

Sediaan insulin dapat diklasifikasikan berdasarkan durasi kerjanya menjadi kerja-singkat, kerja-sedang, dan kerja-lama,

1. Insulin kerja cepat.

Contohnya adalah insulin reguler, yang bekerja paling cepat dan paling sebentar.

Insulin ini seringkali mulai menurunkan kadar gula dalam waktu 20 menit, mencapai puncaknya dalam waktu 2-4 jam dan bekerja selama 6-8 jam. Insulin kerja cepat seringkali digunakan oleh penderita yang menjalani beberapa kali suntikan setiap harinya dan disuntikkan 15-20 menit sebelum makan.

2. Insulin kerja sedang.

Contohnya adalah insulin suspensi seng atau suspensi insulin isofan.

Mulai bekerja dalam waktu 1-3 jam, mencapai puncak maksimum dalam waktu 6-10 jam dan bekerja selama 18-26 jam. Insulin ini bisa disuntikkan pada pagi hari untuk memenuhi kebutuhan selama sehari dan dapat disuntikkan pada malam hari untuk memenuhi kebutuhan sepanjang malam.

3. Insulin kerja lambat.

Contohnya adalah insulin suspensi seng yang telah dikembangkan.

Efeknya baru timbul setelah 6 jam dan bekerja selama 28-36 jam (Mycek, 2001).

2.6.3 Pengobatan Dengan Bahan Alam

Tumbuhan obat terbukti merupakan salah satu sumber bagi bahan baku obat anti diabetes mellitus karena diantara tumbuhan tersebut memiliki senyawa-senyawa yang berkhasiat sebagai anti diabetes mellitus. Senyawa anti diabetes mellitus yang berasal dari tumbuhan obat diantaranya christinin A, xanthone, bellidifolin, thysanolacton, TAP (suatu polisakarida asam dari tanaman *Tremella aurantia*) dan lain-lain (Suharmiati, 2003).

Bahan alam yang dapat digunakan untuk menurunkan kadar gula darah seperti dilaporkan oleh Shane (2001) diantaranya adalah *Gymnema*, *Fenugreek*, *Bitter Melon*, *Gingseng*, *Nopal*, *Aloe*, *Bilberry*, *Milk Thistle* dan *Ginko Biloba*. Sedangkan menurut Widyowati (1990), beberapa jenis tanaman yang telah digunakan sebagai bahan pengobatan diabetes mellitus yaitu: bawang putih (*Allium Sativa* L), babakan pule (*Alstonia scholaris* L), daun sambiloto (*Andgraphis paniculata* Nees), belimbing (*Averrhoa bilimbi* L), daun mimba (*Azadirachta indica* A. Juss), tapak dara (*Chatarantus roseus* G.don), ubi jalar (*Ipomea batatas* Poir), petai cina (*Leucaena leucephala* de Witt), bidara upas (*Meremia mammosa*), pare (*Momordica charantia* L), mengkudu (*Morinda citrifolia* L), kumis kucing (*Orthosiphonstamineus Benth*), ciplukan (*Physalis minima* L), mahoni (*Swietenia macrophylla* King), the (*Camellia sinesis* (L) kuntze), duwet (*Syzigium cumini* (L) Skeels).

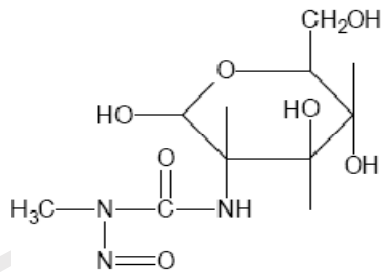
2.7 Streptozotocin

Streptozotosin merupakan derivat nitrosuria yang diisolasi dari

Streptomyces achromogenes, mempunyai aktivitas anti-neoplasma dan antibiotik spektrum luas. Streptozotosin dapat secara langsung merusak masa kritis sel β Langerhans atau menimbulkan proses autoimun terhadap sel β (Rowland dan Bellush; 1989; Rees dan Alcolado, 2005 dalam Nugroho, 2006).

Streptozotocin menginduksi diabetes pada berbagai spesies hewan sehingga menyerupai adanya hiperglikemik pada manusia. Efek ini telah secara ekstensif tampak dengan adanya penurunan sel beta nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) dan menghasilkan perubahan histopathologi pulau pankreas sel beta hepatomegaly berhubungan dengan diabetes streptozotocin-induced. Streptozotocin secara efektif dapat menginduksi diabetes pada kelinci yang ditandai dengan polydipsia, polyuria, dan hyperglycemia (Bopanna et al., 1997 dalam Husain, 2008).

Streptozotosin (STZ) atau 2-deoksi-2-[3-(48yste-3-nitrosoureido)-D-glukopiranos] diperoleh dari *Streptomyces achromogenes* dapat digunakan untuk menginduksi baik DM tipe 1 maupun tipe 2 pada hewan uji. Struktur kimia streptozotosin dapat dilihat pada gambar 2.5 Dosis yang digunakan untuk menginduksi DM tipe 1 untuk intravena adalah 40-60 mg/kg, sedangkan dosis intraperitoneal adalah lebih dari 40 mg/kg BB. STZ juga dapat diberikan secara berulang, untuk menginduksi DM tipe 1 yang diperantarai aktivasi 48system imun (Bonner-Weir *et al.*, 1981; Szkudelski, 2001, dalam Nugroho, 2006).



Gambar 2.6 Struktur kimia streptozotocin (Lenzen, 2008).

STZ menembus sel β Langerhans melalui transporter glukosa GLUT 2. Aksi STZ intraseluler menghasilkan perubahan DNA sel β pankreas. Alkilasi DNA oleh STZ melalui gugus nitrosourea mengakibatkan kerusakan pada sel β pankreas. STZ merupakan donor NO (*nitric oxide*) yang mempunyai kontribusi terhadap kerusakan sel tersebut melalui peningkatan aktivitas guanilil siklase dan pembentukan cGMP. NO dihasilkan sewaktu STZ mengalami metabolisme dalam sel. Selain itu, STZ juga mampu membangkitkan oksigen reaktif yang mempunyai peran tinggi dalam kerusakan sel β pankreas. Pembentukan anion superoksida karena aksi STZ dalam mitokondria dan peningkatan aktivitas xantin oksidase. Dalam hal ini, STZ menghambat siklus Krebs dan menurunkan konsumsi oksigen mitokondria. Produksi ATP mitokondria yang terbatas selanjutnya mengakibatkan pengurangan secara drastis nukleotida sel β pankreas (Lenzen, 2008). Streptozocin adalah senyawa penghasil radikal NO dan radikal OH dalam jumlah besar (Wahyuningsih, 2008).

Streptozotocin menghasilkan efek sitotoksiknya melalui pemutusan spontan menjadi gugus pengalkilasi dan pengkarbamoilasi. Obat ini

khususnya bermanfaat pada pengobatan tumor sel beta pancreas fungsional yang ganas. Obat ini mempengaruhi sel-sel pada semua tahap dalam siklus sel mamalia. Absorpsi dan sekresi streptozotocin diberikan secara parenteral setelah pemberian infus intravena 200-1600 mg/m², konsentrasi puncak dalam plasma adalah 30-40µg/ml. waktu paruh obat tersebut mendekati 15 menit. Hanya 10-20% dosis yang ditemukan kembali dalam urin (Goodman dan Gilman, 2008).

