

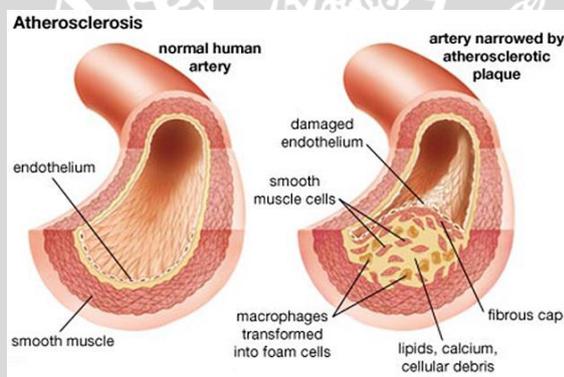
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Aterosklerosis

2.1.1 Definisi dan Etiologi

Aterosklerosis merupakan patologi yang mendasari Penyakit Jantung Koroner (PJK). Didefinisikan sebagai respon inflamasi fibro-proliferasif yang kemudian berlanjut membentuk banyak bentuk jejas endotel (George, 2010). Aterosklerosis merupakan penyakit progresif yang dikarakteristik dengan akumulasi elemen lipid dan fibrosa pada arteri besar yang berkontribusi paling penting dalam perkembangan penyakit kardiovaskular. Hiperkolesterolemia sudah dianggap sebagai kunci penting penyebab terbentuknya akumulasi lipid dan fibrosa yang membentuk plak sejak awal abad ke 20 (Libby, 2002).



Gambar 2.1

Gambaran pembuluh darah arteri normal dan aterosklerosis (Cliff, 2014)

Stimuli aterogenik merupakan perangsang terbentuknya aterosklerosis. Adapun stimulinnya adalah meningkatnya nilai kolesterol plasma utamanya lipoprotein seperti LDL. Sedangkan faktor protektif dari aterosklerosis adalah alkohol, olahraga, HDL dan apolipoprotein utama, ApoA-1, yang memproteksi melawan penyakit yang disebabkan oleh aterotrombosis (Falk, 2006).

Terdapat berbagai macam penilaian faktor risiko yang digunakan untuk membantu diagnosis penyakit jantung. Berdasarkan hasil XV International Symposium on Atherosclerosis pada tahun 2009, studi-studi faktor risiko tersebut berdasarkan urutan dari yang tradisional hingga paling baru adalah *Framingham Risk Score*, *Reynolds Risk Score*, *HDL Risk Factor*, Biomarker, hingga studi genetik.

Penilaian faktor risiko Framingham terdiri dari penilaian dari berbagai faktor risiko seperti jenis kelamin pria, umur, merokok, tekanan darah sistolik tinggi, kolesterol total tinggi, HDL rendah, dan diabetes. Hasil kumulatif penilaian dari skor Framingham dapat juga menentukan target total LDL yang harus terpenuhi yaitu jika: (1) < 10 % maka target LDL < 160 mg/dl; (2) 10-20% maka target LDL < 130 mg/dl; (3) >20% (atau ada diabetes, PJK, atau peripheral vascular disease) maka target LDL < 100 mg/dl atau (pilihan) < 70 mg/dl. Dalam NCEP, ATP III, IV, AHA, dan NIH juga merekomendasikan kolesterol total/HDL < 4.0 pada pasien dengan risiko tinggi atau terkena penyakit jantung kongestif (Wilson, 2009).

Penilaian faktor risiko Framingham digunakan pada berbagai kasus kardiovaskular sejak tahun 1987, namun menimbulkan pertanyaan apabila mungkin biomarker yang baru dapat dimasukkan dalam prediksi risiko Framingham. Penilaian studi Reynolds merupakan perbaikan dari Penilaian Framingham dengan menambahkan haemoglobin A1C (hbA1c) yang sangat

spesifik kepada pasien diabetes dan tidak dimiliki oleh orang-orang yang tidak terkena diabetes. Kemudian ditambahkan variabel baru seperti *C-reactive protein* (CRP), riwayat keluarga terkena serangan jantung, dan interaksi dari Lipoprotein(a) atau Lp(a) dan apoB (peningkatan Lp(a) sangat penting saat nilai apoB melebihi 100 mg/dl) (Cook, 2009).

Seseorang yang secara fisik sangat aktif (aktivitas aerobik) memiliki risiko rendah terkena penyakit jantung. Telah diperkirakan bahwa lebih dari 20% penyakit jantung dan 10% stroke disebabkan oleh aktivitas fisik yang tidak cukup. Meminum alkohol dalam 1 atau 2 kali sehari dapat mengurangi risiko terkena penyakit jantung, namun apabila berlebihan dapat meningkatkan risiko. WHO menyatakan bahwa 2% dari penyakit jantung dan hampir 5% stroke berhubungan dengan alkohol. Diabetes meningkatkan risiko penyakit jantung. Orang dengan DM tipe 2 memiliki risiko 4 kali lebih banyak terkena penyakit jantung dari pada orang non-DM tipe 2. Diabetes tidak hanya menjadi faktor risiko namun juga dapat memperparah efek dari faktor risiko yang lain seperti, meningkatkan tingkatan kolesterol, menaikkan tekanan darah, merokok, dan obesitas (George, 2010).

Pada ringkasannya, faktor risiko dari penyakit jantung itu sangat bermacam-macam, terutama pada yang tidak dapat dimodifikasi seperti umur dan jenis kelamin. Berikut merupakan tabel dari hasil beberapa faktor risiko yang sudah disebutkan.

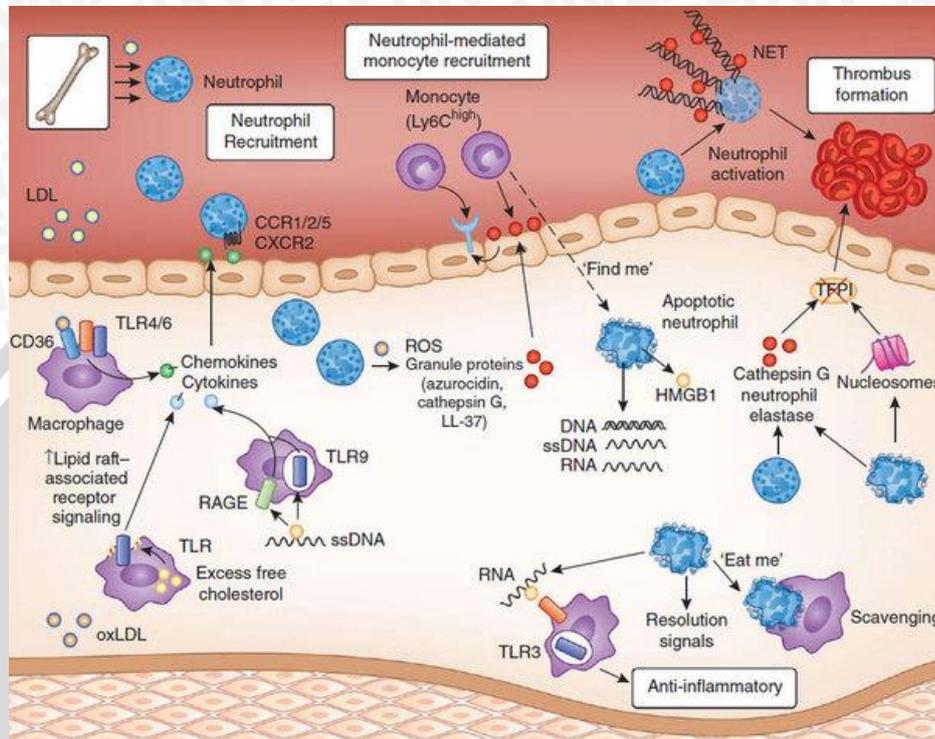
Tabel 2.1 Faktor Risiko Penyakit Jantung (George, 2010)

Gaya Hidup	<ul style="list-style-type: none"> • Merokok • Diet tinggi lemak jenuh dan kalori, rendah mengonsumsi sayur, tinggi gula • Aktifitas fisik tidak cukup • Stres • Alkohol berlebih • Obesitas
Biokimia atau fisiologis	<ul style="list-style-type: none"> • Kolesterol plasma tinggi • Tekanan darah tinggi • Kolesterol HDL rendah • Trigliserida plasma tinggi • Diabetes mellitus (HbA1c) • Faktor trombogenik
Pribadi	<ul style="list-style-type: none"> • Umur • Jenis kelamin pria • Riwayat keluarga • Riwayat pribadi

2.1.3 Patogenesis

Patogenesis dari penyakit kardiovaskular seringkali ditandai dengan adanya aterosklerosis yang meliputi disfungsi endotel, inflamasi, stress oksidatif, resistensi insulin, dan dislipidemia (Silva *et al*, 2011). Pemeran utama dalam terbentuknya aterosklerosis ini adalah sel endotel, leukosit, dan sel otot polos intimal (Falk, 2006). Dinding arteri normal terdiri dari 2 lapisan yaitu intima dan media. Intima terbuat dari sel endotel selapis yang melekat pada membrana basalis dan Lamina Elastika Interna (LEI). Di bawah LEI adalah lapisan medial, terdiri dari banyak *Vascular Smooth Muscle Cells* (VSMC) atau sel otot polos vaskuler. Sejak lahir, manusia sudah mendapatkan penebalan fokal pada intima arteri koroner dikarenakan proliferasi dari otot polos tersebut. Meskipun penebalan fokal merupakan tanda penting dalam perkembangan plak aterosklerosis, hal ini

dianggap merupakan proses adaptif terhadap turbulensi aliran darah bukan dianggap sebagai patologis (George, 2010).



Gambar 2.2 Patogenesis Aterosklerosis (Szasz, 2013)

Faktor-faktor risiko seperti tingginya nilai kolesterol plasma (>200 mg/dl), hipertensi, diabetes, merokok, jenis kelamin pria, dan marker inflamasi (CRP, sitokin, dan lain-lain) dapat meningkatkan kejadian aterosklerosis dari LDL. Peningkatan kejadian aterosclerosis tersebut dapat mengubah ukuran partikel, jumlah, dan komposisi dari LDL kemudian membuat dinding arteri menjadi lebih rentan. Endotelium akan menjadi sangat teramat sensitif terhadap *shear stress* dan hemodinamik akibat percabangan, gerakan osilasi, serta aliran balik (Falk, 2006). *Shear stress* muncul dari friksi antara dua lapisan virtual dari cairan yang diinduksi oleh berbagai macam gerakan dan viskositas antara lapisan tersebut. Lesi aterosklerosis berkembang dalam daerah dengan *shear stress* yang rendah,

sedangkan yang terekspos *shear stress* fisiologis akan terlindungi oleh *shear stress* (Cecchi *et al*, 2011). Hal tersebut menjelaskan mengapa arteri di koroner lebih rentan untuk terkena aterosklerosis daripada arteri mammaria interna (Falk, 2006).

2.1.3.1 Disfungsi Endotel

Kerusakan pada endotel yang terjadi pada arteri dapat menyebabkan disfungsi endotel. Faktor risiko yang sudah dijelaskan sebelumnya dapat menyebabkan kerusakan melalui salah satu atau lebih jalur seperti tingginya nilai *oxidized LDL* (ox-LDL); radikal bebas seperti *Reactive Oxygen Species* (ROS); variasi genetik; peningkatan konsentrasi homosistein plasma; infeksi mikroorganisme seperti virus herpes atau *Chlamydia pneumonia*; *shear stress* pada area aliran darah berturbulensi; atau adanya sinyal inflamasi seperti sitokin. Hilangnya produksi *nitric oxide* (NO) yang disebabkan oleh disfungsi endotel dapat mengganggu homeostasis vaskuler seperti: tekanan darah; kecepatan aliran darah; kontraksi otot polos; inflamasi; dan aktivasi platelet. Hilangnya enzim hemeoksigenase-1 (HO-1) menjadikan dinding arteri rentan terhadap stress inflamasi karena HO-1 bersifat protektif terhadap stress inflamasi seperti hemo pre-oksidatif, bilirubin, karbon monoksida, dan regulasi zat besi (George, 2010).

2.1.3.2 Reactive Oxydative Species (ROS)

ROS diproduksi oleh enzim yang ada di dinding vaskuler, termasuk NADPH oksidase (NOX), xanthin oksidase, dan NO sintase yang meningkat seiring dengan peningkatan faktor risiko, NOX diekspresikan oleh neutrofil, monosit, VSMC, sel endotel, fibroblast, makrofag dan sel mast, yang merupakan ROS penting yang ada pada dinding pembuluh darah. ROS membuat disfungsi endotel dengan membuat efek apoptosis sel endotel, vasokonstriksi, peroksidasi lipid, proliferasi sel,

dan pembentukan isoprostane. ROS memodulasi banyak proses dari aterosklerosis, termasuk inflamasi, apoptosis, replikasi VSMC, angiogenesis, dan perubahan matriks (George, 2010).

2.1.3.3 Komponen Seluler

Endotelium kemudian terstimulasi oleh substansi aterogenik dan proinflamasi, sehingga memproduksi molekul adhesi yaitu *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1), yang mana mengalami *up-regulation* sehingga monosit dan sel T turut serta. Kemudian kemoatraktan aterogenik seperti ox-LDL dan *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1) berikatan dengan reseptor pada monosit/makrofag (CCR2) yang sangat berperan di perkembangan aterosklerosis. Sitokin (seperti Interleukin-8) juga turut serta dalam pemanggilan monosit-makrofag (Falk, 2006).

Di dalam intima, monosit berdiferensiasi menjadi makrofag dan memakan lipoprotein aterogenik melalui reseptor *scavenger*, yaitu SR-A dan CD36. Perkembangan makrofag yang terisi oleh lipid akan berkembang menjadi penuh dengan kolesterol-ester yang disebut dengan *foam cell* merupakan penanda terhadap aterosklerosis awal. Makrofag memakan lipid hingga mati karena reseptor *scavenger* tidak mengalami *down regulation* terhadap akumulasi kolesterol selular. Kematian makrofag akibat apoptosis dan nekrosis berkontribusi dalam pembentukan inti kaya lemak (*lipid-rich core*) yang membentuk lesi plak (Falk, 2006).

Berberapa studi akhir-akhir ini memperlihatkan adanya hubungan kuat antara kejadian penyakit kardiovaskular dengan Lp-PLA₂ yang merupakan sebuah enzim yang dapat dijadikan penanda risiko CVD. Lp-PLA₂ mempunyai dua peran dalam aterosklerosis, baik sebagai antioksidan dan pro-inflamasi. Peran

antioksidan dari Lp-PLA₂ adalah memproteksi sel dari ROS yang menginduksi apoptosis melalui hidrolisis ox-PL dan memodulasi pembentukan *platelet activating factor* (PAF). Ox-PL dan PAF sudah teridentifikasi terdapat pada plak aterosklerosis. Namun, PAF pada orang penyandang aterosklerosis terbentuk dari membran sel fosfolipid yang rusak akibat stress oksidatif. Peran pro-inflamasi dari Lp-PLA₂ adalah hasil metabolit lisofosfolipid yang menarik sel monosit dan makrofag primer dan produksi *oxidized non esterified fat acids* (ox-NEFAs) yang meningkatkan ekspresi molekul adhesi dan menarik makrofag menuju intima (Silva *et al*, 2011).

2.1.3.4 Kalsifikasi

Kalsifikasi fokal pada plak atherosklerosis merupakan hal yang wajar apabila umur tua dengan kondisi sehat. Namun, apabila terdapat faktor risiko terjadinya atherosklerosis orang tersebut, maka kalsifikasi tersebut terjadi lebih cepat daripada seharusnya dan berbahaya. Kalsifikasi plak pada atherosklerosis menyerupai kalsifikasi pada tulang, kedua lipid dan jaringan dapat berkalsifikasi. Observasi klinis mengacukan bahwa kalsifikasi plak pada sindroma koroner akut lebih sedikit dibandingkan pada angina stabil (Falk, 2006).

2.1.3.5 Adhesi Platelet

Platelet menempel pada titik lesi seperti bifurkasi arteri karotis dikarenakan adanya invasi leukosit dan pembentukan plak atherosklerosis. Penempelan dan agregasi platelet distimulasikan oleh integrin, P-selectin, fibrin, tromboksan A₂, dan faktor jaringan. Setelah aktif dan dilepaskan, berberapa faktor inflamasi, protease, dan substansi vasoaktif akan meningkatkan disfungsi dan inflamasi sel endotel. Hal ini mengarah pada pengikatan neutrophil dan monosit pada area tersebut sehingga akan membentuk sel-sel pembentuk plak (George, 2010).

2.1.3.6 Pendarahan dan Ruptur Plak

Pada aterosklerosis tingkat lanjut pembentukan pembuluh *vasa vasorum* banyak ditemukan pada endotel yang berproliferasi akibat inflamasi terus menerus. Akhirnya banyak pembuluh darah mikro yang rapuh, mudah bocor, dan mengekspresikan molekul pelekat (VCAM-, *intercellular adhesion molecule-1*), mengakibatkan ekstrasvasasi protein, eritrosit (pendarahan), dan sel inflamasi. Ruptur plak merupakan plak dengan luka dalam yang memiliki defek celah pada *fibrous cap* dari aliran darah, sehingga menjadikan inti sel dimasuki trombosit. Seringkali jenis plak trombogenik seperti ini yang menimbulkan kematian (Falk, 2006).

2.2 Diabetes Mellitus (DM)

2.2.1 Definisi

Diabetes mellitus (DM) merupakan sekelompok kelainan metabolik yang dikarakteristik dengan kondisi hiperglikemia kronis yang menghasilkan defek pada sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya (ADA, 2010). Diabetes neonatal permanen disebabkan oleh defisiensi glukokinase, dan gangguan pada jalur glukosa-insulin (Ozougwu, *et al*, 2013). Glukosa adalah sumber utama energi untuk tubuh. Insulin adalah hormon yang disekresi oleh endokrin pankreas yang mengantarkan glukosa ke sel untuk pembentukan dan juga penyimpanan energi. Orang dengan DM tidak mampu memproduksi cukup insulin untuk mengubah gula menjadi energi yang dapat digunakan maupun disimpan (Okon, *et al*, 2012).

2.2.2 Manifestasi Klinis DM

Terdapat perbedaan manifestasi pada DM tipe 1 dan 2, yang mana apabila diketahui lebih awal dapat menentukan strategi penatalaksanaan lebih awal, yaitu:

Tabel 2.2 Manifestasi dari Diabetes Mellitus Tipe 1 dan 2 (ASIAN-Pacific Type 2 Diabetes Policy Group, 2014)

	DM Tipe 1	DM Tipe 2
Onset	Akut-simtomatis	Pelan-seringkali asimtomatis
Gambaran klinis	<ul style="list-style-type: none"> • Kehilangan berat badan • Poliuria • Polidipsia 	<ul style="list-style-type: none"> • Obesitas • Riwayat DM tipe 2 yang kuat • Etnis yang tinggi prevalensi DM • <i>Acanthosis nigricans</i> • PCOS
Ketosis	Seringkali ada	Biasanya tidak ada
C-peptida	Rendah/tidak ada	Normal/meningkat
Antibodi	<ul style="list-style-type: none"> • ICA positif • Anti-GAD positif • ICA 512 positif 	<ul style="list-style-type: none"> • ICA negatif • Anti-GAD negatif • ICA 512 negatif
Terapi	Insulin	Gaya hidup, OHA atau insulin
Penyakit autoimun	Iya	Tidak

Diabetes mellitus dikarakteristik dengan adanya gejala yaitu poliuria, polifagia, polidipsi, dan kehilangan berat badan. Pada DM, dikarenakan adanya absen ataupun resistensi insulin, glukosa tidak mampu masuk ke dalam sel sehingga terjadi *glucose starvation*. Tanda dari DM adalah hiperglikemia yang menyebabkan hiperosmolaritas darah. Pada normalnya konsentrasi plasma

glukosa adalah 70-100 mg/dl. Kemudian, pada saat filtrasi ginjal, glukosa seharusnya diabsorpsi lagi dan tidak diekskresikan melalui sistem urologi. Namun pada DM, glukosa diekskresikan pada urin (Okon, *et al*, 2012).

2.2.3 Klasifikasi Diabetes Melitus

DM dibagi menjadi dua kategori utama berdasar pada sekresi insulin endogen yaitu (1) *insulin dependent diabetes mellitus* (IDDM) dan (2) *non insulin dependent diabetes mellitus* (NIDDM) (Wahyuni, 2011). Menurut *Canadian Diabetes Association Clinical Practice* DM terdiri dari beberapa klasifikasi yaitu DM Tipe 1, DM tipe 2, dan DM gestasional yang dirangkum pada **Tabel 2.3**. Membedakan antara DM tipe 1 dan 2 sangat penting karena strategi manajemen terapinya berbeda, namun dalam menentukan diagnosis mungkin akan kesulitan. Tanda-tanda resistensi insulin dan marker autoimun, seperti *anti-glutamic acid decarboxylase* (GAD) atau antibody terhadap *anti-islet antibody* (ICA) dapat membantu diagnosis.

Tabel 2.3

Klasifikasi Diabetes (George Bakris, 2015)

• DM tipe 1	Meliputi diabetes yang utamanya diakibatkan oleh kerusakan sel beta pancreas dan rentan terhadap ketoasidosis. Bentuk ini termasuk dari kasus autoimun dan beberapa kasus tidak diketahui etiologinya.
• DM tipe 2	Meliputi diabetes dari predominant resistensi insulin dengan defisiensi insulin hingga predominant defek sekresi dengan resistensi insulin
• Diabetes gestasional	Intoleransi glukosa dengan onset atau diketahui pertama kali sejak dalam masa kandungan

- Tipe lainnya
Terdiri dari berbagai varietas yang tidak biasa ditemukan kondisinya, dapat terjadi karena penyakit genetic tertentu atau dapat terjadi karena penggunaan obat-obatan

2.2.4 Diabetes Mellitus (DM) Tipe 2

Diabetes mellitus tipe 2 merupakan kelainan metabolik yang dikarakteristik dengan keadaan hiperglikemia kronis, yang dikarenakan adanya resistensi kerja insulin pada jaringan perifer yang juga dikarenakan sekresi insulin yang inadkuat (Boada *et al*, 2013). Faktor risiko dari DM tipe 2 menurut Redmon dari *Institute for Clinical Systems Improvement* adalah orang dengan indeks massa tubuh (IMT) ≥ 25 kg/m² dan memiliki satu atau lebih dari faktor risiko tambahan yakni : ras afrika-amerika, latin, amerika *native*, asia-amerika, dan pasifik; wanita dengan melahirkan bayi lebih dari 9 lb (4 kg); wanita dengan sindrom ovarian polikistik; prediabetes; kondisi lain yang berhubungan dengan resistensi insulin (obesitas parah); riwayat keluarga terkena DM tipe 2.

Manifestasi klinis dari DM tipe 2 menurut *ASIAN-Pacific Type 2 Diabetes Policy Group* adalah obesitas, ada riwayat DM tipe 2 pada keluarga yang kuat, dan etnis. Adapun kriteria diagnosis menurut American Diabetes Association 2012 adalah sebagai berikut :

Tabel 2.4 Hasil Test Gula Darah untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes ADA 2012 (NIH, 2014)

	A1C (percent)	Fasting Plasma Glucose (mg/dL)	Oral Glucose Tolerance Test (mg/dL)
Diabetes	6.5 or above	126 or above	200 or above
Prediabetes	5.7 to 6.4	100 to 125	140 to 199
Normal	About 5	99 or below	139 or below

Penegakkan diagnosis pada DM dapat menggunakan pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa secara enzimatik dari darah plasma vena merupakan pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan. Sedangkan pemeriksaan darah kapiler digunakan untuk memantau hasil pengobatan dengan menggunakan glukometer (PERKENI, 2011).

DM tipe 2 terjadi karena setidaknya dua mekanisme patologi yaitu : (a) penurunan fungsi yang progresif dari sel islet pancreas sehingga mengurangi sekresi insulin dan supresi sekresi glucagon inadekuat. (b) resistensi insulin perifer menghasilkan penurunan respon metabolik terhadap insulin (Boada *et al*, 2013).

2.2.5 Patofisiologi DM Tipe 2

Pada DM tipe 2 kadar glukosa darah sangat tinggi namun tidak dapat digunakan secara optimal untuk pembentukan energi, oleh karena itu energi diperoleh dari peningkatan katabolisme lipid dan protein.

Patofisiologi pada DM tipe 2 disebabkan karena dua hal yaitu (1) penurunan respon jaringan perifer terhadap insulin, peristiwa tersebut dinamakan resistensi insulin, dan (2) penurunan kemampuan sel β pankreas untuk mensekresi insulin sebagai respon terhadap beban glukosa. Konsentrasi insulin yang tinggi mengakibatkan reseptor insulin berupaya melakukan pengaturan sendiri (*self regulation*) dengan menurunkan jumlah reseptor atau *down regulation*. Hal ini membawa dampak pada penurunan respon reseptornya dan lebih lanjut mengakibatkan resistensi insulin. Di lain pihak, kondisi hiperinsulinemia juga dapat mengakibatkan desensitisasi reseptor insulin pada tahap *postreceptor* yaitu penurunan aktivasi kinase reseptor, translokasi *glucose transporter* dan aktivasi *glycogen synthase*. Kejadian ini mengakibatkan terjadinya resistensi insulin. Pada resistensi insulin, terjadi peningkatan produksi glukosa dan penurunan

penggunaan glukosa sehingga mengakibatkan peningkatan kadar gula darah (hiperglikemik). Pada tahap ini, sel β pankreas mengalami adaptasi diri sehingga responnya untuk mensekresi insulin menjadi kurang sensitif, dan pada akhirnya membawa akibat pada defisiensi insulin (Wahyuni, 2011).

2.2.6 Manajemen DM Tipe 2

Tujuan utama terapi diabetes adalah dengan menormalkan aktivitas insulin dan kadar gula darah dalam upaya untuk mengurangi terjadinya komplikasi vaskuler serta neuropatik (Mahmudin, 2012). Menurut konsensus PERKENI tahun 2011 menyebutkan 4 pilar manajemen DM tipe 2, yaitu :

2.2.6.1 Edukasi

DM tipe 2 umumnya terjadi pada saat pola gaya hidup dan perilaku telah terbentuk dengan mapan. Pemberdayaan penyandang diabetes memerlukan partisipasi aktif dari pasien, keluarga, dan masyarakat. Untuk mencapai perubahan perilaku sehat dibutuhkan edukasi yang menyeluruh dengan upaya meningkatkan motivasi. Lalu perlu diajarkan pula pengetahuan mengenai pemantauan glukosa darah mandiri, tanda dan gejala hipoglikemia serta cara mengatasinya. Hal ini dilakukan agar morbiditas dan mortalitas DM berkurang.

2.2.6.2 Terapi Nutrisi Medis (TNM)

Setiap penyandang DM sebaiknya mendapatkan TNM sesuai dengan kebutuhannya guna mencapai sasaran terapi. Kunci keberhasilan TNM adalah keterlibatan dokter, ahli gizi, petugas kesehatan yang lain serta pasien dan keluarganya. Prinsip pengaturan makan pada penyandang DM hampir sama dengan anjuran makan untuk masyarakat umum yaitu makan seimbang dan sesuai dengan kebutuhan kalori dan zat gizi masing-masing. Namun pada penyandang DM perlu ditekankan pentingnya keteraturan makan dalam hal jadwal

makan, jenis, dan jumlah makanan, terutama pada mereka yang menggunakan obat penurun glukosa darah atau insulin. Komposisi makanan yang dianjurkan terdiri dari :

2.2.6.2.1 Karbohidrat

- Karbohidrat yang dianjurkan sebesar 45-65% total asupan energi
- Pembatasan karbohidrat total <130 g/hari tidak dianjurkan
- Makanan harus mengandung karbohidrat berserat tinggi
- Gula dalam bumbu diperbolehkan sehingga penyandang DM dapat makan sama dengan makanan keluarga yang lain
- Sukrosa tidak boleh lebih dari 5% total asupan energi
- Pemanis alternative dapat digunakan sebagai pengganti gula, asal tidak melebihi batas aman konsumsi harian (accepted daily intake)
- Makan tiga kali sehari untuk mendistribusikan asupan karbohidrat dalam sehari. Kalau diperlukan dapat diberikan makanan selingan buah atau makanan lain sebagai bagian dari kebutuhan kalori sehari.

2.2.6.2.2 Lemak

- Asupan lemak dianjurkan sekitar 20-25% kebutuhan kalori. Tidak diperkenankan melebihi 30% total asupan energi
- Lemak jenuh <7% kebutuhan kalori
- Lemak tidak jenuh ganda <10% selebihnya lemak tidak jenuh tunggal.
- Bahan makanan yang perlu dibatasi adalah yang banyak mengandung lemak jenuh dan lemak trans antara lain : daging berlemak dan susu penuh (*whole milk*)
- Anjuran konsumsi kolesterol <200 mg/hari

2.2.6.2.3 Protein

- Dibutuhkan sebesar 10-20% total asupan energi
- Sumber protein yang baik adalah *seafood* (ikan, udang, cumi, dll), daging tanpa lemak, ayam tanpa kulit, produk susu rendah lemak, kacang-kacangan, tahu, dan tempe.
- Pada pasien dengan nefropati perlu penurunan asupan protein menjadi 0.8 g/KgBB perhari atau 10% dari kebutuhan energy dan 65% hendaknya bernilai biologik tinggi.

2.2.6.3 Latihan Jasmani

Kegiatan jasmani sehari-hari dan latihan jasmani secara teratur (3-4 kali seminggu selama kurang lebih 30 menit), merupakan salah satu pilar dalam pengelolaan DM tipe 2. Kegiatan sehari-hari seperti berjalan kaki ke pasar, menggunakan tangga, berkebun harus tetap dilakukan. Latihan jasmani selain untuk menjaga kebugaran juga dapat menurunkan berat badan dan memperbaiki sensitivitas insulin, sehingga akan memperbaiki kendali glukosa darah. Latihan jasmani yang dianjurkan berupa latihan jasmani yang bersifat aerobik seperti jalan kaki, bersepeda santai, jogging, dan berenang. Latihan jasmani sebaiknya disesuaikan dengan umur dan status kesegaran jasmani. Untuk mereka yang relatif sehat, intensitas latihan jasmani bisa ditingkatkan, sementara yang sudah mendapat komplikasi DM dapat dikurangi.

2.2.6.4 Terapi Farmakologi

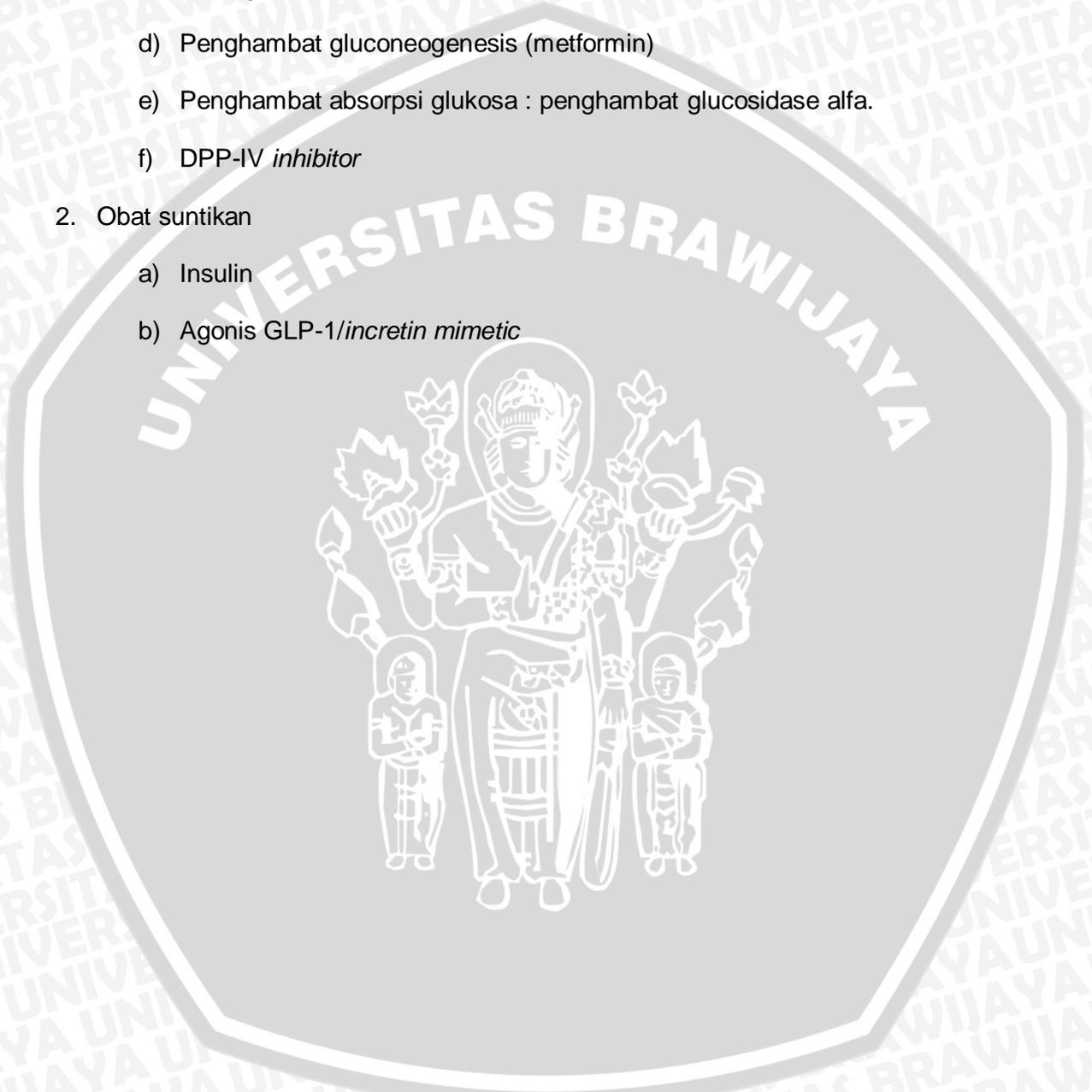
Terapi farmakologis diberikan bersama dengan pengaturan makan dan latihan jasmani (gaya hidup sehat). Terapi farmakologi terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan.

1. Obat hiperglikemik oral (OHO)

- a) Berdasarkan cara kerjanya, OHO dibagi menjadi 5 golongan :
- b) Pemicu sekresi insulin (*insulin secretagogue*): sulfonylurea dan glinid
- c) Peningkat sensitivitas terhadap insulin: metformin dan tiazolidindion
- d) Penghambat gluconeogenesis (metformin)
- e) Penghambat absorpsi glukosa : penghambat glucosidase alfa.
- f) DPP-IV *inhibitor*

2. Obat suntikan

- a) Insulin
- b) Agonis GLP-1/*incretin mimetic*



Tabel 2.5 Perbandingan Golongan Obat Anti Diabetes (PERKENI, 2011)

	Cara kerja utama	Efek samping utama	Reduksi A1 C	Keuntungan	Kerugian
<i>Sulfonilurea</i>	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hiperglikemia	1,0-2,0%	Sangat efektif	Meningkatkan berat badan, hipoglikemia (glibenklamid dan klorpropamid)
<i>Glinid</i>	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	0,5-1,5%	Sangat efektif	Meningkatkan berat badan, pemberian 3x/hari, harganya mahal dan hipoglikemia
<i>Metformin</i>	Menekan produksi glukosa hati & menambah sensitifitas terhadap insulin	Dispepsia, diare, asidosis laktat	1,0-2,0%	Tidak ada kaitan dengan berat badan	Efek samping gastrointestinal, kontraindikasi pada insufisiensi renal
<i>Penghambat glucosidase-alfa</i>	Menghambat absorpsi glukosa	Flatulens, tinja lembek	0,5-0,8%	Tidak ada kaitan dengan berat badan	Gastrointestinal, kontraindikasi pada insufisiensi renal
<i>Tiazolidindion</i>	Menambah sensitifitas terhadap insulin	Edema	0,5-1,4%	Memperbaiki profil lipid (pioglitazone), berpotensi menurunkan infark miocard (pioglitazone)	Retensi cairan, CHF, fraktur, berpotensi menimbulkan infark miocard, dan mahal
<i>DPP-4 inhibitor</i>	Meningkatkan sekresi insulin, menghambat sekresi glucagon	Sebah, muntah	0,5-0,8%	Tidak ada kaitan dengan berat badan	Penggunaan jangka panjang tidak disarankan, mahal
<i>Inkretin analog/mimetik</i>	Meningkatkan sekresi insulin, menghambat sekresi glucagon	Sebah, muntah	0,5-1,0%	Penurunan berat badan	Injeksi 2x/hari, penggunaan jangka panjang tidak disarankan, dan mahal

<i>Insulin</i>	Menekan produksi glukosa hati, stimulasi pemanfaatan glukosa	Hipoglikemi, BB naik	1,5-3,5%	Dosis tidak terbatas memperbaiki profil lipid dan sangat efektif	Injeksi 1-4 kali/hari, harus dimonitor, meningkatkan berat badan, hipoglikemia, dan analognya mahal
----------------	--	----------------------	----------	--	---

2.3 Diabetes Mellitus Tipe 2 sebagai Faktor Risiko Atherosklerosis

Keberadaan DM diperkirakan membuat risiko 10 kali lebih besar pada seluruh penyakit vaskuler (Siracuse *et Chaikof*, 2012). Berberapa kematian yang disertai oleh DM berdasarkan studi *New England Journal of Medicine* tahun 2011, pada 123,205 catatan kematian pada penduduk Eropa (58%) dan Amerika utara (36%) 44.407 (36%) diantaranya karena penyakit vaskuler, 41.320 (33%) karena penyakit kanker, dan 27.661 (22%) karena penyebab lainnya (Seshasai, *et al*, 2010).

Diabetes mellitus dapat dihubungkan dengan peningkatan berat badan berlebih, obesitas terpusat, dan dislipidemia (Purnell *et al*, 2014). Sindroma metabolik merupakan faktor risiko utama penyakit kardiovaskular yang dikarakteristik dengan obesitas, hipertensi, dislipidemia, hiperglikemia, dan resistensi insulin yang sering didapatkan pada pasien Diabetes Mellitus (Baraka *et al*, 2014).

Penyakit kardiovaskular merupakan komplikasi komorbid paling sering pada DM baik pada pria maupun pada wanita (Siracuse *et Chaikof*, 2012). Diabetes tidak hanya menjadi faktor risiko namun juga dapat memperparah efek dari faktor risiko yang lain seperti, meningkatkan tingkatan kolesterol, menaikkan tekanan darah, merokok, dan obesitas (George, 2010). DM berkomplikasi pada penyakit mikrovaskular (nefropati, neuropati, dan retinopati diabetik) maupun

makrovaskular (penyakit arteri koroner, penyakit arteri perifer, dan stroke) (Fowler, 2008). Hiperglikemia yang terjadi pada DM tipe 2 diyakini menyebabkan percepatan disfungsi endotel dan vaskular serta menyebabkan inflamasi. Sehingga terjadi proses atherosclerosis yang dimulai dengan kaku pembuluh darah karena terbentuknya *fatty streak* yang kemudian membentuk plak dan menyumbat (Kaplan *et al*, 2012)

Pengaruh DM pada pembuluh darah cukup parah karena DM tidak hanya mengganggu endotel dan sel otot polos, namun juga platelet, lipoprotein, produksi dan fungsi vasoaktif lokal, faktor pembekuan, trigliserida, dan begitupula respon arteri local terhadap hipoksia dan juga neovaskularisasi. Patogenesis dari aterosklerosis diabetik tidak hanya meliputi efek langsung dari hiperglikemia kronis, namun juga resistensi insulin, *non-esterified free fatty acid* (NEFA), dislipidemia, hiperkoagulasi, dan gangguan respon terhadap jejas (Siracuse *et Chaikof*, 2012).

2.4 Perivascular Adipose Tissue (PVAT)

PVAT secara definisi merupakan lapisan adiposa diluar pembuluh darah yang dipisahkan oleh adventitia, walaupun masih belum jelas batasan diantara keduanya (Szasz, 2013). PVAT adalah deposit lokal jaringan adipose yang mengelilingi vaskulatur. PVAT terdapat pada seluruh tubuh dan telah menunjukkan memiliki efek pada pembuluh darah. Pengaruh dari PVAT pada perubahan vaskulatur adalah dengan meningkatkan adiposa (Britton, 2011). PVAT berada pada seluruh tubuh, pada sebagian besar arteri dan vena dengan diameter lebih 100 μm yang dikelilingi oleh adiposit. Lokasi PVAT terdapat di arteri koroner (*epicardial adipose tissue*), aorta (*periaortic adipose tissue*), otot, ginjal, dan jaringan lemak (Meijer, 2011).

2.4.1 Fungsi PVAT sebagai Penghasil Molekul Bioaktif

PVAT secara biologi vaskular memiliki fungsi sebagai faktor pendukung vaskular. Pada beberapa studi selama 2 dekade didapatkan kesepakatan bahwa PVAT merupakan organ endokrin yang penting yang dapat menghasilkan efek parakrin terhadap pembuluh darah (Szasz, 2013). Berikut merupakan tabel substansi yang dilepaskan oleh PVAT yang memiliki efek pada vaskular pada keadaan normal dan disfungsi.

Pada **Tabel 2.6** dapat dilihat bahwa dalam keadaan terjadinya disfungsi vaskular maka substansi yang dihasilkan oleh PVAT akan membuat proliferasi dan migrasi dari PVAT meningkat. Peningkatan PVAT ini disebabkan oleh adanya hipertensi, aterosklerosis, obesitas, diabetes, dan sindrom metabolik.

2.4.2 Patofisiologi PVAT

PVAT dapat mempengaruhi fungsi vaskular dalam beberapa patofisiologi seperti dalam hipertensi dan sindroma metabolik. Berikut penjelasan mengenai patofisiologi PVAT dalam keadaan sindroma metabolik yang kemudian terjadi resistensi insulin yang didapatkan pada DM tipe 2.

2.4.2.1 Patofisiologi PVAT pada Aterosklerosis

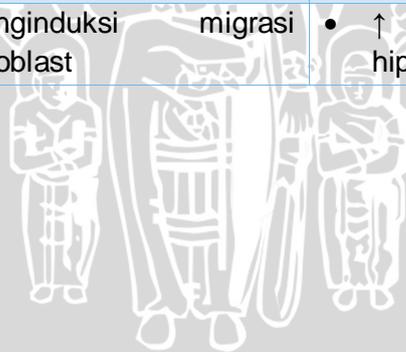
Molekul yang dihasilkan oleh PVAT memiliki efek potensial yang ikut serta dalam mekanisme kompleks aterosklerosis. Aorta manusia yang aterosklerosis ditunjukkan memiliki hubungan dengan substansi PVAT seperti chemerin, visfatin, leptin, dan vaspin. Peningkatan produksi IL-8 dan MCP-1 terjadi pada PVAT manusia dengan aterosklerosis di aorta. Akumulasi dari adiposit *periaortic* ini dapat menstimulasi migrasi dari granulosit, monosit, dan sel T teraktivasi. PVAT mengeluarkan protein inflamasi IL-1, IL-6, TNF α (Szasz, 2013).

Tabel 2.6

Substansi yang Dihasilkan PVAT yang Memiliki Efek pada Vaskular pada Keadaan Normal dan Disfungsi (Szasz, 2013)

Diproduksi oleh PVAT	Efek pada vaskular normal	Efek pada disfungsi vaskular
Leptin	<ul style="list-style-type: none"> Efek vasodilatasi ↑ proliferasi/migrasi VSMC ↓ proliferasi VSMC ↑ permeabilitas vaskular 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ produksi PVAT pada obesitas ↓ produksi PVAT pada hipertensi ↑ PVAT pada aterosklerosis Berefek pada kehilangan kontraksi VSMC di aterosklerosis
Adiponektin	<ul style="list-style-type: none"> Efek vasodilatasi ↓ proliferasi VSMC Efek antikontraktif Proteksi jejas endotel (anti inflamasi) 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ produksi PVAT pada obesitas ↓ produksi PVAT pada diabetes ↓ produksi PVAT pada aterosklerosis
Resistin	<ul style="list-style-type: none"> ↑ proliferasi/migrasi VSMC 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ model jejas endotel
Visfatin	<ul style="list-style-type: none"> ↑ proliferasi/migrasi VSMC 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ produksi PVAT pada aterosklerosis
HGF	<ul style="list-style-type: none"> Menginduksi proliferasi sel endotel 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ produksi PVAT pada obesitas
Adipokin lainnya (nesfatin, adrenomedulin, vaspin, omentin, chemerin, adipisin)	<ul style="list-style-type: none"> Chemerin ↑ kontraksi VSMC Omentin berefek vasodilatasi Efek antikontraktif 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ produksi PVAT pada aterosklerosis
Tnfa	-	<ul style="list-style-type: none"> Berhubungan dengan inflamasi PVAT dan hipoksia pada penyandang obesitas ↑ produksi PVAT pada aterosklerosis
Interleukin (IL-1, IL-6, IL-8)	-	<ul style="list-style-type: none"> ↑ produksi PVAT pada aterosklerosis
MCP-1	-	<ul style="list-style-type: none"> ↑ produksi PVAT pada aterosklerosis

		<ul style="list-style-type: none"> • ↑ produksi PVAT pada obesitas
PAI-I	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ proliferasi VSMC 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ produksi PVAT pada aterosklerosis
ROS (superoksida, H ₂ O ₂)	<ul style="list-style-type: none"> • Superoksida mempromosi efek kontraktil • H₂O₂ menyebabkan efek antikontraktil 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ produksi PVAT pada obesitas
H ₂ S (Hidrogen Sulfida)	<ul style="list-style-type: none"> • Efek vasodilatasi • Efek antikontraktil 	-
NO	<ul style="list-style-type: none"> • Efek antikontraktil 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ produksi PVAT pada obesitas
Angiotensin II	<ul style="list-style-type: none"> • Berpartisipasi pada kontraksi dinduksi oleh saraf 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ produksi PVAT pada hipertensi
Angiotensin (1-7)	<ul style="list-style-type: none"> • Efek antikontraktil 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ produksi PVAT pada hipertensi
Methyl-palmitate	<ul style="list-style-type: none"> • Efek antikontraktil 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ produksi PVAT pada hipertensi
Asam lemak lainnya	<ul style="list-style-type: none"> • Asam oleat meningkatkan proliferasi VSMC 	<ul style="list-style-type: none"> • Komposisi asam lemak pada PVAT berubah pada sindroma metabolic
Complement 3	<ul style="list-style-type: none"> • Menginduksi migrasi fibroblast 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ produksi PVAT pada hipertensi



2.4.2.2 Patofisiologi PVAT pada Obesitas, Diabetes Mellitus Tipe 2, dan Sindrom Metabolik

Dalam keadaan obesitas maka jumlah keseluruhan massa adiposa akan meningkat, begitu pula dengan peningkatan PVAT. Peningkatan massa adiposa pada obesitas didukung dengan adanya ekspansi dan proliferasi adiposa. Perubahan jaringan adiposa pada obesitas akan jauh lebih kompleks dibandingkan dengan keadaan normal karena adanya perubahan komposisi lemak, *remodelling* adiposa, dan infiltrasi makrofag/limfosit. Pada keadaan obesitas maka akan terjadi inflamasi tingkat rendah yang menyebabkan ketidakstabilan sekresi adipokinin, sehingga menyebabkan stress oksidatif, hipoksia, dan resistensi insulin (Szasz, 2013).

Peningkatan produksi sekresi oleh PVAT merupakan kompensasi terhadap obesitas. Pada awal obesitas, PVAT akan mengeluarkan NO untuk vasodilatasi. Pada fase lanjut obesitas PVAT dapat menyebabkan disfungsi endotel dikarenakan adanya peningkatan ROS akibat hilangnya efek antikontraktil. Dengan adanya ROS (superoksida) maka efek kontraktil akan ada (Szasz, 2013).

Obesitas berhubungan dengan resistensi insulin, penurunan volume darah mikrovaskular, dan perubahan molekul pada PVAT (Meijer, *et al*, 2011). Berberapa studi menunjukkan bahwa PVAT memainkan peranan penting dalam resistensi insulin. Ditunjukkan bahwa relaksasi yang diinduksi oleh insulin pada keadaan normal hilang pada tikus dengan massa PVAT meningkat namun sedikit menghasilkan adiponektin. Adiponektin merupakan mediator dari vasorelaksasi terinduksi insulin (Szasz, 2013). Namun, disfungsi PVAT pada DM tipe 2 tidak sama pada DM tipe 1. Tikus model DM tipe 1 yang terinduksi STZ menunjukkan

adanya pelpasan PVRF yang merupakan vasorelaksan untuk PVAT (Lee *et al* dalam Szasz, 2013).

2.4.4 Metode Pengukuran Ketebalan PVAT pada Hewan Coba

Aorta dari tikus diseksi dari arteri iliaca hingga arcus arteri. Aorta difiksasi sepanjang malam dengan menggunakan *phosphatase-buffered saline* (PBS) dengan formalin 4% dan diproses paraffin blok kemudian diberikan pewarnaan dengan pematangan 5- μ m. Kemudian diberikan pewarnaan hematoksilin eosin (HE). Pengamatan dan pengukuran sediaan menggunakan mikroskop binokuler (Henrichot, *et al*, 2005).

2.4.4.1 Pewarnaan Hematoksilin Eosin (HE)

Prosedur pewarnaan HE menurut University of California, Los Angeles Histopathology Protocol terdapat beberapa langkah. Pertama sediaan dideparafin terlebih dahulu dalam *xylene* I, II, dan III yang masing-masingnya dilakukan selama 5 menit. Selanjutnya dilakukan rehidrasi dalam larutan alkohol absolut (6 menit), alkohol 95% (6 menit), dan alkohol 70% (3 menit). Setelah rehidrasi, dibilaskan air bersih mengalir selama 5 menit. Kemudian, sediaan direndamkan pewarnaan hematoksilin selama 6 menit, yang sebelumnya difiltrasi dahulu untuk menghilangkan partikel teroksidasi, setelah itu bilas dengan air bersih mengalir selama 20 menit. Untuk lebih memastikan pewarnaan telah hilang, dibilaskan dengan alkohol asam hanya sebentar (1-3 detik), tidak boleh terlalu lama, karena warna akan hilang. Setelah itu bilas lagi dengan air selama 5 menit. Kemudian diimersikan dengan Lithium karbonat selama 3 detik, bilas lagi air selama 5 menit. Tahap pewarnaan Hematoksilin selesai.

Dilanjutkan pewarnaan kedua yaitu eosin selama 15 detik saja. Kemudian di dehidrasi dengan alkohol asam dan alkohol absolut masing-masing 6 menit.

Setelah itu dibersihkan dengan Xylen I dan II masing-masing 5 menit. Kemudian terakhir ditempelkan Cytoseal dalam kelembapan ruangan.

2.5 Pembuatan Model Tikus Diabetes Mellitus

2.5.1 High Fat Diet (HFD)

Deskripsi *high fat diet* (HFD) pertama kali dikenalkan dapat menginduksi obesitas dengan mengintervensi nutrisi pada 1959 oleh Masek *et Fabry*. Keadaan dari obesitas, resistensi insulin, hipertensi, dan dislipidemia adalah hal yang biasa disebut dengan sindrom metabolik. HFD pada tikus model telah berkontribusi secara signifikan dalam analisis patofisiologi sindrom resistensi insulin, namun fenotip bervariasi dalam beberapa studi.

Berberapa studi juga telah menunjukkan bahwa HFD dapat mempromosi hiperglikemia, resistensi insulin di seluruh tubuh, dan menyebabkan adanya transduksi insulin di otot dan hepar. Hal ini mengacu pada bahwa tikus model yang valid untuk sindrom metabolik dengan resistensi insulin dan fungsi sel β terkompromisasi (Buettner, *et al*, 2006).

Komposisi HFD berdasarkan penelitian oleh Buettner, *et al* pada 2006 menemukan komposisi efektif pada HFD dengan berbagai macam sumber asam lemak yaitu: (1) lemak babi (HF-L); (2) minyak zaitun (HF-O); (3) minyak kelapa (HF-C); (4) minyak ikan (HF-F); dan (5) pakan standar sebagai kontrol (SC). Ditemukan bahwa urutan paling efektif sampai tidak efektif adalah minyak babi (HF-L), minyak kelapa (HF-C), minyak zaitun (HF-O), minyak ikan (HF-F), dan pakan standar (SC) (Buettner *et al*, 2006). Namun pada penelitian ini kami menggunakan korsvet, korsvet merupakan suatu lemak yang diambil dari daerah perut sapi/kambing yang diolah sedemikian rupa dan dibekukan. Berikut **Tabel 2.7**

merupakan komposisi yang kami gunakan dalam penelitian ini dan **Tabel 2.8** menunjukkan kadar kolesterol darah pada setiap kelompok hewan coba.

Tabel 2.7 Komposisi Pakan (Murwani, 2006)

Bahan Pakan	Pakan				
	Normal	I	II	III	IV
Confeed PAR-S	225 gr	200 gr	200 gr	200 gr	200 gr
Terigu	100 gr	100 gr	100 gr	100 gr	100 gr
Kolesterol	-	4 gr	8 gr	8 gr	8 gr
Asam kolat	-	0,4 gr	0,4 gr	0,8 gr	0,8 gr
Minyak babi	-	10 ml	10 ml	10 ml	40 ml
Air	100 ml	85,6 ml	81,6 ml	81,2 ml	51,2 ml

Tabel 2.8 Hasil Pengukuran Kadar Kolesterol Darah (mg/dl) (Murwani, 2006)

No.	Diet Normal	Diet Aterogenik			
		Pakan I	Pakan II	Pakan III	Pakan IV
1.	70,61	119,00	212,58	263,23	256,34
2.	58,88	159,30	182,74	258,33	376,64
3.	64,27	259,90	292,23	383,33	368,00
4.	48,71	208,90	272,99	311,69	402,00
Rata-rata (SD)	60,62 (9,27)	186,78 (61,06)	240,14 (51,14)	304,15(58,02)	351,25(68,84)

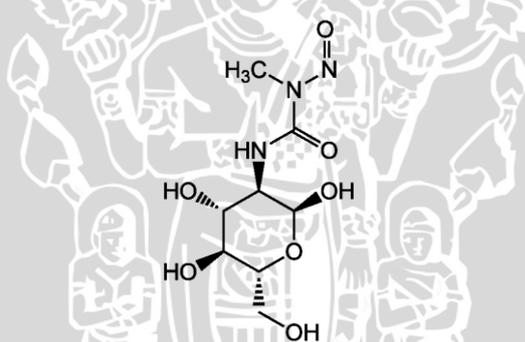
Dari tabel tersebut dapat ditarik kesimpulan adalah pakan II dengan pakan yang ditambah kolesterol 2%, asam kolat 0.25, dan minyak babi 5%. Komposisinya terdiri dari 200 gram ParS, 100 gram terigu, 4 gram kolesterol, 0.4 gram asam kolat, 10 ml minyak babi, dan 85.6 ml air.

2.5.2 Streptozotocin (STZ)

Pada penelitian ini untuk menginduksi DM dengan cara yang simpel, tidak mahal, mudah, dan dapat dilakukan adalah mengubah sel Langerhans pada pankreas. Ada beberapa metode dalam menginduksinya, konsepnya adalah mengeluarkan pankreas dari tubuh atau membuat pankreas tidak berfungsi. Setidaknya untuk menginduksi DM, 90-95% dari pankreas harus di hilangkan dari

tubuh. Metode kedua untuk membuat diabetes dengan menginjeksi obat *alloxan* dan *streptozotocin* (STZ) *low dose* (35 mg/KgBB).

Streptozotocin atau *Streptozocin* atau *Izostazin* atau *Zanosar* (STZ) adalah agen antineoplastik yang diklasifikasikan sebagai antibiotik anti-tumor dan secara kimiawi berhubungan dengan nitrosurea lainnya yang digunakan pada kemoterapi kanker. Pada 1 *vial* STZ terdapat 1 gram bahan aktif 2-Deoksi-2[[[(metilnitrosoamino)-karbonil] amino]-D-glukopiranoose, dan 200 mg asam sitrat. STZ mencegah sintesis DNA pada mamalia dan sel bakteri. Pada bakteri dia mampu bereaksi dengan grup *cytosine*, sehingga menghasilkan degenerasi dan destruksi DNA. Pada mamalia STZ menyebabkan kematian sel, mencegah reproduksi sel, dan menghambat banyak enzim dalam sintesis DNA.



Gambar 2.5 Struktur Kimia *Streptozotocin* (STZ)
(sumber : www.adipogen.com)

STZ adalah bahan yang mampu mendegenerasi sel β Langerhans pankreas. Dengan dosis 60mg/, STZ mampu memulai proses autoimun sehingga menyebabkan destruksi sel sel β Langerhans pankreas dan menyebabkan diabetes secara klinis pada 2-4 hari. Setelah injeksi, maka akan terjadi kondisi hiperglikemia, hipoinsulinemia, polifagia, poliuria, dan polidipsi disertai dengan kehilangan berat badan setelah tiga hari pemberian STZ. Dalam 1 minggu hingga 10 hari, faktor relevan akan menjadi stabil, mengindikasikan bahwa destruksi sel Langerhans sudah *irreversible* (Akbarzadeh, 2007).