

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Diabetes Millitus Tipe 2

##### 2.1.1 Definisi Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes Melitus(DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Hiperglikemia kronis pada diabetes mellitus berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah. (PAPDI, 2015). Menurut world Health Organization (WHO) Diabetes mellitus merupakan sesuatu yang tidak dapat dituangkan dalam satu jawaban yang jelas dan singkat tetapi secara umum dapat dikatakan sebagai suatu kumpulan problema anatomik dan kimiawi akibat dari sejumlah faktor dimana didapatkan defisiensi insulin absolut atau relatif dan ganggua fungsi insulin (WHO, 1999).

Sedangkan pengetahuan dari Diabetes Melitus tipe 2 adalah penyakit gangguan metabolisme glukosa, ditandai dengan peningkatan glukosa pada darah yang kronis. Diabetes Melitus tipe 2 disebabkan oleh gangguan sekresi insulin sel  $\beta$ -pankreas yang biasanya tidak bersifat absolut dan resistansi insulin pada sel tubuh sehingga sel tidak dapat menggunakan insulin secara normal (Ozougwu, 2013).

### 2.1.2 Etiologi Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 kebanyakan disebabkan oleh kegagalan sel- $\beta$  pankreas untuk mensekresi insulin secara adekuat yang secara bersamaan juga terjadi keadaan resistensi insulin. Resistensi insulin dan kerusakan sel- $\beta$  bisa terjadi dalam dua keadaan, yang pertama kerusakan pada sel- $\beta$  pankreas dan resistensi insulin ini merupakan kejadian yang saling terkait. Sedangkan keadaan yang kedua kerusakan pada sel- $\beta$  pankreas dan resistensi insulin terjadi bersamaan secara kebetulan. Jika kerusakan sel- $\beta$  pankreas dan resistensi insulin terjadi secara tidak terkait, maka pengobatan untuk resistensi insulin hanya menunda hiperglikemia dan onset kegagalan total sel sel- $\beta$  pankreas menghasilkan insulin. Tetapi jika kerusakan sel- $\beta$  pankreas dan resistensi insulin merupakan dua hal yang saling terkait, maka pengobatan resistensi insulin dapat memperbaiki fungsi dari sel- $\beta$  pankreas dan mencegah Diabetes mellitus dengan jangka waktu lebih lama. .(Thomas A. Buchanan, 2002).

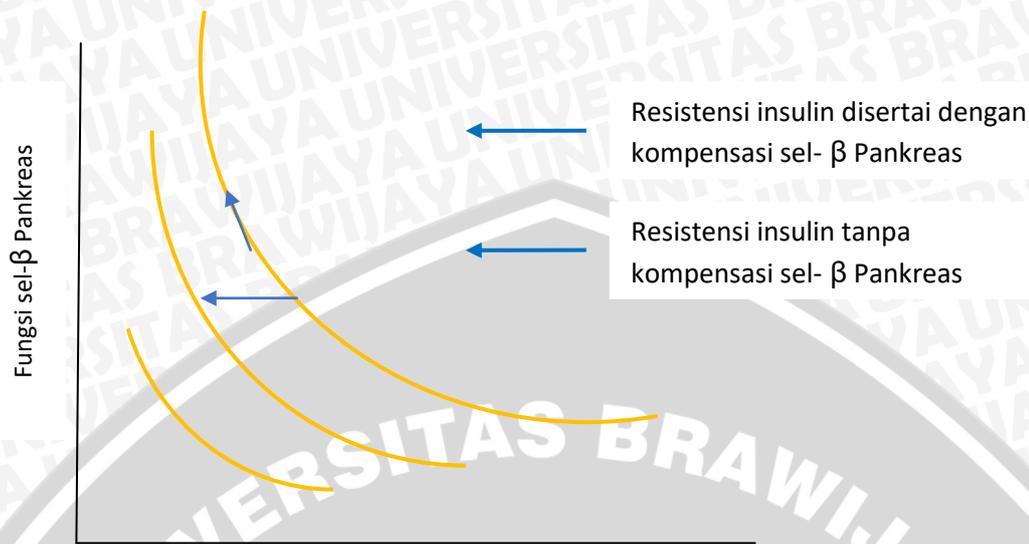
### 2.1.3 Epidemiologi Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia

Prevalensi Diabete melitus tipe 2 pada bangsa kulit putih berkisar antara 3%-6% dari jumlah penduduk dewasanya. Di Singapura, frekuensi diabetes meningkat cepat dalam 10 tahun terakhir. Di Amerika Serikat, penderita diabetes meningkat dari 6.536.163 jiwa di tahun 1990 menjadi 20.676.427 jiwa di tahun 2010.4 Di Indonesia, kekerapan diabetes berkisar antara 1,4%-1,6%, kecuali di beberapa tempat yaitu di Pekajangan 2,3% dan di Manado 6% (Suyono S, 2006). Sejauh ini, Negara dengan jumlah penderita Diabetes mellitus tipe 2 adalah India diperingkat pertama, Cina, Amerika serikat dan Rusia masing - masing diperingkat 2, 3, dan 4. Sedangkan Indonesia diperingkat 7. Diprediksi pada

tahun 2025 Jumlah Diabetes mellitus tipe 2 di Indonesia meningkat tajam dan naik ke peringkat 5 terbanyak di Dunia ( Ananta, 1990).

#### 2.1.4 Patogenesis Diabetes mellitus Tipe 2

Insulin adalah hormon yang penting untuk regulasi glukosa darah dan, pada umumnya, normoglikemia dikelola oleh interaksi seimbang antara aksi insulin dan sekresi insulin. Yang patut ditekankan, sel beta pankreas normal dapat beradaptasi dengan perubahan dalam sensitivitas insulin, yaitu penurunan dalam sensitivitas insulin akan disertai dengan upregulasi sekresi insulin (dan sebaliknya). Gambar 2.1 menggambarkan hubungan lengkung normal fungsi sel beta dan sensitivitas insulin (Bergman, 1989). Penyimpangan dari hiperbola ini, seperti pada pasien dengan gangguan toleransi glukosa dan diabetes tipe 2, terjadi ketika - fungsi sel beta pankreas tidak mampu lagi untuk mengkompensasi sensitivitas insulin yang semakin menurun. Dengan demikian disfungsi sel beta pankreas merupakan komponen penting dalam patogenesis diabetes tipe 2. Ketika aksi insulin berkurang (seperti dengan meningkatnya obesitas) sistem biasanya mengimbangnya dengan meningkatkan fungsi sel beta pankreas. Namun, pada saat yang sama, konsentrasi glukosa darah puasa dan 2 jam setelah beban glukosa akan sedikit meningkatkan . Peningkatan ini mungkin kecil, tapi seiring berjalannya waktu menjadi makin parah karena toksisitas glukosa, dan dengan sendirinya menjadi penyebab disfungsi sel beta pankreas (Stumvoll, 2003).



Gambar. 2.1 Hubungan Hiperbola antara fungsi sel- $\beta$  pankreas dengan sensitivitas Insulin (Bergman, 1989).

### 2.1.5 Faktor Resiko Diabetes Melitus Tipe 2

Peningkatan jumlah penderita Diabetes Melitus yang sebagian besar Diabetes Melitus tipe 2, berkaitan dengan beberapa faktor yaitu faktor risiko yang tidak dapat diubah, faktor risiko yang dapat diubah dan faktor lain. Menurut *American Diabetes Association (ADA)* bahwa Diabetes mellitus berkaitan dengan faktor risiko yang tidak dapat diubah meliputi riwayat keluarga dengan Diabetes Melitus (*first degree relative*), umur  $\geq 45$  tahun, etnik, riwayat melahirkan bayi dengan berat badan lahir bayi  $>4000$  gram atau riwayat pernah menderita Diabetes Melitus gestasional dan riwayat lahir dengan berat badan rendah ( $<2,5$  kg) (Bennett, 2008; Wild 2004). Faktor risiko yang dapat diubah meliputi obesitas berdasarkan IMT  $\geq 25\text{kg/m}^2$  atau lingkar perut  $\geq 80$  cm pada wanita dan  $\geq 90$  cm pada laki-laki, kurangnya aktivitas fisik, hipertensi, dislipidemi dan diet tidak sehat (Bennett, 2008).

Faktor lain yang terkait dengan risikodiabetes adalah penderita *polycystic ovarysindrome* (PCOS), penderita sindrom metabolikmemiliki riwayat toleransi

glukosa terganggu (TGT) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT) sebelumnya, memiliki riwayat penyakit kardiovaskuler seperti stroke, Penyakit jantung koroner, atau *peripheral arterial Diseases* (PAD), konsumsi alkohol, faktor stres, kebiasaan merokok, jenis kelamin, konsumsi kopi dan kafein (Buraerah, 2010; Harding, 2003; Hastuti, 2008).

### 2.1.6 Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus Tipe 2

PERKENI membagi alur diagnosis Diabetes Melitus tipe 2 menjadi dua bagian besar berdasarkan ada tidaknya gejala khas Diabetes Melitus tipe 2. Gejala khas Diabetes Melitus tipe 2 terdiri dari poliuria, polidipsia, polifagia dan berat badan menurun tanpa sebab yang jelas. Sedangkan gejala yang tidak khas dari Diabetes Melitus adalah lemas, kesemutan, luka yang sulit sembuh, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi (pria) dan pruritus vulva (wanita). Apabila ditemukan gejala khas Diabetes Melitus, pemeriksaan glukosa darah abnormal cukup sekali saja untuk menegakkan diagnosis Diabetes Melitus (PAPDI, 2015). Tabel 2.1 menampilkan Kriteria Diagnosis untuk Diabetes Melitus (Pusat Diabetes dan Lipid FKUI, 2005).

**Tabel 2.1. Kriteria Diagnosis Diabetes melitus tipe 2 (Pusat Diabetes dan Lipid FKUI, 2005)**

<b>KRITERIA DIAGNOSIS DIABETES MELITUS</b>
1. Gejala klasik DM + glukosa plasma sewaktu > 200 mg/dL (11.1 mmol/L) Glukosa plasma sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu waktu hari tanpa memerhatikan waktu makan terakhir.
2. Gejala klasik DM + Glukosa plasma puasa > 126 mg/dL (7.0 mmol/L) Puasa diartikan pasien tidak mendapatkan kalori tambahan setidaknya 8 jam.
3. Glukosa plasma 2 jam pada TTGO > 200 mg/dL (11.1 mmol/L) TTGO dilakukan dengan standar WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 gram glukosa anhidrus dilarutkan kedalam air.

### 2.1.7 Pengobatan Diabetes Melitus Tipe 2

Pengobatan Diabetes mellitus dimulai dengan pendekatan non-farmakologi, yaitu berupa pemberian edukasi, perencanaan asupan/terapi nutrisi medik, kegiatan jasmani dan penurunan berat badan bila didapatkan berat badan lebih atau obesitas. Bila dengan pendekatan non-farmakologi belum mampu mencapai sasaran pengendalian DM belum tercapai, maka dilanjutkan dengan penggunaan penambahan terapi medika mentosa atau intervensi farmakologi disamping tetap melakukan pengaturan makan dan aktivitas fisik yang sesuai (ADA, 2004).

**Tabel 2.2 Obat Hipoglikemik Oral yang tersedia di Indonesia (PAPDI, 2015)**

Golongan	Generik	Nama Dagang	Mg/tab	Dosis harian	Lama kerja
Biguanid	Metformin	Glucophage Glumin	500-850	250-3000	6-8
	Metformin XR	Glumin-XR	500	500-2000	24
Tiazolindindion/ glitazone	Rosiglitazon	Avandia	4	4-8	24
	Pioglitazon	Actos	15,30	15-30	24
Sulfonilurea	Klorpropamid	Diabenese	100-250	100-500	24-36
	Glibenklamid	Daonil euglukon	2.5-5	2.5-15	12-24
	Glipizid	Minidiab	5-10	5-20	10-16
	Gliklazid	Diamicron	80	80-240	10-20
	Glikuidon	Glurenorm	30	30-120	
	Glimepirid	Amaryl	1,2,3,4	0.5-6	24
Glinid	Repaglinid	Novonorm	0.5, 1, 2	1.5-6	-
	Nateglinid	Starlix	120	360	-
Penghambat Glukosidase- $\alpha$	Acarbose	Glucobay	50-100	50-100	100-300
Obat Kombinasi Tetap	Metformin + Glibenklamid	Glucovance	250/1, 2		
	Metformin + Rosiglitazon	Avandamet	2mg/500mg	4mg/1000mg	

Sejauh ini sudah ada beberapa golongan obat untuk intervensi adanya hiperglikemia dan resistensi insulin pada pasien Diabetes mellitus tipe 2. Golongan Biguanid dan Thiazolidinediones memiliki kemiripan mekanisme kerja, yaitu *Insulin Sensitizing*. Biguanid menurunkan kadar glukosa darah melalui pengaruh terhadap kerja insulin pada tingkat selular, distal reseptor insulin dan menurunkan produksi glukosa hati. Contoh golongan biguanid adalah Metformin. Keunggulan Metformin dibanding golongan sulfonilurea atau Glinid adalah metformin tidak memiliki efek samping Hipoglikemia. Efek Samping dari Metformin yang sering muncul adalah gastrointestinal (50%) (Bailey, 1995).

Golongan obat lain yang mampu menurunkan kadar glukosa darah adalah golongan sulfonilurea dan Glinid yang bekerja sebagai sekretagog insulin. Sekretagog insulin mempunyai efek hipoglikemik dengan cara sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Sulfonilurea telah digunakan untuk pengobatan diabetes mellitus tipe 2 sejak tahun 1950. Obat ini digunakan sebagai terapi farmakologis pada awal pengobatan diabetes mellitus dimulai, terutama bila konsentrasi glukos darah sangat tinggi dan sudah terjadi gangguan pada sekresi insulin. Glinid Memiliki Efek yang hampir sama dengan golongan sulfonilurea, hanya berbeda dalam hal masa kerja Glinid lebih singkat. Efek samping terpenting dari golongan sulfonilurea dan Glinid adalah efek Hipoglikemik terutama jika asupan pasien tidak adekuat. Telah dilaporkan juga Sulfonilurea dapat meningkatkan berat badan 4-6 Kg, gangguan pencernaan, fotosintetisifitas, gangguan enzim hati dan *flushing* (ADA, 2006). Selengkapnya Tabel 2.2 menyajikan daftar obat oral untuk pasien Diabetes mellitus tipe 2 yang beredar di Indonesia (PAPDI, 2015).

## 2.2 Diabetic Vascular Disease (DVD)

### 2.2.1 Definisi *Diabetic Vascular Disease*

*Diabetic Vascular Disease (DVD)* adalah penyempitan pembuluh darah (aterosklerosis) yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas pada penderita Diabetes Melitus tipe 2. Penderita Diabetes Melitus tipe berisiko tinggi mengalami DVD. DVD terutama dipengaruhi oleh inflamasi yang kronis dan peningkatan *reactive oxygen spesies (ROS)* (Natarajan & Nadler, 2004).

### 2.2.2 Peran ROS dalam *Diabetic Vascular Disease (DVD)*

Peningkatan kadar glukosa darah kronis dapat meningkatkan ROS. Langkah utama proses aterosklerosis adalah interaksi antara ROS dengan LDL (*low density lipoprotein*). Radikal hidroksil ( $\text{HO}\cdot$ ) dan *hydroperoxyl* ( $\text{HO}\cdot^2$ ) adalah ROS yang paling bertanggung jawab dalam *peroksidasi lipid*.  $\text{HO}\cdot$  terbentuk dalam reaksi *Fenton* dan reaksi *Haber-Weiss*. Dalam reaksi *Fenton*, besi bebas ( $\text{Fe}^{2+}$ ) bereaksi dengan hidrogen peroksida ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) menghasilkan  $\text{HO}\cdot$ . Dalam reaksi *Haber-Weiss*, superoksida bereaksi dengan ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) menghasilkan  $\text{HO}\cdot$ . Dalam reaksi peroksidasi lipid,  $\text{HO}\cdot$  berinteraksi dengan LDL membentuk LDL-teroksidasi (Ait-Oufellah H, 2011).

### 2.2.3 Peran Komponen pro-inflamasi dalam DVD

Komponen anti-inflamasi menunjukkan aktivitas anti-DVD. Proses aterosklerosis dimulai dengan oksidasi LDL di dinding pembuluh darah. Setelah terbentuknya LDL teroksidasi, terjadi peningkatan transmigrasi sel inflamasi ke dinding pembuluh darah. Interaksi sel-sel inflamasi (makrofag) dengan LDL-teroksidasi membentuk sel busa. Akumulasi sel-sel busa pada dinding pembuluh darah menyebabkan penyempitan pembuluh darah (Ait-Oufella 2011).

Sementara itu, inflamasi di jaringan adiposa menyebabkan resistensi terhadap insulin melalui fosforilasi residu serin di reseptor insulin substrat-1 (IRS-1).

## 2.3 Nikotin

### 2.3.1 Nikotin dan Mekanismenya dalam menghambat inflamasi

Nikotin adalah alkaloid dalam tembakau. Di tubuh manusia nikotin bekerja pada reseptor *nicotinic acetylcholine* (nAChRs) dan mempengaruhi sebagian besar sistem organ. Struktur molekular nikotin adalah  $C_{10}H_{14}N_2$  (Benowi 1996). Nikotin menghambat inflamasi melalui pengaktifan reseptor  $\alpha$ -7 *nicotinic acetylcholine* ( $\alpha$ -7nAChR). Reseptor  $\alpha$ -7 *nicotinic acetylcholine* menurunkan pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1 beta, IL-6 and dan juga IL-18 pada makrofag yang teraktivasi.  $\alpha$ -7nAChR terdapat pada makrofag dan sel imun lainnya (Marjolein 2009). Pada sel monosit atau makrofag, interaksi  $\alpha$ -7nAChR dan agonisnya seperti nikotin dapat:

- Menurunkan fosforilasi I $\kappa$ B sehingga ekspresi dari NF- $\kappa$ B terhambat yang berakibat produksi berlebihan sitokin pro-inflamasi dapat dihindari.
- Interaksi  $\alpha$ 7nAChR yang telah teraktivasi dengan adenilat siklase 6 (AC6) dapat meningkatkan intraseluler cAMP, yang dapat mengaktifkan fosforilasi CREB (*cAMP Responsive Element-Binding Protein*), yang pada akhirnya dapat meningkatkan produksi dari cFos yang dapat menghambat jalur sinyal NF- $\kappa$ B
- Menstimulasi janus kinase 2 (JAK2) untuk membentuk kompleks heterodimer yang selanjutnya mengaktifkan *Signal Transducer* dan Activator transkripsi 3 (STAT3), sehingga jalur sinyal NF- $\kappa$ B terhambat
- Meningkatkan jumlah kalsium intraseluler. Peningkatan kalsium intraseluler dapat menghambat fosforilasi dari MAPKs p38 dan p44.

Semua respon tersebut dapat menurunkan sitokin-sitokin pro-inflamasi yang disebabkan oleh peningkatan ekspresi NF- $\kappa$ B. Protein *High mobility group release box chromosomal protein -1* (HMGB-1) juga dimediasi oleh NF- $\kappa$ B. HMGB-1 juga berperan dalam produksi dari IL-6, IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  (Han 2014).

### 2.3.2 Mekanisme nikotin dalam menurunkan kadar gula darah

Nikotin pada dosis rendah dapat menurunkan gula darah melalui stimulasi sel beta di pankreas untuk meningkatkan sekresi insulin dan menghambat inflamasi di jaringan adiposa yang menghambat resistensi insulin. Nikotin menstimulasi sel beta pankreas untuk mensekresi insulin melalui aktivasi nAChR. Aktivasi nAChR meningkatkan segregasi dan rekonstruksi inositol phospholipids dan kemudian meningkatkan sensitivitas kalsium pada sel tersebut. Peningkatan intraseluler dari kalsium dapat menstimulasi sekresi insulin pada pankreas. Aktivasi saraf postganglion pada dorsal motor vagus juga dapat meningkatkan sekresi *acetylcholine* di pankreas (Hosseini 2014, Merentek 2006).

### 2.3.3 Mekanisme Nikotin dalam menghambat ROS

Aktivasi reseptor nikotik memberikan proteksi dari ROS melalui peningkatan produksi anti-oksidan. Peningkatan pada HO-1 dan GSH sangat penting dalam proteksi sel dari stress oksidatif. Pada dosis rendah, nikotin dapat menghambat proses peroksidasi lipid yang disebabkan oleh H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dan Fe<sup>2+</sup>. Nikotin menghambat pembentukan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dan Fe<sup>2+</sup>. Lee *et al.*(2013) telah meneliti bahwa, nikotin dapat menginduksi sintesis dari faktor transkripsi NF-E2 related Factor 2 (Nrf2). Nrf2 meregulasi ekspresi dari HO-1. Pada percobaan yang pernah dilakukan pada mencit, administrasi nikotin 1mg/kg intraperitoneal dapat menghambat *lipid peroxidation* secara signifikan dan juga meningkatkan GSH.

Peningkatan aktivitas dari HO-1 dapat menghambat pembentukan *Superoxide anion* dan juga dapat meningkatkan ekstraseluler *superoxide dismutase* (EC-SOD), katalase dan juga GSH. Selenium dependent *glutathione peroxidases* (GPxs) mendetoksifikasi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Pada proses detoksifikasi ini memerlukan GSH sebagai reduktor (Park 2013, Guan 2003, Turkseven 2005, Ayala 2014).

