

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

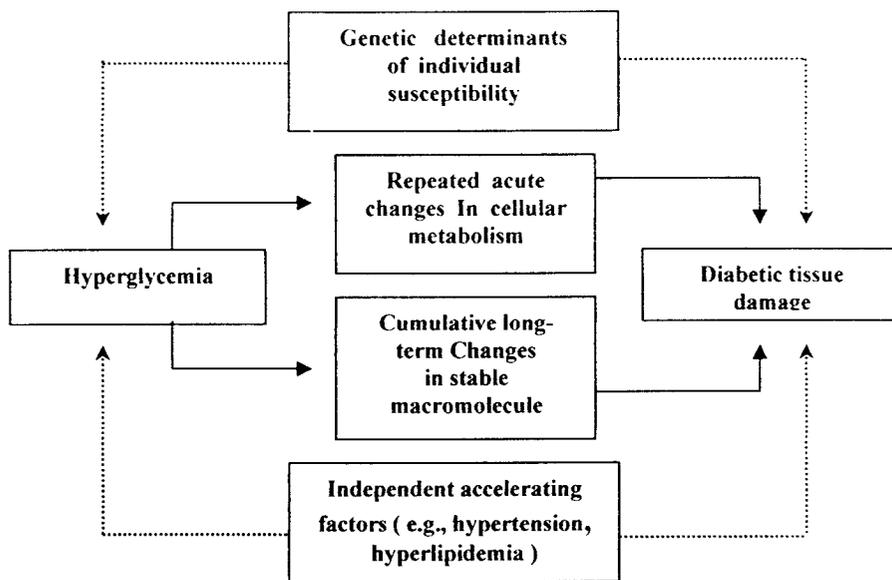
#### 2.1.1 Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit yang ditandai dengan hiperglikemia dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang berkaitan dengan defisiensi absolut atau relatif kerja insulin dan atau sekresi insulin (Djokomoeljanto & Davis, 2001).

Gambaran umum mengenai kerusakan jaringan yang diakibatkan oleh hiperglikemia dapat rangkum pada gambar 1. *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) dan *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), menjelaskan bahwa hiperglikemia merupakan penyebab terjadinya kerusakan jaringan yang prosesnya dipengaruhi oleh faktor genetik dan faktor lain yang mempercepat kerusakan seperti hipertensi dan penyakit tertentu lainnya, tetapi saat ini penelitian terfokus pada bagaimana mekanisme efek hiperglikemia tersebut terhadap kerusakan jaringan (Brownlee, 2005).

Kerusakan jaringan yang disebabkan oleh hiperglikemia, meliputi kerusakan pada sel endotel kapiler, sel mesangial glomerulus renalis, dan sel neuron serta sel schwann saraf perifer. Hal ini disebabkan sel-sel tersebut langsung terpapar oleh hiperglikemia sehingga glukosa yang masuk ke dalam sel tidak dapat terkontrol (Brownlee, 2005).

Kultur sel vaskuler dengan pemberian glukosa kadar tinggi dalam media, menunjukkan peningkatan produksi oksidan meliputi *gluco-oxidant*, senyawa yang terglukasi, LDL teroksidasi, superoksidan dan nitrotirosin (Kuroki *et al.*, 2003).



Gambar 1. Gambaran umum efek hiperglikemia terhadap kerusakan jaringan (Brownlee, 2005)

### 2.1.2 Kerusakan Seluler melalui Produksi ROS yang Berlebihan

Produksi ROS pada kondisi sehat sangat terkontrol, tetapi pada gangguan metabolik produksi ROS berlebihan yang menyebabkan kerusakan seluler. Meskipun  $O_2^-$  dan NO relatif inert, bila keduanya bereaksi akan membentuk *peroxinitrit* yang sangat reaktif sehingga dapat merusak dan menghambat protein dan lipid. Keduanya juga dapat mempengaruhi Fe - sulfur pada enzim dan protein lain serta mengeluarkan atom Fe, sehingga aktivitas enzim / protein terhambat. Ada beberapa protein penting dalam siklus asam sitrat yang sensitif terhadap penghambatan aktivitas tersebut yaitu pada kompleks I - III rantai transport elektron, enzim *aconitase*, dan *biotin synthase* (Vincent *et al.*, 2004).

Hiperglikemia menyebabkan abnormalitas aliran darah dan permeabilitas vaskuler pada beberapa organ seperti retina, glomerulus dan vasa vasorum saraf perifer sebelum tahap terjadinya kerusakan struktur jaringan yang jelas (Brownlee *et al.*, 2003). Pada

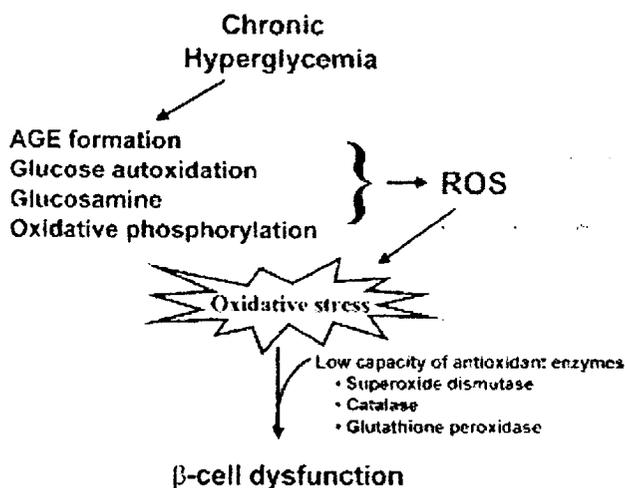
keadaan hiperglikemia terjadi peningkatan aliran darah dan tekanan darah intra kapiler disebabkan penurunan produksi NO pada kapiler bagian efferent dan peningkatan sensitivitas angiotensin II. Sebagai konsekuensi hal ini adalah terjadinya disfungsi sel (Brownlee *et al.*, 2003).

### **2.1.3 Stres Oksidatif sebagai Faktor Patogenesis Terjadinya Disfungsi Sel $\beta$ Pankreas**

Konsep yang menyatakan bahwa sel  $\beta$  pankreas sangat berisiko terhadap kerusakan oleh kekuatan pro-oksidan bukan hal yang baru. Fosforilasi oksidatif selama glikolisis anaerob menghasilkan ROS, suatu proses yang menjadi berlebihan pada kondisi hiperglikemia. Jalur terbentuknya ROS melalui glikosilasi (*Schiff reaction*), glukosa autooksidasi, dan jalur glukosamin. ROS yang terbentuk meliputi  $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ , NO, dan radikal hidroksil. Di antara jenis ROS tersebut radikal hidroksil merupakan jenis yang paling toksis, karena mudah melewati *barrier* membran ke dalam nukleus dan bereaksi kuat dengan DNA yang menyebabkan terjadinya mutasi (Robertson *et al.*, 2003).

Grankvis *et al.* (1981) menjelaskan bahwa sel  $\beta$  pankreas mengandung jumlah yang relatif sedikit enzim antioksidan Cu/Zn-SOD, Mn-SOD, GPx, dan katalase. Akibat patofisiologis dari kadar enzim antioksidan yang rendah ini adalah sel  $\beta$  pankreas menjadi lebih berisiko terhadap kerusakan oksidatif dibanding jaringan lain yang mengandung enzim antioksidan yang lebih besar. Bila hiperglikemia semakin nyata, fungsi sel  $\beta$  pankreas menjadi semakin jelek, sekresi insulin yang diinduksi glukosa menjadi berkurang dan degranulasi sel  $\beta$  pankreas menjadi nyata. Hiperglikemia kronis akan merusak fungsi sel  $\beta$  pankreas pada tingkat sintesis dan sekresi insulin. Bila sel  $\beta$  yang

berasal dari *cell lines* mendapat paparan glukosa kadar tinggi dalam jangka waktu yang lama, transkripsi gen insulin dan kandungan insulin menurun secara dramatis. Perubahan ini sering disertai penurunan ekspresi *pancreatic and duodenal homeobox factor-1* (PDX-1) yang disebut juga *islet duodenal homeobox-1* (IDX-1). PDX-1, *somatostatin transactivating factor-1* (STF-1), dan *insulin promoter factor-1* (IPF-1) adalah faktor transkripsi spesifik sel  $\beta$  pankreas yang mengatur peran utama dalam mempertahankan fungsi sel  $\beta$  pankreas secara normal, mungkin dengan jalan mengatur gen multipel yang diekspresikan di dalam sel  $\beta$  pankreas (Kaneto *et al.*, 1999).



Gambar 2. Empat jalur biokimia yang sensitiv terhadap glukosa dalam menghasilkan ROS. Sel  $\beta$  pankreas sangat berisiko terjadi stres oksidatif kronis oleh karena terpapar hiperglikemia dalam jangka waktu lama karena ekspresi yang rendah mRNA antioksidan, protein, dan aktivitas gb 9 (Robertson *et al.*, 2000).

#### 2.1.4 Pertahanan Antioksidan Seluler

Antioksidan didefinisikan suatu senyawa yang dapat memberikan paling sedikit satu atom hidrogen kepada satu senyawa radikal bebas, yang mengakibatkan berhentinya reaksi rantai radikal (Vincent *et al.*, 2004).

Pembentukan ROS terjadi pada keadaan fisiologis yang berperan dalam mengatur metabolisme yang sehat, misalnya sebagai mediator fagositosis bakteri. Fungsi fisiologis lain adalah untuk mendorong transkripsi gena misalnya NF- $\kappa$ B yang dikenal dengan *redox-sensitive transcription factor*. Tetapi model yang baik dari mekanisme pertahanan host melawan ROS dilakukan oleh antioksidan dan sintesis GSH, yang akan menyebabkan kadar ROS bisa diatur dengan baik dengan menjaga radikal dari proses yang merugikan sehingga terhindar dari kerusakan oksidatif pada proses seluler (Robertson *et al.*, 2003).

Enzim antioksidan yang utama adalah katalase, GPx, dan SOD. *Superoxide dismutase* terdiri dari Mn-SOD yang aktif dalam mitokondria dan Cu/Zn-SOD yang aktif dalam sitosol. *Superoxide dismutase* mengkatalisis reaksi  $O_2^-$  dan hidrogen menjadi  $H_2O_2$ . Katalase mengkatalisis dismutasi  $H_2O_2$  menjadi air dan  $O_2$  molekuler. Pada mamalia paling sedikit terdapat empat macam GPx yang mengkatalisis reduksi  $H_2O_2$  oleh GSH. Gluthation peroksidase (GPx) juga mereduksi lipid peroksida menjadi alkohol, tetapi enzim katalase tidak dapat melakukannya (Robertson *et al.*, 2003).

Patogenesis komplikasi diabetes mellitus berubungan dengan stres oksidatif, juga terjadi penurunan sistem pertahanan antioksidan antara lain penurunan status vitamin C plasma, defisiensi vitamin C intraseluler dan penurunan status vitamin E seluler (Peponis *et al.*, 2002). Pada tikus diabetes pemberian antioksidan memberikan proteksi dari toksisitas glukosa (Laybutt *et al.*, 2002). Suplementasi vitamin C dan vitamin E dapat menurunkan kadar radikal NO pada cairan mata pada penderita DM dan dapat mengatur sitokin yang diinduksi oleh iNOS. Suplemeantasi vitamin E dapat menghentikan aktifitas radikal bebas di dalam sirkulasi sehingga NO menjadi tidak aktif sebelum sampai otot

polos vaskuler dan juga dapat memperbaiki vasodilatasi yang tergantung endotel (Economides *et al.*, 2005). Antioksidan vitamin E mampu mereduksi efek sitotoksik dari lipoprotein yang teroksidasi, proliferasi sel otot polos, adhesi dan agregasi trombosit, dan inflamasi serta memperbaiki fungsi endotel. Vitamin E dapat mencegah komplikasi mikrovaskuler pada diabetes dengan cara menurunkan aktivasi PKC yang diinduksi oleh hiperglikemia dan level *D-acetyl-glycerol* (DAG) yang berhubungan dengan abnormalitas retina, ginjal, dan jaringan vaskuler pada diabetes (Lonn *et al.*, 2002). Vitamin E juga bekerja mempengaruhi antioksidan yang larut dalam air seperti glutathion. Ini semua merupakan peranan dari vitamin E dalam mencegah dan mengobati komplikasi diabetes seperti penyakit kardiovaskuler, nefropati, dan neuropati (O'Connell, 2001). Adapun vitamin C berfungsi sebagai inhibitor aldose reduktase dalam mengubah glukosa menjadi sorbitol dan menurunkan kerusakan sel dalam ginjal (Farvid *et al.*, 2005).

**2.1.5 Pankreas**

Pankreas adalah campuran kelenjar eksokrin dan endokrin yang memproduksi enzim pencernaan dan hormon. Bagian eksokrin pankreas merupakan kelenjar asinar kompleks, dengan struktur serupa dengan kelenjar parotis. Pada gambaran histologis dapat dibedakan dengan organ lain berdasarkan tidak terdapatnya duktus striata dan terdapatnya pulau Langerhans pankreas. Ciri khas lain adalah posisi awal duktus interkalaris menjulur ke dalam lumen asini. Asini pankreas ditemukan sel sentroasinar yang merupakan bagian dari intraasinar dari duktus interkalaris. Inti sel sentroasinar dikelilingi oleh sitoplasma yang pucat. Duktus interkalaris akan berlanjut menjadi duktus intralobular yang dilapisi

oleh epitel kuboid (Junqueira *et al.*, 1998). Duktus ini berlanjut menjadi duktus interlobular yang berada di antara lobulus di dalam jaringan penyambung pada septa. Duktus interlobular mengalirkan hasil sekresi ke duktus pankreatikus utama yang kemudian bermuara ke duodenum (Bowen, 1997).

Asinus eksokrin pankreas terdiri dari beberapa sel serosa yang mengelilingi lumen. Sel-sel ini sangat terpolarisasi dan memiliki inti yang bulat serta merupakan sel penghasil protein yang khas. Pankreas ditutupi oleh simpai tipis jaringan ikat yang bercabang kedalam membentuk septa yang memisahkan lobuli pankreas (Junqueira *et al.*, 1998).

Pulau Langerhans adalah mikroorgan endokrin multi hormon dari pankreas. Mereka tampak sebagai kelompok sel-sel berbentuk bulat yang terpendam dalam jaringan eksokrin pankreas. Kebanyakan pulau berdiameter 100-200  $\mu\text{m}$  dan mengandung beberapa ratus sel. Pulau-pulau kecil sel endokrin juga ditemukan di antara sel eksokrin pankreas. Ada kecenderungan pulau yang di bagian ekor pankreas jumlahnya lebih banyak. Setiap pulau terdiri dari sel-sel bulat atau poligonal pucat disusun dalam tumpukan yang dipisahkan oleh jalinan kapiler darah bertingkat (Junqueira *et al.*, 1998). Pulau Langerhans sangat banyak vaskularisasi, meskipun massa pulau Langerhans hanya 1-2% saja dari massa pankreas, tetapi darah yang mengalir kapiler mencapai 10-15% dari seluruh pankreas. Hormon langsung disekresikan ke dalam aliran darah ini (<http://www.diabetovalens.com/diabetes/guide/htm>, tanggal 27 Juli 2006).

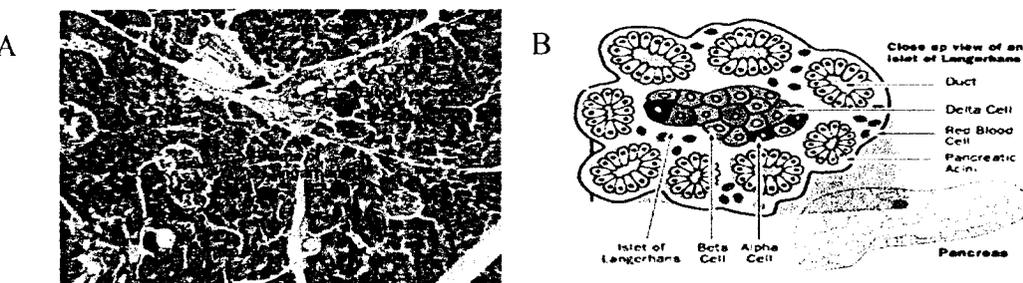
Dengan menggunakan metode imunositokimia, sel-sel dibedakan menjadi 4 jenis yaitu sel alfa (A), beta (B), delta (D), dan F. Granula-granula sekretoris dari sel-sel ini berbeda menurut spesies yang dipelajari. Pada manusia, sel  $\alpha$  mempunyai granula yang teratur dengan sebuah inti padat yang dikelilingi daerah jernih yang dibatasi oleh sebuah

membran. Sel  $\beta$  mempunyai granul yang tidak teratur dengan inti yang terbentuk oleh kristal-kristal kompleks insulin (Junqueira *et al.*, 1998). Sel  $\beta$  kecenderungan terbanyak terpusat di tengah pulau, berukuran kecil, dan mengandung granula dalam sitoplasma yang berwarna biru dengan pewarnaan krom hematoksilin (Gomori) dan floksin. Sel-sel  $\alpha$  ukuran lebih besar, jumlah lebih sedikit dan dijumpai di bagian perifer. Granula-granula sel  $\alpha$  berwarna merah dengan pewarnaan Gomori. Sel  $\alpha$  mensintesis hormon glukagon, sel  $\beta$  mensintesis hormon insulin, sel  $\delta$  mensintesis hormon somatostatin, dan sel F mensekresi polipeptida pankreatika (Anisah, 1998).

Kandungan insulin dari pankreas kira-kira 6-10 mg, dimana sekitar 2 mg dilepaskan setiap hari (Despopoulos & Silbernagl, 1998). Pengaturan sintesis dan sekresi insulin yang bertujuan mengatur kadar glukosa selalu konstan. Ada satu gangguan saja dari tiga regulasi berikut yaitu mekanisme regulasi sintesis insulin, sekresi insulin dan perubahan massa sel  $\beta$  akan menyebabkan defisiensi insulin relatif atau komplit yang berujung terjadinya diabetes (Rane & Reddy, 2000).

Kebanyakan perubahan produksi insulin merefleksikan perubahan massa sel  $\beta$  total dan perubahan massa sel  $\beta$  ini adalah perubahan patologis yang penting pada diabetes tipe 1 dan 2. Pada DM tipe 1 massa sel  $\beta$  menurun disebabkan rusak oleh proses autoimun dan sel  $\beta$  yang tersisa tidak mampu melawan meningkatnya hiperglikemia. Proses terjadinya DM type 1 juga dijumpai pada hewan model dengan pemberian toksin terhadap sel  $\beta$  seperti pemberian streptozotosin atau alloxan. Pada DM tipe 2 terjadi replikasi dan pertumbuhan sel  $\beta$  yang tidak efektif merupakan predisposisi tambahan terhadap berlanjutnya penyakit ini (Rane & Reddy, 2000).

Gambaran histologis pankreas dari tikus putih diabetes didapatkan bahwa granula-granula sekresi di dalam sitoplasma sel  $\beta$  tidak tampak berwarna biru dengan pewarnaan Victoria-blue, sedangkan granula sel  $\alpha$  tampak berwarna kemerahan. Hal ini disebabkan karena sel  $\beta$  mengalami kerusakan yang ditandai dengan degranulasi dan destruksi granula-granula sel  $\beta$  sehingga tidak tampak berwarna biru dalam sitoplasmanya (Anisah, 1998).

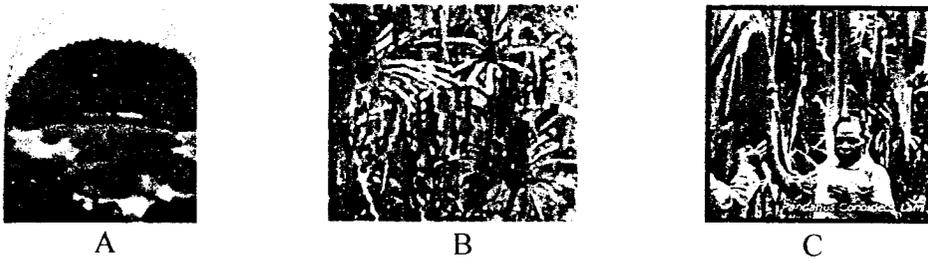


Gambar 3. A. Gambaran mikroskopis pankreas. B. Gambar model yang menunjukkan pulau Langerhans. (<http://www.diabetovalens.com/diabetes/guide/htm> tanggal 27 Juli 2006).

### 2.1.6 Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lam.)

Buah merah (*P. conoideus* Lam.) dalam taksonomi diklasifikasikan sebagai divisi Spermatophyta, kelas Angiospermae, subkelas Monocotyledonae, ordo Pandanales, famili Pandanaceae, genus *Pandanus*, species *Pandanus conoideus* Lam.

*Pandanus conoideus* Lam. termasuk jenis tanaman pandan – pandanan (*Pandanus*) dengan tinggi tanaman mencapai 16 m, bercabang banyak pada ketinggian 5 – 8 m diatas tanah. Tanaman buah merah termasuk jenis tanaman semak, perdu atau pohon. Buah merah dikenal sebagai tanaman tahunan yang perkembangbiakannya menyebar. Di alam buah merah perkembangbiakannya secara vegetatif maupun generatif.



Gambar 4. A. Buah merah yang sudah di buka, B. Tanaman buah merah, C. Buah merah yang masih di pohon ([http:// www. BuahMerah.com](http://www.BuahMerah.com) tanggal 21 Juli 2006).

Tanaman ini ditemukan tumbuh liar di wilayah Papua dan Papua Nugini. Di wilayah Papua tanaman ini ditemukan di daerah Puncak Jaya, Timika, Tolikara, Sarmi, Manokwari, Jayawijaya dan Yahokimo. Sebagian masyarakat setempat sudah melakukan pembudidayaan tanaman ini, seperti yang dilakukan oleh masyarakat suku Arfak di Manokwari.

Buah merah telah dimanfaatkan oleh masyarakat Papua untuk berbagai macam keperluan. Buah merah dimanfaatkan sebagai sumber pangan, bahan pengawet makanan, sumber pewarna alami dan akhir-akhir ini dimanfaatkan sebagai obat untuk beberapa macam penyakit (Budi dan Paimin, 2005).

Kandungan senyawa aktif buah merah dapat diketahui seperti dalam tabel berikut :

Tabel 1. Kandungan senyawa aktif minyak buah merah.

Senyawa Aktif	Kandungan
Total Karotenoid	12.000 ppm
Total Tokoferol	11.000 ppm
Beta- karoten	700 ppm
Alfa-tokoferol	500 ppm
Asam Oleat	58 %
Asam Linoleat	8,8 %
Asam Linolenat	7,8 %
Dekanoat	2,0 %

Tabel 2. Komposisi zat gizi per 100 gram buah merah

Senyawa aktif	Kandungan
Energi	394 kalori
Protein	3.300 mg
Lemak	28.100 mg
Serat	20.900 mg
Kalsium	54.000 mg
Fosfor	30 mg
Besi	2,44 mg
Vitamin B 1	0,9 mg
Vitamin C	25,7 mg
Niasin	1,8 mg
Air	34,9 %

Keterangan : ppm (part per million), mg (milligram)

Sumber : Budi & Paimin, 2005.

Beta-karoten dua kali lebih aktif dibanding dengan karotenoid alpha dan gamma, karena  $\beta$ -karoten terdiri dari dua molekul retinol, sedangkan yang lainnya hanya satu molekul retinol (Anonim<sup>c</sup>, 2000 *cit* Wahyuniari, 2006). Absorpsi  $\beta$ -karoten oleh tubuh adalah 2-50% dari dosis yang diberikan, karena ada proses yang mengontrol secara ketat sehingga pada kondisi eksperimental dan klinik tidak pernah dinyatakan terdapat efek toksik akibat kelebihan dosis (Uteshev *et al.*, 1998 *cit* Wahyuniari, 2006). Betakaroten merupakan bahan pembentuk vitamin A, dan bersifat larut dalam lemak. Di dalam tubuh  $\beta$ -karoten akan diubah menjadi vitamin A. Vitamin A memiliki banyak fungsi yaitu menjaga pertumbuhan sel epitel, menjaga fungsi penglihatan, menjaga kekebalan tubuh dan bersifat sebagai antioksidan (Anonim<sup>b</sup>, 2005).

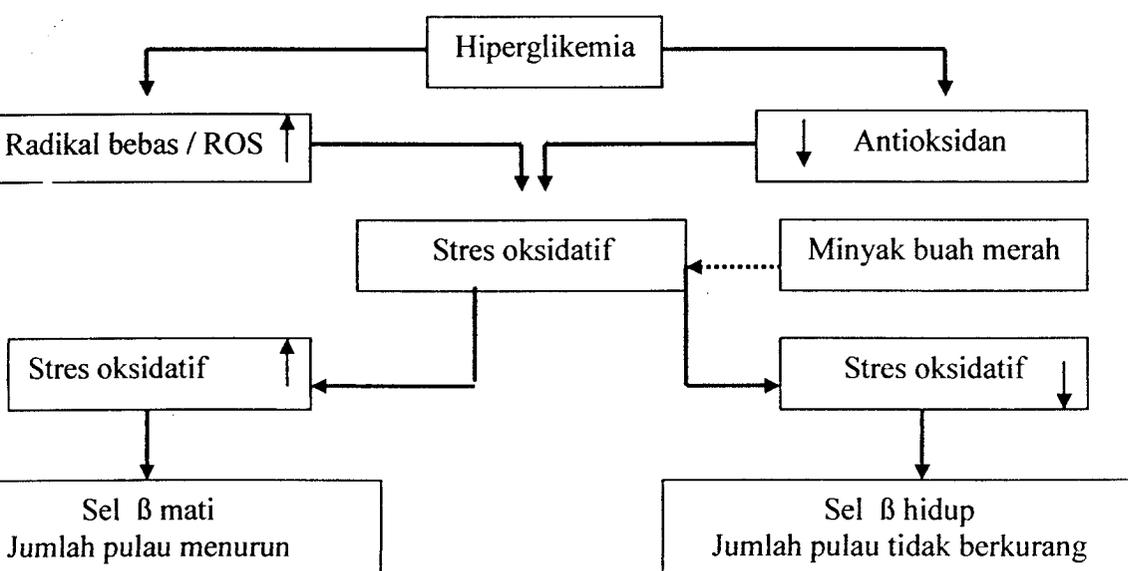
Vitamin E merupakan vitamin yang larut dalam lemak, terdiri dari dua jenis yaitu tokoferol dan tokotrienol. Tokoferol merupakan bentuk vitamin E yang lebih poten. Vitamin E merupakan antioksidan poten di dalam tubuh. Vitamin E dibutuhkan untuk

mencegah kerusakan vitamin C dan A oleh radikal bebas, dan bekerja secara sinergis dengan vitamin C sebagai antioksidan.

Asam lemak yang terdapat di dalam minyak buah merah terdiri dari beberapa asam lemak tak jenuh. Asam oleat (omega 9) berfungsi menurunkan risiko aterosklerosis, menurunkan resistensi insulin, dan meningkatkan fungsi sistem imun. Asam linoleat (omega 6) berfungsi menurunkan kadar kolesterol, meningkatkan respon imun, dan meningkatkan metabolisme tubuh. Asam linolenat (omega 3) berfungsi menurunkan kadar kolesterol dan menurunkan reaksi peradangan (inflamasi)(Anonim<sup>b</sup>, 2005).

## 2.2 Kerangka Pemikiran

Berdasarkan landasan teori di atas maka kerangka konsep yang digunakan pada penelitian ini adalah sebagai berikut :



..... : menghambat

Gambar. 5. Kerangka konsep penelitian

### 2.3 Hipotesis

3. Pemberian minyak buah merah dapat terjadi peningkatan jumlah sel  $\beta$  pankreas pada tikus putih jantan galur Wistar normal dan diabetes.
4. Pemberian minyak buah merah dapat meningkatkan jumlah pulau Langerhans pada tikus putih jantan galur Wistar normal dan diabetes.