

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. *Diabetes Mellitus*

Diabetes Mellitus dibagi menjadi 2 kategori utama berdasarkan sekresi insulin endogen untuk mencegah munculnya ketoasidosis, yaitu *Diabetes Mellitus* tergantung insulin (IDDM = *insulin dependent Diabetes Mellitus*) atau tipe I, dan 2 *Diabetes Mellitus* tidak tergantung insulin (NIDDM = non-insulin dependent *Diabetes Mellitus*) atau tipe II (Nugroho, 2006).

Diabetes Mellitus tipe 1 adalah adanya infiltrasi dari sel limfositik yang merusak sel *beta* pankreas penghasil insulin. Insulin ini disekresi dari pulau *Langherhans* di pankreas. Penurunan massa sel *beta* menyebabkan sekresi insulin menurun sampai insulin yang tersedia tidak lagi dapat mencukupi untuk mempertahankan kadar glukosa darah normal. Setelah 80-90% dari sel-sel *beta* yang hancur, hiperglikemia berkembang dan diabetes dapat didiagnosis. Pasien perlu insulin eksogen untuk membalikkan kondisi katabolik ini, mencegah ketosis, menurunkan hyperglucagonemia dan menormalkan lipid dan metabolisme protein (Nugroho, 2006).

Saat ini, autoimunitas dianggap menjadi faktor utama dalam patofisiologi *Diabetes Mellitus* tipe 1. Individu yang rentan secara genetik, infeksi virus dapat merangsang produksi antibodi terhadap protein

virus yang memicu respon autoimun terhadap molekul sel *beta* antigen yang sama (Pilia, *et al.*, 2011).

Sekitar 85% pasien dari *Diabetes Mellitus* tipe 1 telah diketahui adanya antibodi terhadap sel islet pankreas dan sebagian besar juga terdeteksi memiliki antibodi anti-insulin sebelum menerima terapi insulin. Antibodi sel islet yang paling sering ditemukan adalah mereka yang ditujukan terhadap asam glutamat dekarboksilase (GAD), enzim yang ditemukan dalam sel *beta* pankreas (Pilia, *et al.*, 2011).

Prevalensi *Diabetes Mellitus* tipe 1 meningkat pada pasien dengan penyakit autoimun lainnya, seperti penyakit Graves, tiroiditis Hashimoto dan penyakit Addison. Penelitian Pilia, *et al.*, (2011) menemukan prevalensi lebih tinggi dari antibodi sel islet (IA2) dan antibodi anti-GAD pada pasien dengan tiroiditis autoimun.

Polimorfisme dari *human leukocyte antigen class II (HLA)* gen yang mengkodekan *DR* dan *DQ* adalah penentu genetik utama DM tipe 1. Sekitar 95% pasien dengan DM tipe 1 memiliki baik *HLA-DR3* atau *HLA-DR4*. Bagi mereka yang memiliki heterozigot haplotipe beresiko lebih besar secara signifikan untuk DM daripada homozigot. *HLA-DQ8* juga dianggap penanda spesifik pada DM tipe 1. Sebaliknya, beberapa haplotipe (misalnya, *HLA-DR2*) memberikan proteksi yang kuat terhadap DM tipe 1 (Valdes, 2011).

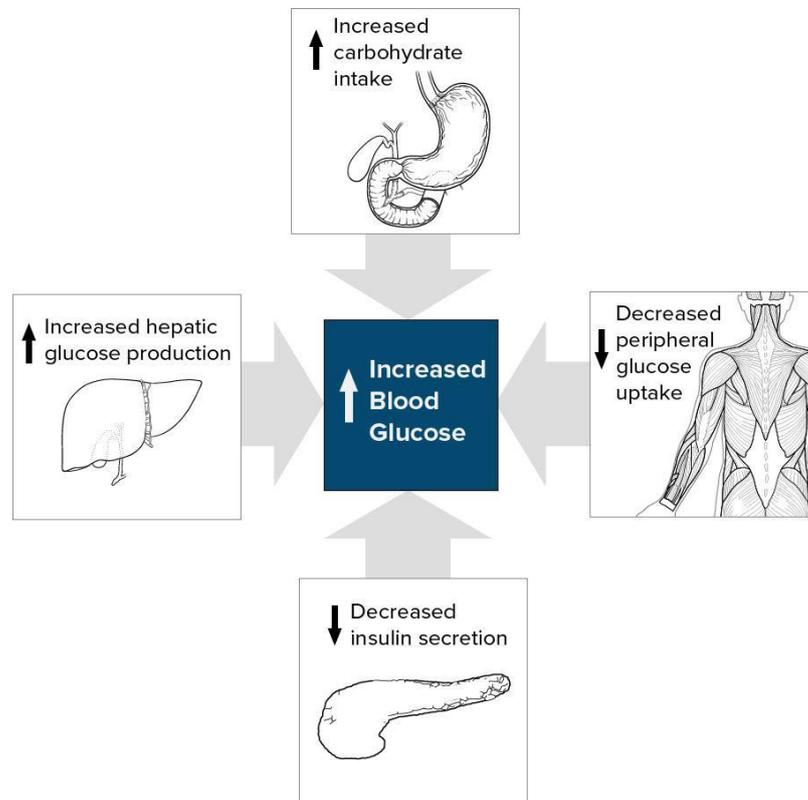
Berbeda dengan DM tipe 1, DM tipe 2 disertai dengan resistensi insulin perifer dan sekresi insulin yang tidak memadai oleh sel *beta*

pankreas. Resistensi insulin telah dikaitkan dengan adanya peningkatan kadar asam lemak bebas dan sitokin proinflamasi dalam plasma, menyebabkan penurunan transport glukosa ke dalam sel otot, produksi glukosa hepatic meningkat dan peningkatan pemecahan lemak (Nugroho, 2006).

Diabetes Mellitus tipe 2 adalah *paracrinopathy* islet di mana tidak ada hubungan timbal balik antara sel *alpha* (sekretori glukagon) dan sel *beta* (sekretori insulin), hingga akhirnya mengarah ke *hyperglucagonemia* dengan konsekuensi hiperglikemia (Unger & Orci, 2010).

Syarat terjadinya *Diabetes Mellitus* tipe 2, harus ada resistensi insulin dan sekresi insulin yang tidak adekuat. Misalnya, meskipun semua individu memiliki kelebihan berat badan dan resistensi insulin, tetapi diabetes hanya akan terjadi pada mereka yang tidak bisa meningkatkan sekresi insulin yang cukup untuk mengimbangi resistensi insulin mereka. Konsentrasi insulin mereka mungkin tinggi, namun tidak mampu untuk menurunkan tingkat glikemia (Bacha, *et al.*, 2010).

Berikut adalah Sebuah skema yang disederhanakan untuk patofisiologi metabolisme glukosa abnormal pada diabetes melitus tipe 2.



Gambar 1. Skema Patofisiologi DM Tipe 2 (Bacha, *et al.*, 2010)

Diabetes Mellitus yang berlangsung lama akan membuat atrofi pankreas. Sebuah studi yang menggunakan *computed tomography* (CT) scan, menemukan hasil tes stimulasi glukagon dan *fecal elastase-1* pengukuran untuk mengkonfirmasi volume pankreas berkurang pada individu dengan median riwayat diabetes 15 tahun (rentang, 5-26 tahun). Hasil ini mungkin juga dapat menjelaskan kekurangan eksokrin yang terkait terlihat pada diabetes berkepanjangan (Phillipe, *et al.*, 2011).

2. Pankreas

Anatomi pankreas terletak pada rongga abdomen, memiliki permukaan yang membentuk lobulasi, berwarna putih keabuan hingga

kemerahan. Organ ini merupakan kelenjar majemuk yang terdiri atas jaringan eksokrin yang menghasilkan enzim-enzim pankreas (*amylase*, *peptidase*, dan *lipase*) dan jaringan endokrin yang menghasilkan hormon-hormon (insulin, glukagon dan somatostatin).

Pulau *Langherhans* menjadi sistem endokrinologis dari pankreas tersebar di seluruh pankreas dengan berat hanya 1-3 % dari berat total pankreas. Pulau *Langherhans* berbentuk opoid dengan besar masing-masing pulau berbeda. Besar pulau *Langherhans* yang terkecil adalah 50 μ , sedangkan yang terbesar 300 μ , terbanyak adalah yang besarnya 100-225 μ . Jumlah semua pulau *Langherhans* di pankreas diperkirakan antara 1-2 juta. Pewarnaan *Hematoxylen-Eosin* (HE), akan terlihat pulau *Langherhans* lebih pucat dibandingkan dengan sel-sel kelenjar acinar di sekelilingnya sehingga pulau *Langherhans* mudah dibedakan. Penderita *Diabetes Mellitus* akan mengalami perubahan morfologi pada pulau *Langherhans*, baik dalam jumlah maupun ukurannya (Sandberg & Philip, 2008).

Kelenjar pankreas menghasilkan hormon insulin dan glukagon, juga memproduksi enzim-enzim yang dibutuhkan untuk pencernaan makanan dalam usus. Kelenjar Pankreas adalah kelenjar yang bersifat eksokrin dan endokrin. Sebagai kelenjar eksokrin, kelenjar pankreas memproduksi getah pankreas (*pancreatic juice*) yang mengandung enzim-enzim dan berguna untuk pencernaan makanan. Getah pankreas ini disalurkan melalui saluran *pancreas*, masuk ke dalam usus halus dan mengambil bagian dalam proses pencernaan. Sebagai kelenjar endokrin, pankreas memproduksi dan

mensekresi tiga jenis hormon peptida secara langsung dalam pembuluh darah : Hormon Insulin, Glukagon dan Somatostatin.

Insulin dan glukagon merupakan hormon pankreas yang paling penting. Hormon-hormon tersebut bekerja berlawanan pada hati dalam mengatur kadar gula darah. Secara topografinya, pankreas terletak dalam rongga abdomen, berada di belakang organ lambung dengan ukuran panjang kurang lebih 15 cm. Histologi kelenjar eksokrin terdiri dari sel-sel asiner pankreas dan memproduksi cairan getah pankreas sedangkan kelenjar endokrin terdiri dari kelompok sel-sel endokrin yang tersebar di seluruh pancreas. Kelompok sel ini dikenal sebagai *Pancretatic Islets* atau Pulau *Langherhans*. Secara histologis, sel *Langherhans* terdiri dari tiga jenis tipe sel : sel alfa memproduksi glukagon, sel beta memproduksi insulin dan sel delta memproduksi somatostatin, sel beta merupakan sel dominan dalam kelompok sel *Langherhans* (Butler, *et al.*, 2001).

3. Paparan Stres Oksidatif pada Sel β Pankreas

Sel *beta* pankreas dilaporkan rentan terhadap stres oksidatif, yang dapat menginduksi apoptosis sel *beta* dan penurunan massa sel *beta* (Robertson, *et al.*, 2004). Penurunan ini menghasilkan disfungsi sekresi insulin dan mengarah ke timbulnya diabetes tipe 1 dan 2. Kerentanan sel *beta* terhadap stres oksidatif mungkin berhubungan dengan rendahnya tingkat enzim antioksidan seperti *Cu/Zn superoksida dismutase (SOD)*, *Mn SOD*, *katalase* dan *glutation peroksida dismutase*. Selanjutnya, sel *beta* dilaporkan mengalami hipoksia yang diinduksi protein mitokondria, yang

penting untuk kelangsungan hidup sel terhadap stres oksidatif yang dapat menginduksi kejadian apoptosis. Ada sedikit bukti dari *transgene-expressing* pada studi tikus diabetes obes yang diberi enzim antioksidan, seperti *metallothionein* dan *katalase*, dapat mempercepat progresifitas diabetes (Li, *et al.*, 2006).

Stres oksidatif memicu respon seluler dengan mengaktifkan beberapa jalur protein fosforilasi, termasuk jalur *MAPK phosphatase*, yaitu *stress-activated protein kinase (SAPKs)*, *c-Jun N-terminal kinase (JNK)* dan *p38 MAPK* (Harper, *et al.*, 2001). Terdapat penurunan ekspresi gen insulin ketika islet sel *beta* tikus diisolasi lalu diberi agen stres oksidatif seperti *hidrogen peroksida*, *c-Jun N-terminal kinase (JNK)*, *p38 MAPK* dan protein kinase jalur C diaktifkan (Kaneto, *et al.*, 2005).

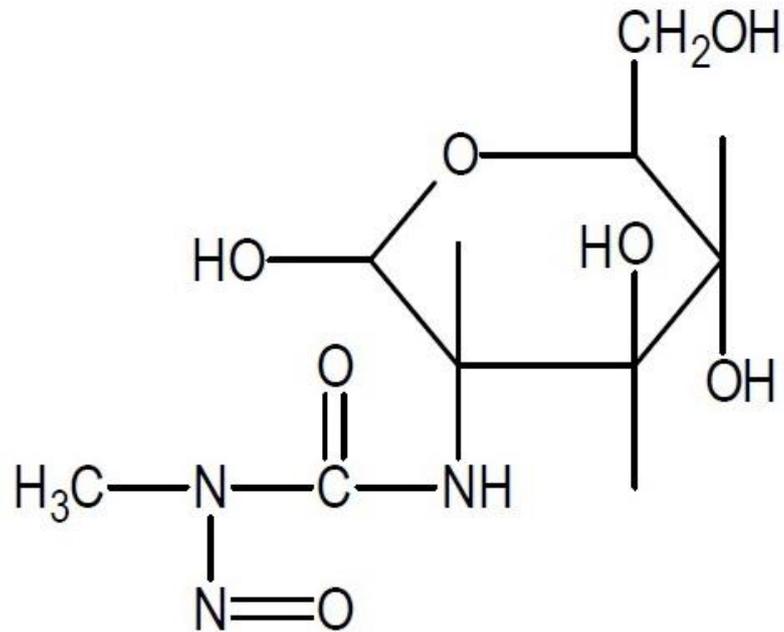
4. Resistensi Insulin oleh *Reactive Oxygen Species (ROS)*

Resistensi insulin adalah mekanisme utama dari diabetes tipe 2. Baru sedikit yang diketahui tentang alasan resistensi insulin terjadi. Analisis ekspresi gen menunjukkan bahwa *reactive oxygen species (ROS)* meningkat. Sebelumnya *ROS* diduga terlibat dalam resistensi insulin, meskipun bukti yang ada masih sedikit. Peningkatan kadar *ROS* menjadi faktor pemicu resistensi insulin. Hal ini juga terjadi di berbagai macam kondisi klinis seperti kehamilan, sepsis, *cachexia* kanker, obesitas, kelaparan, akromegali, trauma bakar dan sindrom metabolik, juga dalam penelitian eksperimental *in vitro* dan *in vivo* (Houstis, *et al.*, 2006).

Reactive Oxygen Species (ROS) adalah bentuk radikal dari oksigen yang timbul sebagai hasil dari respirasi mitokondria dan oksidase enzimatik. *ROS* mampu bertindak sebagai molekul sinyal, tetapi juga menyebabkan kerusakan tingkat seluler pada protein, lipid dan asam nukleat. Terdapat peningkatan *ROS* sebelum timbulnya resistensi insulin menjadi bukti untuk memberikan pengobatan pada penurunan *ROS*. Terapi antioksidan mungkin bisa menjadi strategi berguna dalam diabetes (Houstis, *et al.*, 2006).

5. Tikus Diabetik Induksi *Streptozotocin*

Penelitian tentang diabetes sering dilakukan menggunakan tikus. Ada banyak metode yang digunakan untuk menjadikan tikus *Diabetes Mellitus* yaitu dengan cara menghilangkan pankreas merupakan cara yang paling efektif. *Streptozotocin* merupakan *glukosamin* dari derivat *N-nitro*, sebagai antibiotik *broad spectrum* dan sitotoksik pada sel *beta* pankreas tempat produksi insulin. Injeksi *STZ* sebesar 60mg/kg intravena atau intraperitoneal pada tikus dapat menyebabkan degenarasi sel *beta Langherhans* dan secara klinik menunjukkan tanda diabetes pada hari ke 4-6. Waktu paruh *STZ* sekitar 5-15 menit (Szkudelski, 2001).



Gambar 2. Struktur kimia *Streptozotocin* (Szkudelski, 2001)

Streptozotocin menghambat sekresi insulin dan menyebabkan peningkatan *insulin-dependent* diabetes melitus. Kedua efek tersebut dapat dihubungkan dengan zat kimia tertentu, terutama potensi *alkylating*. *STZ* analog dengan *nitrosourea N-methyl-N-nitrosourea (MNU)* berikatan dengan karbon-2 dari *hexose*. Toksisitas *STZ* dan senyawa *alkylating* yang berhubungan secara kimia masuk ke dalam sel. *STZ* secara selektif terakumulasi di dalam sel *beta* pankreas melalui *glukosa transporter 2 (GLUT2)* dengan afinitas rendah dalam membran plasma. Toksisitas *STZ* lebih besar dibanding dengan *N-methyl-N-nitrosourea* dalam sel menggunakan *GLUT2*, meskipun kedua substansi mempunyai kemiripan DNA. Kepentingan *glukosa transporter 2 (GLUT2)* dalam proses ini ditunjukkan pada adanya pengamatan bahwa *STZ* merusak organ lain yang menggunakan transporter ini, khususnya ginjal dan hati. Toksisitas *STZ*

terikat terhadap aktivitas *alkylating DNA methylnitrosourea moiety*, terutama pada posisi O⁶ guanin. Perpindahan kelompok metil dari *STZ* ke molekul DNA menyebabkan kerusakan sel karena fragmentasi DNA. Glikosilasi protein mungkin menjadi faktor kerusakan tambahan (Szkudelski, 2001).

Streptozotocin menembus sel β *Langherhans* melalui transporter glukosa GLUT 2. Aksi *STZ* intraseluler menghasilkan perubahan DNA sel β pankreas. Alkilasi DNA oleh *STZ* melalui gugus *nitrosourea* mengakibatkan kerusakan pada sel β pankreas. *STZ* merupakan donor *NO* (nitric oxide) yang mempunyai kontribusi terhadap kerusakan sel tersebut melalui peningkatan aktivitas guanilil siklase dan pembentukan cGMP. *NO* dihasilkan sewaktu *STZ* mengalami metabolisme dalam sel. Selain itu, *STZ* juga mampu membangkitkan oksigen reaktif yang mempunyai peran tinggi dalam kerusakan sel β pankreas. Pembentukan anion superoksida karena aksi *STZ* dalam mitokondria dan peningkatan aktivitas xantin oksidase. *STZ* menghambat siklus Krebs dan menurunkan konsumsi oksigen mitokondria. Produksi ATP mitokondria yang terbatas selanjutnya mengakibatkan pengurangan secara drastis nukleotida sel β pankreas (Szkudelski, 2001).

6. Antioxidant sebagai Antidiabetic

Diabetes berhubungan dengan stres oksidatif akibat hiperglikemia dan hiperlipidemia. Hiperglikemia dan dislipidemia menginduksi respon inflamasi, reaksi stres oksidatif dan pembentukan radikal bebas dapat memperberat komplikasi kardiovaskular, meningkatkan mortalitas obesitas

dan diabetes tipe 2. Kadar rendah antioksidan dan peran terhadap komplikasi kardiovaskular pada diabetes telah ditemukan. Beberapa studi telah menunjukkan penurunan yang signifikan dari antioksidan plasma seperti dari α - dan γ -tocopherol, β dan α -caroten, lycopene, β -cryptoxanthin, lutein, zeaxanthin, retinol serta asam askorbat dalam perjalanan penyakit diabetes dan yang terkait komplikasi seperti disfungsi endotel dan atherosclerosis. Rendahnya tingkat antioksidan plasma bahkan lebih nyata pada pasien diabetes lanjut usia. Dasar pemikiran untuk penggunaan terapi antioksidan dalam pengobatan dan pencegahan komplikasi diabetes menjadi kuat (Dambinska-Kiec, *et al.*, 2008).

Antioxidant telah menunjukkan adanya kegiatan menghambat produksi ROS dengan cara inhibisi beberapa produksi enzim dari ROS (*xantin oksidase, siklooksigenase, lipoxygenase, mikrosomal monooxygenase, glutathione-S-transferase, mitokondria suksinat oksidase, NADH oksidase*), *chelating* mengikat logam, menghambat phospholipases A2 dan C. *Antioxidant* ini bertindak dengan menyumbangkan atom hidrogen/ elektron untuk anion superoksida dan hidroksil, alkoksi dan radikal peroksil sehingga melindungi lipoprotein, protein serta molekul DNA terhadap kerusakan oksidatif (Dembinska-Kiec, *et al.*, 2008).

Efek dari *antioxidant* hasil dari ekstrak sebuah tanaman pada ekspresi gen di berbagai sel dan jaringan masih terus dilakukan penelitian intensif untuk menentukan mekanisme dan target terapi nutrisi. *Phytochemical poliphenol* juga dapat memengaruhi ekspresi gen yang

relevan untuk perjalanan penyakit diabetes, yaitu gen yang mengatur transportasi glukosa, sekresi atau aksi insulin, efek antioksidan, peradangan, fungsi pembuluh darah, metabolisme lipid, termogenik atau mungkin mekanisme lainnya. Efek ini telah dipelajari menggunakan *in vitro*, hewan dan manusia *ex vivo* model dari otot dan adiposa jaringan serta analisis mRNA dari PBMC manusia (Dambinska-Kiec, *et al.*, 2008).

7. Tanaman simpur (*Dillenia suffruticosa*)

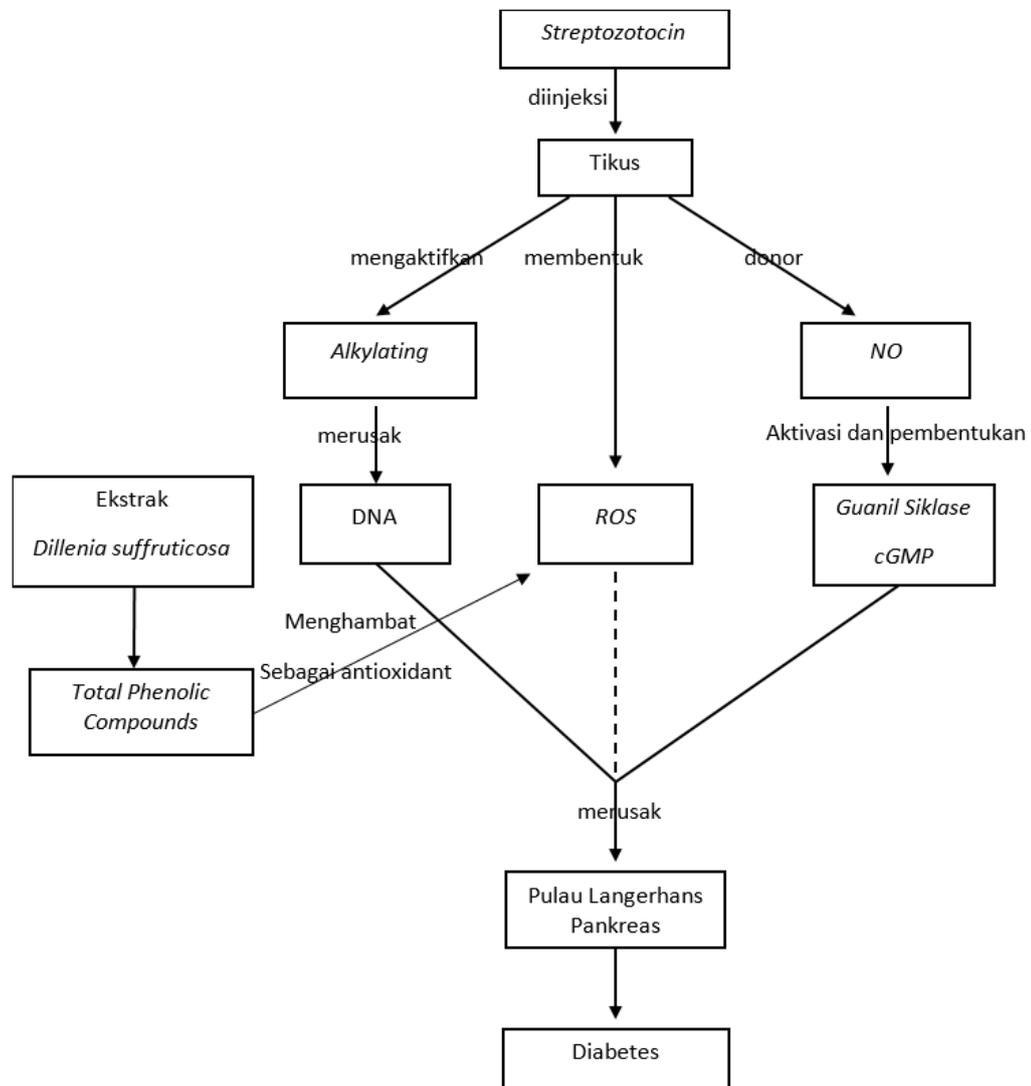


Gambar 3. Tanaman Simpurn (*Dillenia suffruticosa*)

Secara taksonomi, tanaman ini tergolong dalam *kingdom Plantae*, *filum Magnoliophyta*, *kelas Eudicots*, *ordo Dilleniales*, *family Dilleniaceae*, *genus Dillenia*, *spesies D. suffruticosa*. Tanaman simpur ini diperoleh dari tanah Bangka dan dipercaya mampu menyembuhkan pertumbuhan kanker dan untuk mempercepat penyembuhan luka. Penelitian tentang kanker payudara telah ditemukan bahwa tanaman simpur memiliki sel sitotoksik yang mampu menginduksi terjadinya apoptosis pada sel kanker (Armania, *et al.*, 2013). Pemeriksaan kandungan tanaman simpur dengan cara ekstraksi

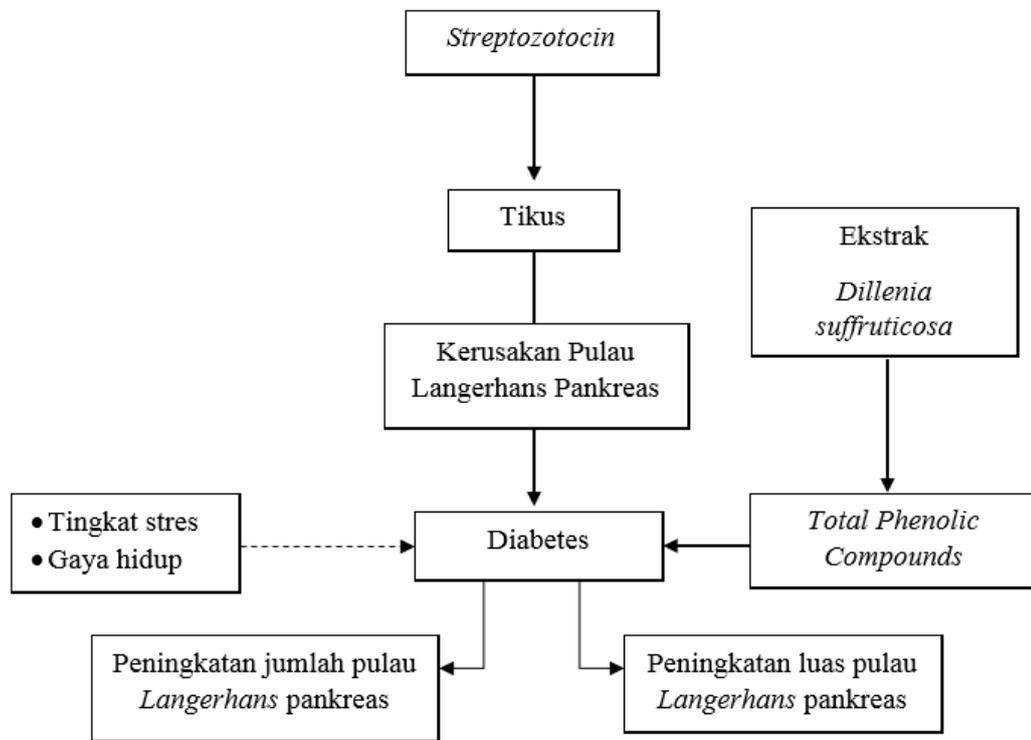
ditemukan adanya kadar antioxidant yang sangat tinggi pada bagian akar tanaman ini (Armania *et al*, 2013). *Antioxidant* yang dikandung akar simpur adalah *phenolic compounds* yang bermanfaat untuk perbaikan sel β pankreas (Martin, *et al.*, 2013).

B. Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori

C. Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep

D. Hipotesis

1. Pemberian Ekstrak Akar Simpur (*Dillenia suffruticosa*) pada tikus diabetik induksi *STZ* mampu meningkatkan jumlah pulau *Langherhans* pankreas.
2. Pemberian Ekstrak Akar Simpur (*Dillenia suffruticosa*) pada tikus diabetik induksi *STZ* mampu meningkatkan luas pulau *Langherhans* pankreas.

