

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia, baik akibat gangguan sekresi insulin, resistensi insulin, maupun keduanya. Diabetes melitus terjadi akibat glukosa tidak dapat dimetabolisme menjadi glikogen sehingga glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel yang mengakibatkan glukosa darah meningkat (American Diabetes Association, 2019)

Di negara maju dan berkembang DM merupakan penyakit kronik penyebab kematian terbanyak. Pada tahun 2019 jumlah penderita DM diperkirakan 9,3% (463 juta orang) dan akan terus meningkat hingga mencapai menjadi 10,2% (578 juta) pada tahun 2030, serta pada tahun 2045 akan mencapai 10,9% (700 juta) (Saeedi et al., 2019). Badan kesehatan dunia (WHO) *World Health Organization* memasukkan DM sebagai penyakit pembunuh terbanyak kesembilan di seluruh dunia. Pada tahun 2004 DM mampu membunuh 3,4 juta penduduk dunia dan 80% kematian akibat DM terjadi di negara berkembang dengan tingkat sosial ekonomi menengah ke bawah seperti Indonesia (Aynalem & Zeleke, 2018). Berdasarkan dari hasil (International Diabetes Federation, 2019) Diperkirakan 4,2 juta kematian di antara orang dewasa berusia 20-79 tahun disebabkan oleh diabetes. Diabetes diperkirakan berkontribusi terhadap kematian secara global, mulai dari 6,8% (terendah) di Wilayah Afrika



hingga 16,2% (tertinggi) di Timur Tengah dan Afrika Utara. Sekitar setengah (46,2%) dari kematian akibat diabetes terjadi pada orang di bawah usia 60 tahun. Wilayah Afrika memiliki proporsi kematian tertinggi (73,1%) yang disebabkan oleh diabetes pada orang di bawah usia 60 tahun, sedangkan Wilayah Eropa memiliki proporsi terendah (31,4%). (Internation Diabetes Federation, 2019), Indonesia merupakan negara ke-4 terbesar untuk prevalensi diabetes melitus dengan prevalensi 8,6% dari total penduduk. Secara epidemiologi, diperkirakan bahwa pada tahun 2030 pravelensi diabetes melitus di Indonesia mencapai 21,3 juta orang. Berdasarkan hasil (RISKESDAS, 2018) Prevalensi DM di Indonesia adalah 2,1%. Angka tersebut lebih tinggi dibanding dengan tahun 2007 (1,1%). Sebanyak 31 provinsi (93,9%) menunjukkan kenaikan prevalensi DM yang cukup berarti (Kemenkes RI, 2014).

Diet tinggi lemak (DTL) sebagai penyebab faktor risiko yang signifikan dapat menginisiasi terjadinya sindrom metabolik diantaranya; penurunan fungsi ginjal, diabetes mellitus tipe 2, penyakit kardiovaskular (Ridwan et al., 2019). Diet tinggi lemak (DTL) juga cenderung dikaitkan dengan resistensi insulin, khususnya sehubungan dengan jalur ROS (*Reactive Oxygen Species*) (Lichtenstein & Schwab, 2000), dan asam lemak bebas (FFA) (Bray et al., 2002).

Resistensi insulin merupakan gangguan awal pada kondisi DM tipe 2 terjadinya kerusakan sel beta pankreas dan hiperglikemia kronis (Zaki, 2004). Resistensi insulin juga merupakan penyebab utama



komplikasi pada DM tipe 2 terkait dengan penurunan penggunaan glukosa dan metabolisme energi di jaringan (Ayellet et al., 2010). Kondisi ini memiliki peran penting dalam menyebabkan kematian sel serta memperparah terjadinya resistensi insulin di jaringan otot dan hati (Mikirova et al., 2005; Patti et al., 2003; Petersen & Shulman, 2018; Wiederkehr & Wollheim, 2006).

Resistensi insulin yang disebabkan jalur peningkatan asam lemak bebas (FFA), yaitu mengalami gangguan pengambilan glukosa akibat perubahan metabolisme heksosa, penurunan glukosa 6-fosfat lalu pengurangan sintesis glikogen di otot, sehingga menginduksi resistensi insulin engan menghambat transportasi glukosa melalui gangguan fosforilasi IRS-1 dan IRS-2 pada residu tirosin serta mengganggu jalur Akt dan GSK-3, aktivasi PKC θ (Martins et al., 2012)

Resistensi insulin menyebabkan peningkatan radikal bebas dan ROS (*Reactive Oxygen Species*) terutama pada sel yang memiliki reseptor insulin. Hal ini akan mengaktifasi jalur sinyal protein serin/treonin kinase. Jalur sinyal protein serin/treonin ini akan terfosforilasi pada berbagai target termasuk kompleks protein *Insulin Receptor-Substrate 1* (IRS-1) dan reseptor insulin sehingga sensitifitas reseptor insulin menurun karena fosforilasi serin/treonin kinase di reseptor insulin dan IRS-1. Salah satu yang dapat menghambat fosforilasi yaitu IRS-1. IRS-1 diketahui dapat abkan penurunan secara signifikan pada interaksi antara IRS-1 insulin reseptor, sehingga sangat berkontribusi terhadap resistensi



insulin. Akibatnya *phosphatidylinositol-3-kinase* (PI3K) tidak dapat mengubah *phosphoinositid biphosphat* (PI(3,4)P2) menjadi *phosphoinositid triphosphat* (PI(3,4,5)P3). Hal tersebut menyebabkan *protein kinase B* (PKB) tidak dapat bekerja untuk mengaktifkan GLUT-4 menuju transmembran sel sehingga glukosa tidak dapat diambil dari sirkulasi darah ke dalam sel yang memiliki reseptor insulin (Aguirre et al., 2002; Draznin, 2006; Evans et al., 2002).

Pengambilan glukosa dalam otot rangka secara *in vivo* merupakan metode yang efektif untuk menentukan kelainan metabolisme glukosa dan terganggunya protein IRS-1, karena otot rangka adalah jaringan utama yang bertanggung jawab untuk pembuangan glukosa dan merupakan situs utama resistensi insulin perifer (Honka et al., 2018). Protein IRS-1 berperan mentransmisikan signal dari reseptor insulin hingga menimbulkan efek biologik seperti transpor glukosa, sintesis glikogen, lipid dan protein, mitogenesis dan ekspresi gena. Selain itu juga berperan dalam produksi glukosa oleh hepar (glukoneogenesis), *up take* glukosa oleh sel otot skelet dan jaringan adiposa, dan produksi insulin oleh sel β pankreas (Sesti et al., 2001). Molekul IRS-1 juga berperan pada ekspresi transporter glukosa GLUT4 yang dibuktikan oleh (Carvalho J et al. 2001) bahwa pada kultur sel lemak yang defisien IRS-1 menunjukkan penurunan ekspresi GLUT4 hingga 60%. (Kulkarni et al., 2004) melaporkan bahwa IRS-1 juga berperan pada sekresi insulin melalui perannya pada Ca^{2+} *reticulum* Ca^{2+} *signaling*

modulasi ekspresi *sarco(endo)plasmic- ATPase* (SERCA). Peran



protein IRS-1 dalam sekresi insulin melalui pengaturan homeostasis Ca^{2+} intraseluler sel beta pankreas juga dilaporkan oleh (Borge et al., 2002). Fosforilasi IRS-1 pada *insulin signaling* akan menghambat aktivitas *sarco(endoplasmic) Ca^{2+} -ATPase* dalam endoplasmik retikulum yang menyebabkan peningkatan konsentrasi ion Ca^{2+} sitosol dan memicu eksositosis granula insulin.

Herbal yang telah dilaporkan, seiring perkembangan zaman mulai digali untuk penggunaan obat herbal sebagai alternatif antidiabetes yang lebih efisien dan aman dibandingkan dengan obat sintesis (Sukardiman & Ervina, 2020), diantaranya; Pemberian ekstrak buah pare (*M. charantia*) dengan dosis 100 dan 200 mg/kg berat badan pada tikus diabetes terbukti menurunkan kadar glukosa darah (Adnyana et al., 2017). Selain itu, bahan alam yang dapat digunakan untuk mengobati DM adalah buncis (*Phaseolus vulgaris*) (Rachmawani & Oktarlina, 2017). Selain itu ada beberapa senyawa aktif antidiabetes telah berhasil diisolasi yang salah satunya adalah andrografolid dari tanaman sambiloto (*Andrographis paniculata*). Andrografolid terbukti mampu menurunkan kadar glukosa darah pada tikus yang diberi pakan tinggi lemak dan fruktosa (Syamsul et al., 2011).

Herbal yang memiliki efek antidiabetes yang telah diujikan beberapa dekade ini adalah Biji mahoni (*Swietenia macrophylla* King), penggunaan mahoni, terutama bijinya sebagai antidiabetik telah digunakan sejak lama



oleh (Dalimartha, 2001) Tanaman mahoni (*S. macrophylla* King) dan sumber bahan alam yang potensial dikembangkan menjadi

antidiabetes. (Ghosh et al., 2011) dalam penelitiannya memperlihatkan bahwa ekstrak metanol air (2:3) biji mahoni (*S. mahagoni*) dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus diabetes. Selanjutnya penelitian dari (Mursiti et al, 2004) menunjukkan bahwa ekstrak biji bebas minyak tanaman mahoni (*S. macrophylla* King) mengandung senyawa alkaloid, flavonoid dan saponin. Penelitian lebih lanjut berhasil diisolasi 5 senyawa dari fraksi aktif biji mahoni (*S. macrophylla* King) yaitu 1) senyawa 7-hidroksi-2-(4- hidroksi-3-metoksi-fenil)-kroman-4-on, 2) senyawa 3,6,7-trimetoksi-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isokuinolin, 3) senyawa 3,4,5,6,7 pentaetil-1-metoksi-H-indazole berupa , 4) senyawa 5-etil-6-metoksimetil-1,2-dihidro-piridine, 5) senyawa 1,4-bis-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-tetrahidro-furo(3,4-c) furan. Selanjutnya penelitian yang dilakukan Nugraha (2012) tentang docking molekuler dan aktivitas antihiperglikemik senyawa aktif hasil isolasi dari ekstrak metanol biji mahoni (*S. macrophylla* King) pada tikus diabetes setelah induksi streptozotosin. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian isolat 1,4-bis-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-tetrahidrofuro (3,4-c) furan yang merupakan senyawa saponin memiliki afinitas paling tinggi sebagai agonis PPAR γ dan dapat menurunkan kadar glukosa darah. Selanjutnya dilakukan penelitian oleh Raisha (2016) pengaruh isolat 1,4-bis-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-tetrahidrofuro (3,4c) furan dari biji mahoni (*Swietenia macrophylla* king) terhadap viabilitas sel: kajian terhadap DNA sel vero



lihat uji toksisitas senyawa tersebut, berdasarkan hasil penelitian an aman terhadap DNA sel Vero. Pada tahun yang sama telah

dilakukan penelitian isolat 1,4-bis-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-tetrahidrofuro (3,4-c) terhadap ekspresi protein serin 307, namun hasil penelitian menunjukkan tidak memberikan ekspresi pada protein serin 307. Pada tahun 2019 penelitian oleh Muthmainah yaitu 1,4-bis-3,4,5-trimethoxy-phenyl-tetrahydro-furo (3,4-c) furan dari biji mahoni (*Swietenia macrophylla* king) secara signifikan mengurangi kadar glukosa dan malondialdehid pada tikus wistar diabetes, berdasarkan hasil penelitian Dalam 21 hari pengobatan, rata-rata kadar glukosa dan MDA pada setiap kelompok terapi: (DM + glibenklamid, DM + isolat 10, DM + isolat 20, dan DM + Isolat 40) menunjukkan penurunan yang signifikan dari waktu ke waktu. Rerata kadar glukosa dan MDA pada kelompok terapi lebih rendah secara bermakna dibandingkan pada kelompok DM (kontrol diabetes). Rerata kadar glukosa pada kelompok DM + Isolate 40 berbeda nyata dengan kelompok kontrol normal tetapi kadar MDA tidak menunjukkan perbedaan bermakna. Hasil antara kelompok DM + Isolate 40 dan kelompok DM + glibenklamid tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan (Muthmainah et al., 2019).

Meskipun isolat ini telah terbukti menurunkan glukosa darah dan MDA, kolesterol serta tidak bersifat toksik, belum terdapat kajian mengenai efek isolat tersebut terhadap ekspresi protein IRS-1 yang terfosforilasi tirosin pada jaringan otot skelet, padahal jalur IRS-1 merupakan kunci dalam transduksi sinyal insulin. Berdasarkan hal tersebut dalam penelitian ini akan

aimana pengaruh pemberian isolat 1,4-bis-(3,4,5- trimetoksi-fenil)-ofuro(3,4-c) furan yang diperoleh dari biji mahoni



(*S. macrophylla* King) terhadap resistensi insulin yang dilihat dari indeks HOMA-IR dan ekspresi protein IRS-1 yang terfosforilasi pada tikus galur Wistar yang diinduksi diet tinggi lemak. Hasil penelitian ini diharapkan melengkapi data-data ilmiah (mekanisme kerja) yang telah ada untuk mendukung pengembangan senyawa 1,4-bis-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-tetrahidrofuro(3,4-c) furan sebagai antidiabetes.

B. Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka secara rinci permasalahan dalam penelitian yang akan diajukan adalah:

1. Bagaimana pengaruh isolat 1,4-bis-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-tetrahidrofuro (3,4-c) furan terhadap kadar glukosa darah puasa pada tikus galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak?
2. Bagaimana pengaruh isolat 1,4-bis-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-tetrahidrofuro (3,4-c) furan terhadap kadar insulin plasma pada tikus galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak?
3. Bagaimana pengaruh isolat 1,4-bis-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-tetrahidrofuro (3,4-c) furan terhadap HOMA-IR pada tikus galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak?
4. Bagaimana pengaruh isolat 1,4-bis-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-tetrahidrofuro (3,4-c) furan terhadap ekspresi protein IRS-1 yang terfosforilasi di jaringan otot skelet tikus galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak?



C. Tujuan penelitian

A. Tujuan Umum

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian isolat 1,4-bis-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-tetrahidrofuro (3,4-c) furan terhadap penurunan resistensi pada tikus galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak.
2. Untuk mengetahui pengaruh pemberian isolat 1,4-bis-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-tetrahidrofuro (3,4-c) furan terhadap ekspresi protein IRS-1 yang terfosforilasi di jaringan otot skelet pada tikus galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak

B. Tujuan Khusus

1. Mengkaji pengaruh isolat 1,4-bis-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-tetrahidrofuro (3,4-c) furan terhadap kadar glukosa darah puasa pada tikus galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak.
2. Mengkaji pengaruh isolat 1,4-bis-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-tetrahidrofuro (3,4-c) furan terhadap kadar insulin plasma pada tikus galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak.
3. Mengkaji pengaruh isolat 1,4-bis-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-tetrahidrofuro (3,4-c) furan terhadap HOMA-IR pada tikus galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak.
4. Mengkaji pengaruh isolat 1,4-bis-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-tetrahidrofuro (3,4-c) furan terhadap ekspresi protein IRS-1 yang



terfosforilasi di jaringan otot skelet tikus galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak.

D. Keaslian Penelitian

Berbagai penelitian sebelumnya telah mengeksplorasi potensi senyawa aktif dari biji mahoni, antara lain:

1. (Mursiti et al., 2004) menunjukkan bahwa ekstrak biji bebas minyak tanaman mahoni (*S. macrophylla* King) mengandung senyawa alkaloid, flavonoid dan saponin. Penelitian lebih lanjut berhasil diisolasi 5 senyawa dari fraksi aktif biji mahoni (*S. macrophylla* King) yaitu 1) senyawa 7-hidroksi-2-(4-hidroksi-3-metoksi-fenil)-kroman-4-on, 2) senyawa 3,6,7-trimetoksi-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isokuinolin, 3) senyawa 3,4,5,6,7 pentaetil-1-metoksi-H-indazole berupa, 4) senyawa 5-etil-6-metoksimetil-1,2-dihidro-piridine, 5) senyawa 1,4-bis-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-tetrahidro-furo(3,4-c) furan.
2. (Ghosh et al., 2011) dalam penelitiannya memperlihatkan bahwa ekstrak metanol air (2:3) biji mahoni (*S. mahagoni*) dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus diabetes.
3. (Nugraha et al., 2012) tentang docking molekuler dan aktivitas antihiperglikemik senyawa aktif hasil isolasi dari ekstrak metanol biji mahoni (*S. macrophylla* King) pada tikus diabetes setelah induksi streptozotosin. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian isolat

is-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-tetrahidrofuro (3,4-c) furan yang



merupakan senyawa saponin memiliki afinitas paling tinggi sebagai agonis PPAR γ dan dapat menurunkan kadar glukosa darah.

4. (Azizah et al., 2016) pengaruh isolat 1,4-bis-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-tetrahidrofuro (3,4c) furan dari biji mahoni (*Swietenia macrophylla* king) terhadap viabilitas sel: kajian terhadap DNA sel vero untuk melihat uji toksisitas senyawa tersebut, berdasarkan hasil penelitian dinyatakan aman terhadap DNA sel Vero.
5. (Yusuf et al., 2017) Penelitian isolat 1,4-bis-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-tetrahidrofuro (3,4-c) terhadap ekspresi protein serin 307, namun hasil penelitian menunjukkan tidak memberikan ekspresi pada protein serin 307.
6. (I.Zahran et al., 2012) Pengaruh isolat 1,4-bis-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-tetrahidrofuro (3, 4-c)furan terhadap ekspresi protein glut-4 dan kolesterol total plasma pada tikus dm tipe 2, berdasarkan hasil penelitian Ekspresi protein GLUT-4 dan penurunan kadar koletserol total tikus DM tipe-2 yang diinduksi nikotinamida dan streptozotosin lebih tinggi pada kelompok yang diberi isolat 1,4-bis-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-tetrahidrofuro(3,4-c)furan dibandingkan dengan kelompok tikus DM yang tidak diberikan isolat
7. (Muthmainah et al., 2019). yaitu 1,4-bis-3,4,5-trimethoxy-phenyl-tetrahydro-furo (3,4-c) furan dari biji mahoni (*Swietenia macrophylla*

secara signifikan mengurangi kadar glukosa dan malondialdehida tikus wistar diabetes, berdasarkan hasil penelitian Dalam 21 hari



pengobatan, rata-rata kadar glukosa dan MDA pada setiap kelompok terapi: (DM + glibenklamid, DM + isolat 10, DM + isolat 20, dan DM + Isolat 40) menunjukkan penurunan yang signifikan dari waktu ke waktu. Rerata kadar glukosa dan MDA pada kelompok terapi lebih rendah secara bermakna dibandingkan pada kelompok DM (kontrol diabetes). Rerata kadar glukosa pada kelompok DM + Isolate 40 berbeda nyata dengan kelompok kontrol normal tetapi kadar MDA tidak menunjukkan perbedaan bermakna. Hasil antara kelompok DM + Isolate 40 dan kelompok DM + glibenklamid tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan.

E. Manfaat penelitian

1. Pada umumnya memberikan informasi ilmiah mengenai potensi isolat dari biji mahoni sebagai kandidat agen antidiabetes melalui mekanisme molekuler.
2. Bagi peneliti, penelitian ini dapat melengkapi dan memperkaya data penelitian penggunaan isolat 1,4-bis-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-tetrahidrofuro(3,4-c) furan dalam mengatasi resistensi insulin, dan sebagai dasar penelitian lebih lanjut untuk pengembangan obat dalam penatalaksanaan DM.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A.1 Diabetes Mellitus

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kronis yang ditandai hiperglikemia kronis. Kondisi ini dapat terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang membutuhkan penanganan medis untuk mencegah komplikasi akut dan mengurangi risiko jangka panjang akibat komplikasi tersebut. Keadaan hiperglikemia yang kronis pada penderita DM dapat mengakibatkan komplikasi kronis pada beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah. Pada umumnya DM mengalami beberapa gejala diantaranya polidipsi, poliuri, polifagia dan juga kehilangan berat badan tanpa sebab yang jelas. Terdapat pula keluhan dari penderita seperti penglihatan kabur, disfungsi ereksi pada pria, pruritus vagina pada wanita, tubuh terasa lemah (American Diabetes Association, 2019; Aynalem & Zeleke, 2018; Wild, 2004).

American Diabetes Association (ADA) membuat klasifikasi dan kriteria DM berdasarkan etiologinya menjadi 4 kelompok yaitu. DM tipe 1, DM tipe II, DM gestasional dan DM tipe lain.

1. Diabetes melitus tipe 1



Diabetes melitus tipe 1 dulu dikenal sebagai DM tipe juvenilis dan tipe dependen insulin, yakni terdapat kekurangan insulin absolut sehingga pasien

mempunyai kebutuhan insulin dari luar. Diabetes melitus tipe 1 atau biasa disebut *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM) merupakan penyakit yang ditandai dengan penurunan kadar insulin yang disebabkan oleh rusaknya sel beta pankreas akibat reaksi autoimun. DM tipe 1 ini biasanya berkembang pada usia di bawah 35 tahun dan puncaknya pada usia sekitar 12 tahun (Baynes, 2009).

2. Diabetes melitus tipe 2

Diabetes tipe 2 dulu dikenal sebagai DM tipe dewasa dan tipe *non insulin dependent diabetes mellitus* (NIDDM), dimana terdapat defisiensi insulin relatif. Hingga saat ini DM tipe 2 yang paling sering terjadi. Pasien DM tipe 2 tidak mutlak bergantung pada suplai insulin dari luar. Diabetes melitus tipe 2 ditandai dengan kelainan dalam sekresi insulin maupun dalam kerja insulin. Diabetes melitus tipe 2 ini biasanya terjadi pada penderita di atas usia 40 tahun (Baynes, 2009). Pada diabetes ini terjadi penurunan kemampuan insulin bekerja di jaringan perifer (resistensi insulin) dan disfungsi sel beta. Akibatnya, pankreas tidak mampu memproduksi insulin yang cukup untuk mengkompensasi resistensi insulin. Kedua hal ini menyebabkan terjadinya defisiensi insulin relatif. Gejala kegemukan sering berhubungan dengan kondisi ini, umumnya terjadi pada usia lebih dari 40 tahun. Kadar insulin bisa normal, rendah, maupun tinggi, sehingga penderita tidak tergantung pada pemberian



1. Pada DM tipe 2 terjadi beberapa gangguan homeostasis glukosa terutama terganggunya sekresi insulin, resistensi insulin dalam otot,

hati dan adipocytes, serta kelainan pengambilan splanchnic glukosa (DeFronzo, 2004).

3. Diabetes gestasional

Diabetes gestasional (GDM) ditandai akibat peningkatan sekresi berbagai hormon yang juga disertai dengan pengaruh metabolik terhadap toleransi glukosa pada wanita hamil. Menurut kriteria ini, GDM terjadi apabila dua atau lebih dari nilai berikut ini ditemukan atau dilampaui sesudah pemberian 75 g glukosa oral yaitu kadar glukosa puasa, 105 mg/dL; 1 jam, 190 mg/dL; 2 jam, 165 mg/dL; 3 jam, 145 mg/dL (Price, 2005).

4. Diabetes tipe lain

Diabetes tipe lain terjadi akibat kelainan genetik dari fungsi sel beta pankreas, kelainan genetik dalam kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinologi, obat atau zat kimia, infeksi kelainan imunitas dan penyakit keturunan lainnya yang berkaitan dengan DM (*American Diabetes Association*, 2012; Price, 2005).

Klasifikasi DM menurut WHO pada tahun 2010 adalah berdasarkan gambaran klinis dan tujuan pengobatan dimana menggunakan istilah Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM), yaitu diabetes yang tergantung insulin dan Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM), yaitu diabetes yang tidak tergantung insulin (WHO, 2014).



A.2. Kriteria Kadar glukosa darah

Diagnosis DM ditegakkan apabila memenuhi salah satu dari kriteria berikut:

- a. Muncul gejala klasik DM dan pemeriksaan kadar glukosa plasma sewaktu mencapai ≥ 200 mg/dL, atau
- b. Muncul gejala klasik DM dan pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL, atau
- c. Muncul gejala klasik DM dan hasil pemeriksaan tes toleransi glukosa oral (TTGO) mencapai ≥ 200 mg/dL.

Tabel 1. Kriteria glukosa darah

Kriteria Status Glukosa
Glukosa plasma puasa
1. Normal
• <100 mg/dL (5,6 mmol/L)
2. Glukosa puasa terganggu
• 100-125 mg/dL (5,6-6,9mmol/L)
3. Diabetes mellitus
• ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L)

Tabel dikutip dari Dipiro, et al., 2008

Dalam diagnosis DM ADA (*American Diabetes Assosiation*) merekomendasikan menggunakan uji glukosa puasa sebagai alat utama untuk pemeriksaan diabetes mellitus pada orang dewasa (*American Diabetes Assosiation*, 2012), yaitu a). *Impaired Fasting Glucose* (IFG)



glukosa darah puasa yang nilainya 100 mg/dL (5,6 mmol/L) tapi <126 mg/dL (7,0 mmol/L), b). Toleransi glukosa terganggu (TGT), dan sebagai 2 jam setelah makan nilai glukosa ≥ 140 mg/dL (7,8

mmol/L), tapi <200 mg / dL (11.0 mmol / L) selama OGTT (test toleransi glukosa oral) dan c). hemoglobin A1c (HbA1c) $\geq 5,9-6,0\%$

A.3. Insulin dan Reseptor Insulin

Insulin merupakan hormon peptida yang disekresikan oleh sel beta dari pulau langerhans pankreas, dan berperan dalam metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Insulin juga memiliki fungsi untuk mengatur kadar normal glukosa darah, memudahkan penyerapan/transport berbagai zat seperti glukosa dan monosakarida lainnya serta asam amino, ion K, nukleosida dan fosfat anorganik melalui membran, serta mempengaruhi enzim. Insulin bekerja dengan memperantarai uptake glukosa seluler sehingga mempercepat masuknya glukosa ke sel otot rangka dan adiposa, serta regulasi metabolisme karbohidrat, lemak, serta protein. Insulin meningkatkan transport glukosa dari darah ke dalam sel target di jaringan perifer (otot, otak, jaringan, lemak/adiposa, hati dan lain-lain) melalui transporter glukosa (GLUT-4). Insulin juga berperan dalam penghambatan lipolisis pada jaringan lemak dan mengurangi kadar asam lemak bebas dalam plasma (Merentek, 2006; Suherman, 2007; Sulistyoningrum, 2010; Wilcox, 2005).

Reseptor insulin merupakan reseptor tirosin kinase yang berbentuk heterodimer terdiri dari dua subunit α yang berada dibagian ekstraseluler dan dua subunit β yang berada menembus membran dimana subunit α dan

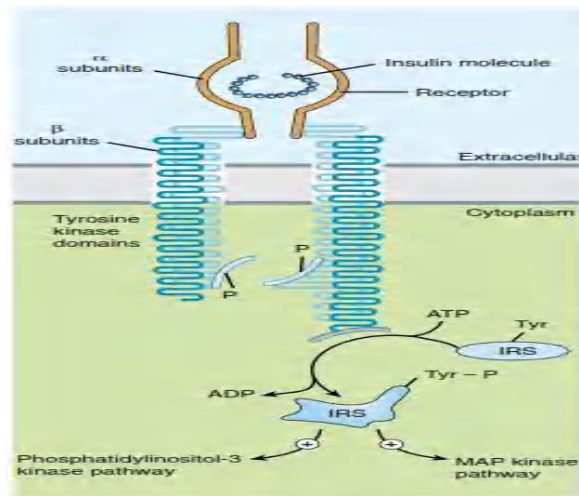
β dihubungkan dengan ikatan disulfida. Pengikatan suatu ligan pada subunit α akan menyebabkan subunit beta mengalami



autofosforilasi. Reseptor yang teraktivasi ini akan memacu fosforilasi protein *Insulin Receptor Substrate-1* (IRS-1) yang kemudian mengaktivasi protein Phosphatidyl Inositol 3-Kinase (PI3-kinase) lebih lanjut memicu pelepasan GLUT-4 ke membran sel untuk mengangkut/mentransportasikan glukosa ke dalam sel baik di otot lurik, jaringan adiposa maupun di organ hati (Ikawati, 2008; Saini, 2010).

Protein GLUT-4 merupakan protein transporter yang berperan dalam mengangkut glukosa ke dalam sel otot rangka. Protein GLUT-4 akan ditranslokasikan ke permukaan membran sel otot rangka setelah adanya rangsangan sinyal dari insulin yang menempel pada reseptor insulin di otot. Otot rangka merupakan otot lurik yang paling besar masanya dibanding kan jenis otot lain (40-60% dari masa tubuh manusia). Otot rangka merupakan tempat penyimpanan sekaligus tempat regulasi glukosa yang paling dominan setelah organ hati. Pada otot rangka terdapat dua protein transporter glukosa, yaitu GLUT-1 dan GLUT-4. Protein GLUT-4 merupakan transporter glukosa yang terlibat dengan rangsangan insulin dalam menurunkan kadar glukosa darah. Pada saat rangsangan insulin terjadi ekspresi GLUT-4 sebanyak 400 kali lipat lebih tinggi dibandingkan GLUT-1. Kondisi resisten insulin memberikan dampak besar terhadap regulasi glukosa dalam kaitannya dengan ekspresi GLUT-4 (Lauritzen and Schetzer, 2010).





Gambar 1. Diagram skematik heterodimer reseptor insulin pada keadaan aktif. IRS, *Insulin reseptor substrate*; MAP, *Mitogen activated protein*; P, *fosfat*; Tyr, *tirosin*

A.4. Insulin Reseptor Substrat

Molekul *Insulin Receptor Substrate* (IRS) merupakan mediator kunci pada *insulin signaling* yang memainkan peranan sentral dalam memelihara fungsi dasar seluler seperti pertumbuhan sel, *survival* dan metabolisme. Molekul IRS berfungsi sebagai *docking protein* antara reseptor insulin dan jaringan kompleks molekul intraseluler dalam *insulin signaling* (Sesti et al., 2001). Ada 4 anggota famili IRS telah diidentifikasi yaitu IRS-1, IRS-2, IRS-3 dan IRS-4 yang berbeda struktur, distribusi dalam jaringan, ekspresi dan lokasi subselulernya (Anai et al., 1998).

Molekul- molekul IRS ini juga berbeda fungsinya, IRS-2 berperan pada pengaturan perkembangan dan diferensiasi sel pankreas, lipolisis serta pada aksis pituitari – ovarium. Molekul IRS-3 ditemukan pada jaringan ikus, tetapi tidak ditemukan ekspresinya pada sel manusia,



sedangkan IRS-4 diekspresikan pada organ yang penting pada reproduksi misalnya ovarium (Sesti et al., 2001).

Insulin Receptor Substrate 1 (IRS-1)

Gena IRS-1 manusia terletak pada kromosom 2q35-q36.1 (Gambar 3) terdiri dari 2 ekson yang terdiri dari 64.538 basa (Sesti et al., 2001).



Gambar 2. Letak gena IRS-1 manusia pada kromosom 2.

Gena IRS-1 menyandi sintesis protein IRS-1, diekspresikan secara luas pada jaringan yang peka terhadap insulin terutama otot skelet, hepar, jaringan adiposa dan sel pankreas (Björnholm & Zierath, 2005). Molekul protein IRS-1 terdiri dari 1242 residu asam amino (UniProtKB/Swiss-Prot, 2008) dengan berat molekul 131.592 kDa (Myers et al., 1994; Sesti et al., 2001).

Molekul IRS-1 mengandung 21 sisi fosforilasi tirosin, diantaranya berada pada urutan asam amino pada motif yang berikatan dengan domain protein SH2 termasuk p85 sub unit pengatur PI3K dan Grb-2. Selain itu molekul IRS-1 juga mengandung lebih dari 30 sisi potensial fosforilasi serin atau treonin pada motif yang dibutuhkan berbagai kinase seperti protein kinase C (PKC), protein kinase B (PKB)/Akt dan MAP kinase (Sesti et al., 2001).

Protein IRS-1 berperan mentransmisikan signal dari reseptor insulin menimbulkan efek biologik seperti transpor glukosa, sintesis , lipid dan protein, mitogenesis dan ekspresi gena. Selain itu juga



berperan dalam produksi glukosa oleh hepar (glukoneogenesis), *up take* glukosa oleh sel otot skelet dan jaringan adiposa, dan produksi insulin oleh sel β pankreas (Sesti et al., 2001). Molekul IRS-1 juga berperan pada ekspresi transporter glukosa GLUT4 yang dibuktikan oleh Carvalho *et al.* (2001) bahwa pada kultur sel lemak yang defisien IRS-1 menunjukkan penurunan ekspresi GLUT4 hingga 60%. (Kulkarni et al., 2004) melaporkan bahwa IRS-1 juga berperan pada sekresi insulin melalui perannya pada Ca^{2+} *reticulum* Ca^{2+} *signaling* serta modulasi ekspresi *sarco(endo)plasmic-ATPase* (SERCA). Peran protein IRS-1 dalam sekresi insulin melalui pengaturan homeostasis Ca^{2+} intraseluler sel beta pankreas juga dilaporkan oleh (Borge et al., 2002). Fosforilasi IRS-1 pada *insulin signaling* akan menghambat aktivitas *sarco(endoplasmic)Ca²⁺–ATPase* dalam endoplasmik retikulum yang menyebabkan peningkatan konsentrasi ion Ca^{2+} sitosol dan memicu eksositosis granula insulin.

A.5. Resistensi Insulin

Resistensi insulin adalah ketidakmampuan atau lemahnya respon terhadap insulin di jaringan otot skelet, lemak, dan hepar yang muncul sebelum menjadi hiperglikemia (Chang & Chuang, 2010). Resistensi insulin ditandai dengan kemampuan berkurang sel atau jaringan untuk menanggapi fisiologis tingkat insulin. Faktor genetik dan lingkungan, termasuk penuaan, kegemukan, kurang olahraga, dan stres, berkontribusi untuk menyebabkan



si insulin. Gangguan metabolisme glukosa dan lipid menyebabkan
ian dalam sinyal insulin yang terkait dengan

kondisi patologis. Sehingga, mekanisme seluler dan molekuler resistensi insulin relevan kepada pengertian patogenesis berbagai penyakit yang berhubungan dengan resistensi insulin (Kim et al., 2008).

Resistensi insulin di otot skelet menyebabkan penurunan ambilan glukosa. Resistensi pada penekanan glikogenolisis maupun glukoneogenesis di hepar mengakibatkan produksi glukosa dari hepar mengalami peningkatan. Resistensi pada kerja insulin sebagai antilipolitik di jaringan lemak mengakibatkan peningkatan lipolisis maupun asam lemak bebas dalam sirkulasi. Jika asam lemak bebas mengalami peningkatan maka dapat menyebabkan kerusakan sel beta pankreas akibat lipotoxicity (Chang & Chuang, 2010).

Dalam tingkatan seluler, resistensi insulin didefinisikan sebagai ketidakadekuatan sinyal dari insulin-insulin reseptor ke *downstream pathway* nya untuk mengaktifkan berbagai substrat akhir yang berperan dalam berbagai efek metabolisme dan mitogenik dari sel target insulin (Ginsberg., 2000).

Pada penyakit DM tipe 2, terjadi kekurangan produksi insulin dan resistensi reseptor insulin. Pada resistensi reseptor insulin, ada beberapa mekanismenya diantaranya 1) terjadi fosforilasi protein serin pada protein IRS sehingga kemampuan dari IRS untuk menarik PI3K berkurang. Sehingga, aktivasi jalur ini berkurang dan dapat menyebabkan percepatan

si protein IRS-1. 2) Terjadi peningkatan ekspresi protein p85 yang



merupakan salah satu protein *signaling* melalui jalur PI3K sehingga dapat menyebabkan gangguan *signaling* insulin (Draznin, 2006)

Kondisi resistensi insulin pada DM tipe 2, terjadi upregulasi ekspresi berbagai sitokin proinflamasi seperti TNF- α , asam lemak bebas, dan stress oksidatif, dimana hal-hal tersebut dapat mengaktifkan *Jun NH2-Terminal Kinase* (JNK). JNK teraktivasi melalui fosforilasi residu asam amino serine dan threonine oleh stress activated protein kinase kinase 1 / *mitogen activated protein kinase kinase 4* (SEK1/MKK4) (Sugita et al., 2004).

JNK merupakan multifactorial kinase yang ketika teraktivasi mampu memfosforilasi banyak protein intraseluler baik itu protein seperti IRS-1, Shc, dan Gab-2 (Agguire et.al, 2002). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa JNK mampu memfosforilasi serine 307 IRS-1 pada tikus (setara dengan sekuens asam amino serin 312 pada IRS-1 manusia). Posisi serin ini terletak pada sisi *C-terminal* dari *domain phosphotyrosine binding* (PTB) dari protein IRS-1 (Martins et al., 2012).

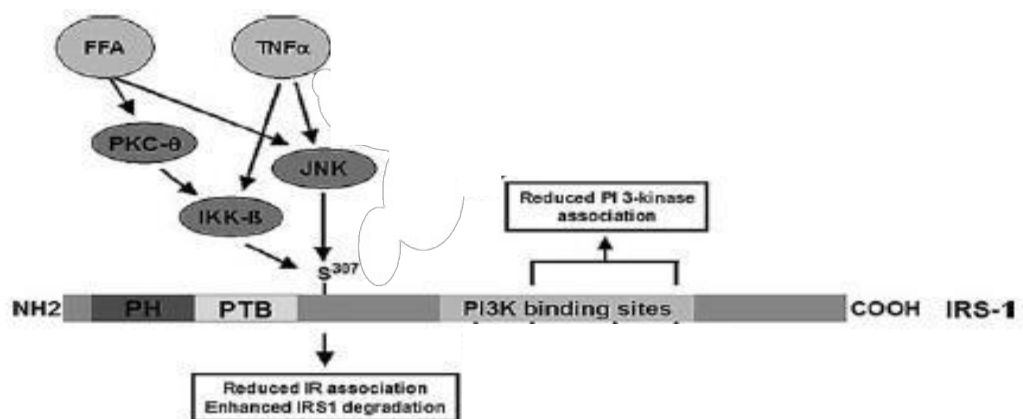
IRS-1 ditemukan juga mengalami fosforilasi pada protein IRS-1 yang diisolasi dari sel dan jaringan yang distimulasi oleh TNF- α , IGF-1, dan anisomycin (Martins et al., 2012). Dalam penelitian yang sama, (Martins et al., 2012) fosforilasi pada sekuens asam amino serin 307 ini ditemukan akan menghambat fosforilasi pada IRS-1 oleh insulin receptor yang distimulasi oleh hormone insulin, sehingga berperan dalam menghambat kerja insulin

et al., 2012).



Fosforilasi pada residu asam amino serine pada protein IRS-1 dapat menyebabkan perubahan konformasi dari protein IRS-1 sehingga hal ini dapat menyebabkan penurunan kemampuan IRS-1 untuk berikatan dengan insulin receptor. Fosforilasi serin menyebabkan IRS-1 menjadi substrat yang buruk untuk insulin receptor (Paz et.al, 1997). Fosforilasi pada sekuens asam amino serin juga menyebabkan IRS-1 dapat berikatan dengan molekul sinyal yang lain sehingga gagal berinteraksi dengan insulin receptor atau menghambat aktivitas tyrosine kinase dari insulin reseptor.

Dari penelitian oleh (Petersen & Shulman, 2018) ini maka dapat disimpulkan bahwa fosforilasi IRS-1 pada serine 307 akan menginduksi perubahan konformasi pada domain PTB sehingga menurunkan afinitas IRS-1 terhadap insulin reseptor sehingga berkontribusi terhadap resistensi insulin.



Gambar 3. Domain fungsional dari konformasi protein IRS-1 serta pengaruh fosforilasi serin 307 terhadap fungsi protein IRS-1 (Diambil dari : Gual et.al, 2005)



A.6. Diet Tinggi Lemak

Diet tinggi lemak (DTL) merupakan salah satu faktor utama penyebab resistensi insulin. Asupan lemak berlebih meningkatkan kadar asam lemak bebas (FFA) yang berkontribusi terhadap peningkatan Reactive Oxygen Species (ROS) dan diacylglycerol (DAG) dalam sel. Kedua molekul ini akan mengaktivasi enzim PKC θ dan jalur stres oksidatif JNK, serta mendorong aktivasi IKK β –NF- κ B yang meningkatkan ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6 (Hotamisligil, 2006; Shoelson et al., 2006). Kondisi ini memicu fosforilasi IRS-1 pada residu serin dan meningkatkan ekspresi SOCS-3 dan TLR4, yang menghambat aktivasi jalur pensinyalan insulin PI3K–AKT–GLUT4 dan menurunkan ambilan glukosa ke jaringan perifer (Samuel & Shulman, 2012).

Penghambatan diet tinggi lemak pada jalur stres retikulum endoplasma (RE), terjadi ketika protein yang tidak terlipat dengan baik terakumulasi di dalam lumen retikulum endoplasma. Aktivasi jalur IRE1 α , CHOP, dan GRP78 menandai respons sel terhadap stres RE, yang juga berkontribusi terhadap resistensi insulin melalui aktivasi JNK dan fosforilasi IRS-1 (Özcan et al., 2004).

Pada jalur Mekanisme Antiinflamasi, peran inflamasi derajat rendah dalam resistensi insulin telah banyak dibuktikan. Aktivasi TLR4–NF- κ B dan peningkatan SOCS-3 menjadi kunci dalam gangguan pensinyalan insulin (Wellen & Hotamisligil, 2005). Beberapa senyawa alami, termasuk dari biji mahoni (*Swietenia* sp.), telah menunjukkan aktivitas antiinflamasi melalui penurunan ekspresi TLR4 (Harun et al., 2014).



A.7. Mahoni (*Swietenia macrophylla* King)

Biji mahoni (*Swietenia macrophylla*.King) adalah salah satu tanaman terpenting keluarga, *Meliaceae*. Ditanam secara luas di Asia Selatan dan di wilayah Pasifik. Ulasan ini memberikan informasi tentang kegunaan tradisional, nilai-nilai fitokimia dan obat. Ekstrak tumbuhan dan molekul kimianya seperti limonoid telah dianggap memiliki Antioksidan, aktivitas antimikroba, aktivitas anti-inflamasi, aktivitas anti-HIV, aktivitas antiulcer Aktivitas antijamur Efek antimalaria dan antidiare, dll. Aktivitas *S. Macrophylla* terbukti berdasarkan kimianya konstituen dan penggunaan tradisional (Eid et al., 2013).

Mahoni biasanya ditemukan dipinggir jalan sebagai pohon pelindung, merupakan tanaman tahunan dengan tinggi rata-rata 5-25 meter. Mahoni awalnya berasal dari Amerika Tengah dan Selatan, namun sekarang telah tersebar di berbagai daerah (H. et al., 2011).

Senyawa Aktif Mahoni (*Swietenia macrophylla* King)

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Samir *et al.* (2006) senyawa yang berhasil diisolasi dari spesies mahoni yang lain (*S. mahagoni*) antara lain limonoid. Sedangkan Senyawa aktif mahoni (*S. macrophylla* King) yang telah berhasil diisolasi antara lain swietamakrofilanin, katekin, epikatekin, limonoid tipe fragmalin, swietanolid (Da Silva et al., 2008; Falah et al., 2008; Mootoo et al., 1999).



ursiti (2004) juga telah melakukan penelitian dan berhasil lasi ekstrak metanol biji mahoni (*S. macrophylla* King) yang

diidentifikasi di Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Negeri Semarang (UNES) dan mendapatkan 5 senyawa dari isolat murni biji mahoni (*S. Macrophylla* King) :

- A). 7-hidroksi-2-(4-hidroksi-3-metoksi-fenil) kroman-4-on)
- B). 3,6,7 trimetoksi-4-metil-1,2,3,4 tetrahidro-isoquinolin
- C). 3,4,5,6,7 pentaetil-1-metoksi-1-H-indazol
- D). 5-etil-6-metoksimetil-1,2 dihidro-piridin
- E). 1,4-bis-(3,4,5-trimetoksi fenil)-tetrahidro-furo (3,4-c) furan.

Sifat fisika kimia dari senyawa flavonoida (7-hidroksi-2-4- hidroksi-3-metoksi-fenil)-kroman-4-on) berupa serbuk putih, titik leleh 305°C (α)D = -30, dengan rumus molekul $C_{16}H_{14}O_5$. Senyawa alkaloid (3,6,7-trimetoksi-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isokuinolin) berupa serbuk putih kekuningan, titik leleh 201°C (α)D = +30, dengan rumus molekul $C_{13}H_{19}NO_3$. Senyawa alkaloid (3,4,5,6,7 pentaetil-1-metoksi-H-indazol) berupa serbuk putih kekuningan, titik leleh 205°C, (α)D = +24 dengan rumus molekul $C_{18}H_{28}N_2O$. Senyawa alkaloid (5-oC, etil-6-metoksimetil-1,2-dihidro-piridin) berupa serbuk coklat kekuningan, titik leleh 210°C, (α)D = +35, dengan rumus molekul $C_{11}H_{19}NO_2$. Senyawa saponin (1,4-bis-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-tetrahidro-furo(3,4-c) furan berupa serbuk kuning, titik leleh 335°C, (α)D = -67, dengan rumus molekul $C_{24}H_{30}NO_8$.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan Nugraha (2012)

ai docking molekuler dan aktivitas antihiperglikemik senyawa aktif dari ekstrak metanol biji mahoni (*S. macrophylla* King) pada



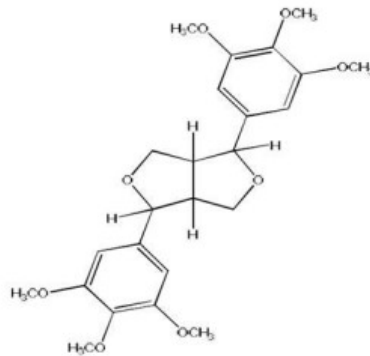
tikus diabetes setelah induksi streptozotocin, menunjukkan bahwa pemberian isolat 1,4-bis-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-tetrahidrofuro (3,4-c) furan yang merupakan senyawa saponin memiliki afinitas paling tinggi sebagai agonis PPAR γ dan dapat menurunkan kadar glukosa darah serta meningkatkan jumlah sel beta yang positif memproduksi insulin. Aktivasi dari PPAR γ ini juga dapat meningkatkan ekspresi C/EBP α yang berperan penting pada ekspresi gen IRS-1 (Hammerstedt, 2003).

Biji mahoni dikenal sebagai sumber metabolit sekunder yang mengandung senyawa aktif golongan neolignan. Salah satu senyawa utama yang berhasil diisolasi adalah 1,4-bis-(3,4,5-trimetoksifenil)-tetrahidrofuro[3,4-c]furan, suatu bisneolignan simetris yang berpotensi meningkatkan sensitivitas insulin melalui modulasi ekspresi IRS-1. Struktur kimianya menunjukkan gugus trimetoksi aromatik yang terkonjugasi, yang berperan dalam aktivitas antioksidan dan bioaktivitas seluler lainnya.

Saponin yang berasal dari tanaman *S. Chinensis* diketahui juga memiliki efek antidiabetes, juga dapat mengurangi kadar glukosa darah dan mempercepat metabolisme glukosa dalam resistensi insulin dengan meningkatkan ekspresi insulin reseptor, fosforilasi IRS-1, termasuk PI3K dan Akt (Hu, 2014). Oleh karena itu, hipotesis bahwa isolat 1,4-bis-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-tetrahidrofuro (3,4-c) furan yang merupakan senyawa saponin kemungkinan memiliki efek menurunkan resistensi insulin dengan

atkan ekspresi protein IRS-1.





Gambar 1. Struktur kimia isolat 1,4-bis-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-tetrahidrofuro(3,4-c) furan dari biji mahoni (*S. macrophylla* King)

Nama Sistematis dan Klasifikasi

- Nama IUPAC: (1R,4R,5S,6S)-1,4-Bis(3,4,5 trimetoksifenil)tetrahidrofuro[3,4-c]furan
- Rumus molekul: $C_{22}H_{28}O_8$
- Berat molekul: 420,45 g/mol
- Golongan senyawa: Neolignan (bisneolignan simetris)
- Sifat kimia: Tidak termasuk senyawa fenolik klasik, tetapi memiliki gugus aromatik dengan tiga substituen metoksi pada masing-masing cincin

A.8. Obat Antidiabetes Oral

Dalam mengatasi penyakit DM tipe 2, obat-obat ini berguna dalam pengobatan pasien diabetes tidak tergantung insulin (NIDDM) yang tidak dapat diperbaiki hanya dengan diet. Terdapat beberapa golongan obat

ates diantaranya (katzung, 2012):



1. Golongan Sulfonilurea

Obat golongan ini terbagi menjadi dua generasi yaitu generasi kesatu; tolbutamid, klorpropamid, generasi kedua; glibenklamid, gliklazid, glipizid, glikidon dan glimepirid. Mekanisme antidiabetik oral dari dari sulfonilurea yaitu meningkatkan sensitivitas sel- β pankreas terhadap glukosa, untuk meningkatkan pelepasan insulin. Obat ini dapat meningkatkan depolarisasi membran sel- β dengan menutup *ATP- gated K^+ channel*. Biasanya, saluran ini ditutup ketika terjadi peningkatan glukosa intraseluler, maka ATP meningkat. Kelas obat ini termasuk tolbutamid dan gliburid (glibenklamid) (Katzung, 2012).

2. Miglitinid

Anggota pertama dari golongan obat ini adalah repaglinida. Agen ini merupakan turunan dari asam benzoat, dan strukturnya tidak berhubungan dengan sulfonilurea. Obat-obat ini bekerja seperti golongan sulfonilurea dengan memodulasi pelepasan insulin sel β pankreas dengan mengatur efluks kalium melalui saluran kalium (Katzung, 2012).

3. Biguanida

Obat golongan biguanida (metformin) tidak menstimulasi pelepasan insulin dan tidak menurunkan gula darah pada orang sehat. Zat ini juga menekan nafsu makan hingga berat badan tidak meningkat, maka dapat diberikan pada penderita yang kegemukan. Metformin tidak eabkan pelepasan insulin dari pankreas dan pada umumnya tidak



menyebabkan hipoglikemia, bahkan dalam dosis besar. Metformin mengurangi kadar glukosa terutama oleh penurunan produksi glukosa di hati dan dengan meningkatkan aksi insulin pada otot dan lemak (Katzung, 2012).

4. Thiazolidinedion

Thiazolidinedion (pioglitazon, rosiglitazon) merupakan ligan dari *peroxisome proliferator-activated gamma* (PPAR- γ) yang merupakan bagian dari superfamili steroid dan tiroid reseptor nukleus. Tiazolidinedion bekerja dengan cara menurunkan resistensi insulin. Reseptor PPAR- γ memodulasi ekspresi gen-gen yang berperan dalam metabolisme lemak dan glukosa, transduksi sinyal insulin, dan diferensiasi adiposit dan jaringan lain (Katzung, 2012).

Menurut Hammarstedt (2003) menunjukkan bahwa Thiazolidinedion baik pioglitazon dan rosiglitazon dapat meningkatkan ekspresi gen dan protein IRS-1 serta C/EBP α dan UCP-2 di sel otot L6. Efek pada peningkatan ekspresi gen dan protein IRS-1 itu terkait dengan aktivasi PPAR γ . Aktivasi dari PPAR γ ini yang mengarah kepada peningkatan ekspresi C/EBP α yang berperan penting pada ekspresi gen IRS-1. C/EBP α merupakan faktor transkripsi yang diaktifkan oleh TZD yang telah terbukti penting untuk aktivasi gen dan protein dalam transport glukosa dan translokasi GLUT 4. Sehingga aktivasi C/EBP α menjadi mekanisme dari thiazolidinedion yang dapat meningkatkan aksi insulin.



5. Inhibitor α -glukosidase

Obat dari golongan inhibitor kompetitif α -glukosidase usus adalah akarbosa dan miglitol. Obat-obat golongan ini bekerja mengurangi penyerapan usus pati, dekstrin, dan disakarida dengan menghambat aksi dari α -glukosidase dalam brush border usus. Inhibisi enzim ini memperlambat penyerapan karbohidrat, yang dapat menumpukan glukosa plasma postprandial baik pada orang normal dan penderita diabetes. Inhibitor α -glukosidase tidak merangsang pelepasan insulin dan karena itu tidak mengakibatkan hipoglikemia. Inhibitor α -glukosidase biasanya digunakan dalam kombinasi dengan agen antidiabetik oral lainnya ataupun insulin. Obat-obatan ini harus diberikan pada saat makan karena obat ini sulit terserap (Katzung, 2012).

6. Inhibitor Dipeptidilpeptidase-4 (DPP-4)

Sitagliptin, saksagliptin, dan linagliptin merupakan inhibitor DPP-4. Enzim DPP-4 merupakan enzim yang mengurai inkretin. Mekanisme kerja obat-obat ini dengan meningkatkan kadar GLP-1 alami dan *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP) dalam darah, sehingga menurunkan penyimpangan kadar glukosa pasca-makan dengan meningkatkan sekresi insulin dan menekan kadar glukagon (Katzung, 2012).



A.9. HOMA IR

HOMA IR merupakan metode yang telah dikembangkan sejak tahun 1985 oleh Matthews et al. untuk menilai resistensi insulin. HOMA IR dihitung berdasarkan konsentrasi glukosa basal dan insulin (atau C-peptide) dalam keadaan puasa. Kadar insulin tergantung pada efek sel beta pankreas terhadap konsentrasi glukosa, sementara konsentrasi glukosa diatur oleh produksi glukosa oleh liver (Singh & Saxena, 2010).

HOMA IR mempunyai ketepatan yang sebanding dengan pemeriksaan standar emas dengan *glucose clamp* namun lebih inferior dalam hal keakuratannya. Hasil *glucose clamp* berkorelasi kuat dengan kadar insulin puasa maupun HOMA IR (Katsuki et al., 2001). Cara menghitung HOMA IR menggunakan rumus berikut (Nayak et al., 2014; Qu et al., 2011) : kadar insulin plasma puasa (mU/L) x kadar glukosa plasma puasa (mmol/L) / 22,5 atau kadar insulin plasma puasa (μ U/dL) x kadar glukosa plasma puasa (mg/dL) / 405.

HOMA IR mempunyai beberapa keterbatasan terutama pada populasi usia tua. Penelitian mendapatkan HOMA IR bukan prediktor yang baik untuk menilai resistensi insulin bila dibandingkan dengan *euglycemic clamp* pada laki-laki usia tua dengan kondisi toleransi glukosa terganggu. HOMA IR dapat digunakan untuk mendeteksi resistensi insulin namun harus hati-hati dalam penggunaannya pada usia tua dengan toleransi

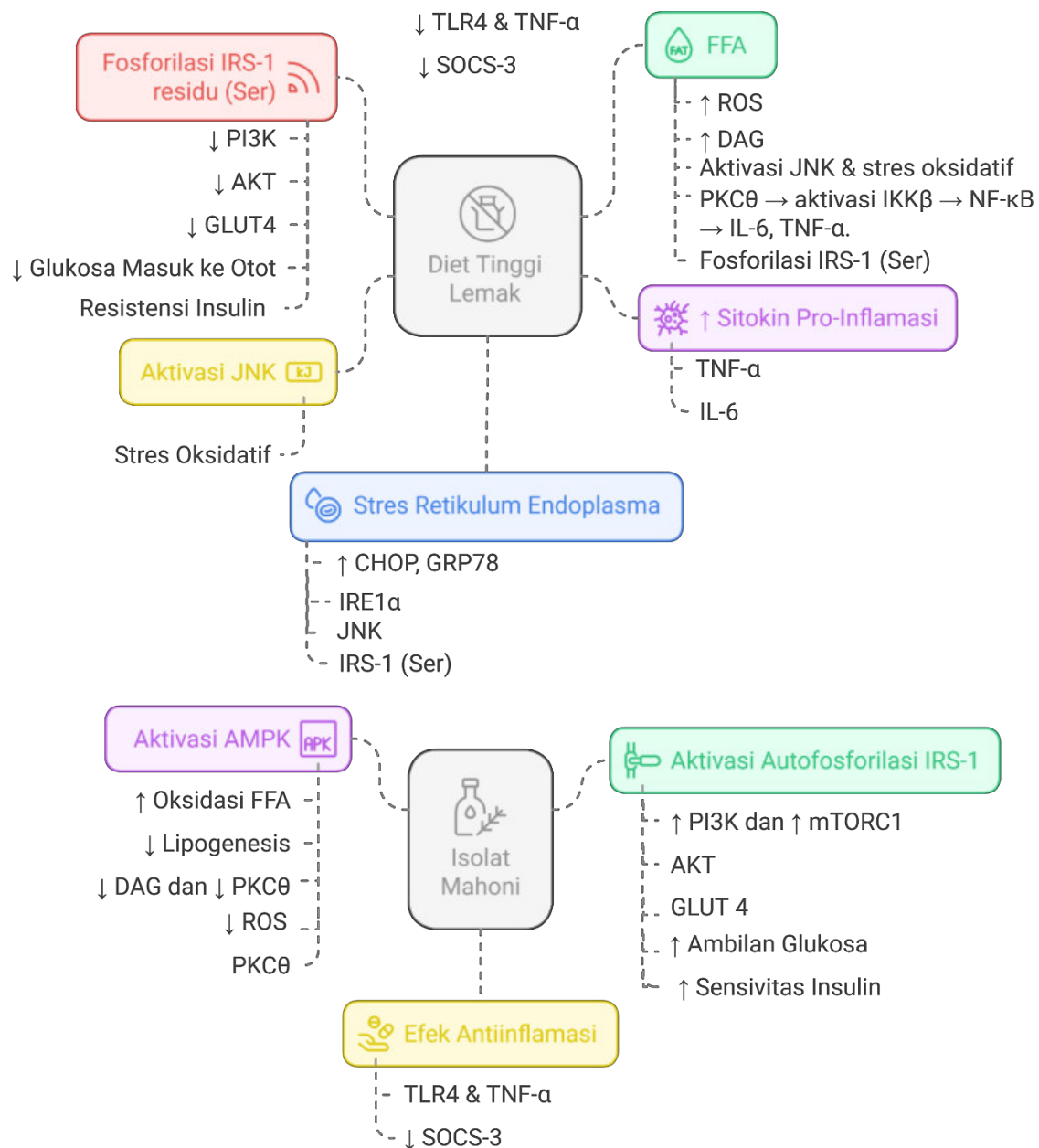
terganggu. Pengukuran HOMA IR sangat tergantung pada respon terhadap glukosa pada kondisi basal dan adanya variabilitas kadar



insulin puasa (Home, 2015). Penelitian lain mendapatkan hasil serupa pada populasi laki-laki dan wanita usia tua dengan diabetes (Ferara & Godlberg, 2001). Penelitian lain juga mendapatkan HOMA IR dan QUICKI bukan pemeriksaan yang baik untuk resistensi insulin pada pasien tua dengan diabetes dengan kontrol glukosa yang buruk. Saat ini dibutuhkan teknik pemeriksaan baru yang tidak invasif untuk menilai resistensi insulin pada populasi tersebut (Katsuki et al., 2002).



B. Kerangka Teori

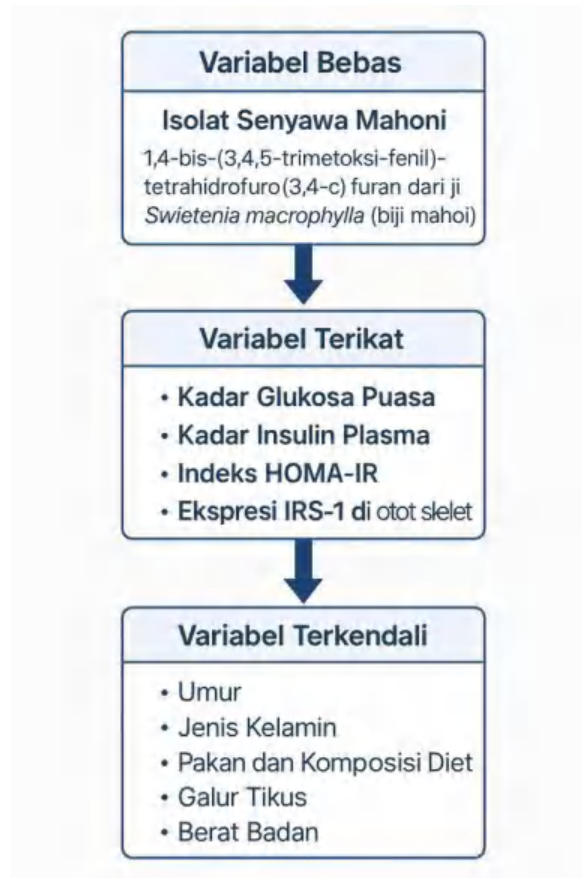


Keterangan :

- Warna ungu: Jalur inflamasi
- Hijau: Jalur metabolit lipid
- Biru: ER Stress
- Merah: Efek patogenik pada IRS-1
- Kuning: Stres oksidatif
- Putih: Sitokin proinflamasi
- Oranye: Efek isolat mahoni
- Hitam: titik-titik: intervensi/efek terapeutik



C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

Berdasarkan latar belakang masalah, rumusan masalah, tujuan penelitian, serta kajian teori yang telah dikemukakan sebelumnya, maka diajukan hipotesis penelitian sebagai berikut:

Hipotesis Umum :

H₀: Pemberian isolat 1,4-bis-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-tetrahidrofuro(3,4-c) furan dari biji mahoni tidak menyebabkan perbedaan yang signifikan terhadap resistensi insulin dan ekspresi protein IRS-1 pada jaringan otot skelet tikus galur Wistar jantan yang diinduksi diet tinggi lemak.

H₁: Pemberian isolat 1,4-bis-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-tetrahidrofuro(3,4-c) furan dari biji mahoni menyebabkan perbedaan yang signifikan terhadap resistensi insulin dan ekspresi protein IRS-1 pada jaringan otot skelet tikus galur Wistar jantan yang diinduksi diet tinggi lemak.

Hipotesis Khusus :

1. Kadar Glukosa Darah Puasa

H₀₁: Tidak terdapat perbedaan yang signifikan kadar glukosa darah puasa di antara kelompok tikus galur Wistar jantan yang diinduksi diet tinggi lemak, baik yang diberi perlakuan isolat biji mahoni maupun yang tidak.

H₁₁: Terdapat perbedaan yang signifikan kadar glukosa darah puasa di antara kelompok tikus galur Wistar jantan yang diinduksi diet tinggi

lemak berdasarkan pemberian atau tidaknya perlakuan isolat biji mahoni.



2. Kadar Insulin Plasma

H₀₂: Tidak terdapat perbedaan yang signifikan kadar insulin plasma di antara kelompok tikus galur Wistar jantan yang diinduksi diet tinggi lemak, baik yang diberi perlakuan isolat biji mahoni maupun yang tidak.

H₁₂: Terdapat perbedaan yang signifikan kadar insulin plasma di antara kelompok tikus galur Wistar jantan yang diinduksi diet tinggi lemak berdasarkan pemberian atau tidaknya perlakuan isolat biji mahoni.

3. Indeks HOMA-IR

H₀₃: Tidak terdapat perbedaan yang signifikan nilai indeks HOMA-IR di antara kelompok tikus galur Wistar jantan yang diinduksi diet tinggi lemak, baik yang diberi perlakuan isolat biji mahoni maupun yang tidak.

H₁₃: Terdapat perbedaan yang signifikan nilai indeks HOMA-IR di antara kelompok tikus galur Wistar jantan yang diinduksi diet tinggi lemak berdasarkan pemberian atau tidaknya perlakuan isolat biji mahoni.

4. Ekspresi Protein IRS-1 pada Otot Skelet

H₀₄: Tidak terdapat perbedaan yang signifikan ekspresi protein IRS-1 pada jaringan otot skelet di antara kelompok tikus galur Wistar jantan yang diinduksi diet tinggi lemak, baik yang diberi perlakuan isolat biji mahoni maupun yang tidak.



H₁₄: Terdapat perbedaan yang signifikan ekspresi protein IRS-1 pada jaringan otot skelet di antara kelompok tikus galur Wistar jantan yang diinduksi diet tinggi lemak berdasarkan pemberian atau tidaknya perlakuan isolat biji mahoni.





Optimized using
trial version
www.balesio.com