

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

1.1 Diabetes Mellitus Tipe 2 (DM Tipe 2)

1.1.1 Definisi

Diabetes Mellitus Tipe 2 adalah penyakit gangguan metabolisme glukosa, ditandai dengan peningkatan glukosa pada darah yang kronis. Diabetes Mellitus Tipe 2 disebabkan oleh resistansi insulin pada sel tubuh sehingga sel tidak dapat menggunakan insulin secara normal yang selanjutnya dapat menyebabkan gangguan sekresi insulin sel beta pankreas (Ozougwu, 2013).

1.1.2 Epidemiologi

Diabetes Mellitus Tipe 2 adalah yang tipe diabetes yang paling dominan dan merupakan 90% dari kasus diabetes (Gonzalez *et al.*, 2009). Prevalensi diprediksi akan lebih meningkat pada negara berkembang dibandingkan dengan pada negara maju (69 berbanding 20%). Pada negara berkembang, pada umur 40 sampai 60 tahun (tahun bekerja) merupakan yang paling banyak terkena, dibandingkan pada umur diatas 60 tahun (Shaw *et al.*, 2010). Peningkatan kasus pada DM Tipe 2 ini sangatlah berhubungan dengan pergantian gaya hidup barat (makan banyak dengan aktivitas fisik yang rendah) pada negara berkembang dan prevalensi *overweight* dan obesitas meningkat (Chan *et al.*, 2011; Colagiuri, 2010).

2.1.3 Etiologi

DM Tipe 2 adalah penyakit heterogen yang disebabkan oleh kombinasi faktor genetik yang berkaitan dengan sekresi insulin yang terganggu, resistensi insulin, dan faktor lingkungan seperti obesitas, stress, dan proses penuaan (Kaku, 2010).

2.1.4 Patofisiologi

Keadaan normal kadar glukosa darah berkisar antara 70-110 mg/dL, setelah makan kadar glukosa darah dapat meningkat 120-140 mg/dL dan akan menjadi normal dengan cepat. Kelebihan glukosa dalam darah disimpan sebagai glikogen dalam hati dan sel-sel otot (glikogenesis) yang diatur oleh hormon insulin yang bersifat anabolik. Kadar glukosa darah normal dipertahankan selama keadaan puasa karena glukosa dilepaskan dari cadangan-cadangan tubuh (glikogenolisis) oleh hormon glukagon yang bersifat katabolik (Arisman, 2011).

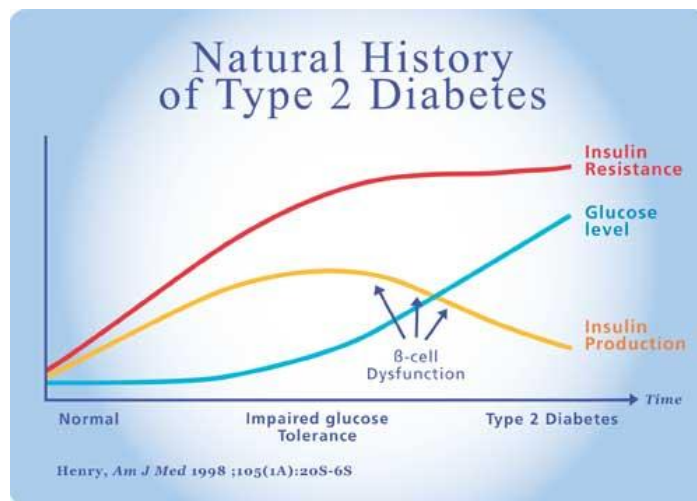
Mekanisme regulasi kadar glukosa darah, hormon insulin merupakan satu-satunya hormon yang menurunkan glukosa darah (PERKENI, 2006). Insulin adalah hormon protein dibuat dari dua rantai peptida (rantai A dan rantai B) dihubungkan pada dua lokasi melalui jembatan disulfida. Dalam bentuk ini lah insulin dilepaskan ke dalam darah dan beraksi pada sel target. Insulin disintesa di dalam sel β di retikulum endoplasmik, sebagai rantai peptida lebih besar yang disebut proinsulin (Mardiati, 2000).

Pada Diabetes Melitus defisiensi atau resistensi hormon insulin menyebabkan kadar gula darah menjadi tinggi karena menurunnya ambilan glukosa oleh jaringan otot dan adiposa serta peningkatan

pengeluaran glukosa oleh hati, akibatnya otot tidak mendapatkan energi dari glukosa dan membuat alternatif dengan membakar lemak dan protein (Mardiati, 2000). Dampak lebih jauh terjadi komplikasi-komplikasi yang secara biokimia menyebabkan kerusakan jaringan atau komplikasi tersebut akibat terdapatnya : (1) Glikosilasi, kadar gula yang tinggi memudahkan ikatan glukosa pada berbagai protein yang dapat ireversibel yang sering mengganggu fungsi protein; (2) Jalur poliol (peningkatan aktifitas aldose reductase), jaringan mengandung aldose reductase (saraf, ginjal, lensa mata) dapat menyebabkan metabolisme kadar gula yang tinggi menjadi sorbitol dan *fructose*. Produk jalur poliol ini berakumulasi dalam jaringan yang terkena menyebabkan bengkak osmotik dan kerusakan sel (Salzler, Crawford dan Kumar, 2007).

Resistensi insulin sendiri tidak menyebabkan diabetes. Selama sel beta pankreas bisa melakukan kompensasi pada resistensi insulin dengan memproduksi insulin lebih banyak; glukosa darah akan bertahan normal. Hanya pada saat sel beta pankreas menjadi rusak dan sekresi insulin tidak lagi cukup untuk mengkompensasi resistensi insulin, glukosa darah akan naik. Pada awalnya insulin yang cukup masih dapat diproduksi pada keadaan puasa, namun ketidakmampuan sel beta pankreas untuk bertahan dalam keadaan adanya stress dikarenakan tingginya konsumsi karbohidrat menyebabkan hiperglikemia post prandial. Pada tahap ini yang dapat terdiagnosa adalah naiknya glukosa post prandial pada standar toleransi glukosa yaitu diatas 140,4 mg/dL namun dibawah nilai diagnostik 199,8 mg/dL untuk DM. Tahap ini disebut dengan *Impaired Glucose Tolerance* (IGT) dan ini merupakan tanda dari DM Tipe 2 (Reaven, 1988).

Pada tahap awal resistensi bisa terkompensasi hiperinsulinemia; makin lama sel beta pankreas makin menurun efektivitas kerjanya dan tidak dapat mempertahankan kerjanya, kadar glukosa meningkat tinggi dan pada saat kadar glukosa darah puasa melebihi 162 mg/dL atau glukosa darah post prandial melebihi 199,8 mg/dL, dapat didiagnosa diabetes (Weyer, *et al.*, 1999).



Gambar 2.1 *Natural History of Type 2 Diabetes* (Henry, 1998)

Telah ditemukan pada pasien DM Tipe 2 terjadi kenaikan produksi sitokin pro-inflamasi (IL-1 β , IL-6, dan TNF- α). Produksi sitokin-sitokin pro-inflamasi yang terjadi pada pasien DM Tipe 2 ini terjadi terutama pada sel adiposit, sel otot, dan sel beta pankreas. Pada sel adiposit dan sel otot, inflamasi terjadi dengan polarisasi makrofag tipe M1 yang merupakan agen pro-inflamasi. Sedangkan pada pankreas, inflamasi terjadi di pulau Langerhans yang selanjutnya akan mengurangi kemampuan regenerasi sel beta pankreas yang akan diikuti dengan berkurangnya jumlah sel beta pankreas dan menyebabkan produksi insulin yang tidak adekuat (Esser, 2014).

Inflamasi menyebabkan kurangnya autofosforilasi pada reseptor insulin. Reseptor insulin berperan penting dalam kelangsungan hidup sel beta pankreas. Pada sel adiposit dan sel otot, reseptor insulin berperan dalam intake glukosa pada sel. Dengan terjadinya inflamasi secara kronis pada tempat-tempat tersebut, maka terjadilah DM Tipe 2 (Wellen, *et al.*, 2005)

2.1.5 Diagnosis

Berbagai keluhan dapat ditemukan pada penyandang DM. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan klasik DM, antara lain (PERKENI, 2006):

- a. Keluhan klasik DM berupa: poliuria, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dijelaskan sebabnya.
- b. Keluhan lain dapat berupa: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur dan disfungsi ereksi pada laki-laki serta pruritus vulva pada perempuan.

Selain dengan keluhan, diagnosa DM harus ditegakkan berdasarkan pemeriksaan kadar glukosa darah dengan cara enzimatik dengan bahan darah plasma vena. Penggunaan bahan darah utuh (whole blood), vena ataupun kapiler sesuai kondisi dengan memperhatikan angka-angka kriteria diagnostik yang berbeda sesuai pembakuan WHO. Sedangkan untuk tujuan pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler (Gustaviani, 2006; PERKENI, 2006).

Tabel 2.1. Kadar Glukosa Darah Sewaktu dan Puasa Sebagai Patokan Penyaring dan Diagnosis DIABETES MELLITUS (mg/dl)

		Bukan DM	Belum pasti DM	DM
Kadar glukosa darah sewaktu (mg/dl)	Plasma vena	< 100	100-199	≥200
	Darah kapiler	<90	90-199	≥200
Kadar glukosa darah Puasa (mg/dl)	Plasma vena	< 100	100-125	≥126
	Darah kapiler	<90	90-99	≥100

Sumber : *Konsesus Pengelolaan DM Tipe-2 di Indonesia, PERKENI 2006*

Langkah-langkah untuk menegakkan diagnosa DM adalah (PERKENI, 2006):

- a. Didahului dengan adanya keluhan-keluhan khas yang dirasakan dan dilanjutkan dengan pemeriksaan glukosa darah.
- b. Pemeriksaan glukosa darah menunjukkan hasil : pemeriksaan glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl (sudah cukup menegakkan diagnosis), pemeriksaan glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl (patokan diagnosis DM).

Untuk kelompok tanpa keluhan DM, hasil pemeriksaan glukosa darah yang baru satu kali saja abnormal, belum cukup kuat untuk menegakkan diagnosa DM. Diperlukan pemeriksaan lebih lanjut dengan mendapatkan sekali lagi angka abnormal, baik kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl, kadar glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl pada hari yang lain, atau hasil tes toleransi glukosa oral (TTGO) didapatkan kadar glukosa darah setelah pembebanan ≥ 200 mg/dl (PERKENI, 2006).

2.1.6 Penatalaksanaan

Penatalaksanaan DM dapat dilakukan dengan cara pengelolaan yang baik. Tujuan penatalaksanaan secara umum menurut PERKENI (2006) adalah meningkatkan kualitas hidup penderita Diabetes.

Penatalaksanaan dikenal dengan empat pilar penatalaksanaan diabetes melitus, yang meliputi : edukasi, terapi gizi medis, latihan jasmani dan pengelolaan farmakologis. Pengelolaan DM dimulai dengan pengaturan makan dan latihan jasmani selama beberapa waktu (2-4 minggu). Apabila kadar glukosa darah belum mencapai sasaran, dilakukan intervensi farmakologis dengan OAD oral dan atau suntikan insulin. Pada keadaan tertentu, OAD oral dapat segera diberikan secara tunggal atau langsung kombinasi, sesuai indikasi apabila sasaran kadar gula darah belum tercapai. Dalam keadaan dekompensasi metabolik berat, misalnya ketoasidosis, stres berat, berat badan yang menurun dengan cepat, adanya ketonuria, insulin dapat segera diberikan. Pengetahuan tentang pemantauan mandiri, tanda dan gejala hipoglikemia dan cara mengatasinya harus diberikan kepada pasien, sedangkan pemantauan kadar glukosa darah dapat dilakukan secara mandiri, setelah mendapat pelatihan khusus (PERKENI, 2006).

2.1.7 Komplikasi

Komplikasi akut pada DM antara lain (Boedisantoso, 2007):

a. Hipoglikemia

Hipoglikemia adalah keadaan klinik gangguan saraf yang disebabkan penurunan glukosa darah < 60 mg/dl. Gejala hipoglikemia terdiri dari gejala adrenergic (berdebar, banyak keringat, gemetar, rasa lapar) dan gejala neuroglikopenik (pusing, gelisah, kesadaran menurun sampai koma). Penyebab tersering hipoglikemia adalah akibat OAD golongan sulfonilurea, khususnya klorpropamida dan glibenklamida. Penyebab tersering lainnya antara lain : makan kurang

dari aturan yang ditentukan, berat badan turun, sesudah olahraga, sesudah melahirkan dan lain-lain.

b. Ketoasidosis

Diabetik ketoasidosis diabetik (KAD) merupakan defisiensi insulin berat dan akut dari suatu perjalanan penyakit DM yang ditandai dengan trias hiperglikemia, asidosis dan ketosis. Timbulnya KAD merupakan ancaman kematian pada pasien DM.

c. Hiperglikemia Non Ketotik

Hiperosmolar Hiperglikemik Non Ketotik ditandai dengan hiperglikemia, hiperosmolar tanpa disertai adanya ketosis. Gejala klinis utama adalah dehidrasi berat, hiperglikemia berat dan sering kali gangguan neurologis dengan atau tanpa adanya ketosis.

Kadar gula yang tidak terkontrol dan tetap pada kadar yang tinggi secara terus menerus mengakibatkan adanya pertumbuhan sel dan juga kematian sel yang tidak normal. Perubahan dapat terjadi pada sel endotel pembuluh darah, sel otot pembuluh darah maupun pada sel maseingal ginjal. Semua perubahan tersebut menyebabkan pertumbuhan dan kematian sel yang pada akhirnya akan menjadi komplikasi vaskular DM. Struktur pembuluh darah, saraf dan struktur lainnya akan menjadi rusak. Zat kompleks yang terdiri dari gula di dalam dinding pembuluh darah menyebabkan pembuluh darah menebal dan mengalami kebocoran. Akibat penebalan ini maka aliran darah akan berkurang, terutama menuju kulit dan saraf. Akibat mekanisme di atas akan menyebabkan beberapa komplikasi antara lain (Waspadji, 2006) :

a. Retinopati

Terjadinya gangguan aliran pembuluh darah sehingga mengakibatkan terjadi penyumbatan kapiler. Semua kelainan tersebut

akan menyebabkan kelainan mikrovaskular. Selanjutnya sel retina akan berespon dengan meningkatnya ekspresi faktor pertumbuhan endotel vaskular yang selanjutnya akan terbentuk neovaskularisasi pembuluh darah yang menyebabkan glaukoma. Hal inilah yang menyebabkan kebutaan.

b. Nefropati

Hal-hal yang dapat terjadi antara lain : peningkatan tekanan glomerular dan disertai dengan meningkatnya matriks ekstraseluler akan menyebabkan terjadinya penebalan membran basal yang akan menyebabkan berkurangnya area filtrasi dan kemudian terjadi perubahan selanjutnya yang mengarah terjadinya glomerulosklerosis. Gejala-gejala yang akan timbul dimulai dengan mikroalbuminuria dan kemudian berkembang menjadi proteinuria secara klinis selanjutnya akan terjadi penurunan fungsi laju filtrasi glomerular dan berakhir dengan gagal ginjal.

c. Neuropati

Neuropati merupakan gejala yang paling sering. Gejala yang timbul berupa hilangnya sensasi distal atau seperti kaki terasa terbakar dan bergetar sendiri dan lebih terasa sakit di malam hari.

d. Penyakit jantung koroner

Kadar gula darah yang tidak terkontrol juga cenderung menyebabkan kadar zat berlemak dalam darah meningkat, sehingga mempercepat aterosklerosis (penimbunan plak lemak di dalam pembuluh darah). Aterosklerosis ini 2-6 kali lebih sering terjadi pada penderita DM. Aterosklerosis akan menyebabkan penyumbatan pembuluh darah koroner yang kemudian menyebabkan *infark myocard* akut.

e. *Peripheral Vascular Disease (PVD)*

Mengenali dan mengelola berbagai faktor risiko terkait terjadinya kaki diabetes dan ulkus diabetes merupakan hal yang paling sering pada penyakit pembuluh darah perifer yang dikarenakan penurunan suplai darah di kaki.

2.2 Insulin dan C-Peptide

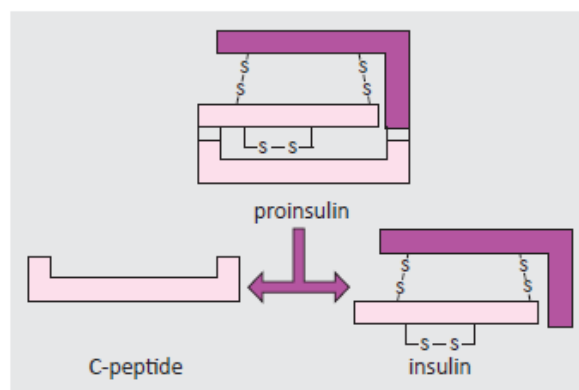
Insulin adalah hormon yang berperan dalam metabolisme tubuh. Insulin menyebabkan sel hati, otot dan jaringan lemak mengambil glukosa dari darah, menyimpannya sebagai glikogen di hati dan otot serta menghentikan penggunaan lemak sebagai sumber energi. Insulin bekerja dengan cara merubah glukosa darah menjadi glikogen yang disimpan di dalam jaringan otot dan hati. Bila insulin berkurang, glukosa tidak dapat diambil oleh sel tubuh dan badan mulai menggunakan lemak sebagai sumber energi.

Insulin adalah hormon peptida dengan berat molekul 6000 Dalton, dihasilkan oleh sel beta pankreas, yang memasuki sirkulasi darah melalui vena portal dan hati. Insulin dilepaskan secara pulsatif setiap 2 menit yang berkaitan dengan kadar glukosa. Insulin terdiri dari 2 rantai polipeptida yaitu rantai alfa yang terdiri dari 21 asam amino dan rantai beta yang terdiri dari 30 asam amino. Biosintesis dari insulin terjadi pada sel beta pulau Langerhans dalam bentuk rantai tunggal yang disebut preproinsulin yang segera dipecahkan menjadi proinsulin. Protease spesifik akan memecahkan proinsulin menjadi *Connecting peptide (C-peptide)* dan insulin yang beredar di dalam aliran darah secara simultan (Manheim, 2011).

C-peptide disimpan di dalam hati sedangkan insulin akan bersirkulasi dengan waktu paruh 3 – 5 menit dan akan didegradasi oleh hati, sedangkan

inaktivasi dari proinsulin dan C-peptide akan dikeluarkan lewat ginjal. Kadar insulin yang rendah dapat terjadi pada penderita diabetes melitus (DM), hal ini disebabkan oleh destruksi sel β yang terjadi pada DM tipe 1 atau berkurangnya aktifitas insulin atau berkurangnya sintesis insulin yang terjadi pada DM tipe 2. Hasil pemeriksaan C-peptide menggambarkan sekresi insulin endogen. Insulin dan C-peptide disekresi secara ekuimolar dan dilepaskan ke dalam sirkulasi melalui vena portal.

C-peptide terdiri dari 31 asam amino dengan berat molekul 3021 Dalton. C-peptide ini dapat diukur dalam darah maupun urin. Tujuan pemeriksaan C-peptide untuk mengetahui fungsi residual dari sel β pada DM tipe 1 dan untuk membedakan dengan DM tipe 2. C-peptide dalam urin mempunyai kadar 20 – 50x kadar dalam serum, oleh karena itu kadar C-peptide serum akan meningkat pada kelainan ginjal. Pada umumnya C-peptide diperiksa di dalam serum. Peningkatan kadar C-peptide menandakan peningkatan aktifitas sel β seperti pada hiperinsulinisme, gagal ginjal dan obesitas. Pada keadaan tersebut dapat dijumpai hiperlipoproteinemia dan hipertensi. Penurunan kadar C-peptide didapatkan pada kelaparan, factitious hypoglicemia, hipoinsulinisme, penyakit Addison dan pasien dengan pankreatektomi radikal (Marshall, 2004).



Gambar 2.2 Biosintesis insulin (Marshall, 2004)

2.2 Teknik ELISA dalam Mengukur C-Peptide

Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), adalah metode yang sering digunakan untuk mengetahui ada atau tidaknya protein target spesifik. Melalui tahap pencucian dan pengikatan pada suatu enzim akan menunjukkan suatu target protein pada dasar *96-well plate*. Saat substrat diberikan pada sampel, suatu reaksi enzimatik terjadi, menyebabkan adanya perubahan warna yang menunjukkan identifikasi dan kuantifikasi target protein.

Untuk melakukan ELISA, yang pertama kali dilakukan adalah melapisi sumur dari *96-well plate* dengan protein target dalam buffer pelapis. Lalu dilakukan inkubasi pelat yang telah dilapisi cukup lama untuk memberi waktu protein untuk menyerap sepenuhnya, atau dapat dilakukan dengan memasang ke bagian bawah piring larutan pelapis berlebih dengan putaran cepat pergelangan tangan. Kemudian setiap kemungkinan sinyal pengikat atau latar belakang yang tidak spesifik diblok dengan cara menginkubasi setiap sumur dengan cara memblokir buffer. Lalu dibubuhkan *buffer* pemblokir dan sumur dicuci dengan suhu ruangan yang singkat di inkubasi *phosphate buffered saline*, atau PBS, dan BSA 1%. Sementara sumur dibilas dengan PBS, dilakukan persiapan pengenceran konsentrasi protein target yang diketahui untuk menciptakan kurva standar. Penyerapan sumur kurva standar, yang mengandung konsentrasi protein target yang diketahui, akan digunakan untuk menghitung konsentrasi protein target di sumur sampel percobaan berdasarkan perbandingan absorbansi sampel terhadap absorbansi kurva standar sumur.

Selanjutnya dilakukan penambahan deteksi atau antibodi primer. Pelat kemudian diinkubasi, biasanya pada suhu kamar, untuk memungkinkan antibodi dalam jumlah cukup untuk mengikat protein target untuk deteksi dan kuantifikasi protein di kemudian hari. Setelah inkubasi ini, kelebihan antibodi dikeluarkan dan sumur dicuci dengan PBS. Antibodi sekunder kemudian ditambahkan ke piring, dan piring tersebut sekali lagi diinkubasi untuk memungkinkan antibodi sekunder mengikat. Langkah pencucian diulang seperti sebelumnya. Selanjutnya, ditambahkan substrat ke piring untuk melihat sumur mana yang mengandung protein target. Piring lalu ditutup untuk melindungi reaksi dari cahaya, dan kemudian setelah inkubasi singkat, reaksi *dengan stop solution*. Lalu piring diletakkan di pembaca microplate untuk mengukur absorbansi atau jumlah larutan berwarna, di masing-masing sumur. Lalu dilakukan pemilihan sumur yang ingin dianalisis. Saat instrumen selesai membaca piring, pembacaan absorbansi untuk masing-masing sumur akan ditampilkan.

Setiap kit ELISA memiliki batas deteksi. Artinya, hanya konsentrasi protein di atas dan di bawah batas tertentu yang dapat ditentukan secara akurat. Konsentrasi protein yang sangat kecil biasanya terlalu dekat dengan tingkat latar belakang pewarnaan non-spesifik, sementara konsentrasi yang sangat tinggi dapat mengindikasikan bahwa kelebihan protein atau antibodi tidak dicuci dengan benar dalam sampel itu dengan baik (Jove, 2018).

2.3 Mekanisme Streptozotocin (STZ) Menyebabkan DM

Streptozotocin (STZ) merupakan senyawa yang diproduksi *Streptomyces achromogenes*. STZ berfungsi untuk menghambat sintesis DNA baik pada sel mamalia maupun sel bakteri (Bolzan *et al.*, 2002). STZ

merupakan analog dari glukosa yang memiliki sifat sitotoksik (Lenzen, 2008). Reseptor GLUT 2 pada sel beta pankreas memiliki kelemahan yang lebih tinggi pada efek sitotoksik STZ, namun belum diketahui mekanismenya secara pasti (Elsner *et al.*, 2000). Pemodelan tikus DM Tipe 2 dapat dilakukan dengan pemberian diet tinggi lemak ditambah STZ dengan dosis sebesar 50 mg/kgBB pada tikus dapat memodelkan DM Tipe 2 pada tikus tersebut (Reed *et al.*, 2000). Namun berdasarkan pengalaman dari laboratorium Farmakologi FKUB, jika tikus diberikan dosis sebesar 50 mg/kgBB maka tikus akan langsung mati. Maka dalam penelitian ini penulis akan menggunakan dosis sebesar 22,5 mg/kgBB.

2.4 Mekanisme Nikotin dalam Menurunkan Kadar Gula Darah

Nikotin pada dosis rendah dapat menurunkan kadar gula darah melalui stimulasi sel beta 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 2011, Merentek 2006).

Nikotin bekerja pada reseptor *nicotinic acetylcholine* (nAChRs) (Benowitz, 1996). Nikotin dapat menghambat inflamasi dengan berikatan pada reseptor α -7 *nicotinic acetylcholine* (α 7nAChR). Reseptor ini menurunkan produksi sitokin-sitokin inflamasi di dalam tubuh seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-18 (Marjolein, 2009). Ikatan antara nikotin atau agonis reseptor

$\alpha 7nAChR$ dengan reseptornya dapat menyebabkan beberapa efek, diantaranya sebagai berikut:

- 1) Menghambat ekspresi NF- κ B (*Nuclear Factor Kappa B*) dengan menurunkan fosforilasi I κ B (*Inhibitor Kappa B*)
- 2) Mengaktifkan *Signal Transducer* dan Activator transkripsi 3 (STAT3) melalui stimulasi janus kinase 2 (JAK 2), yang kemudian dapat menghambat jalur sinyal NF- κ B.

Berkat respon tersebut, pengeluaran sitokin-sitokin pro inflamasi yang disebabkan oleh peningkatan ekspresi NF- κ B dapat berkurang (Han, 2014).

2.5 Tanaman Tembakau (*Nicotiana tabacum*)

Tembakau adalah tanaman musiman yang tergolong dalam tanaman perkebunan. Tanaman tembakau diklasifikasikan sebagai berikut:

- Famili : Solanaceae
- Sub Famili : Nicotianae
- Genus : Nicotianae
- Spesies : *Nicotiana tabacum* dan *Nicotiana rustica* (Cahyono, 1998).

Spesies *Nicotiana tabacum* terdapat varietas yang amat banyak jumlahnya, dan untuk tiap daerah terdapat perbedaan jumlah kadar nikotin, bentuk daun, dan jumlah daun yang dihasilkan. Proporsi kadar nikotin banyak bergantung kepada varietas, tanah tempat tumbuh tanaman, dan kultur teknis serta proses pengolahan daunnya (Abdullah, 1982).

Tanaman tembakau mempunyai bagian-bagian sebagai berikut:

a) Akar

Tanaman tembakau berakar tunggang menembus ke dalam tanah sampai kedalaman 50–75 cm, sedangkan akar kecilnya menyebar ke samping. Tanaman tembakau juga memiliki bulu akar. Perakaran

tanaman tembakau dapat tumbuh dan berkembang baik dalam tanah yang gembur, mudah menyerap air dan subur.

b) Batang

Batang tanaman tembakau agak bulat, lunak tetapi kuat, makin ke ujung makin kecil. Ruas batang mengalami penebalan yang ditumbuhi daun, dan batang tanaman tidak bercabang atau sedikit bercabang. Pada setiap ruas batang selain ditumbuhi daun juga tumbuh tunas ketiak daun, dengan diameter batang 5 cm. Fungsi dari batang adalah tempat tumbuh daun dan organ lainnya, tempat jalan pengangkutan zat hara dari akar ke daun, dan sebagai jalan menyalurkan zat hasil asimilasi ke seluruh bagian tanaman.

c) Daun

Bentuk daun tembakau adalah bulat lonjong, ujungnya meruncing, tulang daun yang menyirip, bagian tepi daun agak bergelombang dan licin. Daun bertangkai melekat pada batang, kedudukan daun mendatar atau tegak. Ukuran dan ketebalan daun tergantung varietasnya dan lingkungan tumbuhnya. Daun tembakau tersusun atas lapisan palisade parenchyma pada bagian atasnya dan spongy parenchyma pada bagian bawah. Jumlah daun dalam satu tanaman berkisar 28–32 helai, tumbuh berselang–seling mengelilingi batang tanaman.

d) Bunga

Bunga tanaman tembakau merupakan bunga majemuk yang terdiri dari beberapa tandan dan setiap tandan berisi sampai 15 bunga. Bunga berbentuk terompet dan panjang. Warna bunga merah jambu sampai merah tua pada bagian atasnya, sedang bagian lain berwarna putih. Kelopak memiliki lima pancung, benang sari berjumlah lima tetapi yang satu lebih pendek dan melekat pada mahkota bunga. Kepala putik

atau tangkai putik terletak di atas bakal buah di dalam tabung bunga. Letak kepala putik dekat dengan benang sari dengan kedudukan sama tinggi.

e) Buah

Buah tembakau akan tumbuh setelah tiga minggu penyerbukan. Buah tembakau berbentuk lonjong dan berukuran kecil berisi biji yang sangat ringan. Biji dapat digunakan untuk perkembangbiakan tanaman.



Gambar 2.3 Tanaman tembakau
(<http://discoveringannuals.com/manual.html>)

Daun Tembakau mengandung senyawa alkana, Hidrokarbon Isoprenoid, Hidrokarbon Aromatik, Sterols, Isoprenoid Oksigen, Aldehyd, Keton, Kuinon, Alkohol, Ester, Nitril, Eter, Sulfur, Fenol, Asam Klorogenik, alkaloid, pigmen coklat, karbohidrat, asam amino, dan protein. Kandungan terbesar yang ada pada daun tembakau adalah senyawa alkaloid dan nikotin termasuk dalam senyawa ini (Stedman, 2014).