

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan peningkatan kadar gula dalam darah secara terus menerus yang disebabkan karena insufisiensi fungsi insulin. Penyakit DM dicirikan oleh peningkatan kadar glukosa yang tinggi atau hiperglikemia. Ketika kadar glukosa dalam darah meningkat, misalnya saat makan, maka hormon insulin akan dilepaskan dari pankreas. Hormon insulin akan berfungsi untuk menstimulasi sel otot dan lemak untuk mengurangi kadar glukosa dalam darah dan menstimulasi hati untuk mencerna glukosa sehingga kadar glukosa dalam darah akan kembali ke level normal [2].

Berdasarkan data yang diperoleh dari Riskesdas (2013) [7], proporsi penderita diabetes mellitus di Indonesia adalah sebanyak 6,9%, dimana mengalami peningkatan hampir dua kali lipat dari tahun 2007. Dan pada tahun 2015, jumlah penderita diabetes sudah mencapai 10 juta jiwa atau berada pada peringkat ketujuh dunia dibawah Meksiko, Rusia, Brazil, AS, India dan China [9]. Hal ini bisa disebabkan karena pola hidup tidak sehat yang sudah dibiasakan sejak dini dan karena kecenderungan masyarakat memenuhi kebutuhan nutrisi secara instan. Selain itu, penyakit diabetes dapat disebabkan karena faktor keturunan secara genetik [7].

Gejala – gejala yang ditimbulkan pada penderita DM tipe 2, antara lain [9]:

- a) Poliuri, merupakan salah satu gejala umum penderita DM dimana penderita akan mengekskresikan urin lebih banyak. Biasanya ini disebabkan karena kadar gula (glukosa) dalam darah yang sangat tinggi, sehingga tubuh harus mengeluarkan kelebihan gula tersebut melalui ginjal bersama urin.
- b) Polidipsi, merupakan reaksi yang ditimbulkan oleh tubuh karena banyak mengeluarkan urin. Oleh karena cairan dalam tubuh penderita sudah banyak dikeluarkan, secara otomatis tubuh merespon dengan membutuhkan air lebih banyak lagi. Oleh karena kadar gula tidak terkontrol dengan baik, maka akan timbul keinginan untuk minum secara terus-menerus.
- c) Polifagia, merupakan gejala yang timbul karena berkurangnya cadangan gula dalam darah walaupun kadar gula yang masih tinggi dalam darah. Hal ini terjadi sebagai akibat dari ketidakmampuan insulin untuk menyediakan gula sebagai sumber energi dalam tubuh, sehingga tubuh merasa lemah dan membutuhkan tenaga. Penderita harus mengkonsumsi makanan yang mengandung karbohidrat tinggi walaupun kadar gula dalam darah masih normal atau bahkan berlebih.

Ada beberapa faktor yang dapat menyebabkan seseorang menderita penyakit diabetes, yaitu: faktor keturunan, obesitas, merokok, minuman beralkohol, makanan manis, istirahat yang kurang, stress (beban pikiran) dan jarang olahraga (tubuh kurang gerakan) [9].

2.1.1 Klasifikasi Diabetes Mellitus

Berdasarkan tipenya oleh PERKENI (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia) sesuai anjuran klasifikasi American Diabetes Association (ADA)(2005) [9,10], penyakit DM diklasifikasikan menjadi beberapa tipe yaitu tipe I, adalah suatu keadaan dimana sel- β pada pulau Langerhans biasanya mengarah kepada kekurangan insulin absolut atau *insulin dependent diabetes mellitus* (IDDM). Hal ini akan menyebabkan pankreas akan berhenti memproduksi insulin. Kebanyakan penderita DM tipe I adalah mereka yang masih berusia muda dibawah 30 tahun atau *juvenile-onset* diabetes. Selanjutnya adalah tipe II atau *non-insulin dependent diabetes mellitus* (NDDM), yaitu insulin hasil produksi dari pankreas tidak cukup atau sel lemak dan otot tubuh menjadi kebal terhadap insulin, sehingga menyebabkan gangguan pengiriman glukosa ke sel – sel dalam tubuh. Hal ini disebabkan karena kerusakan fungsi sel – sel beta

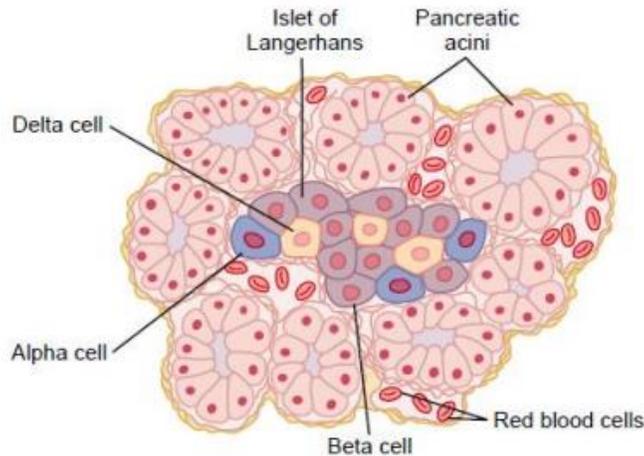
pankreas relatif dan resisten insulin. Diabetes tipe II mewakili sekitar 90% penderita diabetes dari seluruh kasus diabetes yang pernah ada [11].

Berdasarkan uji toleransi glukosa oral, penderita DM tipe 2 dibagi menjadi (a) kelompok yang hasil uji toleransi glukosanya normal (b) kelompok yang hasil uji toleransi glukosanya normal, disebut juga Diabetes Kimia (*Chemical Diabetes*) (c) kelompok yang menunjukkan hiperglikemia puasa minimal (kadar glukosa plasma puasa < 140 mg/dL) (d) kelompok yang menunjukkan hiperglikemia puasa tinggi (kadar glukosa plasma puasa >140 mg/dL) [12]. Berikutnya adalah penyakit DM tipe lain, dapat disebabkan karena cacat fungsi sel beta, cacat fungsi hormon insulin, penyakit pada eksokrin pankreas, pengaruh obat atau bahan kimia dan bisa disebabkan oleh infeksi dan virus [13]. Tipe lain dari diabetes adalah Gestational Diabetes Mellitus (GDM) merupakan intoleransi glukosa yang biasanya terjadi selama proses kehamilan. Diabetes ini dapat disebabkan karena kurangnya kadar insulin yang dihasilkan oleh tubuh yang dibutuhkan untuk membawa glukosa untuk melewati membran sel. Perubahan hormon – hormon pada tubuh ibu hamil dapat menyebabkan kerja insulin menjadi tidak efektif sehingga terjadi peningkatan glukosa dalam darah secara signifikan. Diabetes gestasional biasanya terjadi pada minggu ke-24 hingga minggu ke-28 pada masa kehamilan [14].

2.2 Pankreas dan Insulin

Pankreas merupakan salah satu organ dalam tubuh berupa kelenjar yang panjangnya $\pm 12 - 15$ cm dan lebar ± 4 cm dan beratnya ± 150 g yang menempel pada duodenum. Pankreas berfungsi sebagai fungsi eksokrin dan fungsi endokrin [15]. Fungsi eksokrin merupakan kelenjar yang mengeluarkan cairan berupa enzim yang berguna untuk memecah sehingga dapat dicerna oleh tubuh, misalnya amilase untuk menguraikan karbohidrat. Enzim – enzim pencernaan tersebut dihasilkan oleh Asinus. Asinus merupakan jaringan yang berfungsi untuk menghasilkan enzim pencernaan ke duodenum. Selain menghasilkan enzim, jaringan eksokrin juga berfungsi untuk menetralkan makanan yang masuk ke lambung agar menjadi suasana basa. Karena jika lambung dalam suasana asam, maka dapat melukai usus dan jaringan pankreas akan mengalami kerusakan atau tidak berfungsi [16].

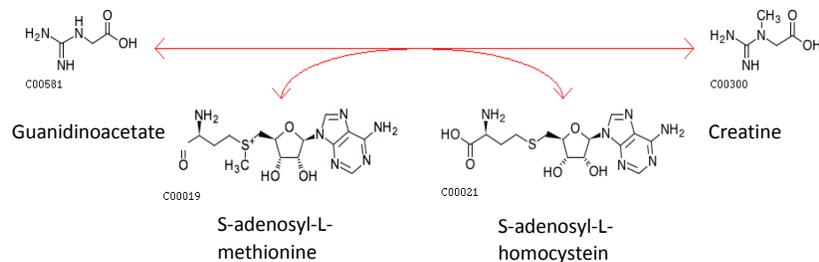
Fungsi endokrin merupakan kelenjar yang dapat mengeluarkan hormon. Jaringan endokrin terdiri dari pulau Langerhans yang tersebar di seluruh jaringan pankreas. Pulau Langerhans ini akan menghasilkan hormon ke dalam darah. Hormon yang dihasilkan adalah insulin dan glukagon [17]. Hormon insulin berfungsi untuk mengikat glukosa dari darah sehingga akan dibawa ke seluruh jaringan tubuh yang selanjutnya akan diubah menjadi energi. Hormon glukagon berfungsi untuk menyeimbangkan dan menetralkan kadar glukosa sesuai dengan fungsi hormon insulin. Pulau – pulau Langerhans terdiri dari beberapa sel, yaitu (a) sel α , untuk menghasilkan hormon glukagon (b) sel β , untuk menghasilkan hormon insulin (c) sel δ , untuk menghasilkan hormon somatostatin dan (d) sel F, untuk menghasilkan polipeptida pankreas [18].



Gambar 2.1 Pulau Langerhans dan Asinus [19]

2.3 Kreatin

Kreatin merupakan salah satu jenis asam amino yang secara alami terdapat dalam tubuh yang sebagian besar tersimpan didalam jaringan otot. Kreatin diproduksi oleh hati, pankreas dan ginjal, serta berasal dari sumber makanan seperti daging dan ikan. Secara alami, kreatin akan disintesis dalam hati dan ginjal sebanyak 1-2 g per hari melalui tiga macam asam amino yaitu arginin, glisin dan metionin. Kadar kreatin yang mampu tersimpan dalam tubuh adalah sekitar 0.17% dari total berat badan. Sekitar 95% total kreatin akan tersimpan dalam jaringan otot, sedangkan sisanya akan tersimpan dalam hati dan ginjal [20].

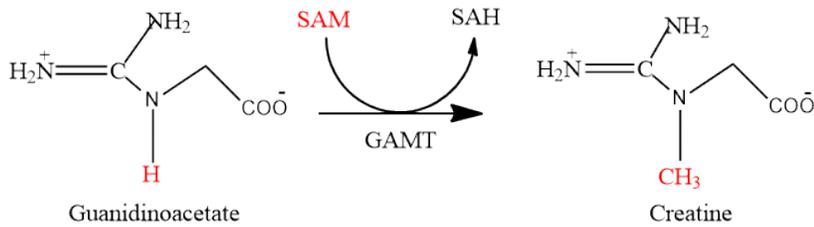


Gambar 2.2 Sintesis pembentukan Kreatin

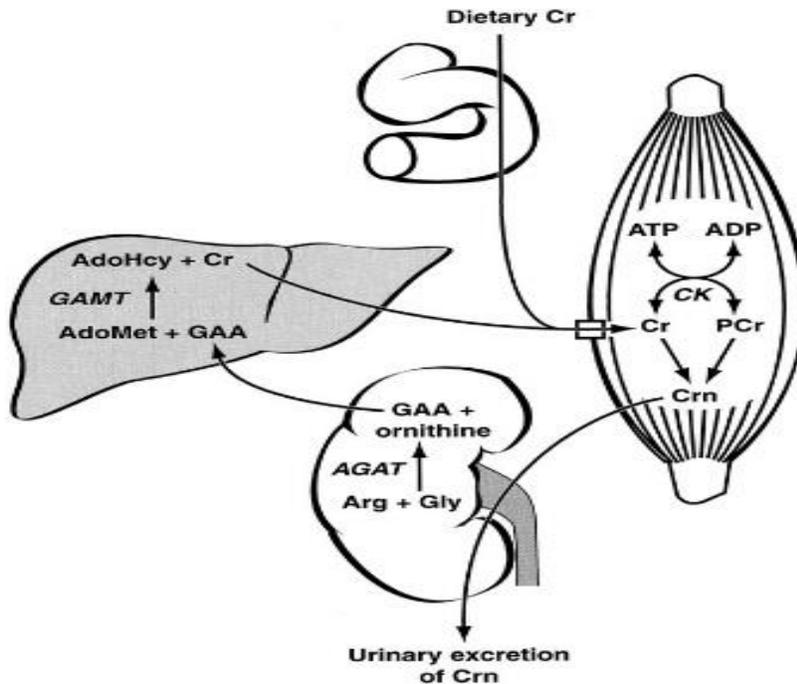
Kreatin sangat berperan penting untuk menyimpan serta menyediakan energi bagi kerja otot dalam jaringan otot yang tersimpan sebagai *creatine phosphate* (PCr). PCr terlibat dalam sistem metabolisme energi anaerobik untuk menghasilkan energi ATP (*adenosine tri-phosphate*) [21]. PCr yang tersimpan dalam jaringan otot mampu melakukan regenerasi molekul ATP yang dikenal dengan ATP-PCr. Proses regenerasi ATP-PCr ini sangat membantu memenuhi kebutuhan ATP dalam jaringan otot disaat tubuh melakukan suatu pekerjaan dengan intensitas tinggi yang menghasilkan tenaga lebih, misalnya olahraga. Disaat tubuh memerlukan ATP lebih untuk memenuhi aktivitas olahraga, maka ATP dari PCr dapat memberikan asupan energi secara cepat yang terdapat dalam jaringan otot [22].

2.4 Kreatinin

Kreatinin adalah suatu produk protein otot yang merupakan produk akhir dari metabolisme kreatin. Pembentukan kreatinin berlangsung di ginjal, selanjutnya akan diselesaikan di hati. Sintesis kreatinin akan melibatkan asam amino esensial yakni arginin yang diproduksi di ginjal [22,23].



Gambar 2.3 Struktur Kreatinin dari pembentukan GAA oleh GAMT



Gambar 2.4 Metabolisme Kreatinin dalam Tubuh [22]

Kadar kreatinin dalam serum darah pria lebih tinggi dari pada kadar kreatinin dalam serum darah wanita. Hal ini disebabkan karena pada umumnya massa otot pada pria lebih banyak daripada wanita. Di antara orang dewasa tanpa penyakit ginjal, laki-laki memiliki kadar kreatinin normal sekitar 0,6 – 1,2 mg/dL, sedangkan nilai normal kreatinin pada wanita antara 0,5 – 1,1 mg/dL. Kreatinin yang berasal dari metabolisme dalam otot akan diekskresikan melalui urin. Sehingga volume kreatinin dalam urin mencerminkan massa otot tubuh pada masing – masing individu, dimana kandungan kreatinin tersebut relatif stabil pada individu sehat [24,25,26].

Berdasarkan penelitian Srihardyastutie, dkk. [27], peningkatan kadar kreatinin dalam darah bisa disebabkan karena adanya gangguan yang terjadi pada proses filtrasi di glomerulus ginjal. Kerusakan tersebut dapat mengindikasikan adanya komplikasi yang bisa disebabkan karena adanya gangguan metabolisme karbohidrat.

Menurut Remer [25], kadar kreatinin normal dalam tubuh manusia berkisar antara 0.6 – 1,2 mg/dL. Penelitian yang dilakukan oleh Srihardyastutie, dkk. [27], kadar kreatinin pada keadaan normal, prediabetes, DM tipe 2 serta prediabetes dan DM tipe 2 dengan kerusakan eksokrin pankreas menunjukkan nilai yang berbeda – beda. Kadar kreatinin tidak normal didapatkan pada penderita prediabetes dan DM tipe 2 dengan kerusakan eksokrin pankreas yaitu berada di kisaran 1.50 mg/dL. Hasil ini bisa menunjukkan

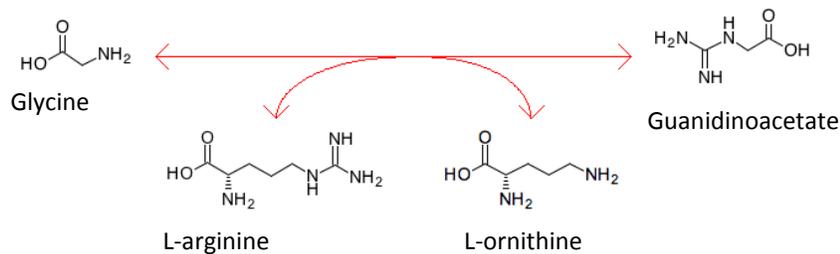
bahwa kadar kreatinin yang telah melewati batas mengindikasikan penderita telah mengalami komplikasi dengan ciri – ciri tertentu.

Beberapa faktor yang mempengaruhi kadar kreatinin dalam darah, antara lain [23]:

- Perubahan massa otot
- Diet kaya daging akan meningkatkan kadar kreatinin hingga beberapa jam setelah makan
- Aktifitas fisik yang berlebihan dapat meningkatkan kadar kreatinin dalam darah
- Obat – obatan seperti sefalosporin, aldacton, aspirin dan co-trimexazole dapat mengganggu sekresi kreatinin sehingga meningkatkan kadar kreatinin darah
- Kenaikan sekresi tubulus dan destruksi kreatinin internal
- Usia dan jenis kelamin. Kadar kreatinin pada orang tua lebih tinggi daripada orang muda, serta pada laki – laki akan lebih tinggi daripada wanita

2.5 Guanidinoasetat

Guanidinoasetat merupakan hasil sintesis antara arginin dan glisin oleh glisin amidinotransferase (arginine-glycin transamidinase) dan terbentuk bersamaan dengan ornitin. Pembentukan guanidinoasetat oleh arginin dan glisin ditunjukkan pada **gambar 2.5**.



Gambar 2.5 Struktur Molekul Guanidinoasetat

Guanidinoasetat kemudian mengalami metilasi di hati oleh S-adenosilmetionin (SAM) untuk membentuk kreatin. Guanidinoasetat akan mengalami peningkatan bila produksi glisin amidinotransferase berkurang, dimana hal itu bisa terjadi karena kerusakan mitokondria pada sel – sel glomerulus yang disebabkan karena banyaknya zat – zat toksik seperti formaldehid [28].

Kreatin yang terbentuk akan mengalami degradasi non-enzimatis sehingga membentuk kreatinin. Terbentuknya kreatinin menjadi penanda adanya dugaan penyakit diabetes [4].

2.7 Pemodelan *In-Silico*

In-silico merupakan salah satu metode yang digunakan untuk mengekspresikan atau memodelkan suatu penelitian melalui simulasi pada perangkat lunak dengan menggunakan aplikasi yang sesuai. Teknik yang digunakan adalah dengan pemodelan molekul atau *docking*. Secara umum, *docking* dilakukan untuk memodelkan penghambatan protein, baik enzim maupun reseptor, secara kompetitif dengan menggunakan *cavity* sisi aktif protein. *Docking* akan menghasilkan pose yang menentukan interaksi ligan dengan protein target yang menentukan afinitas interaksi ligan-protein [5].

Pemodelan molekul juga bisa dilakukan untuk membandingkan struktur dari protein, dengan mempertimbangkan 2 hal, yaitu [30]:

- a) *Sequence* yang akan di-model-kan (mis. sekuen target) harus memiliki kesamaan dengan *template*
- b) Bisa kemungkinan untuk dihitung keselarasan antara sekuen target dengan struktur *template*. Sehingga dapat diprediksi sasaran *template*, model bangunan (bentuk 3D) dan model evaluasi.

2.8 Perangkat Lunak Pemodelan

2.8.1 PatchDock

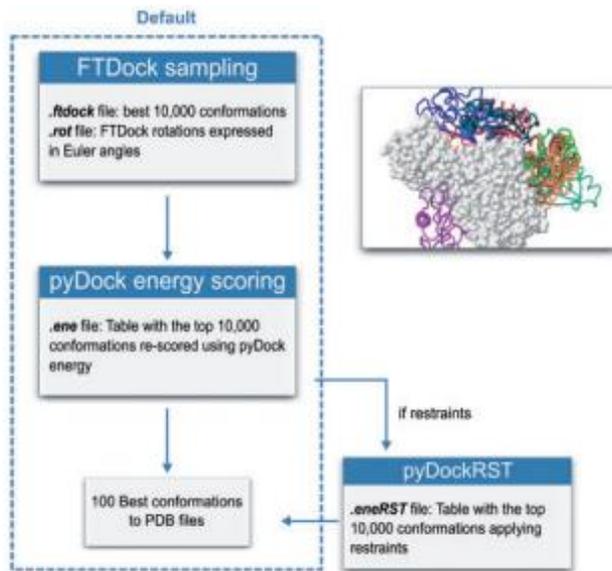
Patchdock merupakan sebuah *webserver* untuk pemodelan molekul (*molecular docking*). Input pada PatchDock dapat berupa protein, DNA, peptida dan obat dengan output dapat menghasilkan molekul kompleks. Data yang dihasilkan oleh PatchDock adalah berdasarkan pola kecocokan algoritma antara ligan dan reseptor. Pola algoritma memiliki 3 (tiga) tahap yaitu (i) Molecular Shape Representation, yaitu penghitungan permukaan molekul untuk mengidentifikasi residu yang akan dihasilkan (ii) Surface Patch Matching, yaitu pencocokan struktur geometrik yang teridentifikasi pada tahap sebelumnya (iii) Filtering and Scoring, yaitu pengelompokan kandidat kompleks yang dihasilkan dimana ligan dan reseptor yang menghasilkan kompleks sehingga didapatkan *scoring* dari komplementer geometrinya [31].

2.8.2 FireDock

FireDock merupakan salah satu *webserver* yang bisa digunakan sebagai perbaikan hasil yang didapatkan pada PatchDock. Perbaikan pada FireDock dapat berupa protein dengan protein, dimana hasil yang didapatkan sekitar 1000 kandidat sehingga bisa dipilih kandidat molekul terbaik yang akan digunakan. Tahap perbaikan atau *refinement* bertujuan untuk menghasilkan *best solutions* pada molekul bukan rigid, sehingga pengikatan molekulnya akan lebih akurat. Tahap *refinement* juga untuk meningkatkan ke-kaku-an kandidat molekul yang akan dihasilkan. Input pada FireDock adalah ligan dan reseptor dalam bentuk file PDB [32].

2.8.3 pyDock

pyDock merupakan salah satu *webserver* yang digunakan untuk *docking* protein – protein. *Docking* protein – protein adalah untuk mengidentifikasi pengikatan antara dua protein. Konformasi yang dihasilkan hingga 10.000 konformasi dan akan direduksi menjadi 100 konformasi terbaik dalam bentuk file PDB. Berikut merupakan diagram alir pyDock [33].



Gambar 2.7 Diagram alir cara kerja *web* pyDock [33]

2.8.4 IGEMDock

IGEMDock merupakan salah satu perangkat lunak visualisasi molekuler dengan metode *virtual-screening* dan *post-analysis*. *Virtual-screening* adalah program untuk mengetahui *binding-site* dari ligan (**mod_cav**), menghasilkan daftar ligan berdasarkan ligan terpilih (**mod_lig**), dan memprediksi kompleks protein-ligan yang dibatasi (**mod_ga**). *Post-analysis* atau analisis hasil setelah melakukan *docking* adalah berdasarkan pengelompokan hasil (*clustering docked poses*) misalnya interaksi protein-ligan, dan senyawa majemuk seperti komposisi atomik (*Atomic Compositions/AC*), yang merupakan komposisi asam amino dari protein sekuen yang dihasilkan [34].