

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Diabetes Mellitus

##### 2.1.1 Definisi

Diabetes merupakan kondisi kronik yang terjadi karena tubuh tidak dapat memproduksi insulin secara normal atau insulin tidak dapat bekerja secara efektif. Insulin merupakan hormon yang dihasilkan oleh pankreas dan berfungsi untuk memasukkan glukosa yang diperoleh dari makanan ke dalam sel yang selanjutnya akan diubah menjadi energi yang dibutuhkan oleh otot dan jaringan untuk bekerja sesuai fungsinya. Seseorang yang terkena diabetes tidak dapat menyerap glukosa secara normal dan glukosa akan tetap berada pada sirkulasi darah (hiperglikemia) yang akan merusak jaringan (IDF, 2010).

##### 2.1.2 Klasifikasi

Pada tahun 1980, WHO mengemukakan klasifikasi baru diabetes mellitus memperkuat rekomendasi National Diabetes Data Group pada tahun 1979 yang mengajukan 2 tipe utama DM, yaitu *Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (IDDM)*, disebut juga Diabetes Mellitus Tipe 1, dan *Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM)*, yang disebut juga Diabetes Mellitus Tipe 2. Klasifikasi diabetes mellitus berdasarkan Perkeni (2011) dapat dilihat dalam Tabel 2.1 berikut:

Tabel 2.1 Klasifikasi Diabetes Mellitus (Perkeni, 2011)

Jenis	Etiologi
<b>Tipe 1</b>	Destruksi sel $\beta$ , umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut.
<b>Tipe 2</b>	Bervariasi, mulai dari resisten insulin yang disertai defisiensi insulin relatif hingga defek sekresi insulin yang disertai dengan resistensi insulin.
<b>Tipe lain</b>	Terjadinya defek genetik fungsi sel $\beta$ , defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, karena obat atau zat kimia, infeksi, imunologi, atau sindrom lain yang berkaitan dengan DM.
<b>DM Gestasional</b>	Intoleransi glukosa yang timbul atau terdeteksi pada kehamilan pertama dan gangguan toleransi glukosa setelah terminasi kehamilan.

### 2.1.3 Manifestasi Klinis

Manifestasi pada diabetes mellitus secara umum berdasarkan Dipiro *et al.* (2008) ialah:

- **Poliuria**

Poliuria terjadi ketika kadar glukosa melebihi ambang batas toleransi ginjal yang mengakibatkan glukosa dalam urin menarik air sehingga urin menjadi banyak.

- **Polidipsi**

Polidipsi disebabkan tingginya kadar glukosa darah menyebabkan dehidrasi berat pada sel tubuh akibat tekanan osmotik yang menyebabkan cairan dalam sel keluar.

- **Polifagi**

Polifagi terjadi karena rendahnya glukosa yang masuk ke dalam sel sehingga metabolisme tubuh terjadi dengan cepat untuk memenuhi kebutuhan glukosa dalam pembentukan ATP. Akibatnya tubuh merasa memerlukan asupan glukosa yang lebih banyak lagi.

- **Penurunan berat badan, kesemutan, mata kabur**

Mekanisme timbulnya gejala polidipsia, poliuria, penurunan berat badan (BB) dikarenakan hiperglikemia dimana glukosa darah tidak dapat masuk ke dalam sel-sel otot, jaringan adiposa, atau hepar sehingga metabolisme terganggu. Pada orang normal 50% dari glukosa yang dikonsumsi mengalami metabolisme sempurna menjadi CO<sub>2</sub> dan air, 5% diubah menjadi glikogen, dan 30-40% jadi lemak. Pada DM semua proses itu terganggu sehingga glukosa tidak dapat masuk ke sel sebagai energi, akibatnya energi utama diperoleh dari lemak dan protein (Wang, 2008).

#### 2.1.4 Diagnosis

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Dalam penentuan diagnosis DM, pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan darah plasma vena. Penggunaan bahan darah utuh (*whole blood*), vena, ataupun angka kriteria diagnostik yang berbeda sesuai pembakuan oleh WHO, sedangkan untuk tujuan pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler menggunakan glukometer (Perkeni, 2011).

Berikut kriteria diagnosis DM berdasarkan ADA (2012):

- Pengukuran kadar HbA1c  $\geq 6,5\%$ , yaitu tes laboratorium yang menggunakan metode yang disertifikasi NGSP dan distandarisasi pada DCCT assay.
- GDP  $\geq 126$  mg/dl (7,0 mmol/L) merupakan glukosa darah saat puasa, tidak ada kalori yang masuk minimal selama 8 jam.
- GD2PP  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/L) merupakan glukosa darah 2 jam *post prandial* (setelah makan). Tes harus dilakukan sesuai dengan prosedur dari *World Health Organization* (WHO) menggunakan glukosa yang kandungannya setara dengan 75 g TTGO (Tes Toleransi Glukosa Oral), yaitu glukosa anhidrat terlarut dalam air.
- Pada pasien dengan gejala klasik hiperglikemia atau hiperglikemia krisis, kadar glukosa darah acak  $\geq 200$  mg/dL (11.1 mmol/L).
- Pada keadaan tidak terdeteksinya *unequivocal* hiperglikemia, hasil tes harus dikonfirmasi dengan dilakukan tes ulang.

**Tabel 2.2: Test Glukosa dan interpretasinya (AACE, 2011)**

Test	Result	Diagnosis
Fasting plasma glucose, mg/dL	$\leq 99$	Normal
	100-125	Impaired fasting glucose
	$\geq 126$	Diabetes, confirmed by repeating the test on a different day
Glucose, mg/dL (oral glucose tolerance test, 2 hours after ingestion of 75-g glucose load)	$\leq 139$	Normal
	140-199	Impaired glucose tolerance
	$\geq 200$	Diabetes, confirmed by repeating the test on a different day
Hemoglobin A <sub>1c</sub> , % (as a screening test)	$\leq 5.4$	Normal
	5.5-6.4	High risk/prediabetes; requires screening by glucose criteria
	$\geq 6.5$	Diabetes, confirmed by repeating the test on a different day

## **2.1.5 Diabetes Mellitus Tipe 2**

### **2.1.5.1 Definisi dan Prevalensi**

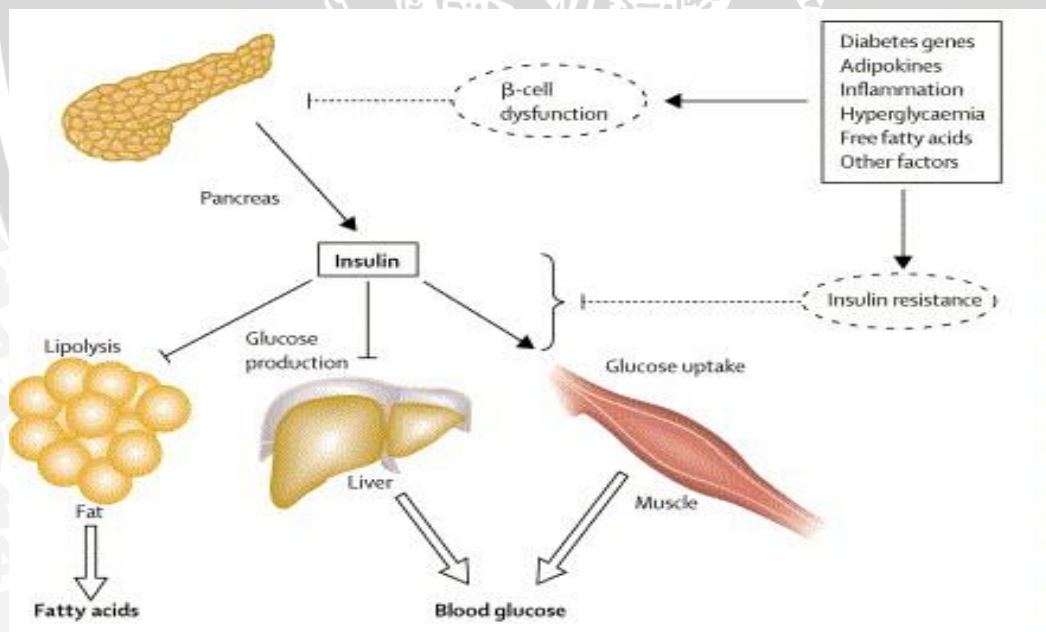
Diabetes mellitus tipe 2 merupakan defisiensi insulin relatif akibat dari resistensi insulin maupun defek sekresi insulin. Pada DM tipe 2 terjadi berbagai disfungsi yang ditandai dengan hiperglikemia karena kelainan kerja insulin atau sekresi insulin ataupun keduanya (ADA, 2011). Berbagai penelitian epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka insidensi dan prevalensi DM tipe 2 di berbagai penjuru dunia. WHO memprediksi adanya peningkatan jumlah penyandang diabetes yang cukup besar pada tahun-tahun mendatang. WHO memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Senada dengan WHO, International Diabetes Federation (IDF) pada tahun 2009, memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM dari 7,0 juta pada tahun 2009 menjadi 12,0 juta pada tahun 2030 (Perkeni, 2011).

Laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007 oleh Departemen Kesehatan, menunjukkan bahwa prevalensi DM di daerah urban Indonesia untuk usia di atas 15 tahun sebesar 5,7%. Prevalensi terkecil terdapat di Propinsi Papua sebesar 1,7%, dan terbesar di Propinsi Maluku Utara dan Kalimantan Barat yang mencapai 11,1%. Prevalensi toleransi glukosa terganggu (TGT), berkisar antara 4,0% di Propinsi Jambi sampai 21,8% di Propinsi Papua Barat (DepKes RI, 2011).

### **2.1.5.2 Patofisiologi DM tipe 2**

DM tipe 2 disebabkan karena dua hal, yaitu penurunan respons jaringan perifer terhadap insulin, yang dinamakan resistensi insulin dan kemampuan sel  $\beta$  pankreas untuk mensekresi insulin sebagai respons terhadap beban glukosa.

Konsentrasi insulin yang tinggi mengakibatkan reseptor insulin berupaya melakukan pengaturan sendiri (*self regulation*) dengan menurunkan jumlah reseptor atau *down regulation*. Proses ini membawa dampak pada penurunan respon reseptornya dan lebih lanjut mengakibatkan terjadinya resistensi insulin. Di lain pihak, kondisi hiperinsulinemia dapat mengakibatkan penurunan aktivasi kinase reseptor, translokasi *glucose transporter* dan aktivasi *glycogen synthetase*, yang juga mengakibatkan terjadinya resistensi insulin. Pada resistensi insulin, terjadi peningkatan produksi glukosa dan penurunan penggunaan glukosa sehingga mengakibatkan peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia). Pada tahap ini, sel  $\beta$  pankreas mengalami adaptasi diri sehingga responnya untuk mensekresi insulin menjadi kurang sensitif, dan pada akhirnya berpengaruh pada defisiensi insulin (ADA, 2011). Berikut adalah Gambar 2.1 patofisiologi DM tipe 2 :



**Gambar 2.1:** Patofisiologi Hiperglikemia (Stumvoll *et al.*, 2005)

### 2.1.6 Oral Anti Diabetes

Dalam pemilihan terapi oral anti diabetes (OAD) pada pasien dengan kondisi DM tipe 2, tujuan utama untuk mencegah terjadinya komplikasi jangka panjang harus dipertimbangkan, karena insulin memainkan peran penting dalam patogenesis DM tipe 2 dan sering mempengaruhi kerja dari kardiovaskular yang menimbulkan efek merugikan (Stumvoll *et al.*, 2005).

Berdasarkan cara kerjanya, oral anti diabetes dibagi menjadi lima golongan, yaitu (Perkeni, 2011):

- 1) Pemicu sekresi insulin (*insulin secretagogue*): sulfonilurea dan glinid
- 2) Peningkat sensitivitas terhadap insulin: metformin dan tiazolidindion
- 3) Penghambat glukoneogenesis (metformin)
- 4) Penghambat absorpsi glukosa: penghambat glukosidase alfa.
- 5) DPP-IV inhibitor

Metformin dan sulfonilurea merupakan OAD yang menjadi *first line* dan *second line* terapi DM tipe 2. Tidak jarang kedua jenis obat ini diberikan secara kombinasi karena mekanisme kedua obat yang berbeda (IDF, 2010). Metformin merupakan golongan biguanides yang mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis), di samping juga memperbaiki ambilan perifer. Metformin dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (serum kreatinin > 1,5 mg/dL) dan hati (Perkeni, 2011).

Glimepiride merupakan OAD generasi ketiga dari golongan sulfonilurea. Glimepiride memiliki aksi ganda yaitu sebagai *insulin secretagogue* dan insulin sensitizer. Pada tingkat sentral, glimepiride menstimulasi sekresi insulin oleh sel  $\beta$ , sedangkan di perifer meningkatkan GLUT-4 sehingga memperbaiki utilisasi glukosa di dalam darah. Glimepiride meningkatkan kadar adinopektin serum

serta menurunkan TNF  $\alpha$  yang merupakan kerjanya sebagai insulin sensitizer. Tidak seperti glibenklamid, glimepiride terbukti tidak menghambat mekanisme kardioprotektif. Kombinasi antara glimepiride (sulfonil urea) dan metformin (biguanide) akan memberi dampak perbaikan terhadap gangguan sensitivitas jaringan terhadap insulin dan defisiensi insulin. Khasiat keduanya akan menjadi semakin optimal dalam menekan hiperglikemia serta kelainan kardiovaskuler (Manaf, 2009).

## 2.2 Binahong (*Anredera cordifolia*)

### 2.2.1 Definisi dan Klasifikasi

Binahong (*Anredera cordifolia*) merupakan tanaman obat potensial yang dapat mengatasi berbagai jenis penyakit. Binahong berasal dari dataran Cina dengan nama asal *Dheng shan chi* (Karouw and Rindengan, 2009). Selain itu, binahong juga mempunyai nama lain seperti *Boussingaultia gracilis* Miers., *Boussingaultia cordifolia*, dan *Boussingaultia basselloides*. Di Spanyol tanaman ini disebut dengan *enredadera del mosquito*, *lamb's tails*, *mignonette vine*, *Parra de Madeira*; di United Kingdom dikenal sebagai filikafa, *Gulf madeiravine*, *heartleaf madeiravine*, dan *Madeira vine* (Sumartiningsih, 2011). Di Indonesia tanaman ini dikenal sebagai gendola yang sering digunakan sebagai gapura yang melingkar sebagai jalan taman. Namun tanaman ini belum banyak dikenal masyarakat (Karouw and Rindengan, 2009).

Klasifikasi tanaman binahong (*Anredera cordifolia*) adalah sebagai berikut (BPOM, 2008):

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Sub divisi	: Angiospermae



Kelas	: Dicotyledoneae
Bangsa	: Caryophyllales
Suku	: Basellaceae
Marga	: <i>Anredera</i>
Jenis	: <i>Anredera cordifolia</i> (Ten.) Steenis

### 2.2.2 Morfologi

Binahong merupakan tanaman menjalar dan bersifat perenial (berumur lama), panjang dapat mencapai lebih dari 6 meter, mempunyai batang berbentuk silindris, struktur lunak dan saling membelit. Binahong memiliki daun tunggal, bertangkai sangat pendek, tersusun berseling, berwarna hijau, bentuk jantung, panjang 5-10 cm, lebar 3-7 cm, helaian daun tipis lemas, ujung runcing, pangkal berlekuk, tepi rata, permukaan licin, bisa dimakan (BPOM, 2008). Struktur bunga majemuk berbentuk tandan, bertangkai panjang yang muncul di ketiak daun, mahkota berwarna krem keputih-putihan berjumlah lima helai tidak berlekatan, panjang helai mahkota 0,5-1 cm, berbau harum. Akar binahong berbentuk rimpang, berdaging lunak (Karouw and Rindengan, 2009). Gambar dari tanaman binahong (*Anredera cordifolia*) dapat dilihat dalam Gambar 2.2.



**Gambar 2.2** Tanaman Binahong (BPOM, 2008)

### 2.2.3 Manfaat Binahong

Binahong merupakan tanaman yang telah terkenal sebagai obat selama ratusan tahun di Negara Cina, Korea, dan Taiwan. Binahong dimanfaatkan sebagai sayuran yang dapat dijadikan makanan di Negara Taiwan dan Vietnam. Di negara Indonesia, khususnya di Jawa, binahong dipercaya sebagai tanaman yang mampu mengobati penyakit yang parah. Masyarakat Jawa mempercayai jika binahong dapat mengobati penyakit diabetes mellitus, hipertensi, wasir, tuberkulosis, rheumatik, asam urat, asma, dan penyembuh luka setelah khitan, selain itu juga dapat menyembuhkan diare, maag, bahkan kanker. Berbagai manfaat ini mungkin karena kandungan dari saponin yang terkandung di dalam binahong (Astuti *et al.*, 2011). Di Indonesia, masyarakat memanfaatkan binahong sebagai penyembuhan pembengkakan jantung, pembengkakan hati, kencing manis, kerusakan ginjal, dan radang usus besar dilakukan dengan cara merebus umbi binahong ditambah daun sirih dan temulawak dengan perbandingan 7:9:13 (Karouw and Rindengan, 2009).

### 2.2.4 Kandungan

Tanaman binahong mengandung saponin, alkaloid, polifenol, flavonoid dan monosakarida yang terdiri atas L-arabinosa, D-galaktosa, L-rhamnosa, dan D-glukosa. Dalam bentuk ekstrak etanol binahong terbukti mengandung alkaloid, flavonoid, tanin, dan saponin (Rahmawati *et al.*, 2012). Saponin ditemukan di akar dan juga daun pada tanaman binahong. Saponin yang terkandung pada binahong dapat digunakan sebagai agen *wound healing*. Kerjanya yaitu dengan menstimulasi formasi kolagen yang diperankan oleh protein. Selain itu juga berperan dalam perbaikan luka pasca operasi yang berfungsi sebagai anti bakteri, anti jamur, dan anti virus. Binahong mempunyai kandungan flavonoid yang cukup tinggi dan banyak terkandung di daun,

batang, umbi akar, dan bunga. Flavonoid ini berfungsi sebagai antibiotik yang memiliki efek sebagai anti mikroba dengan spektrum luas (Astuti *et al.*, 2011).

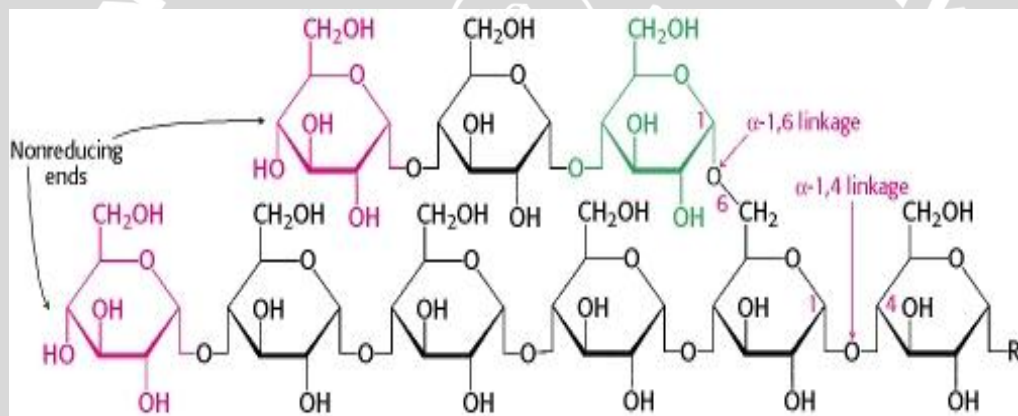
Pada daun binahong memiliki aktivitas antioksidan, asam askorbat, dan kandungan senyawa fenol yang tinggi. Senyawa ini dapat menghambat aktivitas bakteri baik Gram positif ataupun Gram negatif dan digunakan sebagai terapi pada *sexuality transmitted diseases* (STD). Pada daun juga mengandung asam oleanolik yang mengandung triterpenoid dan memiliki efek anti inflamasi sehingga dapat mengurangi rasa sakit pada luka bakar. Pada umbi akar binahong ditemukan kandungan protein yang disebut *ancordin* yang berfungsi sebagai agen imun stimulan yang menstimulasi formasi dari antibodi. Protein ini dapat menstimulasi nitrit oxide dimana dapat memperbaiki aliran darah yang membawa nutrisi ke setiap jaringan sel dan menstimulasi tubuh untuk memproduksi growth hormon dan memperbaiki jaringan yang rusak (Astuti *et al.*, 2011).

### 2.2.5 Binahong sebagai Anti Diabetes

Binahong telah dibuktikan mampu menurunkan kadar glukosa darah secara *in vivo*. Penelitian yang dilakukan oleh Wirasuasti *et al.* (2013) menyatakan bahwa ekstrak etanol binahong dengan dosis 1,8 gram/kgBB mampu menurunkan kadar glukosa darah post prandial pada tikus model diabetes yang diinduksi dengan sukrosa. Penurunan kadar glukosa post prandial tersebut merupakan efek dari kandungan saponin sebagai inhibitor enzim alfa glukosidase. Penelitian lain tentang efek antidiabetik binahong dilakukan oleh Sukandar *et al.* (2011) pada mencit model diabetes terinduksi aloksan. Dalam penelitian ini didapatkan hasil yang signifikan dalam penurunan kadar glukosa darah mencit dan perbaikan dari sel  $\beta$  pankreas dengan dosis ekstrak metanol binahong yang dipakai sebesar 50 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB.

### 2.3 Glikogen

Glikogen merupakan bentuk simpanan dari glukosa, memiliki cabang polimer dari residu glukosa yang dapat dipecah menjadi molekul glukosa ketika energi dibutuhkan (JM Berg *et al.*, 2002). Glikogen adalah gula (karbohidrat) yang banyak terdapat di hati dan otot (Styer, 2009). Dalam struktur glikogen yang ditunjukkan pada gambar 2.3 berikut ini, terdapat dua cabang di luar molekul glikogen, residu di *non-reducing ends* ditunjukkan dengan warna merah dan residu di saat *start branch* ditunjukkan warna hijau. Sisa dari molekul glikogen diwakili oleh -R (JM Berg *et al.*, 2002):



**Gambar 2.3** Struktur glikogen (JM Berg *et al.*, 2002).

Dua pusat utama dari penyimpanan glikogen ada di hati dan otot. Konsentrasi glikogen lebih tinggi pada hati daripada otot, namun lebih banyak glikogen yang tersimpan di dalam otot karena massanya yang lebih besar. Penyimpanan karbohidrat pada tubuh manusia normal asumsi berat badan 70 kg ialah sebagai berikut (Murray *et al.*, 2003) :

- Liver glycogen 4.0 % = 72 g (Liver weight = 1800 g)
- Muscle glycogen 0.7 % = 245 g (Muscle mass = 35 kg)
- Extracellular glucose 0.1 % = 10 g (total volume = 10 L)

Glikogen memiliki peran yang cukup penting dalam proses tubuh. Pengontrolan pemecahan glikogen dan pelepasan dari glukosa dapat meningkat pada saat waktu makan. Oleh karena itu, glikogen berperan untuk mempertahankan tingkat glukosa darah (Murray *et al.*, 2003).

Glikogen terdapat dalam sitosol sel dalam bentuk granula dengan diameter 10-40 nm. Di dalam hati, sintesis glikogen dan degradasinya diatur untuk mempertahankan tingkat glukosa darah yang dibutuhkan guna memenuhi kebutuhan organisme secara keseluruhan. Pada otot, proses ini diatur untuk memenuhi kebutuhan energi dari otot itu sendiri (JM Berg *et al.*, 2002).

Jaringan pertama yang dilewati melalui vena hepatika adalah hati. Di dalam hati, glukosa dioksidasi dalam jalur-jalur yang menghasilkan ATP untuk memenuhi kebutuhan energi segera sel-sel hati dan sisanya diubah menjadi glikogen dan triasilgliserol. Insulin meningkatkan penyerapan dan penggunaan glukosa sebagai bahan bakar, dan penyimpanannya sebagai glikogen serta triasilgliserol. Simpanan glikogen dalam hati bisa mencapai maksimum sekitar 200-300 gram setelah makan makanan yang mengandung karbohidrat. Sewaktu simpanan glikogen mulai penuh, glukosa akan mulai diubah oleh hati menjadi triasilgliserol (Marks *et al.*, 2000).

### 2.3.1 Glikogen Hati

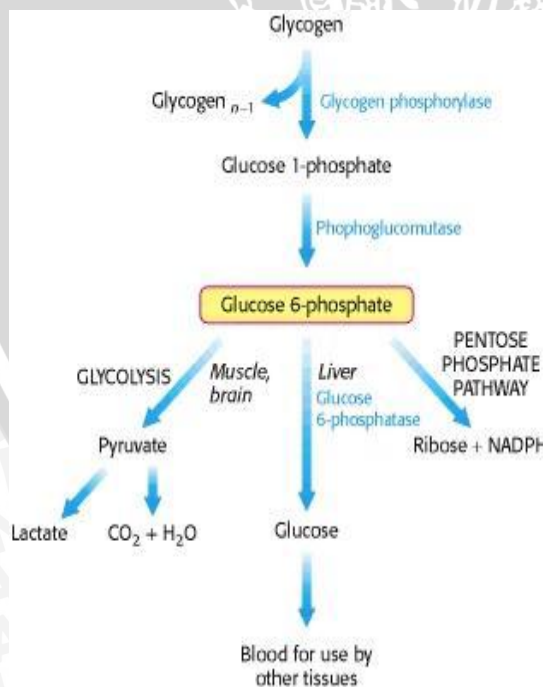
Glikogen hati disintesis apabila makan makanan mengandung karbohidrat saat kadar glukosa meningkat dan diuraikan saat kadar glukosa darah menurun. Sewaktu makan makanan mengandung karbohidrat, kadar gula darah segera meningkat, kadar insulin meningkat, dan kadar glukagon menurun. Ini menghambat penguraian glikogen dan merangsang sintesis glikogen. Simpanan segera gula darah sebagai glikogen membantu membawa kadar glukosa darah ke rentang normal bagi anak 80-90 mg/dl dan normal dewasa 80-100mg/dl (Murray *et al.*, 2003).

Setelah senggang waktu tertentu, kadar insulin akan menurun dan kadar glukagon meningkat, glikogen hati dengan cepat diuraikan menjadi glukosa, kemudian dibebaskan ke dalam darah. Sebagian glikogen hati diuraikan beberapa jam setelah makan. Oleh karena itu, simpanan glikogen hati merupakan bentuk simpanan glukosa yang mengalami pembentukan dan penguraian dengan cepat dan responsif terhadap perubahan kadar glukosa darah yang kecil dan cepat (Bell, 2001).

### 2.3.2 Degradasi Glikogen

Dua jalur yang berbeda dari sintesis glikogen dan pemecahan glikogen harus diregulasi dengan baik. Jika glikogen harus disintesis ataupun dipecah, tergantung dari banyak atau sedikitnya glukosa yang ada dalam organisme. Proses ini diatur oleh beberapa hormone seperti insulin, epinefrin, dan glucagon (JM Berg *et al.*, 2002).

Proses dari degradasi glikogen ditunjukkan pada gambar 2.4 berikut ini:



**Gambar 2.4** Proses degradasi Glikogen (JM Berg *et al.*, 2002)

Berdasarkan gambar di atas, proses degradasi glikogen terdiri dari tiga langkah: (1) pelepasan *glucose-1 phosphate* dari glikogen oleh *glycogen phosphorylase*, (2) remodelling substrat glikogen untuk medegradasi lebih lanjut, dan (3) konversi *glucose-1-phosphate* menjadi *glucose-6-phosphate* untuk metabolisme lebih lanjut. *Glucose-6-phosphate* yang dihasilkan dari degradasi glikogen akan mengalami 3 proses berbeda yaitu (JM Berg *et al.*, 2002):

1. Memasuki proses glikolisis, untuk dimetabolisme baik melalui proses aerobik maupun anaerobik, di dalam sel otot dan sel otak.
2. Dirubah menjadi glukosa didalam sel hati dan sel ginjal untuk dibawa ke peredaran darah dan digunakan untuk menghasilkan energi ke semua organ didalam tubuh.
3. Menghasilkan NADPH dan ribose melalui *pentose phosphate pathway*.

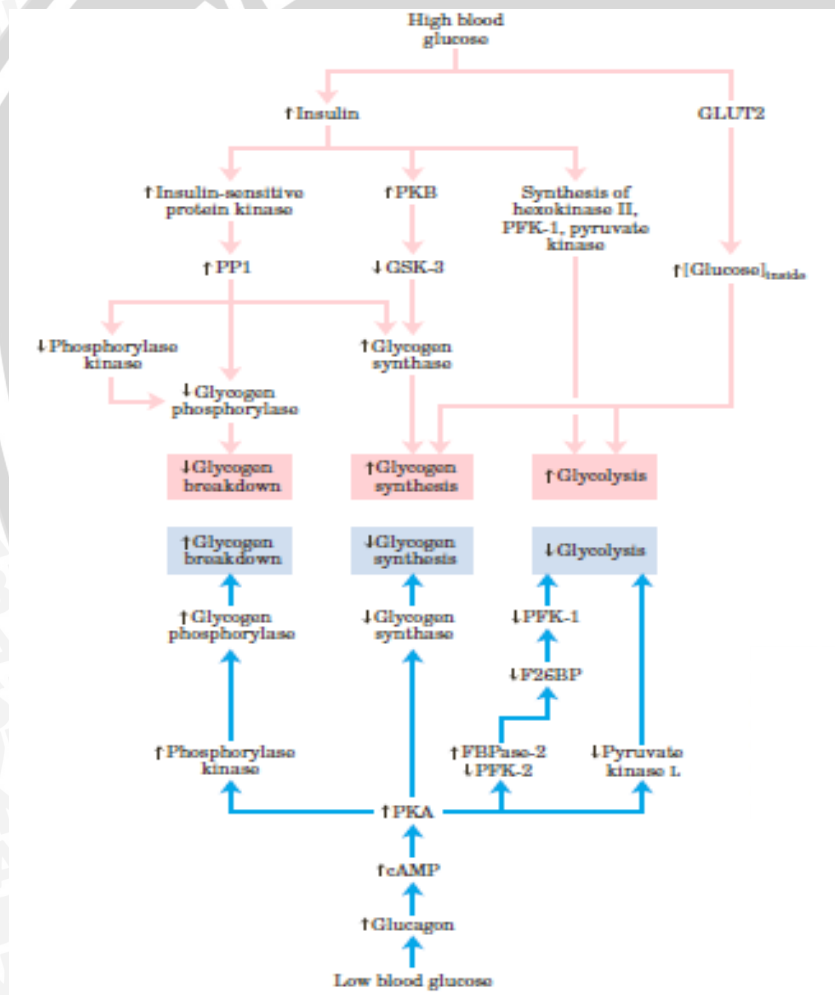
Di otot dan hati, unit glukosa di luar cabang glikogen memasuki proses glikolisis melalui tiga aksi enzim yaitu glikogen fosforilase, *glycogen debranching enzyme*, dan *phosphoglucomutase*. *Glucose-1-phosphate* produk akhir dalam reaksi fosforilase glikogen, dikonversi menjadi *glucose-6-phosphate* oleh *phosphoglucomutase*, dimana mengkatalis reaksi yang reversible (Nelson *et al.*, 2004):

#### **Glucose 1-phosphate $\rightleftharpoons$ glucose 6-phosphate**

*Glucose-6-phosphate* terbentuk dari glikogen di dalam otot yang dapat masuk dalam proses glikolisis, berfungsi sebagai sumber energi untuk otot berkontraksi. Pada hati, pemecahan glikogen memiliki tujuan yang berbeda yaitu untuk menghasilkan glukosa ke dalam darah ketika kadar glukosa darah menurun, seperti di saat antara waktu makan. Proses ini membutuhkan enzim *glucose-6-phosphatase* yang terdapat pada hati dan ginjal, tidak pada jaringan

lain. *Glucose-6-phosphate* yang terbentuk di sitosol akan dibawa ke dalam lumen retikulum endoplasmik oleh transporter yang spesifik (T1) dan dihidrolisis pada permukaan luminal oleh *glucose-6-phosphatase*. Hasilnya berupa p1 dan glukosa akan dibawa kembali ke dalam sitosol oleh dua transporter yang berbeda (T2 dan T3) dan glukosa dilepaskan dari hepatosit melalui transporter di plasma membran (GLUT 2) (Nelson *et al.*, 2004).

### 2.3.3 Regulasi Metabolisme Karbohidrat di Hepatosit



**Gambar 2.5** Regulasi metabolisme karbohidrat di hepar (Nelson *et al.*, 2004).

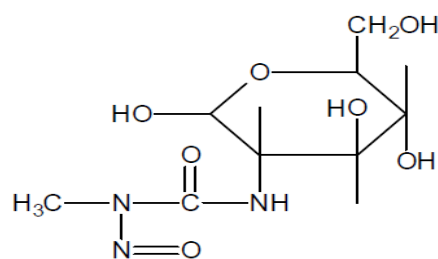


Pada saat diantara makan atau pada saat puasa, gula darah yang rendah memicu pelepasan glukagon, yang memicu aktivasi dari PKA (Gambar 2.6 berwarna biru). PKA akan memperantarai semua efek dari glukagon. Fosforilates dari fosforilase kinase akan aktif dan mengaktifkan *glycogen phosphorilase*, yang juga dipengaruhi oleh penurunan aktivase dari PP1 (*Protein Phospatase 1*). Fosforilase PFK-2/FBPase-2 akan menurun konsentrasinya sebagai regulator fruktosa 2,6-bisphosphate, dan memiliki efek dalam menginaktivasi enzim glikolitik PFK-1 dan mengaktifasi enzim gluconeogenik FBPase-1. Inaktivasi dari enzim glikolitik akan mempengaruhi hepar untuk menghasilkan *glucose-6-phosphate* melalui proses *glycogen breakdown* dan gluconeogenesis, sehingga menyebabkan penggunaan glukosa dalam proses glikolisis atau proses sintesis glikogen akan terhenti, dan memaksimalkan pelepasan glukosa ke dalam darah. Pelepasan glukosa ini dilakukan oleh hepar (Nelson *et al.*, 2004).

## 2.4. Streptozocin

### 2.4.1. Definisi

Streptozotocin (STZ) atau 2-deoxy-2-(3-(methyl-3-nitrosoareido)-D-glucopyranose) disintesis oleh *Streptomyces achromogenes* dan digunakan untuk menginduksi insulin dependen dan insulin non dependen diabetes mellitus (Szkudelski, 2001). Struktur kimia dari STZ adalah sebagai berikut:



**Gambar 2.6** Struktur Kimia Streptozotocin (Nugroho, 2006)

#### 2.4.2. Penggunaan

Streptozotocin memiliki efek pada sel  $\beta$  pankreas. Streptozotocin ini mengganggu *DNA Alkylating* dengan mekanisme menahan ekspresi dari transporter GLUT-2 yang ada pada sel  $\beta$  pankreas. Proses ini ditandai dengan perubahan pada insulin darah dan konsentrasi glukosa (Szkudelski, 2001).

Rentang dosis streptozotocin yang digunakan tidak sesempit rentang dosis alokan. Dosis yang sering digunakan pada tikus dewasa untuk menginduksi IDDM (*Insulin dependent Diabetes Mellitus*) antara 40–60 mg/kgBB yang diberikan secara intravena dosis tunggal (Szkudelski, 2001). Menurut penelitian Zhang (2008), streptozotocin banyak digunakan untuk menginduksi terjadinya diabetes mellitus tipe 1 atau diabetes mellitus tipe 2 pada hewan coba. Streptozotocin dosis tinggi menyebabkan gangguan yang berat pada sekresi insulin sehingga dapat menginduksi DM tipe 1, sedangkan pemberian streptozotocin dosis rendah yaitu 35 mg/kgBB, dapat menyebabkan gangguan ringan pada sekresi insulin sehingga terjadi kelelahan sel  $\beta$  pankreas dan digunakan menginduksi DM tipe 2.

#### 2.5. Diet Tinggi Lemak (High Fat Diet)

Diet tinggi lemak terdiri dari 32-60% kalori dari lemak. Pada perspektif nutrisi, makanan sejumlah 60 kcal persen lemak sudah dapat menginduksi obesitas pada tikus akibat kenaikan berat badan yang lebih cepat (Gadja, 2008).

Tipe dari lemak harus dipertimbangkan ketika memilih diet tinggi lemak untuk menginduksi hewan coba. Terdapat diet tinggi lemak yang mengandung lemak jenuh, seperti lemak babi, daging, dan minyak kelapa. Kandungan tersebut dapat menginduksi obesitas pada strain yang rentan. Asam lemak dapat mempengaruhi fenotipe melalui berbagai macam mekanisme seperti mempengaruhi ekspresi gen, produksi eicosanoid, dan fungsi reseptor membran (Gadja, 2008).

Komposisi diet tinggi lemak mengandung karbohidrat, protein (tepung terigu), lemak (kolesterol, minyak babi), air, dan asam kolat. Asam kolat merupakan *ionic detergent* yang digunakan untuk persiapan liposome dan isolasi lipid. Asam kolat ini larut dalam air, digunakan untuk lisis sel oleh *bile-acid*, persiapan liposom, isolasi dari membran protein dan lipid, mencegah terjadinya ikatan non-spesifik pada afinitas kromatografi, dan media sel kultur (Zhang, 2008).

Diet tinggi lemak sering digunakan untuk menginduksi hewan coba model diabetes mellitus tipe 2. Menurut Shridar *et al* (2008), diet tinggi lemak terbukti dapat menurunkan sensitivitas insulin yang ditandai dengan meningkatnya jumlah serum insulin. Pada penelitian Lian *et al* (2007) juga menyebutkan bahwa diet tinggi lemak dapat menginduksi resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin.

