

## BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) banyak digunakan sebagai hewan coba karena mempunyai respon yang cepat serta dapat memberikan gambaran secara ilmiah, yang mungkin terjadi pada manusia maupun hewan lain. Dalam kode etik penelitian kesehatan dicantumkan bahwa salah satu prinsip dasar riset biomedis, dimana manusia sebagai subjek harus memenuhi prinsip ilmiah yang telah diakui dan harus didasarkan atas eksperimen laboratorium dan hewan percobaan yang memadai, serta berdasarkan pengetahuan yang lengkap dari literatur ilmiah. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) termasuk hewan nokturnal dan sosial. Salah satu faktor yang mendukung kelangsungan hidup tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan baik ditinjau dari segi lingkungan adalah temperatur dan kelembaban. Temperatur yang baik untuk tikus putih (*Rattus norvegicus*), yaitu 19°C–23°C, sedangkan kelembaban 40-70% (Wolfenshon *and* Lloyd, 2013).



**Gambar 2.1** Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar (Akbar, 2010)

**Tabel 2.1** Data Taksonomi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

<b>Taksonomi Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>)</b>	
<b>Kingdom</b>	Animalia
<b>Filum</b>	Chordata
<b>Klas</b>	Mamalia
<b>Ordo</b>	Rodensia
<b>Famili</b>	Muridae
<b>Subfamili</b>	Murinae
<b>Genus</b>	Rattus
<b>Spesies</b>	Norvegicus

(Sugiyanto, 1995)

Kelebihan dari tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebagai binatang percobaan antara lain bersifat omnivora (pemakan segala), mempunyai jaringan yang hampir sama dengan manusia, dan gizi yang dibutuhkan juga hampir sama dengan manusia. Selain itu dari segi ekonomi memiliki harga yang murah, ukuran yang kecil, dan berkembang dengan cepat. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) percobaan galur *Wistar* yang dikembangkan secara luas sangat mudah menyesuaikan diri dengan lingkungan. Makanan tikus putih (*Rattus norvegicus*) juga mempunyai variasi susunan, meliputi: protein 20-25 %, karbohidrat 45-50%, serat 5%. Setiap hari seekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) dewasa membutuhkan makanan antara 12-20 gr, air minum antara 20-45 ml, mineral berupa besi sebesar 35 mg/kg (Smith dan Mangkoewidjojo, 1998).

## 2.2 *Streptozotocin*

*Streptozotocin* atau 2 – deoksi – 2 - [ - 3 ( metil – 3 – nitrosoureido ) – D - glukospiranase] adalah senyawa yang dihasilkan dari *Streptomyces acromogenes*,

yang merupakan suatu senyawa nitroso urea analog glukosa. *Streptozotocin* memiliki aktivitas anti-neoplasma dan antibiotik spektrum luas (Hussain, 2002).

*Streptozotocin* merupakan senyawa sitotoksik kimia yang sangat beracun bagi pankreas, sehingga dapat digunakan untuk menginduksi DM tipe I maupun tipe II pada hewan coba (Nugroho, 2006). Injeksi *streptozotocin* pada hewan coba dapat menyebabkan degenerasi sel  $\beta$  pankreas. Secara klinis, gejala DM terlihat jelas pada tikus selama 2-4 hari pasca injeksi *intra-vena* maupun *intra-peritoneal* dengan dosis tunggal 60 mg/kg BB (Abeeleh *et.al.*, 2009).

### **2.2.1 Mekanisme Kerja *Streptozotocin* Sebagai Agen Diabetes**

*Streptozotocin* cenderung digunakan dalam pembuatan hewan uji DM. *Streptozotocin* dapat secara langsung merusak masa kritis sel  $\beta$ , sehingga mengakibatkan disfungsi pankreas dalam mensekresi insulin dan berujung pada penyakit DM tipe I (Rees and Alcolado, 2005).

Kerja *streptozotocin* sebagai agen diabetogenik, yaitu dengan menembus sel  $\beta$  pankreas melalui transporter glukosa GLUT 2. Aksi *streptozotocin* intra-seluler menghasilkan penambahan DNA sel  $\beta$  pankreas dengan cara alkilasi. Alkilasi DNA oleh *streptozotocin* melalui gugus nitrosourea mengakibatkan kerusakan pada sel beta pankreas. *Streptozotocin* merupakan donor NO yang mempunyai kontribusi terhadap kerusakan sel tersebut melalui peningkatan aktivitas guanilil siklase dan pembentukan cGMP. Nitric Oxide (NO) dihasilkan sewaktu *streptozotocin* mengalami metabolisme dalam sel. Selain itu,

*streptozotocin* juga mampu membangkitkan oksigen reaktif yang mempunyai peran tinggi dalam kerusakan sel  $\beta$  pankreas. Pembentukan anion superoksida karena aksi *streptozotocin* dalam mitokondria dan peningkatan aktivitas xantin oksidase. Dalam hal ini, *streptozotocin* menghambat siklus krebs dan menurunkan konsumsi oksigen mitokondria. Produksi ATP mitokondria yang terbatas selanjutnya mengakibatkan pengurangan secara drastis nukleotida sel  $\beta$  pankreas (Szkudelski, 2001).

### **2.3 Albedo Semangka Merah (*Citrullus vulgaris*)**

Tanaman buah semangka (*Citrullus vulgaris*) dibudidayakan agar dapat dikonsumsi langsung secara segar, namun daun dan buah semangka yang muda juga dapat dijadikan bahan sayur-mayur. Semangka memiliki beberapa bagian mulai dari lapisan terluar berupa kulit, lapisan tengah, dan daging buah semangka (Nur dkk., 2016). Semangka merah (*Citrullus vulgaris*) merupakan buah yang memiliki kulit tebal dan berdaging, licin, warna kulit dapat berupa hijau tua, kuning agak putih, atau hijau muda bergaris-garis putih (Sugiyanta, 2011). Lapisan yang berwarna putih, yaitu antara kulit dan daging buah semangka yang berwarna disebut albedo. Daging putih buah semangka merah (*Citrullus vulgaris*) merupakan bahan alami yang dapat digunakan untuk mengobati berbagai penyakit. Dari hasil penapisan fitokimia diketahui bahwa dalam ekstrak pulpa daging putih semangka terkandung senyawa alkaloid, flavonoid, tannin, dan polifenol.



**Gambar 2.2** Albedo Semangka Merah (*Citrullus vulgaris*) (Rahman, 2010)

Menurut Sobir dan Siregar (2010), klasifikasi ilmiah semangka adalah sebagai berikut:

- Divisi : Magnoliophyta
- Kelas : Magnoliopsida
- Ordo : Violales
- Familia : Cucurbitaceae
- Genus : *Citrullus*
- Spesies : *Citrullus vulgaris*

Limbah kulit semangka merupakan limbah yang saat ini masih belum begitu banyak dimanfaatkan, padahal kulit semangka mempunyai kandungan kalsium yang cukup tinggi dan ion sangat dibutuhkan oleh tubuh. Pengolahan kulit semangka mempunyai aspek pengawetan, memperpanjang umur simpan, dan dapat meningkatkan nilai ekonomis (Pujimulyani, 2012). Menurut We Leung, *et al.*, (1970), komposisi kimia kulit semangka dalam 100 gram bahan terdiri atas air (94g), energi (18 kal.), protein (1,6g), lemak (0,1g), karohidrat (3,2g), abu (0,7g), serat (0,6g), kalsium (31mg), fosfor (11mg), zat besi

(0.05mg), riboflavin (0.03mg), Thiamin(0,03mg), niacin (0,6mg), dan vitamin A(75µg).

Kulit semangka mengandung zat sitrulin dengan jumlah sebesar 60% dibandingkan pada daging. Zat ini ditemukan pada semua jenis buah semangka, namun yang paling tinggi pada jenis semangka kuning. Zat sitrulin akan bereaksi dengan enzim tubuh ketika dikonsumsi, lalu diubah menjadi arginin yang merupakan asam amino non-esensial yang berkhasiat bagi jantung, sistem peredaran darah, dan kekebalan tubuh. Kandungan kulit semangka lain yang bermanfaat bagi kesehatan, yaitu vitamin, mineral, enzim, dan klorofil (Guoyao, *et.al.*, 2007).

Menurut Sugiyanta (2011), kulit semangka mengandung sitrulin mencapai 60% atau 24,4 mg/g berat kering, yang merupakan asam amino non-esensial dengan ikatan karbon asimetris yang berperan penting dalam metabolisme dan regulasi NO, serta merupakan molekul bioaktif yang penting dalam berbagai kondisi, baik fisiologis maupun patologis. Sitrulin merupakan asam amino larut air dalam pelarut, hasil dari metabolisme glutamin yang berperan dalam sintesis arginin pada mamalia.

## **2.4 Diabetes Melitus (DM)**

Diabetes Melitus (DM) adalah suatu penyakit yang ditandai dengan kadar glukosa (gula sederhana) di dalam darah yang tinggi akibat tubuh tidak mampu melepaskan atau menggunakan insulin dengan cukup (Soegondo, 2005).

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu penyakit yang melibatkan hormon endokrin pankreas, antara lain insulin dan glukagon. Manifestasi utama penyakit ini mencakup gangguan metabolisme lipid, karbohidrat, dan protein yang merangsang kondisi hiperglikemia. Kondisi hiperglikemia tersebut akan berkembang menjadi DM dengan berbagai macam bentuk manifestasi komplikasi (Unger *and* Foster, 1992). Terdapat beberapa definisi yang dapat merepresentasikan penyebab, perantara dan wujud komplikasi tersebut. Diabetes Melitus (DM) adalah suatu sindrom yang mempunyai ciri kondisi hiperglikemik kronis, gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein, terkait dengan defisiensi sekresi dan/atau aksi insulin secara absolut atau relatif, sedangkan Kahn (1995) memberikan definisi DM sebagai sindrom kompleks yang terkait dengan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein dengan ciri-ciri hiperglikemik dan gangguan metabolisme glukosa, serta terkait secara patologis dengan komplikasi mikrovaskuler yang spesifik, penyakit mikrovaskuler sekunder pada perkembangan aterosklerosis, dan beberapa komplikasi yang lain, meliputi neuropati, komplikasi dengan kehamilan, dan memperparah kondisi infeksi.

Secara umum DM tipe I merupakan penyakit yang diturunkan atau diwariskan, bukan ditularkan. Para ahli kesehatan juga menyebutkan DM merupakan penyakit yang terpaut kromosom seks atau kelamin. Faktor herediter sering pula menyebabkan DM melalui peningkatan sel  $\beta$  pankreas terhadap penghancuran oleh antigen atau mempermudah perkembangan antibodi autoimun

melawan sel-sel  $\beta$  pankreas, sehingga mengarah pada penghancuran sel-sel  $\beta$  pankreas (Price, 2006). Sel  $\beta$  pankreas yang hancur menyebabkan penurunan metabolisme insulin, sehingga menimbulkan gangguan hormonal yang dapat berpengaruh terhadap kondisi hiperglikemia dan berujung pada penyakit DM (Pick, 2003).

#### **2.4.1 Klasifikasi Diabetes Melitus (DM)**

Diabetes Melitus (DM) dibagi menjadi 2 kategori utama berdasarkan sekresi insulin endogen untuk mencegah keadaan ketoasidosis, yaitu DM tergantung insulin (IDDM: *Insulin Dependent Diabetes Melitus*) atau tipe I, dan DM tidak tergantung insulin (NIDDM: *Non-Insulin Dependent Diabetes Melitus*) atau tipe II (Kahn, 1995).

Diabetes Melitus (DM) tipe I diperantarai oleh degenerasi sel  $\beta$  pankreas akibat infeksi virus, pemberian senyawa toksin, diabetogenik (*streptozotocin*, aloksan), atau secara genetik (*wolfram syndrome*) yang mengakibatkan produksi insulin sangat rendah atau berhenti sama sekali. Hal tersebut mengakibatkan penurunan pemasukan glukosa dalam otot dan jaringan adipose (Lawrence, 1994).

Pada kondisi DM tipe II, insulin masih cukup untuk mencegah benda-benda keton, sehingga jarang dijumpai ketosis. Namun demikian, koma hiperosmolar non-ketotik dapat terjadi. Diabetes Melitus (DM) tipe II tersebut cenderung terjadi pada individu usia lanjut dan secara umum didahului oleh



keadaan sakit atau stres yang membutuhkan kadar insulin tinggi. Pada DM tipe II, kehadiran insulin tidak cukup untuk mencegah glukosuria. Seiring dengan itu, terjadi kehilangan cairan dan elektrolit tubuh yang diikuti dengan dehidrasi berat. Lebih lanjut, terjadi penurunan ekskresi glukosa dan menghasilkan peningkatan osmolaritas serum (hiperosmolaritas) dan glukosa darah (hiperglikemik) (Nugroho, 2006).

#### **2.4.2 Patofisiologi Diabetes Melitus (DM)**

Pada DM tipe I, kadar glukosa darah sangat tinggi, tetapi tubuh tidak dapat memanfaatkan secara optimal untuk membentuk energi. Oleh karena itu, energi diperoleh melalui peningkatan katabolisme protein dan lemak. Seiring dengan kondisi tersebut, terjadi perangsangan lipolisis serta peningkatan kadar asam lemak bebas dan gliserol darah. Dalam hal ini terjadi peningkatan produksi asetil-KoA oleh hepar, yang kemudian diubah menjadi asam asetoasetat dan direduksi menjadi asam  $\beta$ -hidroksibutirat atau mengalami dekarboksilasi menjadi aseton. Pada kondisi normal, konsentrasi benda-benda keton relatif rendah karena insulin dapat menstimulasi sintesis asam lemak dan menghambat lipolisis. Insulin dibutuhkan dalam kadar yang kecil untuk menghambat lipolisis. Diabetes Melitus (DM) tipe I adalah hasil dari interaksi genetik, lingkungan, dan faktor imunologi yang mengarah terhadap kerusakan sel  $\beta$  pankreas dan defisiensi insulin. Masa sel  $\beta$  pankreas kemudian menurun dan sekresi insulin menjadi semakin terganggu, meskipun toleransi glukosa normal dipertahankan (Powers,

2005). Penurunan berat badan merupakan ciri khas dari pasien DM tipe I yang tidak terkontrol. Gejala yang sering mengiringi DM tipe I, yaitu poliuria, polidipsia, dan polifagia. Peningkatan volume urin terjadi disebabkan oleh diuresis osmotik (akibat peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemik) dan benda-benda keton dalam urin. Lebih lanjut, diuresis osmotik tersebut akan mengakibatkan kondisi dehidrasi, kelaparan dan *shock*. Gejala haus dan lapar merupakan akibat dari kehilangan cairan dan ketidakmampuan tubuh menggunakan nutrisi (Lawrence, 1994).

Secara patofisiologi, DM tipe II disebabkan karena dua hal, yaitu penurunan respon jaringan perifer terhadap insulin atau disebut resistensi insulin, dan penurunan kemampuan sel  $\beta$  pankreas untuk mensekresi insulin sebagai respon terhadap beban glukosa. Sebagian besar DM tipe II diawali dengan kegemukan karena kelebihan makan. Sebagai kompensasi, sel  $\beta$  pankreas merespon dengan mensekresi insulin lebih banyak, sehingga kadar insulin meningkat (*hiperinsulinemia*). Konsentrasi insulin yang tinggi mengakibatkan reseptor insulin berupaya melakukan pengaturan sendiri (*self regulation*) dengan menurunkan jumlah reseptor atau *down regulation*. Hal ini membawa dampak pada penurunan respon reseptor dan lebih lanjut mengakibatkan resistensi insulin. Di lain pihak, kondisi hiperinsulinemia juga dapat mengakibatkan desensitisasi reseptor insulin pada tahap *post-reseptor*, yaitu penurunan aktivasi kinase reseptor, translokasi *glucose transporter* dan aktivasi *glycogen synthase*. Kejadian ini mengakibatkan resistensi insulin. Dua kejadian tersebut terjadi pada

permulaan proses DM tipe II. Secara patologis, pada permulaan DM tipe II terjadi peningkatan kadar glukosa plasma dibanding normal, namun masih diiringi dengan sekresi insulin yang berlebihan (*hiperinsulinemia*). Hal tersebut mengindikasikan telah terjadi defek pada reseptor maupun *post-reseptor* insulin. Pada resistensi insulin, terjadi peningkatan produksi glukosa dan penurunan penggunaan glukosa, sehingga mengakibatkan peningkatan kadar gula darah (*hiperglikemik*). Seiring dengan kejadian tersebut, sel  $\beta$  pankreas mengalami adaptasi diri, sehingga respon untuk mensekresi insulin menjadi kurang sensitif, dan berakibat pada defisiensi insulin. Sedangkan, pada DM tipe II akhir telah terjadi penurunan kadar insulin plasma akibat penurunan kemampuan sel  $\beta$  pankreas untuk mensekresi insulin, dan diiringi dengan peningkatan kadar glukosa plasma dibandingkan normal. Pada penderita DM II, pemberian obat-obat oral antidiabetes sulfonilurea masih dapat merangsang kemampuan sel  $\beta$  pankreas untuk mensekresi insulin (Nugroho, 2006).

#### **2.4.3 Gejala Klinis dan Komplikasi Diabetes Melitus (DM)**

Gejala klinis DM meliputi gejala-gejala pada stadium kompensasi dan dekompensasi pankreas, serta gejala-gejala kronik lain. Gejala-gejala pada stadium kompensasi, yaitu polifagia, polidipsia, poliuria, dan penurunan berat badan. Gejala klinis hiperglikemia dan glikosuria akan menyebabkan tekanan osmotik di tubuli meningkat dan menghambat reabsorpsi air. Reabsorpsi yang terhambat akan menyebabkan penderita DM mengalami poliuria dan dehidrasi

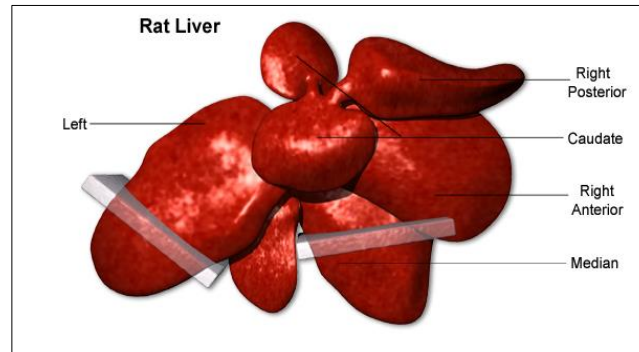
tingkat jaringan. Penderita DM tidak dapat mencegah glukosa dalam darah, sehingga akan menggunakan lemak tubuh untuk mengganti energi atau makanan bagi sel, sehingga akan terjadi ketonemia dan ketonuria serta terlihat kurus. Badan-badan keton di dalam darah akan menimbulkan asidosis, sehingga frekuensi nafas meningkat dan penderita mengalami koma (Dipiro *et.al.*, 2005).

Komplikasi DM dapat bersifat akut atau kronis. Komplikasi akut terjadi jika kadar glukosa darah seseorang meningkat atau menurun dengan tajam dalam waktu yang relatif singkat. Kadar glukosa darah dapat menurun jika penderita menjalani diet yang terlalu ketat. Sedangkan, peningkatan kadar gula tubuh secara mendadak juga dipicu oleh pola makan yang tidak terkontrol, sehingga menyebabkan komplikasi akut yang akan terjadi seperti hipoglikemia, ketoasidosis diabetikum, dan peningkatan ROS akibat hiperglikemi (Susilowati, 2006).

Komplikasi kronis pada DM mencakup kelainan pembuluh darah yang dapat menyebabkan serangan jantung, serangan otak yang secara umum diikuti dengan kelumpuhan, dan stroke. Kerusakan pembuluh-pembuluh darah peripheral secara umum mempengaruhi bagian tubuh bawah dan kaki, kerusakan ginjal (nefropati), kerusakan saraf (neuropati) yang dapat menyebabkan kelumpuhan (paralisis), impoten, dan gangguan organ hepar akibat peningkatan stres oksidatif, sehingga terjadi multifungsi sebagian atau keseluruhan dan fungsi hepar (Guyton *and* Hall, 2006).

## 2.5 Hepar

### 2.5.1 Anatomi dan Fisiologi Hepar



**Gambar 2.3** Anatomi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) (National Institute of Environmental Health Sciences, 2011)

Kelenjar metabolik terbesar dalam tubuh dengan fungsi yang sangat kompleks diperankan oleh organ hepar. Hepar terletak di sebelah kanan atas rongga perut di bawah diafragma, yaitu di dalam rongga abdomen dan berwarna coklat kemerahan. Hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) terletak dekat dengan tulang rusuk. Terdiri dari empat lobus, yaitu lateral kiri, lateral kanan, medial, dan lobus kanan. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) tidak memiliki kantung empedu yang mana saluran empedu bersatu membentuk saluran hepar yang melewati pankreas. Hepar merupakan salah satu organ vital yang memiliki peranan penting dalam metabolisme melalui sifat beberapa sistem enzim yang terlibat dalam transformasi biokimia. Sel utama penyusun hepar adalah hepatosit. Hepatosit merupakan sel utama yang bertanggung jawab terhadap peran sentral hepar dalam metabolisme. Di dalam hepar sel hepatosit terdapat sebanyak 60% dari total sel yang terdapat di dalam hepar. Pada struktur hepar terdapat lubang

yang merupakan pembuluh darah kapiler yang disebut sinusoid, dinding sinusoid mengandung sel fagosit yang disebut sel Kupffer, yang bertugas memfagositosis dan menghancurkan partikel padat bakteri dalam sel darah mati (Hodgson, 2004). Selain sel-sel tersebut, sel lain yang dapat ditemukan dalam hepar normal, yaitu sel darah, sel epitelium, limfosit, fibroblast, dan *hepatic stellate cells* (Malarkey *et.al.*, 2005). Suplai darah ke organ hepar didapat dari dua pembuluh darah, antara lain vena porta yang membawa darah dari lambung, usus, dan limpa yang terdiri dari berbagai hasil digesti dan sejumlah sel darah putih. Arteri hepatica membawa darah yang kaya oksigen untuk sel-sel hepar.

### **2.5.2 Fungsi Hepar**

Fungsi hepar dapat dilihat sebagai organ keseluruhan, dan dapat dilihat dari sel-sel dalam hepar. Kerja terpenting hepar adalah pengambilan komponen bahan makanan yang diantarkan dari saluran cerna melalui pembuluh porta ke dalam hepar, detoksifikasi senyawa-senyawa toksik melalui biotransformasi, sebagai pembuat dan penyimpanan hasil metabolisme dan biosintesis, penyerapan asam amino, karbohidrat, protein, lipid, asam empedu, kolesterol, dan vitamin. Selain itu fungsi hepar juga melindungi tubuh terhadap penumpukan zat berbahaya dari luar maupun dari dalam. Hepar juga merupakan tempat dimana obat dan bahan toksik lain dimetabolisme melalui darah (Sativani, 2010).

Fungsi hepar sangat penting bagi tubuh, kerusakan yang terjadi dapat berdampak pada fungsional dan struktur anatomis hepar. Kerusakan akibat obat-

obatan terutama terdapat dalam *klirens* dan biotransformasi obat-obat yang dimetabolisme, seperti peningkatan asam lemak yang dimobilisasi dari jaringan adiposa dapat dipicu oleh glukokortikoid, selain itu lipogenesis dan peningkatan produksi glukosa dalam hepar yang diikuti katabolisme protein (Olefsky, 1975).

### 2.5.3 Sel Kupffer

Sel-sel hepar terbagi menjadi dua, yaitu sel epitel dan sel Kupffer. Sel Kupffer dan sel-sel endotel merupakan bagian dari sistem retikuloendotelial yang berada pada jaringan sinusoid hepar. Sinusoid hepar ini merupakan pembuluh tidak teratur, hanya terdiri dari satu lapis endotel yang tidak kontinyu. Sel-sel endotel dipisahkan dari hepatosit oleh celah sub-endotel yang disebut celah *disse* (Junqueira *et.al.*, 1998). Sel Kupffer memiliki sitoplasma yang panjang, bentuk sel Kupffer sering terlihat seperti bintang sehingga disebut “*stellate cells of Kupffer*” walaupun secara umum bentuk sel tersebut sering berubah-ubah (Kuehnel, 2003).

Sama dengan makrofag umumnya, sel Kupffer juga berasal dari hematopoiesis sumsum tulang, dimana promonosit ber-proliferasi dan berdiferensiasi menjadi monosit yang beredar di dalam darah. Dalam proses migrasi ke jaringan-jaringan, monosit mengalami proses diferensiasi lebih lanjut. Monosit yang bermigrasi ke jaringan hati akan berdiferensiasi menjadi sel Kupffer (Rais, 2014).

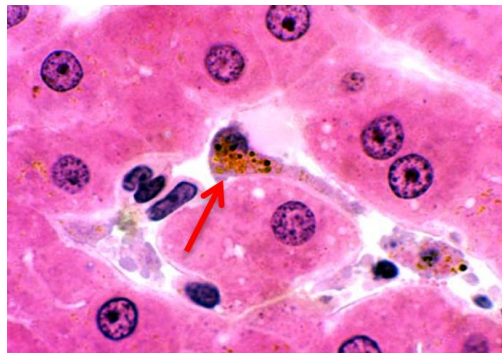
Sel Kupffer dapat ditemukan pada permukaan luminal sel-sel endotel dalam sinusoid dan mencakup 15% dari populasi sel-sel hati. Di dalam jaringan hati sel Kupffer ter-distribusi pada tiga zona yaitu: 1) zona periportal, 2) zona tengah (midzonal), dan 3) zona perisentral. Sebagian besar sel-sel tersebut berada di daerah periportal lobulus hati, yang merupakan tempat fagositosis yang sangat aktif (Vollmar *et.all.*, 2009).

Sel Kupffer berukuran besar dengan sitoplasma bercabang dan batas sel tidak teratur (**Gambar 2.4**). Oleh karena bekerja sebagai sel fagosit maka inti sel Kupffer sering tampak tertutup oleh partikel-partikel yang difagosit. Morfologi dan biokapasitas sel Kupffer di daerah periportal berbeda dengan yang di daerah tengah dan peri-sentral. Sel Kupffer di daerah periportal lebih besar sehingga memungkinkan aksi fagositosis yang lebih aktif, sedangkan yang di daerah perisentral mungkin lebih aktif dalam produksi sitokin (Rais, 2014). Sebelum masuk ke sirkulasi umum, darah portal harus terlebih dulu melintasi sinusoid hati yang dilapisi oleh sel-sel Kupffer. Sel-sel ini akan memfagositosis bakteri, virus, partikel asing maupun bahan toksik yang terdapat dalam darah. Bila tidak terdapat partikel asing dalam darah, maka sel Kupffer berada dalam keadaan istirahat ( Bavelander *et.all.*, 1998). Sel Kupffer dapat diaktivasi oleh berbagai molekul, termasuk endotoksin bakteri. Sel Kupffer yang teraktivasi akan mengeluarkan berbagai sitokin, termasuk TNF- $\alpha$  dan beberapa jenis interleukin. Semua molekul dapat bertindak sebagai sitokin proinflamasi, yaitu merangsang respon inflamasi yang diperlukan untuk melenyapkan molekul toksik atau



molekul asing dan juga sesegera mungkin memulai proses penyembuhan (Pearce, 2008).

Sel Kupffer sebagai sel endotel yang memiliki fungsi sebagai sistem retikuloendotelial. Dengan fungsi sel tersebut akan menguraikan hemoglobin (Hb) menjadi bilirubin, membentuk immunoglobulin yang merupakan alat pertahanan tubuh, serta berfungsi sebagai alat fagositosis terhadap bakteri dan elemen korpuskuler atau makromolekuler (Murray *et.al.*, 2003).



**Gambar 2.4** Sel Kupffer pada Organ Hepar Tikus dengan Pewarnaan HE Perbesaran 400X (Junequeira *et.al.*, 1998).

Sel Kupffer juga merupakan makrofag spesifik yang terletak di hepar dan memiliki kemampuan endositik dan fagositik sel hepatosit tua, debris sel, benda asing, sel tumor dan berbagai mikroorganisme. Sel Kupffer sehari-hari berinteraksi dengan material yang berasal dari saluran pencernaan yang mengandung senyawa toksik, bakterial bahkan virus yang menyebabkan kerusakan pada organ hepar. Paparan antigen atau zat infeksi pada hepar membuat sel Kupffer melakukan sekresi berbagai sitokin seperti  $\text{TNF-}\alpha$ , IL-1, dan IL-6 termasuk yang memicu proses peradangan dan dapat menyebabkan

inflamasi pada hepar dan sebagai respon kekebalan tubuh dalam fase infeksi primer (Price *and* Wilson, 2003).

Peningkatan jumlah sel Kupffer sebagai makrofag spesifik dalam hepar juga tergantung terhadap agen pemicu perubahan histopatologi dan keadaan histopatologis dari hepar itu sendiri. Peningkatan sekresi ROS yang dipicu oleh hiperglikemia akibat penyakit DM dapat menyebabkan kerusakan sel, juga secara spontan memicu sel Kupffer memperbanyak diri dan menginisiasi pengeluaran metabolisme perlawanan sitokin pro-inflamasi (Kariadi, 2001).

#### **2.5.4 Pengaruh Keadaan Diabetes Miletus (DM) pada Hepar**

Keadaan DM pada tubuh yang menimbulkan hiperglikemia dan menyebabkan peningkatan stres oksidatif, seperti anion peroksida dan hidrogen peroksida yang dapat berimbas pada kerusakan sel-sel hepar yang diinisiasi oleh pengeluaran sitokin oleh makrofag spesifik yang terletak di dalam hepar seperti sel Kupffer (Kariadi, 2001).

#### **2.6 Interleukin 1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )**

*Interleukin 1 $\beta$*  (IL-1 $\beta$ ) merupakan sitokin pro-inflamasi yang diproduksi oleh berbagai sel monosit dan limfosit T, yang kemudian melepaskan sinyal inflamasi. Sitokin inflamasi ini memiliki aktivitas pro-koagulan yang menstimulir sel monosit melakukan adhesi ke endotel. Setelah melewati permukaan endotel, akan menyebabkan kerusakan endotel. Kerusakan ini

menyebabkan sel endotel menghasilkan molekul sel adhesi, seperti IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , kemokin (*monocyte chemoattractant factor 1, MCP-1*) dan *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF) (Eizirik and Mandrup-Poulsen, 2001).

Sitokin berperan dalam imunitas non-spesifik dan spesifik serta mengawali, mempengaruhi dan meningkatkan respon imun nonspesifik. Fungsi utama dari IL-1 $\beta$  adalah memediasi inflamasi yang merupakan respon terhadap infeksi dan rangsangan lain. *Interleukin-1 $\beta$*  (IL-1 $\beta$ ) bersama dengan sitokin lain berperan pada respon imunitas non-spesifik (Baratawidjaja dan Rengganis, 2013).