

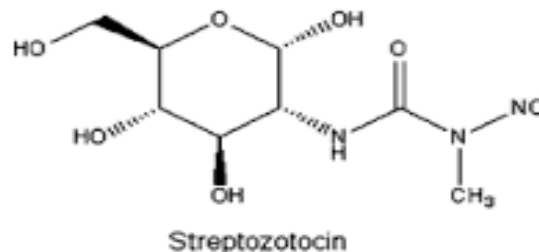
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Penginduksi Diabetes Melitus

2.1.1 Streptozotocin

Streptozotocin (STZ) merupakan salah satu analog nitrosurea yang termasuk bagian dari *N-methyl-N-nitrosurea* (Lenzen,2008). Penggunaan STZ dapat untuk DM tipe I maupun tipe II pada hewan uji karena efek toksik pada sel islet beta (punithavathi *et al.*, 2008; fadillioglu *et al.*,2008).



Gambar 2.1.1. Struktur streptozotocin (Lenzen,2008)

STZ dapat menimbulkan efek toksik dengan cara menembus sel β pankreas melalui transporter glukosa GLUT 2. Setelah menembus sel pankreas, terjadi alkilasi DNA melalui peningkatan aktivitas guanilil siklase dan pembentukan Cgmp oleh STZ melalui gugus nitrosurea yang mengakibatkan kerusakan pada sel β pankreas (Zskudelski,2001).

STZ selain itu mampu mengakibatkan pembentukan oksigen reaktif yang mempunyai peran tinggi dalam kerusakan sel β pankreas seperti peningkatan anion superoksida dan aktivitas xantin oksidasi dalam mitokondria. STZ dalam hal ini akan menghambat siklus krebs dan menurunkan konsumsi oksigen mitokondria mengakibatkan produksi ATP yang terbatas dan terjadinya pengurangan secara drastis nukleotida sel β pankreas yang akhirnya akan menghambat sekresi dan sintesis insulin (Zskudelski,2001).

2.1.2 Aloksan

Aloksan adalah suatu substrat yang secara struktural adalah derivat pirimidin sederhana. Aloksan diperkenalkan sebagai hidrasi aloksan pada larutan encer. Nama aloksan diperoleh dari penggabungan kata allantoin dan oksalurea (asam

oksalurik). Nama lain dari aloksan adalah 2,4,5,6-tetraoxydpiramid; 2,4,5,6-primidinetetron; 1,3-diazinan-2,4,5,6-tetron (IUPAC) dan asam Mesoxalylurea 5-oxobarbiturat. Rumus kimia aloksan adalah $C_4H_2N_2O_4$. Aloksan murni diperoleh dari oksidasi asam urat oleh asam nitrat. Aloksan adalah senyawa kimia tidak stabil dari senyawa hidrofilik. Waktu paruh aloksan pada pH 7,4 dan suhu 37 C adalah 1,5 menit.

Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada hewan percobaan. Pemberian aloksan adalah cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada hewan percobaan. Aloksan dapat diberikan secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan pada hewan percobaan. Aloksan dapat menyebabkan Diabetes Melitus tergantung insulin pada hewan tersebut (aloksan diabetes) dengan karakteristik mirip dengan Diabetes Melitus tipe I pada manusia. Aloksan bersifat toksik selektif terhadap sel beta pankreas yang memproduksi insulin karena terakulumasinya aloksan secara khusus melalui transporter glukosa yaitu GLUT2.

Tingginya konsentrasi aloksan tidak mempunyai pengaruh pada jaringan percobaan lainnya. Mekanisme aksi dalam menimbulkan kerusakan selektif sel beta pankreas belum diketahui dengan jelas. Efek diabetagoniknya bersifat antagonis terhadap glutathion yang bereaksi dengan gugus SH. Aloksan bereaksi dengan merusaksubstansi esensial di dalam sel beta pankreas sehingga menyebabkan berkurangnya granula-granula pembawa insulin di dalam sel beta pankreas. Aloksan meningkatkan pelepasan insulin dan protein dari sel beta pankreas tetapi tidak berpengaruh pada sekresi glukagon. Efek ini spesifik untuk sel beta pankreas sehingga aloksan dengan konsentrasi tinggi tidak berpengaruh terhadap jaringan lain. Aloksan mungkin mendesak efek diabetagonik oleh kerusakan membran sel beta dengan meningkatkan permeabilitas (Dean dan Matthew, 1972) mendemonstrasikan adanya depolarisasi membran sel beta pankreas dengan pemberian aloksan.

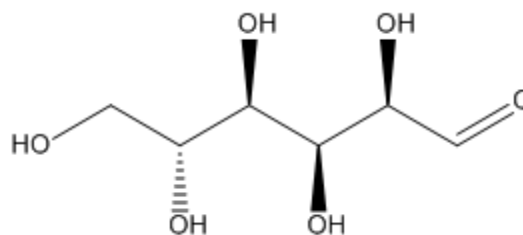
Aksi sitotoksik aloksan oleh radikal bebas. Aksi toksik aloksan pada beta diinsiasi oleh radikal bebas yang dibentuk oleh reaksi redoks. Aloksan dan produk reduksinya, asam dialurik, membentuk siklus redoks dengan formasi radikal superoksida. Radikal ini mengalami dismutasi menjadi hydrogen peroksida Radikal hidroksil dengan kereaktifan yang dibentuk oleh reaksi Fenton.

Aksi radikal bebas dengan rangsangan tinggi meningkatkan konsentrasi kalsium sitosol yang menyebabkan destruksi cepat sel beta.

Penelitian terhadap mekanisme kerja aloksan secara invitro menunjukkan bahwa aloksan menginduksi pengeluaran ion kalsium dari mitokondria yang mengakibatkan proses oksiasi sel terganggu. Keluarnya ion kalsium dari mitokondria mengakibatkan homoestasis yang merupakan awal dari matinya sel.

2.1.3. Glukosa

Glukosa adalah salah satu monosakarida sederhana yang mempunyai rumus molekul $C_6H_{12}O_6$. Kata glukosa diambil dari bahasa Yunani yaitu glukus ($\gamma\lambda\upsilon\kappa\acute{\upsilon}\varsigma$) yang berarti manis, karena memang nyata bahwa glukosa mempunyai rasa manis. Nama lain dari glukosa antara lain dekstrosa, D-glukosa, atau gula buah karena glukosa banyak terdapat pada buahbuahan. Glukosa merupakan suatu aldohexosa yang mempunyai sifat dapat memutar cahaya terpolarisasi ke arah kanan.



Gambar 2.1.3 Struktur Glukosa

Dalam biologi, glukosa memegang peran yang sangat penting, antara lain sebagai sumber energi dan intermediet metabolisme. Glukosa merupakan salah satu produk fotosintesis dan merupakan bahan bakar respirasi seluler. Glukosa berada dalam beberapa struktur yang dapat dibagi menjadi dua stereoisomer. Glukosa merupakan salah satu senyawa organik yang mempunyai banyak manfaat. Penggunaan glukosa dalam kehidupan sehari-hari adalah:

1. Sumber energi Glukosa merupakan suatu bahan bakar pada sebagian besar makhluk hidup. Penggunaan glukosa antara lain adalah sebagai respirasi aerobik, respirasi anaerobik, atau fermentasi. Glukosa adalah bahan bakar utama manusia. Melalui respirasi aerob, dalam satu gram glukosa mengandung sekitar 3,75 kkal (16 kilo Joule) energi. Pemecahan karbohidrat menghasilkan monosakarida dan disakarida, dengan hasil yang paling banyak adalah glukosa. Melalui glikolisis dan siklus asam sitrat, glukosa dioksidasi membentuk CO_2 dan

air, menghasilkan sumber energi dalam bentuk ATP. Glukosa merupakan sumber energi utama untuk otak. Kadar glukosa yang rendah akan mengakibatkan efek tertentu.

2. Analit dalam tes darah Glukosa merupakan analit yang diukur pada sampel darah. Darah manusia normal mengandung glukosa dalam jumlah atau konsentrasi tetap yaitu antara 70-100 mg tiap 100mL darah. Glukosa dalam darah dapat bertambah setelah memakan makanan berkarbohidrat. Namun 2 jam setelah itu, jumlah glukosa akan kembali pada keadaan semula. Pada penderita diabetes mellitus atau kencing manis, jumlah glukosa darah lebih besar dari 130 mg per 100 mL darah.

2.1.4 Obat-obat kortikosteroid

Obat golongan steroid terkenal dengan sebutan obat anti radang, karena obat jenis ini mempunyai efek yang sangat baik dalam mengatasi radang, apapun penyebab radangnya dan di manapun lokasinya. Beberapa penyakit peradangan yang kerap diobati dengan steroid adalah asma, radang rematik, radang usus, radang ginjal, radang mata, dll. Selain itu, obat ini juga digunakan pada penyakit gangguan sistem kekebalan tubuh, seperti berbagai jenis alergi, dan lupus.

Dengan sifatnya yang menurunkan sistem kekebalan, steroid juga dapat digunakan untuk pasien yang baru menjalani transplantasi organ tubuh. Untuk mencegah reaksi penolakan tubuh terhadap organ yang dicangkokkan. Obat ini bahkan digunakan juga pada pasien kanker, yaitu untuk mencegah mual dan muntah akibat kemoterapi. Juga pada terapi kanker itu sendiri, sebagai terapi pendukung kemoterapi. Steroid juga digunakan untuk ibu hamil yang memiliki resiko melahirkan prematur. Yaitu untuk mematangkan paru-paru janin, sehingga jika harus lahir prematur, paru-paru bayi sudah cukup kuat dan bekerja dengan baik. Obat ini bisa diperoleh dalam bentuk tablet untuk di minum, dihirup sebagai inhalasi maupun disuntikkan lewat pembuluh darah. Begitu banyaknya penggunaan steroid, sempat menjadi primadona dunia kedokteran pada saat awalnya. Keefektifannya dalam membantu penyembuhan beberapa macam penyakit membuat namanya kian melambung. Efek yang diberikan oleh obat ini sangat mengejutkan dan dramatis. Bahkan saking terkesannya, para pasien dan para penggiat dunia medis menyebutnya obat dewa. Namun seiring dengan

kegunaannya yang sakti, lambat laun orang mulai menemukan beberapa akibat buruk atau tenar disebut efek samping dari penggunaan jenis obat ini. Tidak tanggungtanggung jika digunakan dalam jangka waktu yang lama atau tidak dengan resep dokter, obat ini malah akan membawa pengonsumsi obat ke dalam kondisi kesehatan yang lebih runyam. Bahkan disinyalir steroid lah yang mengakibatkan beberapa penyakit justru timbul setelah rutin menggunakan obat ini. Tetapi dalam beberapa kasus, steroid merupakan satu-satunya pilihan obat terbaik, sehingga mau tidak mau harus digunakan. Contoh obat- obat kortikosteroid adalah : Dexametason, Metilprednisolon, Betametason.

2.2 Diabetes Melitus

Diabetes Melitus adalah penyakit yang ditandai dengan terjadinya hiperglikemia dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang dihubungkan dengan kekurangan secara absolut atau relatif dari kerja dan atau sekresi insulin. Gejala yang dikeluhkan pada penderita Diabetes Melitus yaitu polidipsia, poliuria, polifagia, penurunan berat badan, kesemutan (Restyana Noor Fatimah, 2015).

Data Riskesdas (2018) menunjukkan bahwa proporsi diabetes di Indonesia dari tahun 2013 – 2018 mengalami peningkatan. Proporsi diabetes melitus di Indonesia sebesar 6,3% umur berkisar 55-64 tahun, toleransi glukosa terganggu (TGT) sebesar 30,8% dan glukosa darah puasa (GDP) terganggu sebesar 26,3%. Proporsi penduduk di pedesaan yang menderita diabetes melitus hampir sama dengan penduduk di perkotaan. Menurut Konsensus Perkeni 2011 Prevalensi diabetes melitus meningkat dari 6,9%(2013) menjadi 8,5% (2018). Menurut Konsensus Perkeni 2018, pada tahun 2018 meningkat menjadi 10,9% (Riskesdas, 2018).

Jumlah orang dengan diabetes telah meningkat dari 108 juta pada 1980 menjadi 422 juta pada 2014. Prevalensi global diabetes di antara orang dewasa di atas 18 tahun telah meningkat dari 4,7% pada 1980 menjadi 8,5% pada 2014. Prevalensi diabetes telah meningkat lebih cepat di negara-negara berpenghasilan menengah dan rendah.

2.3 Jenis-Jenis Diabetes

Secara umum diabetes terbagi atas dua jenis, yakni diabetes tipe I dan diabetes tipe II. Berikut penjelasannya :

2.3.1 Diabetes Tipe I (insulin-dependent diabetes melitus/IDDM)

Diabetes tipe 1 biasanya terjadi pada seseorang yang usianya lebih muda. Pada kondisi seperti ini biasanya penderita memerlukan suntikan insulin ke tubuhnya. Satu dari sepuluh orang penderita diabetes mengalami diabetes jenis ini atau disebut diabetes ketergantungan insulin (Charles, 2010).

Diabetes tipe 1 dengan kekurangan produksi insulin dan memerlukan pemberian insulin setiap hari. Penyebab diabetes tipe 1 tidak diketahui dan tidak dapat dicegah dengan pengetahuan saat ini. Gejalanya meliputi ekskresi urin yang berlebihan (poliuria), haus (polidipsia), kelaparan konstan, penurunan berat badan, perubahan penglihatan, dan kelelahan. Gejala-gejala ini dapat terjadi secara tiba-tiba.

2.3.2 Diabetes Tipe II (non-insulin-dependent diabetes melitus/NIDDM)

Diabetes tipe 2 biasanya terjadi pada orang yang lanjut usia dan mereka hanya mengalami gejala yang ringan. Diabetes tipe 2 umumnya disebabkan oleh obesitas. Obesitas sangat berhubungan erat dengan kemampuan insulin dalam bekerja. Hal ini menjadi awal dari proses terjadinya diabetes tipe 2. Diabetes seperti ini umum ditemukan pada remaja dan anak-anak karena adanya peningkatan jumlah obesitas pada mereka. Perawatan diabetes jenis ini dapat dilakukan dengan pemberian obat dan diet, setelah beberapa tahun penderita diberikan suntik insulin (Charles, 2010).

2.4 Gejala umum diabetes melitus

Gejala klasik penyakit Diabetes Mellitus, dikenal dengan istilah *trio-P*, yaitu meliputi sebagai berikut:

a. *Poliuria* (banyak buar air kecil)

Banyaknya kencing ini disebabkan kadar gula dalam darah berlebihan, sehingga merangsang tubuh untuk berusaha mengeluarkannya melalui ginjal bersama air dari kencing. Gejala banyak kencing ini terutama menonjol pada waktu malam hari, yaitu saat kadar gula dalam darah tinggi.

b. *Polidipsi* (banyak minum)

Banyak minum merupakan akibat dari banyak kencing tersebut, maka secara otomatis akan timbul rasa haus/kering yang menyebabkan timbulnya keinginan untuk terus minum selama kadar gula dalam darah belum terkontrol baik.

c. *Polipagio* (banyak makan)

Merupakan gejala yang tidak menonjol. Terjadinya banyak makan ini disebabkan oleh berkurangnya cadangan gula dalam tubuh meskipun kadar gula dalam darah tinggi. Sehingga dengan demikian, tubuh berusaha untuk memperoleh tambahan cadangan gula dari makanan yang diterima (Lanywati Endang, 2001)

2.5 Penyebab diabetes mellitus

Penyebab diabetes mellitus adalah kurangnya produksi dan ketersediaan insulin dalam tubuh atau terjadinya gangguan fungsi insulin, yang sebenarnya jumlahnya cukup. Kekurangan insulin disebabkan terjadinya kerusakan sebagian kecil atau sebagian besar sel-sel beta pulau langerhans dalam kelenjar pankreas yang berfungsi menghasilkan insulin. Jika di runut lebih mendalam, ada beberapa faktor menyebabkan diabetes mellitus, yaitu sebagai berikut :

a. Genetik atau faktor keturunan

Para ahli kesehatan menyebutkan bahwa sebagian besar penderita diabetes mellitus memiliki riwayat keluarga penderita diabetes mellitus . penderita diabetes mellitus yang sudah dewasa, lebih dari 50% berasal dari keluarga yang menderita diabetes mellitus.

b. Virus dan Bakteri

Virus yang diduga menyebabkan diabetes mellitus adalah *rubela*, *mumps*, dan *human coxsackievirus B4*. Hasil penelitian menyebutkan bahwa virus dapat menyebabkan diabetes mellitus melalui mekanisme infeksi sitolitik pada sel beta yang mengakibatkan destruksi atau kerusakan sel. Selain itu, melalui reaksi otoimunitas yang menyebabkan hilangnya otoimun pada sel beta.

c. Bahan Toksik atau Beracun

Ada beberapa bahan toksik yang mampu merusak sel beta secara langsung, yakni alloxan, pyrinuron (rodentisida), dan streptozotocin (produk dari sejenis jamur). Bahan toksik lain berasal dari cassava atau singkongSingkong mengandung glikosida sianogenik yang dapat melepaskan sianida sehingga memberikan efek toksik terhadap jaringan tubuh. Penelitian menunjukkan bahwa sianida dapat menyebabkan kerusakan pankreas yang akhirnya akan menimbulkan gejala diabetes

mellitus jika disertai dengan kekurangan protein. Karenanya, protein dibutuhkan dalam proses detoksikasi sianida.

b. Nutrisi

Diabetes mellitus dikenal sebagai penyakit yang berhubungan dengan nutrisi, baik sebagai faktor penyebab maupun pengobatan. Nutrisi yang berlebihan (*overnutrition*) merupakan faktor resiko pertama yang diketahui menyebabkan diabetes mellitus. Semakin lama dan berat obesitas akibat nutrisi berlebihan, semakin besar kemungkinan terjangkitnya diabetes mellitus (Prapti Utami, 2003).

2.6 Diagnosis Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus dapat didiagnosis secara baik melalui pemeriksaan laboratorium dengan melakukan pemeriksaan darah. Kriteria diagnosis diabetes mellitus diambil dari keputusan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) yaitu berdasarkan kadar gula atau glukosa darah. Beberapa parameter yang dapat digunakan untuk mendiagnosis diabetes mellitus sebagai berikut:

- a. Seseorang dikatakan menderita diabetes mellitus jika kadar glukosa darah ketika puasa lebih dari 126 mg/dl.
- b. Seseorang dikatakan terganggu toleransi glukosanya jika kadar glukosa darah ketika puasa 110-125 mg/dl.
- c. Seseorang dikatakan normal atau tidak menderita diabetes mellitus jika kadar glukosa darah ketika puasa kurang dari 110 mg/dl (Prapti Utami, 2003).