

BAB 2
TINJAUAN PUSTAKA

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

Bab ini menjelaskan tentang beberapa konsep yang berhubungan dengan penelitian meliputi Diabetes Mellitus, latihan isometrik, mencing dan streptozotocin

2.1 Konsep Diabetes Mellitus

2.1.1 Epidemiologi Diabetes Mellitus

Prevalensi Diabetes Mellitus (DM) mengalami peningkatan pada negara berkembang. DM menyerang 5,9% populasi orang dewasa di dunia dan menyebabkan kurang lebih 5% kematian di dunia. Angka kejadian DM secara global diprediksi akan meningkat pada tahun 2030. Benua Asia dan Australia menduduki peringkat satu pada angka kejadian DM yaitu dengan jumlah 82,7 juta pada tahun 2000 diprediksi meningkat menjadi 190,5 juta pada tahun 2030. Kondisi epidemiologi DM secara global dapat dilihat pada gambar di bawah ini:



Source: Favallo AB, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition. <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Gambar 2.1 Prevalensi DM di dunia (Siegel & Narayan, 2008)

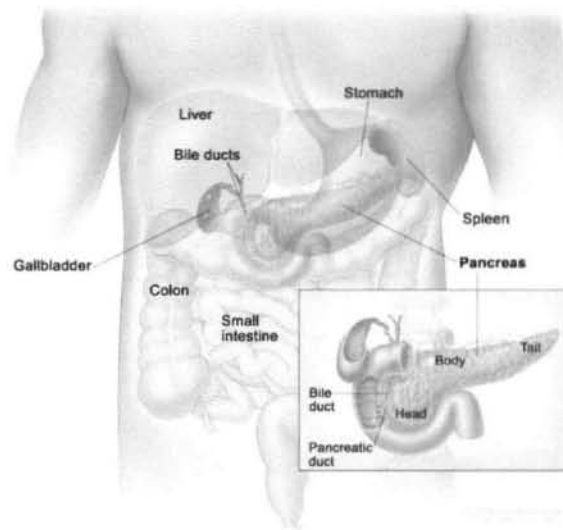
Berdasarkan hasil Riskesdas 2007 prevalensi nasional DM di Indonesia berdasarkan pemeriksaan gula darah pada penduduk usia >15 tahun diperkotaan 5,7%. Prevalensi nasional obesitas umum pada penduduk usia >15 tahun sebesar 10,3% prevalensi nasional obesitas sentral pada penduduk Usia >15 tahun sebesar 18,8 % Prevalensi kurang makan buah dan sayur sebesar 93,6%, prevalensi merokok setiap hari pada penduduk >10 tahun sebesar 23,7% dan prevalensi minum beralkohol dalam satu bulan terakhir adalah 4,6%. Disebutkan juga prevalensi kurang aktifitas fisik pada penduduk >10 tahun sebesar 48,2%. Proporsi penyebab kematian akibat DM pada kelompok usia 45-54 tertinggi berada di daerah kota yaitu 14,7%.

2.1.2 Anatomi dan fisiologi pankreas

Menurut Pearce (2009), pankreas adalah organ pipih yang terletak di belakang dan sedikit di bawah lambung di dalam abdomen. Pankreas terdiri dari 3 bagian yaitu

1. Kepala pankreas merupakan bagian yang lebar, terletak di sebelah kanan abdomen di dalam lekukan duodenum.
2. Badan pankreas merupakan bagian utama organ pankreas yang terletak di belakang lambung.
3. Ekor pankreas merupakan bagian yang berbentuk runcing dan menyentuh limfa.

Letak dan bagian dari pankreas dapat dilihat pada gambar di bawah ini:



Gambar 2.2 Letak dan bagian pancreas (Winslow, 2009)

Menurut Ganong (2008), pankreas terdiri dari atas dua jenis jaringan utama, yaitu

1. Asini yang berfungsi mensekresi getah pencernaan ke dalam duodenum.
2. Pulau langerhans.

Pulau langerhans adalah kumpulan sel berbentuk ovoid berukuran 76 x 175 μm . Pulau langerhans berfungsi mensekresikan insulin dan glukagon ke dalam darah. Manusia memiliki 1-2 juta pulau langerhans. Pulau-pulau tersebut tersebar diseleruh pankreas, namun lebih banyak ditemukan di kauda (ekor) daripada di kaput (kepala) dan korpus (badan) pankreas.

Menurut Ganong (2003) pulau Langerhans memiliki paling sedikit empat jenis sel yaitu sel alfa (sel A/ α), sel beta (sel B/ β), sel delta (Sel D/ δ) dan sel F.

Fungsi masing-masing sel menurut Ganong (2003) akan dijelaskan sebagai berikut

1) Sel alfa (Sel A/ α)

Sel alfa berfungsi mensekresi glukagon. Glukagon adalah suatu polipeptida yang mengandung 29 residu asam amino. Glukagon mempunyai sifat glikogenolitik, glukoneogenik, lipolitik dan ketogenik. Glukagon berikatan dengan reseptor di sel hati kemudian bekerja melalui glisetin (Gs) untuk mengaktifkan adenil siklase dan meningkatkan *AMP-cyclic* di intra sel. Hal ini menyebabkan pengaktifan fosforilase melalui *protein-kinase A* sehingga terjadi peningkatan pemecahan glikogen dan peningkatan glukosa plasma. Waktu paruh glukagon dalam sirkulasi adalah 5-10 menit.

2) Sel beta (Sel B/ β)

Sel beta berfungsi mensekresi insulin. Insulin adalah suatu polipeptida yang mengandung dua rantai asam amino yang dihubungkan oleh ikatan disulfida. Hormon insulin berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah dan secara fisiologi memiliki peranan yang berlawanan dengan glukosa. Insulin menurunkan kadar gula darah dengan beberapa cara. Insulin mempercepat transportasi glukosa dari darah ke dalam sel, khususnya serabut otot rangka glukosa masuk ke dalam sel tergantung dari keberadaan reseptor insulin yang ada di permukaan sel target.

3) Sel Delta (Sel D/ δ)

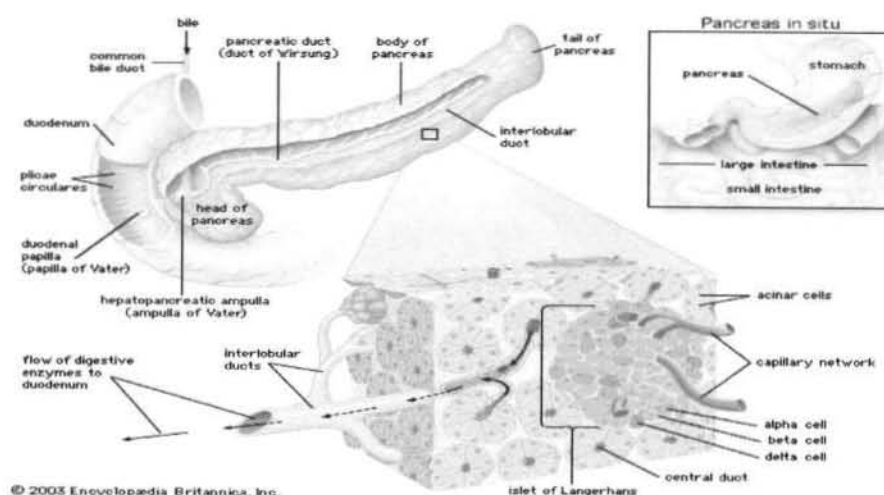
Sel Delta berfungsi mensekresi somatostatin. Somatostatin berperan untuk menghambat sekresi insulin, glukagon dan polipeptida pankreas. Sekresi

somatostatin meningkat karena rangsangan glukosa, asam amino (terutama arginin dan leusin) dan kolesistokinin-pankrezimin.

4) Sel F

Sel F berfungsi mensekresi polipeptida pankreas. Polipeptida pankreas adalah suatu polipeptida linear yang mengandung 36 residu asam amino. Sekresi polipeptida pankreas meningkat oleh makanan yang mengandung protein, puasa, olahraga dan hipoglikemi akut. Sekresinya menurun oleh somatostatin dan glukosa intravena.

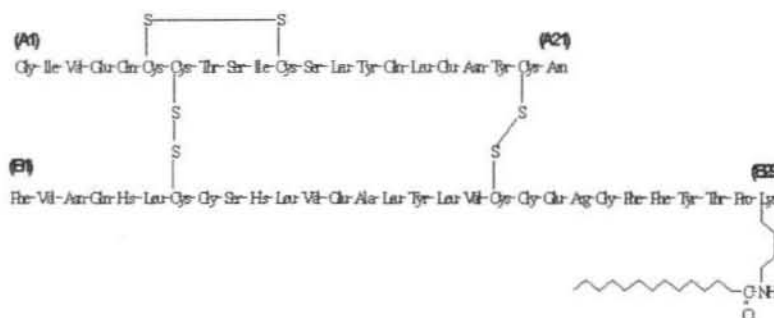
Sel-sel utama (Sel α , Sel β , Sel δ , dan Sel F) pada Pulau Langerhans pankreas dapat dilihat pada gambar di bawah ini:



Gambar 2.3 Sel-sel utama (Sel α , Sel β , Sel δ , dan Sel F) pada Pulau Langerhans pankreas (Britannica, 2003).

2.1.3 Mekanisme kerja insulin

Insulin merupakan protein kecil yang mempunyai berat molekul sebesar 5808. Insulin terdiri atas dua rantai asam amino yang satu sama yang lainnya dihubungkan oleh ikatan *sulfide* (Guyton & Hall, 2007). Struktur kimia insulin dapat dilihat pada gambar 2.4



Gambar 2.4 Struktur kimia insulin manusia (Guyton & Hall, 2007)

Menurut Sherwood (2011) insulin memiliki efek penting pada metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Hormon ini menurunkan kadar glukosa, asam lemak dan asam amino darah serta membantu penyimpanannya di dalam tubuh. Ketika molekul nutrien tersebut masuk ke dalam darah, insulin membantu proses penyerapannya ke dalam sel dan mengubahnya menjadi glikogen, trigliserida dan protein. Insulin memiliki empat efek yang menurunkan kadar glukosa darah dan membantu penyimpanan karbohidrat. Empat efek tersebut adalah sebagai berikut

1. Insulin mempermudah transport glukosa ke dalam sebagian besar sel tubuh.
2. Insulin merangsang glikogenesis, yaitu pembentukan glikogen dari glukosa di otot rangka dan hati.
3. Insulin menghambat glikogenolisis, yaitu penguraian glikogen menjadi glukosa.
4. Insulin menurunkan pengeluaran glukosa oleh hati dengan menghambat glukoneogenesis, yaitu pemecahan asam amino menjadi glukosa.

Menurut Sherwood (2011) pengontrol utama sekresi insulin adalah sistem umpan balik negatif langsung antara sel beta pankreas dan konsentrasi glukosa dalam darah. Peningkatan kadar glukosa darah seperti selama penyerapan

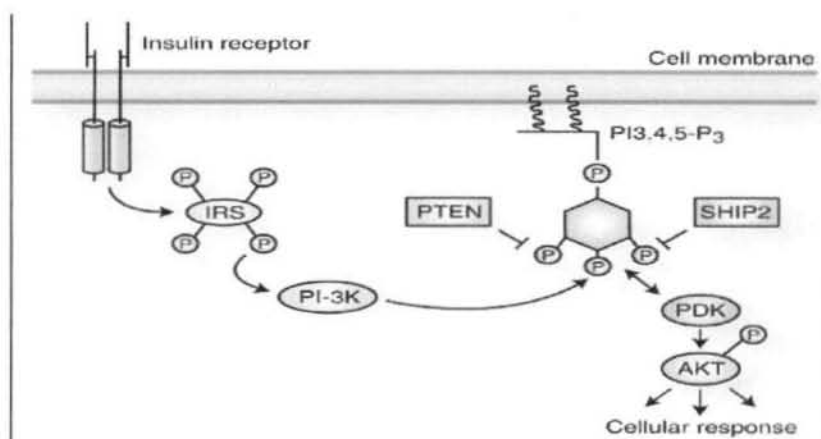
makanan, secara langsung merangsang sel beta untuk memproduksi dan mensekresi insulin sedangkan penurunan kadar glukosa darah di bawah normal misalnya sewaktu puasa, secara langsung menghambat sekresi insulin. Sistem umpan balik negatif sederhana ini dapat mempertahankan regulasi glukosa yang relatif konstan tanpa memerlukan bantuan kerja saraf atau hormon lain. Faktor lain yang mengatur sekresi insulin selain konsentrasi glukosa darah adalah

- 1) Peningkatan kadar asam amino darah misalnya setelah makan makanan tinggi protein, secara langsung merangsang sel beta untuk meningkatkan sekresi insulin. Melalui mekanisme umpan balik negatif, peningkatan insulin membantu asam amino masuk ke dalam sel sehingga kadar asam amino darah berkurang, sementara sintesis protein meningkat.
- 2) Hormon saluran cerna yang dikeluarkan sebagai respon terhadap makanan, khususnya *Glucose-Dependent insulinotropic Peptide* (GIP), merangsang pankreas mengeluarkan insulin disamping memiliki efek regulatorik langsung pada sistem pencernaan.

Sistem saraf otonom juga secara langsung mempengaruhi sekresi insulin. Pulau Langerhans memiliki banyak persarafan parasimpatis dan simpatis. Peningkatan aktifitas parasimpatik yang terjadi sebagai respon terhadap makanan di saluran cerna merangsang pengeluaran insulin. Sebaliknya, stimulasi simpatis dan peningkatan epinefrin yang menyertainya menghambat sekresi insulin

Insulin memulai kerjanya melalui berikatan dengan suatu protein reseptor membran dan mengaktifkan reseptor tersebut. Reseptor insulin merupakan suatu kombinasi empat subunit yang dihubungkan oleh ikatan disulfide yaitu dua subunit alfa (di luar membran) dan dua subunit beta (menembus membran dan

menonjol ke dalam sitoplasma sel). Insulin berikatan dengan subunit alfa di bagian luar sel, namun karena ikatan dengan subunit beta, bagian subunit beta yang menonjol ke dalam sel mengalami autofosforilasi yang mengaktifkan tirosin kinase setempat yang selanjutnya menimbulkan fosforilasi berbagai enzim intrasel lainnya termasuk *Insulin Receptor Substrate* (IRS). Berbagai tipe IRS diekspresikan di berbagai jaringan dengan hasil akhir untuk mengaktifkan beberapa enzim ini sambil menon-aktifkan enzim lain. Dengan cara demikian, insulin memimpin proses metabolisme intrasel untuk menghasilkan efek yang diinginkan terhadap metabolisme karbohidrat, lemak dan protein (Guyton & Hall, 2007). Gambar reseptor insulin dapat dilihat pada gambar dibawah ini:



Gambar 2.5 Reseptor insulin (Decker & Seltiel, 2005)

Glukosa darah dapat masuk ke dalam sel melalui proses difusi terfasilitasi. Insulin memfasilitasi masuknya glukosa ke dalam sel seperti pada otot, jaringan adiposa atau jaringan yang lain dengan cara peningkatan jumlah transporter glukosa (*GLUT*) pada membran sel. Transporter glukosa diperlukan untuk memfasilitasi ambilan glukosa darah masuk ke dalam sel, jaringan yang berlainan mempunyai komposisi transporter glukosa yang berlainan, berkaitan dengan karakteristik pengambilan glukosa dari jaringan tersebut (Ganong, 2008).

Perbedaan masing-masing transporter glukosa dapat dilihat pada tabel dibawah ini:

Tabel 2.1 Jenis transporter glukosa (GLUT) menurut Ganong (2008)

Transporter	Fungsi	$K_m(mM)^2$	Tempat ekskresi utama
Transpor aktif SGLT1 (kotransporter glukosa Na^+)	Transpor aktif sekunder glukosa	0,1-10	Usus halus, tubulus ginjal
Difusi fasilitasi GLUT-1	Ambilan glukosa basal	1-2	Plasenta, otak, sel darah merah, ginjal, kolon, banyak organ lain.
GLUT-2	Sensor glukosa sel β , membawa keluar sel epitel ginjal dan usus	12-20	Sel β pulau langerhans, hati, sel epitel usus halus, ginjal
GLUT-3	Ambilan glukosa basal	<1	Otak, plasenta, ginjal, banyak organ lain
GLUT-4	Ambilan glukosa yang dirangsang oleh insulin	5	Otot rangka dan jantung, jaringan adipose, jaringan lain
GLUT-5	Penyerapan makanan	1-2	Jejunum
GLUT-6	-	-	Pseudogen
GLUT-7	Transporter 6-fosfat retikulum endoplasma	-	Hati, jaringan lain

2.1.4 Patofisiologi Diabetes Mellitus

Pada penderita DM terjadi gangguan keseimbangan transportasi glukosa dalam sel akibatnya kadar glukosa dalam darah meningkat. Penyebab terjadinya peningkatan glukosa dalam darah yaitu pankreas tidak mampu lagi memproduksi insulin dan sel tidak memberi respon pada kerja insulin sebagai kunci untuk membuka pintu sel sehingga glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel (Tjandra, 2007).

Menurut Williams & Wilkins (2007) penyebab pasti terjadinya DM belum diketahui, namun ada beberapa faktor yang memperbesar kemungkinan terjadinya DM. Faktor-faktor tersebut meliputi

1. Orang tua atau saudara kandung memiliki DM

2. Obesitas
3. Usia lebih dari 45 tahun
4. Kelompok etnik tertentu seperti Amerika, kulit hitam, dan bangsa Latin
5. Riwayat DM selama kehamilan (diabetes gestasional) atau kelahiran bayi dengan berat lebih dari 4,1 kg
6. Tekanan darah tinggi
7. Kadar trigliserida tinggi
8. Kadar kolesterol tinggi

Patofisiologi diabetes melitus menurut Smeltzer & Bare (2002) yaitu

1. Diabetes Mellitus tipe 1

DM tipe 1 terjadi ketika pankreas tidak dapat atau kurang mampu memproduksi insulin sehingga terjadi kurangnya insulin atau tidak ada pada tubuh. Ketidakmampuan untuk menghasilkan insulin karena sel-sel pankreas telah dihancurkan oleh proses autoimun. Hal ini menyebabkan glukosa menjadi menumpuk di dalam peredaran darah karena tidak dapat diangkut ke dalam sel. Gejala yang timbul pada DM tipe 1 secara tiba-tiba dan dapat berkembang dengan cepat ke dalam suatu keadaan yang disebut dengan ketoasidosis diabetikum. Kadar gula di dalam darah tinggi tetapi karena sebagian besar sel tidak dapat menggunakan gula tanpa insulin, maka sel-sel ini mengambil energi dari sumber yang lain. Sel lemak dipecah dan menghasilkan keton, yang merupakan senyawa kimia beracun yang bisa menyebabkan darah menjadi asam (ketoasidosis). Gejala awal dari ketoasidosis diabetikum adalah rasa haus (polidipsi), berkemih yang berlebihan (poliuri), mual, muntah, lelah dan nyeri perut (terutama pada anak-anak). Pernafasan menjadi dalam dan cepat karena

tubuh berusaha untuk memperbaiki keasaman darah. Bau nafas penderita tercium seperti bau aseton. DM tipe 1 disebut juga *insulin-dependent diabetes* karena penderita sangat tergantung pada insulin.

2. Diabetes Mellitus tipe 2

DM tipe 2 ditandai dengan kelainan sekresi insulin dan kerja insulin. Pada awalnya tampak terdapat resistensi dari sel-sel sasaran terhadap kerja insulin. Insulin awalnya mengikat dirinya kepada reseptor-reseptor permukaan sel tertentu kemudian terjadi reaksi intraseluler yang menyebabkan mobilisasi pembawa GLUT 4 glukosa dan meningkatkan transport glukosa menembus membran sel. Pada penderita DM tipe 2 terdapat kelainan pengikatan insulin dengan reseptor. Kelainan ini dapat disebabkan oleh berkurangnya jumlah tempat reseptor membran sel yang selnya responsif terhadap insulin atau akibat ketidaknormalan reseptor insulin intrinsik. Akibatnya terjadi penggabungan abnormal antara kompleks reseptor insulin dengan sistem transport glukosa. Mekanisme yang menyebabkan resistensi insulin pada DM tipe 2 masih belum diketahui. Diduga faktor genetik ikut berperan. Selain itu ada faktor lain yang menyebabkan resistensi insulin pada DM tipe 2 yaitu usia, obesitas dan riwayat keluarga. Pada DM tipe 2 gejala yang dikeluhkan hampir tidak ada.

3. Diabetes gestasional

Diabetes gestasional terjadi hanya pada masa kehamilan. Keadaan ini disebabkan karena pembentukan hormon pada ibu hamil yang menyebabkan retensi insulin. Biasanya diabetes gestasional baru diketahui setelah kehamilan bulan keempat atau trisemester ketiga (tiga bulan terakhir kehamilan). Pada umumnya glukosa darah akan kembali normal paska persalinan.

2.1.5 Penegakan diagnosis Diabetes Mellitus

Menurut kriteria diagnostik Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) 2006, seseorang dikatakan menderita diabetes jika memiliki kadar gula darah puasa >126 mg/dl dan pada tes sewaktu >200 mg/dl. Kadar gula darah sepanjang hari bervariasi dimana akan meningkat setelah makan dan kembali normal dalam waktu 2 jam. Kadar gula darah yang normal pada pagi hari setelah berpuasa pada malam harinya adalah 70-110 mg/dl darah. Kadar gula darah biasanya kurang dari 120-140 mg/dl pada 2 jam setelah makan atau minum cairan yang mengandung gula maupun karbohidrat lainnya.

Tabel 2.2 Kadar glukosa darah sewaktu dan puasa sebagai patokan penyaring dan diagnosis DM

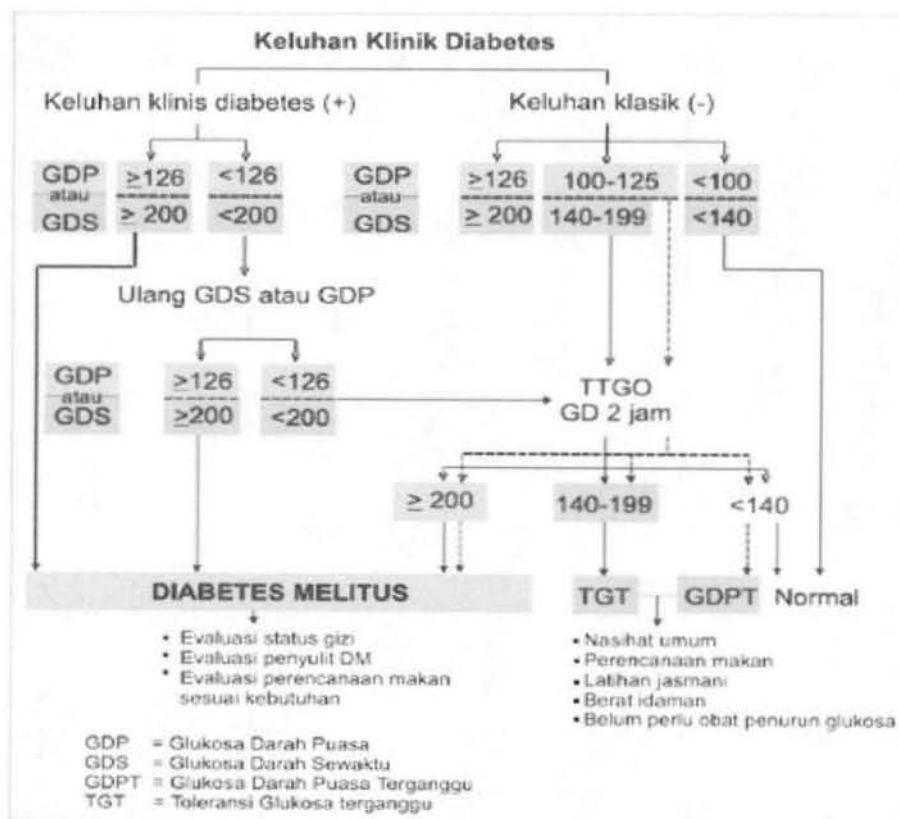
		Bukan DM	Belum Pasti DM	DM
Kadar Glukosa Darah sewaktu	Plasma Vena	<100	100–199	≥ 200
	Darah Kapiler	<90	90–199	≥ 200
Kadar Glukosa Darah Puasa	Plasma Vena	<100	100–125	≥ 126
	Darah Kapiler	<90	90–99	≥ 100

Sumber: PERKENI (2006)

Diagnosis klinis DM umumnya akan diperkirakan bila ada keluhan khas berupa poliuri, polidipsi, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Jika keluhan khas pemeriksaan glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl dan kadar glukosa puasa ≥ 126 mg/dl sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DM dengan menggunakan patokan diagnosis DM. Pada kelompok tanpa keluhan khas, hasil pemeriksaan glukosa darah abnormal tinggi (hiperglikemia) satu kali saja tidak cukup kuat untuk menegakkan diagnosis DM. Diperlukan konfirmasi atau pemastian lebih lanjut dengan mendapatkan kadar gula darah

sewaktu yang abnormal tinggi (≥ 200 mg/dl) pada hari lain, kadar glukosa puasa yang abnormal tinggi (≥ 126 mg/dl) atau dari hasil uji toleransi glukosa oral didapatkan kadar glukosa darah paska pembebanan ≥ 200 mg/dl (Muchid, 2005).

Langkah penegakan diagnosis Diabetes Mellitus menurut Soegondo (2009) dijelaskan dalam gambar di bawah ini:



Gambar 2.6 Langkah penegakan diagnosis Diabetes Mellitus (Soegondo, 2009).

2.1.6 Komplikasi Diabetes Mellitus

Komplikasi Diabetes Mellitus menurut Waspadji (2006) dapat dibagi menjadi dua kategori mayor yaitu

2.1.6.1 Komplikasi Akut

1. Hipoglikemia

Hipoglikemia adalah kadar glukosa darah di bawah harga normal. Kadar glukosa plasma puasa pada orang normal jarang melampaui 99 mg% (5,5

mmol/L), tetapi kadar <180 mg% (6 mmol/L) masih dianggap normal. Kadar glukosa plasma kira-kira 10 % lebih tinggi dibandingkan dengan kadar glukosa darah keseluruhan (*whole blood*) karena eritrosit mengandung kadar glukosa yang relatif lebih rendah.

2. Hiperglikemia

Hiperglikemia dapat terjadi karena meningkatnya asupan glukosa dan meningkatnya produksi glukosa hati. Glukosa yang berlebihan ini tidak akan termetabolisme habis secara normal melalui glikolisis, sebagian melalui perantara enzim aldose reduktase akan diubah menjadi sorbitol, yang selanjutnya akan tertumpuk dalam sel/jaringan tersebut dan menyebabkan kerusakan dan perubahan fungsi. Hiperglikemia terdiri dari

1) Ketoasidosis Diabetikum

Ketoasidosis Diabetikum adalah keadaan dekompensasi-kekacauan metabolik yang ditandai dengan trias hiperglikemia, asidosis dan ketosis terutama disebabkan oleh defisiensi insulin absolut atau relatif (Soewondo, 2006).

2) Koma Hiperosmolar Hiperglikemik Non Ketotik (KHHNK)

Sindrom KHHNK ditandai dengan hiperglikemia, hiperosmolar tanpa disertai adanya ketosis. Gejala klinis utama adalah dehidrasi berat, hiperglikemia berat dan sering kali disertai gangguan neurologis dengan atau tanpa adanya ketosis.

2.1.6.2 Komplikasi Kronik

1. Penyakit Makrovaskuler

Penyakit ini meliputi pembuluh darah besar, penyakit jantung koroner seperti cerebrovaskuler, penyakit pembuluh darah kapiler. Kewaspadaan untuk kemungkinan terjadinya penyakit pembuluh darah koroner harus ditingkatkan terutama untuk yang mereka yang mempunyai resiko tinggi terjadinya kelainan aterosklerosis seperti mereka yang mempunyai riwayat keluarga penyakit pembuluh darah koroner ataupun riwayat keluarga DM yang kuat.

2. Penyakit Mikrovaskuler

Penyakit ini meliputi pembuluh darah kecil, retinopati dan nefropati. Kelainan yang terjadi pada ginjal penyandang DM dimulai dengan adanya mikroalbuminuria dan kemudian berkembang menjadi proteinuria secara klinis, berlanjut dengan penurunan fungsi laju filtrasi glomerular dan berakhir dengan keadaan gagal ginjal yang memerlukan pengelolaan dengan pengobatan substitusi.

Berbagai kelainan akibat DM dapat terjadi pada retina, mulai dari retinopati diabetik nonproliferasif sampai perdarahan retina, kemudian juga ablasi retina dan lebih lanjut lagi dapat menyebabkan kebutaan. Diagnosa dini retinopati dapat diketahui melalui pemeriksaan retina secara rutin.

3. Neuropati saraf sensorik (berpengaruh pada ekstremitas) dan saraf otonom (berpengaruh pada gastrointestinal dan kardiovaskuler).

4. Ulkus/gangren

2.1.7 Manajemen Diabetes Mellitus

Manajemen Diabetes Mellitus mempunyai tujuan akhir untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas yang secara spesifik ditujukan untuk mencapai 2 target

utama yaitu menjaga kadar glukosa plasma berada dalam kisaran normal dan mencegah atau meminimalkan terjadinya komplikasi Diabetes Mellitus.

Modalitas pada terapi DM meliputi terapi farmakologis dan terapi non farmakologis. Terapi non farmakologis meliputi perubahan gaya hidup dengan pengaturan pola makan yang dikenal dengan perencanaan diet, meningkatkan aktivitas jasmani, edukasi dan kontrol mandiri glukosa darah dan urin. Sedangkan terapi farmakologis meliputi pemberian obat antidiabetes oral dan injeksi insulin. Menurut Smeltzer & Bare(2008) terdapat lima pilar dalam penatalaksanaan dan pengelolaan DM antara lain

1. Perencanaan diet

Salah satu komponen yang cukup penting adalah penatalaksanaan diet, yang diarahkan untuk mempertahankan kadar glukosa darah agar tetap terkontrol dan dipertahankan mendekati normal, mencapai dan mempertahankan kadar lipid serum normal, memberi cukup energi untuk mempertahankan atau mencapai berat badan normal, menangani atau menghindari komplikasi akut pasien dan meningkatkan derajat kesehatan secara keseluruhan melalui gizi yang optimal (Almatsier, 2005). Menurut Smeltzer & Bare (2008) bahan makanan yang dilarang, dibatasi atau dihindari untuk diet DM sebagai berikut

- 1) Mengandung banyak gula sederhana seperti gula pasir, gula jawa, sirup, jeli, buah-buahan yang diawetkan dengan gula, susu kental manis, minuman ringan dalam botol, es krim, kue-kue manis, dodol, *cake* dan tarcis.
- 2) Mengandung banyak lemak seperti *cake*, makanan siap saji (*fast food*) dan goreng-gorengan.

- 3) Mengandung banyak natrium seperti ikan asin, telur asin dan makanan yang diawetkan.
- 4) Buah-buahan yang manis atau disebut buah-buahan golongan A, misalnya sawo, mangga, jeruk, rambutan, durian dan anggur (Tjokoprawiro, 2011)

Jumlah kalori disesuaikan dengan pertumbuhan, status gizi, umur, stres akut dan kegiatan jasmani untuk mencapai dan mempertahankan berat idaman.

Penentuan status gizi, dipakai *Body Mass Index* (BMI):

$$\text{BMI} = \text{IMT} = \frac{\text{BB (kg)}}{\text{TB}^2}$$

Keterangan:

BMI = *Body Mass Index*

IMT = Indeks massa tubuh

BB = Berat badan

TB = Tinggi badan (dalam meter)

2. Aktifitas fisik

Latihan fisik merupakan komponen penting dalam penatalaksanaan DM. Latihan ringan dengan teratur dapat memperbaiki metabolisme (glukosa, asam lemak dan bahan keton), menurunkan kebutuhan insulin dan dapat merangsang sintesis glikogen. Latihan fisik juga dapat meningkatkan kepekaan insulin pada jaringan perifer (meningkatkan *glucose uptake*) sehingga dosis insulin dapat diturunkan dalam waktu latihan. Kepekaan insulin tersebut akan meningkat terutama bila latihan fisik dilakukan satu setengah jam setelah makan. Latihan

fisik yang dapat dilakukan antara lain *jogging*, berlari, renang dan bersepeda (Smetlzer & Bare, 2008).

3. Pemantauan glukosa darah

Pemantauan glukosa darah dengan baik dapat menunda atau meminimalisir terjadinya komplikasi akut diabetes, hipoglikemia, hiperglikemia dan berperan dalam mengurangi komplikasi kronis karena kadar glukosa darah selalu diupayakan dalam kondisi normal. Kontrol glukosa darah secara teratur tanpa menunggu timbulnya komplikasi.

4. Terapi medis

Penatalaksanaan farmakologis (medis) yaitu penatalaksanaan DM dengan menggunakan obat hipoglikemik oral (OHO). Obat penurun glukosa darah diperlukan jika kadar glukosa darah tidak bisa dikontrol dengan penatalaksanaan nonfarmakologis. Pemakaiannya bertahap mulai dari obat yang diminum hingga penggunaan insulin. Pada penderita DM tipe 2, defek terletak pada fungsi insulin bukan pada jumlah insulin. Penggunaan insulin biasanya dilakukan setelah efek yang diinginkan tidak dapat dicapai dengan menggunakan obat yang diminum.

5. Pendidikan kesehatan

Pendidikan kesehatan untuk DM adalah pendidikan dan pelatihan mengenai pengetahuan dan keterampilan bagi penderita DM yang bertujuan menunjang perubahan perilaku untuk meningkatkan pemahaman DM akan penyakitnya yang merupakan hal penting untuk mencapai keadaan sehat secara optimal dan penyesuaian keadaan psikologis serta kualitas hidup yang lebih baik.

2.2 Konsep Latihan Isometrik

2.2.1 Konsep latihan

Latihan adalah proses sistematis dari kerja fisik yang dilakukan secara berulang-ulang dengan menambah jumlah beban pekerjaannya. Latihan fisik sebaiknya dilakukan sesuai dengan kemampuan tubuh dalam menanggapi stress yang diberikan, bila tubuh diberi beban latihan yang terlalu ringan maka tidak akan terjadi proses adaptasi. Demikian juga jika diberikan beban latihan yang terlalu berat, tubuh tidak mampu mengimbangi sehingga akan menyebabkan terganggunya proses homeostasis pada sistem tubuh dan dapat menimbulkan kerusakan. Setiap latihan fisik atau latihan akan menimbulkan respon atau tanggapan dari organ-organ tubuh terhadap dosis atau beban latihan yang diberikan, hal ini merupakan hal penyesuaian diri dalam rangka menjaga keseimbangan lingkungan yang stabil atau bisa disebut dengan homeostasis (Sugiharto, 2000)

Ketika tubuh melakukan latihan fisik yang merupakan salah satu bentuk *stressor* fisik dapat menyebabkan gangguan homeostatis, maka tubuh akan memberi tanggapan berupa mekanisme umpan balik negatif (Sugiharto, 2000). Tanggapan tersebut berupa:

1. Respons 'jawaban sewaktu' adalah perubahan fungsi organ tubuh yang sifatnya sementara dan berlangsung tiba-tiba, sebagai akibat dari aktivitas fisik. Perubahan fungsi ini akan hilang dengan segera dan kembali normal setelah aktivitas dihentikan.
2. Adaptasi 'jawaban lambat' adalah perubahan struktur atau fungsi organ-organ tubuh yang sifatnya lebih menetap karena latihan fisik yang dilakukan dengan

teratur dalam periode waktu tertentu. Reaksi adaptasi hanya akan timbul apabila beban latihan yang diberikan intensitasnya cukup memadai dan berlangsung cukup lama.

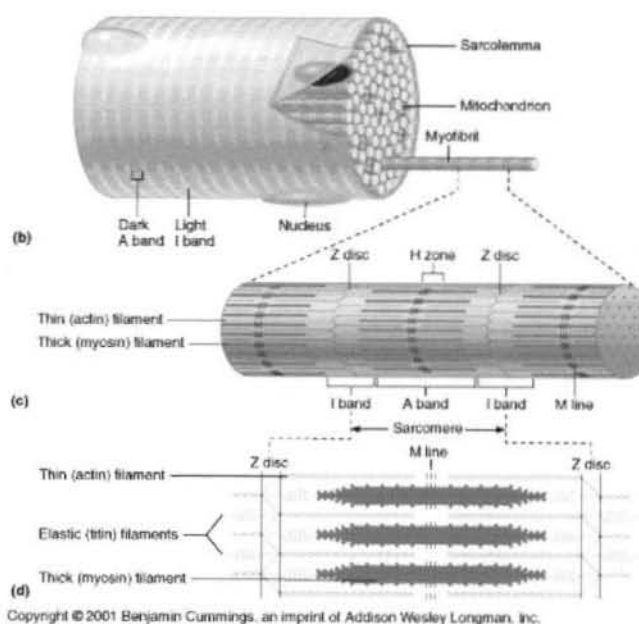
Ada dua istilah latihan yang kita kenal yaitu *acute exercise* (latihan yang bersifat akut) dan *chronic exercise* (latihan yang bersifat kronik). *Acute exercise* adalah latihan yang dilakukan hanya sekali saja atau disebut juga dengan *exercise*, sedangkan *chronic exercise* adalah latihan yang dilakukan berulang-ulang sampai beberapa hari atau sampai beberapa bulan (*training*) (Harsono di dalam McArdle, 2001). Hal penting yang perlu diperhatikan ialah dengan melakukan *training* akan terjadi perubahan penting di dalam tubuh sedangkan dengan melakukan *exercise* perubahan yang terjadi kurang penting. Perubahan yang terjadi pada waktu seseorang melakukan *exercise* disebut dengan respon. Sedangkan perubahan yang terjadi karena *training* disebut adaptasi (Supriadi, 2000).

2.2.2 Mekanisme kontraksi otot rangka

1. Fisiologi dan anatomi otot rangka

Setiap otot rangka tersusun dari banyak sel otot yang disebut serat-serat otot. Sebuah otot dapat memiliki beberapa ratus atau ribuan serat. Otot rangka juga disebut otot serat lintang karena adanya garis-garis lintang yang dapat dilihat di seluruh otot melalui mikroskop cahaya. Garis-garis lintang tersebut adalah subunit dari masing-masing serat otot myofibril. Sebuah sel otot dibentuk dari banyak myofibril. Myofibril terdiri dari subunit yang lebih kecil. Miofilamen adalah unit fungsional sel otot. Unit ini terdiri dari protein-protein kontraktile yang tebal dan tipis, yang berkelompok bersama ke dalam suatu pola berulang yang disebut sarkomer. Setiap sarkomer mengandung filament tebal dan tipis. Filament

tebal terletak di daerah sentral sarkomer dan terdiri dari beberapa ratus salinan protein kontraktile myosin. Filament tipis melekat ke bagian tepi sarkomer. Filament tipis terdiri dari protein tropomiosin, troponin dan aktin. Daerah sarkomer dimana hanya terdapat filament tebal disebut zona H. Daerah di mana hanya ada filament tipis disebut zona I. Pita A adalah tempat filament tipis dan tebal saling tumpang tindih. Garis Z adalah tepi sarkomer tempat aktin melekat. Setiap sarkomer terentang dari satu garis Z ke garis Z lainnya (Corwin, 2001). Struktur otot rangka dapat dilihat pada gambar di bawah ini:



Gambar 2.7 Struktur otot rangka (Cummings, 2001)

Setiap molekul myosin terdiri dari enam rantai, dua rantai berat berpilin bersama untuk membentuk sebuah ekor panjang dengan dua kepala globular dan empat rantai ringan bergabung, pada setiap dua rantai membentuk satu kepala dengan sebuah kepala myosin, kepala-kepala tersebut membentuk tonjolan kecil yang terbentang dari filament miosi. Tonjolan-tonjolan tersebut disebut jembatan silang (*cross bridges*).

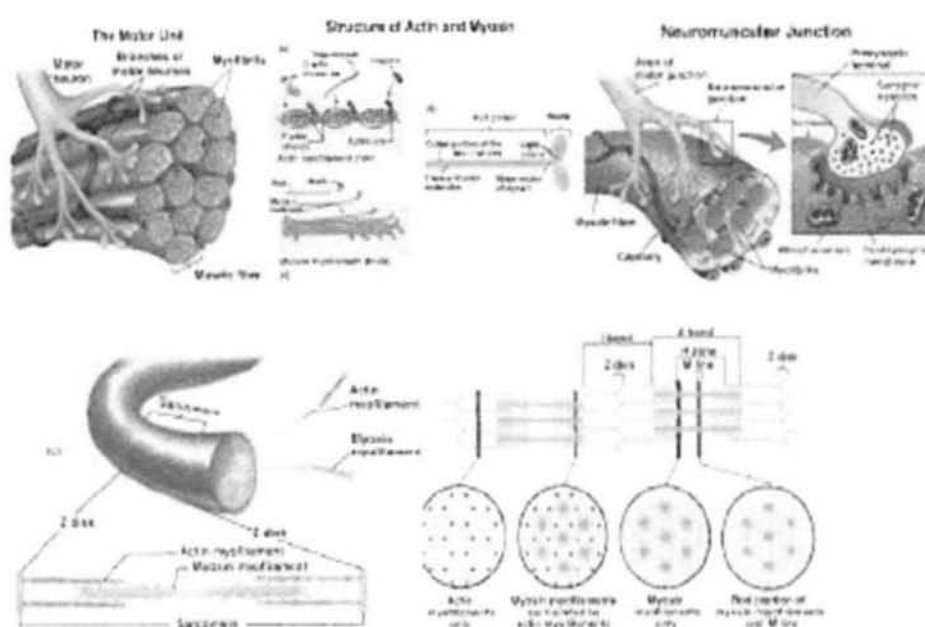
2. Proses kontraksi otot rangka

Menurut Powers & Howleys (2007) proses kontraksi otot merupakan penggabungan proses eksitasi dan kontraksi (*excitation-contraction coupling*). Pada proses eksitasi terdapat dua proses yang terjadi yaitu yang pertama dimulai dari aksi potensial yang menjalar pada saraf motorik menyebabkan pengeluaran asetilkolin pada celah sinaps menuju ke sambungan saraf-otot (*neuro-muscular junction*). Proses kedua, reseptor yang terdapat pada motor *end-plate* mengikat asetilkolin dan menghasilkan potensial pada *end-plate* yang kemudian menyebabkan depolarisasi yang diteruskan ke dalam tubulus transversal menuju serabut otot. kemudian depolarisasi ini menyebabkan keluarnya kalsium dari retikulum sarkoplasmik.

Menurut Powers & Howley (2007) proses kontraksi yang terdiri dari 5 tahap. Pertama, dalam keadaan istirahat jembatan persilangan miosin terikat lemah pada aktin selanjutnya, ketika terjadi depolarisasi sampai pada retikulum sarkoplasmik, kalsium (Ca^{2+}) dikeluarkan ke dalam sarkoplasma. Ca^{2+} terikat pada troponin dan ikatan ini menggeser posisi tropomiosin yang menutupi *aktif side* pada aktin, sehingga menyebabkan ikatan yang kuat pada jembatan persilangan (*cross-bridge*) dengan aktif side pada aktin. Tahap ketiga, *fosfat inorganic* dikeluarkan dari jembatan persilangan miosin dan memberi energi jembatan persilangan miosin untuk menarik molekul aktin. Pada tahap keempat, gerakan jembatan persilangan menjadi lengkap dengan keluarnya *Adenosine Diphosphate* (ADP) dari jembatan persilangan miosin. Pada tahap kontraksi ini ikatan antara jembatan persilangan miosin dan *aktif side* aktin adalah yang paling kuat. Pada tahap kelima, jembatan persilangan mengikat *Adenosine Triphosphate* (ATP)

sehingga menyebabkan ikatan antara jembatan persilangan miosin menjadi lemah. Dalam keadaan ikatan yang lemah ini, ATP dipecah menjadi ADP, fosfat dan energi yang digunakan sebagai jembatan persilangan miosin. Siklus kontraksi ini dapat terjadi terus-menerus dan berulang-ulang. Selama Ca^{2+} dan ATP masih tersedia. Siklus kontraksi ini akan berhenti, ketika aksi potensial berhenti dan Ca^{2+} dalam sarkoplasma masuk kembali ke dalam retikulum sarkoplasmik.

Kontraksi otot secara umum dapat dilihat pada gambar dibawah ini:



Gambar 2.8 Kontraksi otot rangka (Hardjono, 2010)

2.2.3 Kontraksi isometrik

Isometrik berasal dari kata *iso*=sama dan *metric*=ukuran. Latihan isometrik adalah latihan yang menyebabkan kontraksi otot dimana tidak terjadi perubahan panjang otot dengan beban dapat berubah-ubah. Isometrik juga sering disebut statik kontraksi yaitu kontraksi otot dimana sendi dalam keadaan statis (Marieb, 2007). Menurut Powers & Howley (2007) pada latihan isometrik terjadi peningkatan tegangan otot, tetapi tidak terjadi gerakan pada sendi. Latihan

isometrik ini lebih mengutamakan peningkatan otot dibandingkan gerakan (Fox, 1993).

Pada kontraksi isometrik, jembatan persilangan (*cross bridges*) membangkitkan kekuatan tetapi tidak menggerakkan filament sehingga tidak merubah pola ikatan kepala myosin kepada aktin pada keadaan istirahat (Marieb, 2007). Pada kontraksi isometrik terjadi peningkatan ikatan antara kepala myosin terhadap *active side* tetapi hanya terjadi sedikit gerakan kepala myosin untuk menarik aktin.

Kontraksi isometrik menimbulkan tenaga dengan cara peningkatan tegangan intramuskular tanpa disertai perubahan panjang eksternal otot. Kontraksi otot melibatkan unsur kontraktile, tetapi karena otot mempunyai unsur elastis dan kenyal dalam rangkaian mekanisme kontraktile maka mungkin kontraksi timbul tanpa suatu penurunan yang berarti. Kontraksi isometrik tidak memerlukan pergeseran banyak miofibril satu sama lainnya (Ganong, 2008).

Kontraksi isometrik timbul pada dua keadaan yang berbeda. Pertama, suatu kondisi dimana terjadi kontraksi otot antagonis pada setiap otot dengan tegangan yang sama dengan begitu terjadi keseimbangan. Kedua, otot menahan dengan kontraksi parsial atau melawan kekuatan dari luar, seperti menahan gravitasi sebagai contoh adalah ketika membawa baki tempat air (Luttgens, 1997). Latihan isometrik sangat diperlukan untuk memperkuat otot-otot. Latihan isometrik juga berguna pada tahap akut ketika mobilisasi pada trauma jaringan. Latihan isometrik dapat secara signifikan untuk kekuatan (Frontera, 2007).

Latihan isometrik dapat dilihat pada gambar dibawah ini:



Gambar 2.9 Latihan isometrik (Maria, 2011)

2.2.4 Pengaruh latihan isometrik terhadap kadar glukosa darah

Pada latihan isometrik terjadi suatu kontraksi yang akan menyebabkan retikulum sarkoplasma (SR) melepaskan sejumlah ion kalsium (Ca^{2+}) di sitosol. Ca^{2+} di sitosol akan mengaktifkan enzim *Calmodulin Dependent Protein Kinase* (CaMK II) yang akan mentranslokasi GLUT-4 (Guyton & Hall, 2007). Pada latihan isometrik juga terjadi peningkatan pemakaian energi selama kontraksi. sehingga terjadi penurunan *Adenosine Triphosphate* (ATP). ATP akan dipecah menjadi *cyclic Adenosine Monophosphate* (cAMP) oleh enzim *Adenosine Monophosphate Kinase* (AMPK). CaMK II dan AMPK memiliki fungsi yang sama yaitu mentranslokasi GLUT-4 yang berfungsi memfasilitasi ambilan glukosa masuk ke dalam sel sehingga terjadi penurunan glukosa darah (Rose, 2005).

2.3 Mencit



Gambar 2.10 Mencit (Noviana, 2012)

Mencit termasuk dalam genus *Mus*, *subfamily Murinae*, *family Muridae*, *order Rodentia*. Berbeda dengan hewan-hewan lainnya, mencit tidak memiliki kelenjar keringat. Pada umur 4 minggu berat badannya mencapai 18-20 gram. Jantung terdiri dari 4 ruang dengan dinding atrium yang tipis dan dinding ventrikel yang lebih tebal. Peningkatan temperatur tubuh tidak mempengaruhi tekanan darah, sedangkan frekuensi jantung, *cardiac output* berkaitan dengan ukuran tubuhnya. Hewan ini memiliki karakter yang lebih aktif pada malam hari daripada siang hari. Traktus respiratorius terdiri dari 3 bagian yaitu

- Anterior : nostril, cavum nasalis, nasopharynx
- Intermediate : larynx, trachea, bronchi
- Posterior : paru-paru kiri dan kanan, paru kiri terdiri dari 1 lobus dan paru kanan terdiri dari 4 lobus.

Tiga pasang kelenjar saliva yakni submaksilaris (submandibularis), parotid dan sublingualis yang terdapat dibagian ventral daerah leher terdapat pada mencit. Lambung mencit seperti pada tikus, terbagi dalam glandular dan non glandular.

Alat reproduksi mencit jantan terdiri dari sepasang testis, urethra dan penis sedangkan mencit betina terdiri dari sepasang ovarium, *oviduct*, uterus, *cervix* dan vagina. Mencit betina mempunyai lima pasang kelenjar mammae dengan 3 di antaranya terletak di daerah *cervicothorac* dan 2 lainnya di daerah *inguinoabdominalis*. Pengaruh luar seperti suara keras, pakan, cahaya, kepadatan dalam kandang memegang peranan penting dalam proses reproduksi yang akan secara langsung atau tidak langsung mempengaruhi *hypothalamic-pituitary axis* yang berkaitan dengan fungsi ovarium dan testis. Siklus estrus dapat dideteksi dari gambaran *vaginal smear* sebagai berikut

Proestrus (12 jam)	: sel-sel kecil dengan inti bulat
Estrus (12 jam)	: sel-sel kornifikasi
Metestrus (20 jam)	: sel-sel kornifikasi dan leukosit
Diestrus (57 – 60 jam)	: sel-sel epitel dan leukosit

Perkawinan mencit dideteksi dengan terbentuknya *vaginal plug* yang menutup vagina dari *cervix* sampai vulva. Terdapat dua macam sistem kawin yang dipakai yaitu pasangan monogami (seekor jantan dan seekor betina) dan poligami (seekor jantan untuk dua atau tiga ekor betina).

Traktus urinarius terdiri dari ginjal, ureter, vesica urinaria dan urethra. Urine yang dikeluarkan setiap kali hanya satu atau dua tetes tetapi konsentrasinya sangat tinggi. Diantara spesies-spesies hewan lainnya, mencitlah yang paling banyak digunakan untuk tujuan penelitian medis (60-80%) karena murah dan mudah berkembang biak (Kusumawati, 2004).

Tabel 2.3 Data Biologi Mencit (Fox, 1984 dalam Kusumawati, 2004)

Berat badan jantan (gram)	: 20 – 40
Berat badan betina (gram)	: 18 – 35
Lama hidup (tahun)	: 1 – 3
Temperatur tubuh (⁰ C)	: 36,5
Kebutuhan air	: ad libitum
Kebutuhan makanan (g/hari)	: 4 – 5
Pubertas (hari)	: 28 – 49
Lama kebuntingan (hari)	: 17 – 21
Kawin sesudah beranak	: 1 – 24 jam
Umur disapih (hari)	: 21 hari
Umur dewasa (hari)	: 35 hari
Umur dikawinkan(minggu)	: 8(jantan dan betina)
Siklus kelamin	: poliestrus
Siklus estrus (hari)	: 4 – 5
Lama estrus (jam)	: 12 – 14
Perkawinan	: pada waktu estrus
Ovulasi	: dekat akhir periode estrus dan spontan
Fertilisasi	: 2 jam sesudah kawin
Perkawinan kelompok	: 4 betina denga 1 jantan
Mata membuka (hari)	: 12 – 13
Tekanan darah	
Systolik (mmHg)	: 133 – 160
Diastolik (mmHg)	: 120 – 110
Frekuensi respirasi (per menit)	: 163
Tidal volume (ml)	: 0,18 (0,09 – 0,38)

Tabel 2.4 Karakteristik dan Analisis Urin Mencit (Fox dalam Kusumawati, 2004)

Output (ml/hari)	: 0,5 – 1
pH	: 7,3 – 8,5
Chloride (mg/hari)	: 5,75 – 5,79
Total sulfur (%)	: 0,27
Sulfat anorganik (%)	: 0,15
Fosforus anorganik (%)	: 0,43
Glukose (mg/hari)	: 1,98 – 3,09
Protein (mg/hari)	: 6,8 – 25,8
Albumin (mg/ml)	: 11,9
Total nitrogen (mg/hari)	: 40,2 – 40,8
Ammonia nitrogen (mg/hari)	: 4,68 – 5,48
Urea nitrogen (mg/hari)	: 24,3 – 29,8
Asam urat (%)	: 0,04
Kreatine (mg/hari)	: 0,86 – 1,02
Kreatinine (mg/hari)	: 0,57 – 0,67

Tabel 2.5 Gambaran Hematologi Mencit (Mitraka, 1981 dan Loeb, 1989 dalam Kusumawati, 2004)

Eritrosit (RBC) ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	: 6,86 – 11,7
Hemoglobin (g/dl)	: 10,7 – 11,5
MCV (μ^3)	: 47,0 – 52,0
MCH ($\mu \mu\text{g}$)	: 11,1 – 12,7
MCHC (%)	: 22,3 – 31,2
Hematokrit (PCV) (%)	: 33,1 – 49,9
Leukosit (WBC) ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	: 12,1 – 15,9
Neutrofil ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	: 1,87 – 2,46
Eosinofil ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	: 0,29 – 0,41
Basofil ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	: 0,06 – 0,10
Limfosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	: 8,70 – 12,4
Monosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	: 0,30 – 0,05
Glukose (mg/dl)	: 62,8 – 176
BUN (mg/dl)	: 13,9 – 28,3
Kreatinine (mg/dl)	: 0,30 – 1,00
Bilirubin (mg/dl)	: 0,10 – 0,90
Kolesterol (mg/dl)	: 26,0 – 82,4
Total protein (g/dl)	: 2,52 – 4,84
SGOT (IU/l)	: 2,52 – 48,4
SGPT (IU/l)	: 2,10 – 23,8
Alkaline Fosfatase (IU/l)	: 10,5 – 27,6
Laktik dehidrogenase (IU/l)	: 75 – 185

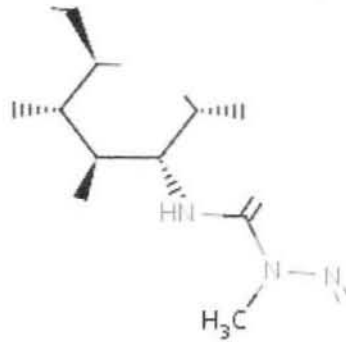
2.4 Streptozotocin

Streptozotocin (STZ) atau 2-deoksi-2-[3-(metil-3-nitrosoureido)-D-glukopiranosil] diperoleh dari *Streptomyces achromogenes* dapat digunakan untuk menginduksi DM tipe 1 maupun tipe 2 pada hewan uji. 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. STZ diberikan melalui intravena atau intraperitoneal untuk menginduksi DM tipe 2 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 β terhadap glukosa. Di lain pihak, sel α dan δ tidak

dipengaruhi secara signifikan oleh pemberian streptozotosin pada neonatal tersebut sehingga tidak membawa dampak pada perubahan glukagon dan somatostatin. Patofisiologis tersebut identik pada DM tipe II (Szkudelski, 2001).

STZ menembus sel β Langerhans melalui transporter glukosa GLUT-2. Aksi STZ intraseluler menghasikan perubahan DNA sel β pankreas. Alkilasi DNA oleh STZ melalui gugus nitrosourea mengakibatkan kerusakan pada sel β pankreas. STZ merupakan donor *nitric oxide* (NO) yang mempunyai kontribusi terhadap kerusakan sel tersebut melalui peningkatan aktivitas guanilil siklase dan pembentukan cGMP. NO dihasilkan sewaktu STZ mengalami metabolisme dalam sel. 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 (Szkudelski, 2001). Peningkatan defosforilasi ATP akan memacu peningkatan substrat untuk enzim xantin oksidase (sel β 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 β pankreas.

Struktur kimia STZ dapat dilihat pada gambar di bawah ini:



Gambar 2.11 Struktur kimia *streptozotocin* (Gold, 2007)