

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Pankreas

Pankreas merupakan organ berbentuk memanjang terletak di belakang dan dibawah lambung yang terdiri dari jaringan eksokrin dan endokrin. Jaringan eksokrin terdiri dari asinus-asinus yang mensekresikan enzim-enzim penting untuk sistem pencernaan. Sedangkan jaringan endokrin terdiri dari sel-sel endokrin atau pulau-pulau yang tersebar di seluruh pankreas yaitu pulau Langerhans yang mensekresikan insulin dan glukagon. Sel endokrin terdiri dari sel α (alfa), sel β (beta), sel D (delta), dan sel PP. Sel endokrin pankreas yang terbanyak adalah sel β yaitu tempat sintesis dan sekresi insulin. Insulin adalah hormon yang dapat menurunkan kadar glukosa darah, yaitu dengan mentranspor glukosa ke sel-sel tubuh, merangsang pembentukan glikogen di otot rangka dan hati, menghambat penguraian glikogen sehingga dapat menyimpan karbohidrat dan mengurangi pengeluaran glukosa hati, serta dapat menurunkan pengeluaran glukosa oleh hati (Sherwood, 2011).

B. Diabetes Melitus

1. Pengertian Diabetes

Diabetes adalah penyakit metabolik kronis yang terjadi karena pankreas tidak dapat memproduksi hormon insulin atau karena penggunaan yang tidak efektif dari produksi insulin (WHO, 2016). Defisiensi insulin atau kekurangan insulin dapat terjadi karena rusaknya sel-sel β pankreas yang dipengaruhi dari luar (virus, zat kimia, dll), terjadi penurunan reseptor

glukosa pada kelenjar pankreas, dan terjadi kerusakan reseptor insulin di jaringan perifer (Fatimah, 2015).

2. Klasifikasi

American Diabetes Association (ADA, 2016) mengklasifikasikan diabetes menjadi beberapa kategori:

a. Diabetes tipe 1

Diabetes yang terjadi karena kerusakan sel β pankreas dan mengakibatkan defisiensi insulin absolut atau sering disebut IDDM (*Insulin Dependent Diabetes Mellitus*).

b. Diabetes tipe 2

Diabetes yang disebabkan terjadi gangguan sekresi insulin secara progresif dan mengakibatkan resistensi insulin.

c. Diabetes gestasional

Diabetes yang terjadi pada ibu hamil dan terdiagnosis pada dua atau tiga trimester masa kehamilan.

d. Diabetes tipe lain

Diabetes yang disebabkan oleh kelainan genetik pada sel β pankreas atau pada kinerja insulin (*neonatal diabetes* dan *maturity-onset diabetes of the young (MODY)*), penyakit pada kelenjar eksokrin pankreas, dan diabetes yang dipacu oleh obat-obatan atau bahan kimia (*glucocorticoid*, pengobatan HIV/AIDS, atau setelah transplantasi organ)

3. Diagnosis

Menurut Persatuan Endokrinologi Indonesia (PERKENI, 2011), terdapat gejala akut yang merupakan keluhan klasik pada penderita diabetes

mellitus, yaitu poliuria (banyak buang air kecil), polidipsia (banyak minum), polifagia (banyak makan), dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya. Serta terdapat gejala kronik berupa keluhan lain yang ada pada penderita diabetes yaitu lemah, kesemutan, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi pada pria, dan pruritus vulvae pada wanita.

Terdapat beberapa kriteria diagnosis pada penderita diabetes, yaitu

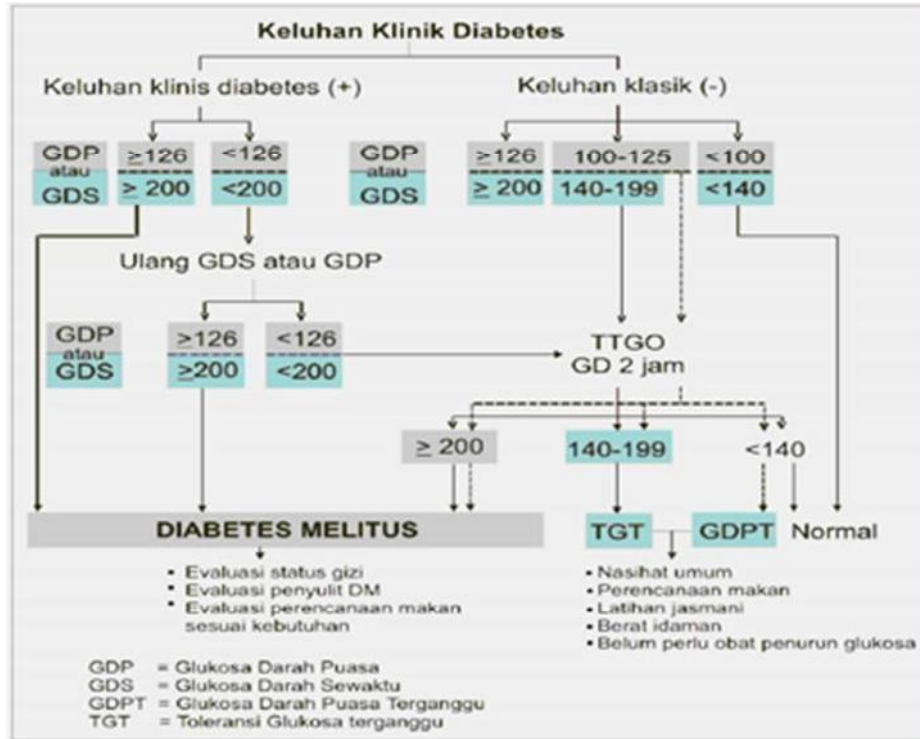
1. Gejala klasik DM + glukosa plasma puasa ≥ 200 mg/dL . Glukosa plasma puasa merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir

Atau

2. Gejala klasik DM + Kadar glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL . Glukosa plasma puasa diartikan pasien tak mendapat kalori tambahan sedikitnya 8 jam

Atau

Kadar gula plasma 2 jam pada TTGO ≥ 200 mg/dL . TTGO adalah tes toleransi glukosa oral yang dilakukan dengan standar WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 g glukosa anhidrus yang dilarutkan ke dalam air.



Gambar 1. Langkah-langkah diagnostik diabetes (Sudoyo, et al., 2009)

3. Komplikasi

Diabetes dapat menimbulkan berbagai macam komplikasi yang terdapat pada pembuluh darah kecil (mikroangiopati) dan pembuluh darah besar (makroangiopati). Pada pembuluh darah kecil (mikroangiopati) dapat menimbulkan komplikasi seperti retinopati diabetik yang dapat menyebabkan kebutaan dan nefropati diabetik yang terjadi pada ginjal sehingga dapat menyebabkan gagal ginjal. Sedangkan pada pembuluh darah besar (makroangiopati) dapat menimbulkan komplikasi seperti gangren diabetik pada tungkai bawah penderita diabetes yang mungkin memerlukan amputasi dan penyakit jantung koroner (PJK) (Kariadi, 2001 dalam Widowati, 2008).

C. TNF- α

Di dalam tubuh terjadi proses glikasi non enzimatis dan glikooksidasi. Glukosa yang terikat dan tidak terikat oleh protein disebut *glycated protein* yang dapat teroksidasi dan membentuk *Reactive oxygen Species (ROS)*. Kombinasi glikasi dan oksidasi glukosa menghasilkan pembentukan *Advanced Glycation End Products (AGEs)*. *Glikasi protein* dan *AGEs modified protein* dapat mengakibatkan stres oksidatif dan melepaskan O_2^{*-} , H_2O_2 secara langsung yang dapat mengaktifkan fagosit. Pada penderita diabetes proses-proses tersebut aktifitasnya meningkat dan dapat menimbulkan stres oksidatif dan kerusakan oksidatif pada jaringan sehingga memperparah keadaan diabetes (Kariadi, 2001; Halliwell, *et al.*, 1999 dalam Widowati, 2008).

Stres oksidatif pada penderita diabetes diantaranya terjadi perpindahan keseimbangan reaksi redoks karena perubahan metabolisme karbohidrat dan lipid yang dapat meningkatkan pembentukan ROS (Halliwell, *et al.*, 1999 dalam Widowati, 2008). *Reactive oxygen species (ROS)* akan meningkatkan pembentukan ekspresi sitokin-sitokin inflamasi sehingga memperparah stres oksidatif. Inflamasi merupakan respon protektif yang bertujuan untuk memusnahkan zat-zat berbahaya pada tubuh, baik zat dari eksogen maupun endogen dan merupakan bagian dari proses penyembuhan jaringan yang radang. Sedangkan sitokin merupakan mediator berupa protein atau glikoprotein yang dihasilkan oleh sel dalam reaksi radang atau imunologik (Ishartadiati, 2010). Terdapat sitokin-sitokin proinflamasi antaralain *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), interleukin (IL-1) dan IL-6 (Hong, *et al.*, 2012).

Tnf- α merupakan sitokin utama dalam respons inflamasi akut. Tnf- α diproduksi oleh neutrofil, limfosit, makrofag sel NK, dan beberapa sel non limfoid (Ishartadiati, 2010). *Tumor Necrosis Factor- α* (Tnf- α) dapat mengakibatkan resistensi insulin dengan merubah reseptor insulin, penurunan GLUT-4, meningkatkan sirkulasi asam lemak, merubah fungsi sel β , meningkatkan kadar trigliserid, dan menurunkan kadar HDL. Dari penelitian yang sudah ada injeksi TNF pada hewan uji sehat dapat menyebabkan penurunan sensitivitas insulin (Widowati, 2008).

D. *Streptozotocin* (STZ) dan *Nicotinamide* (NA)

Streptozotocin merupakan sebuah antibiotik yang diproduksi oleh *Streptomyces achromogenes* dan analog nitrosourea, dimana N-methyl-N-nitrosourea ini berkaitan dengan *carbon-2* pada heksosa. STZ mempunyai efek toxic yang selective pada sel β dikarenakan afinitasnya yang tinggi pada membran sel β dan rendahnya kapasitas sel β untuk menangkap radikal bebas serta rendahnya rasio NAD⁺/DNA dalam sel *islet*. STZ berakumulasi di dalam sel β pankreas oleh GLUT 2, sedangkan organ lain seperti ginjal, hati dan usus juga mengalami kerusakan akibat STZ. Di dalam sel β , STZ mengikat oksidasi glukosa, menurunkan sintesis dan sekresi insulin, serta mengganggu transport glukosa dan aktivitas glukokinase.

Setelah injeksi STZ dan dilakukan pengamatan, didapatkan respon akut trifasik yang diamati pada tikus, antara lain: 1. hiperglikemia awal pada 2 – 4 jam yang dapat disebabkan oleh perpindahan glikogen hati tanpa peningkatan secara paralel atau bahkan seiring dengan penurunan insulin serum, 2. Terjadi hipoglikemia pada 6 – 10 jam setelah peningkatan kadar insulin serum, 3.

Hiperglikemia permanen dan penurunan insulin pankreas pada 24 jam kedepan, dengan karakteristik seperti polyuria, glycosuria, hiperglikemia dan penurunan insulin pankreas. Metabolisme tubuh mengalami perubahan dalam 2 – 8 minggu pertama setelah injeksi STZ.

Nicotinamide merupakan derivat vitamin B3 (*niacin*) yang mengandung *antioxidant* sehingga dapat mengurangi efek toksik pada penggunaan STZ. NA melindungi sel beta pankreas dari toksisitas STZ dengan berbagai mekanisme. Penggunaan STZ+NA dalam menginduksi tikus didapatkan hasil diabetes tipe 2 yang menyerupai manusia (Ghasemi, et al., 2014).

E. Kayu manis (*Cinnamomum burmannii*)

Kayu manis merupakan tanaman yang banyak dijumpai dan dibudayakan di Indonesia. Salah satu jenis kayu manis yang diyakini oleh masyarakat sebagai makanan kesehatan yang dapat memelihara kesehatan dan mencegah penyakit adalah *Cinnamomum burmannii* Bl (Winarno & Kartawidjaja, 2007). Kayu manis tumbuh pada daerah yang memiliki suhu antara 10-23°C dan pada ketinggian 100-1200 m dpl. Kayu manis dapat tumbuh baik pada dataran rendah 300-400 m dpl, tetapi produksi kulit rendah dan warnanya kuning kecoklatan. Semakin tinggi tempat tumbuhnya semakin coklat warna kulit dari kayu manis (Widayanti, 2012) dalam (Hermansyah, 2014).

Klasifikasi morfologi dari kayu manis adalah (Shofiati, 2013):

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliidae

Ordo : Laurales
Famili : Lauraceae
Genus : Cinnamomum
Species : *Cinnamomum burmanii*



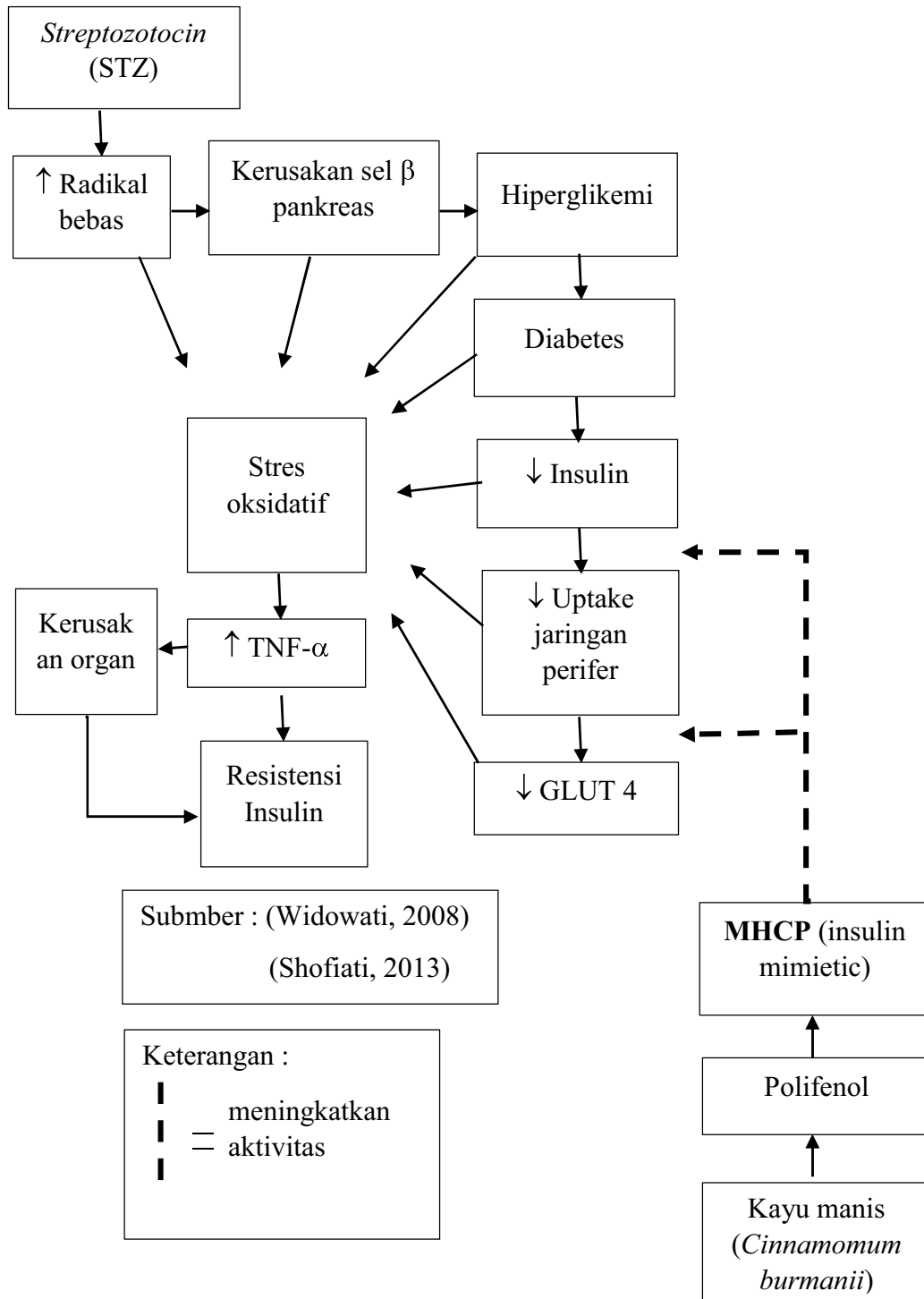
Gambar 2. kayu manis (Tusara, 2010)

Berdasarkan penelitian terhadap kandungan kayu manis sebelumnya terdapat komposisi kayu manis, yaitu abu (2,4%), protein (3,5%), lemak (4%), serat (33,0%), karbohidrat (52,0%), menghasilkan energi 285 Kcal/100g dan mengandung mineral yang terdiri atas zat besi (7,0mg/g), zinc (2,6 mg/g), kalsium (83,3 mg/g), *chromium* (0,4 mg/g), mangan (20,1 mg/g), magnesium (85,5 mg/g), natrium (0,0 mg/g), kalium (134,7 mg/g), dan fosfor (42,2 mg/g) (Ravindran, et al., 2004) dalam (Shofiati, 2013).

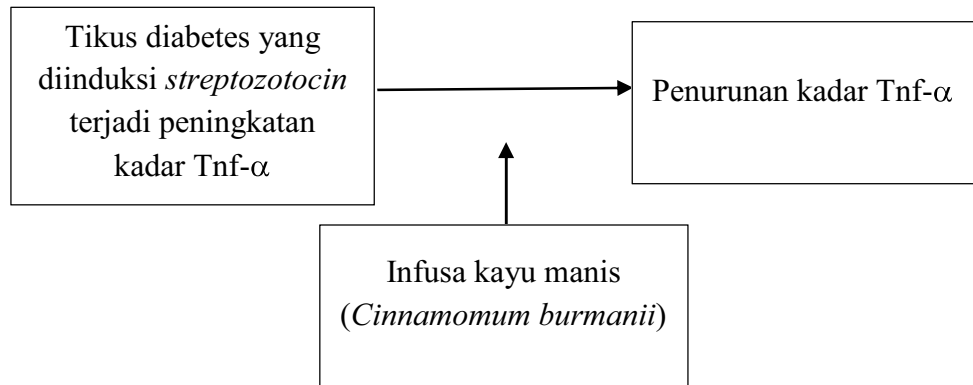
Pada kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) terdapat komponen bioaktif yang memiliki efek hipoglikemik yaitu flavonoid, alkaloid, glikosida, polisakarida, peptidoglikan, steroid, terpenoid, dan polifenol. Kandungan yang terdapat dalam polifenol adalah rutin, quercetin, kaempferol, isorhamnetin, dan catechin. Pada catechin terdapat *doubly-linked procyanidin type-A polymeres* yang memiliki aktifitas seperti insulin (insulin mimetic) yang selanjutnya disebut *methylhydroxy chalcone polymer* (MHCP) atau cinnamtannin B1

(Shofiati, 2013). *Methylhydroxy chalcone polymer* (MHCP) bekerja dengan cara mengaktivasi fosforilasi dari insulin reseptor beta-subunit pada antioksidan 3Tcinnamon, mengaktivasi sintesis glikogen, mengaktivasi insulin reseptor kinase, meningkatkan ambilan glukosa, dan menghambat defosforilasi reseptor insulin (Tjahjani, et al., 2014).

F. Kerangka Teori



G. Kerangka Konsep



H. Hipotesis

H0 : Tidak terdapat pengaruh infusa batang kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) terhadap kadar Tnf- α pada tikus diabetes.

H1 : Terdapat pengaruh infusa batang kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) terhadap kadar Tnf- α pada tikus diabetes