

## BAB II

### KAJIAN PUSTAKA

#### 2.1 Mencit (*Mus musculus*)

Mencit termasuk dalam genus *Mus*, sub famili murinae, famili muridae, order rodentia. Mencit yang sudah dipelihara di laboratorium sebenarnya masih satu famili 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, mencit yang paling banyak digunakan untuk tujuan penelitian medis (60-80%) karena murah dan mudah berkembang biak (Kusumawati, 2004).

Table 2.1 Data Biologi Mencit

<b>Kriteria</b>	<b>Jumlah</b>
Berat badan (jantan)	20-40 gram
Lama hidup	1-3 tahun
Temperature tubuh	36.5 °C
Kebutuhan air	Ad libtum
Kebutuhan makan	4-5 g/hari
Pubertas	28-49 hari
Glukosa	62,8-176 mg/dL
Kolesterol	26,0-82,4 mg/dL
SGOT	23,2-48,4 IU/I
SGPT	2,10-23,8 IU/I

Sumber: Kusumawati, 2004

Allah telah berfirman dalam surat An-Nuur ayat 45 tentang penciptaan hewan, sebagai berikut:

وَاللَّهُ خَلَقَ كُلَّ دَابَّةٍ مِّن مَّاءٍ ۖ فَمِنْهُمْ مَّن يَمْشِي عَلَىٰ بَطْنِهِ ۖ وَمِنْهُمْ مَّن يَمْشِي عَلَىٰ رِجْلَيْنِ وَمِنْهُمْ مَّن يَمْشِي عَلَىٰ أَرْبَعٍ ۗ خَلَقُ اللَّهُ مَا يَشَاءُ ۗ إِنَّ اللَّهَ عَلَىٰ كُلِّ شَيْءٍ قَدِيرٌ



*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).*

Ayat tersebut menggambarkan tentang sebagian dari cara hewan berjalan. Ada yang berjalan dengan perutnya, ada yang berjalan dengan kaki. Dan diantara hewan yang berjalan diatas kakinya tersebut, ada yang berkaki dua dan ada yang berkaki empat. Sebagian hewan ada yang berkaki enam atau bahkan berkaki banyak. Fenomena keanekaragaman hewan tersebut sangat unik untuk dikaji guna membedakan antara hewan yang satu dengan yang lainnya. Umumnya manusia membedakan hewan berdasarkan ciri-ciri yang diamati, penampilan, makanan, tingkah laku, cara berkembang biak, habitatnya dan lain-lain (Rossidy, 2008).

Az-Zabidi (1997) menyatakan bahwa Nabi Muhammad saw bersabda:

عن أبي هريرة قال : قال رسول الله صلى الله عليه وسلم فقدت أمة من بني إسرائيل لا يدري 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).*

Hadist 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 disukainya. Terbukti dengan pemberian pakan pada tikus tidaklah sembarangan, akan tetapi diberikan pakan yang biasa tikus itu makan atau kesukaannya, misalkan diberikan pellet biasa dan pellet yang kandungan jagungnya lebih banyak maka tikus akan cenderung memakan pellet yang mengandung jagung yang lebih banyak.

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 biokomia 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).

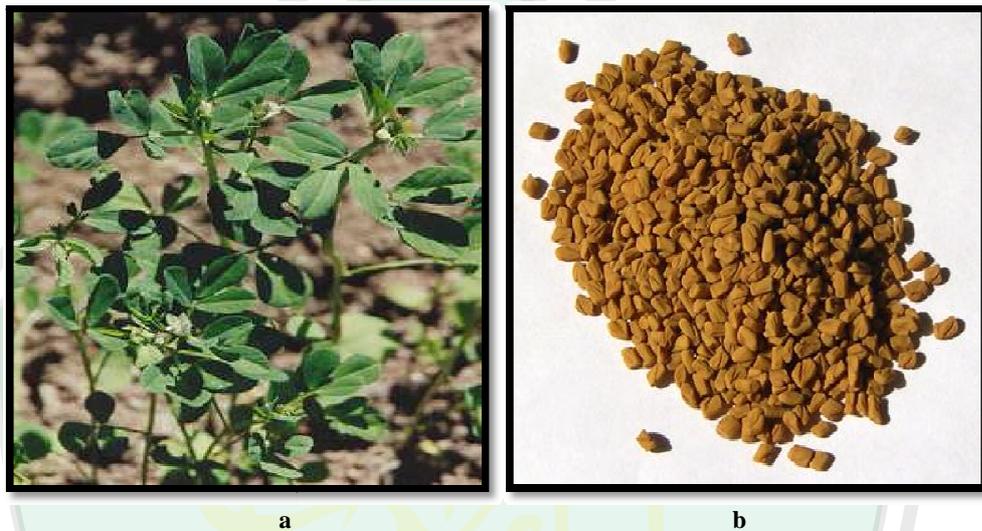
## **2.2 Biji Klabet (*Trigonella foenum graecum* L)**

### **2.2.1 Ciri-ciri dan Klasifikasi Biji Klabet (*Trigonella foenum graecum* L)**

Terna tahunan, tumbuh tegak, tinggi 30-60 cm. Daun berbentuk bulat telur terbalik sampai bentuk baji. Bunga tunggal atau sepasang, keluar di ketiak

daun, mahkota berwarna kuning terang. Buah polong gundul, memanjang atau berbentuk lanset. Buah berisi 10 sampai 20 biji (Soediby, 1998).

Berikut ini adalah gambar dari tumbuhan dan biji klabet:



Gambar 2.1 a. Tanaman Klabet b. Biji Klabet (*Trigonella foenum-graecum* L) (Savitri, 2008)

Berikut ini adalah klasifikasi klabet:

Kingdom plantae  
Divisi magnoliophyta  
Kelas magnoliopsida  
Ordo fabales  
Famili fabaceae  
Genus trigonella  
Spesies *Trigonella foenum graecum* (Savitri, 2008)

Allah telah berfirman dalam surat Abasa ayat 27 tentang penciptaan biji-bijian, sebagai berikut:

فَأَنْبَتْنَا فِيهَا حَبًّا

Artinya: Lalu kami tumbuhkan biji-bijian di bumi itu (QS. Abasa: 27)

Ayat tersebut menyebutkan tentang biji yang berkulit. Itu bukan berarti al-Qur'an membatasi hanya pada biji yang berkulit saja, tetapi merupakan bukti bahwa perhatian yang istimewa terhadap biji sebagai syarat ilmiah agar biji dikaji dan dipelajari. Isyarat yang diberikan al-Qur'an tidak terbatas itu, tetapi juga menunjukkan bahwa biji itu ada yang dapat dimakan dan ada yang tidak (Rossidy, 2008). Selain itu Allah SWT juga firman dalam surat Asy-Syu'ara ayat 7 sebagai berikut:

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. Al-Syu'ara': 7).*

Ayat tersebut telah menjelaskan bahwa fenomena tumbuhan yang beranekaragam secara morfologi menampakkan gambaran yang unik tersendiri. Morfologi tumbuhan tidak hanya menguraikan bentuk dan susunan tumbuh-tumbuhan saja, tetapi juga menentukan fungsi masing-masing bagian dalam kehidupan tumbuhan, dan untuk mengetahui dari mana asal bentuk dan susunan yang sedemikian itu. Maha besar Allah SWT yang telah 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).

### 2.2.2 Kandungan Kimia dan Manfaat Biji Klabet (*Trigonella foenum-graecum*

L)

Biji klabet mengandung beberapa minyak esensial. Dalam minyak esensial terdapat 40 komponen yang berbeda, yaitu n-alkanes, sesquiterpen, alkanoles, dan laktone. Komponen aroma yang dominan pada biji klabet adalah heiterpenoid  $\alpha$ -laktone, setolone (3-hydroxy-4,5-dimethyl-2 (5H)-furanone), dengan konsentrasi lebih dari 25 ppm (Savitri, 2008). Biji klabet digunakan sebagai bahan obat anti diabetik karena biji klabet mengandung berbagai senyawa kimia yaitu lendir, protein, saponin, alkaloid, flavonoid dan steroid (Widowati, 1989).

Biji fenugreek mengandung 45-60% karbohidrat, terutama mucilaginous serat (galactomannans); 20-30% protein tinggi lisin dan triptofan; 5-10% minyak tetap (lipid); piridina-jenis alkaloid, terutama trigonelline (0,2-0,36%), kolin (0,5%), gentianine dan carpaine; yang flavonoid apigenin, luteolin, orientin, quercetin, vitexin dan isovitexin; asam amino bebas, seperti 4 -- hydroxyisoleucine (0,09%); arginin, histidin dan lisin, kalsium dan besi; saponin (0,6-1,7%); menghasilkan steroid glikosida saponin pada hidrolisis (diosgenin, yamogenin, tigogenin, neotigogenin); kolesterol dan sitosterol; vitamin A, B, C dan nikotinat asam senyawa coumarin dan 0,015% volatile oils (nalkanes dan sesquiterpenes) (El-Soud, 2007).

Golongan flavonoid dapat digambarkan sebagai deretan senyawa  $C_6 - C_3 - C_6$ . Artinya, kerangka karbonnya terdiri atas dua gugus  $C_6$  (cincin benzene substitusi) disambungkan oleh rantai alifatik. Flavonoid mencakup banyak

pigmen yang paling umum dan terdapat pada seluruh dunia tumbuhan mulai dari fungus sampai angiospermae. Efek flavonoid terhadap macam-macam organisme sangat banyak macamnya, oleh karena itu dapat dipakai dalam pengobatan tradisional. Flavonoid bekerja sebagai inhibitor kuat pernapasan, flavonoid bertindak sebagai penampung yang baik radikal hidroksi dan superoksida dan dengan demikian melindungi lipid membran terhadap reaksi yang merusak (Robinson, 1995).

Beberapa khasiat biji klabet yaitu untuk mengobati asma, batuk, haid tidak teratur membangkitkan nafsu makan, pencernaan tidak baik, radang lambung, sakit kerongkongan, wasir, bisul (obat luar), rambut rontok (obat luar), rematik, nyeri otot (obat luar), pelembut kulit (kosmetika) (Soedibyo, 1998).

Allah SWT berfirman dalam al-Qur'an surat Thaha ayat 53-54, sebagai berikut:

الَّذِي جَعَلَ لَكُمُ الْأَرْضَ مَهْدًا وَسَلَكَ لَكُمْ فِيهَا سُبُلًا وَأَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً  
فَأَخْرَجْنَا بِهِ أَزْوَاجًا مِّن نَّبَاتٍ شَتَّى ۖ كُلُوا وَارْعَوْا أَنْعَمَكُمُ ۗ إِنَّ فِي ذَٰلِكَ لَآيَاتٍ  
لِّأُولِي الْأَلْبَابِ

Artinya: 53. Yang Telah menjadikan bagimu bumi sebagai hamparan dan yang Telah menjadikan bagimu di bumi itu jalan-jalan, dan menurunkan dari langit air hujan. Maka kami tumbuhkan dengan air hujan itu berjenis-jenis dari tumbuh-tumbuhan yang bermacam-macam. 54. Makanlah dan gembalakanlah binatang-binatangmu. Sesungguhnya pada yang demikian itu, terdapat tanda-tanda kekuasaan Allah bagi orang-orang yang berakal (QS. Thaha: 53-54).

Ayat di atas dengan jelas menerangkan bahwa tumbuhan diciptakan berjenis-jenis dan bermacam-macam. Tidak dapat dipungkiri bahwa

keanekaragaman tumbuhan adalah fenomena alam yang harus dikaji dan dipelajari, untuk dimanfaatkan sepenuhnya bagi kesejahteraan manusia. Secara ekologis tumbuh-tumbuhan sebagai produsen memiliki peranan yang sangat penting. Kemampuan tumbuhan untuk merubah energi dari matahari berupa cahaya menjadi energi kimia yang tidak dapat dilakukan oleh organisme lain. Perubahan itu hanya dapat dilakukan oleh tumbuhan melalui peristiwa fotosintesis. Itupun hanya dapat dilakukan oleh tumbuhan yang memiliki klorofil. Hal tersebut fenomena alam yang merupakan bagian dari tanda-tanda kekuasaan Allah SWT. Dan jelas bahwa tanda-tanda itu hanya dapat diketahui oleh orang-orang yang berakal (Rossidy, 2008).

## **2.3 Diabetes Mellitus**

### **2.3.1 Pengertian Diabetes Mellitus**

Diabetes mellitus (DM) berasal dari kata Yunani diabetes artinya mengalir terus, mellitus berarti madu atau manis. Istilah tersebut menunjukkan tentang keadaan tubuh penderita, yaitu adanya cairan manis yang terus mengalir (Dalimartha, 2007). Diabetes mellitus adalah gangguan metabolisme yang secara genetis dan klinis termasuk heterogen dengan manifestasi berupa hilangnya toleransi karbohidrat. Jika berkembang penuh secara klinis, maka diabetes mellitus ditandai dengan hiperglikemia puasa dan postprandial, aterosklerotik dan penyakit vaskular mikroangiopati dan neuropati. Penderita dengan kalainan toleransi glukosa ringan (gangguan glukosa puasa dan gangguan toleransi

glukosa) dapat tetap beresiko mengalami komplikasi metabolik diabetes (Price dan Lorraine, 1999).

### **2.3.2 Patofisiologi Diabetes Mellitus**

Sebagian besar patologi diabetes mellitus dapat dikaitkan dengan satu dari tiga efek utama kekurangan insulin sebagai berikut: 1) pengurangan penggunaan glukosa oleh sel-sel tubuh, dengan akibat peningkatan konsentrasi glukosa darah setinggi 300-1200 mg/100 ml, 2) peningkatan nyata mobilisasi lemak dari daerah-daerah penyimpanan lemak, menyebabkan kelainan metabolisme lemak maupun pengendapan lipid pada dinding vaskular yang mengakibatkan aterosklerosis, dan 3) pengaturan protein dalam jaringan tubuh. Akan tetapi, selain itu terjadi beberapa masalah patofisiologis pada diabetes mellitus yang tidak mudah tampak, yaitu kehilangan glukosa ke dalam urine penderita diabetes (Setiadi, 2007).

Glukosa mewakili kira-kira 80% dari hasil pencernaan karbohidrat yang terdiri dari galaktosa dan fruktosa. Kegagalan pengambilan glukosa oleh sel target menjadi masalah utama gangguan metabolisme glukosa sehingga menyebabkan hiperglisemia. Keadaan ini menyebabkan glukosa diekskresi dalam urin yang biasa disebut sebagai glikosuria. Hiperglisemia tidak mengganggu kesehatan tubuh, akan tetapi jika kadar glukosa plasma melebihi nilai ambang batas yaitu kira-kira 10 mmol/L dan ginjal gagal menyerap kembali glukosa yang dihasilkan di glomerulus ginjal, akibatnya terjadi diuresis osmotik. Selain itu, poliuria, dehidrasi dan kenaikan osmolaritas cair intrasel dan ekstrasel yang berfungsi

merangsang pusat haus di otak untuk minum air lebih dari keadaan normal untuk menggantikan air yang hilang dari tubuh (Catherine, 1999 dalam Syahrin 2006).

### **2.3.3 Macam-macam Diabetes Mellitus**

Pada kenyataannya ada 2 bentuk diabetes dengan sebab yang berbeda, yaitu sebagai berikut:

a. Insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM), atau diabetes tipe I

Diabetes tipe I (diabetes terkait insulin) adalah suatu gangguan autoimun, dimana sistem kekebalan melancarkan serangan pada sel-sel pankreas. IDDM merupakan penyakit yang terjadi akibat cedera pulau Langerhans dan rusaknya sel-sel beta penghasil insulin. Kadang-kadang hipoglikemia dapat berkaitan dengan suatu penyakit virus akut. Faktor-faktor autoimun diperkirakan memperantai cedera sel pulau Langerhans ini, tetapi patogenesis pasti dari penyakit ini belum diketahui (Campbell, 2000).

Jika insulin tidak ada maka produk sampingan hasil penghancuran lemak dan otot akan menumpuk dalam darah dan menghasilkan suatu zat yang disebut keton. Jika hal ini dibiarkan terus-menerus, jumlahnya akan meningkat hingga seseorang tersebut mengalami ketoasidosis koma. Kadar insulin plasma sangat rendah dan terjadi ketoasidosis jika pasien tidak mendapat insulin eksogen. Pada stadium awal diabetes tipe I masih terdapat insulin yang cukup untuk mencegah ketoasidosis dan penderita tidak bergantung insulin (Rudy W, 2003).

Penyakit ini mengenai penderita yang berusia muda (kurang dari 30 tahun). Biasanya penderita akan menunjukkan ciri-ciri klinikal seperti polidipsia,

poliuria, ketoasidosis koma, berat badan turun yang progresif, letih, polifagia dan hilang kontrol pundi kencing pada anak-anak. Selain itu, IDDM dicirikan oleh kekurangan insulin secara nyata akibat kerusakan atau penyusutan bilangan sel  $\beta$  yang parah. Keadaan ini disebabkan oleh tiga mekanisme yang saling berkaitan yaitu persekitaran, vulnerabiliti genetik dan keautoimunian (Syahrin, 2006).

b. Non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), atau diabetes tipe II

Menurut Chandrasoma (2006), diabetes yang tidak bergantung pada insulin ini, bahkan lebih sulit dimengerti. Dua faktor yang telah diidentifikasi yaitu:

- 1) Gangguan pelepasan insulin: sekresi basal insulin sering kali normal, tetapi pelepasan cepat setelah makan sangat terganggu sehingga terjadi kegagalan pengolahan muatan karbohidrat. Sekresi insulin fase lambat juga normal pada stadium awal, tetapi terganggu pada stadium lanjut. Namun, masih ada insulin yang bertahan pada kadar tertentu dalam sebagian besar penderita sehingga kelainan metabolisme glukosa terbatas, dan ketoasidosis jarang terjadi. Pada penderita ini memiliki pola pewarisan gen tunggal autosomal dominan. Diperkirakan bahwa pewarisan pola sekresi insulin yang cacat menyebabkan kecenderungan diabetes pada keluarga. Mekanisme pewarisan ini sangat rumit dan mungkin melibatkan gen-gen multipel.
- 2) Resistensi insulin: kecacatan pada respon jaringan terhadap insulin yang disebabkan oleh kecacatan reseptor insulin pada sel target. Resistensi insulin terjadi pada keadaan hamil dan obesitas. Pada orang normal yang hamil atau obesitas, sel  $\beta$  meningkatkan sekresi insulin sebagai kompensasi. Penderita

yang mempunyai kerentanan genetik terhadap diabetes tidak dapat berkompensasi karena cacat warisan pada sekresi insulin. Jadi, diabetes tipe II sering dipicu oleh obesitas dan kehamilan. Pada penderita dengan resistensi insulin yang ekstrem, antibodi terhadap reseptor insulin ditemukan di dalam plasma. Pengurangan jumlah reseptor insulin, kerusakan ikatan antara insulin dan reseptor, dan kelainan pada proses selular terjadinya ikatan juga dipostulasikan sebagai penyebab resistensi insulin.

Diabetes mellitus tipe II terjadi karena kombinasi dari kecacatan dalam produksi insulin dan resistensi terhadap insulin atau berkurangnya sensitivitas terhadap insulin (adanya defekasi respon jaringan terhadap insulin) yang melibatkan reseptor insulin di membran sel (Maulana, 2008). Karena suplai insulin berkurang atau tidak cukup efektif sebagaimana mestinya, tingkat gula darah naik lebih lambat. Tidak banyak protein dan lemak yang dihancurkan, sehingga produksi keton tidak banyak, dan resiko terkena ketoasidosis koma juga kecil (Rudy W, 2003).

#### **2.3.4 Gejala Diabetes Mellitus**

Pada awalnya diabetes mellitus bisa muncul tiba-tiba pada anak dan orang dewasa muda. Namun, pada orang tua (>40 tahun) gejala dapat muncul tanpa disadari. Mereka umumnya baru mengetahui mengidap diabetes mellitus pada saat *medical check-up* atau pemeriksaan kesehatan rutin (Dalimartha, 2007). Tiga serangkai klasik mengenai gejala kencing manis adalah poliuri (urinasi yang sering), polidipsi (banyak minum akibat tingkat kehausan) dan polifagi

(meningkatnya hasrat untuk makan). Gejala awalnya berhubungan dengan efek langsung dari kadar gula darah yang tinggi. Jika kadar gula darah sampai di atas 160-180 mg/dL, maka glukosa akan sampai ke air kemih. Jika kadarnya lebih tinggi lagi, ginjal akan membuang air tambahan untuk mengencerkan sejumlah besar glukosa yang hilang. Karena ginjal menghasilkan air kemih dalam jumlah yang berlebihan, maka penderita sering berkemih dalam jumlah yang banyak (poliuri) (Maulana, 2008).

### **2.3.5 Diagnosis Diabetes Mellitus**

Menurut Dalimartha (2007), tindakan diagnosis dilakukan untuk menentukan apakah seseorang telah menderita penyakit diabetes mellitus atau belum. Diagnosis umumnya ditegakkan berdasarkan keluhan penderita yang khas dan adanya peninggian kadar glukosa darah yang ditentukan berdasarkan pemeriksaan laboratorium. Dokter biasanya menemukan gejala khas seperti yang telah disebutkan di atas.

Maulana (2008), menambahkan bahwa kepastian diagnosis diabetes mellitus jika memenuhi kriteria sebagai berikut:

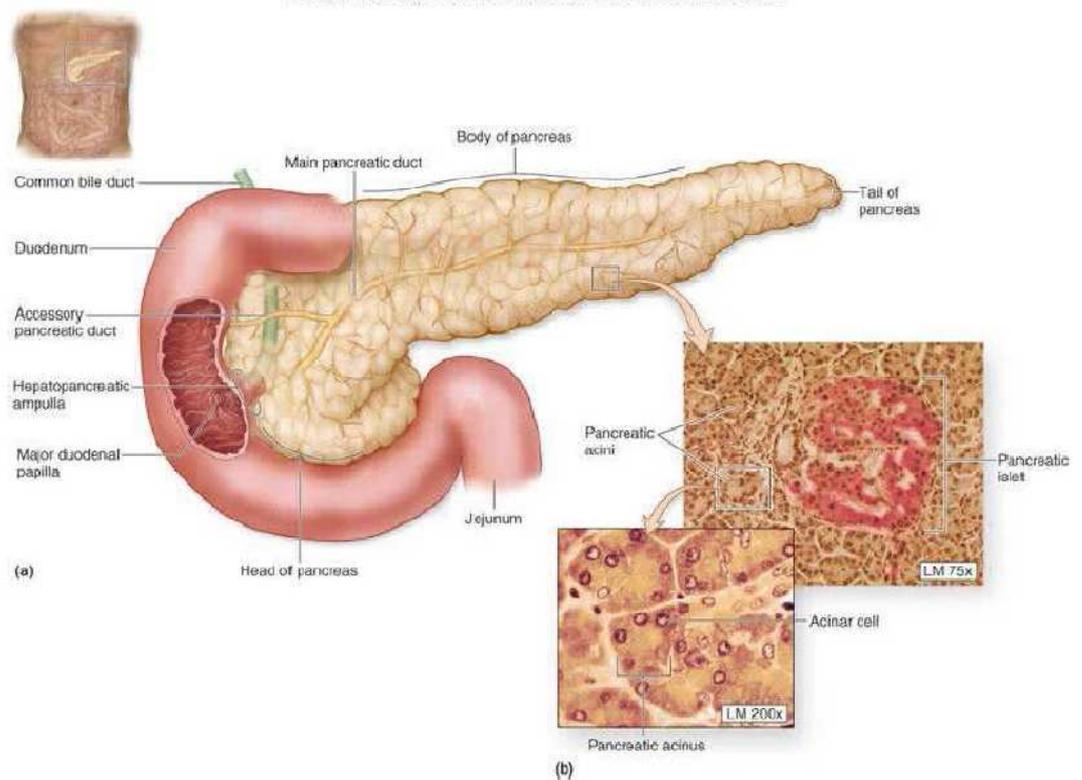
1. Seseorang menderita gejala khas beserta keluhan seperti disebutkan di atas ditambah dengan kadar glukosa darah sewaktu lebih besar atau sama dengan 200 mg/dl (plasma vena)
2. Seseorang memiliki kadar glukosa darah puasa (plasma vena) lebih besar atau sama dengan 126 mg/dl sebanyak dua kali pemeriksaan dengan waktu yang berbeda.

Jika pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu masih meragukan, maka perlu dilakukan tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan tujuan untuk memastikan diagnosis. Semua uji diatas memberikan informasi mengenai metabolisme glukosa pasien hanya pada saat itu. Untuk perkiraan derajat pengendalian diabetes jangka panjang dipakai perkiraan kadar hemoglobin terglikosilasi (HbA<sub>1c</sub>) didalam darah. Kadar HbA<sub>1c</sub> bergantung pada kadar glukosa serum dan meningkat pada diabetes yang tidak terkontrol. HbA<sub>1c</sub> sekali terbentuk, tetap berada dalam eritrosit selama 120 hari umur sel. Jadi, kadar HbA<sub>1c</sub> mengindikasikan peningkatan kadar glukosa darah 2-3 bulan terakhir. HbA<sub>1c</sub> normal adalah sekitar 4% hemoglobin total (Chandrasoma, 2005).

## **2.4 Keterlibatan Hormon pada Penderita Diabetes Mellitus**

### **2.4.1 Pankreas**

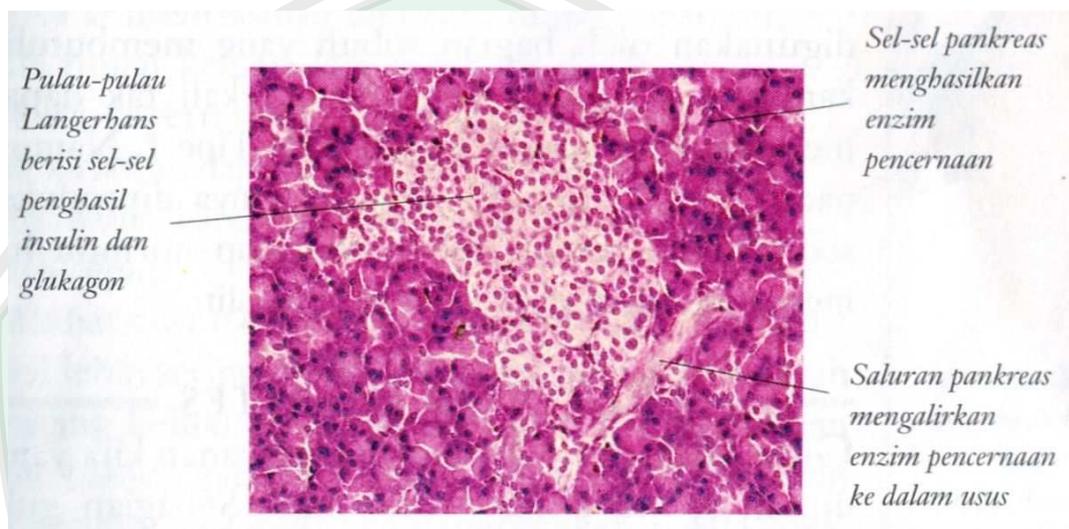
Pankreas adalah kelenjar majemuk bertandan, strukturnya sangat mirip dengan kelenjar ludah. Panjangnya kira-kira 15 cm, mulai dari duodenum sampai limpa, dan dilukiskan sebagai terdiri atas tiga bagian yaitu kepala pankreas, yang paling lebar terletak disebelah kanan rongga abdomen dan di dalam lekukan duodenum, dan melingkarinya. Badan pankreas, merupakan bagian utama pada organ itu dan letaknya dibelakang lambung dan didepan vertebra lumbalis pertama. Ekor pankreas adalah bagian yang runcing disebelah kiri, dan yang sebenarnya menyentuh limpa (Pearce, 1979).



**Gambar 2.2 (a) struktur dari pankreas (b) atas, sel-sel pankreas yang terdiri dari pulau-pulau Langerhans dan bawah sel asinus pankreas**

Pankreas terdiri atas dua jaringan utama yaitu: 1) asini, yang mensekresi getah pencernaan ke dalam duodenum dan 2) pulau Langerhans yang tidak mengeluarkan sekretnya keluar, tetapi mensekresi insulin dan glukagon langsung ke darah (Guyton, 1990). Banyak organ, seperti pankreas, melakukan fungsi endokrin maupun fungsi eksokrin. Sel-sel eksokrin hanya meliputi 1-2% dari bobot pankreas. Sisa organ lainnya adalah jaringan yang menghasilkan ion bikarbonat dan enzim-enzim pencernaan yang dibawa oleh usus halus melalui duktus pankreas. Tersebar diantara jaringan eksokrin ini adalah pulau-pulau Langerhans (*islets of Langerhans*), suatu kumpulan sel-sel endokrin yang mensekresikan hormon secara langsung ke dalam sistem sirkulasi. Masing-masing

pulau mempunyai populasi sel-sel alfa (*alpha cells*), yang mensekresikan hormon peptida glukagon, dan populasi sel-sel beta (*beta cells*), yang mensekresikan hormon insulin (Campbell, 2000).



**Gambar 2.3** Kumpulan sel-sel pankreas (Bilous, 1999)

#### 2.4.2 Insulin

Insulin adalah polipeptida yang terdiri dari suatu rantai A dengan 21 asam amino dan rantai B dengan 30 asam amino. Insulin dilepaskan dari sel B oleh berbagai stimulus, diantaranya yang terpenting dari segi fisiologis adalah glukosa. Asam amino dan obat golongan sulfonylurea juga merangsang pelepasan insulin. Insulin diangkut didalam dengan globulin alfa dan beta, tidak ada protein pengangkut spesifik yang telah diidentifikasi (Chandrasoma, 2005).

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: Pada keadaan puasa saat kadar glukosa darah turun, *ATP sensitive K channels* di

membran sel beta akan terbuka sehingga ion kalium akan meninggalkan sel beta (*K-efflux*), dengan demikian mempertahankan potensial membran dalam keadaan hiperpolar sehingga *Ca-channels* tertutup, akibatnya kalsium tidak dapat masuk ke dalam sel beta sehingga perangsangan sel beta untuk mensekresi insulin menurun. Resistensi insulin berarti ketidaksanggupan insulin memberi efek biologik yang normal pada kadar gula darah tertentu. Dikatakan resisten insulin bila dibutuhkan kadar insulin yang lebih banyak untuk mencapai kadar glukosa darah yang normal (Merentek, 2006).

Insulin dan glukagon adalah hormon yang bekerja secara antagonis dalam mengatur konsentrasi glukosa dalam darah. Hal ini merupakan fungsi bioenergetik dan homeostatis yang sangat penting, karena glukosa merupakan bahan bakar utama untuk respirasi seluler dan sumber kunci kerangka karbon untuk sintesis senyawa organik lainnya. Keseimbangan metabolisme bergantung pada pemeliharaan glukosa darah pada konsentrasi yang dekat dengan titik pasang, yaitu sekitar 90 mg/100 mL pada manusia. Ketika glukosa darah melebihi kadar tersebut, insulin dilepaskan dan bekerja menurunkan konsentrasi glukosa. Ketika glukosa darah turun dibawah titik pasang, glukagon meningkatkan konsentrasi glukosa. Melalui umpan balik negatif, konsentrasi glukosa darah menentukan jumlah relatif insulin dan glukagon yang disekresikan oleh sel-sel pulau Langerhans. 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 dari darah. Insulin juga menurunkan glukosa darah dengan

memperlambat perombakan glikogen dalam hati dan menghambat konversi atau perubahan asam amino dan asam lemak menjadi gula (Campbell, 2000).

Pada orang dewasa normal, setiap hari insulin dikeluarkan oleh sel  $\beta$  pankreas sebanyak 20-60 unit. Bila kebutuhan insulin dalam satu hari melebihi 60 unit, maka kemungkinan terjadi kekurangan insulin. Apabila tubuh kekurangan insulin atau terjadi penurunan efektivitas insulin yang kerap terjadi pada orang gemuk, maka sebagian glukosa darah tidak dapat masuk kedalam jaringan tubuh akibatnya glukosa darah tetap tinggi. Keadaan ini disebut hiperglikemia. Gula darah atau glukosa yang berlebihan ini sebagian akan dikeluarkan bersama kencing (*urine*) (Dalimartha, 2007). Defisiensi insulin menyebabkan hambatan transport asam amino kedalam sel serta hambatan inkorporasi asam amino menjadi molekul protein. Selain itu, glukoneogenesis bertambah, sehingga terjadi imbalance nitrogen negative. Hal ini memperhebat penurunan berat badan penderita diabetes yang tidak terobati (Suharto, 2001).

Insulin mempunyai beberapa efek berbeda yang menyebabkan penyimpanan lemak didalam jaringan adiposa. Salah satu kenyataan yang sederhana adalah bahwa insulin meningkatkan kecepatan penggunaan glukosa oleh banyak jaringan tubuh, dan fungsi ini sebagai suatu "pelindung lemak". Tetapi insulin juga meningkatkan sintesis asam lemak. Kebanyakan sintesis ini terjadi dalam sel hati dan kemudian asam lemak ditranspor ke sel-sel adiposa untuk disimpan. Tetapi sebagian kecil sintesis ini terjadi didalam sel-sel lemak itu sendiri (Guyton, 1990).

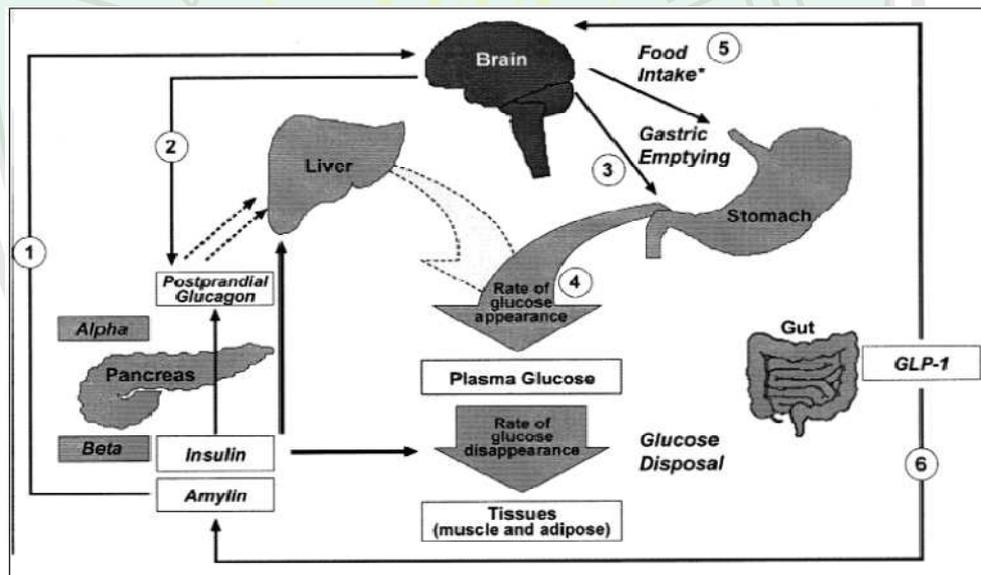
### 2.4.3 Pengaturan Kadar Glukosa Darah

Pada orang normal, konsentrasi glukosa darah diatur sangat sempit, biasanya berkisar antara 80 dan 90 mg/100 ml selama satu jam pertama atau lebih setelah makan, tetapi sistem umpan balik yang mengatur glukosa darah mengembalikan konsentrasi glukosa dengan cepat sekali ke tingkat pengaturan, biasanya dalam dua jam setelah absorpsi karbohidrat yang terakhir. Sebaliknya pada kelaparan, fungsi glukoneogenesis hati menyediakan glukosa yang dibutuhkan untuk mempertahankan kadar glukosa darah puasa (Guyton, 1990).

Pengaturan fisiologis kadar glukosa darah sebagian besar bergantung pada hati yang (1) mengekstraksi glukosa (2) mensintesis glikogen dan (3) melakukan glikogenesis. Dalam jumlah yang lebih sedikit, jaringan perifer (otot dan adiposa) juga mempergunakan ekstrak glukosa sebagai sumber energi sehingga jaringan-jaringan ini ikut berperan dalam mempertahankan kadar glukosa darah (Price, 1999). Pengendalian kadar glukosa darah dan metabolisme glukosa selanjutnya tergantung pada fungsi dari pulau-pulau Langerhans dalam pankreas untuk menghasilkan tiga hormon. Dalam pulau-pulau Langerhans terdapat sel- $\alpha$  yang mensekresi glukagon, sel- $\beta$  yang menghasilkan insulin dan sel- $\delta$  yang menghasilkan somatostatin. Letak ketiga jenis sel ini secara anatomis berdekatan sehingga terdapat koordinasi sekresi hormon-hormon polipeptida ini, terutama antara kedua antagonis, glukagon dan insulin. Jadi kadar glukosa darah dipertahankan melalui interaksi sekresi insulin dan glukagon. Sekresi keduanya dihambat oleh somatostatin. Sekresi somatostatin sendiri dirangsang oleh

glukagon. Rangsangan primer untuk interaksi ini adalah kadar glukosa dalam darah (Montgomery, 1993).

Kadar glukosa darah yang tinggi setelah makan akan merangsang sel  $\beta$  pulau Langerhans untuk mengeluarkan insulin. Sebelum ada insulin, glukosa yang ada dalam darah ini tidak dapat masuk kedalam sel-sel jaringan tubuh seperti otot dan jaringan lemak ibarat sebuah kunci, insulin berguna untuk membuka pintu sel jaringan, memasukkan glukosa kedalam sel, dan selanjutnya menutup pintu sel kembali (Dalimartha, 2007).



Gambar 2.4 Keseimbangan glukosa peran insulin, glukagon, amylin, dan GLP-1. (Aronoff dkk, 2004)

Ketika mekanisme homeostatis glukosa agak menyimpang, terdapat konsekuensi yang serius. Diabetes mellitus, kemungkinan merupakan gangguan endokrin yang paling baik diketahui, disebabkan oleh defisiensi insulin atau hilangnya respon terhadap insulin pada jaringan target. Hasilnya adalah kadar glukosa yang tinggi bahkan sedemikian tingginya, sehingga ginjal orang yang

menderita diabetes mengekskresikan glukosa, yang menjelaskan mengapa kehadiran gula dalam urin merupakan salah satu uji untuk diabetes. Semakin banyak gula terkonsentrasi dalam urin, semakin banyak air yang disekresikan bersamanya, yang menyebabkan urin dengan volume berlebihan dan rasa haus yang terus menerus (Campbell, 2000).

#### 2.4.4 Radikal Bebas, Oksidan dan Antioksidan

Allah berfirman dalam surat al-mulk ayat 3-4 tentang penciptaan alam secara seimbang, yaitu sebagai berikut:

الَّذِي خَلَقَ سَبْعَ سَمَاوَاتٍ طِبَاقًا مَّا تَرَىٰ فِي خَلْقِ الرَّحْمَنِ مِن تَفَوُّتٍ فَارْجِعِ  
الْبَصَرَ هَلْ تَرَىٰ مِن فُطُورٍ ﴿٣﴾ ثُمَّ ارْجِعِ الْبَصَرَ كَرَّتَيْنِ يَنقَلِبْ إِلَيْكَ الْبَصَرُ خَاسِئًا  
وَهُوَ حَسِيرٌ ﴿٤﴾

Artinya : 3. Yang Telah menciptakan tujuh langit berlapis-lapis. kamu sekali-kali tidak melihat pada ciptaan Tuhan yang Maha Pemurah sesuatu yang tidak seimbang. Maka Lihatlah berulang-ulang, Adakah kamu lihat sesuatu yang tidak seimbang? 4. Kemudian pandanglah sekali lagi niscaya penglihatanmu akan kembali kepadamu dengan tidak menemukan sesuatu cacat dan penglihatanmu itupun dalam keadaan payah. (QS. al-Mulk:3-4).

Pada kenyataannya, segala sesuatu dalam hidup ini memang diciptakan sang pencipta yakni Allah secara seimbang, seperti apa yang telah Allah jelaskan pada ayat diatas. Keseimbangan ini juga terlihat pada fenomena antioksidan dan radikal bebas. Dalam hal ini, sistem defensif dianugerahkan terhadap setiap sel berupa perangkat antioksidan enzimatis. Sebenarnya radikal bebas, termasuk ROS (*reactive oxygen species*) penting artinya bagi kesehatan dan fungsi tubuh

manusia yang normal dalam memerangi peradangan, membunuh bakteri, dan mengendalikan tonus otot polos pembuluh darah dan organ-organ dalam tubuh kita. Namun apabila dihasilkan melebihi batas kemampuan proteksi antioksidan seluler maka akan menyerang sel itu sendiri. Struktur sel yang berubah turut merubah fungsinya, yang akan mengarah pada proses munculnya penyakit (Minarno dan Hariani, 2008).

Radikal bebas merupakan suatu molekul yang sangat reaktif karena mempunyai satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan. Untuk mengembalikan keseimbangannya maka radikal bebas berusaha mendapatkan elektron dari molekul lain atau melepas elektron yang tidak berpasangan tersebut. Radikal bebas dalam jumlah berlebih didalam tubuh sangat berbahaya karena menyebabkan kerusakan sel, asam nukleat, protein dan jaringan lemak. Radikal bebas terbentuk didalam tubuh akibat produk sampingan proses metabolisme ataupun karena tubuh terpapar radikal bebas melalui pernapasan (Prapti, dkk, 2006).

Luasnya komplikasi pada diabetes tampaknya berkorelasi dengan konsentrasi glukosa darah sehingga glukosa berlebih diduga menjadi penyebab utama kerusakan jaringan. Fenomena ini dapat disebabkan oleh kemampuan hiperglikemia secara *in vivo* dalam modifikasi oksidatif berbagai substrat. Selain itu, hiperglikemia juga terlibat dalam proses pembentukan radikal bebas. Untuk meredam kerusakan oksidatif tersebut diperlukan antioksidan. Peningkatan suplai antioksidan yang cukup akan membantu pencegahan komplikasi klinis diabetes melitus. Dalam pengertian kimia, antioksidan adalah senyawa pemberi elektron,

sedangkan antioksidan dalam arti biologis adalah semua senyawa yang dapat meredam dampak negatif oksidan, termasuk dalam penghambatan dan penghentian kerusakan oksidatif terhadap suatu molekul target (Setiawan dan Eko, 2005).

Senyawa-senyawa polifenol seperti flavonoid dan galat mampu menghambat reaksi oksidasi melalui mekanisme penangkapan radikal (*radical scavenging*) dengan cara menyumbangkan satu elektron pada elektron yang tidak berpasangan dalam radikal bebas sehingga banyaknya radikal bebas menjadi berkurang. Secara *in vitro*, flavonoid merupakan inhibitor yang kuat terhadap peroksidasi lipid, sebagai penangkap spesies oksigen atau nitrogen yang reaktif, dan juga mampu menghambat aktivitas enzim lipooksigenase dan siklooksigenase. Beberapa studi epidemiologi menunjukkan bahwa peningkatan konsumsi antioksidan fenolik alami yang terdapat dalam buah, sayur mayur, dan tanaman serta produk-produknya mempunyai manfaat besar terhadap kesehatan yakni dapat mengurangi resiko terjadinya penyakit jantung koroner. Hal ini disebabkan karena adanya kandungan beberapa vitamin (A,C,E dan folat), serat, dan kandungan kimia lain seperti polifenol yang mampu menangkap radikal bebas (Gill *et al.*, 2002 dalam Rohman dan Sugeng, 2005).

## **2.5 Pengobatan Diabetes Mellitus**

Tujuan pengobatan melalui makanan dan pemberian obat-obatan untuk penderita diabetes adalah untuk mencegah hiperglisemia, seperti diketahui bahwa hal tersebut bertanggung jawab menurunkan beberapa konsekuensi patologis

jangka panjang dari penyakit tersebut (Linder, 1992). Berikut ini adalah macam-macam obat yang dapat digunakan dalam menurunkan kadar glukosa darah:

### **2.5.1 Obat Hiperglikemik**

Golongan sulfonilurea sering kali dapat menurunkan kadar gula darah secara mencukupi pada penderita diabetes tipe II, tetapi tidak efektif pada diabetes tipe I. contohnya adalah glipizid, gliburid, tolbutamid, dan klorpropamid. Obat ini menurunkan kadar gula darah dengan cara merangsang pelepasan insulin oleh pankreas dan meningkatkan efektivitasnya (Maulana, 2008). Ada 2 macam obat hipoglikemik, yaitu berupa suntikan dan berupa tablet yang dapat diminum. Yang berupa tablet, biasa disebut juga obat hipoglikemik oral (OHO) atau antidiabetes (OAD). Pemakaian istilah obat antidiabetes (OAD) sudah mulai ditinggalkan, karena memang tidak ada obat yang dapat menyembuhkan diabetes mellitus. Ada 2 golongan obat hipoglikemik oral, yaitu golongan sulfonilurea dan golongan biguanid. Obat ini sebaiknya tidak digunakan penderita diabetes mellitus yang disertai dengan gangguan fungsi ginjal dan hati (Dalimartha, 2007).

### **2.5.2 Terapi Insulin**

Menurut Maulana (2008), pada diabetes tipe I, pankreas tidak dapat menghasilkan insulin sehingga harus diberikan insulin pengganti. Pemberian insulin hanya dapat dilakukan melalui suntikan, insulin dihancurkan didalam lambung sehingga tidak dapat diberikan per-oral (ditelan). Insulin disuntikkan di dalam kulit dibawah lapisan lemak, biasanya di lengan, paha atau dinding perut.

Insulin terdapat dalam 3 bentuk besar, masing-masing memiliki kecepatan dan lama kerja yang berbeda:

a. Insulin kerja cepat

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

b. 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.

c. Insulin kerja lambat

Contohnya adalah insulin suspensi seng yang telah dikembangkan. Efeknya baru timbul setelah 6 jam dan bekerja selama 28-36 jam.

### 2.5.3 Pengobatan Dengan Bahan Alam

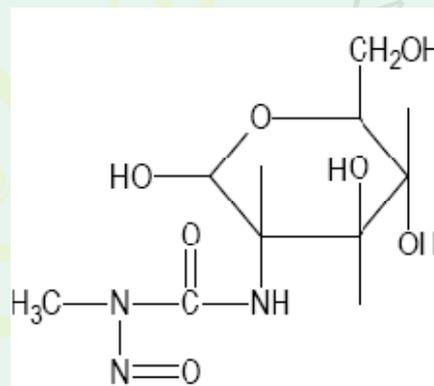
Tumbuhan obat terbukti merupakan salah satu sumber bagi bahan baku obat anti diabetes mellitus karena diantara tumbuhan tersebut memiliki senyawa-senyawa yang berkhasiat sebagai anti diabetes mellitus. Senyawa anti diabetes

mellitus yang berasal dari tumbuhan obat diantaranya christinin A, xanthone, bellidifolin, thysanolacton, TAP (suatu polisakarida asam) dan lain-lain. Diantara 250.000 spesies tumbuhan obat di seluruh dunia diperkirakan banyak yang mengandung senyawa anti diabetes mellitus yang belum ditemukan. Untuk mendapatkan obat anti diabetes mellitus dari tumbuhan diperlukan suatu cara-cara pengujian yang memadai mulai dari uji pre-skrining, uji skrining dan berakhir pada uji klinik. Berikut ini adalah nama tanaman obat yang banyak mengandung senyawa anti diabetes mellitus: *Momordica charantia*, *Juniper communis* L, *Zizyphus spina-christi*, *Swertia japonica*, *Allium cepa*, *Allium sativum*, *Trigonella foenum graecum*, *Tremella aurantia*, *Salacia macrosperma*, *Aralia elata*, *Anemarrhena asphodeloides* Bunge, *Rehmania glutinosa* Liboschicht, *Cimifuga simplex* Wormskjold, *Saposhnikovia divaricata* Schischkin, *Prunus persica* Batsch, *Prunus armeniaca* Linne, dan masih banyak lagi tanaman yang berfungsi sebagai obat anti diabetes (Suharmiati, 2003).

## 2.6 Streptozotocin (STZ)

Streptozotocin (STZ) atau 2-deoksi-2-[3-(metil-3-nitrosoureido)-D-glukopiranosil] diperoleh dari *Streptomyces achromogenes* dapat digunakan untuk menginduksi baik DM tipe 1 maupun tipe 2 pada hewan uji. Struktur kimia streptozotocin 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 sistem imun.

Untuk menginduksi DM tipe 2, STZ diberikan intravena atau intraperitoneal dengan dosis 100 mg/kg BB pada tikus yang berumur 2 hari kelahiran, pada 8-10 minggu tikus tersebut mengalami gangguan respon terhadap glukosa dan sensitivitas sel  $\beta$  terhadap glukosa. Di lain pihak, sel  $\alpha$  dan  $\delta$  tidak dipengaruhi secara signifikan oleh pemberian streptozotocin pada neonatal tersebut sehingga tidak membawa dampak pada perubahan glukagon dan somatostatin. Patofisiologis tersebut identik pada DM tipe II (Szukudelsi, 2001).



Gambar 2.5 Struktur kimia streptozotocin (Nugroho, 2006)

Streptozotocin menginduksi terjadinya diabetes mellitus pada mencit melalui perusakan DNA sel beta pankreas. Didalam sel beta pankreas, streptozotocin merusak DNA melalui pembentukan NO, radikal hidroksil dan hydrogen peroksida. Perusakan DNA ini menstimulasi ribosilasi poli ADP yang selanjutnya menyebabkan depleksi  $\text{NAD}^+$  dan ATP didalam sel. Akibatnya produksi insulin terganggu dan jumlah yang dihasilkan berkurang atau bahkan dapat menyebabkan apoptosis sel. Peningkatan defosforilasi ATP akan memacu peningkatan substrat untuk enzim xantin oksidase (sel  $\beta$  pankreas mempunyai aktivitas tinggi terhadap enzim ini), lebih lanjut meningkatkan produksi asam urat.

Xantin oksidase mengkatalisis reaksi pembentukan anion superoksida aktif. Dari pembangkitan anion superoksida, terbentuk hidrogen peroksida dan radikal superoksida. NO dan oksigen reaktif tersebut adalah penyebab utama kerusakan sel  $\beta$  pankreas (Szukudelsi, 2001).

## **2.7 Pencegahan Penyakit**

Menurut al-Jauziah (1994), sesuai dengan kaedah ilmu kedokteran, pencegahan merupakan obat yang paling utama dan mencegah lebih baik dari pada mengobati. Pencegahan terbagi menjadi 2:

- a. Mencegah timbulnya penyakit. Ini dilakukan pada orang yang sehat
- b. Mencegah bertambahnya penyakit. Hal ini dilakukan terhadap orang yang telah ditimpa penyakit

Program pencegahan diabetes dengan mengatur pola makan dan olahraga yang teratur, termasuk penurunan 5-7% dari berat badan total dapat menurunkan resiko terkena diabetes tipe 2 sebesar 60%. Caranya adalah dengan mengurangi asupan lemak serta dengan berjalan setidaknya 30 menit sehari (Maulana, 2008).

Dalam penanggulannya diabetes, obat hanya merupakan pelengkap dari diet. Obat hanya perlu diberikan, bila pengaturan diet secara maksimal tidak berhasil mengendalikan kadar gula darah. Penurunan berat badan merupakan tindakan yang sangat penting dalam mengendalikan diabetes. Usaha penurunan berat badan harus dilakukan secara intensif terlepas dari obat apa yang diberikan (Suharto, 2001).