

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) adalah suatu penyakit metabolik yang ditandai dengan adanya peningkatan kadar gula darah (glukosa) atau disebut dengan hiperglikemia secara terus-menerus (kronis) akibat kekurangan insulin baik secara kuantitatif maupun kualitatif (Tapan, 2005). Hiperglikemia kronis tersebut disertai dengan kelainan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein diakibatkan oleh defisiensi sekresi insulin, kerja insulin, maupun keduanya (WHO, 1999).

2.1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Klasifikasi diabetes melitus menurut *American Diabetes Association* 2010, dibagi dalam 4 jenis berdasarkan penyebabnya, yaitu: (Ndraha, 2014)

- a. Diabetes melitus tipe 1 atau *Insulin Dependent Diabetes Mellitus/IDDM*, terjadi oleh karena destruksi β pankreas karena sebab autoimun maupun idiopatik. Sebagian besar muncul pada usia anak/dewasa muda (< 25 tahun) dan gejala muncul secara mendadak, berat dan perjalanannya sangat progresif (Arisman, 2011).
- b. Diabetes melitus tipe 2 atau *Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus/NIDDM*, terjadi hiperinsulinemia dan resistensi insulin dimana kemampuan insulin mengalami penurunan untuk merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan untuk menghambat produksi glukosa oleh hati. Sebagian besar muncul setelah usia pertengahan (> 40 tahun), gejala muncul secara perlahan (kronis) dan progresif. Gejala yang muncul dapat

berupa koma hiperosmolar pada kasus-kasus berat, sedangkan ketoasidosis jarang muncul, kecuali pada kasus yang disertai stres (Arisman, 2011).

- c. Diabetes melitus tipe lain, terjadi karena penyebab lain, misalnya defek genetik fungsi sel β , endokrinopati, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, infeksi virus, karena obat atau zat kimia, iatrogenik, penyakit autoimun dan kelainan genetik lain yang berkaitan dengan DM.
- d. Diabetes melitus gestasional, terjadi selama masa kehamilan, dimana intoleransi glukosa pada pertama kali masa kehamilan, biasanya pada trimester kedua dan ketiga.

2.1.3 Etiologi dan Faktor Resiko Diabetes Melitus

Diabetes melitus tipe 2 terjadi ketika tubuh menjadi resisten terhadap insulin atau ketika pankreas berhenti memproduksi cukup insulin. Dan beberapa faktor utama dibawah ini akan meningkatkan resiko terjadinya DM tipe 2 (Khardori, 2015):

- Usia, resiko lebih tinggi pada usia lebih dari 45 tahun
- Obesitas, berat badan yang lebih besar dapat menyebabkan semakin resistennya insulin. Faktor ini juga terkait dengan faktor stres; dengan terlalu banyak makan terutama mengkonsumsi glukosa sederhana (glukosa, sukrosa, dan fruktosa), merokok, konsumsi alkohol yang berlebih, serta gangguan sistem saraf dan endokrin, seperti peningkatan kortisol dan kelainan sekresi hormon seks (Kaku, 2010)
- Riwayat keluarga diabetes tipe 2, pada tingkat pertama hubungan
- Ras, keturunan penduduk asli Amerika, Afrika-Amerika, Asia-Amerika
- Kurangnya aktivitas fisik

- Riwayat gula darah sebelumnya (kadar glukosa darah puasa/IFG dan kadar glukosa darah sewaktu/IGT)
- Hipertensi ($> 140/90$ mmHg) atau dislipidemia (kadar kolesterol HDL < 40 mg/dL atau trigliserida tingkat > 150 mg/dL)
- Riwayat diabetes gestasional

2.1.4 Patofisiologi Diabetes Melitus

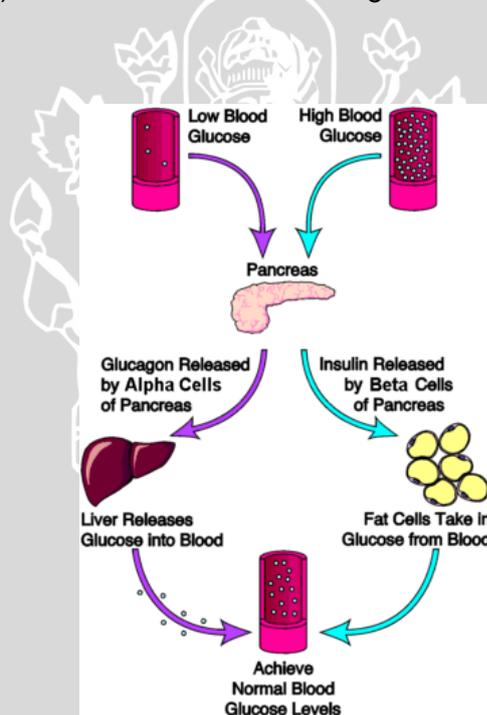
Diabetes melitus terjadi jika jumlah atau fungsi insulin mengalami defisiensi (kekurangan), dan hiperglikemia akan timbul. Kekurangan insulin secara absolut apabila pankreas tidak dapat menghasilkan insulin sama sekali ataupun dalam jumlah yang tidak cukup, seperti pada IDDM (DM tipe 1). Kekurangan insulin secara relatif apabila pankreas dapat menghasilkan insulin dalam jumlah yang normal/cukup, namun insulin yang dihasilkan tidak efektif, yaitu berkurangnya sekresi insulin pada rangsangan glukosa bersama bahan pensekresi insulin lain sehingga sel β pankreas akan mengalami desensitisasi terhadap adanya glukosa, hal ini seperti pada NIDDM (DM tipe 2) adanya resistensi pada insulin (Baradero *et al.*, 2009).

2.1.4.1 Regulasi Glukosa Darah

Glukosa digunakan oleh tubuh sebagai sumber energi utama. Glukosa akan diabsorpsi oleh saluran cerna dan ditranspor untuk selanjutnya disimpan dan dipakai oleh sel. Glukosa ditranspor di dalam darah, dimana kadarnya di dalam darah dipertahankan antara 4,5-5,5 mmol/L. Untuk mempertahankan kadar glukosa, terjadi proses pembentukan glukosa menjadi glikogen maupun penguraian glikogen menjadi glukosa (Swastika, 2013).

Produksi glukosa endogen di dalam hati ditingkatkan pada pasien dengan DM tipe 2 atau gangguan glukosa lainnya. Pada keadaan DM tipe 2, kadar

glukosa dalam darah lebih dari normal (normal berkisar antara 70-100 mg/dl) atau disebut dengan hiperglikemia. Normoglikemia dipertahankan oleh keseimbangan antara aksi insulin dan sekresi insulin. Sel β pankreas dapat beradaptasi terhadap perubahan aksi insulin. Ketika aksi insulin menurun, sistem di dalam tubuh akan mengkompensasi dengan meningkatkan fungsi sel β (peningkatan regulasi sekresi insulin). Di saat yang bersamaan, kadar glukosa darah akan meningkat secara perlahan. Jika peningkatan tersebut berlanjut dapat menyebabkan kerusakan karena toksisitas glukosa hingga disfungsi sel β (Stumvoll *et al.*, 2005). Berikut adalah skema regulasi kadar gula darah pada Gambar 2.1:



Gambar 2.1 Regulasi Kadar Glukosa Darah (Norman, 2015)

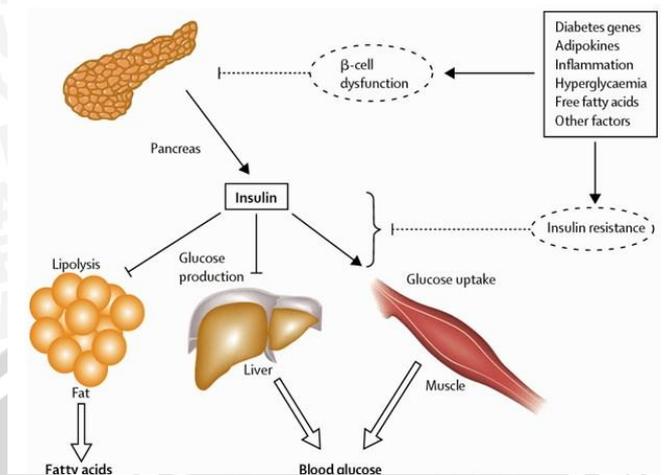
Regulasi glukosa darah merupakan aspek penting dari homeostasis. Penanganan glukosa secara tepat memiliki peran utama dalam pemanfaatan, pengisian ulang, dan distribusi seluruh bahan bakar metabolik. Beberapa hormon bekerja sama untuk menjaga kadar glukosa darah agar tetap stabil, hormon utamanya adalah insulin. Insulin merupakan bagian efektor dalam suatu jalur

umpan balik negatif yang menjaga kestabilan kadar glukosa. Ketika kadar glukosa darah meningkat, sel-sel β pankreas akan meningkatkan sintesis dan melepaskan insulin (Norman, 2015).

2.1.4.2 Resistensi Insulin

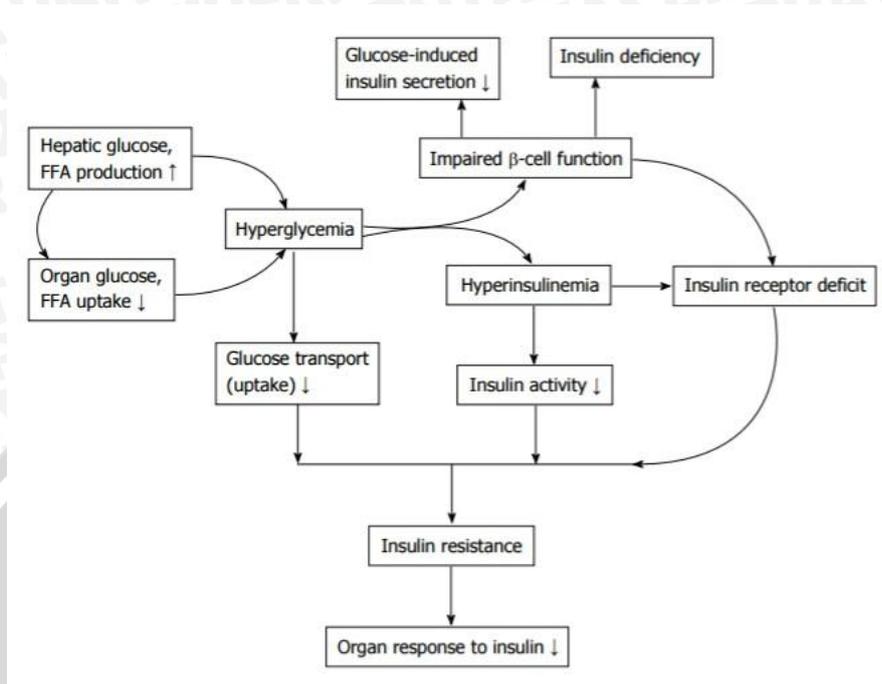
Berdasarkan patofisiologinya, DM tipe 2 disebabkan karena penurunan respon jaringan perifer terhadap insulin dimana peristiwa tersebut dinamakan resistensi insulin. Selain itu terjadi penurunan kemampuan (disfungsi) sel β pankreas untuk mensekresi insulin sebagai respon terhadap beban glukosa (Nugroho, 2006). Resistensi insulin pada DM tipe 2 merupakan kelainan yang bersifat genetik, dimana jaringan tubuh tidak memberikan respon yang seharusnya terhadap insulin yang ada. Resistensi insulin dikaitkan dengan (1) peningkatan pemecahan lemak (lipolisis), (2) peningkatan kadar asam lemak bebas/*free fatty acid* (FFA) dan sitokin proinflamasi dalam plasma yang merangsang glukoneogenesis sehingga produksi glukosa dalam keadaan basal oleh liver (HPG=*Hepatic Glucose Production*) meningkat (hiperglikemia), dan (3) penurunan transpor glukosa ke dalam sel otot akibat gangguan fosforilasi tirosin sehingga timbul gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa (Khardori, 2015; PERKENI, 2015).

Mekanisme terjadinya DM tipe 2 dapat dilihat pada Gambar 2.2 berikut:



Gambar 2.2 Patofisiologi Hiperglikemia dan Peningkatan Asam Lemak dalam Darah (Stumvoll *et al.*, 2005)

Menurut Renaldi (2009), gangguan seluler maupun molekuler yang bertanggung jawab terhadap mekanisme resistensi insulin, antara lain (1) disfungsi reseptor insulin, (2) reseptor yang menyimpang pada jalur sinyal, dan (3) abnormalitas transpor dan metabolisme glukosa. Insulin disekresi untuk mengurangi produksi glukosa oleh hati, meningkatkan *uptake*/ambilan glukosa oleh sel otot, serta menekan pelepasan asam lemak dari jaringan lemak. Peningkatan konsentrasi glukosa dan asam lemak di dalam darah akan memperburuk sekresi insulin dan resistensi insulin (Stumvoll *et al.*, 2005). Sel β akan merespon terhadap resistensi insulin dengan meningkatkan sekresi insulin sebagai proses kompensasi tubuh dalam mempertahankan homeostasis glukosa dan lipid (Prentki dan Nolan, 2006). Sehingga jika proses resistensi insulin terjadi terus menerus, maka kadar insulin di dalam darah juga akan meningkat (hiperinsulinemia). Mekanisme perkembangan resistensi insulin dan disfungsi sel β ada pada Gambar 2.3 berikut:



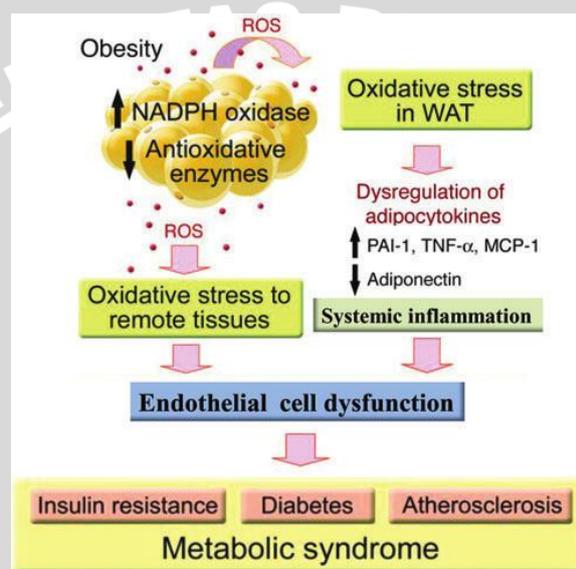
Gambar 2.3 Perkembangan Resistensi Insulin dan Disfungsi Sel β (Tangvarasittichai, 2015)

2.1.4.3 Stres Oksidatif pada Diabetes Melitus

ROS (*Reactive Oxygen Species*) adalah senyawa pengoksidasi turunan oksigen yang terdiri atas kelompok radikal bebas dan non-radikal. Radikal bebas merupakan sekelompok bahan kimia yang memiliki elektron tidak berpasangan maupun kehilangan elektron, sehingga bersifat reaktif dan mampu mengoksidasi molekul sekitarnya (lipid, protein, DNA, dan karbohidrat). Antioksidan diperlukan untuk menangkal radikal bebas. Kondisi dimana terdapat ketidakseimbangan antara radikal bebas dan jumlah antioksidan di dalam tubuh disebut stres oksidatif. Stres oksidatif menggambarkan kerusakan oksidatif dalam sel, jaringan, atau organ tubuh (Halliwell dan Whiteman, 2004; Halliwell dan Gutteridge, 2007).

Di dalam jaringan lemak putih/*white adipose tissue* (WAT), produksi ROS meningkat sejalan dengan terakumulasinya lemak di dalam adiposit (sel lemak) melalui aktivasi dari NADPH (*nicotamide adenine dinucleotide phosphate*) oksidase dan penurunan ekspresi dari enzim antioksidatif. Stres oksidatif di dalam

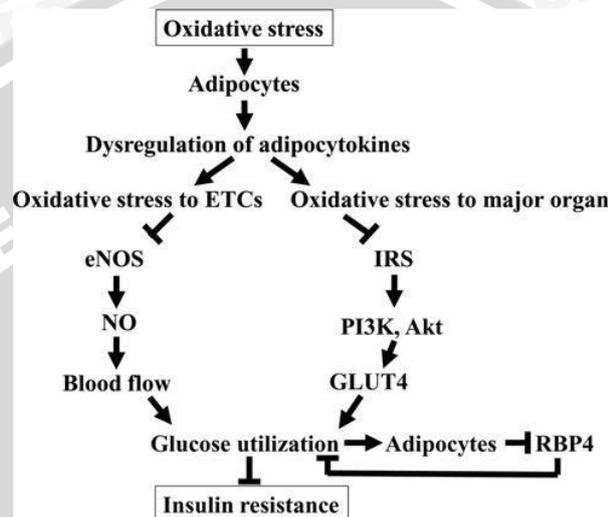
WAT menyebabkan disregulasi adipositokin. Disregulasi adipositokin menyebabkan stres oksidatif pada jaringan dan inflamasi sistemik yang berperan dalam disfungsi sel endotel. Disfungsi sel endotel merupakan patogenesis utama dari resistensi insulin, diabetes, dan aterosklerosis pada sindroma metabolik (MetS) (Otani, 2011). Mekanisme stres oksidatif menginduksi sindroma metabolik dapat dilihat pada Gambar 2.4 berikut:



Gambar 2.4 Mekanisme Stres Oksidatif Menginduksi Sindroma Metabolik
(Otani, 2011)

Stres oksidatif pada sel endotel akan menghambat *coupling* dari *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) dan mengurangi bioavailabilitas *nitric oxide* (NO) yang merusak aliran darah di jaringan aktif secara metabolik, yang mengarah pada gangguan penggunaan glukosa. Stres oksidatif pada hati dan otot terjadi peningkatan fosforilasi serine, degradasi dari *insulin receptor substrate* (IRS), serta mengganggu jalur sinyal pengambilan glukosa oleh *glucose transporter-4* (GLUT4) melalui jalur sinyal IRS1 dan *phosphatidylinositol 3-kinase*(PI3k)/Akt. Gangguan pada pengambilan/*uptake* glukosa oleh adiposit melalui GLUT4 menyebabkan sekresi *retinol-binding protein 4* (RBP4) yang akan

membatasi pengambilan glukosa di otot skeletal dan meningkatkan pengeluaran glukosa oleh hati, sehingga mengurangi penggunaan glukosa dan memberikan kontribusi untuk resistensi insulin (Otani, 2011). Peran stres oksidatif terhadap adiposit pada resistensi insulin dapat dilihat dari Gambar 2.5 berikut:



Gambar 2.5 Peran Stres Sksidatif terhadap Adiposit pada Resistensi Insulin (Otani, 2011)

Pada diabetes melalui hiperglikemia terdapat beberapa jalur terjadinya stres oksidatif yang dapat meningkatkan keparahan kejadian diabetes hingga komplikasinya, yaitu sebagai berikut:

a. Glikasi protein nonenzimatik (*Advanced Glycation End Products=AGEs*)

Pada hiperglikemia, glukosa, glukosa-6-fosfat, dan fruktosa akan meningkat melalui proses glikolisis dan jalur poliol. Glikasi merupakan reaksi pengikatan aldehid (glukosa dalam rantai lurus) pada protein. Reaksi nonenzimatik glukosa darah dan protein akan berlanjut sebagai reaksi *browning* dan oksidasi yang menyebabkan akumulasi modifikasi kimia protein jaringan, yang disebut reaksi Mailliard. Pada tahap akhir dari reaksi tersebut akan terbentuk AGEs yang merupakan produk penanda modifikasi protein akibat reaksi gula pereduksi terhadap asam amino. Akumulasi AGEs



di jaringan merupakan sumber utama terbentuknya radikal bebas sehingga mampu meningkatkan stres oksidatif (Setiawan dan Suhartono, 2005).

b. Jalur poliol sorbitol (aldose reduktase)

Sebagian besar glukosa mengalami proses fosforilasi menjadi glukosa-6-fosfat pada normoglikemia, sedangkan sebagian kecil yang tidak mengalami fosforilasi akan memasuki jalur poliol. Pada jalur ini glukosa akan diubah menjadi sorbitol dengan bantuan enzim aldose reduktase. Dalam keadaan hiperglikemia, kadar sorbitol di dalam darah meningkat dimana normalnya rendah. Sorbitol akan diubah menjadi fruktosa. Degradasi sorbitol berjalan lambat menyebabkan sorbitol menumpuk dalam sel, sehingga menyebabkan peningkatan tekanan osmotik dan selanjutnya akan merusak sel, serta terjadi penurunan kadar NADPH dan glutathion (Setiawan dan Suhartono, 2005).

c. Jakur Heksosamin

Produksi heksosamin yang berlebihan menyebabkan kerusakan sinyal insulin pada sekresi insulin karena rangsangan glukosa (Ceriello dan Testa, 2009).

d. Jalur protein kinase C (PKC)

Pada jalur protein kinase C (PKC), ketika hiperglikemia berat dalam sel akan meningkatkan sintesis molekul diasil gliserol yang akan mengaktifasi PKC. Aktivasinya dapat memberikan efek pada oklusi pembuluh darah dan ekspresi gen proinflamasi. Beberapa isoform PKC secara kronik diaktifkan pada manusia dan hewan pengerat dengan resistensi insulin. Kinase ini dapat mengkatalis serine atau threonine fosforilasi reseptor insulin atau substratnya. Penghambatan farmakologis aktivitas PKC atau penurunan

ekspresi PKC meningkatkan sensitivitas insulin dan aktivitas tirosin kinase reseptor insulin (Setiawan dan Suhartono, 2005; Pessin dan Saltiel, 2000).

e. Autooksidasi glukosa

Jalur ini menyebabkan stres oksidatif melalui hasilnya yang merupakan senyawa oksigen reaktif, seperti hidrogen peroksida dan radikal superoksida. Hal tersebut juga terkait dalam pembentukan protein glikasi dalam plasma penderita DM. Hal tersebut akan berdampak pada penurunan kadar NO dan merusak protein sel (Setiawan dan Suhartono, 2005; Ceriello dan Testa, 2009).

2.1.5 Diagnosis Diabetes Melitus

Pemeriksaan kadar glukosa darah merupakan dasar penegakkan diagnosis DM. Pemeriksaan glukosa darah yang disarankan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan darah plasma vena dengan menggunakan bahan darah utuh (*whole blood*). Untuk tujuan pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Keluhan yang terdapat pada kondisi DM terbagi dalam 2, yaitu (1) keluhan klasik, seperti poliuria, polifagia, dan penurunan berat badan; (2) dan keluhan lain, seperti lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi serta pruritus vulva. Pada pemeriksaan laboratorium dapat diperiksa glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl, atau glukosa plasma 2 jam ≥ 200 mg/dl, atau glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl selama tes oral toleransi glukosa (PERKENI, 2015; Stumvoll, 2005).

2.1.6 Penatalaksanaan Diabetes Melitus

a. Edukasi

Upaya edukasi dilakukan secara komprehensif dan meningkatkan motivasi pasien untuk memiliki perilaku hidup sehat. Edukasi berupa pemantauan glukosa mandiri, perawatan kaki, ketaatan penggunaan obat-obatan, berhenti merokok, meningkatkan aktivitas fisik, dan mengurangi asupan kalori dan diet tinggi lemak (PERKENI, 2015; Piette, 2003).

b. Terapi Nutrisi Medis (TNM)

Prinsip pengaturan makan yaitu makanan yang seimbang, sesuai dengan kebutuhan kalori masing-masing individu. Komposisi makanan yang dianjurkan terdiri dari karbohidrat 45%-65% terutama dengan serat tinggi, lemak 20%-25% kebutuhan kalori, protein 10%-20% total asupan energi (PERKENI, 2015).

c. Latihan Jasmani

Waktu yang disarankan adalah secara teratur 3-5 kali seminggu, masing-masing selama kurang lebih 30-45 menit, dengan total 150 menit per minggu. Latihan lebih baik yang bersifat aerobik seperti jalan cepat, jogging, bersepeda santai dan berenang (PERKENI, 2015).

d. Terapi Farmakologis

Terapi ini diberikan kepada pasien bersamaan dengan edukasi terhadap pasien, pengaturan makan dan latihan jasmani. Terapi farmakologis terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan (PERKENI, 2015)

- Obat Antihiperqlikemia oral: pemicu sekresi insulin (sulfonilurea, glinid); peningkat sensitivitas insulin (metformin, tiazolidindion (TZD)); penghambat absorpsi glukosa di saluran pencernaan (acarbose)

- Obat Antihiperqlikemik suntik : Insulin, agonis GLP1/Incretin Mimetic
- Terapi Kombinasi

2.1.7 Komplikasi Diabetes Melitus

Diabetes yang tidak diterapi dengan tepat dapat memperburuk kejadiannya hingga menimbulkan komplikasi. Beberapa komplikasinya adalah sebagai berikut (PERKENI, 2015):

- a. Komplikasi akut : krisis hiperglikemia meliputi ketoasidosis diabetik (KAD) dan status hiperglikemi hiperosmolar (SHH); hipoglikemia
- b. Komplikasi menahun : makroangiopati meliputi penyakit jantung koroner (PJK), stroke iskemik; mikroangiopati meliputi retinopati diabetik, nefropati diabetik, neuropati

2.2 Insulin

Insulin memegang peranan penting dalam proses metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Insulin merupakan hormon anabolik utama yang meningkatkan cadangan energi. Pada semua sel, insulin meningkatkan kerja enzim yang mengubah glukosa menjadi bentuk cadangan energi yang lebih stabil yaitu glikogen (Erwin, 2013).

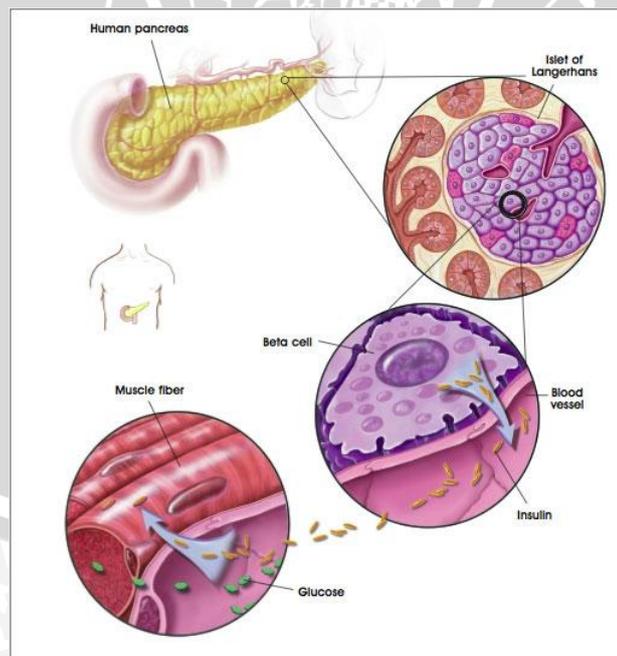
2.2.1 Struktur dan Bentuk Insulin

Struktur hormon insulin adalah protein yang terdiri dari 2 rantai polipeptida A (dengan asam amino 21 residu) dan B (dengan 30 residu asam amino). Rantai A dan B dihubungkan oleh jembatan disulfida. Selain rantai A berisi intra-rantai jembatan disulfida menghubungkan residu 6 dan 11. Rantai C menghubungkan rantai A dan rantai B, dimana dibebaskan bersama dengan insulin setelah rincian proinsulin (Joshi *et al.*, 2007).

2.2.2 Mekanisme Kerja Insulin di Dalam Tubuh

2.2.2.1 Sintesis dan Pelepasan Insulin

Pankreas terletak di region abdomen, berdekatan dengan duodenum (bagian pertama dari usus kecil). Pankreas endokrin terdiri dari kelompok mikroskopis kelenjar kecil, atau pulau Langerhans yang merupakan unit fungsional dari pankreas endokrin. Sel A (atau α) mensekresikan glukagon, dan sel B (atau β) mensekresikan insulin ke dalam vena porta hepatis melalui vena pankreatika. Pulau Langerhans mengelilingi sel β yang mensintesis dan mensekresi insulin. Oleh karena letak sel-sel β yang berdekatan dengan pembuluh darah, sehingga dapat dengan mudah menanggapi perubahan konsentrasi glukosa darah dengan mengatur produksi insulin (NIH, 2001; Marks, 2000). Struktur pankreas dan sintesis insulin dapat dilihat pada Gambar 2.6 berikut:



Gambar 2.6 Struktur di dalam Pankreas (NIH, 2001)

Insulin disintesis oleh sel β pankreas dalam bentuk preproinsulin yang merupakan prekursor utama. Dalam satu menit setelah sintesis, preproinsulin dikeluarkan ke ruang sisternal dari retikulum endoplasma kasar (RER) dimana diubah menjadi proinsulin oleh enzim proteolitik. Proinsulin mengalami pelipatan guna membentuk konformasi yang sesuai dan terbentuk ikatan disulfida antar residu sistein. Proinsulin dengan rantai C (yang menghubungkan rantai A dan B) kemudian dibawa oleh mikrovesikel ke aparatus Golgi. Proinsulin dilepaskan di dalam vesikel, dimana suatu protease mengeluarkan peptide-C dan beberapa residu asam amino, serta menghasilkan insulin aktif (Joshi *et al.*, 2007; Marks, 2000). Granula menyimpan insulin sebagai kristal yang mengandung zink dan insulin (Neal, 2006).

Glukosa merupakan suatu rangsangan paling kuat dalam pelepasan insulin dari sel-sel β pulau Langerhans. Terdapat sekresi basal yang berkelanjutan dengan lonjakan pada saat makan. Sel-sel β memiliki kanal K^+ yang diatur oleh adenosine trifosfat (ATP) intraselular (kanal K_{ATP}). Saat glukosa darah meningkat dan merangsang sel-sel β , menyebabkan eksositosis vesikel penyimpanan insulin, suatu proses yang bergantung pada ion K^+ , ATP, dan ion Ca^{2+} . Metabolismenya menyebabkan peningkatan ATP intraselular yang menutup kanal K_{ATP} . Terjadinya pelepasan insulin melalui suatu mobilisasi Ca^+ intrasel dicetuskan oleh fosforilasi glukosa di dalam sel β dan metabolisme selanjutnya (Marks, 2000; Neal, 2006).

Pelepasan insulin terjadi dalam beberapa menit setelah pankreas terpapar oleh kadar glukosa darah yang tinggi. Ambang pelepasan insulin adalah 80 mg glukosa/dL (Neal, 2006). Seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya bahwa hormon insulin sebagai faktor penting dalam regulasi homeostasis

glukosa darah, maka pemeriksaan insulin dapat membantu dalam identifikasi glukosa darah. Kadar insulin normal dapat dilihat pada Tabel 2.1 berikut:

Tabel 2.1 Referensi Rentang Kadar Insulin (Buppajarntham, 2014)

	Kadar Insulin	Kadar Insulin (dalam unit SI)
Puasa	< 25 mIU/L	< 174 pmol/L
30 menit setelah pemberian glukosa	30-230 mIU/L	208-1597 pmol/L
1 jam setelah pemberian glukosa	18-276 mIU/L	125-1917 pmol/L
2 jam setelah pemberian glukosa	16-166 mIU/L	111-1153 pmol/L
≥ 3 jam setelah pemberian glukosa	< 25 mIU/L	< 174 pmol/L
Unit SI : unit konvensional x 6,945		

Sekresi insulin di dalam tubuh dibagi menjadi 2 tahap/fase. Tahap awal terjadi pada 3-10 menit pertama setelah makan. Insulin yang disekresi adalah insulin yang disimpan dalam sel β (siapa pakai). Peningkatan glukosa akan meningkatkan sekresi insulin guna mencegah kenaikan kadar gula darah. Tahap akhir dimulai 20 menit setelah stimulasi glukosa. Kenaikan kadar gula darah akan merangsang tahap ini untuk produksi glukosa (Merentek, 2006).

Peningkatan kadar insulin dalam darah (hiperinsulinemia) merupakan salah satu patofisiologi terjadinya DM tipe 2. Pada DM tipe 2 fase 1, hiperinsulinemia diakibatkan oleh peningkatan resistensi insulin, yaitu mekanisme kompensasi sel β melalui hipersekresi insulin. Tahap ini tidak dapat menurunkan glukosa darah sehingga merangsang fase 2 untuk menghasilkan insulin lebih banyak. Fase 2 mengindikasikan tanda awal dari dekompensasi. Hal

tersebut dikarenakan kelelahan dari sel β akibat peningkatan glukosa darah, sehingga terjadi gangguan akut respon insulin terhadap glukosa (Tripathy *et al.*, 2012). Selain pada DM tipe 2, hiperinsulinemia ini juga ada pada kondisi dengan peningkatan resistensi insulin, seperti obesitas, akromegali, pemberian steroid, *cushing syndrome*, mutasi reseptor insulin; pada kondisi peningkatan sekresi insulin, seperti insulinoma dan pemberian *insulin secretagogues* (hormon atau agen lain yang membantu sekresi insulin); dan pada kondisi penurunan ekskresi insulin, seperti penyakit hati berat dan gagal jantung berat. Penurunan kadar insulin ada pada kondisi seperti DM tipe 1, *hypopituitarism*, penyakit pankreas seperti pankreatitis kronik dan kanker pankreas (Buppajarntham, 2014; AACC, 2015; Merentek, 2006).

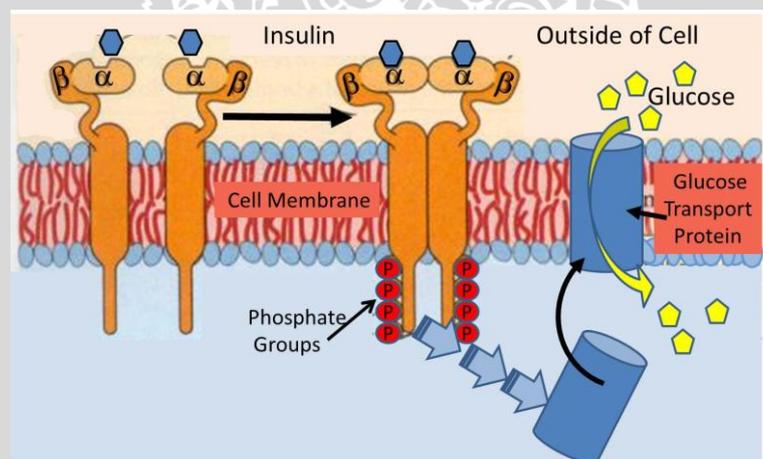
2.2.2.2 Reseptor Insulin

Reseptor insulin tertanam dalam membran sel otot, sel-sel lemak dan beberapa jenis sel lain. Hal tersebut berfungsi untuk memfasilitasi penyerapan glukosa dari aliran darah melalui protein transpor glukosa khusus yang ada di dalam sel dalam bentuk tidak aktif (LaMorte, 2014).

Reseptor insulin berupa glikoprotein pembentuk membrane yang terdiri dari dua subunit α dan dua subunit β yang terikat secara kovalen oleh ikatan disulfida. Rantai α sepenuhnya ekstraseluler, sementara rantai β terkait menembus membran plasma. Reseptor insulin adalah kinase tirosin, di mana berfungsi sebagai enzim yang mentransfer gugus fosfat dari ATP ke tirosin residu pada protein sasaran intraseluler. Kemudian terjadi pengikatan insulin dengan subunit α menyebabkan subunit β untuk memfosforilasi sendiri (autofosforilasi) sehingga mengaktifkan aktivitas katalitik dari reseptor. Setelah insulin terikat

pada subunit α , kompleks insulin-reseptor memasuki sel, dimana insulin dihancurkan oleh enzim lisosom.

Internalisasi dari kompleks reseptor insulin mendasari *down-regulation* reseptor yang dihasilkan oleh kadar insulin pada reseptor mengaktivasi aktivitas tirosin kinase subunit β dan memulai suatu rantai kompleks reaksi-reaksi yang menyebabkan respon biologis insulin. Beberapa protein intraseluler telah diidentifikasi sebagai substrat fosforilasi untuk reseptor insulin yaitu insulin substrat reseptor 1 (IRS1). Ketika IRS1 diaktifkan oleh fosforilasi, IRS1 berfungsi sebagai pusat pemberhentian untuk perekrutan dan aktivasi enzim lain yang pada akhirnya memediasi efek insulin (Bowen, 2009; Neal, 2006). Struktur reseptor insulin ada pada Gambar 2.7 berikut:



Gambar 2.7 Reseptor Insulin (LaMorte, 2014)

Efek insulin terhadap metabolisme karbohidrat bergantung pada target jaringan, diantaranya adalah insulin memfasilitasi masuknya glukosa ke dalam otot, jaringan lemak, dan lainnya. Dalam sel-sel otot, transporter glukosa disebut "GLUT4". GLUT4 didaur ulang antara membran plasma dan vesikel penyimpanan intraseluler. Ketika molekul insulin berikatan dengan subunit α reseptor, hal ini memicu reaksi berantai dalam sitosol (interior sel) yang

mengaktifkan GLUT4 dan menyebabkannya translokasi dan dimasukkan ke dalam membran sel (LaMorte, 2014; Bowen, 2009). Selain itu insulin juga menstimulasi hati dalam menyimpan glukosa dalam bentuk glikogen. Insulin mengaktifasi enzim heksokinase, yang memfosforilasi glukosa, dan menjebaknya di dalam sel. Disamping itu insulin juga mengaktifasi enzim fosfofruktokinase dan glikogen sintase. Ketika konsentrasi insulin di dalam plasma rendah, sintesis glikogen di dalam hati dikurangi dan enzim yang berperan dalam menghancurkan glikogen diaktifkan (Bowen, 2009).

Efek lain insulin ada pada metabolisme lemak, yaitu dengan membantu sintesis asam lemak di hati. Ketika hati jenuh dengan glikogen, glukosa yang diambil oleh hepatosit akan didorong ke jalur sintesis asam lemak, dimana dikeluarkan dari hati sebagai lipoprotein. Lipoprotein akan terpecah di dalam sirkulasi darah dan menyediakan kebutuhan asam lemak bebas bagi jaringan lainnya, termasuk sel lemak/adiposity yang akan digunakannya dalam sintesis trigliserida (TG). Efek insulin juga dapat menghambat perombakan lemak di dalam jaringan lemak dengan menghambat lipase intraselular yang menghidrolisa TG untuk melepaskan asam lemak (Bowen, 2009).

2.2.2.3 Sensitivitas Insulin

Terjadinya DM tipe 2 didasari oleh resistensi insulin, yaitu ketidakmampuan insulin untuk menghasilkan fungsi biologis secara normal (menurunnya sensitivitas insulin). Hal tersebut ditandai dengan peningkatan kadar insulin puasa dalam darah yang kemudian akan meningkatkan kadar glukosa darah (Pateda dan Tirtamulia, 2011). Sensitivitas insulin merupakan inversi dari resistensi insulin, sebagaimana dengan rendahnya sensitivitas insulin pada individu dapat dikatakan sebagai resistensi insulin. Yang dimaksud dengan

sensitivitas insulin adalah kemampuan tubuh dalam merespon insulin guna mengolah glukosa sehingga dapat diserap oleh sel-sel tubuh.

Sensitivitas insulin bisa berbeda-beda pada setiap individu, hal ini dapat ditentukan dengan rumus yang telah ada. Pada penelitian yang telah dilakukan sebelumnya oleh Katz A, *et al.* (2000), ditemukan rumus QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*) sebagai berikut :

$$\frac{1}{\log\left(\text{insulin puasa } \frac{\mu\text{U}}{\text{mL}}\right) + \log\left(\text{glukosa puasa } \frac{\text{mg}}{\text{dL}}\right)}$$

Index tersebut memiliki korelasi yang baik dengan studi tentang pengikat glukosa ($r=0,78$), serta dapat digunakan untuk mengukur sensitivitas insulin (SI).

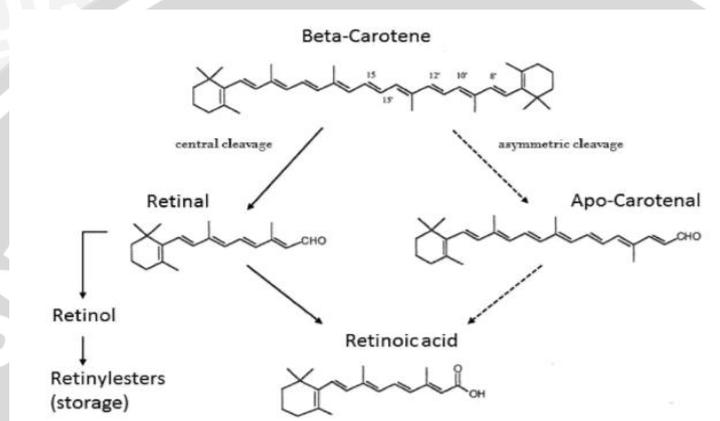
2.3 Vitamin A

Vitamin A adalah vitamin yang larut dalam lemak, dimana mempunyai karakteristik umum, yaitu (1) tidak diserap dengan tepat ketika tidak cukup lemak yang tersedia dalam diet, (2) intake yang melebihi dari kebutuhan sehari-hari menyebabkan penyimpanan dalam tubuh berlawanan dengan ekskresi dalam urin, (3) sejumlah kecil diekskresikan dalam empedu, (4) gejala defisiensi umumnya berkembang lambat, (5) memiliki prekursor atau pro-vitamin, serta (6) beberapa bersifat toksik pada tingkat yang relatif rendah (Wardlaw *et al.*, 2004). Vitamin A (retinol) merupakan nutrisi penting yang dibutuhkan dalam jumlah kecil oleh manusia untuk fungsi normal dari sistem visual, pertumbuhan dan perkembangan, pemeliharaan integritas epitel sel, fungsi kekebalan tubuh, serta reproduksi (Bowen, 1999).

2.3.1 Struktur dan Bentuk Vitamin A

Secara umum, vitamin A atau dikenal sebagai retinoid ada dalam makanan yang terbagi dalam dua kategori berdasarkan sumbernya, yaitu

preformed retinoid yang berasal dari hewani seperti ikan dan daging (terdiri dari retinol, retinaldehida, dan asam retinoat), dan provitamin A karotenoid yang berasal dari nabati seperti buah dan sayuran (terdiri dari β -karoten, α -karoten, β -cryptoxanthin) (Wardlaw *et al.*, 2004; Murray *et al.*, 2006; NIH, 2016). Struktur dari macam vitamin A dapat dilihat pada Gambar 2.8 berikut :



Gambar 2.8 Struktur Vitamin A (Preedy, 2012)

2.3.2 Metabolisme Vitamin A di Dalam Tubuh

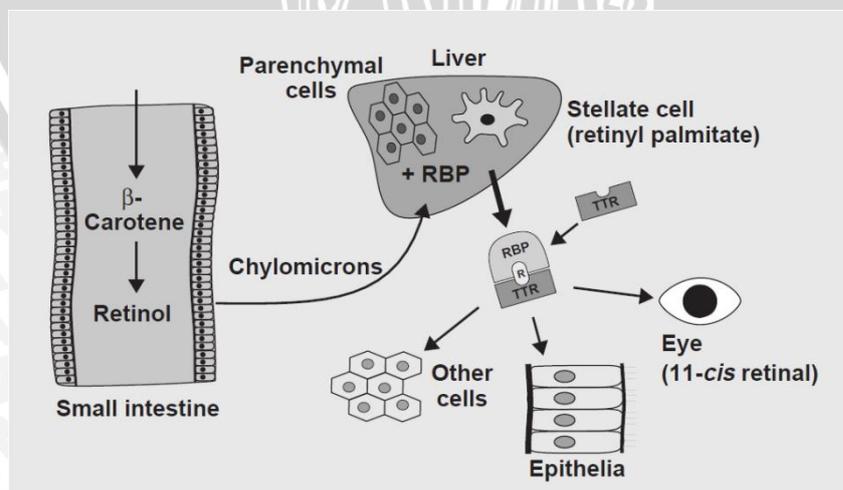
2.3.2.1 Sintesis dan Pelepasan Vitamin A

Baik provitamin A dan preformed retinoid harus dimetabolisme secara intraselular ke dalam retinal dan asam retinoid, bentuk aktif vitamin A, untuk membantu fungsi biologis vitamin. Berbagai bentuk vitamin A yang dilarutkan ke dalam misel pada lumen usus dan diserap oleh sel-sel mukosa duodenum. Sebagian besar vitamin A dalam tubuh disimpan di dalam hati dalam bentuk retinil ester. Retinol merupakan bentuk alkohol dan bentuk aktif dari vitamin A, retinol juga sebagai bentuk transport primer dari vitamin A. Karoten ketika masuk ke dalam tubuh akan dihidrolisa ke dalam retinal yang kemudian akan dikonversi menjadi retinol di dalam enterosit (NIH, 2016; Roi, 2013; Ramos *et al.*, 2015).

Vitamin A (retinol) di dalam sel dioksidasi pertama kali oleh enzim *alcohol dehydrogenase* ke dalam bentuk retinal (*retinaldehyde*), kemudian dikonversi

oleh enzim *retinaldehyde dehydrogenase* ke dalam bentuk asam retinoid (*retinoic acid/RA*). Oleh karena tingginya ekspresi dari *alcohol dehydrogenase*, tikus yang kurus menghasilkan jumlah retinaldehid yang lebih besar dari tikus obesitas. Retinal memiliki fungsi penting dalam siklus visual, dimana RA terlibat dalam mengendalikan ekspresi gen dengan mengikat dan mengendalikan *nuclear hormon receptor*, yaitu *retinoid acid receptor* (RAR) dan *retinoid X receptor* (RXR) yang mana dapat berikatan dengan *nuclear hormon receptor* lainnya terutama *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR γ).

Vitamin A dilepaskan dari protein dalam abdomen dan diserap oleh sel-sel usus kecil. Setelah penyerapan, retinol dikemas dengan lipid lainnya (kilomikron) dan memasuki sistem getah bening dan masuk ke darah untuk disirkulasi. Setelah itu vitamin A dibawa ke hati, di mana penyimpanan terjadi sebagai retinil ester terutama di sel khusus yang disebut sel stellata. Untuk transportasi ke bagian lain dari tubuh, retinol melekat dengan protein pengikat retinol (RBP), dan protein yang disebut *transthyretin* (TTR). Pada membran sel, retinol diambil oleh reseptor (RBP reseptor) (Wardlaw *et al.*, 2004; McLaren and Frigg, 2001). Gambaran fisiologi vitamin A ada pada Gambar 2.9 berikut:



Gambar 2.9 Fisiologi Vitamin A (McLaren and Frigg, 2001)

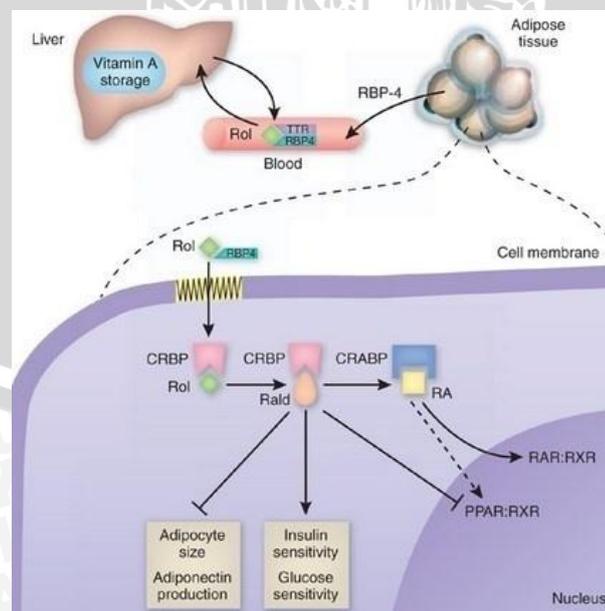
2.3.2.2 Transpor dan Reseptor Vitamin A

Ketika disimpan di dalam hati, kadar retinoid di dalam tubuh akan dipertahankan oleh mekanisme homeostasis, dimana tubuh akan membiarkan jumlah retinoid yang cukup beredar dalam sirkulasi darah, sedangkan kelebihan akan disimpan dalam lemak atau menarik kembali sebagai retinol untuk mempertahankan keseimbangan yang dibutuhkan. Kadar retinol dapat diukur melalui plasma, dengan begitu dapat digunakan dalam menentukan ketidakcukupan vitamin A dalam tubuh. Pada beberapa orang batas konsentrasi retinol plasma adalah 0,7-1,05 $\mu\text{mol/L}$. Jika konsentrasi plasma retinol $< 0,7 \mu\text{mol/L}$ (atau 20 mcg/dL) menandakan ketidakcukupan vitamin A (NIH, 2016; Zempleni J. *et al.*, 2014). Ketika retinol di dalam darah tinggi, tubuh akan melakukan esterifikasi, yaitu pembentukan ester, dan menyimpan beberapa retinol yang berlebih. Namun, ketika kadar retinol di dalam darah rendah, tubuh akan mensintesis *retinol-binding protein* (RBP) yang akan membawa retinol ke target tujuan (Roi, 2013).

Protein transport spesifik, *retinol-binding protein* (RBP, nama gen RBP4) merupakan transport terbesar vitamin A di dalam plasma, dengan ukuran 21 kDa protein rantai tunggal polipeptida. RBP sebagian besar disintesis oleh hepatosit, selain di ginjal, jaringan lemak, jaringan lakrimal, dan lainnya yang mengandung mRNA untuk RBP. Dalam keadaan kekurangan vitamin A, transportasi RBP akan terganggu dan apo-RBP akan terakumulasi di retikulum endoplasma (RE) (Zempleni J. *et al.*, 2014; Blomhoff, 1994). Apo-RBP pertama disintesis di retikulum endoplasma (RE) hepatosit, kemudian ditranpor ke aparatus Golgi, dimana apo-RBP membentuk holo-RBP. Holo-RBP akan membentuk kombinasi complex, di sel maupun plasma, dengan co-transporter protein *transthyretin* (TTR)

yang berukuran 55 kDa homotetramer. Dengan kombinasi complex tersebut dapat memperpanjang half-life dari retinol dan RBP di dalam plasma. Retinol, retinal, dan asam retinoid (RA) membentuk ikatan spesifik di dalam sel, yaitu dengan RBP yang berfungsi sebagai: (1) membatasi "bentuk bebas" dari molekul-molekul tersebut, yang dapat mengakibatkan kerusakan membran dan manifestasi dari toksisitas; (2) memberikan kelarutan air pada retinoid yang tidak larut dalam air; dan (3) sebagai pendamping yang mengawal retinoid untuk enzim tertentu yang mengkatalisis metabolisme mereka.

Bentuk RBP di dalam sel disebut *cellular retinoid-binding protein (CRBP)*, dimana setiap CRBP mengikat molekul tunggal dari retinoid yang berorientasi dalam pengikatan protein dan kelompok fungsional retinoid. RBP ini sebagian besar selektif untuk mengikat retinoid *all-trans*, dan memiliki karakteristik penting dalam menentukan retinoid mana yang tertahan maupun yang tersedia untuk melakukan metabolisme (Zempleni J. *et al.*, 2014). Mekanisme intraseluler RBP ada pada Gambar 2.10 berikut:



Gambar 2.10 Transpor Intraseluler RBP (Desvergne, 2007)

Seperti yang dijelaskan sebelumnya, bahwa sebagian besar vitamin A dalam tubuh disimpan di dalam hati, kemudian vitamin A diangkut di dalam darah sebagai kompleks dengan *transthyretin* (TTR) dan *retinol-binding protein* (RBP), seperti RBP4, yang disekresikan oleh jaringan lemak. Retinol ditranspor ke jaringan lemak, paru-paru dan ginjal dengan proses *receptor-mediated*. Penyerapan vitamin A ke sel target dimediasi oleh reseptor STRA6 pada permukaan sel target dengan mengikat kompleks RBP-TTR dengan afinitas tinggi. Asam retinoid (RA) sebagai sinyal retinoid utama dalam tubuh, sehingga mengatur ekspresi gen dengan jalur reseptor nuklir RAR (*Retinoic Acid Receptor*). Retinaldehid bekerja pada regulasi metabolisme, sebagian melalui penghambatan PPAR. CRBP dan CRABP tidak hanya sebagai operator pasif melainkan berkontribusi dalam regulasi jaringan secara keseluruhan (Desvergne, 2007; Khalil, 2015).

RBP yang berperan sebagai transport retinol memiliki efek yang cukup penting dalam sensitivitas insulin, yaitu berperan sebagai adipokin. Adipokin atau adipositokin merupakan substansi bioaktif yang dihasilkan oleh jaringan adiposa (lemak) melalui fungsi endokrin. Adipokin banyak diproduksi oleh jaringan adiposa putih serta berperan dalam homeostasis proses fisiologis. Menurut Yang *et al.* (2005) RBP4 meningkat pada resistensi insulin spesifik adiposa GLUT4 pada tikus dan manusia dengan obesitas dan DM tipe 2. Meningkatnya sensitivitas insulin dengan intervensi seperti olahraga, pelatihan, modifikasi gaya hidup, atau dengan operasi *gastric banding* dapat menurunkan serum RBP4 pada manusia.

2.3.3 Vitamin A sebagai Antioksidan

Tubuh memiliki sistem pertahanan dalam melawan radikal bebas atau oksidan sehingga dapat membatasi kerusakan sel-sel tubuh yang disebabkan oleh adanya radikal bebas. Produksi radikal bebas yang melebihi sistem pertahanan tubuh yang diberikan dapat menyebabkan kondisi stres oksidatif. Oleh karena itu, dengan adanya sistem pertahanan (antioksidan) dari luar seperti bentuk mikronutrien, seperti β -karoten, vitamin C, dan vitamin E menjadi penting dalam membantu melawan radikal bebas yang berlebih dalam tubuh. Antioksidan tersebut bekerja melalui beberapa cara, seperti kontak langsung dengan radikal bebas, mencegah pembentukan senyawa oksigen reaktif, atau mengubah senyawa yang reaktif menjadi kurang reaktif (Agarwal et al., 2005; Winarsi, 2007; Hariyatmi, 2004).

Antioksidan merupakan molekul yang dapat berinteraksi dengan radikal bebas dan memutus rantai reaksi sebelum terjadi kerusakan vital. β -karoten akan diubah menjadi vitamin A (retinol) ketika masuk ke dalam tubuh. Namun jika vitamin A dikonsumsi secara berlebihan, maka vitamin A tidak memiliki sifat sebagai antioksidan bahkan cukup toksik/beracun (Waly dan Guizani, 2016).

Berdasarkan beberapa observasi dari eksperimental data yang dilakukan sebelumnya, β -karoten dianggap sebagai antioksidan walaupun belum dianggap sebagai antioksidan bermakna (Preedy, 2012). Pada penelitian dengan menggunakan dosis perlakuan yang 3x lebih besar dari kontrol (900 mg/kgBB > 300 mg/kgBB) dimana hipervitaminosis A menyebabkan penurunan sintesis RBP dan sekresi RBP di liver (Tsin *et al.*, 1993). Menurut Kartha dan Krishnamurthy (1977) pemberian 100.000 IU (30 mg) vitamin A serta Pokrovsky *et al.* (1974) pemberian 250.000 IU (75 mg) vitamin A pada hari alternatif selama lima hari

pada tikus menghasilkan penurunan pada in vitro peroksidasi lipid pada jaringan. Vitamin A dengan dosis tinggi dapat meningkatkan potensi antioksidan dari jaringan, dan retinol dianggap sebagai antioksidan potensial yang mirip dengan tokoferol (vitamin E) pada nutrisi hewan, namun vitamin A dalam bentuk retinol memiliki ambang batas di dalam tubuh dimana jika dikonsumsi secara berlebihan dapat menyebabkan hipervitaminosis bahkan hingga toksik, sehingga efek vitamin A tidak dapat tercapai.

2.4 Pengaruh Vitamin A terhadap Sensitivitas Insulin pada Diabetes Melitus Tipe 2

Di usus kecil, vitamin A (retinol) diserap, disimpan di hati dan disekresikan ke dalam sirkulasi diikat oleh serum *retinol-binding protein* (RBP4). Konsentrasi RBP4 yang lebih tinggi dalam plasma memprediksi kejadian diabetes. Pada beberapa penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi di dalam plasma menurun pada vitamin A (retinol), dan protein pembawanya (RBP dan TTR). Hal tersebut terjadi pada DM tipe 1, namun tidak pada DM tipe 2. Selain itu, tikus yang dibuat diabetes dengan menginduksi streptozotocin (STZ) juga memiliki konsentrasi retinol yang rendah di dalam plasma (Basu and Basualdo, 1977).

Retinoid memiliki fungsi penting yaitu sebagai antioksidan, yang mana membantu mempertahankan homeostasis organisme ketika mengalami beberapa bentuk stres. Antioksidan potensial yang ada dalam vitamin A dapat meredam stres oksidatif, mengingat DM 2 dapat menyebabkan hiperglikemi yang terlibat dalam proses pembentukan radikal bebas.

Retinoid juga terlibat dalam metabolisme lipid (adipogenesis) dan fungsi sel β pankreas. RBP yang berperan sebagai transpor retinol memiliki efek yang

cukup penting dalam sensitivitas insulin, berperan sebagai adipokin. RBP, terutama RBP4, bersama TTR mentranspor retinol dari hati ke jaringan perifer dengan berikatan dengan reseptor pada sel spesifik/target. Beberapa peneliti telah mengobservasi bagaimana konsentrasi *retinol-binding protein 4* (RBP4) meningkat dalam plasma pada subjek diabetes. Peningkatan tersebut menunjukkan rendahnya *uptake* glukosa oleh otot skeletal dan tingginya produksi glukosa hati pada tikus, dengan konsekuensi pada resistensi insulin (Ramos *et al.*, 2015). Hal tersebut dikarenakan sekresi RBP4 akan mengganggu jalur sinyal insulin dalam transport glukosa.

Stres oksidatif memiliki kontribusi terhadap perburukan DM dan terjadinya komplikasi. Untuk mengurangi stres oksidatif yang terbentuk, diperlukan adanya antioksidan, mengingat pada keadaan DM juga terjadi penurunan status oksidan. Antioksidan merupakan senyawa yang dapat meredam dampak negatif oksidan, termasuk menghambat maupun menghentikan kerusakan oksidatif terhadap suatu molekul target (Setiawan dan Suhartono, 2005).

Vitamin A dalam perannya sebagai antioksidan akan meredam stres oksidatif yang dihasilkan oleh proses hiperglikemia, melalui *retinoid acid* (RA) yang akan menginduksi aktivasi PI3k, dan all-trans RA dapat menurunkan aktivitas PKC dengan berikatan dengan isoenzim PKC. Penghambatan aktivitas PKC maupun penurunan ekspresi PKC dapat menambah sensitivitas insulin dan aktivitas tirosin kinase reseptor insulin (Iqbal dan Naseem, 2015; Pessin dan Saltiel, 2000). Dengan begitu vitamin A dapat menurunkan stres oksidatif dengan memperbaiki jalur sinyal insulin, sehingga meningkatkan sensitivitas dan menurunkan kejadian resistensi insulin.

2.5 Hewan Coba Model Diabetes Melitus Tipe 2

Pada penelitian ini menggunakan hewan tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan. Untuk mendapatkan hewan dengan model diabetes melitus tipe 2, hewan tersebut diberi makan diet tinggi lemak dan diinjeksi streptozotocin (STZ). Beberapa penelitian melaporkan bahwa tikus yang diberi makan dengan diet tinggi lemak mengembangkan resistensi insulin tetapi tidak hiperglikemia ataupun diabetes. Diet tinggi lemak digunakan untuk memulai resistensi insulin dimana merupakan salah satu fitur penting dari diabetes melitus tipe 2. Bersamaan dengan itu, streptozotocin (STZ) secara luas digunakan untuk menyebabkan diabetes melitus dengan menginduksi kematian sel β melalui alkilasi DNA (Zhang *et al.*, 2008).

Berdasarkan penelitian sebelumnya, dilakukan dengan memberi makan tikus Sprague Dawley dengan 40% lemak kkal selama 2 minggu. Resistensi insulin ditunjukkan melalui pengamatan profil glukosa, dengan peningkatan respon insulin yang diinduksi glukosa pada tikus diet tinggi lemak. Setelah itu, hewan dipuasakan semalam kemudian diinjeksi *intravena* sekali dengan STZ dosis rendah. Setelah 3 hari injeksi STZ, tikus telah mencapai peninggian glukosa darah dan tanggapan mereka terhadap metformin telah diuji (Skovso, 2014).

Diet tinggi lemak adalah diet kaya lemak terutama lemak jenuh (hewan atau minyak tropis). Diet tinggi lemak dapat menjadi salah satu penyebab terjadinya arthritis, kanker, penyakit jantung, diabetes, hipertensi, obesitas atau stroke. Penelitian efek pada kinerja daya tahan tubuh menunjukkan bahwa 3-5 hari pada diet tinggi lemak menyebabkan penurunan kinerja daya tahan ketika dibandingkan dengan karbohidrat (CHO).

Streptozotocin (STZ) adalah senyawa alami, yang diproduksi oleh bakteri *Streptomyces achromogenes*. STZ menunjukkan spektrum yang luas dari sifat antibakteri. Sifat kimia dari STZ adalah glukosa beracun (Glu) dan N-asetil glukosamin (GlcNAc) analog yang terakumulasi dalam sel β pankreas melalui GLUT 2 serapan transporter. STZ memiliki waktu paruh biologis 5-15 menit. Ketika dilarutkan ke dalam larutan, STZ dapat disimpan lemari es atau pada suhu kamar tetapi harus digunakan dalam 12 jam jika disimpan pada suhu kamar dan terhindar dari sinar matahari. Toksisitas sel β pankreas selektif dan kondisi diabetes, didapatkan dari induksi STZ. Karena sel β pankreas lebih aktif dalam mengambil glukosa daripada sel lainnya, sehingga lebih sensitif terhadap aksi STZ (Eleazu *et al.*, 2013).



Gambar 2.11 Tikus *Rattus norvegicus* (Sharma *et al.*, 2015)

Klasifikasi tikus putih adalah sebagai berikut (Pascal and Lorvelec, 2006):

Kingdom	: Animalia
Filum	: Vertebrata
Kelas	: Mammalia
Ordo	: Rodentia
Subordo	: Odontoceti
Familia	: Muridae
Genus	: Rattus
Spesies	: Rattus norvegicus

Pada umumnya, tikus *Rattus norvegicus* sering digunakan untuk hewan coba pada penelitian experimental, terutama dengan galur Wistar. Penelitian sebelumnya menyatakan hewan tersebut dipilih dalam laboratorium dengan alasan kemudahan penanganan, tingkat kesuburan tinggi, periode kehamilan pendek, rendah pemeliharaan, serta model penyakit untuk berbagai gangguan dan penyakit manusia (Vinerean, 2014).

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

