

616.3625  
MAH  
h e.1



LAPORAN

PENELITIAN KARYA AKHIR

**HUBUNGAN ANTARA DERAJAT KAPASITAS FUNGSI  
HATI DENGAN GANGGUAN TOLERANSI GLUKOSA  
DAN KADAR INSULIN PUASA PADA PENDERITA  
SIROSIS HEPATIS**

Oleh :

**G.W. MAHAYANA**

**BAGIAN/UPF ILMU PENYAKIT DALAM  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. KARIADI  
SEMARANG  
1999**

**LEMBAR PENGESAHAN**

**LAPORAN PENELITIAN**

**HUBUNGAN ANTARA DERAJAT KAPASITAS FUNGSI HATI DENGAN  
GANGGUAN TOLERANSI GLUKOSA DAN KADAR INSULIN PUASA  
PADA PENDERITA SIROSIS HEPATIS**

**OLEH**

**GUSTI WAYAN MAHAYANA**

**DISETUJUI OLEH :**

**I. PEMBIMBING PENELITIAN :**

**Dr. HIRLAN SpPD, KGEH : .....**



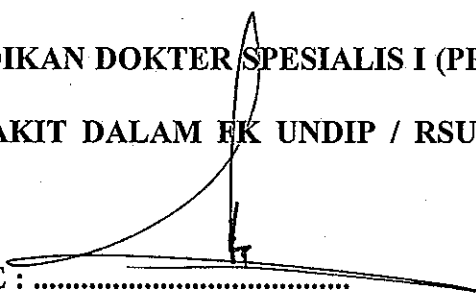
**II. KONSULTAN PENELITIAN**

**PROF. DR. Dr RRJ DJOKOMOELJANTO SpPD,KE : .....**



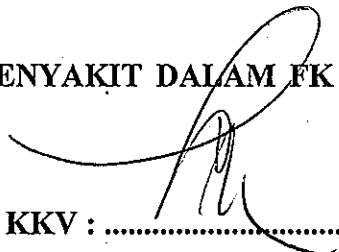
**III. KETUA PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I (PPDS I)  
BAGIAN/SMF ILMU PENYAKIT DALAM FK UNDIP / RSUP DR  
KARIADI SEMARANG**

**DR. Dr. DARMONO SpPD,KE : .....**



**IV. KETUA BAGIAN / SMF ILMU PENYAKIT DALAM FK UNDIP /  
RSUP DR KARIADI SEMARANG**

**Dr. PRIJANTO POERJOTO SpPD, KKV : .....**



## KATA PENGANTAR

Ucapan syukur dihadapan Tuhan Yang Maha Kuasa. Ida Sang Hyang Widhi Waca, bahwa atas karunyaNya-lah sehingga saya dapat menyelesaikan laporan penelitian ini.

Laporan penelitian ini dibuat sebagai karya tulis akhir dalam rangka mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS I) Ilmu Penyakit Dalam pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang.

Dengan selesainya karya tulis ini perkenankanlah penulis mengucapkan terimakasih dihadapan :

1. Dr. Sulaiman SpA. MM. Mkes : Direktur RSUP Dokter Kariadi Semarang, atas kesempatan dan fasilitas yang telah diberikan selama mengikuti pendidikan di Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang.
2. Dr. Anggoro DB Sachro SpA; Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti pendidikan di Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

3. Dr. Prijanto Poerjoto Sp.PD. KKV, Ketua Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Undip/RSUP Dr. Kariadi atas segala bimbingan, dorongan dan pengarahan yang sangat berharga bagi kami selama mengikuti PPDS I.
4. Prof. Dr. KRT Boedhi-Darmojo Sp.PD, Sp.JP, KGer, mantan Ketua Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam, Kepala Sub Bagian/Instalasi Geriatri Medik FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi, atas segala dorongan dan pengarahan yang sangat berharga selama mengikuti PPDS I.
5. Prof. DR. Dr. RRJ Sri Djokomoeljanto Sp.PD, KE, Kepala Sub Bagian Endokrinologi / SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Undip/RSUP Dr. Kariadi sebagai konsultan penelitian ini, atas segala bimbingan, dan dorongan yang sangat berharga bagi kami selama mengikuti PPDS I.
6. Prof. Dr. H. Soenarto Sp.PD. KH. Mantan Ketua Program Studi PPDS I Ilmu Penyakit Dalam FK Undip/RSUP Dr. Kariadi atas bimbingan dan dorongan selama mengikuti PPDS I.
7. DR. Dr. Darmono Sp.PD. (KE). Ketua Program Studi PPDS I Ilmu Penyakit Dalam FK Undip/RSUP Dr. Kariadi Semarang.
8. Dr. Hirlan SpPD, KGEH, Kepala Sub Bagian Gastroenterologi Hepatologi FK Undip/RSUP Dokter Kariadi Semarang sebagai pembimbing penelitian dan penyusunan karya tulis.
9. Semua Kepala Sub Bagian : dilingkungan Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Undip/RSUP Dokter Kariadi Semarang yang telah bersusah payah mendidik dan membimbing saya, selama mengikuti pendidikan di Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RSUP Dokter Kariadi Semarang.

10. Semua staff pengajar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Undip/RSUP Dr. Kariadi Semarang atas semua bimbingan dan pengarahan selama mengikuti PPDS I.
11. Dr. Tjahyati Djokomoeljono Sp.PK, staff Laboratorium GAKI FK Undip dan staff Bagian Patologi Klinik FK Undip/RSUP Dr. Kariadi Semarang.
12. Dr. Darminto M Kes Staf FKM Undip, selaku pembimbing statistik, atas bimbingan selama pengolahan data dan penyusunan karya tulis ini.
13. Semua rekan sejawat residen Ilmu Penyakit Dalam FK Undip Semarang atas segala kerjasama selama mengikuti PPDS I.
14. Semua paramedik di bangsal maupun poliklinik Ilmu Penyakit Dalam FK Undip/RSUP Dr. Kariadi, atas segala bantuan dan kerjasama yang aktif selama mengikuti PPDS I.
15. Semua karyawan administrasi Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Undip/RSUP Dr. Kariadi : Nurti, Rupiah, Anna, Sutardi, Wasiran atas bantuan dan kerjasama yang baik selama mengikuti PPDS I.
16. Kepada Bapak dan Ibu serta adik – adik yang setia memberikan dorongan semangat dan doa selama menempuh pendidikan PPDS I. Saya menghaturkan penghargaan dan terimakasih setinggi – tingginya.

Penulis menyadari bahwa karya ilmiah ini tidak luput dari kekurangan – kekurangan dan masih jauh dari sempurna. Karena itu kritik dan saran demi kesempurnaannya sangat diperlukan. Semoga hasil penelitian ini dapat berguna dan memberi tambahan wawasan ilmu pengetahuan bagi yang memerlukan.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa. Ida Sang Hyang Widhi Waca selalu melimpahkan KaruniaNya dan Rakhmat-Nya kepada kita semua.

Om Canti, Canti, Canti Om

Semarang, 9 – Juni 1999

Penulis

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
KATA PENGANTAR .....	iii
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xi
RINGKASAN.....	xii
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
I.1. Latar Belakang Masalah .....	1
I.2. Identifikasi Masalah .....	5
I.3. Tujuan Penelitian.....	5
I.4. Manfaat Penelitian.....	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>7</b>
II.1. METABOLISME GLUKOSA .....	7
II.2. Fisiologi Hemostasis Glukosa .....	10
II.3. Hormon Insulin.....	18
II.3.1. Biosintesis insulin.....	18
II.3.2. Sekresi Insulin. ....	20
II.3.3. Efek biologi insulin .....	24
II.3.4. Reseptor insulin .....	25
II.3.5. Mekanisme kerja insulin.....	27
II.3.6. Regulasi reseptor dan degradasi insulin .....	28
II.3.7. Resistensi Insulin.....	30
II.3.8. Peranan insulin dalam reabsorpsi Natrium ( $\text{Na}^+$ ) dan air di ginjal .....	35
II.4. Peranan ginjal dalam pembentukan asites pada sirosis hepatis.....	38
II.5. Patofisiologi gangguan metabolisme glukosa pada sirosis hepatis.....	41
II.6. Kerangka Teori dan Kerangka Konsep .....	51

BAB III	HIPOTESIS .....	53
BAB IV	METODOLOGI PENELITIAN .....	54
	IV.1. Rancangan Penelitian .....	54
	IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian .....	54
	IV.3. Jumlah Sampel.....	54
	IV.4. Kriteria Inklusi.....	55
	IV.5. Kriteria Eksklusi.....	55
	IV.6. Diagnosis .....	55
	IV.7. Cara Penelitian.....	56
	IV.8. Batasan Kriteria Child – Pugh.....	57
	IV.9. Jalur Penelitian .....	58
	IV.10. Analisis Statistik.....	59
	IV.11. Keterangan kelaikan etika .....	59
	IV.12. Lain - lain .....	59
	IV.13. Jadwal Penelitian .....	59
	IV.14. Personalia penelitian.....	60
	IV.15. Biaya Penelitian.....	60
BAB V	HASIL PENELITIAN.....	61
BAB VI	PEMBAHASAN .....	72
	VI.1. Umur dan Jenis Kelamin .....	72
	VI.2. Kekerapan Gangguan Toleransi glukosa pada Sirosis Hepatis .....	72
	VI.3. Kriteria Child – Pugh pada Sirosis Hepatis .....	73
	VI.4. Kadar Insulin Puasa .....	75
	VI.5. Asites .....	77
	VI.6. Gula darah puasa .....	78
	VI.7. Umur dan gula darah 2 jam post prandial .....	80
	VI.8. Keterbatasan penelitian .....	80
BAB VII	SIMPULAN DAN SARAN .....	82
	DAFTAR PUSTAKA .....	84
	LAMPIRAN	

## DAFTAR TABEL

Tabel 1	Kekerapan Gangguan Metabolik Gula Pada Sirosis Hepatis .....	3
Tabel 2	Faktor – faktor yang berperan pada perubahan metabolisme glukosa penderita Sirosis Hepatis .....	4
Tabel 3	Faktor – faktor yang mempengaruhi sekresi insulin .....	22
Tabel 4	Berbagai mekanisme signal intrasel yang meningkatkan sekresi insulin .....	24
Tabel 5	Sistem Skor Derajat Sirosis menurut Child-Pugh .....	57
Tabel 6	Kriteria diagnosis DM, GTG, TGN berdasarkan kriteria WHO 1985 / konsensus PERKENI 1993. ....	57
Tabel 7	Distribusi responden menurut umur dan jenis kelamin.....	61
Tabel 8	Distribusi responden menurut umur dan kapasitas fungsi hati (Child Pugh) pada Sirosis Hepatis .....	62
Tabel 9	Distribusi responden dengan gangguan toleransi glukosa pada sirosis Hepatis berdasarkan Child Pugh .....	64
Tabel 10	Hubungan kapasitas fungsi hati (Child – Pugh) dengan Gangguan toleransi glukosa/Toleransi glukosa normal dan Diabetes mellitus pada Sirosis Hepatis .....	65
Tabel 11	Hubungan nilai rerata kadar insulin menurut gangguan toleransi glukosa (DM, GTG, TGN) pada Sirosis Hepatis .....	65
Tabel 12	Hubungan kadar insulin puasa dengan keadaan asites pada Sirosis Hepatis.....	66
Tabel 13	Hubungan kadar insulin puasa dengan kapasitas fungsi hati (Child – Pugh) pada Sirosis Hepatis. ....	66
Tabel 14	Perbedaan kadar gula darah puasa berdasarkan kapasitas fungsi hati (Child – Pugh) pada Sirosis Hepatis .....	67
Tabel 15	Hubungan kadar gula darah 2 jam post prandial dengan beban 75 gram glukosa berdasarkan kapasitas fungsi hati (Child – Pugh) pada Sirosis Hepatis. ....	68

Tabel 16 Hubungan kadar insulin puasa dengan gula darah puasa pada Sirosis Hepatis.....	68
Tabel 17 Hubungan antara gula darah puasa dengan insulin puasa .....	71
Tabel 18 Hubungan antara gula darah 2 jam post prandial dengan umur pada Sirosis Hepatis .....	71

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Siklus asam laktat (Cori) dan siklus glukosa-alanin.....	9
Gambar 2	Skema metabolisme karbohidrat .....	10
Gambar 3	Satu model kontrol pelepasan insulin dari sel B.Pankreas oleh glukosa dan obat – obatan sulfonilurea .....	21
Gambar 4	Beberapa langkah kunci aksi insulin diperifer .....	34
Gambar 5	Mekanisme terjadinya hipertensi pada resistensi insulin. ....	37
Gambar 6	Mekanisme Asites pada Sirosis Hati .....	41
Gambar 7	Kerangka teori Sirosis Hepatis dan terjadinya resistensi insulin .....	51
Gambar 8	Kerangka konsep Penelitian .....	52
Gambar 9	Jalur Penelitian .....	58
Gambar 10	Distribusi responden menurut Child Pugh .....	62
Gambar 11	Kekerapan gangguan toleransi glukosa pada penderita Sirosis Hepatis.....	63
Gambar 12	Distribusi responden dengan gangguan toleransi glukosa pada sirosis Hepatis berdasarkan Child Pugh .....	64
Gambar 13	Diagram sebar hubungan antara insulin puasa dengan gula darah puasa pada Sirosis Hepatis. ....	69
Gambar 14	Kurve antara insulin puasa dengan kadar gula darah puasa pada penderita Sirosis Hepatis.....	70

## RINGKASAN

Sudah sejak lama diketahui bahwa hati merupakan organ tubuh yang sangat penting dalam metabolisme karbohidrat, protein, lemak berbagai jenis hormon. Metabolisme karbohidrat yang berupa homeostasis glukosa hampir semuanya (60 – 70%) dikendalikan oleh hati.

Demikian pentingnya peranan hati pada metabolisme karbohidrat sehingga sangat wajar bila pada gangguan fungsi hati misal Sirosis kadar gula darah mengalami perubahan. Hal ini dibuktikan kekerapan terjadinya gangguan toleransi glukosa pada penderita Sirosis Hepatis (SH) dapat berupa SH dengan DM, SH dengan gangguan toleransi glukosa (GTG).

Saat ini ditengarai adanya gangguan toleransi glukosa pada SH oleh karena adanya resistensi insulin dan adanya gangguan terhadap “non oxidative glucose disposal”. Secara keseluruhan bukti – bukti saat ini bahwa resistensi insulin terjadi pada post reseptor otot bukannya di hati itu sendiri.

Tujuan penelitian : untuk mengetahui bagaimana hubungan kapasitas fungsi hati pada SH berdasarkan Child – Pugh dengan gangguan toleransi glukosa, kadar insulin puasa.

Metode penelitian : Cross sectional study, dengan jumlah sample 62 orang. Perbedaan proporsi data para metrik akan dianalisa Chi square test dengan nilai kemaknaan  $p < 0,05$ .

Uji Anova dilakukan untuk variabel bebas yang nominal dan variabel tergantung yang numerik, sedangkan hubungan antar dua variabel numerik dihitung dengan koefisien korelasi Pearson kemudian dicari nilai P – nya.

Hasil penelitian :

1. Penderita SH yang termuda 23 tahun dan tertua adalah 60 tahun (umur rerata  $51,76 \pm 9,10$  tahun). Terdiri laki – laki 42 orang dan perempuan 20 orang rerata umur laki – laki  $51,76 \pm 9,13$  tahun dan perempuan  $51,90 \pm 9,28$  tahun.
2. Berdasarkan TTGO DM: 56,5 % (35 orang) SH dengan GTG 35,5 % (22 orang) SH dengan TGN 8,0 % (5 orang).
3. Kapasitas fungsi hati menurut Child Pugh terdiri Child Pugh A sebanyak 37,1 % ((23 orang), Child Pugh B 46,8 % (29 orang) dan Child Pugh C 16,6 % (10 orang).
4. Rerata kadar gula darah puasa  $105,68 \pm 26,48$  mg/dl, rerata gula darah 2 jam Post prandial  $209,90 \pm 72,63$  mg/dl

Rerata	Gula darah puasa (mg/dl)	Gula darah 2 jam PP (mg/dl)	Insulin puasa (m U/ml)	Jumlah
Child-Pugh A	$109,09 \pm 13,81$	$213,17 \pm 77,03$	$16,43 \pm 10,65$	23
Child-Pugh B	$95,45 \pm 16,26$	$192,42 \pm 54,37$	$12,78 \pm 8,05$	29
Child-Pugh C	$115,90 \pm 26,48$	$252,80 \pm 94,88$	$10,23 \pm 5,74$	10
Rerata	$105,68 \pm 26,48$	$209,90 \pm 72,63$	$13,72 \pm 8,98$	62

5. Rerata insulin puasa  $13,72 \pm 8,98$  m U/ml. Sedang presentil 75 insulin puasa 17,375 m U/ml. Berdasarkan persentil 75 hiperinsulinemia dinyatakan bila insulin puasa lebih besar dari 6,53 m U/ml dan insulin 2 jam Post prandial lebih besar dari 72,49 m U/ml (FK UGM)

Berdasarkan uji kai kuadrat (Uji  $X^2$ ) tidak berbeda bermakna antara kapasitas fungsi hati pada SH berdasarkan Child Pugh dengan gangguan toleransi glukosa (DM, GTG, TGN),  $p = 0,610$  ( $p > 0,05$ ).

Berdasarkan uji Anova tidak berbeda bermakna antara insulin puasa dengan SH dengan DM SH dengan GTG, SH dengan TGN, dengan  $p = 0,707$ . Demikian juga antara kadar insulin puasa dengan Child Pugh A,B,C tak ada beda bermakna dengan  $p = 0,141$ . Sedangkan kadar insulin puasa dengan asites ternyata ada beda yang bermakna dengan  $p = 0,0007$ .

Ada hubungan yang ringan antara insulin puasa dengan kadar gula darah puasa dan ada beda bermakna dengan  $r = 0,036$ ,  $p = 0,05$ ,  $r = 0,231$  dan setelah dihitung dengan terdapat persamaan antara gula darah puasa dengan insulin puasa  $Y = 96,34 + 0,68 X$ .

Kesimpulan : Tidak ada hubungan antara kapasitas fungsi hati berdasarkan Child Pugh dengan gangguan toleransi glukosa (SH dengan DM, SH dengan GTG, SH dengan TGN) dengan kadar insulin puasa.

Adanya hiperglikemia dan hiperinsulinemia pada penderita Sirosis Hepatis.

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1. Latar Belakang Masalah

Naunyn pada tahun 1906 mengumumkan suatu bentuk kelainan metabolik karbohidrat pada penyakit hati menahun yang disebutnya sebagai "Hepatogenous diabetes mellitus".<sup>(1,2)</sup> Dan sejak itu, dimulailah penelitian yang dilaksanakan secara seksama yang berusaha membedakan bentuk hepatogenous diabetes melitus dengan diabetes essensial. Usaha-usaha ini selalu dihadapkan pada kesulitan-kesulitan. Memang tak mudah membedakan Diabetes Melitus (DM) yang timbul akibat Sirosis Hepatis (SH) dengan SH yang timbul pada penderita DM.<sup>(3)</sup> Namun demikian umumnya penelitian menunjukkan kekerapan SH pada DM hampir sama dengan populasi umum, sedang kekerapan DM pada SH cukup tinggi. Sedang Achmad Hassan dalam pemeriksaan histopatologi penderita DM yang mengalami kelainan hati (penyakit hati diabetik) mendapatkan gambaran SH hanya 9%.<sup>(4)</sup>

Bila dilihat dari angka kekerapan SH diseluruh rumah sakit di Indonesia, ternyata SH cukup tinggi sekitar berkisar antara 0,6-14,5 %.<sup>(5)</sup> Sedang bila dilihat dari penelitian prospektif SH yang menyebutkan kekerapan SH dengan DM berkisar antara 32-44% maka jumlah penderita di atas tidaklah kecil dan mungkin akan merupakan problem nasional di kemudian hari.<sup>(5)</sup>

UPI-POSTAL-ENGAP

Penelitian mengenai kekerapan gangguan metabolisme karbohidrat pada SH telah banyak dilakukan dengan hasil yang berbeda-beda. Megyesi (1967) melaporkan penelitiannya terhadap 28 penderita penyakit hati kronis, dengan hasil test toleransi glukosa : 43% normal, 25% toleransi glukosanya terganggu dan 32% diabetes.<sup>(6)</sup> Kosim dan kawan - kawan (1978) mendapatkan hasil pada penelitiannya terhadap 18 penderita SH, 6% normal, 50 % gangguan toleransi glukosa dan 44% diabetes.<sup>(7)</sup> Penelitian retrospektif terhadap 188 penderita SH, Susilo & Thahir (1978) hanya mendapatkan angka 5,3% diabetes<sup>(8)</sup> Kingston et al (1984) mendapatkan kekerapan Diabetes Melitus pada penyakit hati : 8% pada Hepatitis Kronik Persisten, 44% Hepatitis Kronik Aktif, 40% pada Sirosis Hepatitis dan 15% pada Hepatoma dibandingkan dengan pasien lain (umur > 35 tahun) yang hanya 7%.<sup>(9)</sup>

Boedisantoso (1986) pada penelitiannya terhadap penderita SH yang mendapat pemeriksaan toleransi glukosa per oral mendapatkan hasil toleransi glukosa normal 16,7%, gangguan toleransi glukosa 34,7%, diabetes 48,6%. Diabetes Melitus yang terjadi akibat SH ini oleh Boedisantoso dinamakan DM tipe Sirosis Hepatis. Menurut Boedisantoso timbul tidaknya gangguan toleransi glukosa/DM pada SH tergantung pada fungsi cadangan sel beta pankreas penderita, karena diduga timbulnya gangguan toleransi glukosa/DM pada SH ini akibat pankreas yang kelelahan karena terus menerus dipacu untuk menanggulangi resistensi insulin yang terjadi pada penderita SH.<sup>(5)</sup>

**Tabel 1 Kecepatan Gangguan Metabolik Gula Pada Sirosis Hepatis**

No.	Peneliti	Tahun	Gangguan Metabolisme Gula		
			Normal	GTG	Diabetes
1.	TALKANDA	1975			2,8%
2.	BOEDISANTOSO	1987	43%	25%	32%
3.	KOSIM	1978	6%	50%	44%
4.	SUSILO	1978			5,3%
5.	SUYONO	1978			3,7%
6.	MAHAYANA	1993	16,7 %	33,3%	50%

Secara klinis berat ringannya Sirosis Hepatis (SH) telah diklasifikasikan oleh Child (1964) yang dimodifikasi oleh Pugh (1973), berdasarkan pemeriksaan bilirubin, albumin protrombin time, adanya asites dan gangguan neurologis (Encephalopati hepatic) sehingga kapasitas fungsi hati ini dibagi dalam Child Pugh A, B dan C, dimana dinyatakan Child B lebih berat dari Child A, sedang Child C lebih berat daripada Child B.<sup>(11)</sup>

Gangguan metabolisme karbohidrat yang paling sering terjadi pada Sirosis Hepatis adalah hiperglikemi yaitu gangguan toleransi glukosa sampai Diabetes Melitus, dengan kadar insulin yang tinggi atau normal. Dengan demikian timbul dugaan bahwa yang terjadi adalah resistensi insulin, bukan defisiensi insulin. Faktor-faktor yang menimbulkan hiperglikemi menurut Podolsky & Isselbacher (1991) adalah sebagai berikut : (a) ambilan glukosa oleh sel hati menurun, (b) penurunan sintesis glikogen hati, (c) resistensi insulin baik hepatal maupun perifer

dan (d) abnormalitas hormonal : yaitu glukagon dan insulin naik, sedang kortisol turun, (e) dan adanya *shunting porto systemic*.<sup>(12)</sup>

Selain hiperglikemi, gangguan metabolisme karbohidrat pada SH dapat pula berbentuk hipoglikemi. Hal ini terjadi akibat dari glukoneogenesis yang turun, penurunan cadangan glikogen hati, adanya resistensi sel hati terhadap glukagon, hiperinsulinisme sekunder akibat *shunting portosystemic* dan masukan glukosa yang turun.<sup>(12)</sup> Hipoglikemia yang terjadi pada SH, berbeda dengan terjadinya hipoglikemia pada penyakit hepar yang lain, misalnya Hepatitis fulminan dan Hepatoma. Pada Hepatitis fulminan kerusakan hepar yang akut dan luas menyebabkan pembentukan cadangan glukosa (glikogen) sangat menurun, dengan kadar insulin yang normal saja mudah terjadi hipoglikemia.<sup>(13)</sup>

**Tabel 2 Faktor – faktor yang berperan pada perubahan metabolisme glukosa penderita Sirosis Hepatis**

	1	2	3	4	5	KETERANGAN
Hepatitis Fulminan (Hipoglikemia)	-	+	-	+	-	- Menurun respon glukagon - Parenkim hati rusak luas
Sirosis Hepatis (Hiperglikemia)	+	+	+	+	+	
Hepatoma (Hipoglikemia)	-	-	-	-	-	- Etiologi tak jelas - Peningkatan penggunaan glukosa meningkat - Peningkatan IGF II akan menekan GH dan IGF I yang akan menyebabkan Hipoglikemia.

Keterangan :<sup>(12,13)</sup>

1. Ambilan glukosa oleh sel hati menurun.
  2. Penurunan sintesis glikogen hati.
  3. Resistensi insulin baik hepatal maupun perifer.
  4. Abnormalitas hormonal; yaitu glukagon dan insulin naik sedangkan kortisol turun.
  5. Adanya "Shunting porto systemic"
- IGF I (Insulin – like growth factor I Somatomedin – C)  
IGF II (Insulin – like growth factor II)  
GH (Growth hormone)

## **1.2. Identifikasi Masalah**

Melihat uraian di atas tampaknya kemungkinan terjadi gangguan metabolisme glukosa pada penderita SH cukup besar, terutama hiperglikemi. Kondisi hiperglikemi ini kemungkinan sudah dapat diklasifikasikan ke dalam gangguan toleransi glukosa, bahkan Diabetes Mellitus. Beberapa masalah penting yang menjadi pertanyaan adalah sebagai berikut :

1. Berapa kekerapan gangguan toleransi glukosa dan DM pada penderita dengan SH yang rawat inap dan rawat jalan di RSUP Dr. Kariadi Semarang.
2. Bagaimana hubungan kekerapan gangguan toleransi glukosa dan DM pada penderita SH berdasarkan Child - Pugh..
3. Bagaimana hubungan derajat fungsi hati berdasarkan Child - Pugh dengan toleransi glukosa dan kadar insulin pada penderita SH.

## **1.3. Tujuan Penelitian**

1. Mempelajari kekerapan toleransi glukosa dan DM pada penderita SH rawat inap maupun rawat jalan di RSUP Dr. Kariadi Semarang.
2. Mengetahui hubungan antara kekerapan gangguan toleransi glukosa dan DM dengan derajat SH berdasarkan Child – Pugh.
3. Mengetahui hubungan kapasitas fungsi hati berdasarkan Child – Pugh dengan gangguan toleransi glukosa.
4. Mengetahui hubungan kadar insulin puasa pada penderita SH berdasarkan Child - Pugh.
5. Mengetahui hubungan antara kadar insulin puasa dengan asites pada penderita sirosis.

#### **I.4. Manfaat Penelitian**

- (1). Untuk mengetahui lebih dini penderita SH yang mengalami gangguan toleransi glukosa, DM dengan melakukan pemeriksaan rutin Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGG).
- (2). Untuk mengetahui hubungan kapasitas fungsi hati dengan gangguan toleransi glukosa pada penderita SH berdasarkan kriteria Child Pugh.
- (3). Pengaturan diet bagi penderita SH dengan gangguan toleransi glukosa.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### II.1. METABOLISME GLUKOSA

Sumber glukosa terutama berasal dari tiga sumber : (1) absorpsi dari pencernaan karbohidrat dalam bentuk glukosa, galaktosa, fruktosa. (2) proses glikogenolisis (pemecahan glikogen), (3) proses glikogenolisis dari laktat, piruvat, asam amino terutama alanin dan sedikit dari gliserol.

Walaupun berbagai jaringan tubuh mempunyai enzim glikogen sintetase untuk mensintese glikogen dan enzim fosforilase untuk hidrolisis glikogen, hanya hati dan ginjal yang memiliki glukose 6 fosfat dehidrogenase, enzim yang diperlukan untuk mengeluarkan glukosa ke dalam sirkulasi.<sup>(13)</sup>

Hati dan ginjal juga mempunyai enzim yang diperlukan untuk proses glukoneogenesis yaitu : piruvat karboksilase, fosfoenol piruvat karboksikinase, fruktose – 1,6 – bifospat.

Glukosa masuk sel akan mengalami perubahan, dapat disimpan dalam bentuk glikogen, dapat mengalami glikolisis menjadi piruvat. Piruvat selanjutnya dapat direduksi menjadi laktat, teraminasi membentuk alanin atau mengalami konversi menjadi asetil koenzim A. Dalam siklus asam sitrat akan membentuk karbon dioksida dan air melalui proses oksidasi, membentuk asam lemak (disimpan dalam bentuk trigliserid); digunakan untuk membentuk benda keton

(asetoasetat, beta hidroksibutirat) atau kolesterol. Dan akhirnya glukosa dilepas ke dalam sirkulasi.

Hati berperan dalam pengaturan homeostasis glukosa untuk mempertahankan keseimbangan konsentrasi glukosa antara kebutuhan penggunaan glukosa dan penyediaannya.

Proses glukoneogenesis pada ginjal dan pelepasan glukosa hanya terjadi pada keadaan starvasi yang berkepanjangan. Dalam kondisi ini dibutuhkan glukosa yang cukup tinggi sehingga hati menyediakan melalui beta oksidasi asam lemak.

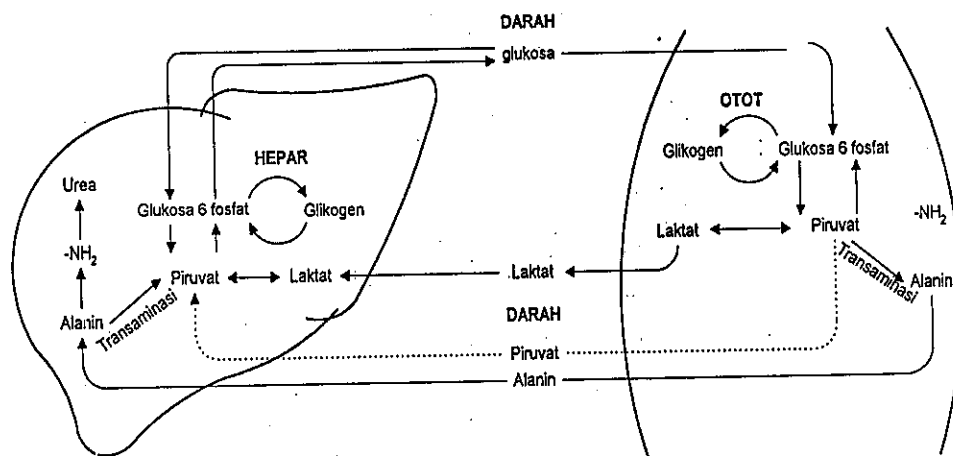
Otot dapat menyimpan dan menggunakan glukosa. Melalui glikolisis glukosa diubah menjadi piruvat, mengalami reduksi laktat atau transaminasi menjadi alanin. Selanjutnya laktat dilepaskan dari otot dan dipindahkan ke hati sebagai sumber proses glukoneogenesis (siklus glukosa laktat atau siklus Cori). Sama dengan laktat, alanin akan dipindahkan ke hati sebagai sumber glukoneogenesis (siklus glukosa alanin).<sup>(13)</sup>

Dalam keadaan puasa otot mengurangi ambilan glukosa hampir mendekati nol sehingga energi diperoleh dari oksidasi asam lemak, dan persediaan melalui proteolisis asam amino dimobilisasi ke hati sebagai sumber glukoneogenesis.

Jaringan lemak juga menggunakan glukosa sebagai pembentuk asam lemak atau mengoksidasinya menjadi gliserol 3 fosfat. Selanjutnya asam lemak mengalami esterifikasi (sebagian besar sebagai VLDL = Very Low density lipoprotein) membentuk trigliserid. Selama puasa jaringan lemak juga mengurangi penggunaan glukosa, sedang kebutuhan energinya diperoleh dari beta oksidasi. Jaringan lainnya seperti elemen darah, medula renal tidak mempunyai

kemampuan mengurangi kebutuhan akan glukosa karena itu pada keadaan puasa produksi laktat relatif tetap.<sup>(13)</sup>

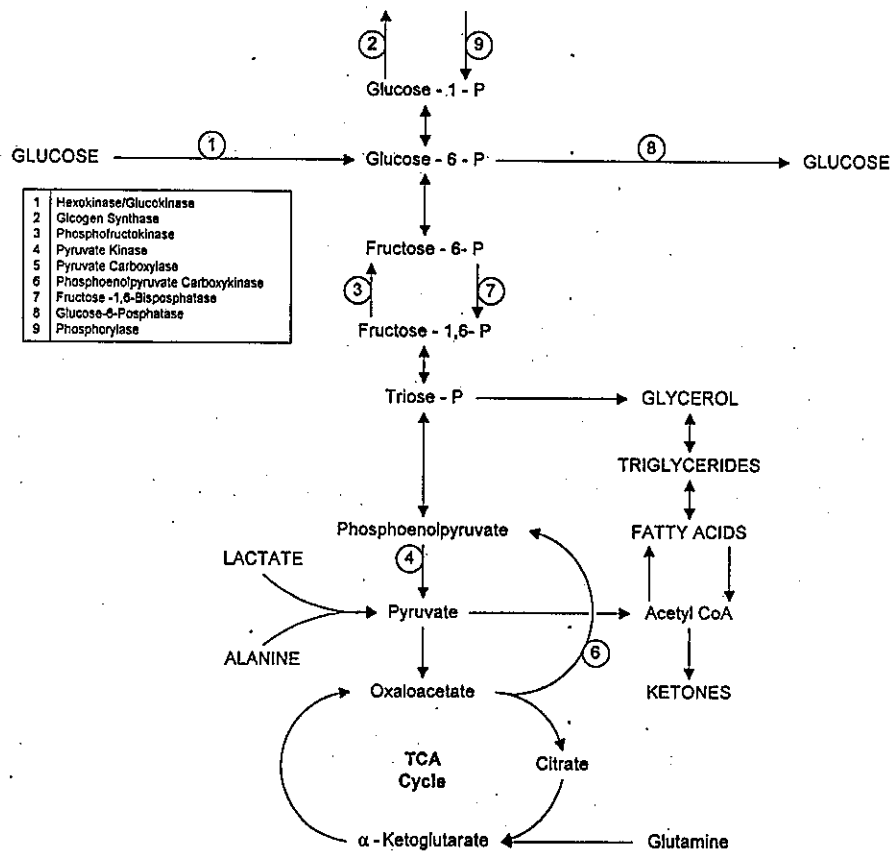
Glukosa merupakan bahan energi utama dalam metabolisme susunan saraf pusat. Otak tak dapat membentuk glukosa, ia hanya bisa menyimpan dalam beberapa menit saja, dengan demikian selalu diperlukan kadar glukosa cukup dalam sirkulasi. Glukosa ini mengalami oksidasi menjadi karbon dioksida dan air. Pada starvasi yang panjang, keton tersedia dalam jumlah yang banyak dapat mendukung kebutuhan energi otak disamping terjadi pengurangan penggunaan glukosa oleh otak sendiri.



Gambar 1 Siklus asam laktat (Cori) dan siklus glukosa-alanin.<sup>(14)</sup>

Proses metabolisme karbohidrat tidaklah berdiri sendiri melainkan terintegrasi secara harmonis dengan metabolisme protein dan lemak, sehingga dalam tubuh terjadi suatu sistem glukoregulasi, yang terutama berpusat pada tiga jaringan, yaitu jaringan, lemak, otot dan hepar.<sup>(6)</sup>

Proses metabolisme karbohidrat (glukosa), dapat dilihat pada gambar berikut ini :



Gambar 2 Skema metabolisme karbohidrat<sup>(13)</sup>

## II.2. Fisiologi Hemostasis Glukosa

Hati memegang peranan sangat penting dalam mempertahankan *homeostasis metabolisme*, sehingga perkembangan penyakit hati selalu diikuti oleh gangguan metabolisme dengan manifestasi sistemik yang bermacam – macam.<sup>(12)</sup>

Hati berperan pada metabolisme karbohidrat dan asam amino, sintesis/degradasi protein dan glikoprotein, metabolisme obat dan hormon serta metabolisme / regulasi lipid. Peranan hati pada metabolisme karbohidrat adalah mempertahankan

kadar glukosa darah yang diatur melalui proses – proses glikogenesis, glukogenesis, glikolisis dan glukogenesis dengan bantuan hormon – hormon insulin, glukagon dan katekolamin.<sup>(12)</sup>

Seperti telah diketahui, glukosa didalam tubuh berasal dari tiga sumber, yaitu absorpsi glukosa oleh saluran cerna, glikogenesis (pemecahan glikogen menjadi antara lain glukosa) dan glukoneogenesis (pembentukan glukosa dari sumber – sumber non karbohidrat). Pada keadaan normal ketiga proses tersebut mempertahankan keseimbangan kadar glukosa darah. Glukosa bebas yang dapat digunakan sewaktu – waktu berkisar antara 15 – 20 gram. Cadangan ini terutama tersimpan di dalam hati. Sebagian kecil di ginjal, mukosa usus, sel pankreas, sel otak dan sel – sel darah. Cadangan glikogen dalam hati dapat dimobilisasi untuk mempertahankan kadar gula dalam sirkulasi.<sup>(13)</sup>

Hati adalah organ yang memegang peranan penting dalam metabolisme karbohidrat, 60 % – 70 % beban glukosa dikendalikannya terutama oleh aktivitas enzim glukokinase dan glukosa 6 – fosfatase.<sup>(15)</sup>

Karbohidrat, dalam hal ini glukosa diserap melalui mikrovili usus secara transpor aktif dengan kecepatan absorpsi yang tergantung konsentrasi glukosa dalam usus. Darah membawa glukosa dari usus, melalui vena porta menuju ke hati untuk dimetabolisir lebih lanjut. Glukosa harus selalu tersedia dalam darah karena glukosa merupakan salah satu bahan esensial untuk metabolisme susunan saraf pusat (SSP), tetapi SSP sendiri tidak mampu mensintesis glukosa. Otak hanya bisa menyimpan glukosa untuk waktu singkat sebelum digunakan. Oleh sel otak, glukosa dibawa melewati sawar darah otak, dipertahankan atau

dikonsentrasikan dalam sirkulasi, untuk dapat mencukupi kebutuhan fungsi otak. Karena itu jaminan kestabilan glukosa dalam sirkulasi sangat diperlukan.<sup>(13,16)</sup>

Pada orang normal kadar glukosa plasma akan selalu dipertahankan antara 4 dan 7 mmol/liter (72 – 126 gr/dl), meskipun pemakaian glukosa bervariasi.<sup>(17)</sup>

Untuk mempertahankan kadar glukosa dalam sirkulasi yang stabil antara 3,9 – 8,3 mmol/liter (70,150 mg/dl), tubuh mempunyai mekanisme glukoregulasi yang mengatur keserasian antara glikolisis – glukoneogenesis – glikogenolisis – glikogenesis.<sup>(13)</sup>

Faktor – faktor yang berperan dalam regulasi glukosa adalah :

#### 1. Autoregulasi

Absorpsi glukosa oleh saluran cerna merupakan sumber glukosa eksogen yang terbesar. Jumlahnya mencapai dua kali lebih tinggi dari produksi glukosa endogen oleh hati (*hepatic glucose production/HGP*). Meningkatnya kadar glukosa oleh absorpsi usus, meningkatkan kadar glukosa intra hepatic secara paralel. Melalui proses enzimatik, hiperglikemia ini secara langsung menekan HGP. Setelah terjadi penghambatan aktivitas enzim fosforilase dan glukosa-6-fosfatase, enzim glikogen sintetase akan segera diaktifkan.

#### 2. Regulasi hormonal

Hormon – hormon yang diketahui berperan dalam regulasi ini adalah.<sup>(13)</sup>

##### a. Insulin, glukagon dan somatostatin

Pankreas merupakan salah satu organ endokrin yang penting pada manusia. Pankreas tersusun dari sel – sel insulae Langerhans. Insulae Langerhans secara histologik terdiri dari empat jenis sel, yakni :

- Sel A merupakan 25% dari populasi hormonal mensekresi glukagon.

- Sel B merupakan 60% dari populasi sel hormonal mensekresi insulin
- Sel D merupakan 10% dari populasi sel hormonal mensekresi somatostatin.
- Sel F mensekresi polipeptida pankreas yang fungsinya masih belum diketahui dengan jelas.

Sel – sel insulae Langerhans ini tersusun dalam suatu sistem yang secara fungsional merupakan suatu sinsitium. Hubungan interseluler ini saling mempengaruhi dalam koordinasi mengatur aktivitas sekresi. Sistem ini disebut sistem parakrin.<sup>(18)</sup> Serabut – serabut saraf simpatis dan parasimpatis berakhir dekat sekali dengan sel – sel insulae, dan bertindak sebagai modulator sekresi hormon pankreas. Sekresi hormon sel – sel insulae pankreas sebenarnya merupakan respon insulae terhadap regulasi hormonal, neural dan sistem parakrin.

#### ➤ Insulin

Hormon insulin disekresi sel beta. Masuk dalam sirkulasi porta hepar dan berperan yang sangat penting di jaringan perifer kecuali otak.

Hormon insulin berperan dominan dalam menurunkan kadar glukosa darah (Glucose Lowering Hormone) dengan cara menekan produksi glukosa endogen serta merangsang penggunaan glukosa akibat kadar glukosa plasma menurun.

Insulin menghambat proses glikogenolisis dan glukoneogenesis dan bersama faktor lain (hiperglikemia dan hipoglukagon), di ubah di

hati yang merupakan organ *net glucose uptake* dan disimpan sebagai glikogen dan trigliserid. Insulin juga merangsang pengambilan, penyimpanan, penggunaan glukosa bagi jaringan yang sensitif terhadap insulin (jaringan lemak dan jaringan otot).

Post prandial insulin akan mengatur kadar glukosa plasma dengan cara menekan produksi glukosa hati, serta merangsang penggunaan glukosa.<sup>(13)</sup>

Keadaan lain yang dapat merangsang sekresi insulin adalah : beberapa asam amino, rangsangan neural dan beberapa hormon yang dikeluarkan oleh traktus gastrointestinalis. Konsentrasi asam amino akan naik setelah makan, terutama setelah makan makanan yang mengandung protein tinggi. Kenaikan konsentrasi asam amino ini akan merangsang sekresi insulin. Dengan pengaruh insulin ambilan sel terhadap asam amino akan naik.<sup>(13,18)</sup>

#### ➤ Glukagon

Merupakan hormon yang dikeluarkan oleh sel A pankreas, masuk sirkulasi portal hati dan hanya bekerja dihati pada kondisi fisiologis. Hormon ini merupakan aktivator kuat untuk glikogenolisis dan glukoneogenesis, meningkatkan produksi glukosa hati dalam waktu beberapa menit dan kenaikannya hanya sementara tanpa hiperglukagon yang berlanjut. Dengan demikian produksi glukosa akan kembali kebasal pada kurang lebih 90 menit, meskipun hormon ini tetap menyangga produksi glukosa selanjutnya. Hiperglikemia

yang disebabkan oleh glukagon sementara sebab glukagon yang menyebabkan glikogenolisis sifat tak menetap. Pada hiperglukagonemia yang menetap glukoneogenesis akan meningkat secara progresif.

Respon sementara proses glikogenolisis terhadap hiperglukagonemia tidak akan menyebabkan berkurangnya glikogen, peningkatan glukagon menyebabkan pelepasan glukose. Hal tersebut diatas akan menyebabkan sekresi insulin bersamaan efek hiperglikemia terhadap autoregulasi.<sup>(14)</sup>

Sekresi glukagon oleh sel A pankreas dirangsang oleh glukosa asam amino, saraf simpatik. Dalam regulasi glukosa plasma, sel A dan B bekerja bersama – sama dalam sistem push – pull yaitu dengan mensekresi 2 hormon yang berlawanan dalam mempertahankan homeostasis glukosa darah.

Somatostatin merupakan inhibitor kuat pelepasan glukagon maupun insulin.<sup>(13, 18)</sup>

➤ Somatostatin

Hormon ini sebenarnya dihasilkan oleh berbagai organ tubuh. Antara lain dari hipotalamus, jaringan neuro – endokrin lain, juga dari sel mukosa traktus gastrointestinalis. Dari hipotalamus somatostatin akan disekresi yang mempunyai efek menghambat sekresi hormon pertumbuhan, sedangkan yang dari sistem saraf mempunyai efek sebagai neurotransmitter. Somatostatin yang dihasilkan oleh pankreas

efeknya belum diketahui dengan jelas. Sekresi somatostatin pankreas dirangsang oleh berbagai stimuli seperti insulin, glukosa plasma, asam amino, dan beberapa hormon yang dihasilkan traktus gastrointestinalis.

Somatostatin yang disekresi pada saat absorpsi makanan, menimbulkan efek terhadap traktus gastrointestinal berupa: melambatkan pengosongan lambung, menekan sekresi asam lambung, dan mengurangi kontraksi kandung empedu. Sebagai hasil akhir akan menurunkan sekresi dan absorpsi sehingga masuknya nutrien yang berlebihan ke dalam plasma terlambat. <sup>(18, 19)</sup>

b. Epinefrin dan Kortisol

Kedua hormon ini berasal dari kelenjar adrenal. Epinefrin dihasilkan oleh medula adrenal, sedangkan kortisol oleh korteks adrenal. Hormon – hormon ini bersifat menaikkan kadar glukosa darah. <sup>(13)</sup>

c. Hormon Pertumbuhan

Hormon ini dihasilkan oleh hipofisis dan mempunyai sifat menaikkan kadar glukosa darah. Bila terjadi hiperglikemia, sekresi hormon glukagon, epinefrin, kortisol, dan hormon pertumbuhan akan meningkat. Dalam meningkatkan kadar glukosa dalam sirkulasi, epinefrin dan glukagon merupakan hormon yang bekerja dalam episode akut, sedangkan kortisol dan hormon pertumbuhan bekerja lebih lambat dan lama. <sup>(13)</sup>

### 3. Regulasi Neural

Stimulasi saraf simpatetik hati akan menurunkan cadangan glikogen hati dan meningkatkan produksi glukosa endogen hati, sehingga terjadi hiperglikemia. Sebaliknya perangsangan saraf parasimpatik, meningkatkan cadangan glikogen hati serta menurunkan glukosa endogen hati. Pada tingkat organ target, faktor neural ini diperankan oleh norepinefrin sebagai neurotransmitter simpatetik dari akson terminal neuron simpatetik. Mekanisme kerjanya serupa dengan epinefrin, yaitu melalui AMP siklik. <sup>(13)</sup> Shimazu (1987) mendapatkan bahwa ada mekanisme lain yang berperan; yaitu pada perangsangan saraf simpatikus, disamping sekresi norepinefrin, juga disekresi co-transmitter atau disebut *putative neuropeptide* yang dapat merangsang fosforilasi melalui mekanisme gerbang kalsium pada membran plasma. Dalam hal ini kalsium bertindak sebagai *second messenger*.<sup>(20)</sup>

Pada tingkat yang lebih tinggi dari target organ, regulasi neural lebih berperan sebagai koordinator pengaturan berbagai mekanisme glukoregulasi. Pengaturan ini antara lain melalui sekresi epinefrin pada perangsangan kelenjar medula adrenal oleh SSP. Demikian juga glukoregulasi oleh hormon pertumbuhan dan kortisol melalui ACTH.<sup>(13)</sup>

Shimazu (1987) membuktikan bahwa regulasi neural pada tingkat hipotalamus, mempunyai peranan yang sangat penting.<sup>(26)</sup> bagian nukleus ventromedialnya (VHM) bersifat simpatetik, sedangkan nukleus lateral (LH) bersifat parasimpatik. Kedua nukleus hipotalamus ini berpengaruh langsung terhadap enzim fosforilase dan glikogen sintetase di hati. <sup>(19,21,22)</sup>

Regulasi ditingkat ini dilakukan melalui :<sup>(15)</sup>

- a. Mekanisme neural langsung, yaitu hipotalamus langsung mempengaruhi kerja enzim hati. Hubungan ini dikenal sebagai *hypothalamohepatic axis*.
- b. Mekanisme neuro-hormonal, yaitu hipotalamus mempengaruhi medula adrenal dan pankreas sebagai organ efektor. Hubungan hipotalamus dengan pankreas ini dikenal sebagai *hypothalamopancreatic axis*.

### **II.3. Hormon Insulin**

#### **II.3.1. Biosintesis insulin**

Insulin merupakan suatu hormon polipeptid yang diproduksi oleh sel beta pulau Langerhans pankreas.

Dalam garis besarnya sel beta pankreas berfungsi sebagai tempat :

1. Sintesis preproinsulin, yaitu bahan insulin
2. Pemecahan secara proteolitik untuk membentuk insulin
3. Penyimpanan insulin dalam jumlah besar di vesikel dan
4. Sekresi insulin sebagai reaksi terhadap berbagai rangsang.

Gen preproinsulin ada di lengan pendek kromosom 11, sedangkan transkripsi dan splicingnya menghasilkan mRNA dengan 600 nukleotid dan translasinya membentuk preproinsulin (11.5-Kda polipeptid). Segera akan masuk dalam ruang sistema retikulum endoplasmik kasar yang oleh enzim protease dengan membuang peptid.- signalnya (SP) menghasilkan proinsulin (10-20 menit). Proinsulin merupakan peptid 9-kDa, mengandung rantai A (21 asam amino) dan B (30 asam amino) insulin yang dihubungkan oleh C-peptid (30-35 asam amino). Bahan ini dikemas dan disimpan dalam vesikel serta dibawa ke

aparat Golgi. Di sini, dan dalam proses pematangannya di *secretory vesicles* yang akan keluar kemudian, proinsulin ini diubah oleh 2 endopeptidase (*prohormone convertase 2 dan 3*) dan *carboxypeptidase*. Dengan aksi kedua enzim ini maka C-peptid akan dilepaskan dari ikatan insulin. Insulin yang agak sulit larut akan berpresipitasi bersama dengan ion Zn yang membentuk mikrokristal yang lalu disimpan dalam granula sekretorik (selama beberapa jam atau hari) dan baru dikeluarkan kemudian dengan proses eksositosis. Dengan demikian sekresi C-peptid dan insulin selalu ekuimoler. Dalam keadaan normal, 95 % produk sekresi akan berupa insulin sedangkan < 5 % berupa proinsulin yang tak terkonversi.<sup>(23)</sup>

Dengan naiknya kadar glukosa eksternal terjadilah rangsangan sintesis proinsulin tetapi tidak disertai peningkatan kecepatan konversi ke insulin. Produksi berlebihan insulin ini dapat dikendalikan dengan berfusnya granula sel beta (yang berisi insulin dan C-peptid) dengan lisosom dan terjadilah degradasi intrasel dalam granule yang disebut dengan *crinophagy*. Granula sel B di samping insulin, C-peptide juga mensekresi produk sel B lain, tetapi jumlahnya sedikit (misalnya *islet amyloid polypeptide IAPP = amylin* dan *beta-grain*).

*Granule* dikeluarkan dari sel B dengan cara eksositosis, di mana granula ini menuju permukaan sel B dan membrannya berfusi dengan membran plasma. Translokasi granula ke membran sel ini melibatkan *cytoskeleton* (kerangka mikrotubuli terdiri dari subunit polimer tubulin, sebagai sarana transpor) dan *mikrofilamen aktin* (bersama dengan miosin yang berfungsi sebagai penggerak dan pendorong granule ini). Amylin berjumlah 3 % dari insulin. Jumlah beta-granin 0.1 - 0,3 % insulin dan dikatakan berfungsi untuk mempermudah

penyimpanan hormon di granula. Hal ini telah dibuktikan khususnya pengaruh beta – granin pada granula kromafin, tetapi kurang berperan dalam granula sel B. <sup>(23)</sup>

### II.3.2. Sekresi Insulin.

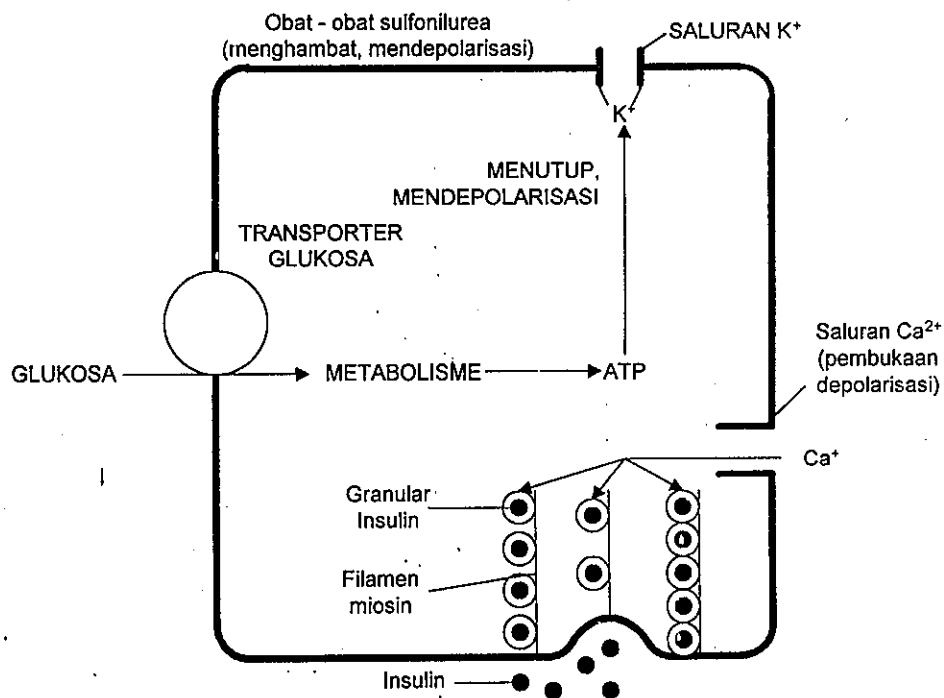
Insulin dilepas dari sel B pankreas pada tingkat basal yang rendah dan pada tingkat rangsangan yang lebih tinggi sebagai respon terhadap berbagai rangsangan, terutama glukosa. Stimulan yang lain juga dikenal seperti glukosa (manosa), asam amino tertentu (misalnya, leusin, arginin).

Supaya glukosa dapat merangsang sekresi insulin, glukosa harus dimetabolisir dalam sel B lebih dahulu. Ia mengalami fosforilasi oleh glukokinase dan kemudian mengalami glikolisis dalam menghasilkan ATP. Keadaan ini akan menutup saluran potassium yang sensitif terhadap ATP (ATP – sensitive potassium channels) di membran sel B, dan menyebabkan peristiwa depolarisasi, dengan akibat masuknya ion calcium ekstrasel lewat pintu yang dipengaruhi oleh voltase (*voltage gated channels*) di membran sel B. Peningkatan kadar calcium sitosol ini akan memicu translokasi dan eksositosis granula – granula. Seperti diketahui baru ini ditemukan bahwa beta – cell ATP – sensitive K – Channel yang terletak di membran plasma ini adalah kompleks yang terdiri dari 2 protein : *Kir 6-2* (pore – forming subunit, K – channel sendiri) dan *SUR 1* (drug – binding subunit) yang berfungsi sebagai reseptor untuk obat sulfonilurea. <sup>(23)</sup>

Sekresi insulin akibat glukosa bersifat *bifasik*, terdiri dari fase pertama, cepat, antara 5 – 10 menit, diikuti oleh fase – kedua yaitu fase selanjutnya selama rangsang masih berlangsung, bentuk kurva respon terhadap glukosa ini akan

sangat dipengaruhi oleh aktivitas glukokinase yang menentukan metabolisme glukosa intrasel.

Sulfonilurea dapat juga merangsang sekresi insulin dengan cara menutup saluran potasium di membran sel B, lewat SUR (*sulphonyl urea receptor*) sebaliknya bahan diazoxide, satu inhibitor insulin – release, akan membuka saluran ini <sup>(23)</sup>



**Gambar 3 Satu model kontrol pelepasan insulin dari sel B Pankreas oleh glukosa dan obat – obatan sulfonilurea <sup>(24)</sup>**

Berbagai hormon dan faktor neural berpengaruh terhadap sekresi insulin seperti : hormon glukagon, TRH (Thyrotropin releasing hormone), ACTH (Adreno corticotropic hormone), GHRH (Growth hormone releasing hormone) akan merangsang sekresi insulin.

**Tabel 3 Faktor – faktor yang mempengaruhi sekresi insulin**

Merangsang sekresi insulin	Menghambat sekresi insulin
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nutrien <ul style="list-style-type: none"> <li>Asam amino</li> </ul> </li> <li>2. Hormon <ul style="list-style-type: none"> <li>Hormon pertumbuhan</li> <li>Glukogen</li> <li>GIP</li> <li>Sekretin</li> <li>Kolesistokinin</li> <li>Gastrin</li> <li>VIP</li> <li>GRP (Gastrin – releasing peptide)</li> <li>Enkefalin (tergantung dosis)</li> <li>Zat P (tergantung dosis)</li> </ul> </li> <li>3. Mekanisme neural <ul style="list-style-type: none"> <li>Beta adrenergik</li> <li>Parasimpatik (vagal)</li> </ul> </li> <li>4. Obat – obatan <ul style="list-style-type: none"> <li>Sulfonilurea</li> <li>Steroid</li> <li>Alfa bloker adrenergik</li> </ul> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nutrien <ul style="list-style-type: none"> <li>-</li> </ul> </li> <li>2. Hormon <ul style="list-style-type: none"> <li>Adrenokortikoid</li> <li>Somatestatin</li> <li>Epineprin</li> <li>Norepineprin</li> <li>Galanin</li> <li>NPY</li> <li>CGRP (Calcitonin gene-related peptide)</li> <li>Prostaglandin E</li> <li>Enkefalin (tergantung dosis)</li> <li>Zat P (tergantung dosis)</li> </ul> </li> <li>3. Mekanisme neural <ul style="list-style-type: none"> <li>Alfa adrenergik</li> </ul> </li> <li>4. Obat – obatan <ul style="list-style-type: none"> <li>Obat Simpatomimetik</li> <li>Diuretika (yang mengurangi Kalium)</li> <li>Penghambat Beta</li> <li>Diazoxide</li> <li>Phenytoin</li> <li>Ethanol</li> <li>Cytotoxic : streptozotocin, alloxan</li> </ul> </li> </ol>

Dikutip <sup>(25)</sup>

Beberapa hormon saluran cerna : sekretin, gastrin, kolesistokinin, GIP (gastric inhibitory peptide, GLP-I (glucagon like peptide) juga merangsang insulin.<sup>(23)</sup>

Regulasi neural terhadap sekresi insulin melalui susunan saraf otonom, dimana dengan aktivasi reseptor alfa adrenergik akan menghambat sekresi insulin sedang aktivasi beta adrenergik akan merangsang sekresi insulin. Pada umumnya yang dominan adalah stimulasi alfa adrenergik akan menghasilkan suatu penghambatan sekresi insulin selama aktivasi simpatik. Selama stres yang bersamaan dengan

pelepasan epineprin dari kelenjar adrenal atau pelepasan lokal dari norepineprin akan menekan pelepasan insulin yang secara signifikan akan menyebabkan hiperglikemia. <sup>(25)</sup>

Pada sisi lain stimulasi parasimpatis akan menaikkan sekresi insulin. Pelepasan insulin juga terjadi selama makan melalui stimulasi nervus vagus. Neuropeptid juga ditemukan pada neuron pankreas. Pemberian infus neuropeptid sebagai vasoactive intestinal peptide (VIP), calcitonin gene – related peptid (CGRP), cholecystokinin – pancreozym (CCK), neuropeptid tyrosin (NPY), galanin, subtan P dan encephalin juga mengatur pelepasan insulin dengan demikian peptidergik juga mempengaruhi sekresi insulin. <sup>(25)</sup>

Hypothalamus dianggap sebagai pengatur sentral terhadap efek neural dalam sekresi insulin. Stimulasi nukleus ventromedial hypothalamus akan menekan sekresi insulin sedangkan stimulasi nukleus lateral hypothalamus akan merangsang sekresi insulin. <sup>(25)</sup>

Agaknya faktor – faktor lain, sendiri atau gabungannya akan merangsang sekresi insulin lewat bermacam – macam jalur. Sebagai contoh dengan jalan mempengaruhi cAMP, ion calcium (bekerja lewat calcium – depedent regulatatory proteins, calmodulin dan protein kinase C), metabolit fosfoinositid (inositol trifosfat dan diasilgliserol) serta asam arachidonat semuanya ini dapat bersifat sebagai *messenger* intrasel, yang hasil akhirnya akan meningkatkan sekresi insulin. <sup>(23)</sup>

**Tabel 4 Berbagai mekanisme signal intrasel yang meningkatkan sekresi insulin**

Titik tangkap mekanisme	Faktor hormonal
ATP – sensitive K channels : menutup (stimulasi) membuka (hambat) CAMP intrasel Mengaktifkan adenylcyclase Menghambat fosfodiesterase Calcium intrasel Mobilisasi Ca dari retikulum endoplasmik Menaikan pemasukan Ca extrasel Protein kinase – C menaikkan ini merangsang sekresi  Lain – lain menaikkan kadar IP3 dan glukosa Menaikan kadar asam arachidonat dan prostaglandin: glukosa dan carbachol	- Glukosa sulfonilurea - Galanin, diazoxide - Meningkatkan cAMP menstimulir sekresi - Glukagon, GLP – 1 dan GIP - Isobutylmethylxanthine (IBMX) - Naiknya Ca sitosol meningkatkan sekresi - Cholecystokinin (via IP3) - Glukosa dan calcium ionphores - Phorbol myristate, cholecystokinin, diacylglycol, carbacol  - Glukosa dan carbachol

Dikutip dari <sup>(23)</sup>

### II.3.3. Efek biologi insulin

- Insulin disekresikan kedalam pembuluh darah dan berada di dalam sirkulasi dalam keadaan bebas sampai berinteraksi dengan jaringan target dan menimbulkan efek biologis pada jaringan target insulin akan terlibat di dalam proses yang kompleks yang meliputi antara lain metabolisme karbohidrat, protein dan lemak. Salah satu efek biologis insulin yang sangat penting adalah dalam metabolisme glukosa. Gangguan fungsi insulin dalam mengatur metabolisme glukosa akan menimbulkan dampak klinis dan patofisiologis yang luas. <sup>(26,27)</sup>
- Secara garis besar efek biologis insulin ada dua macam yaitu efek metabolik pada konsentrasi hormon yang rendah yang berlangsung segera setelah hormon berada pada sel target, sedangkan efek pertumbuhan terjadi pada

konsentrasi hormon yang tinggi dan selalu membutuhkan waktu beberapa jam sampai beberapa hari.

- Efek metabolik meliputi : stimulasi transport dan metabolisme glukosa, sintesis glikogen, lipogenesis, perpindahan ion dan menghambat lipolisis. Efek pertumbuhan meliputi stimulasi sintesis DNA serta pertumbuhan dan diferensiasi sel. Disamping itu ada kombinasi antara efek metabolik dan pertumbuhan yaitu : stimulasi perpindahan asam amino kedalam sel, sintesis protein, menghambat degradasi protein dan stimulasi sintesis RNA.<sup>(28)</sup>

#### II.3.4. Reseptor insulin

Reseptor insulin manusia dikode oleh 1 gen yang terdiri dari 22 exon yang terletak pada chromosom 19. Dan satu "precursor proreseptor" untuk 1382 asam amino sudah termasuk 27 asam amino sebagai peptid signal yang disintesa oleh messenger RNA (mRNA). Reseptor ini selanjutnya mengalami proses menurut perpindahan peptid signal, glikosilasi, dan terbagi menjadi sub unit alfa (dengan berat molekul 135.000) dan sub unit beta (dengan berat molekul 95.000). dua pasang sub unit saling dihubungkan satu dengan yang lain dengan ikatan disulfid membentuk suatu bentuk tetramer. Pada reseptor alfa 2 beta 2 ( $\alpha_2\beta_2$ ) yang matang, 23 residu hidrophobic domain terdapat pada masing – masing sub unit beta yang terentang sepanjang plasma membran.<sup>(27)</sup>

Sub unit alfa pada ekstraseluler mempunyai afinitas yang tinggi terhadap pengikatan insulin ; terdapat domain spesifik yang merupakan suatu regio yang kritis terhadap *ligand binding* yang dikode oleh exon 2. Sedangkan bagian transmembran sub unit beta bertanggung jawab terhadap penyaluran signal

(transducing the signal) dari pengikatan insulin ke bagian dalam sel. Setelah insulin terikat maka tirosin residu spesifik pada bagian intraseluler sub unit beta dengan cepat mengalami fosforilasi dan tirosin kinase teraktivasi.

Bagian sitoplasma sub unit beta mengandung kesamaan yang kuat dengan reseptor transmembran lain yang mempunyai aktivitas tirosin kinase seperti reseptor IGF I (insulin growth factor I), reseptor epidermal growth factor dan produk proto onkogen.<sup>(27)</sup>

Dibutuhkannya *binding site* yang utuh untuk ATP didalam sub unit beta unit fosforilasi tirosil dari substrat protein dan autofosforilasi reseptor. Perubahan yang kritis pada residu lisin pada "*site*" tersebut akan meniadakan stimulasi aktivitas kinase yang disebabkan insulin ditempati oleh insulin dalam aktivitas stimulasi bilogi.<sup>(27)</sup>

Aktivitas kinase yang komplet mungkin tak diperlukan untuk keseluruhan aktivitas insulin dan bagaimanapun juga mutasi reseptor dengan penurunan fungsi kinase berpengaruh terhadap insulin.

Belum dapat dipastikan akibat aktivasi tirosin kinase pada reseptor insulin. Secara tak langsung insulin mengatur protein tirosil fosforilasi misalnya sintese glikogen, *glucose transporter*. Banyak aktivitas insulin diatur oleh fosforilasi dan defosforilasi dari residu serine atau threonine yang merupakan suatu *phosphorylation cascade*. Residu tirosil bagian proksimal segera mengalami fosforilasi yang berperan dalam mengaktifkan serine kinase tapi berapa kali mengalami tahapan tersebut tak diketahui.<sup>(27)</sup>

Serine kinase merupakan salah satu regulator protein baik secara langsung dengan mengaktifkan fosfatase spesifik. Dan *signal intermediates* berpartisipasi pada perubahan bentuk tirosil menjadi *seryl phosphorylation pathway*.

Peptide novel ppl85 (IRS-1/Insulin subtrat -1) merupakan suatu protein yang mana residu tirosil mengalami fosforilasi yang diaktifkan oleh reseptor insulin kinase.

Molekul lainnya yang mempunyai potensial terlibat dalam aktivitas insulin adalah lipid kinase (phosphatidyl inositol - 3 - kinase), dan serine kinase sebagai *raf -1 kinase* dan *S6 kinase*. Dan selanjutnya enzim tersebut merubah proses sintesis protein melalui suatu proses S 6 protein ribosomal fosforilasi.

Dengan mengaktifkan fosfolipase C, insulin akan membentuk suatu mediator yang larut dalam air yaitu *phosphatidyl inositol glycan* yang mengatur fungsi enzim spesifik yang akan bertindak sebagai *second messenger*.<sup>(27)</sup>

Beberapa aspek kerja insulin tak melibatkan kaskade fosforilasi, malahan adanya penyesuaian pada reseptor yang terjadi setelah adanya ikatan (binding). Keadaan ini mungkin memberikan fasilitas interaksi reseptor non kovalent dengan *signal - transducing G proteins*.<sup>(27)</sup>

### II.3.5. Mekanisme kerja insulin

Seperti juga hormon peptid yang lain kerja insulin di jaringan target akan didahului oleh terikatnya insulin pada suatu reseptor yang spesifik pada membran plasma, yang kemudian akan diikuti dengan tahapan - tahapan yang kompleks yang menimbulkan efek biologis yang tertentu.<sup>(29)</sup>

Pada sel target insulin bekerja pada tiga tempat yaitu :

1. Pada membran plasma insulin akan menstimulasi perpindahan ion, glukosa dan substrat yang lain.
2. Pada sitoplasma dan organela akan mengaktivasi sejumlah enzim intraseluler seperti glikogen sintetase, piruvat dehidrogenase dan lain – lainnya dengan melalui proses defosforilasi.
3. Pada intisel, insulin mengatur sintesis DNA dan RNA.<sup>(29)</sup>

Insulin bekerja pada sel target melalui beberapa tahapan yang kompleks, yang beberapa tahapan diantaranya belum dapat dijelaskan secara pasti. Kerja insulin pada sel target diduga melalui beberapa cara, yaitu : 1) Melalui suatu *second messenger* yang berupa suatu mediator kimiawi; 2) Dengan memulai suatu tahapan fosforilasi; 3) Dengan perpindahan insulin dan reseptor kedalam organela intraseluler.<sup>(29)</sup> Dan tampaknya ketiga mekanisme tadi bekerja secara sinergis menghasilkan suatu serial respon seluler yang kompleks.<sup>(29)</sup>

Insulin menunjukkan efek yang dominan pada pengaturan homeostasis glukosa melalui kerjanya pada metabolisme karbohidrat, protein dan lemak. Efek ini terutama terdapat pada 3 jaringan : hati, otot dan lemak. Pada jaringan hati, insulin menghambat produksi glukosa dengan menghambat glukoneogenesis dan glikogenolisis dan meningkat penyimpanan glikogen. Pada otot dan lemak merangsang pengambilan (uptake), penyimpanan dan penggunaan glukosa.<sup>(27)</sup>

### II.3.6. Regulasi reseptor dan degradasi insulin

Komplek insulin reseptor akan berinteraksi dengan komponen lisosom pada proses internalisasi yang akan menyebabkan degradasi hormon dan sebagian

reseptor, sebagian reseptor yang lain akan menuju kembali ke permukaan sel untuk siap menerima hormon yang baru.<sup>(29)</sup>

Aspek yang penting dari regulasi reseptor insulin adalah untuk menghentikan signal insulin. Salah satu mekanisme menghentikan (termination) signal ini yaitu defosforilasi dari insulin reseptor tirosin fosfatase. Akan tetapi pengaturan yang spesifik dari fosfatase ini dalam aktivitas terhadap reseptor insulin tak diketahui.<sup>(27)</sup>

Degradasi insulin dimaksudkan untuk menghentikan respon sel terhadap hormon ini. Organ yang terlihat dalam kliren insulin mulai dari yang terkuat berturut – turut ialah hati, ginjal, dan otot.<sup>(23)</sup>

Secara klinis 40 – 60 % insulin endogen pankreas “diserap” oleh hati. Meski reseptor insulin tak mempengaruhi degradasi, tetapi jumlah yang banyak memberi resiko degradasi. Makin tinggi konsentrasi insulin dalam sirkulasi makin rendah reseptornya. (*down – regulation*). Diawali oleh proteolisis, baik oleh IDE (insulin degrading enzyme) maupun Cathepsin – D yang berada di lisosome, mulailah proses degradasi insulin. Hepatosit yang dilengkapi dengan reseptor insulin berperan besar. Reseptor insulin masuk dalam celah yang menjadi vesikel atau endosom dimana ia akan mengalami degradasi, di samping degradasi lewat aktivitas membran dan degradasi lewat lisosom. Proses di otot sel lemak, dan ginjal prinsipnya hampir sama. Untuk ginjal ada keunikan : ginjal mempunyai peran utama dalam kliren insulin dari sirkulasi lewat kapiler glomerulus dan kapiler peritubuler. Filtrasi insulin lewat glomerulus diserap kembali (99 %) oleh sel proksimal tubulus. Meskipun demikian lebih dari 1/3 kliren insulin ginjal

terjadi lewat jalan peritubuler. Pada sirosis hepatis dan hemokromasitosis ekstraksi insulin oleh hepar rendah sehingga terjadi hiperinsulinemi.

Tanpa penyakit ginjal, diabetes tak mengganggu degradasi insulin oleh ginjal, tetapi pada keadaan DKA (diabetic ketoacidosis) dan nefropati diabetik dan sakit ginjal lain yang mengganggu GFR (Glomeruler filtration rate), degradasi insulin menurun.<sup>(23)</sup>

### **II.3.7. Resistensi Insulin.**

Resistensi insulin didefinisikan sebagai keadaan dimana diperlukan jumlah insulin yang lebih tinggi dari normal untuk mendapatkan respon biologis yang normal.<sup>(27,30)</sup>

Istilah resistensi insulin tidak boleh dikacaukan dengan konsep sindrom resistensi insulin. Sindrom resistensi insulin adalah tanda klinik yang berkaitan dengan temuan klinik dan laboratorium yang terdiri dari gangguan toleransi glukosa, obesitas sentral, dislipidemi (trigliserid meningkat, HDL yang menurun, LDL meningkat) hipertensi, peningkatan protrombin dan faktor antifibrinolitik serta predileksi untuk terjadinya aterosklerosis dari pembuluh darah.<sup>(31)</sup>

Walaupun insulin mempunyai efek biologis yang bermacam-macam, akan tetapi istilah resistensi insulin secara khusus digunakan dalam hubungannya dengan fungsi insulin sebagai pengatur homeostasis glukosa.<sup>(27)</sup>

Dengan adanya resistensi insulin, maka tubuh berusaha mengatasi akibat yang ada (defisiensi insulin relatif) dengan meningkatkan sekresi insulin, sehingga terdapat hiperinsulinemia. Selama pankreas masih mampu memenuhi kebutuhan tubuh akan insulin (Stadium kompensata), maka metabolisme tubuh masih dapat

dipertahankan dalam batas – batas normal. Status metabolisme tubuh pada keadaan ini adalah euglikemik – hiperinsulinemia. Jika pankreas tak dapat lagi memenuhi tuntutan tubuh akan insulin maka status metabolisme akan berubah menjadi hiperglikemik – hiperinsulinemia dimana terjadi gangguan toleransi glukosa dan gangguan metabolisme lipid.<sup>(32)</sup>

Adanya resistensi insulin ditandai adanya gangguan aksi biologis insulin, baik karena gangguan pada tingkat reseptor (insulin insensitivity) maupun pada tingkat pasca reseptor (insulin unresponsiveness). Untuk lebih jelasnya resistensi insulin disebabkan kelainan seperti dibawah ini :<sup>(32, 33, 34)</sup>

1. Abnormalitas produksi sel beta pankreas sendiri
  - Abnormalitas molekul insulin.
  - Abnormalitas konversi proinsulin menjadi insulin.
2. Adanya antagonis insulin dalam sirkulasi
  - Antibodi anti insulin
  - Antibodi anti reseptor insulin
  - Peningkatan hormon – hormon kontra insulin seperti : glukagon, kortisol, katekolamin.
3. Gangguan pada target jaringan
  - Abnormalitas reseptor insulin
  - Kelainan “postreceptor”

Resistensi insulin bisa juga terjadi di jaringan hepar, jaringan otot, dan jaringan lemak<sup>(35)</sup>

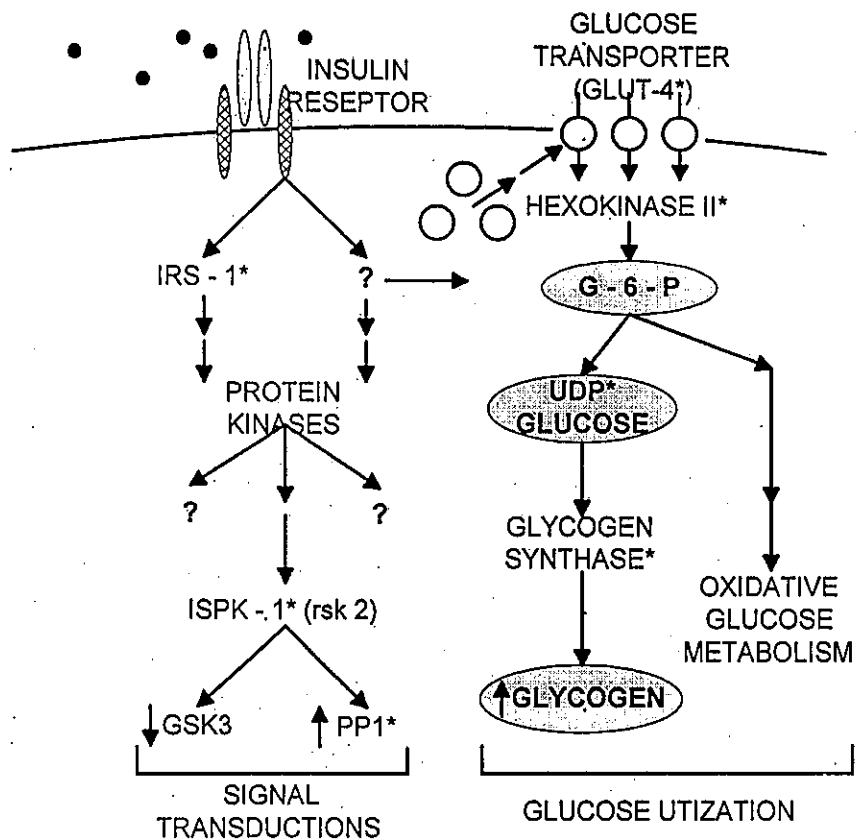
Pengetahuan tentang biologi resistensi insulin sangat penting untuk mengetahui gen penyebab yang terlibat serta produk – produknya Hal ini berkaitan dengan perkembangan terapi dan mengoptimalkan terapi yang ada sekarang. Aspek resistensi insulin telah dipelajari secara intensif pada diabetes binatang, manusia dan kultur sel, dan diringkas sebagai defek pengambilan serta penggunaan glukosa yang diperantarai insulin. Pada pasien – pasien dengan resistensi insulin, defek ini dimanifestasikan sebagai pengurangan simpanan glukosa yang diperantarai insulin seperti glikogen di otot dan hati. Di otot mekanismenya adalah blokade pada transpor glukosa atau langkah fosforilasi. Kelainan primer pada proses ini adalah komponen genetik dan komponen sekundernya adalah lingkungan.<sup>(31)</sup>

Komponen genetik primer mempunyai sifat yang karakteristik yaitu adanya penurunan efisiensi translokasi GLUT 4 (Glucose transporter 4) di sel otot, meskipun nuclear magnetic resonance (NMR) data pada manusia menunjukkan bahwa adanya defek lain. Pada kultur sel, beberapa bukti menunjukkan bahwa jalur phosphatidylinositol kinase (PI 3 – kinase), salah satu dari 2 jalur utama yang diaktivasi oleh fosforilasi reseptor insulin dari insulin substrate (IRS) –1 adalah penting dan mencakup menstimulasi translasi GLUT 4. Pada percobaan lainnya pada tikus yang tak sadar memberi kesan bahwa resistensi insulin dapat dihilangkan dengan memblokir Tumor Necrosis Factor alfa (TNF  $\alpha$ ) endogen.<sup>(31)</sup>

Komponen lingkungan dari resistensi insulin melibatkan peningkatan glukosa dan FFA (Free Fatty Acid = Asam lemak bebas).<sup>(36)</sup> Adanya hiperglikemia kronik akan mengakibatkan *glucotoxicity* akan mengurangi

pengambilan (uptake) glukosa yang distimulasi insulin dengan mengurangi translokasi GLUT 4 di otot. Dua mekanisme yang mungkin dan sedang diselidiki yaitu : yang pertama melibatkan peningkatan aliran glukosa melalui jalan glukosamin (glucosamine pathway). Jalan ini akan dapat menginduksi resistensi insulin di otot jika aliran metabolit melebihi kebutuhan sehingga metabolit dapat dialirkan ke hati untuk diubah menjadi lemak.<sup>(31)</sup>

Hiperglikemia dapat juga mengaktivasi isoform dari protein kinase C, yang sebagai gantinya dapat meningkatkan fosforilasi serin, dengan menurunkan aktivitas reseptor insulin dan / atau IRS-1, dengan demikian aktivitas isoform protein kinase C akan menurun. Peningkatan FFA plasma akan menyebabkan terjadinya resistensi insulin dengan cara menurunkan transport glukosa atau fosforilasi di otot mungkin dengan cara *acylating regulatory protein* atau meningkatkan diacylglycerol yang mengaktivasi protein kinase C. Kapasitas dari FFA menghambat proses glikolisis juga memainkan peranan dalam resistensi insulin.<sup>(31)</sup>



Gambar 4 Beberapa langkah kunci aksi insulin diperifer : lokus genetik potensial untuk terjadinya resistensi insulin pada target sel. GLUT 4 adalah transporter isoform glukosa utama yang nampak di jaringan perifer sebagai respon terhadap insulin. GLUT 4 mengalami translokasi dari intraseluler ke permukaan sel, dimana GLUT 4 akan memfasilitasi masuknya glukosa. Metabolisme glukosa melibatkan langkah enzimatis termasuk perubahan glukosa menjadi glukose 6 fosfat (G6 P) oleh Heksokinase II (isozim utama di otot dan lemak), perubahan glukose UDP menjadi glikogen oleh glikogen sintase (metabolisme non oksidatif) dan langkah multipel dalam oksidasi glukosa. Molekul- molekul pemberi signal antara lain reseptor insulin sendiri dan Insulin receptor subtrat 1 (IRS 1) dikenal juga IRS 2. Protein kinase spesifik ISPK atau IRS 2 mengubah fungsi glikogen sintase kinase 3 (GSK 3) dan protein phosphatase 1 (PP 1) yang berkelanjutan pada aktivasi glikogen sintase. Berbagai protein kinase tambahan juga diaktivasi oleh selain kelas molekul pemberi sinyal lainnya (seperti Phosphatidylinositol -3 kinase). Produk - produk gen yang ditandai (\*) telah dianalisa pada penderita NIDDM atau resistensi insulin.<sup>(37)</sup>

Beberapa keadaan fisiologis tertentu misalnya stress (sepsis, panas) starvasi, puasa, uremia, sirosis hepatis, obesitas, FFA, usia lanjut, kehamilan dan lain - lain. Juga adanya faktor tertentu yang berlebihan dalam sirkulasi misalnya glukokortikoid, hormon pertumbuhan, katekolamin, glukagon, hormon tiroid, dan lain - lain akan mempengaruhi aksi insulin.

Gangguan sensitivitas insulin ini akan hilang apabila keadaan atau faktor yang menyebabkannya dihilangkan. <sup>(27,36)</sup>

### **II.3.8. Peranan insulin dalam reabsorpsi Natrium ( $\text{Na}^+$ ) dan air di ginjal**

Peranan insulin dalam mengatur natrium di ginjal pertama – tama dibuktikan oleh Atchley. Pada penelitian ini ditemukan adanya peningkatan ekskresi natrium setelah penghentian terapi tiba – tiba pada penderita diabetes mellitus.

Pada keadaan starvasi ternyata terjadi peningkatan ekskresi natrium melalui ginjal; setelah penderita makan kembali akan diikuti dengan penurunan ekskresi natrium. Hal ini sangat mungkin oleh karena pada saat starvasi konsentrasi insulin plasma turun. Setelah. Setelah penderita makan akan terjadi kenaikan kadar glukosa plasma, yang diikuti stimulasi sekresi insulin. Adanya kenaikan insulin plasma akan mengakibatkan penurunan ekskresi natrium oleh ginjal. Disimpulkan pada puasa penurunan insulin memegang peranan yang penting didalam terjadinya natriuresis, disamping kemungkinan faktor lain seperti ketonuria dan asidosis metabolik yang sering terjadi pada penderita starvasi. <sup>(38)</sup>

Penelitian DeFronzo pada anjing dengan memberikan infus insulin langsung ke arteria renalis kiri, menghasilkan kenaikan insulin plasma lokal tanpa disertai perubahan konsentrasi insulin sistemik yang berarti. Didapatkan penurunan ekskresi natrium sampai 50% pada ginjal yang mendapatkan infus insulin, dan tanpa perubahan ekskresi natrium pada ginjal kontra lateral <sup>(38)</sup>. Juga penelitian

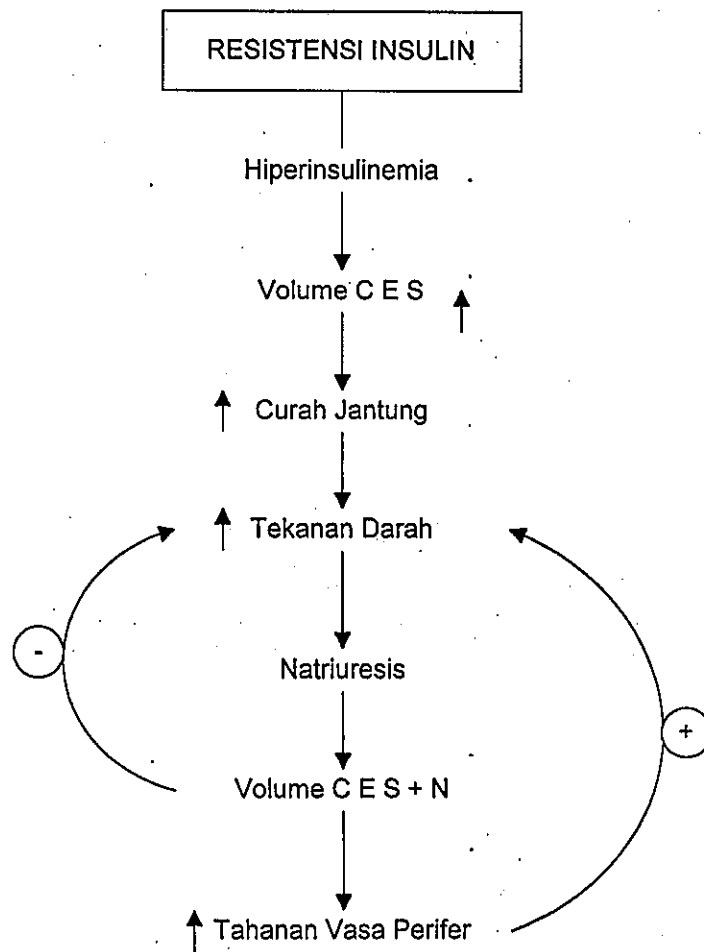
Nuzet dan kawan – kawan (1971) dengan ginjal yang diisolasi yang diberikan insulin ke dalam media perfusi, menyebabkan penurunan ekskresi natrium.<sup>(38)</sup>

Dari penelitian-penelitian di atas disimpulkan bahwa efek antinatriuresis insulin di ginjal terjadi secara langsung, tidak tergantung kepada kecepatan filtrasi glomerulus (GFR), aliran plasma ginjal (RPF), filtrasi glukosa ataupun konsentrasi aldosteron plasma.<sup>(38)</sup>

Banyak penelitian yang telah dilaksanakan untuk membuktikan kerja insulin terhadap reabsorpsi natrium dan air. Seperti Rochini dan kawan – kawan mempelajari ekskresi Natrium pada ginjal dalam hiperinsulin euglikemik pada penderita kegemukan dan orang normal dengan usia 14-19 tahun. Pada penelitian ini untuk mempertahankan gula darah normal, diperlukan glukosa (injeksi) lebih sedikit pada obesitas dibandingkan dengan orang dengan berat badan normal. Bersamaan dengan itu di injeksikan insulin dan nampak adanya ekskresi Natrium dan air menurun. Pada penelitian ini juga dilaporkan peningkatan insulin menyebabkan retensi Natrium dan air pada obesitas dibandingkan berat badan normal. Penelitian juga yakin bahwa ada hubungan yang signifikan antara penurunan tekan darah pada obesitas yang disebabkan penurunan berat badan dan insulin yang menurun. Dengan demikian hiperinsulinemia ditetapkan sebagai *salt sensitive hypertension* oleh karena penurunan berat badan, penurunan insulin akan berpengaruh terhadap sensitivitas tekanan darah terhadap garam.<sup>(39)</sup>

Adanya kenaikan reabsorpsi natrium oleh ginjal akan menyebabkan retensi natrium, yang akan diikuti dengan retensi cairan. Akibatnya terjadi kenaikan volume cairan ekstraseluler. Kenaikan volume cairan ekstraseluler akibat retensi

garam dan air akan mengakibatkan kenaikan curah jantung dan tekanan darah. Peninggian tekanan darah akan menyebabkan efek natriuresis, sehingga volume cairan ekstraseluler kembali normal, tekanan darah turun. Yang kemudian akan diikuti dengan peningkatan tahanan vasa perifer, tekanan darah akan kembali naik.<sup>(38)</sup>



CES = cairan ekstraseluler, N = normal.

**Gambar 5 Mekanisme terjadinya hipertensi pada resistensi insulin melalui efek anti-natriuresis.**<sup>(38)</sup>

#### II.4. Peranan ginjal dalam pembentukan asites pada sirosis hepatis

Sebagian besar kelainan fungsi ginjal pada penderita sirosis hepatis masih berfungsi oleh karena secara bermakna tak ada kelainan patologis pada ginjal tersebut. Namun demikian tak berfungsinya ginjal atau kelainan organik dapat juga terjadi pada penderita sirosis hepatis.<sup>(40)</sup>

Kelainan yang biasa terjadi pada ginjal pada penderita sirosis hepatis adalah penurunan kemampuan ekskresi natrium dan air dan adanya penurunan glomerular filtration rate (GFR) sekunder akibat terjadinya vasokonstriksi arteri renalis. Salah satu dari kedua kelainan ini berperan terhadap retensi natrium dan air yang merupakan faktor kunci terbentuknya asites dan hiponatrineria akibat suatu dilusi yang terjadi secara berurutan yang nantinya bertanggung jawab atas perkembangan "functional renal failure" (Hepatorenal syndrome). Secara kronologis perubahan awal dari kelainan ginjal pada SH adalah retensi natrium sedangkan retensi air dan gagal ginjal biasanya ditemukan pada keadaan lanjut. Sebagian besar kasus kelainan fungsi ginjal bertambah berat sesuai dengan perjalanan waktu. Namun demikian perbaikan atau ekskresi natrium dan air yang normal mungkin saja terjadi pada penderita selama sakit. Perbaikan GFR setelah terjadinya FRF (Functional renal failure) jarang terjadi.

Sindrom hepatorenal dapat terjadi pada penderita SH dengan asites ditandai dengan penurunan RBF (Renal Blood Flow) dan GFR tanpa kelainan morfologi yang bermakna pada ginjal.<sup>(40)</sup>

Salah satu teori terbentuknya asites yang saat ini banyak dianut para ahli yaitu vasodilatasi perifer yang pertama dikemukakan oleh Schier dan kawan-kawan

tahun 1988.<sup>(41,42)</sup> Banyak gambaran klinik sirosis hepatis tak dapat dijelaskan dengan memuaskan oleh teori yang terdahulu, dimana sering kali ditemukan adanya hipotensi arterial pada penderita sirosis hepatis dengan asites. Penderita sirosis hepatis dengan asites umumnya terjadi sirkulasi yang hiperdinamik dengan volume plasma yang tinggi dan penurunan resistensi perifer.<sup>(41,42)</sup>

Faktor utama timbulnya retensi natrium dan air oleh ginjal adalah vasodilatasi perifer. Sirkulasi splanknik mengalami vasodilatasi sejak awal perjalanan sirosis hepatis. Vasodilatasi sirkulasi terjadi segera setelah shunt portosistemik terbentuk sebagai konsekuensi perubahan struktur parenkim yang menandai sirosis hepatis.<sup>(41)</sup>

Mula – mula akan terjadi peningkatan tahanan sistem porta dan diikuti dengan terbentuknya pintas portosistemik baik intra maupun ekstra hati hal ini akan meningkatkan produksi dan pelepasan vasodilator endogen seperti prostaglandin untuk menurunkan tonus vaskuler. Apabila perubahan struktur parenkim hati semakin berlanjut vasodilatasi menjadi semakin berat sehingga tidak saja sirkulasi splanknik, tetapi di tempat lain seperti : kulit, otot dan paru.<sup>(41,42)</sup>

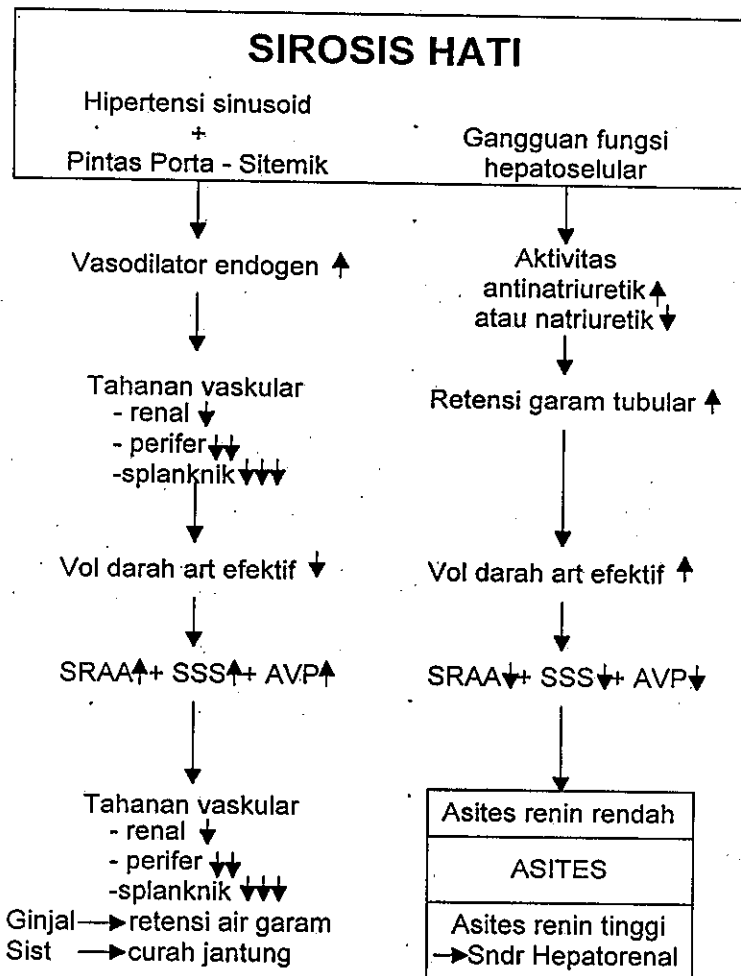
Vasodilatasi arteri perifer akan menyebabkan tahanan perifer menurun. Tubuh akan menafsirkan seolah – olah terjadi penurunan volume efektif darah arteri. Reaksi yang dilakukan melawan keadaan ini ialah, meningkatkan tonus saraf simpatis sehingga terjadi vasokonstriksi pembuluh darah, begitu pula akan terjadi rangsang terhadap sistem renin angiotensin aldosteron, dimana angiotensin II akan meningkat, begitu pula terhadap arginin vasopresin. Dengan demikian

jelas penurunan volume darah efektif akan menyebabkan teraktifasinya ke 3 sistem vasokonstriktor tadi.<sup>(41,42)</sup>

Aktifasi sistem arginin vasopresin akan menyebabkan retensi air, aldosteron akan menyebabkan retensi garam, sedangkan sistem saraf simpatis dan angiotensin akan menyebabkan penurunan kecepatan filtrasi glomerulus dan meningkatkan reabsorpsi garam pada tubulus proksimal.<sup>(41,42)</sup>

Apabila sirosis hepatis makin lanjut, vasodilatasi perifer akan menjadi semakin berat, sehingga aktivasi sistem neurohumoral akan menimbulkan asites. Disamping itu aktivasi sistem neuro humoral yang terus menerus akan menimbulkan perubahan fungsi ginjal yang semakin nyata sehingga terjadi sindroma hepatorenal.<sup>(41,42)</sup>

Pada sebagian kecil penderita retensi air dan garam tidak terjadi melalui proses yang dimulai dengan peningkatan vasodilator endogen seperti pada hipotesis vasodilatasi diatas. Proses pembentukan asites menurut hipotesis ini justru tergantung pada gangguan fungsi hepatoselular yang menyertai penderita dengan sirosis hepatis. Kerusakan sel – sel hati akan menyebabkan aktifitas anti natriuretik meningkat atau natriuretik menurun sehingga terjadi retensi air dan garam, selanjutnya akan terjadi akumulasi cairan dengan ciri – ciri yang berlawanan dengan hipotesis pertama, yakni aktifitas neuro humoral menurun dan kadar renin rendah. Kadang – kadang pada seorang penderita, kedua proses berlangsung bersama – sama. Ciri – ciri asites yang terbentuk tergantung dari proses mana yang dominan, gangguan fungsi hepatoselular atau shunting porto sistemik<sup>(41)</sup>



Keterangan :

SRAA : Sistem Renin Angiotensin Aldosteron

SSS : Sistem Saraf Simpatik

AVP : Arginin Vasopresin

ART : Arterial

Sist : Sistemik

Sindr : Sindrom

**Gambar 6 Mekanisme Asites pada Sirosis Hati (41)**

## II.5. Patofisiologi gangguan metabolisme glukosa pada sirosis hepatis

Hepar merupakan organ tubuh yang sangat penting dalam metabolisme karbohidrat, protein, lemak dan berbagai jenis hormon. Metabolisme karbohidrat yang berupa homeostasis glukosa hepar mengambil glukosa dan zat lain misalnya asam amino dari asam lemak yang merupakan prekursor untuk glukoneogenesis,

kemudian mengubahnya menjadi glikogen, 60% glukosa yang melewati vena porta diikat dan metabolisme oleh hepar dengan perantaraan enzim glukokinase, menjadi glikogen. Pada saat pasca absorptif, hepar mencegah glikogen tadi menjadi glukosa, dengan demikian kadar glukosa didalam darah menjadi konstan. Demikian pentingnya peranan hepar pada metabolisme karbohidrat, hingga sangat wajar bila pada gangguan fungsi hati, kadar glukosa akan kacau.<sup>(3)</sup>

Sirosis Hepatis (SH) adalah suatu penyakit hepar yang ditandai dengan adanya proses fibrosis yang difus disertai terbentuknya nodula.<sup>(15)</sup> Proses fibrosis tersebut sebetulnya merupakan proses sekunder akibat hilangnya sel – sel hepar yang mengalami nekrosis. Adapun yang disebut nodul sebetulnya merupakan beberapa lobus (multilobuler), yang dipisahkan dari sel parenkim sekitarnya oleh lapisan jaringan ikat. Pembentukan nodul dapat merubah gambaran arsitektur normal lobulus, bahkan nodul yang sebenarnya berupa kumpulan jaringan pengganti tersebut dapat mendesak pembuluh darah intrahepatal dan aliran darah portal terhambat dan terjadi hipertensi portal.<sup>(15)</sup>

Akibat terpenting proses fibrosis dan pembentukan nodulus tersebut adalah adanya gangguan fungsional sel – sel hepar, terutama karena jumlah yang berkurang dan akibat perubahan anatomik (pola arsitektur) vaskuler hepar. Berbagai penelitian membuktikan baik gangguan fungsional maupun anatomik hepar juga berpengaruh terhadap metabolisme glukosa baik yang berupa kecenderungan hipoglikemia maupun hiperglikemia.<sup>(12)</sup>

Bentuk gangguan metabolisme karbohidrat (glukosa) pada SH yang paling sering dijumpai adalah hiperglikemia dan gangguan toleransi glukosa. Gangguan

toleransi glukosa yang terjadi dalam keadaan kadar insulin plasma yang normal atau naik, lebih mencerminkan adanya resistensi insulin daripada kekurangan insulin.<sup>(12)</sup>

Adanya produksi insulin yang abnormal dari sel B – pankreas; merupakan salah satu kemungkinan penyebab hiperinsulinemia pada SH. Johnston Et Al (1977) meneliti kadar insulin, peptida – C dan hubungannya dengan kadar glukosa darah,, berdasarkan asumsi pemecahan proinsulin dalam sel B – pankreas menjadi insulin dan peptida – C selalu dalam keadaan equimolar, sedangkan peptida – C tidak mengalami degradasi yang berarti didalam hepar. Selama ini peptida – C dapat digunakan untuk parameter sekresi pankreas pada penderita dengan kelainan fungsi hati. Adanya kadar glukosa puasa dan kadar peptida – C yang tidak berbeda, sedangkan kadar insulin lebih tinggi pada TTGO penderita SH dibandingkan hasil pemeriksa TTGO pada orang normal membuktikan bahwa produksi insulin tidak naik pada penderita SH.<sup>(43)</sup>

Adanya antagonis insulin yang berlebihan dalam peredaran darah tampaknya ikut berperan pada timbulnya gangguan metabolisme karbohidrat (glukosa) pada SH. Akibat degradasi yang berkurang karena penurunan fungsi hepar dan adanya pintas akibat terbentuknya sistem kolateral pada hipertensi portal, menyebabkan kenaikan kadar glukagon darah.<sup>(12)</sup> SH akan menyebabkan GTG oral maupun intra vena. Blanco (1990) mendapatkan bukti pada penelitiannya bahwa kekerapan SH dengan gangguan toleransi glukosa ini meningkat bermakna dengan makin beratnya penyakit hati.<sup>(44)</sup> Patofisiologi gangguan ini belum diketahui secara jelas. Berbagai pendapat telah muncul

dalam menilai fungsi sel beta pankreas pada sirosis hati.<sup>(5)</sup> Beberapa etiologi yang disebut – sebut oleh beberapa peneliti antara lain adanya resistensi insulin ketidak maupun dalam glikogenesis, peningkatan asam lemak bebas, hiperglukagonemia dan faktor genetik<sup>(1,9,45)</sup>

Kadar insulin basal dalam darah secara bermakna lebih tinggi pada penderita SH<sup>(45)</sup>. Keadaan hiperinsulinemia pada penderita SH ini menjadi perdebatan diantara para peneliti. Apakah hiperinsulinemia ini akibat dari kegagalan degradasi insulin oleh hepar dan adanya pintas porto – sistemik, ataukah oleh karena adanya resistensi insulin, peningkatan hormon kontra insulin dan hipersekresi insulin. Pertanyaan ini belum terjawab.

Pada orang sehat insulin dapat dikendalikan sesuai kebutuhan. Mekanisme penghancuran insulin di hati tergantung dari aksis hepato – pankreatik. Bila sekresi insulin berlebihan; maka akan segera dihancurkan, sedangkan bila insulin kurang, penghancuran diperlambat.<sup>(5)</sup> Pada SH ada kegagalan degradasi insulin, dan beberapa penelitian mengarah kepada kesimpulan bahwa gangguan primer SH dalam homeostasis glukosa ini adalah penurunan degradasi insulin akibat rusaknya sel – sel hepar, yang diperberat oleh pintas portosistemik, dengan akibat hiperinsulinemia.<sup>(46)</sup>

Johnston juga menyatakan bahwa pada SH tidak terjadi hipersekresi insulin, tetapi degadasinya menurun. Hati menjadi tempat degradasi dari 60 % insulin yang disekresi oleh pankreas. Pada penyakit hati, kerusakan sel hati atau adanya pintasan porto – sistemik menyebabkan lebih banyak insulin yang beredar diperifer<sup>(43)</sup> Smith Laing menyatakan semua penderita SH yang ditelitinya

menunjukkan penurunan ratio C peptida insulin setelah beban glukosa, yang mengarah pada kesimpulan bahwa hiperinsulinemia pada SH, disebabkan oleh karena kerusakan sel – sel hepar, bukan akibat hipersekresi insulin.<sup>(47)</sup>

Sherlock juga berpendapat bahwa hiperinsulinemia disebabkan oleh karena kegagalan hepar dalam degradasi insulin akibat rusaknya sel hepar, bahkan Sherlock juga menambahkan bahwa hiperinsulinemia bukan disebabkan oleh hipersekresi atau pintasan porto – sistemik.<sup>(15)</sup> Megyesi dan Boedisantoso berpendapat bahwa pada mulanya terjadi hipersekresi insulin, sebagai kompensasi dari resistensi insulin untuk mempertahankan toleransi yang normal terhadap glukosa. Kemudian sel beta pankreas payah (Exhausted) yang menyebabkan DM.<sup>(5,6)</sup>

Dari segi lain Samaan menyatakan bahwa hiperinsulin pada SH disebabkan oleh adanya peningkatan sekresi paradoksial *human growth hormon*.<sup>(48)</sup> tetapi penelitian Blei dan kawan – kawan pada tahun 1982 menunjukkan bahwa tak ada hubungan antara *growth hormone* yang meningkat pada penderita SH dengan sensitivitas insulin.<sup>(49)</sup> Beberapa peneliti menyatakan bahwa peningkatan asam lemak bebas pada SH berperan sebagai antagonis insulin, tetapi Kato, menegaskan bahwa tidak ada hubungan antara kadar dan macam asam lemak bebas pada penderita SH dengan intoleransi glukosa.<sup>(50)</sup>

Kaye dan kawan – kawan (1994) pada penelitiannya juga mendapatkan bahwa pada penderita SH terdapat peningkatan *Non esterified fatty acid* (NEFA) tetapi Nefa tak mempengaruhi sensitivitas insulin<sup>(51)</sup>.

Perin menyatakan urutan yang terjadi pada penderita SH adalah : menurunnya degradasi insulin oleh hepar → hiperinsulinemia → *down regulation* → resistensi insulin. Resistensi insulin yang terjadi pada SH adalah kombinasi resistensi reseptor dan post reseptor.<sup>(43)</sup> Dan Muller menambahkan bahwa resistensi insulin pada penderita SH ini tidak ada hubungannya dengan kondisi klinis dan status nutrisi penderita.<sup>(52)</sup>

Marchesini berpendapat bahwa gangguan metabolisme glukosa pada SH disebabkan oleh karena penurunan sensitivitas insulin, penurunan kemampuan glukosa itu sendiri untuk meningkatkan *uptake* dan menghambat produksi glukosa pada keadaan insulin basal (non insulin mediated glucose uptake = NIMGU), dan peningkatan respon pankreas terhadap glukosa. Ia mendapatkan sensitivitas insulin menurun hampir 70 %, respons sel beta – pankreas terhadap glukosa pada fase – 1 meningkat 3 kali lipat sedang pada fase – 2 meningkat hampir 2 kali lipat. Gangguan degradasi insulin hanya di dapatkan pada keadaan penyakit hati yang sudah lanjut, karena kapasitas cadangan parenchym hepar ini cukup besar.<sup>(53)</sup>

Glukagon juga ikut berperan dalam menimbulkan resistensi insulin pada penderita SH, kadar glukagon plasma meningkat 2 sampai 6 kali lipat.<sup>(54)</sup>

Yoshida T dan kawan – kawan (1998) meneliti keluarnya insulin dan glukagon pada sirkulasi portal dan dihitung pula perbedaan konsentrasi vena porta dan arteria sistemik. Disimpulkan terjadinya hiperglukagonemia pada SH disebabkan sekresi pankreas yang meningkat. Sedang adanya hiperinsulinemia oleh karena penurunan kliren insulin.<sup>(55)</sup>

Boedisantoso memberikan gambaran yang lebih jelas tentang patofisiologi DM dan SH. Pada SH telah terjadi kerusakan hati yang menyebabkan berkurangnya kemampuan pembentukan cadangan glikogen hati. Pada beban glukosa, sel beta pankreas akan dipacu untuk memproduksi insulin dan C peptida dalam jumlah yang sama. Pada SH, kadar insulin dan C peptida yang normal menunjukkan kemampuan sel beta pankreas yang normal pula. Apabila keadaan SH semakin berat, insulin akan memacu proses glikogenesis hati, tetapi karena kemampuan pembentukan cadangan glikogenesis hati berkurang maka glukosa tetap beredar dalam darah sehingga terjadi keadaan hiperglikemia. Disamping itu terdapat pula hiperinsulinemia yang disebabkan oleh karena menurunnya degradasi insulin di hati. Tetapi Boedisantoso juga mengakui bahwa ada beberapa faktor yang belum jelas yang akan membuka peluang untuk diteliti lebih lanjut.<sup>(5)</sup>

Penelitian yang lebih akhir yang menggunakan “teknik klem glukosa euglikemik hiperinsulinemik” memperlihatkan bahwa hampir semua penderita sirosis mempunyai resistensi insulin perifer (yaitu, ada inhibisi antara 30 sampai 60 % atas penggunaan glukosa yang diinduksi insulin). Tomografi emisi positron atas uptake glukosa otot skelet bersama dengan teknik klem insulin dan kalorimetri indirek membuktikan bahwa, pada sirosis, resistensi insulin perifer disebabkan oleh berkurangnya uptake glukosa otot.<sup>(56)</sup>

Sebaliknya, resistensi insulin hepatic biasanya tak dijumpai pada penderita SH<sup>(1,57,58)</sup>, tetapi mungkin terjadi pada sub kelompok pasien SH dengan DM<sup>(59)</sup>.

Secara keseluruhan bukti – bukti saat ini menunjukkan bahwa resistensi insulin terjadi pada otot bukan pada hati itu sendiri.

Pada penderita sirosis hepatis dengan toleransi glukosa normal menunjukkan suatu resistensi insulin sekunder terhadap nonoxidative glucose disposal.<sup>(1,57,58)</sup>

Petrides AS dan kawan – kawan mengatakan bahwa hampir semua penderita dengan SH mengalami gangguan toleransi glukosa yang disebabkan :

- a. Adanya resistensi insulin di otot.
- b. Tak adekuatnya respon sel beta dalam mensekresi insulin untuk mengatasi defek dari aktivitas insulin.

Resistensi Insulin pada SH dengan DM, disebabkan penurunan sekresi insulin secara progresif bersamaan dengan berkembangnya resistensi insulin pada hati yang berperan pada hiperglikemia puasa dan profil toleransi glukosa diabetik.<sup>(59)</sup>

Sampai saat ini apa penyebab resistensi insulin tak diketahui, dikatakan bahwa hiperinsulinemia kronik diduga sebagai penyebab. Selanjutnya dilakukan pengujian hipotesis pada penderita SH yaitu dengan penurunan hiperinsulinemia jangka panjang akan memperbaiki sensitivitas insulin.

Dari penelitian ini disimpulkan bahwa penurunan jangka panjang dari hiperinsulinemia (dalam hal ini 96 jam) pada penderita SH akan menyebabkan pengambilan glukosa yang bermedia insulin dan sintesa glikogen pada otot menjadi normal. Dan disimpulkan bahwa hiperinsulinemia kronik menyebabkan resistensi insulin pada penderita Sirosis Hepatis<sup>(60)</sup>.

Kruszynska dan kawan – kawan (1998) mengadakan penelitian dengan latar belakang penelitian bahwa adanya sekresi insulin yang meningkat pada penderita SH tanpa DM, dan sekresi insulin yang menurun pada pasien SH dengan DM.

Pada penelitian ini menggunakan injeksi Arginin. Kesimpulan dari penelitian ini adanya sekresi insulin yang abnormal baik pada pasien SH dengan DM maupun tanpa DM hal ini disebabkan oleh perubahan dari kapasitas maksimal dari pada perubahan sensitivitas sel B terhadap glukosa<sup>(61)</sup>

Interaksi antara insulin dan pengaturan glukosa terhadap pembentukan glikogen (glucose disposal) tak diketahui pada penderita SH. Baru – baru ini empat penelitian menduga suatu “resistensi glukosa” (yaitu berkurangnya efek hiperglikemia terhadap rangsangan pengambilan glukosa yang tak tergantung terhadap insulin) juga adanya gangguan toleransi glukosa pada penderita SH.  
(53,62,63,64)

Dari analisis kinetik tentang metabolisme glukosa dengan menggunakan “pendekatan model minimal”<sup>(53,62,63)</sup> yang dikutip dari<sup>(65)</sup> terdapat bukti bahwa efek masa glukosa yang menstimulasi penggunaan glukosa adalah berkurang pada penderita hiperglikemia dengan SH.

Petrides AS dan kawan – kawan (1993) memberikan bukti bahwa adanya interaksi antara glukosa dan insulin yang secara akut mengatur pembentukan glikogen (glucose disposal) juga ditemukan menurun pada subgrup DM dengan SH.<sup>(64)</sup>

Del Prato dan kawan – kawan (1997) meneliti kemampuan hiperglikemia untuk mempertinggi ambilan glukosa, yang dilaksanakan pada penderita NIDDM, pada penderita IDDM dan sebagai kontrol penderita normal muda dan tua.

Kesimpulan dari penelitian ini adalah :

1. Kemampuan stimulasi hiperglikemia untuk meningkatkan pembentukan glikogen menurun pada NIDDM dan IDDM.
2. Stimulasi oksidasi glukosa dan non oksidatif metabolisme glukosa bertanggung jawab terhadap pembentukan glikogen (glucose disposal)
3. Kedua jalur metabolisme glukosa ini mengalami gangguan pada penderita DM
4. Penurunan kemampuan dari Hiperglikemia untuk menekan plasma NEFA ditemukan pada pasien ini.

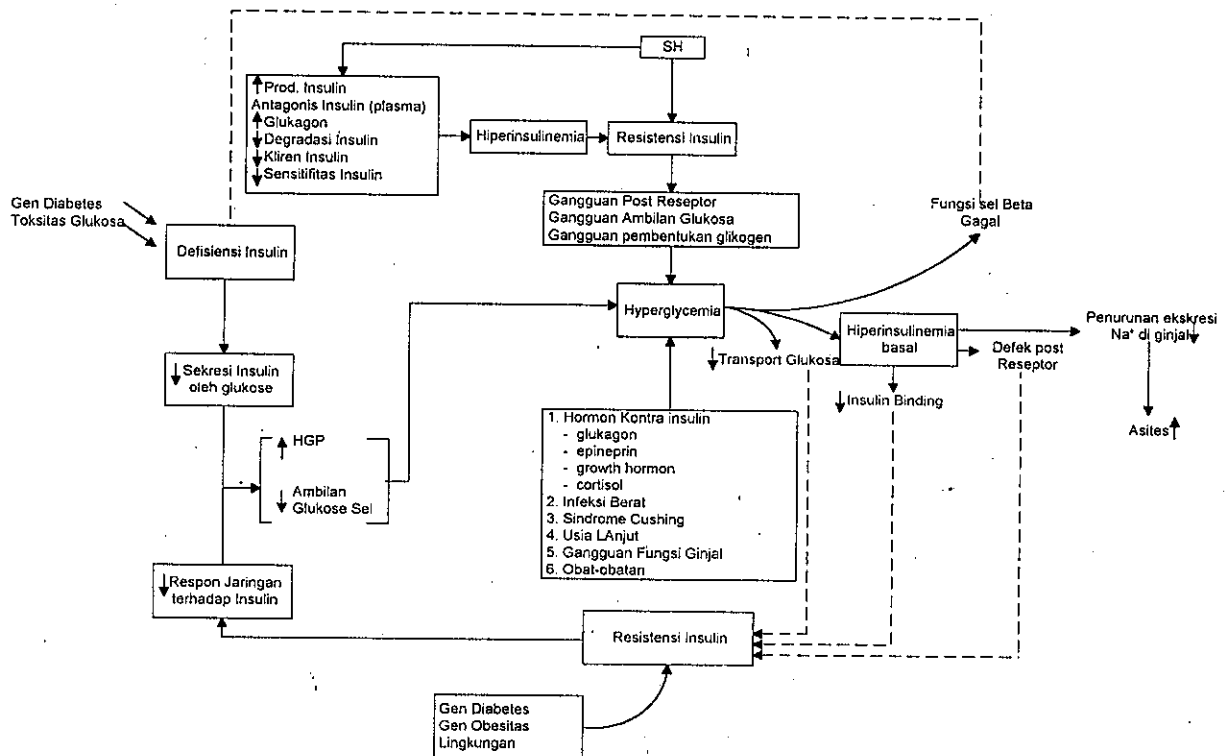
Hasil ini mungkin disebabkan oleh karena suatu resistensi glukosa dimana glukosa sendiri yang meningkatkan penggunaan glukosa, pada penderita NIDDM dan IDDM keadaan ini akan menurun<sup>(66)</sup>.

Melihat kenyataan penelitian yang sudah dilaksanakan ini dan kekerapan terjadinya gangguan toleransi glukosa post prandial). Apakah penderita Sirosis Hepatis mengalami suatu "Resistensi Glukosa"?<sup>(65)</sup>

Secara keseluruhan bukti – bukti saat ini menunjukkan bahwa pada sirosis, resistensi insulin berada di otot skelet bukannya dihati itu sendiri.<sup>(58)</sup> Interaksi antara insulin dengan penggunaan glukosa yang mengatur glukosa pada sirosis tidak diketahui. Baru – baru ini empat penelitian telah menunjukkan bahwa "resisten glukosa" (yaitu berkurangnya efek hiperglikemia yang menstimulasi uptake glukosa tanpa tergantung kepada insulin) juga meningkatkan berkurangnya toleransi glukosa pada sirosis.

## II.6. Kerangka Teori dan Kerangka Konsep

Berdasarkan tinjauan pustaka yang telah diuraikan, maka dapat digambarkan suatu kerangka teori dalam bentuk bagan sebagai berikut :



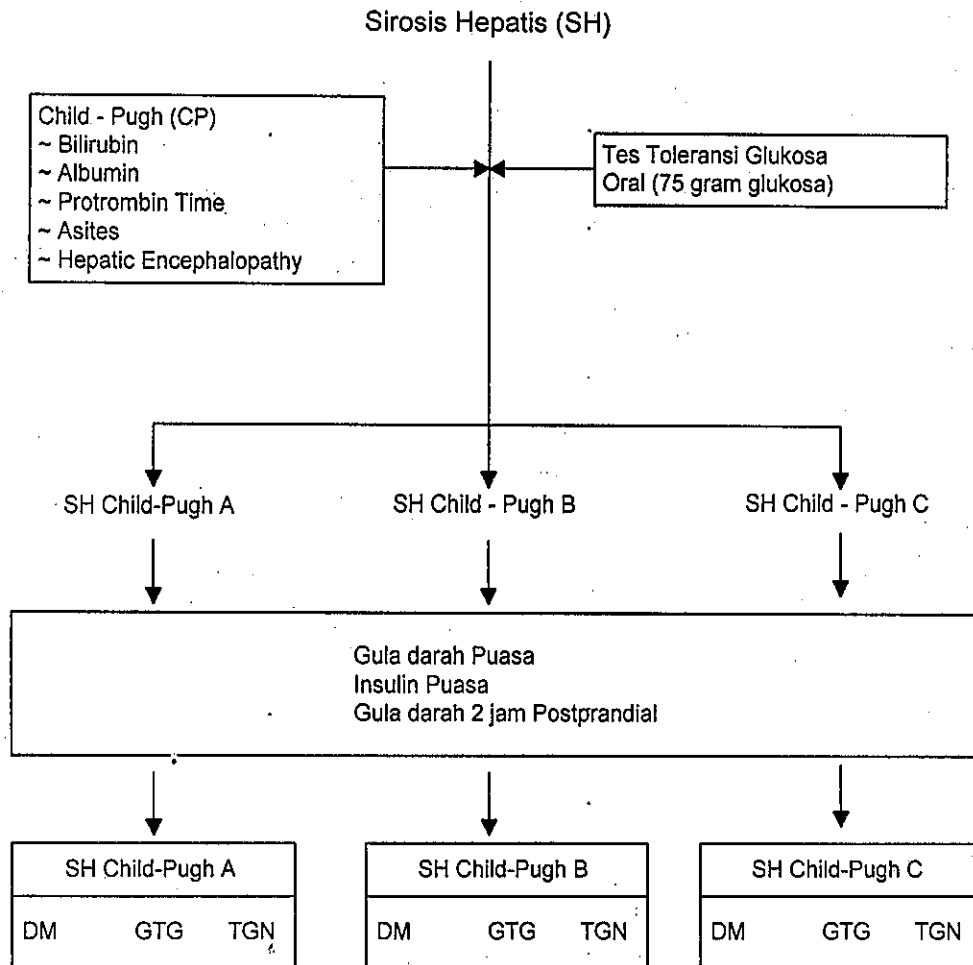
**Gambar 7 Kerangka teori Sirosis Hepatis dan terjadinya resistensi insulin**

Berdasarkan kerangka teori diatas yang merupakan intisari dari tinjauan pustaka dipadukan dengan tujuan penelitian yang ingin dicapai yaitu :

1. Mempelajari kekerapan toleransi glukosa dan DM pada penderita SH rawat inap maupun rawat jalan di RSUP Dr. Kariadi Semarang.
2. Mengetahui hubungan antara kekerapan gangguan toleransi glukosa dan DM dengan derajat SH berdasarkan Child – Pugh.
3. Mengetahui hubungan kapasitas fungsi hati berdasarkan Child – Pugh dengan toleransi glukosa.

4. Mengetahui hubungan kadar insulin puasa pada penderita SH berdasarkan Child - Pugh.

serta adanya keterbatasan – keterbatasan yang ada pada peneliti, maka kerangka konsep penelitian ini adalah sebagai berikut :



**Gambar 8 kerangka konsep Penelitian**

## **BAB III**

### **HIPOTESIS**

1. Hubungan antara kapasitas fungsi hati penderita SH berdasarkan Child-Pugh dengan gangguan toleransi glukosa dan kadar insulin puasa.
2. Ada hubungan antara gangguan toleransi glukosa dengan kadar insulin puasa.
3. Ada hubungan insulin puasa dengan asites pada SH.
4. Ada hubungan antara insulin puasa dengan kapasitas fungsi hati berdasarkan Child-Pugh pada SH
5. Hubungan kadar gula darah 2 jam post prandial dengan kapasitas fungsi hati berdasarkan Child-Pugh pada SH
6. Hubungan kadar insulin puasa dengan kadar gula darah puasa.
7. Hubungan antara gula darah 2 jam post prandial dengan umur pada SH.

## BAB IV

### METODOLOGI PENELITIAN

#### IV.1. Rancangan Penelitian

Penelitian dilakukan secara Cross Sectional terhadap penderita sirosis hati.

#### IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian

RSUP Dr. Kariadi Semarang pada bangsal penyakit dalam dan rawat jalan mulai bulan Mei - Desember 1998.

#### IV.3. Jumlah Sampel

Kekerapan DM pada penderita SH yang dilaporkan oleh Boedisantoso tahun 1986 antara 37,5 % - 48,5 %. Peneliti sendiri mendapatkan angka kekerapan DM pada SH 50 %. Jadi rerata 43,75 % dengan selisih angka kekerapan 12,5 %.

Menurut Dobson (1984) besar sample yang diperlukan adalah <sup>(67)</sup>

$$\begin{aligned}n &= \frac{P(100 - P)}{\Delta^2} \times f(1 - \alpha) \\&= \frac{43,75 \times 56,25}{12,5^2} \times 3,842 \\&= \frac{2460,938}{156,25} \times 3,842 = 15,750 \times 3,842 \\&= 60,51.....: dibulatkan menjadi 61.\end{aligned}$$

n = besar sampel

p = kekerapan rata-rata

$\Delta$  = selisih angka rata-rata

$f(1 - \alpha) = 3,842$  pada confidence level 95%

#### **IV.4. Kriteria Inklusi**

Semua penderita Sirosis Hepatis yang bersedia ikut dalam penelitian ini.

#### **IV.5. Kriteria Eksklusi**

Kriteria Eksklusi : Penderita DM sebelumnya atau riwayat keluarga (+)

Infeksi berat

Kesadaran menurun / koma

Hepatoma

Gangguan fungsi ginjal

Penderita berumur  $\leq 60$  tahun

#### **IV.6. Diagnosis**

Diagnosis : Didasarkan atas : (a) anamnesa, (b) pemeriksaan fisik, (c) pemeriksaan laboratorium, (d) USG Hepar yang menunjukkan gambaran Sirosis Hepatis.

Sirosis hepatis : adalah suatu penyakit hati menahun yang ditegakkan apabila ditemukan persyaratan di bawah ini.

##### **(a) Batasan pemeriksaan anamnesis**

Lama sakit Sirosis Hepatis (kapan pertama kali sakit)

Riwayat kaki dan /atau perut bengkak

Riwayat muntah dan / atau berak darah

Riwayat keluarga menderita kencing manis, 2 generasi keatas dan 2 generasi kebawah (alloanamnesis, tanpa dilakukan pemeriksaan klinis dan TTGO pada keluarga).

- (b) Selain pemeriksaan Rutin seperti tanda – tanda vital, pemeriksaan ditujukan terutama mencari tanda – tanda klinis sirosis hepatis dan kriteria Child, misalnya eritema palmaris, venektasi, edema dan asites, spider naevi, pembesaran limpa dan kesadaran.
- (c) Batasan pemeriksaan rutin seperti Hb, AL dan AT dilakukan pula pemeriksaan lain terutama untuk penegakan diagnosis Sirosis Hepatis dan kriteria Child - Pugh yaitu : Albumin, globulin, bilirubin, prothrombin time (PPT), SGOT, SGPT, ureum, kreatinin.
- (d) Gambaran USG sirosis hati :

Pada permulaan sirosis akan tampak hati membesar, permukaan ireguler tepi tumpul dan terdapat peninggian densitas gema kasar heterogen. Pada fase lebih lanjut : penebalan permukaan hati yang ireguler., peninggian densitas gema kasar heterogen terutama disupervisial, tepi tumpul gambaran vena hepatica berkelok – kelok. Pada tingkat lanjut terlihat pengecilan hati dengan permukaan tebal ireguler, tepi tumpul gambaran gema parenkim berdensitas tinggi kasar heterogen, vena hepatica terputus – putus, vena porta melebar (diameter lebih dari 1,2 cm). Terlihat gambaran asites dan splenomegali dan pembesaran vena lienalis

#### **IV.7. Cara Penelitian**

Semua penderita SH yang memenuhi syarat dan menyetujui untuk mengikuti penelitian disiapkan untuk pemeriksaan tes toleransi glukosa oral (TTGO). Selama tiga hari sebelumnya pasien cukup mendapat

karbohidrat (paling sedikit 300 gr/hari), bebas infus glukosa dan obat-obatan diuretika. Pemeriksaan glukosa darah vena dilakukan pada saat akhir puasa dan dua jam post prandial setelah pembebanan 75 gram glukosa murni. Pemeriksaan serum insulin puasa dikerjakan dengan metode pemeriksaan "immunoassay (Coat-A-Insulin Procedure)".

#### IV.8. Batasan Kriteria Child – Pugh

**Tabel 5 Sistem Skor Derajat Sirosis menurut Child-Pugh**

Score	Bilirubin (mg/dl)	Albumin (grm/dl)	Protrombin time (sec)	Hepatic encephalopathy (grade)	Ascites
1	<2	>3,5	1-4	none	none
2	2,3	2,8 - 3,5	4-6	1-2	Mild(detectable)
3	>3	<2,8	>6	3-4	Severe(tense)

Child Pugh A: 5-6, B: 7-9, C>9<sup>(68)</sup>

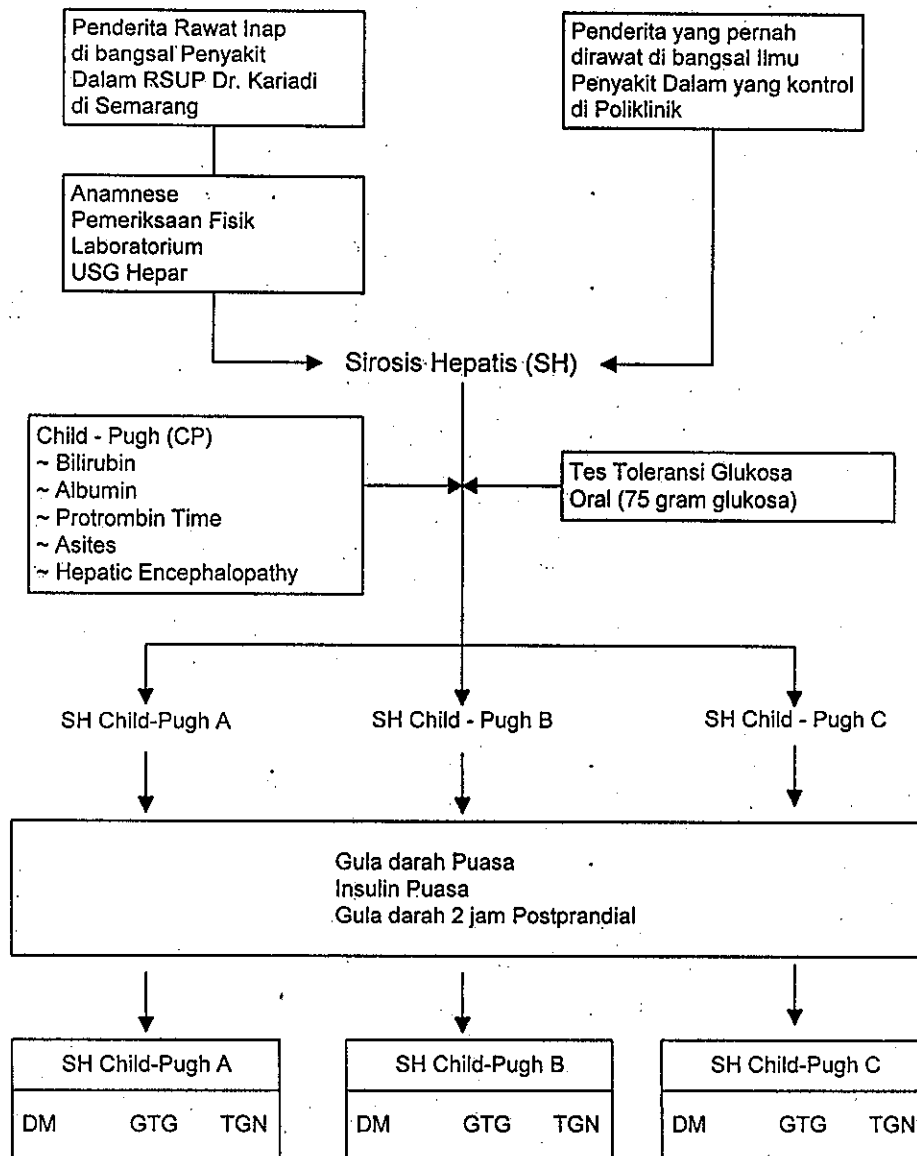
Pemeriksaan glukosa darah dilakukan dengan metode enzimatik, sampel darah diambil dari darah vena.

Kriteria diagnostik : berdasarkan kriteria WHO 1985 / konsensus PERKENI 1993.<sup>(69)</sup>

**Tabel 6 Kriteria diagnosis DM, GTG, TGN berdasarkan kriteria WHO 1985 / konsensus PERKENI 1993.**<sup>(69)</sup>

	Puasa mg/dl	2 jam PP mg/dl
Diabetes Melitus	> 140	> 200
Gangguan Toleransi Glukosa	< 140	140 – 200
Glukosa Darah Normal	< 100	< 140

#### IV.9. Jalur Penelitian



Gambar 9 Jalur Penelitian

#### **IV.10. Analisis Statistik**

Perbedaan proporsi data parametrik akan dianalisa dengan Uji Kai - Kuadrat (Uji  $X^2$ ) sedangkan analisa varian dengan Uji Anova dengan nilai kemaknaan  $p < 0,05$ , Hubungan unsur dari gula darah puasa, insulin puasa, skor Child - Pugh, asites, umur, dianalisa regresi logistik.

#### **IV.11. Keterangan kelaikan etika**

Untuk penelitian ini telah diberikan ijin : Komisi Etika penelitian FK Undip dan Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang

#### **IV.12. Lain - lain**

Sebelum dilakukan penelitian, kepada calon peserta diberikan penjelasan terlebih dahulu mengenai cara penelitian, kegunaan penelitian dan persiapan yang harus dilakukan. Setelah memahami perihal penelitian tersebut, baru kepada calon peserta dimintakan persetujuannya. hanya calon peserta yang menyatakan persetujuannya saja yang dimasukkan dalam penelitian, dengan menandatangani surat pernyataan kesediaan ikut penelitian ( Informed consent ).

#### **IV.13. Jadwal Penelitian**

Mei 1998 – Desember 1998

#### **IV.14. Personalia penelitian**

Peneliti Utama : Dr. G.W Mahayana.

Pembimbing : Dr. Hirlan Sp. PD, KGEH.

Konsultan : Prof. DR. Dr. R. Djokomoeljanto, SpPD, KE.

#### **IV.15. Biaya Penelitian**

Biaya penelitian operasional dan laboratorium ditanggung peneliti

## BAB V

### HASIL PENELITIAN

Selama periode penelitian dari bulan Juni sampai bulan Desember 1998 di Sub Bagian Gastroenterologi Hepatologi Unit rawat jalan dan rawat inap Penyakit Dalam Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi, didapatkan 62 responden yang memenuhi syarat untuk diteliti.

Didapatkan hasil sebagai berikut :

#### 1. Umur

Umur responden berkisar antara 23 – 60 tahun, rerata 51,81 – 9,10 tahun.

Rerata umur pada laki – laki  $51,76 \pm 9,13$  tahun sedang pada perempuan  $51,90 \pm 9,28$  tahun.

#### 2. Jenis Kelamin

Terdiri dari laki – laki 42 orang (67,7 %) dan perempuan 20 orang (32,3 %)

**Tabel 7 Distribusi responden menurut umur dan jenis kelamin**

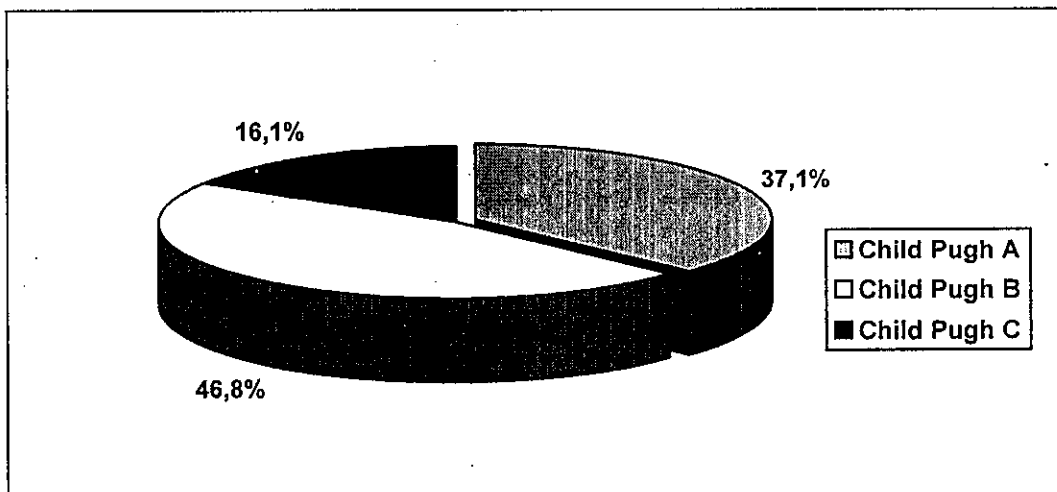
Umur (tahun)	Laki – laki	Perempuan	Jumlah	%
< 31	2	0	2	3,2
31 – 40	2	3	5	8,1
41 – 50	11	4	15	24,2
> 50	27	13	40	64,5
Jumlah	42	20	62	100

### 3. Kapasitas fungsi hati pada Sirosis Hepatis menurut Child Pugh

Secara klinis kapasitas fungsi hati pada penderita Sirosis Hepatis dapat diukur dengan kriteria dari child Pugh. Berdasarkan kriteria ini responden dengan Child Pugh A 37,1 % (23 orang) Child Pugh B 46,8 % (29 orang) dan Child Pugh C 16,1 % (10 orang). Dan untuk jelasnya dapat dilihat pada tabel dan gambar berikut ini

**Tabel 8 Distribusi responden menurut umur dan kapasitas fungsi hati (Child Pugh) pada Sirosis Hepatis**

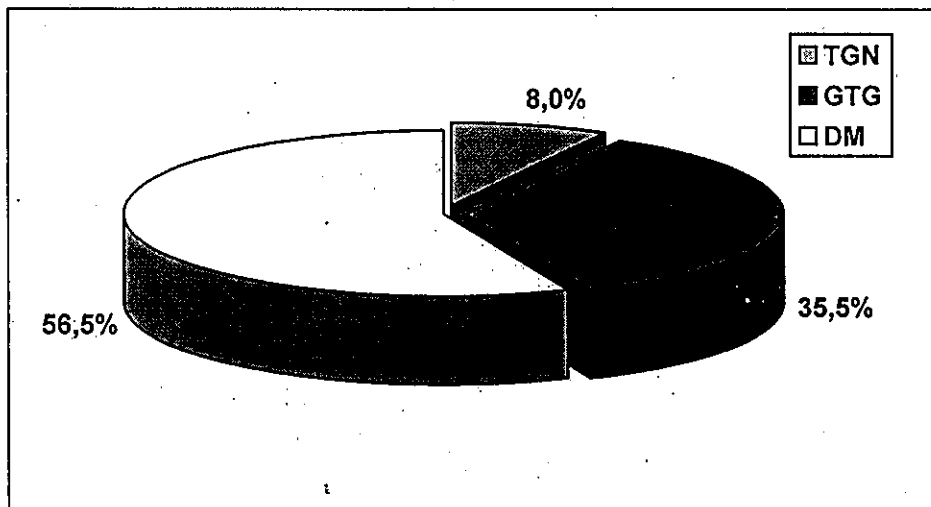
Umur	Child Pugh A	Child Pugh B	Child Pugh C	Jumlah
< 31	1	1	0	2
31 – 40	2	3	0	5
41 – 50	5	7	3	15
50	15	18	7	40
Jumlah	23	29	10	62



**Gambar 10 Distribusi responden menurut Child Pugh (N = 62)**

#### 4. Kecepatan gangguan toleransi glukosa pada penderita Sirosis Hepatis

Hasil yang diperoleh dari Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) sebagai berikut : toleransi glukosa normal (TGN) 8,0 % (5 orang) gangguan toleransi glukosa (GTG) 35,5 % (22 orang) dan Diabetes melitus 56,5 % (35 orang).



DM : Diabetes mellitus

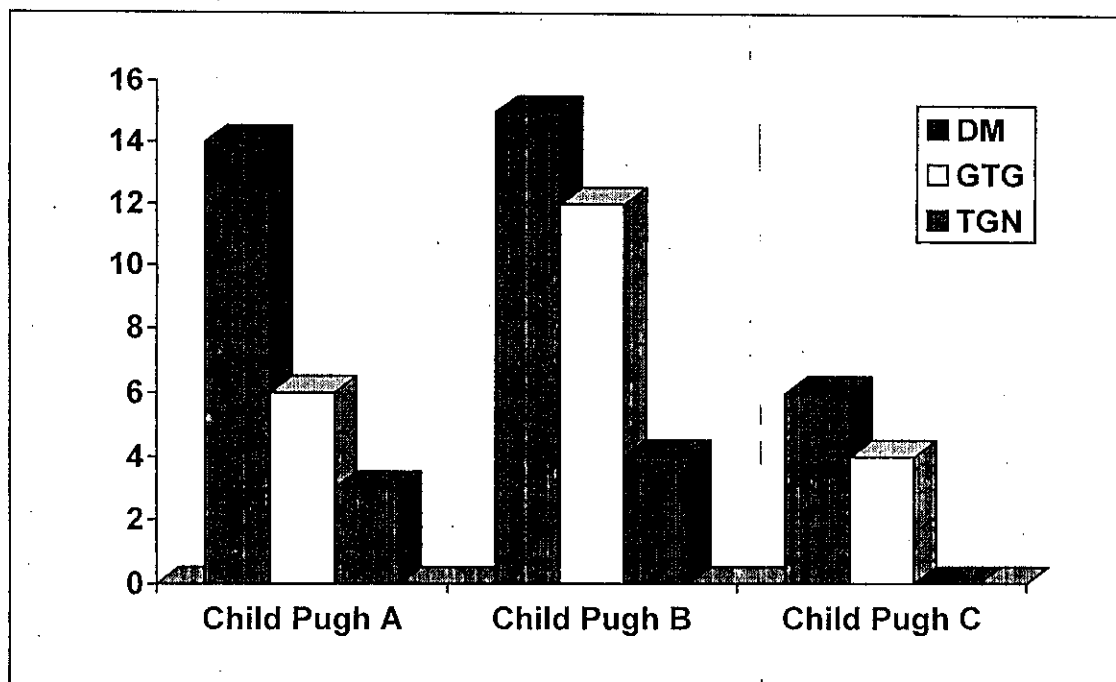
GTG : Gangguan toleransi glukosa

TGN : Toleransi glukosa normal

**Gambar 11 Kecepatan gangguan toleransi glukosa pada penderita Sirosis Hepatis**

**Tabel 9 Distribusi responden dengan gangguan toleransi glukosa pada sirosis Hepatis berdasarkan Child Pugh**

	DM	GTG	TGN	Jumlah
Child Pugh A	14	6	3	23
Child Pugh B	15	12	2	29
Child Pugh C	6	4	0	10
Jumlah	35	22	5	62



**Gambar 12 Distribusi responden dengan gangguan toleransi glukosa pada sirosis Hepatis berdasarkan Child Pugh**

**Tabel 10 Hubungan kapasitas fungsi hati (Child – Pugh) dengan Gangguan toleransi glukosa/Toleransi glukosa normal dan Diabetes mellitus pada Sirosis Hepatis**

	DM	GTG	TGN	Jumlah
Child Pugh A	14	6	3	23
Child Pugh B	15	12	2	29
Child Pugh C	6	4	0	10
Jumlah	35	22	5	62

Uji  $X^2$  : Tak ada hubungan antara kapasitas fungsi hati dengan DM, GTG/TGN ( $X^2 = 1,051$ ,  $p = 0,610$  ( $p > 0,05$ ),  $df = 4$ )

**Tabel 11 Hubungan nilai rerata kadar insulin puasa menurut gangguan toleransi glukosa (DM, GTG, TGN) pada Sirosis Hepatis)**

Gangguan toleransi glukosa	Insulin Puasa		Jumlah
	Rerata	SD	
SH dengan DM	14,06	8,89	35
SH dengan GTG	13,92	9,57	22
SH dengan TGN	10,48	7,98	5
Jumlah	13,72	8,98	62

Dari uji Anova menunjukkan  $F = 0,348$ ,  $df = 2;59 = p = 0,707$

Tak ada hubungan antara gangguan toleransi glukosa dengan kadar insulin puasa.

**Tabel 12 Hubungan kadar insulin puasa dengan keadaan asites pada Sirosis Hepatis**

	Kadar insulin puasa		Jumlah
	Rerata	SD	
Asites tak ada (0)	17,69	10,09	27
Asites ringan (+ 1)	10,83	6,77	31
Asites berat (+ 2)	9,40	6,88	4
Jumlah	13,72	8,98	62

Dari uji Anova menunjukkan  $F = 5,384$ ,  $df = 2;59$   $p = 0,0007$

Ada hubungan antara kadar insulin puasa dengan asites pada Sirosis Hepatis. Oleh karena dengan uji Anova  $p < 0,05$  maka untuk melihat letak perbedaan tersebut dilakukan uji komparasi ganda dengan metode LSD (Least Square Distance) menunjukkan perbedaan antara asites (0) dengan asites (1) dengan kemaknaan  $p = 0,003$ .

**Tabel 13 Hubungan kadar insulin puasa dengan kapasitas fungsi hati (Child – Pugh) pada Sirosis Hepatis.**

Child Pugh	Kadar insulin puasa		Jumlah
	Rerata	SD	
Child – Pugh A	16,43	10,65	23
Child – Pugh B	12,78	8,05	29
Child – Pugh C	10,23	5,74	10
Total	13,72	8,98	62

Dengan uji Anova  $F = 2,027$   $df = 2 ; 59$   $p = 0,141$ .

Tak ada perbedaan antara kadar Insulin puasa dengan kapasitas fungsi hati (Child – Pugh) pada Sirosis Hepatis.

**Tabel 14 Perbedaan kadar gula darah puasa berdasarkan kapasitas fungsi hati (Child – Pugh) pada Sirosis Hepatis**

Child – Pugh	Kadar gula darah puasa		Jumlah
	Rerata	SD	
Child – Pugh A	109,09	13,81	23
Child – Pugh B	99,45	16,26	29
Child – Pugh C	115,90	56,52	10
Jumlah	105,68	26,48	62

Dengan uji Anova menunjukkan  $F = 1,783$ ,  $df = 2,59$ ,  $p = 0,177$

Tidak ada hubungan beda antara kadar gula darah puasa dengan kapasitas fungsi hati (Child Pugh) pada Sirosis Hepatis.

**Tabel 15 Hubungan kadar gula darah 2 jam post prandial dengan beban 75 gram glukosa berdasarkan kapasitas fungsi hati (Child – Pugh) pada Sirosis Hepatis.**

Child – Pugh	Kadar gula darah 2 jam post prandial (mg/dl)		Jumlah
	Rerata	SD	
Child – Pugh A	213,17	77,03	23
Child – Pugh B	192,52	54,37	29
Child – Pugh C	252,80	94,88	10
Jumlah	209,90	72,63	62

Dari Uji Anova  $F_1 = 2,747$ ,  $df = 2 ; 59$   $p = 0,072$  ( $p > 0,05$ )

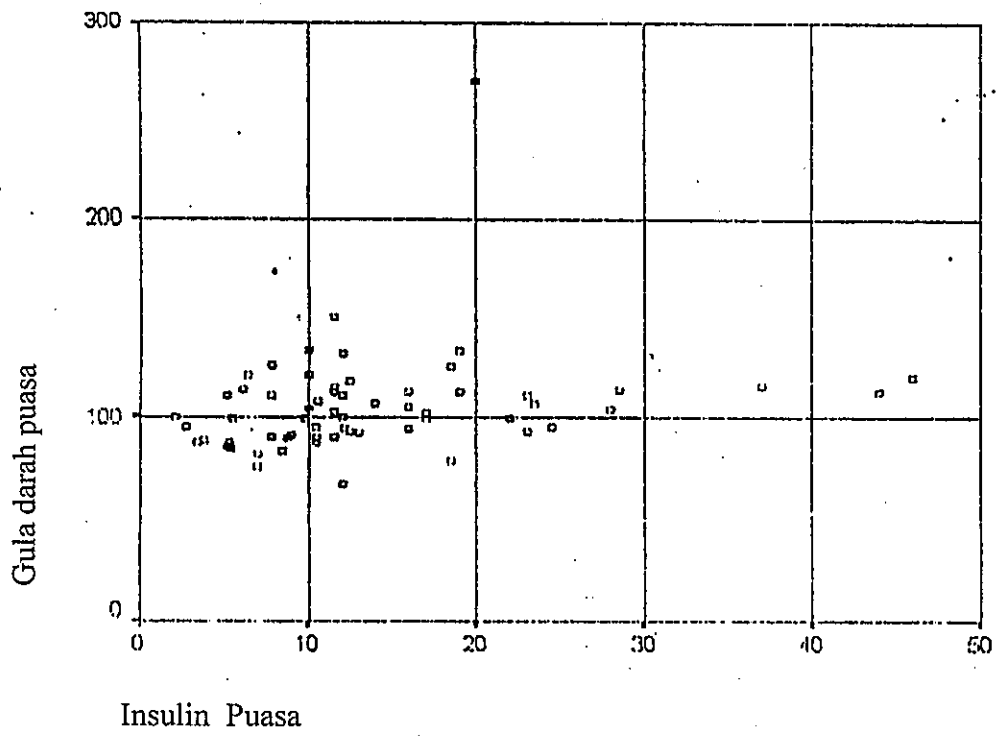
Tak ada hubungan antara gula darah 2 jam post prandial dengan kapasitas fungsi hati (Child – Pugh) pada Sirosis Hepatis.

**Tabel 16 Hubungan kadar insulin puasa dengan gula darah puasa pada Sirosis Hepatis.**

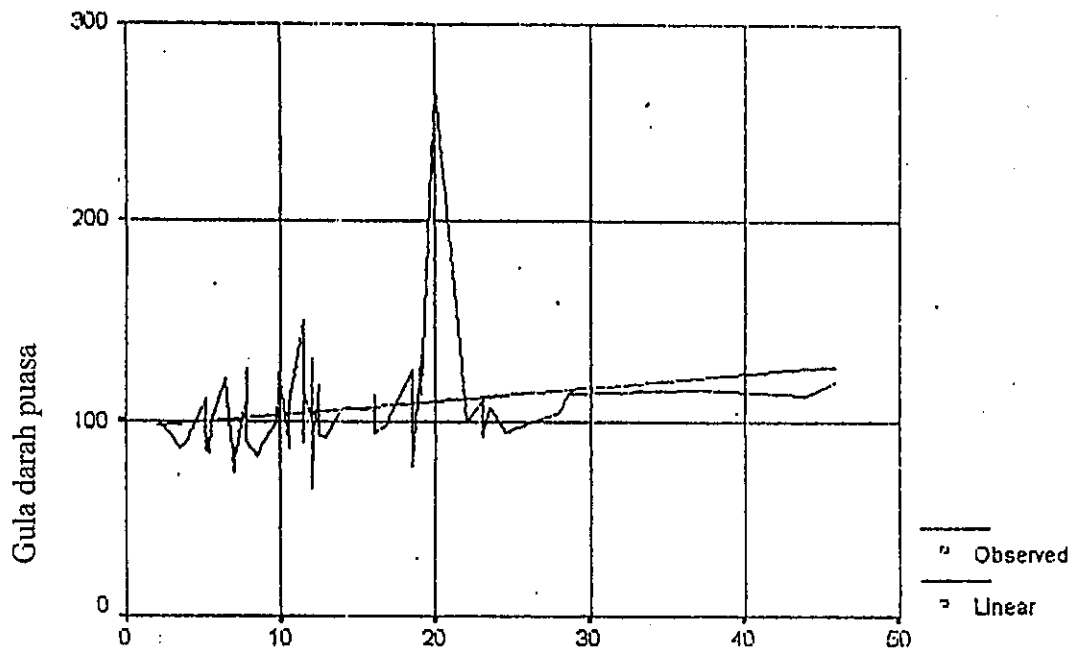
	Rerata (mg/dl)	SD	Jumlah
Gula darah puasa	105,68	26,48	62
Insulin Puasa	13,723	8,98	62

$p = 0,036$   $r = 0,231$

Ada hubungan kadar insulin dengan gula darah puasa namun sangat lemah, namun hubungan ini bermakna.



**Gambar 13 Diagram sebar hubungan antara insulin puasa dengan gula darah puasa pada Sirosis Hepatis.**



#### Insulin Puasa

**Gambar 14** Kurve antara insulin puasa dengan kadar gula darah puasa pada penderita Sirosis Hepatis.

$$Y = \alpha + bX$$

$Y =$  Gula darah puasa,  $\alpha = 96,34$ ,  $b = 0,68$ ,  $X =$  Insulin puasa

$$\text{Gula Darah puasa} = 96,34 + 0,68 x$$

Kadar insulin Puasa dari 62 responden dengan Sirosis Hepatis dengan rerata  $13,723 \pm 8,983$  m.U/ml dan kadar minimum 2,1 m.U/ml dan maksimum 46,0 m.U/ml.

Sedangkan persentil 75 dari kadar insulin = 17,375 m.U/ml dan persentil 50 % = 11,500 m.U/ml dan untuk 25 % = 7,800 m.U/ml.

**Tabel 17 Hubungan antara gula darah puasa dengan insulin puasa**

	B	SE	df	Sig	R
Insulin puasa	0,0867	0,0404	1	0,0317	0,1749
Constant	-0,9321	0,5601	1	0,0961	

$$Y = -0,9321 + 0,0867 X_1$$

Y = gula darah puasa

X<sub>1</sub> = insulin puasa

**Tabel 18 Hubungan antara gula darah 2 jam post prandial dengan umur pada Sirosis Hepatis**

	Rerata	SD	Jumlah
Gula darah 2 jam post prandial	209,90	72,63	62
Umur	51,81	9,10	62

$$r = 0,253 \quad p = 0,047$$

Ada hubungan yang sangat ringan antara gula darah 2 jam pp dengan umur dan hubungan ini bermakna.

## BAB VI

### PEMBAHASAN

#### VI.1. Umur dan Jenis Kelamin

Pada penelitian ini, penderita SH termuda 23 tahun dan tertua adalah 60 tahun (umur rerata  $51,76 \pm 9,10$  tahun). Rerata umur laki – laki  $51,76 \pm 9,13$  tahun sedang perempuan  $51,90 \pm 9,28$  tahun. Sedangkan umur rerata pada penelitian Boedisantoso 48 tahun.<sup>(5)</sup>

Pada penelitian kami penderita SH laki – laki 42 orang (67,7%) dan perempuan 20 orang (32,35) jadi perbandingan jenis kelamin antara laki – laki dengan perempuan adalah 2,1 : 1, pada penelitian Boedisantoso 5 : 1.<sup>(5)</sup>

#### VI.2. Kekerapan Gangguan Toleransi glukosa pada Sirosis Hepatis

Kekerapan gangguan toleransi glukosa yang kami dapatkan dari 62 responden adalah : DM 56,5% (35 orang), GTG 35,5% (22 orang) dan TGN 8,0% (5'orang).

Penelitian oleh Boedisantoso (1986) mendapatkan angka untuk DM 48,6, GTG 34,7 dan TGN 16,7% dengan jumlah responden 72 orang.<sup>(5)</sup>

Kosim dan kawan – kawan mendapatkan DM 44%, GTG 50% dan TGN 6% dengan jumlah responden 18 orang.<sup>(7)</sup>

Kingston (1984) pada penelitiannya terhadap penderita penyakit hati kronis, pada penderita SH diperoleh kekerapan DM 40%. dibanding dengan penelitian Magyesi (1967) yang menemukan angka kekerapan DM 32% dan

GTG 25%, bahkan lebih tinggi lagi dibandingkan dengan penelitian Talkanda (1975) dengan angka kekerapan sebesar 2,8% dan Suyono (1978) sebesar 3,6% (angka ini sesuai dengan kekerapan DM pada populasi umum sebesar 3%). Perbedaan disebabkan pemakaian metode penelitian yang berbeda, yaitu angka kekerapan rendah apabila memakai metode penelitian retrospektif. Dengan metode prospektif umumnya angka kekerapan akan tinggi karena pemeriksaan dan diagnosisnya lebih tepat dengan TTGO hingga pasien yang tidak terdiagnose pada penelitian retrospektif dapat terjaring.<sup>(3)</sup>

No	Nama Peneliti	Th	DM (%)	GTG (%)	TGN (%)
1.	Mahayana	1999	56,5	35,5	8,0
2.	Boedisantoso	1986	48,6	34,7	16,7
3.	Kosim	1978	44	50	6
4.	Kingston	1984	40	-	-
5.	Magyesi	1967	32	25	-
6.	Talkanda	1975	2,8	-	-
7.	Suyono	1978	3,6	-	-

### VI.3. Kriteria Child – Pugh pada Sirosis Hepatis

Kapasitas fungsi hati pada SH didasarkan atas kriteria Child – Pugh dan gangguan toleransi glukose didasarkan atas kriteria DM menurut WHO 1985 dan Perkeni 1993.

Penelitian Boedisantoso untuk menilai kapasitas fungsi hati menggunakan tanda klinik yang berdasarkan skor yang ditetapkan berdasarkan

keahliannya. Dari penelitian ini disimpulkan bahwa beratnya penyakit hati berhubungan erat dengan tingginya kadar glukosa darah 2 jam TTGO.

Blanco menyatakan makin berat kerusakan sel hati prevalensi gangguan toleransi glukosa pada SH makin meningkat. Jadi prevalensi gangguan toleransi glukosa pada Child A lebih rendah dari Child B dan Child C.

Pada penderita SH yang juga menderita Karsinoma Hepatoseluler juga dikategorikan pada Child C. Demikian juga riwayat keluarga dengan diabetes melitus pada populasi penelitian ini tak dieksklusi.

Riwayat keluarga dengan DM dan penderita SH dengan keganasan hati tidak dimasukkan pada penelitian kami. Kami mendapatkan tidak ada hubungan yang bermakna antara kapasitas fungsi hati dengan gangguan toleransi glukosa (DM, GTG, TGN)  $p = 0,610 > (p > 0,05)$ .

Demikian juga tak ada hubungan yang bermakna antara kapasitas fungsi hati (Child – Pugh) dengan kadar gula darah puasa dan kadar gula darah 2 jam post prandial dengan  $p = 0,177 (p > 0,55)$ .

Penelitian kami ada kesesuaian dengan penelitian oleh Petrides dan kawan – kawan yang menyatakan bahwa progresifitas dari gangguan toleransi glukosa tak berhubungan dengan status klinis dari penderita secara mutlak.<sup>(57)</sup>

Selanjutnya Muller dan kawan – kawan menyatakan adanya resistensi insulin tak terpengaruh terhadap sebab, status fisik dan derajat kerusakan hati sendiri.<sup>(52)</sup>

#### VI.4. Kadar Insulin Puasa

Nilai rata – rata kadar insulin puasa pada gangguan toleransi glukosa  $13 \pm 8,9$  m.U/ml. Dengan uji Anova tak ada perbedaan antara kadar insulin puasa pada penderita SH dengan DM, SH dengan GTG dan SH dengan TGN. Kalau dikaitkan dengan kapasitas hati berdasarkan Child Pugh A, Child Pugh B, Child Pugh C maka kadar insulin rata – rata yang didapatkan sebagai berikut : Child Pugh A  $16,43 \pm 10,65$  m.U/ml Child Pugh B  $12,78 \pm 8,05$  mU sedangkan Child Pugh C  $10,23 \pm 5,74$  m.U/ml. Meskipun ada trend menurun dengan makin beratnya sirosis hepatis dengan uji Anova kadar insulin puasa dengan kapasitas fungsi hati tak berbeda bermakna.

Kalau kita melihat penelitian di UGM tentang hiperinsulinemia pada penderita stroke tahun 1997 yang menetapkan Hiperinsulinemia pada orang normal dengan persentil 75 (dari 46 orang non obese dan toleransi glukosa normal) ditetapkan bahwa disebut hiperinsulinemia apabila insulin puasa lebih dari 6.53 m.U/ml dan/atau 2 jam post prandial lebih dari 72,49 m.U/ml<sup>(70)</sup>.

Boedisantoso mendapatkan perbedaan bermakna antara kadar insulin puasa pada kelompok kelola sehat dengan SHTGT (15 m.U/ml), sedangkan pada SH dengan DM (10 mU/ml) berbeda bermakna dengan SHTGT. Kami tak mendapatkan perbedaan yang bermakna antara SH dengan GTG, SH dengan DM, SH dengan TGN. Dengan membandingkan rata – rata insulin puasa pada penderita SH dengan DM, SH dengan GTG, SH dengan TGN dengan rata – rata insulin puasa pada penderita normal ( $8.3 \pm 2,6$  mU/ml

dari FK UGM <sup>70</sup> selanjutnya dianalisa dengan T tes dengan hasil sebagai berikut :

Insulin puasa (8,3 mU/ml)	Jumlah	t	Rata – rata	df	SD	Sig
SH dengan DM	35	3,835	14,060	34	8,886	0,001
SH dengan GTG	22	2,752	13,918	21	9,576	0,012
SH dengan TGN	5	0,611	10,480	4	7,977	0,574

Insulin puasa pada SH dengan DM, SH dengan GTG berbeda bermakna dengan insulin puasa normal  $p < 0,05$  sedang SH dengan TGN tak berbeda bermakna  $p > 0,05$ .

Dengan membandingkan rata - rata kadar insulin puasa pada persentil 75 pada penelitian kami adalah 17.375 U.m/ml, hasilnya lebih tinggi atau dapat dikatakan pada penderita SH pada penelitian kami mengalami hiperinsulinemia adanya hiperglikemia pada kadar gula darah puasa.

Kadar gula darah puasa tak begitu tinggi mungkin oleh karena adanya hiperinsulinemia yang menyebabkan HGP (hepatic glucose production) tertekan <sup>(57)</sup>, sesuai dengan Petrides dan kawan – kawan yang menyatakan keadaan hiperinsulinemia yang kronik akan menyebabkan suatu retensi insulin. <sup>(57, 65)</sup>

Menurut Asidie selama pankreas masih mampu memenuhi kebutuhan tubuh akan insulin (stadium kompensata) maka metabolisme tubuh masih dapat dipertahankan dalam batas – batas normal. Status metabolisme tubuh saat ini adalah euglikemik hiperinsulinemia. Dan jika pankreas tak mampu lagi memenuhi tuntutan tubuh akan insulin, status metabolisme akan berubah

menjadi hiperglikemik – hiperinsulinemia (terjadi gangguan toleransi glukosa atau gangguan metabolisme lipid) <sup>(32)</sup>

Dari penelitian ini ditunjukkan pula bahwa ada hubungan ringan antara gula darah puasa dengan insulin puasa dalam bentuk persamaan garis yaitu  $Y = 96,34 + 0,68 X$  (Y = gula darah, X = insulin)

Persamaan ini akan berubah jika nanti pankreas lelah atau adanya resistensi insulin. <sup>(32)</sup>

#### **VI.5. Asites**

Pada penelitian kami ada hubungan yang bermakna antara kadar insulin puasa ada hubungan yang bermakna dengan terbentuknya asites. Hubungan ini jelas terdapat pada keadaan tanpa asites dan asites positif 1. Seperti diketahui insulin berperan dalam absorpsi Natrium di tubulus ginjal sehingga menyebabkan retensi cairan (Volume cairan ekstraseluler). <sup>(38)</sup>

Dari penelitian juga dibuktikan bahwa efek antinatriurisis insulin di ginjal terjadi secara langsung, tak tergantung kepada kecepatan filtrasi glomerulus (GFR) aliran plasma ginjal, filtrasi atau konsentrasi glukosa atau konsentrasi aldosteron <sup>(38)</sup>. Beberapa faktor mempunyai peran terbentuknya asites antara lain SRAA, sistem saraf simpatik, arginin vasopresin. <sup>(41)</sup>

Dan pada pasien kami adanya albumin yang rendah memberikan juga kontribusi terbentuknya asites di samping faktor lainnya.

## VI.6. Gula darah puasa

Dengan analisa regresi logistik yang mempunyai hubungan bermakna dengan gula darah puasa adalah insulin puasa  $p = 0,0317$  ( $p < 0,05$ ) dengan  $df = 1$ . Dengan persamaan regresi multipel  $Y = -0,9321 + 0,0867 X_1$

$Y$  = gula darah puasa

$X_1$  = insulin puasa

Dengan persamaan regresi logistik sebagai berikut :

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(a - b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_3 x_3 + \dots + b_i x_i)}}$$

$P$  = Peluang terjadinya efek

$e$  = Bilangan natural (2,718)

$a$  = Konstanta

$b$  = Koefisien regresi

$x$  = Variabel bebas

Rata – rata insulin puasa 13,723 mU/ml maka persamaan regresi logistik :

$$\begin{aligned} P &= \frac{1}{1 + 2,718^{-(-0,9321 + 0,0867 \cdot x \cdot 13723)}} \\ &= \frac{1}{1,77286} \\ &= 0,56 \end{aligned}$$

Gula darah puasa meningkat akan disertai insulin puasa yang meningkat pula. Hal ini terjadi selama pankreas masih maupun memenuhi kebutuhan tubuh akan insulin dengan demikian metabolisme tubuh masih dipertahankan dalam batas normal (euglikemik hiperinsulinemia)

Pada pasien kami kadar rata – rata gula darah puasa  $105.68 \pm 26,48$  mg/dl dan kadar insulin puasa  $13,723 \pm 898$  mU/ml. Jadi ada kecenderungan suatu resistensi insulin (hiperglikemia pada puasa dan hiperinsulinemia).<sup>(32,70)</sup>

Keadaan diatas berbeda dengan penelitian Johnstone dan penelitian lainnya mengatakan bahwa pada SH terdapat normoglikemia dan hiperinsulinemia<sup>(1,49,50,64)</sup>

Boedisantoso juga mendapatkan normoglikemia dan hiperinsulinemia pada keadaan puasa kelompok SH TGT (SH toleransi glukosa terganggu)<sup>(5)</sup>

#### **VI.7. Umur dan gula darah 2 jam post prandial**

Penelitian oleh Jackson dan kawan – kawan menyatakan bahwa penurunan ambilan glukosa perifer merupakan mekanisme penting gangguan toleransi glukosa yang berkaitan dengan umur. Pada penelitian ini ambilan glukosa pada orang tua menurun sepertiganya jika dibandingkan dengan orang muda dimana konsentrasi glukosa dan insulin sama. Pada penelitian ini dijelaskan *insulin receptor binding* pada orang tua tidak berkurang mungkin ada gangguan “postreceptor phenomenon”<sup>(71)</sup>

Pada penelitian kami ternyata antara gula darah 2 jam post prandial dengan umur ada hubungan yang sangat ringan dan bermakna, makin meningkat umur makin meningkat gula darah.

Hal ini berbeda dengan Boedisantoso yang tidak mendapatkan hubungan antara umur dengan gula darah 2 jam post prandial. <sup>(5)</sup>

#### **VI.8. Keterbatasan penelitian**

- a. Diagnosa pasti dari SH adalah berdasarkan pemeriksaan Patologi Anatomi. Pada penelitian kami mendiagnose SH berdasarkan anamnesa, pemeriksaan fisik, laboratorium, USG hepar, ditambah dengan pemeriksaan endoskopi bagi penderita yang pernah dirawat.
- b. Kami kesulitan membedakan antara mana yang lebih dahulu SH atau DM. Tapi kami telah melakukan penyaringan/seleksi bagi penderita yang ada keluarga DM (keluarga dengan garis keturunan DM) tak dimasukan dalam penelitian ini, juga dilakukan pemeriksaan funduskopi.
- c. Penyakit yang mempengaruhi kadar gula darah seperti sindroma Cushing dan lain – lainnya disingkirkan berdasarkan pemeriksaan klinis.

Untuk menyingkirkan pengaruh obat – obatan yang diberikan, pada penderita ini sementara obat dihentikan selama persiapan penelitian berdasarkan lama masa kerja obat.

d. Adanya keterbatasan sarana penelitian, sehingga penentuan hiperinsulinemia dan kecurigaan adanya resistensi insulin hanya berdasarkan berdasarkan pada insulin basal dan kadar gula darah puasa.

## BAB VII

### SIMPULAN DAN SARAN

Dari penelitian ini dapat kami simpulkan sebagai berikut :

1. Kekekapan Diabetes Melitus pada Sirosis Hepatis pada penelitian kami (N = 62) adalah sebagai berikut : SH dengan DM 56,5 % (35 orang) SH dengan GTG 35,5 % (22 orang) dan SH dengan TGN 8,0 % (5 orang).
2. Kadar gula darah puasa pada penderita SH mempunyai hubungan positif ringan dan bermakna dengan kadar insulin puasa.
3. Tidak didapatkan hubungan antara kapasitas fungsi hati pada kasus SH dengan kekekapan DM.
4. Tidak ada hubungan antara insulin puasa dengan kapasitas fungsi hati pada SH
5. Pada kasus SH ditemukan gambaran Hiperinsulinemia (berdasarkan insulin puasa) dan hiperglikemi puasa.
6. Ada hubungan antara kadar insulin puasa dengan asites pada penderita SH.
7. Ada hubungan ringan dan bermakna antara umur dan gula darah 2 jam post prandial.

## SARAN

1. Mengingat kekerapan DM pada SH meningkat perlu pengaturan diet pada pasien tersebut. Pemeriksaan TTGO : untuk dijadikan pemeriksaan rutin pada kunjungan rawat jalan penderita SH untuk deteksi dini DM pada SH dapat diketahui lebih awal. Dengan demikian rencana pengobatan dan pencegahan komplikasi dari keadaan ini dapat dilaksanakan lebih awal.
2. Hiperinsulinemia mempunyai implikasi terhadap pengobatan asites dan hiperglikemia.
3. Perlu penelitian lebih lanjut dalam hal kriteria hiperinsulinemia pada keadaan puasa dan 2 jam postprandial untuk orang Indonesia.
4. Obat – obatan yang mengurangi hiperinsulinemia/resistensi insulin mungkin dapat diterapkan pada kasus SH dengan DM.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Perin C P, Cassader M, Bozzo C, Bruno A, Nuccio P, Dall' Omo AM, Marucci M and Pagano G. Mechanism of insulin resistance in human liver cirrhosis. Evidence of combined receptor and postreceptor defect. *J Clin Invest* 1985;75:1659-65.
2. Boedisantoso Ranakusuma, Slamet Suyono, Evi Setiadi, Sjahbanar, Supartododo, Utoyo Sukaton. Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe Sirosis Hepatis. Dalam naskah lengkap. Konggres Nasional Pertama Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Jakarta, 1986: 55-63.
3. Slamet Suyono. Diabetes Mellitus dan Sirosis Hati. Dalam : Ali Sulaiman, Daldiyono, Nurul Akbar, Aziz Rani. Editor. Gastroenterologi, Hepatologi. Jakarta : CV Informatika, 1990:364-369.
4. Achmad Hassan. Perlemakan hati diabetis. "Review" 400 biopsi hati. *Majalah Ilmu Penyakit Dalam* 1993 ;19 : 23-27.
5. Boedisantoso Ranakusuma. Landasan teori diabetes mellitus tipe sirosis hepatitis. Dalam : Diabetes Mellitus tipe Sirosis Hepatitis. Jakarta : Penerbit Universitas Indonesia (UI-PRESS), 1987:10.
6. Megyesi C, Samolo E and Morks V. Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease. *Lancet* 1967; 11:1051-1055.
7. Kosim Z A, Djoko Moeljanto, Soehardjono, Boedhi Darmojo. Glukosa tolerance test pada penderita cirrhosis hepatitis. Kumpulan naskah lengkap simposium nasional penyakit hati menahun. Jakarta, 1978:255-258.

8. Susilo T, Gani T. Diabetes mellitus pada penderita cirrosis hati di RSPAD Gatot Subroto, Jakarta. Kumpulan naskah lengkap simposium nasional penyakit hati menahun. Jakarta, 1978:259-263.
9. Kingston ME, Atiyeh AAM and Donelliy RJ. Diabetes mellitus in chronic active hepatitis and cirrhosis. *Gastroenterology* 1984;87:688.
10. Mahayana, Hirlan : Gangguan toleransi glukosa pada penderita sirosis hepatis. Kongres Nasional Endokrinologi Indonesia (Perkeni). Semarang, 1993.
11. Brown FH, Yeh-fu-Siau and Richter GC, Anaesthesi and Surgery. The Patient with Liver Disease. In Goldman DR. (ED) *Medical Care of the Surgical Patient*; J.B. Lippincot Co. 1982 : 316-342.
12. Podolsky DR, Isselbacher KJ. Cirrhosis of the Liver. In : Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, and Root RK (Eds). *Harrison's Principles of International Medicine*, 12<sup>th</sup> Edisi : New York, Mc Graw-Hill, Inc, 1991:1340-1350.
13. Cryer PE. Glucose hemeostasis and hypoglycemia. In : Wilson JD, Foster DW. Eds, *Williams Textbook of Endocrinology*, 8<sup>th</sup> Edition, Philadelphia : WB Saunders Company, 1992:1223-53.
14. Mayes PA. Glukoneogenesis dan pengendalian kadar gula darah. Dalam : Murray RK, Graner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Editor. *Biokimia Harper*. Edisi 22. Jakarta ; Penerbit buku Kedokteran EGC, 1995:217 – 228.
15. Sherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis. In *Disease of the Liver and Billiary System*. 10<sup>th</sup>. Ed London Blackwell Science Ltd, 1997 : 317-474.

16. Foster DW and Rubenstein AH, Hypoglycemia. In : Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, and Root RK (Eds). Harrison's Principles of International Medicine, 12<sup>th</sup> Edition; New York : Mc Graw-Hill, Inc, 1991:1759-1765.
17. Chipkin SR, Kelly KL, Ruderman MD. Hormon fuel interrelation : Fed state, starvation and diabetes mellitus. In. Khan CR. Weir GC, Eds Joslin's Diabetes Mellitus, 13<sup>th</sup> Ed Philadelphia : Lea & Febiger, 1994 : 27-115.
18. Guyton AC, Hall JE. Insulin, Glucagon and diabetes mellitus. Human physiology and mechanism of disease. W.B. Sounder Company, 1997: 625 – 633.
19. Reichlin S. Neuroendocrinology In Wilson JD. Foster DW. Eds. Textbook of endocrinology. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia : WB Sounder Company. 1992:135 – 204.
20. Shimazu T. Neuronal Regulation of hepatic glucose metabolism in mamals. Diabetes / Metabolisme Rev. New York John Wiley & Son. New York. 1987; 3 (1) : 47 – 78.
21. Sutanegara D. Stres dan diabetes (patogenesis dan peran timbal balik). Dalam : Tjokprawiro A, Martono H, Sutjahjo A eds. Simposium Nasional diabetes dan lipid. Surabaya ; FK UNAIR, 1994 : 91 – 104.
22. Chrousos GP, Gold PW. The concept of stress and stress system disorder Jama 1992 ; 267 : 1244 – 52.

23. Djoko Moeljanto R. Insulin. Berperan Sentral dalam Diabetes Melitus. Insulin Perannya pada pengelolaan Diabetes Melitus. Dalam : R. Djokomoeljanto, Darmono, Tony Suhartono. Ed. Semarang. Badan Penerbit Universitas Diponegoro. 1999:1 – 16.
24. Karam JH. Hormon pankreas dan obat – obat antidiabetes. Dalam : Katzung BG. Ed. Farmakologi dasar dan klinik. Jakarta : Penerbit buku Kedokteran EGC 1998:663 – 681.
25. Wallum BJ, Khan SE, Mc Cull och DK, Port DJ, Insulin Secretion in the normal and Diabetic Human. In : Albert KG MM, De Fronzo RA Keen H, Zimmet P. Eds. International Textbook of Diabetes Mellitus. New York : John Wiley & John, 1992 : 285 – 301.
26. Olefsky JM. Insulin resistance and insulin action in vivo and in vitro perspective. Diabetes 1981 ; 30 : 148 – 161.
27. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance mechanism, syndromes and implication. N Engl J Med 1991:936-48.
28. Kahn, C.R. The molecular mechanism of insulin action. Ann Rev Med 1985 ; 36 : 429 – 451.
29. Goldfine I D. The insulin reseptor moleculer biology and transmembrane signaling. Endocr Rev 1987 ; 8 : 235 – 255.
30. Saltiel AR. Second messengers of insulin action. Diabetes Care 1990 ;13 : 244 – 255.
31. American Diabetes Association. Consensus Development Conference of Insulin Resistance. Diabetes Care 1998 ; 21 : 310 – 314.

32. Asdie AH. Kaitan hipertensi dengan diabetes melitus. Dalam: Berkala Ilmu Kedokteran FK UGM. 1992 ; 1 : 17 – 25.
33. Hendromartono. Obesitas, gangguan metabolisme lipid dan diabetes. Simposium obesitas, penyakit penyerta dan penatalaksanaan. Dalam : Djokomoeljanto RRJ, Darmono, Ed. Semarang : Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 1995 :21 – 30.
34. Pollare T. Hypertension as one part of a metabolic cardiovascular syndrome. New Jersey : Booklet Squibb Corporation, Princeton : 1989.
35. Polonsky KS, Et al. Abnormal patterns of insulin secretion in Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus. N Engl J Med 1988 : 1231 – 1239.
36. Boden G. Fatty acid and insulin resistance. Diabetes Care 1996 ; 19 : 394 – 395.
37. Moller DE, Bjorbek C, Puig AV : Candidate genes for insulin resistance. Diabetes Care 1996;19: 396 – 400.
38. De Fronzo. The effect of insulin on renal sodium metabolism. Diabetologia. 1981 ; 21 : 165 – 171.
39. Saruta T. Insulin resistance and hypertension. Asia Med J 1995 ; 38 : 404 – 411.
40. Gines P, Arroyo V, Rodes J. Disoder of renal in cirrhosis. In : Zakim D, Boyen TD eds. Pathophysiology and clinical aspects. Hepatology. A Textbook of liver disease. WB Saunders Company. 1996 : 650- 675.

41. Hirlan. Asites. Dalam : Noer S, Waspandji S, Rochman AM, Lesmana LA, Widodo D, Isbagio H, Alwi I ed. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi III Jakarta : Balai Penerbit FK UI 1996 : 228 – 292.
42. Dunley J. Asites. Pathophysiology. IX Biennial Scientific meeting Asian Pasific Associates for the study of liver. State of art plenary and simposia lectures. Kualalumpur, 1994 : 169 – 170.
43. Johnston DG, Alberti KGMN, Faber OK, Binder C, Wright R. Hyperinsulinism of hepatic cirrhosis : Diminished degradation or hypersecretion ?. Lancet 1977 : 10-12.
44. Blanco CDV, Gentile S, Marmo R, Carbone L and Coltorti M. Alteration of glucose metabolism in chronic liver disease, Diabetes Research and Clinical Practice 1990 ; 8 : 29 - 36.
45. Collins JR, Crofford OB. Glucosa intolerance and insulin resistance in patients with liver disease. Arch Intern Med 1969 : 124 -142.
46. Petrides AS and DeFronzo RA. Glucose and insulin metabolism in cirrhosis, Journal of Hepatology 1989 ; 8 : 107 – 14.
47. Smith-Laing G, Sherlock S and Faber OK. Effect of spontaneous portal-systemic shunting on insulin metabolism. Gastroenterology 1979 ; 76 : 685 - 90.
48. Samaan NA, Stone DB, Eckhardt RD. Serum glucose Insulin, and growth hormone in chronic hepatic cirrhosis. Arch Intern Med 1969;124 :149 - 52.

49. Blei AT, Robbins DC, Drobny E, Baumann G and Rubenstein AH, Insulin resistance and insulin receptors in hepatic cirrhosis. *Gastroenterology*. 1982 ; 83 : 1191 – 9.
50. Kato K, Kikuchi S. Clinical investigation on abnormal glucose tolerance in liver cirrhosis, *Gastroenterologia Japonica*. 1976 ; 11: 31 - 37.
51. Kaye GL, Kruszyaska YT, Harry DS, Heslop K, Johnston DG, Mc Intyre N. Lipid metabolism and insulin resistance in cirrhosis. *J Hepatol*. 1994 ; 20 (6) : 782 – 91.
52. Muller MJ, Willmann O, Rieger A. et al. Mechanism of insulin resistance associated with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1992 : 2033-41.
53. Marchesini G, Pacini G, Bianchi G, Patrono D and Cobelli C. Glucose disposal, B-cell secretion, and hepatic insulin extraction in cirrhosis : A minimal model assessment. *Gastroenterology* 1990 ; 99 : 1715 - 22.
54. Sherwin RS, Fisher M, Bessoff J, Snyder N, Hendler R, Conn HO, Felig P, Hyperglucagonemia in cirrhosis : Altered secretion and sensitivity to glucagon. *Gastroenterology* 1978 ; 74 : 1224 - 28
55. Yoshida T, Ninomiya K, Matsumoto T, Baatar D, Bandoh T, Kitano S. Glucagon and insulin metabolism in cirrhotic patients. *Hepatogastroenterology* 1998 ; 45 : 468 – 71.
56. Selberg O, Burchert W, Hoff J V D, Meyer G et al. Insulin resistance in liver cirrhosis. Positron emission tomography scan analysis of skeletal muscle glucose metabolism. *J Clin Invest* 1993 ; 91 : 1897 - 902.

57. Petrides, Groop LC, Riely CA, De Fronzo RA. Effect of physiological hyperinsulinemia on glucose and lipid metabolism in cirrhosis. *J Clin Invest* 1991 ; 88 : 561 - 70
58. Shmueli E, Walker M, Alberti KGMM, Record CO. : Normal splanchnic cirrhosis . *Hepatology* 1993 ; 18 : 86-95.
59. Petrides AS, Voggt C, Schulze-Beng D, Matthews DE, Strohmeier G. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology* 1994; 19 : 619-27.
60. Petrides AS, Stanley T, Matthews DE, Vogt C, bush AJ, Lambeth H. Insulin restance in cirrhosis : prolonged reduction of hyperinsulinemia normalized insulin sensitivity. *J Hepatol* 1998 ; 28 (1) : 1141 – 149.
61. Kruszynska YT, Geulas S, Wollen N, Mc Intyre N. Insulin secretory capacity and the regulation of glucagon secretion in diabetic and non – diabetic alcoholic cirrhotic patients. *J Hepatol* 1998 ; 28 (2) : 280 – 91.
62. Kruszynska YT, Harry DS, Bergman RN, Mc Intyre N, Insulin sensitivity, insulin secretion and glucose effectiveness in diabetic patients with cirrhosis. *Diabetologia* 1993; 36 : 121 – 8.
63. Letiexha MR, Scheen AJ, Gerad PL, Basten BH, Pirotte J, Belaiche J, Lefebvre PJ. Insulin secretion, clearance and action on glucose metabolism in cirrhotic patients. *J Clin Endocrin Metab* 1993; 77 : 1263 – 8.
64. Petrides As, Schulze – Berg D, Vogt C, Matthews DE, Strohmeier G. Glucose resistance contributes to diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology* 1993 ; 18 : 284 – 91.

65. Muller MJ : Are patients with cirrhosis " Glucose resistant" ? J Hepatol ; 1995; 22 : 504-507.
66. Prato D S, Matsuda M, Simonson DC, Groop LC, Sheehan P, Leonetti F, Bonadonna RC, De Fronzo RA. Studies on the mass action effect of glucose in NIDDM and IDDM : evidence for glucose resistance. Diabetologia 1997; 40 : 687 - 97.
67. Dobson AJ. Calculating Sample Size. Transaction of the menzies foundation. 1984, 7 : 75 - 79.
68. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis : Diagnosis, grading and staging. Hepatology 1994 ; 19 : 1513 - 20.
69. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (Perkeni). Konsensus Pengelolaan Diabetes di Indonesia 1993 : 1 - 14.
70. Widiana IGR, Wiyono P, Raharjo P, Purnama. Hypertension in stroke patients : Relationship with hyperinsulinaemia. Nephrology 1997 ; 3 : 163 - 68.
71. Jackson RA, Blix PM, Matthews JA, Hamling JB, Din BM, Brown DC, Belin J, Rubenstein AH, Nabarro JDN. Influence of ageing on glucose homeostasis. J Clin Endocrinol Metab 1982 ; 55 : 840- 48.