

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Glukosa Darah

1. Definisi Glukosa

Glukosa, suatu gula monosakarida, adalah salah satu karbohidrat terpenting yang digunakan sebagai sumber tenaga utama dalam tubuh. Glukosa merupakan prekursor untuk sintesis semua karbohidrat lain di dalam tubuh seperti glikogen, ribose dan deoxiribose dalam asam nukleat, galaktosa dalam laktosa susu, dalam glikolipid, dan dalam glikoprotein dan proteoglikan (Murray *et al.*, 2003).

2. Kadar glukosa darah

Kadar glukosa darah adalah istilah yang mengacu kepada tingkat glukosa di dalam darah. Konsentrasi gula darah, atau tingkat glukosa serum, diatur dengan ketat di dalam tubuh. Umumnya tingkat gula darah bertahan pada batas-batas yang sempit sepanjang hari (70-150 mg/dl). Tingkat ini meningkat setelah makan dan biasanya berada pada level terendah pada pagi hari, sebelum orang makan (Henriksen *et al.*, 2009).

Tabel 1 Kadar Glukosa Darah Puasa (Perkeni, 2006)

Nilai Glukosa Darah (mg/dl)	Bukan DM	Belum pasti DM	DM
Nilai glukosa darah Puasa :			
• Plasma vena	<110	110 – 125	>126
• Darah kapiler	<90	90 – 109	>110

Ada beberapa tipe pemeriksaan glukosa darah. Pemeriksaan gula darah puasa mengukur kadar glukosa darah selepas tidak makan setidaknya 8 jam. Pemeriksaan gula darah postprandial 2 jam mengukur kadar glukosa darah tepat selepas 2 jam makan. Pemeriksaan gula darah ad random mengukur kadar glukosa darah tanpa mengambil kira waktu makan terakhir (Henriksen *et al.*, 2009).

B. Metabolisme glukosa

Semua sel dengan tiada hentinya mendapat glukosa ; tubuh mempertahankan kadar glukosa dalam darah yang konstan, yaitu sekitar 80-100 mg/dl bagi dewasa dan 80-90 mg/dl bagi anak, walaupun pasokan makanan dan kebutuhan jaringan berubah-ubah sewaktu kita tidur, makan, dan bekerja (Cranmer *et al.*, 2009).

Proses ini disebut homeostasis glukosa. Kadar glukosa yang rendah, yaitu hipoglikemia dicegah dengan pelepasan glukosa dari simpanan glikogen hati yang besar melalui jalur glikogenolisis dan sintesis glukosa dari laktat, gliserol, dan asam amino di hati melalui jalur glukoneogenesis dan melalui pelepasan asam lemak dari simpanan jaringan adiposa apabila pasokan glukosa tidak mencukupi. Kadar glukosa darah yang tinggi yaitu hiperglikemia dicegah oleh perubahan glukosa menjadi glikogen dan

perubahan glukosa menjadi triasilgliserol di jaringan adiposa. Keseimbangan antar jaringan dalam menggunakan dan menyimpan glukosa selama puasa dan makan terutama dilakukan melalui kerja hormon homeostasis metabolik yaitu insulin dan glukagon (Ferry, 2008).

1. Metabolisme glukosa di hati

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

2. Metabolisme glukosa di jaringan lain

Glukosa dari usus, yang tidak dimobilisasi oleh hati, akan mengalir dalam darah menuju ke jaringan perifer. Glukosa akan dioksidasi menjadi karbon dioksida dan air. Banyak jaringan misalnya otot menyimpan glukosa dalam jumlah kecil dalam bentuk glikogen (Raghavan *et al.*, 2009).

3. Metabolisme glukosa di otak dan jaringan saraf

Otak dan jaringan saraf sangat bergantung kepada glukosa untuk memenuhi kebutuhan energi. Jaringan saraf mengoksidasi glukosa menjadi karbon dioksida dan air sehingga dihasilkan ATP. Apabila glukosa turun di ambang di bawah normal, kepala akan merasa pusing dan kepala terasa

ringan. Pada keadaan normal, otak dan susunan saraf memerlukan sekitar 150 g glukosa setiap hari (Aswani, 2010).

4. Metabolisme glukosa di sel darah merah

Sel darah merah hanya dapat menggunakan glukosa sebagai bahan bakar. Ini karena sel darah merah tidak memiliki mitokondria, tempat berlangsungnya sebagian besar reaksi oksidasi bahan seperti asam lemak dan bahan bakar lain. Sel darah merah memperoleh energi melalui proses glikolisis yaitu pengubahan glukosa menjadi piruvat. Piruvat akan dibebaskan ke dalam darah secara langsung atau diubah menjadi laktat kemudian dilepaskan. Sel darah merah tidak dapat bertahan hidup tanpa glukosa. Tanpa sel darah merah, sebagian besar jaringan tubuh akan menderita kekurangan energi karena jaringan memerlukan oksigen agar dapat sempurna mengubah bahan bakar menjadi CO_2 dan H_2O (Aswani, 2010).

5. Metabolisme glukosa di otot

Otot rangka yang sedang bekerja menggunakan glukosa dari darah atau dari simpanan glikogennya sendiri, untuk diubah menjadi laktat melalui glikolisis atau menjadi CO_2 dan H_2O . Setelah makan, glukosa digunakan oleh otot untuk memulihkan simpanan glikogen yang berkurang selama otot bekerja melalui proses yang dirangsang oleh insulin. Otot yang sedang bekerja juga menggunakan bahan bakar lain dari darah, misalnya asam-asam lemak (Raghavan *et al.*, 2009).

6. Metabolisme glukosa di jaringan adiposa

Insulin merangsang penyaluran glukosa ke dalam sel-sel adiposa. Glukosa dioksidasi menjadi energi oleh adiposit. Selain itu, glukosa digunakan sebagai sumber untuk membentuk gugus gliserol pada triasilgliserol yang disimpan di jaringan adiposa (Bell, 2001).

C. Glikogen

1. Pembentukan glikogen

Sintesis glikogen berawal dengan fosforilasi glukosa menjadi glukosa 6-fosfat oleh heksokinase atau, di hati, glukokinase. Glukosa 6-fosfat diubah menjadi glukosa 1-fosfat oleh fosfoglukomutase, suatu reaksi yang reversibel. Sintesis glikogen memerlukan pembentukan ikatan α -1,4-glikosidat untuk menyatukan residu-residu glikosil dalam suatu rantai yang panjang. Sebagian besar sintesis glikogen berlangsung melalui pemanjangan rantai polisakarida molekul glikogen yang sudah ada di mana ujung pereduksi glikogen melekat ke protein glikogenin (Raghavan *et al.*, 2009).

Ditambahkan residu glukosil dari UDP-glukosa ke ujung nonpereduksi pada rantai oleh glikogen sintase untuk memperpanjang rantai glikogen. Karbon anomerik masing-masing residu glukosil diikatkan ke hidroksil pada karbon 4 residu glukosil terminal melalui ikatan α -1,4. Setelah panjang rantai mencapai 11 residu, potongan yang terdiri dari 6-8 residu yang diputuskan oleh amino-4: 6-transferase dan dilekatkan kembali ke sebuah unit glukosil melalui ikatan α -1,6 (Marks *et al.*, 2000).

Kedua rantai terus memanjang sampai cukup panjang untuk menghasilkan dua cabang baru. Proses ini berlanjut sehingga dihasilkan molekul yang bercabang lebat. Glikogen sintase melepaskan residu glukosil dalam ikatan 1, 4, merupakan pengatur langkah dalam jalur ini. Sintesis molekul primer glikogen baru juga terjadi. Glikogenin, protein tempat melekatnya glikogen, melakukan glikolisis diri sendiri (autoglikolisis) dengan melepaskan sebuah residu glukosil ke OH pada residu serin. Penambahan glukosil dilanjut sampai rantai glukosil cukup panjang untuk berfungsi sebagai substrat untuk glikogen sintase (Marks *et al.*, 2000).

2. Penguraian glikogen

Glikogen diuraikan oleh dua enzim, glikogen fosforilase dan enzim pemutus cabang. Enzim glikogen fosforilase mulai bekerja di ujung rantai dan secara berturut-turut memutuskan residu glukosil dengan menambahkan fosfat ke ikatan glikosidat terminal, sehingga terjadi pelepasan glukosa 1-fosfat. Enzim pemutus cabang mengkatalis pengeluaran 4 residu yang terletak paling dekat dengan titik cabang kerana rantai cabang. Enzim pemutus cabang memiliki dua aktivitas katalitik yaitu bekerja sebagai 4:4 transferase dan 1:6 glukosidase. Sebagai 4:4 transferase, mula-mula mengeluarkan sebuah unit yang mengandung 3 residu glukosa, dan menambahkan ke ujung rantai yang lebih panjang melalui ikatan α -1,4. Satu residu glukosil yang tersisa di cabang 1,6 dihidrolisis amilo 1,6-glukosidase dari enzim pemutus cabang, yang menghasilkan glukosa bebas. Dengan demikian, terjadi pembebasan satu

glukosa dan sekitar 7-9 residu glukosa 1-fosfat untuk setiap titik cabang (Aswani, 2010).

Pengaturan sintesis glikogen di jaringan yang berbeda bersesuaian dengan fungsi glikogen di masing-masing jaringan. Glikogen hati berfungsi terutama sebagai penyokong glukosa darah dalam keadaan puasa atau saat kebutuhan sangat meningkat. Jalur penguraian serta sintesis glikogen diatur oleh perubahan rasio insulin/glikogen, kadar glukosa darah, epinefrin sebagai respon terhadap olahraga, hipoglikemia, situasi stres, dan apabila terjadi peningkatan kebutuhan yang segera akan glukosa darah (Aswani, 2010).

3. Metabolisme glikogen hati

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

Setelah senggang waktu tertentu, kadar insulin akan menurun dan kadar glukagon meningkat, glikogen hati dengan cepat diuraikan menjadi glukosa, kemudian dibebaskan ke dalam darah. Sebagian glikogen hati diuraikan beberapa jam setelah makan. Oleh karena itu, simpanan

glikogen hati merupakan bentuk simpanan glukosa yang mengalami pembentukan dan penguraian dengan cepat dan responsif terhadap perubahan kadar glukosa darah yang kecil dan cepat (Bell, 2001).

D. Glikolisis

Glikolisis berlaku di hati menghasilkan piruvat untuk berfungsi sebagai prekursor untuk sintesis asam lemak serta sumber ATP. Pengaturan glikolisis berlangsung melalui kerja insulin dan glukagon. Glukokinase adalah enzim hati yang diinduksi oleh insulin yang berfungsi melakukan fosforilasi glukosa. Enzim ini paling aktif selepas makan, saat kadar glukosa di vena porta hepatis tinggi. Glikolisis diaktifkan oleh fruktosa 2,6-bifosfat yang meningkat ketika kadar insulin dalam darah meningkat dan kadar glukagon dalam darah menurun. Fruktosa 2,6-bifosfat dihasilkan dalam jaringan oleh enzim fosfofruktokinase-2/fruktose 2,6-bifosfatase yaitu sejenis enzim bifungsional (King, 2010).

Setelah makan, rasio insulin/glukagon akan meninggi, enzim mengalami defosforilasi, aktivitas fosfofruktokinase meningkat, enzim ini mensintesis fruktosa 2,6 bifosfat dari fruktosa 6-fosfat dan ATP. Fosfofruktokinase-1 diaktifkan di mana enzim ini berfungsi meningkatkan kecepatan glikolisis. Pengaktifan fosforuktokinase -1 oleh fruktosa 2,6-bifosfat dan AMP bersifat sinergistik. Glikolisis menghasilkan karbon untuk sintesis asam lemak, juga menghasilkan ATP untuk menjalankan proses tersebut. Sewaktu rasio insulin/glukagon rendah, enzim mengalami fosforilasi oleh protein kinase A meningkatkan aktivitas fosfatase dan menghambat aktivitas kinase enzim

bifungsional ini, dan fruktosa 2,6 bifosfat diubah kembali menjadi fruktosa 6-fosfat dan turut menghasilkan fosfat inorganik (King, 2010).

Glikolisis juga diatur oleh kerja insulin dan glukagon di langkah yang dikatalisis oleh piruvat kinase. Setelah makan makanan tinggi karbohidrat, kadar insulin yang tinggi dan kadar glukagon yang rendah menurunkan aktivitas protein kinase A dan merangsang fosfatase yang melakukan defosforilasi terhadap piruvat kinase. Defosforilasi menyebabkan piruvat kinase menjadi lebih aktif. Fungsi utama pengaturan ini adalah menghambat glikolisis selama puasa saat jalur yang sebaliknya, glukoneogenesis, diaktifkan (King, 2010).

Piruvat kinase juga diaktifkan oleh fruktosa 1,6-bifosfat. Mekanisme ini disebut “feed forward”, yaitu, produk langkah terdahulu melakukan “feed forward” dan mengaktifkan enzim yang mengkatalisis reaksi berikutnya. Inhibitor alosterik ATP dan alanin menurunkan aktivitas piruvat kinase, saat jalur glukoneogenesis diaktifkan (Marks *et al.*, 2000).

E. Glukoneogenesis

Proses sintesis glukosa dari prekursor bukan karbohidrat, yang terjadi terutama di hati pada keadaan puasa dinamakan glukoneogenesis. Pada keadaan kelaparan yang ekstrim, korteks ginjal juga dapat membentuk glukosa yang akan digunakan oleh medula ginjal dan sebagian glukosa akan masuk ke dalam aliran darah. Diawali dengan piruvat, sebagian besar langkah pada glukoneogenesis adalah hanya kebalikan dari reaksi pada glikolisis dan

menggunakan enzim yang sama. Aliran karbon adalah dalam arah yang berlawanan (Murray *et al.*, 2003).

Terdapat tiga urutan reaksi pada glukoneogenesis yang berbeda dengan langkah padanan pada glikolisis. Ketiganya melibatkan perubahan piruvat menjadi fosfoenolpiruvat (PEP) dan reaksi yang mengeluarkan fosfat dari fruktosa 1,6-bifosfat untuk membentuk fruktosa 6-fosfat dan dari glukosa 6-fosfat untuk membentuk glukosa. Selama glukoneogenesis, serangkaian enzim mengkatalis perubahan piruvat menjadi fosfoenolpiruvat. Reaksi yang mengeluarkan fosfat dari fruktosa 1,6 bifosfat dan dari glukosa 6-fosfat masing-masing menggunakan enzim yang berbeda dengan enzim padanan pada glikolisis. Selama glukoneogenesis, fosfat dikeluarkan oleh fosfatase yang membebaskan Pi. Prekursor glukoneogenesis adalah asam amino, laktat, dan gliserol. Reaksi glukoneogenesis menghasilkan ATP (King, 2010).

1. Jalur glukoneogenesis

Piruvat mengalami karboksilasi oleh piruvat karboksilase membentuk oksaloasetat. Enzim ini memerlukan biotin, adalah katalisasi anaplerotik pada siklus asam trikarboksilat. Pada glukoneogenesis, reaksi ini melengkapi lagi oksaloasetat yang digunakan untuk sintesis glukosa. Karbon dioksida yang dibebaskan oleh fosfoenolpiruvat karboksikinase (PEPCK) ditambahkan ke piruvat untuk membentuk oksaloasetat. Oksaloasetat akan mengalami dekarboksilasi oleh fosfoenolpiruvat karboksikinase menghasilkan fosfoenolpiruvat. Untuk reaksi ini, GTP merupakan sumber energi serta sumber gugus fosfat fosfoenolpiruvat. Enzim-enzim yang mengkatalisis

kedua langkah ini terletak di dua kompartemen yang berbeda. Piruvat karboksilase dijumpai di mitokondria manakala fosfoenolpiruvat karboksikinase terletak di sitosol atau mitokondria (Diwan, 2007).

Oksaloasetat tidak mudah menembus membran mitokondria maka dapat diubah menjadi malat atau aspartat. Perubahan oksaloasetat menjadi malat memerlukan NADH. Fosfoenolpiruvat, malat, dan aspartat dapat dipindahkan ke dalam sitosol. Setelah menembus membran mitokondria dan masuk ke dalam sitosol, terjadi perubahan kembali malat kepada oksaloasetat membebaskan NADH dan perubahan aspartat kepada oksaloasetat. Di sitosol, oksaloasetat diubah kembali menjadi fosfoenolpiruvat oleh fosfoenolpiruvat karboksikinase sitosol. Langkah glukoneogenesis selanjutnya berlangsung di dalam sitosol. Fosfoenolpiruvat membentuk gliseraldehida 3-fosfat, berkondensasi untuk membentuk fruktosa 1,6-bifosfat. Enzim fruktosa 1,6-bifosfatase membebaskan fosfat inorganik dari fruktosa 1,6-bifosfat untuk membentuk fruktosa 6-fosfat. Dalam reaksi glukoneogenik berikutnya, fruktosa 6-fosfat diubah menjadi glukosa 6-fosfat oleh isomerase (Diwan, 2007).

Glukosa 6-fosfatase memutuskan Pi dari glukosa 6-fosfat, dan membebaskan glukosa bebas untuk masuk ke dalam darah. Glukosa 6-fosfatase terletak di membran retikulum endoplasma. Glukosa 6-fosfatase digunakan tidak saja pada glukoneogenesis, tetapi juga menghasilkan glukosa darah dari pemecahan glikogen hati (Murray *et al.*, 2003).

Glukoneogenesis berlangsung selama puasa, juga dapat dirangsang olahraga yang lama, diet tinggi protein, dan keadaan stres. Faktor yang mendorong secara keseluruhan aliran karbon dari piruvat ke glukosa meliputi ketersediaan substrat dan perubahan aktivitas atau jumlah enzim kunci tertentu pada glukoneogenesis (Cranmer *et al.*, 2009).

Selama reaksi glukoneogenik, terjadi penguraian 6 mol ikatan fosfat berenergi tinggi. Diperlukan dua mol piruvat untuk sintesis 1 mol glukosa. Sewaktu 2 mol piruvat mengalami karboksilasi oleh piruvat karboksilase, terjadi hidrolisis 2 mol ATP. Fosfoenolpiruvat karboksikinase memerlukan 2 mol GTP untuk mengubah 2 mol oksaloasetat menjadi 2 mol fosfoenolpiruvat. Digunakan tambahan 2 mol ATP untuk melakukan 2 mol fosforilasi 3-fosfoglisarat yang membentuk 2 mol 1,3-bifosfoglisarat. Diperlukan juga energi dalam bentuk ekuivalen reduksi (NADH) untuk perubahan 1,3-bifosfoglisarat menjadi gliseraldehida 3-fosfat. Pada keadaan puasa, energi yang diperlukan untuk glukoneogenesis diperoleh dari oksidasi- β asam lemak (Murray *et al.*, 2003).

F. Transpor glukosa

GLUT 1 berada di sel darah merah, pembuluh mikro otak (sawar darah-otak), ginjal, kolon, dan sel lain. GLUT 1 bersifat dapat membatasi transpor glukosa ke otak. GLUT 2 berada di sel hati, sel β pankreas, permukaan basolateral usus halus bersifat kapasitas tinggi, afinitas, K_m 15 mM atau lebih tinggi. GLUT 3 berada di neuron, plasenta, dan testis bersifat K_m rendah sekitar 1mM.

GLUT 4 berada di sel-sel lemak, otot rangka, jantung dan memperantarai ambilan glukosa yang dirangsang oleh insulin. GLUT 5 berada di usus halus, testis, sperma, ginjal, otot rangka, jaringan adiposa, dan otak. GLUT 5 bersifat transporter fruktosa (King, 2010).

1. Transpor glukosa ke dalam jaringan

Sifat protein transpor GLUT berbeda di antara jaringan-jaringan, yang mencerminkan fungsi metabolisme glukosa di masing-masing jaringan. Bentuk iso transporter yang ada memiliki K_m yang relatif rendah untuk glukosa dan terdapat dalam konsentrasi yang relatif tinggi di membran sel sehingga konsentrasi glukosa intrasel mencerminkan konsentrasi dalam darah. Variasi kadar glukosa darah di jaringan (0,05-0,10M) tidak mempengaruhi kecepatan fosforilasi glukosa intrasel. Namun, di beberapa jaringan, kecepatan transpor menjadi penentu kecepatan sewaktu kadar glukosa serum rendah atau sewaktu kadar insulin yang rendah memberi sinyal bahwa tidak terdapat glukosa dari makanan (Marks *et al.*, 2000).

Di hati untuk transporter glukosa relatif tinggi apabila dibandingkan dengan jaringan lain, yaitu sekitar 15mM atau lebih. Sifat transporter di hati terkait dengan sifat enzim di hati, glukokinase yang mengubah glukosa menjadi glukosa 6-fosfat. Sifat ini mendorong timbulnya fluks bersih glukosa ke dalam hati sewaktu konsentrasi glukosa darah meningkat setelah makan makanan tinggi karbohidrat dan efluks bersih glukosa keluar dari hati sewaktu konsentrasi glukosa menurun. Di jaringan otot dan adiposa, transpor glukosa sangat dirangsang oleh insulin.

Mekanisme yang berperan adalah pengerahan transporter glukosa dari vesikel intrasel ke dalam membran plasma. Di jaringan adiposa, perangsangan transpor glukosa menembus membran plasma oleh insulin menyebabkan peningkatan ketersediaan glukosa untuk sintesis asam lemak dan gliserol melalui jalur glikolitik. Di otot rangka, perangsangan transpor glukosa oleh insulin meningkatkan ketersediaan glikolisis dan sintesis glikogen. (Murray *et al.*, 2003).

2. Transpor glukosa melewati sawar darah-otak dan ke dalam neuron

Respon hipoglikemik tercetus apabila terjadi penurunan konsentrasi glukosa darah sampai sekitar 18-54 mg/dl. Respon hipoglikemik terjadi akibat penurunan pasokan glukosa ke otak dan berawal dengan kepala terasa ringan dan pusing dan dapat berkembang menjadi koma. Kecepatan transpor glukosa melintasi sawar darah otak yang lambat pada kadar glukosa yang rendah diperkirakan merupakan penyebab timbulnya respon hipoglikemik. Transpor glukosa dari cairan serebrospinal menembus membran plasma neuron sangat cepat dan bukan merupakan penentu kecepatan pembentukan ATP dari glikolisis (Murray *et al.*, 2003).

Di otak, sel endotel kapiler memiliki taut yang amat erat (*tight junction*), dan glukosa harus berpindah dari darah ke dalam cairan serebrospinal ekstrasel melalui transporter di membran sel endotel, lalu menembus membran basal. Pengukuran proses keseluruhan transpor glukosa dari darah ke dalam sel neuron memperlihatkan K_m sekitar 7-11 mM, dan kecepatan maksimum yang tidak lebih besar daripada kecepatan penggunaan glukosa oleh otak. Dengan demikian, penurunan kadar

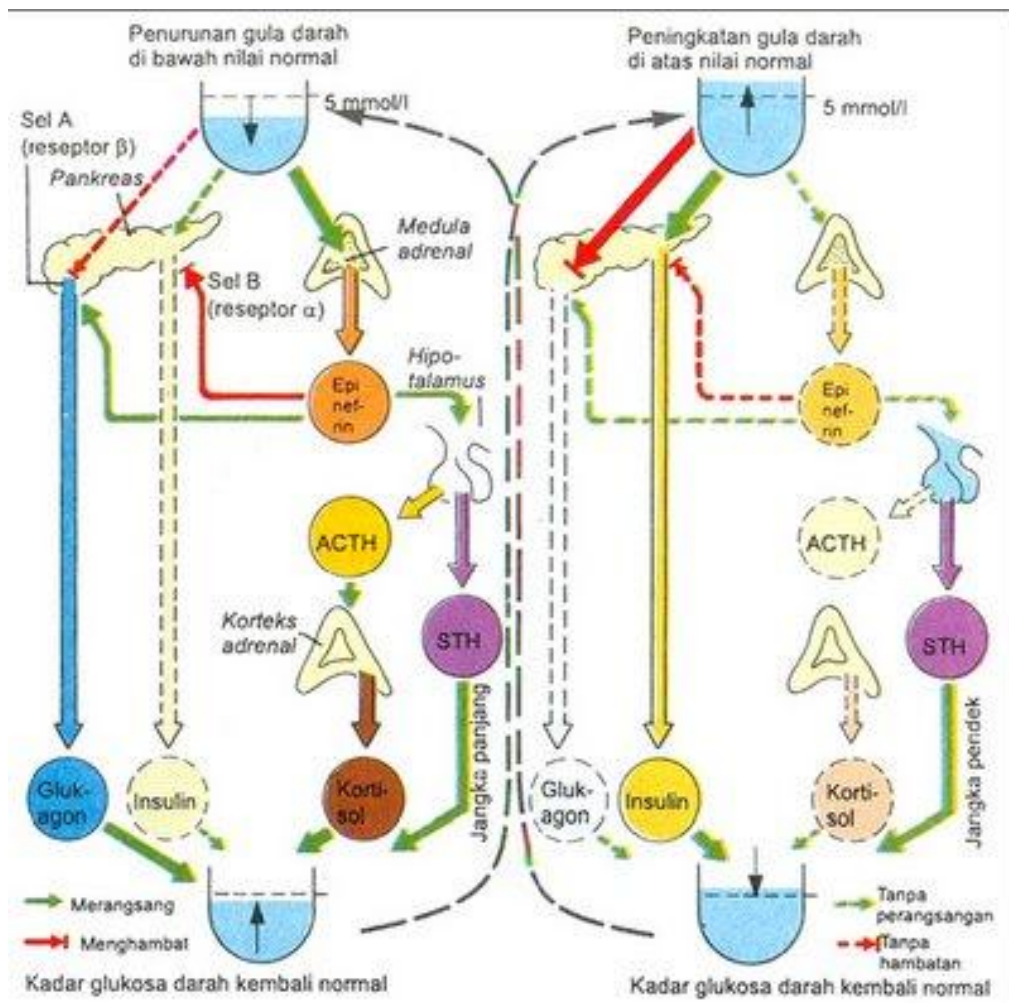
glukosa di bawah kadar puasa 80-90 mg/dl kemungkinan besar akan mempengaruhi kecepatan metabolisme glukosa yang berarti di otak (Marks *et al.*,2000).

G. Insulin

Insulin adalah hormon yang bersifat anabolik yang mendorong penyimpanan glukosa sebagai glikogen di hati dan otot, perubahan glukosa menjadi triasilgliserol di hati dan penyimpanannya di jaringan adiposa, serta penyerapan asam amino dan sintesis protein di otot rangka. Insulin meningkatkan sintesis albumin dan protein darah lainnya oleh hati dan meningkatkan penggunaan glukosa sebagai bahan bakar dengan merangsang transpor glukosa ke dalam otot dan jaringan adiposa. Insulin juga bekerja menghambat mobilisasi bahan bakar. Pelepasan insulin ditentukan terutama oleh kadar glukosa darah, terjadi dalam beberapa menit setelah pankreas terpajan oleh kadar glukosa yang tinggi. Ambang untuk pelepasan insulin adalah sekitar 80 mg/dl. Kadar tertinggi insulin terjadi sekitar 30-45 menit setelah makan makanan tinggi karbohidrat. Kadar insulin kembali ke tingkat basal seiring dengan penurunan kadar glukosa darah, sekitar 120 menit selepas makan.

Insulin disintesis oleh sel β pada pankreas endokrin yang terdiri dari kelompok mikroskopis kelenjar kecil, atau pulau Langerhans, tersebar di seluruh pankreas eksokrin. Perangsangan insulin oleh glukosa menyebabkan eksositosis vesikel penyimpanan insulin, suatu proses yang bergantung pada ion K^+ , ATP, dan ion Ca^{2+} . Fosforilasi glukosa dan metabolisme selanjutnya

mencetuskan pelepasan insulin melalui suatu mobilisasi Ca^{2+} intrasel. Pulau Pankreas dipersarafi oleh sistem autonom, termasuk cabang nervus vagus, yang membantu mengkoordinasi pelepasan insulin dengan tindakan makan (Aswani, 2010).



Gambar 3. Pengaturan Glukosa Darah (Aswani, 2010)

Hasil kerja insulin adalah insulin melawan fosforilasi yang dirangsang oleh glukagon, insulin bekerja melalui jenjang fosforilasi yang merangsang fosforilasi beberapa enzim, insulin menginduksi dan menekan sintesis enzim spesifik, insulin bekerja sebagai faktor pertumbuhan dan memiliki efek perangsangan umum terhadap sintesis protein, dan insulin merangsang transpor glukosa dan asam amino ke dalam sel (Aswani, 2010).

H. Glukagon

Glukagon berfungsi untuk mempertahankan ketersediaan bahan bakar apabila tidak tersedia glukosa makanan dengan merangsang pelepasan glukosa dari glikogen hati. Glukagon merangsang glukoneogenesis dari laktat, gliserol, dan asam amino, dan, bersama dengan penurunan insulin, glukagon memobilisasi asam lemak dari triasilgliserol adiposa sebagai sumber bahan bakar alternatif. Bekerja terutama di hati dan jaringan adiposa dan hormon ini tidak memiliki pengaruh terhadap metabolisme otot rangka (Cranmer *et al.*, 2009).

Pelepasan glukagon dikontrol terutama melalui supresi oleh glukosa dan insulin. Kadar terendah glukagon terjadi setelah makan makanan tinggi karbohidrat. Karena semua efek glukagon dilawan oleh insulin, perangsangan pelepasan insulin yang disertai tekanan sekresi glukagon oleh makanan tinggi karbohidrat, lemak, dan protein yang terintegrasi (Cranmer *et al.*, 2009).

Glukagon disintesis oleh sel α pada pankreas endokrin yang terdiri dari kelompok mikroskopis kelenjar kecil, atau pulau Langerhans, tersebar di

seluruh pankreas eksokrin. Hormon tertentu merangsang glukagon seperti katekolamin, kortisol, dan hormon saluran cerna tertentu (Aswani, 2010).

I. Senam Aerobik

Menurut Suyono (2004), senam aerobik adalah latihan fisik berupa gerakan yang dapat menurunkan kadar gula darah, membuat tubuh tetap sehat, bugar dan terhindar dari penyakit. Dalam menguasai gerakan yang seimbang diperlukan adanya berbagai keterampilan yang mendukung seperti kepekaan terhadap musik, kreatifitas gerak, kemampuan menggabungkan gerakan secara dinamis, dan harmonis.

Muhajir (2007) menyatakan bahwa cara melakukan senam aerobik dibagi menjadi 3 macam yaitu:

a. Senam Aerobik Gerakan Keras (*high impact aerobic*).

Gerakan ini di tandai dengan benturan yang lebih keras ke lantai dari *low impact*, hal ini ditandai dengan tingginya angkatan kaki dalam bergerak meninggalkan lantai. Sehingga dalam penggunaan energi lebih banyak untuk melakukan gerakan tersebut.

b. Senam Aerobik Gerakan Ringan (*low impact aerobic*).

Gerakan ini sangat ringan karena dalam bergerak hentakan kaki tidak terlalu jauh meninggalkan lantai, sehingga energi yang digunakan tidak terlalu banyak, namun jika tetap bergerak pada intensitas ini dengan durasi waktu yang panjang energi yang banyak di pakai dalam bergerak adalah lemak.

c. Kombinasi antara Gerakan Aerobik Ringan dan Keras (*mix impact*)

Modifikasi dengan mengubah pola gerakan meloncat yang tinggi (*high impact*) atau gerakan yang tidak meloncat (*low impact*) menjadi *mix impact*, yaitu gerakan di tandani dengan menjinjit. Hanya mengangkat sedikit dan salah satu kaki tetap di lantai.

Hal yang perlu diperhatikan setiap kali melakukan olahraga menurut Ilyas (2009) adalah :

a. Pemanasan (*warming up*).

Dilakukan latihan inti dengan tujuan untuk mempersiapkan sistem tubuh. Pemanasan sangat diperlukan untuk mengurangi kemungkinan terjadinya cedera akibat olahraga, lama pemanasan 5-10 menit.

b. Latihan inti (*conditioning*).

Tahap ini diusahakan denyut nadi mencapai THR (*target heart rate*) agar latihan benar-benar bermanfaat.

c. Pendinginan (*stretching*).

Untuk mencegah terjadinya penimbunan asam laktat yang dapat menimbulkan rasa nyeri pada otot sesudah senam atau pusing karena darah masih tertumpuk pada otot yang aktif. Lama pendinginan kurang lebih 10-15menit.