

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hiperglukosa

Hiperglukosa atau Prediabetes adalah suatu kondisi dimana kadar gula darah terlalu tinggi untuk dianggap normal, tetapi tidak cukup tinggi untuk dilabelkan sebagai diabetes. Hiperglukosa terjadi jika kadar gula darah puasa antara 101 mg/dL dan 125 mg/dL atau jika tingkat gula darah 2 jam setelah tes toleransi glukosa antara 140 mg/dL dan 199 mg /dL. Identifikasi hiperglukosa penting dilakukan karena memiliki resiko yang lebih tinggi untuk menderita penyakit Diabetes Mellitus dan penyakit kardiovaskuler. Data Riset Kesehatan Dasar 2007 menyatakan, diabetes merupakan penyebab kematian nomor 6 dari semua kelompok umur. Prevalensi diabetes di Indonesia yang ada di perkotaan sebanyak 5,7% dan pasien diabetes yang tidak terdiagnosa sebanyak 73,7%. Penurunan berat badan dari 5-10% melalui diet dan latihan dapat mengurangi risiko terkena diabetes pada masa depan secara signifikan (Merck, 2008).

Hiperglukosa juga terjadi kelainan aksi insulin, berupa gangguan pada sekresi insulin, aksi insulin, atau keduanya. Hal ini menyebabkan gangguan metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak. Akibat utama adanya resistensi insulin atau kekurangan insulin adalah pada metabolisme glukosa, dimana terjadi penghalang *uptake* dan penggunaan glukosa oleh sebagian besar sel dalam tubuh. Sehingga konsentrasi gula darah meningkat,

penggunaan glukosa oleh sel imun menurun, dan penggunaan atau pemecahan protein dan lemak meningkat (Guyton, 2006).

Kadar glukosa darah puasa pada manusia dalam keadaan normal adalah <100 mg/dL dan 2 jam setelah makan <140 mg/dL. Sedangkan untuk diabetes, kadar glukosa puasa adalah ≥ 126 mg/dL dan 2 jam setelah makan ≥ 200 mg/dL. Maka, hiperglukosa terletak diantara kedua keadaan tersebut yakni glukosa puasa 101-125 mg/dL dan 2 jam setelah makan 140-199 mg/dL. Berdasarkan penelitian, risiko *impaired glucose tolerance* (IGT) untuk menjadi diabetes lebih besar dibanding *impaired fasting glucose* (IFG) (Guyton, 2006). Pada tikus, kadar glukosa darah puasa normal adalah 70-110 mg/dL dan <135 mg/dL setelah makan. Sedangkan untuk digolongkan diabetes, kadar glukosa darah puasa adalah >130 mg/dL dan >200 mg/dL setelah makan (Jiu, 2010).

Resiko IGT untuk menjadi diabetes lebih besar dibanding IFG. Progresivitas IGT menjadi diabetes 6-10% pertahun, sedangkan bila IGT ditambah IFG dalam kurun waktu 6 tahun meningkat menjadi 65% dibanding hanya 5% pada keadaan normal. Prediabetes berpotensi hampir dua kali lebih tinggi mengalami risiko kardiovaskuler dibanding mereka tanpa IGT atau IFG. Pada wanita dengan prediabetes yang konversi menjadi diabetes memiliki risiko kejadian kardiovaskuler 3 kali lebih sering dibanding mereka yang menetap sebagai prediabetes. Suatu studi menyimpulkan bahwa mereka dengan IGT, atau IFG, atau sindroma metabolik mengalami konversi menjadi

diabetes 8-10% pertahun, sedangkan apabila memiliki ketiganya, lebih dari 10% pertahun (Sudoyo, 2007).

2.1.1 Patogenesis

Akibat terjadinya resistensi insulin atau kekurangan insulin dapat mengarah ke peningkatan produksi glukosa hepatic dan berakhir dengan kerusakan sel beta. Resistensi insulin didefinisikan sebagai ketidakmampuan jaringan target seperti otot dan jaringan adiposa untuk merespon sekresi insulin endogen dalam tubuh. *Lipotoxicity* dapat berkontribusi terhadap resistensi insulin. *Lipotoxicity* mengacu kepada tingginya konsentrasi asam lemak bebas yang terjadi sebagai akibat tekanan hambatan *hormone sensitive lipase* (HSL). Normalnya insulin menghambat lipolisis dengan menghambat HSL, namun pada resistensi insulin tidak terjadi secara efisien. Hasil dari peningkatan lipolisis adalah peningkatan asam lemak bebas, dan inilah yang menyebabkan obesitas dan peningkatan adiposa. Asam lemak bebas menyebabkan resistensi insulin dengan mempromosikan fosforilasi serin pada reseptor insulin yang dapat mengurangi aktivitas *insulin signaling pathway*. Fosforilasi reseptor insulin pada asam amino tirosin penting untuk mengaktifkan *insulin signaling pathway*, jika tidak, maka GLUT-4 yang berperan sebagai transpoter glukosa di sel otot dan lemak akan gagal untuk translokasi, sehingga penyerapan glukosa ke jaringan akan berkurang dan terjadi

penumpukan di ekstrasel yang menyebabkan kadar glukosa tinggi atau disebut dengan hiperglukosa (Florensia *et al.*, 2011).

Dari beberapa penelitian diketahui bahwa akumulasi lemak pada obesitas dapat menginduksi keadaan stres oksidatif yang disertai dengan penurunan ekspresi enzim antioksidan. Dimana stres oksidatif terjadi akibat ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan di dalam tubuh. Stres oksidatif menggambarkan banyaknya ROS (*Reactive Oxygen Species*) pada proses oksidasi, baik reduksi oksidasi maupun stres oksidatif berkaitan dengan gagalnya pertahanan kapasitas antioksidan tubuh terhadap produksi ROS yang berlebih. Stres oksidatif dapat menghambat pengambilan glukosa di sel otot dan sel lemak serta menurunkan sekresi insulin oleh sel beta pancreas (Sartika, 2006).

2.2 Glukosa

Glukosa merupakan salah satu karbohidrat golongan monosakarida terpenting yang digunakan sebagai sumber tenaga utama dalam tubuh (Murray *et al.*, 2003). Glukosa menjadi komponen utama yang membentuk pati, yaitu suatu unit polisakarida dalam gandum, beras, kentang, dan sagu, yang pada umumnya menjadi bahan makanan pokok di berbagai belahan dunia (Sunita, 2001). Glukosa menjadi salah satu hasil dari proses fotosintesis pada tumbuhan hijau. Tumbuhan hijau mampu membentuk glukosa dari molekul karbondioksida dan air dengan bantuan sinar matahari dan pigmen

klorofil yang dimilikinya. Glukosa adalah monosakarida yang paling penting, dimana sel hidup menggunakan komponen ini sebagai sumber energi (Harison, 2008).

2.2.1. Metabolisme Glukosa

Semua sel secara terus-menerus membutuhkan glukosa. Tubuh mempertahankan kadar glukosa dalam darah yang konstan, yaitu sekitar 80-100 mg/dl bagi dewasa dan 80-90 mg/dl bagi anak, walaupun pasokan makanan dan kebutuhan jaringan berubah-ubah sewaktu kita tidur, makan, dan bekerja (Cranmer *et al.*, 2009).

Proses ini disebut homeostasis glukosa. Kadar glukosa yang rendah, yaitu hipoglikemia dicegah dengan pelepasan glukosa dari simpanan glikogen hati yang besar melalui jalur glikogenolisis dan sintesis glukosa dari laktat, gliserol, dan asam amino di hati melalui jalur glukoneogenesis dan melalui pelepasan asam lemak dari simpanan jaringan adiposa apabila pasokan glukosa tidak mencukupi. Kadar glukosa darah yang tinggi yaitu hiperglikemia dicegah oleh perubahan glukosa menjadi glikogen dan perubahan glukosa menjadi triasilgliserol di jaringan adiposa. Keseimbangan antar jaringan dalam menggunakan dan menyimpan glukosa selama puasa dan makan terutama dilakukan melalui kerja hormon homeostasis metabolik yaitu insulin dan glukagon (Ferry, 2008).

2.2.2. Metabolisme Glukosa di hepar

Jaringan pertama yang dilewati melalui vena hepatica adalah hati. Glukosa dioksidasi di hati dalam jalur-jalur yang menghasilkan ATP untuk memenuhi kebutuhan energi segera sel-sel hati dan sisanya diubah menjadi glikogen dan triasilgliserol. Insulin meningkatkan penyerapan dan penggunaan glukosa sebagai bahan bakar dan menyimpannya sebagai glikogen serta triasilgliserol. Simpanan glikogen dalam hati bisa mencapai maksimum sekitar 200-300 gram setelah makan makanan yang mengandung karbohidrat. Sewaktu simpanan glikogen mulai penuh, glukosa akan mulai diubah oleh hati menjadi triasilgliserol (Marks *et al.*, 2000).

2.3 Fruktosa

Fruktosa merupakan monosakarida, terdiri atas 6 atom karbon (heksosa) yang merupakan isomer glukosa ($C_6H_{12}O_6$) dan mengandung gugus karbonil sebagai keton. Fruktosa dikonsumsi dalam bentuk sukrosa dan jarang dalam bentuk bebas. Di dalam usus, sukrosa dihidrolisis oleh enzim sukrase menjadi fruktosa dan glukosa. Setelah diabsorpsi oleh usus, fruktosa diangkut melalui vena porta menuju hepar untuk dimetabolisme menjadi lipid (Sijani, 2012).

2.3.1 Metabolisme Fruktosa Menginduksi Resistensi Insulin

Penelitian terhadap hewan coba dan jangka pendek pada manusia menunjukkan bahwa asupan tinggi fruktosa berkontribusi

terhadap kegagalan toleransi glukosa, resistensi insulin dan hiperinsulinemia. Fruktosa menginduksi resistensi insulin melalui dua mekanisme yaitu melalui pembentukan asam urat dan de novo lipogenesis (DNL). Fruktosa mengalami fosforilasi oleh enzim ketoheksokinase (KHK) yang menghabiskan ATP sehingga dibentuk asam urat menimbulkan efek sistemik dengan menurunkan nitrik oksida (NO) sehingga terjadi vasokonstriksi dan penurunan serapan glukosa oleh otot skeletal. Selain efek sistemik, asam urat juga menimbulkan efek seluler terhadap sel adiposit melalui peningkatan stres oksidatif dan penurunan adinopektin sehingga terjadi penurunan oksidasi lipid hepatic. Akibat efek sistemik dan efek seluler asam urat tersebut memicu timbulnya resistensi insulin. Fruktosa juga menginduksi DNL dengan menyediakan atom karbon (gliserol-3 fosfat dan asil-KoA) yang diubah menjadi monoasilgliserol dan diasilgliserol (DAG). Selanjutnya DAG diubah menjadi trigliserida dan *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) yang mengakibatkan resistensi insulin (Prahastuti, 2011).

2.4 Perbedaan Glukosa dan Fruktosa

Fruktosa dan glukosa merupakan gula utama dalam diet karbohidrat manusia. Fruktosa diabsorpsi oleh intestinum melalui mekanisme yang berbeda dengan glukosa. Perbedaan antara fruktosa dan glukosa adalah kecepatan absorpsi fruktosa lebih lambat, tidak seperti glukosa, fruktosa tidak

menstimulasi pelepasan insulin, fruktosa ditranspor ke dalam sel melalui transporter yang berbeda dengan glukosa, setelah sampai di hepar, fruktosa diubah menjadi gliserol dan pembentukan lipid, sedangkan glukosa disimpan dalam bentuk glikogen, sebagian individu tidak dapat mengabsorpsi fruktosa secara sempurna jika diberikan dosis tinggi fruktosa sekitar 50 g, konsumsi fruktosa dan glukosa pada saat yang sama meningkatkan absorpsi fruktosa (Prahastuti, 2011).

2.5 Insulin

2.5.1 Fisiologi Normal Insulin

Lemak dan karbohidrat dari makanan, ada beberapa yang langsung digunakan untuk menghasilkan energi, namun beberapa disimpan untuk digunakan kemudian. Lemak disimpan di sel lemak dan karbohidrat disimpan sebagai glikogen dalam sel hati dan otot. Insulin dibutuhkan untuk mentransport glukosa ke dalam sel untuk digunakan sebagai bahan bakar atau untuk disimpan. Insulin juga memfasilitasi pengambilan dan penyimpanan asam lemak oleh sel lemak dan pengambilan asam amino oleh semua sel (Guthrie, 2004).

Insulin diproduksi oleh sel beta pancreas, pengeluaran insulin dipengaruhi oleh level glukosa darah. Pada level selular, insulin akan berinteraksi dengan protein di permukaan sel, yang bernama *insulin receptor*. Interaksi ini menstimulasi reaksi di dalam sel dan memproduksi GLUT-4 (*glucose transporter*). GLUT-4

merupakan transporter untuk membawa glukosa dan protein dari permukaan sel ke dalam sel. Enzim utama dalam proses ini adalah PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activated receptor- γ*), enzim ini di sel nukleus, dan bekerja untuk memproduksi RNAm (*RNA messenger*) yang akan membentuk GLUT1-5 (Guthrie, 2004). Insulin berperan dalam menaikkan pengambilan, penyimpanan, dan penggunaan glukosa oleh hati. Insulin juga berfungsi untuk menstimulasi enzim untuk memecah glikogen dan lemak. Tidak adanya insulin, hati akan memproduksi glukosa baru (glukogenesis) dari protein dan gliserol hasil pemecahan lemak.

2.5.2 Resistensi Insulin

Resistensi insulin terjadi di sel perifer (terutama sel otot dan lemak) dan pada hati. Resistensi insulin timbul akibat sel beta meningkatkan produksi insulin untuk mengkompensasi dan memelihara level glukosa darah dalam keadaan normal, namun terjadi abnormalitas pada reseptor insulin, sehingga insulin tidak bekerja optimal pada sel (Guthrie, 2004).

2.5.3 Defisiensi Insulin

Defisiensi insulin terjadi akibat sel beta mengalami kelelahan karena terlalu sering memproduksi insulin dalam jumlah besar (*hyperscretion insulin*), toksisitas glukosa dan lipid pada sel beta, atau faktor genetic. Lemak, terutama trigliserida merupakan zat toksis bagi sel beta. Enzim lipase yang diaktifkan di sel lemak akan memecah

lemak menjadi trigliserida, asam lemak bebas, dan gliserol. Akumulasi lemak intra-abdominal mengeluarkan trigliserida menuju pancreas, trigliserida ini akan menjadi toksik menyebabkan kerusakan dan menghilangkan fungsi dari sel beta (Guthrie, 2004).

2.6 Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*)

Klasifikasi tanaman kayu manis menurut (Agustine, 2008) adalah sebagai berikut :

Kingdom	: Plantae (Tumbuhan)
Subkingdom	: Tracheobionta (Tumbuhan berpembuluh)
Super Divisi	: Spermatophyta (Menghasilkan biji)
Divisi	: Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)
Kelas	: Magnoliopsida (berkeping dua/ dikotil)
Ordo	: Laurales
Famili	: Lauraceae
Genus	: <i>Cinnamomum</i>
Spesies	: <i>Cinnamomum burmannii</i>



Gambar 2.1 Kayu manis (*Cinnamomum burmannii*)
(Sumber : Rusli dan Abdullah, 2002)

Kayu manis merupakan salah satu tanaman yang kulit batang, cabang dan dahannya digunakan sebagai bahan rempah-rempah dan merupakan salah satu komoditas ekspor Indonesia. Kayu manis adalah salah satu jenis rempah-rempah yang banyak digunakan sebagai bahan pemberi aroma dan citarasa dalam makanan dan minuman, dan bahan aditif pada pembuatan parfum serta obat-obatan (Sundari, 2001).

2.6.1 Kandungan Kayu Manis

Batang kayu manis digunakan sebagai obat anti diare, kejang perut dan untuk mengurangi sekresi pada usus. Buahnya dapat menyembuhkan batuk, sedangkan kulitnya dapat menyembuhkan sariawan, eksema, encok, tekanan darah tinggi, muntah-muntah dan asma. Untuk pengolahan makanan dan minuman, kayu manis sudah lama dimanfaatkan untuk penambah cita rasa serta aroma.

Sifat kimia dari kayu manis ialah hangat, pedas, wangi, dan sedikit manis. Sementara itu, kandungan kimianya antara lain minyak atsiri, *safrole*, *sinamadehide*, *eugenol*, *tanin*, dammar, kalsium

oksalat, dan zat penyamak (Priyo, 2012). Serta salah satu kandungan senyawanya yaitu MHCP (*Methyl Hydroxyl Chalcone Polymer*) yang berdasarkan penelitian mampu mencegah dan meringankan gejala penyakit diabetes, selain mengandung MHCP kayu manis juga berperan sebagai anti-inflamasi yang digunakan sebagai penghambat peningkatan kadar gen-gen proinflamasi yang berperan dalam peradangan (Khan *et al.*, 2003). Antioksidan alami yang memiliki sifat *SOD-like activity* mampu mempengaruhi reaktivitas superoksida dengan cara menghambat autooksidasi pirogalol yang dikatalisis oleh radikal superoksida. Aktivitas minyak kayu manis diketahui cukup efektif untuk menghilangkan superoksida sebesar 38% (Kim *et al.*, 1995).

2.6.2 Mekanisme *Methyl Hydroxyl Chalcone Polymer* (MHCP) pada Kayu Manis

Mekanisme yang dipengaruhi oleh MHCP pada diabetes melingkupi fosforilasi reseptor insulin, *glucose uptake*, sintesis glikogen. Analisis pada insulin reseptor menggambarkan bahwa reseptor tersebut terfosforilasi sejak terpapar oleh MHCP. Pada fosforilasi reseptor insulin, MHCP mampu mengaktifasi kinase yang menghasilkan autofosforilasi pada reseptor. *Methyl Hydroxyl Chalcone Polymer* mampu untuk *uptake* glukosa pada jaringan adiposit dan menyebabkan jaringan seluler beradaptasi terhadap MHCP terus menerus selama 60 menit pertama setelah perlakuan

(Jarvill *et al.*, 2001). MHCP terkandung dalam kayu manis (Ping *et al.*, 2010).

Para peneliti di US *Departement of Human Research* Pusat Pertanian di Beltsville, Maryland, pernah mempelajari efek berbagai zat makanan termasuk pada kayu manis terhadap gula darah. Dalam penelitiannya, para ahli menemukan bahwa air larut senyawa yang disebut polifenol MHCP yang berlimpah dalam kayu manis bertindak sinergis dengan insulin dan membantu dalam pemanfaatan yang lebih baik dari insulin sehingga kayu manis direkomendasikan mampu mengendalikan diabetes (Ziegenfuss, 2006).

Menurut penelitian lain yang pernah dilakukan Dr. Joanna Hlebowicz dkk. (2007) di Amerika, penemuan yang dipublikasikan dalam "*The American Journal of Clinical Nutrition*" menyebutkan bahwa batang kulit kayu manis memiliki kandungan insulin yang akan melancarkan proses metabolisme glukosa, sehingga kadar gula darah bisa ditekan mendekati normal.

MHCP mempunyai efek tiruan sebagai insulin dapat mencegah terjadinya resistensi insulin. Sehingga mampu mencegah peningkatan asam lemak bebas yang dapat menyebabkan penumpukan trigliserida di dalam hati (Muzasti, 2011). MHCP mampu menstimulasi reseptor insulin kinase, terhadap proses autofosforilasi pada reseptor insulin substrat 1. Hal ini menyebabkan MHCP juga dapat meningkatkan pengikatan glukosa di jaringan

adipose. MHCP juga dapat meningkatkan pembentukan glikogen dalam tubuh (Antony *et al.*, 2007).

2.7 Bunga Bungur (*Lagerstroemia speciosa*)

Klasifikasi tanaman bungur (*Lagerstroemia speciosa*) menurut Steven (2001) adalah sebagai berikut :

Kingdom	: Plantae (Tumbuhan)
Subkingdom	: Tracheobionta (Tumbuhan berpembuluh)
Super Divisi	: Spermatophyta (Menghasilkan biji)
Divisi	: Magnoliophyta (Tumbuha berbunga)
Kelas	: Magnoliopsida (Berkeping dua/ dikotil)
Sub kelas	: Rosidae
Ordo	: Myrtales
Famili	: Lythraceae
Genus	: <i>Lagerstroemia</i>
Spesies	: <i>Lagerstroemia speciosa</i> Pers.



Gambar 2.2 Bunga Bungur (*Lagerstroemia speciosa*)
(Sumber : Hindarto, 2011)

Salah satu tumbuhan dari sekian banyak tanaman di Indonesia yang juga mempunyai khasiat obat adalah bunga bungur (*Lagerstroemia speciosa*). Bunga bungur memiliki kandungan kimia, seperti ellagitanin serta asam korosolat. Beberapa laporan penelitian menunjukkan adanya potensi ekstrak bunga bungur dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus sebesar 20, 43% (Arditiana dkk., 2015). Ekstrak bunga bungur dari beberapa pelarut diketahui memiliki aktivitas hipoglikemik baik secara *in vivo* maupun *in vitro* (Mishra *et al.* 1990; Kakuda *et al.* 1996; Liu *et al.* 2001; Hayashi *et al.* 2002 dalam Hernawan dkk., 2004). Tanaman bungur sering dimanfaatkan secara tradisonal di Filipina sebagai obat yang dapat mencegah maupun mengobati diabetes (Vijaykumar, 2006).

2.7.1 Kandungan Bunga Bungur

Kemampuan bunga bungur dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus yang mengalami diabetik berkaitan dengan aktifitas biologis senyawa yang terkandung di dalam bunga bungur. Senyawa aktif yang dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus kemungkinan ada tiga kelompok yaitu, alkaloid, saponin, flavonoid.

Liu *et al.* (2001) berhasil menunjukan secara *in vitro* bahwa senyawa aktif bunga bungur mampu meningkatkan kecepatan *transport* glukosa, namun belum diketahui senyawanya. Hal ini kemudian dibuktikan oleh Hayashi *et al.* (2002) dengan mengisolasi senyawa aktif tersebut. Setelah diteliti, ternyata diketahui senyawa aktif dalam daun bungur tidak termasuk dalam ketiga kelompok

senyawa diatas, namun masuk dalam kelompok polifenol, yaitu *ellagitanin* (lagestroemia, flosin B dan reginin A) yang memiliki sifat mirip dengan hormon insulin (*insulin-like compound*). Secara in vitro, tiga senyawa tersebut mampu meningkatkan aktifitas *transport* glukosa ke sel dalam sel adipose. Kemampuan lagerstroemia dan flosin B hampir setengah kali kemampuan insulin dalam meningkatkan kecepatan transport glukosa. Bahkan, reginin A memiliki kemampuan yang hampir sama dengan insulin (Hayashi *et al.*, 2002).

Selain senyawa *ellagitanin*, senyawa yang terkandung dalam bunga bungur adalah asam korosolat. Asam korosolat merupakan senyawa triterpenoid yang juga memiliki kemampuan meningkatkan *transport* glukosa ke dalam sel. Asam korosolat atau memiliki nama lain *2alpha-hydroxyursolic acid*, dapat bertindak sebagai antioksidan yang mampu melindungi sel dan menangkal radikal bebas (Vijaykumar, 2006).

2.8 Hepar

Hepar merupakan organ parenkim yang paling besar, hepar juga menduduki urutan pertama dalam hal jumlah, kerumitan, dan ragam fungsi. Hepar sangat penting untuk mempertahankan fungsi hidup dan berperan dalam hampir setiap metabolisme tubuh dan bertanggung jawab atas lebih dari 500 aktivitas berbeda. Hepar memiliki kapasitas cadangan yang besar

dan hanya membutuhkan 10-20% jaringan yang berfungsi untuk tetap bertahan. Destruksi total atau pengangkatan hepar menyebabkan kematian dalam waktu kurang dari 10 jam. Hepar mempunyai kemampuan regenerasi yang mengagumkan. Proses regenerasi akan lengkap dalam waktu 4-5 minggu (Tellingen, 2003).

Fungsi normal hepar menurut Nguyen dan Lingappa (2006):

1. Metabolisme energi dan substrat interkonversi, yaitu meliputi :
 - Produksi glukosa melalui jalur glukogenesis dan glikogenolisis.
 - Pemakaian glukosa melalui jalur sintesis glikogen, sintesis asam lemak, glikolisis, dan siklus asam trikarboksilat.
 - Sintesis kolesterol dari asetat, sintesis trigliserida dari asam lemak, dan sekresi keduanya di partikel VLDL.
 - Pengambilan kolesterol dan trigliserida melalui endositosis partikel HDL dan LDL dengan ekskresi kolesterol di empedu, beta oksidasi asam lemak, dan konversi dari asetil KoA yang berlebihan menjadi keton.
 - Deaminasi asam amino dan konversi ammonia menjadi urea melalui siklus urea.
2. Fungsi sintesis protein

Sintesis dari berbagai macam protein plasma termasuk albumin, faktor pembekuan, *binding* protein, apolipoprotein, angiotensinogen, *insulin-like growth factor I*.

3. Solubilisasi, *transport*, dan fungsi penyimpanan

- Obat dan detoksifikasi racun melalui reaksi biotransformasi fase I dan fase II dan ekskresi pada saluran empedu.
 - Solubilisasi lemak dan vitamin larut lemak di saluran empedu untuk *diuptake* oleh enterosit.
 - Sintesis dan sekresi berbagai macam ikatan protein seperti transferin, hormon steroid-globulin, enzim *ceruloplasmin* dan metallothionein.
 - Pengambilan dan penyimpanan vitamin A, D, B12 dan folat.
4. Fungsi proteksi dan klirens

Selain fungsi hemostatis, hepar memiliki peran utama dalam lini pertama proteksi terhadap zat asing karena hepar berperan dalam detoksifikasi dan ekskresi produk sisa metabolik dan *xenobiotic* ke saluran empedu, yakni meliputi :

- Detoksifikasi ammonia melalui siklus urea
- Detoksifikasi obat melalui oksidase mikrosomal dan sistem konjugasi
- Sintesis dan ekspor glutation
- Klirens sel yang rusak dan protein, hormon, obat-obatan
- Klirens bakteri dan antigen dari sirkulasi portal

2.9 Imunohistokimia

Imunohistokimia merupakan gabungan histologi dan imunologi.

Imunohistokimia adalah suatu metode pewarnaan substansi atau bahan aktif

di dalam jaringan dengan menggunakan prinsip-prinsip dasar imunologi yaitu pengikatan bahan aktif (antigen) pada sisi aktif yang spesifik oleh suatu antibahan aktif yang disebut antibodi. Hasil reaksi antigen dan antibodi ini dapat diidentifikasi pada spesimen karena antibodi diikat oleh suatu penanda yang dapat divisualisasikan, sehingga dapat menandai keberadaan bahan aktif tersebut di dalam jaringan (Nurhidayat, 2002 dalam Laeliocattleya, 2011).

Metode ini menggambarkan pengikatan spesifik antibodi pada jaringan melalui adanya pengikatan zat pewarna fluoresensi seperti *fluorescein* maupun rhodamine terhadap kompleks antigen antibodi tanpa merusak spesifitasnya. Terdapat dua macam metode imunohistokimia yang digunakan yaitu (Rolt, 2001 dalam Laeliocattleya, 2011):

1. Metode Langsung

Antibodi yang telah diberi zat warna (*fluorochrome*) berikatan dengan antigen pada jaringan secara langsung. Teknik menggabungkan biotin terhadap antiserum dan diwarnai dengan avidin fluoresensi sering digunakan dalam metode ini.

2. Metode Tidak Langsung

Dua lapisan antibodi tak berlabel diaplikasikan secara langsung pada substrat jaringan dan divisualisasikan dengan perlakuan serum anti immunoglobulin yang terikat zat pewarna.

2.10 Superoksida Dismutase (SOD)

Enzim superoksida dismutase (SOD) merupakan salah satu enzim antioksidan yang dihasilkan oleh tubuh. Superoksida dismutase merupakan enzim antioksidan terbanyak di dalam tubuh yang sebagian besar enzim ini terletak di organ hati. Enzim SOD berfungsi sebagai katalisator reaksi dismutase dari anion superoksida (O_2^{*-}) menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) dan molekul oksigen (O_2) (Murray *et al*, 2009).

Enzim ini termasuk dalam golongan metaloenzim. Berdasarkan kofaktor dan distribusinya di dalam tubuh, enzim superoksida dismutase dibagi menjadi *copper, zinc superoxide dismutase* (Cu, Zn-SOD) yang terdapat dalam sitoplasma eukariot, *manganese superoxide dismutase* (Mn-SOD) yang terdapat pada mitokondria organisme aerobik, *iron superoxide dismutase* (Fe-SOD) yang terdapat pada prokariot dan ekstra selular superoksida dismutase (ec-SOD) yang banyak ditemukan pada cairan ekstraseluler mamalia (Choi *et al.* dalam Laeliocattleya, 2011).

Enzim Mn-SOD atau SOD-2 termasuk salah satu enzim SOD yang berfungsi mengkonversi anion superoksida yang terbentuk menjadi hidrogen peroksida dan oksigen. Perubahan pada aktivitas Mn-SOD akan menyebabkan perubahan pada status redoks sel, yang pada akhirnya akan mempengaruhi ekspresi gen. Mangan superoksida dismutase (Mn-SOD) merupakan enzim pada manusia yang dikodekan oleh gen SOD-2 pada kromosom 6. Penyempitan pembuluh darah akibat diet tinggi glukosa menyebabkan terjadinya hipoksia pada jaringan. Pada keadaan hipoksia,

jumlah anion superoksida yang terbentuk akan sangat banyak. Peningkatan radikal superoksida dapat menghambat aktivitas kerja dari enzim glutathion peroksidase dan katalase dalam mengkonversi hidrogen peroksidase menjadi molekul air dan oksigen, sehingga akan berdampak pada penurunan aktivitas Mn-SOD yang diakibatkan karena jumlah hidrogen peroksidase yang terlalu banyak dalam tubuh.

Superoksida dismutase (SOD) tergolong enzim yang sangat stabil karena tiap subunitnya dihubungkan oleh ikatan non-kovalen. Senyawa sianida dan dietilditiokarbamat dapat menghambat aktivitas dari Cu, Zn-SOD tetapi tidak Mn-SOD dan Fe-SOD. Inaktivasi dari enzim SOD dapat terjadi saat adanya molekul H_2O_2 dan EDTA (Choi *et al.* dalam Laeliocattleya, 2011).

Berdasarkan Curtiz dan Mortiz dalam Laeliocattleya (2011), SOD dilaporkan sebagai salah satu enzim terpenting dalam sistem antioksidan enzimatik. Superoksida dismutase (SOD) melakukan pembersihan “scavenge” pada anion superoksida dan mengubahnya menjadi hidrogen peroksida. Melalui mekanisme ini SOD menghilangkan toksisitas radikal bebas. Penurunan aktivitas enzim superoksida (SOD) merupakan indeks yang cukup sensitif pada kerusakan hepatoseluler dan merupakan indeks enzim yang paling sensitif dalam menunjukkan adanya kerusakan pada hepar (Palanivel *et al.*, 2008).

2.11 Interleukin-6 (IL-6)

Interleukin 6 (IL-6) merupakan protein dengan berat molekul 26 kDa dihasilkan oleh beberapa jaringan termasuk jaringan adiposa. Sepertiga IL-6 yang beredar dalam tubuh diperkirakan berasal dari sel adiposa, yang berperan sebagai autokrin dan parakrine. Dalam kondisi basal, IL-6 disekresikan dan akibat stimulasi TNF- α , sekresi IL-6 meningkat sampai 60 kali dalam bentuk 3T3-L1 adiposite. Modulator lain yang berperan dalam ekspresi IL-6 pada sel adiposa adalah Glukokortikoid dan Katekolamine. Penelitian secara *in vitro* pada kultur sel adiposit diperoleh hasil bahwa paparan glukosa tinggi pada sel adiposit dapat menginduksi peningkatan sekresi IL-6 (Ying *et al.*, 2005 dalam Firani, 2009).

Interleukin 6 merupakan salah satu anggota dari proinflamatory sitokin yang disekresi oleh monosit, makrofag, dan jaringan lemak. Pada manusia, IL-6 dapat memacu reaksi inflamasi. Peningkatan kadar IL-6 berhubungan dengan resistensi insulin pada penderita obesitas dan diabetes tipe 2 sehingga molekul ini merupakan target yang baik untuk pengobatan.. Pada hewan, IL-6 memiliki efek yang berbeda dengan pada manusia dimana peningkatan kadar IL-6 menyebabkan proteksi terhadap obesitas (Firani, 2009).

Nonogaki *et al.* (1995) dalam Firani (2009) melaporkan bahwa IL-6 yang disekresi oleh adiposa dapat menyebabkan peningkatan sekresi trigliserida dari jaringan hepar. Sehingga diduga bahwa IL-6 yang disekresi jaringan adiposa berhubungan dengan terjadinya komplikasi

hipetrigliseridemia pada obesitas visceral. IL-6 juga mempunyai efek pada peningkatan ekspresi angiotensinogen di hepatosit. Penelitian yang dilakukan oleh Sherman dan Brasier (2001) pada kultur sel hepatosit yang diberi stimulasi IL-6 menunjukkan terjadi peningkatan ekspresi gen angiotensinogen (Firani, 2009).

2.12 Hewan Coba Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Hewan model hiperglukosa adalah hewan laboratorium yang dalam hal tertentu secara natural maupun artificial memiliki respon, serta mempunyai patogenesis ataupun patofisiologi yang sebagian atau seluruhnya mirip dengan hiperglukosa pada manusia dan hewan (Widyastuti, 2000). Spesies yang sering dipakai sebagai hewan model pada penelitian mengenai manusia dan mamalia lain adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) (Sirois, 2005). Hal ini dikarenakan secara garis besar fungsi dan bentuk organ serta proses biokimia dan biofisika antara tikus dan manusia memiliki banyak kemiripan sehingga dapat diaplikasikan pada manusia (Hedrich, 2006).

Hewan ini memiliki ciri-ciri morfologi berat badan antara 150-600 gram, hidung tumpul dan badan besar dengan panjang 18-25 cm, kepala dan badan lebih pendek dari ekornya serta ukuran telinga relatif kecil.

Menurut Besselsen (2004) taksonomi tikus adalah :

Kingdom : Animalia

Filum : Chordata

Kelas : Mamalia

Ordo : Rodensia
Famili : Muridae
Genus : *Rattus*
Species : *Rattus norvegicus* strain Wistar

Pembuatan hewan model hiperglukosa dengan menggunakan campuran glukosa 10% dan fruktosa 15% dari jumlah pakan perhari yang akan dicampurkan pada pakan yang akan diberikan selama 14 hari berturut-turut. Penelitian terhadap hewan coba dan jangka pendek pada manusia menunjukkan bahwa asupan tinggi glukosa dan fruktosa berkontribusi terhadap kegagalan toleransi glukosa, resistensi insulin dan hiperinsulinemia (Prahastuti, 2011).

