

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi

Diabetes melitus (DM) didefinisikan sebagai kelainan metabolik dengan banyak etiologi yang dikarakterisasi adanya hiperglikemia kronik dengan gangguan metabolisme karbohidrat, protein dan lemak karena tidak adekuatnya sekresi insulin, aktifitas insulin atau keduanya (WHO, 2006).

2.1.2 Epidemiologi Diabetes Melitus

Dari keempat tipe Diabetes Melitus, Diabetes Melitus tipe 2 merupakan tipe Diabetes Melitus yang paling banyak terjadi di seluruh dunia. Tercatat sebanyak 85-95% tipe diabetes yang diderita oleh penduduk negara maju merupakan Diabetes Melitus tipe 2. Persentase kejadian tersebut justru lebih tinggi pada penduduk negara-negara yang masih berkembang (Sicree, 2009). Hal ini dikarenakan terjadi beberapa faktor pendukung seperti peningkatan jumlah penderita obesitas, perubahan pola makan dan gaya hidup, merokok, penurunan fungsi pankreas, ataupun faktor lain seperti genetik dan kondisi lahir dengan berat badan rendah (Chan, 2010).

2.1.3 Klasifikasi

Klasifikasi Diabetes Melitus menurut hasil konsensus PERKENI (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia) tahun 2011 terbagi menjadi:

- a. Diabetes tipe 1 (destruksi sel beta, umumnya menjurus pada defisiensi insulin absolute)
 - Autoimun
 - Idiopatik

- b. Diabetes tipe 2 / defisiensi insulin relative (bervariasi, mulai dari resistensi insulin lebih dominan dari defek sekresi insulin atau defek sekresi insulin lebih dominan daripada resistensi insulin)
- c. Diabetes tipe lain
- i. Defek genetik kerja insulin:
- Kromosom 12, HNF- 1 α (MODY 3) (*Maturity-Diabetes of the Young*)
 - Kromosom 7, glukokinase (MODY 2)
- ii. Defek fungsi sel beta :
- Penyakit eksokrin pankreas
 - Pankreatitis
 - Tumor/pankreatektomi
 - Pankreatopati fibrokalkulus
- iii. Endokrinopati
- Akromegali
 - Cushing sindrom
 - Feokromositoma
 - Hipertiroidisme
- iv. Karena obat/zat kimia
- Vacon, pentamidin, asam nikotinat
 - Glukokortikoid, hormone tiroid, tiazid, daintin, interferon α , dll
- v. Infeksi
- Rubella
 - Cyto-megalo virus (CMV)
- vi. Sebab imunologi yang jarang : antibody anti insulin
- vii. Sindrom genetik yang berkaitan dengan DM :
- Sindroma Down

- Sindroma Klinefelter
 - Sindroma Turner, dll
4. Diabetes melitus gestasional (DMG)

2.2.3.1 DM tipe 1

Diabetes jenis ini biasanya terjadi pada usia muda, yaitu 30 tahun kebawah, walaupun sebenarnya bisa terjadi pada semua umur. DM tipe 1 bisa bersifat idiopatik atau berasal dari faktor imunologis. Pada DM tipe 1 terjadi kerusakan sel B pankreas sehingga pankreas kehilangan fungsi memproduksi insulin (Watkins, 2003). Keadaan ini menimbulkan gangguan dan gejala klinis dengan *onset* cepat sehingga membutuhkan *intake* insulin setiap hari (Kahadi, 2010).

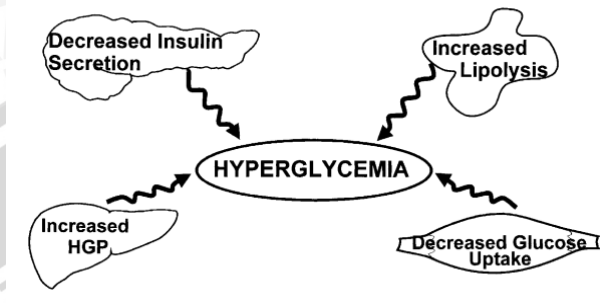
Gejala diabetes tipe 1 muncul secara tiba-tiba saat usia anak-anak(di bawah 20 tahun), sebagai akibat dari adanya kelainan genetika, sehingga tubuh tidak dapat memproduksi insulin dengan baik (Kahadi, 2009). Gejala-gejala tersebut antara lain :

- Berat badan menurun
- Kelelahan
- Penglihatan kabur
- Sering buang air kecil
- Terus menerus lapar dan haus
- Meningkatnya kadar gula dalam darah dan air seni

2.1.3.2 DM tipe 2

Diabetes Melitus tipe 2 terjadi dikarenakan adanya penurunan fungsi sel B pankreas yang diasosiasikan dengan terjadinya peningkatan resistensi insulin di jaringan perifer (Watkins, 2003). Penurunan fungsi sel B pankreas disebabkan oleh berbagai hal seperti usia, peningkatan asam lemak bebas, genetik,

resistensi insulin, keracunan glukosa, hingga pengaruh obat seperti hexosamines (DeFronzo, 2004). Menurut penelitian DeFronzo, resistensi insulin disebabkan oleh defek pada reseptor insulin pada tubuh yang akan mengarah pada penurunan efektivitas insulin.

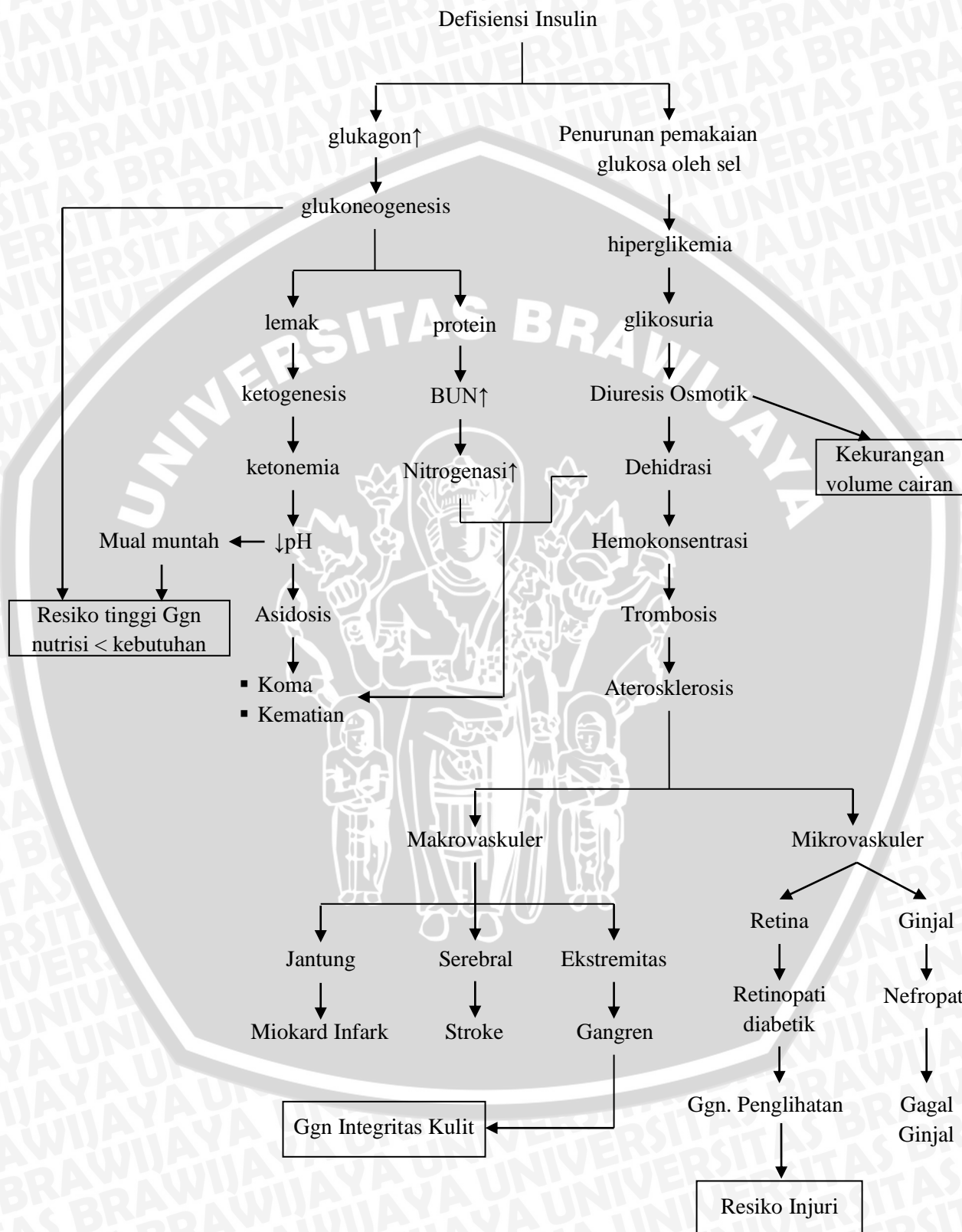


Gambar 2.1 Patogenesis Hiperglikemia pada Diabetes Melitus tipe 2

(Sumber: DeFronzo et al, 2004)

Seperti ditunjukkan pada gambar 1, penderita Diabetes Melitus tipe 2 akan mengalami kondisi hiperglikemia disebabkan pengurangan sekresi insulin, peningkatan lipolisis, peningkatan produksi glukosa oleh hepar, dan penurunan uptake glukosa oleh jaringan perifer. Keempat hal ini akan berdampak langsung terhadap peningkatan kadar gula dalam darah (DeFronzo, 2004).

Diabetes jenis ini biasanya terjadi pada usia dewasa yaitu umur 40 tahun keatas. Etiologi DM tipe 2 tidak jelas. Dugaan umum biasanya dikaitkan dengan defek genetik hingga pola hidup yang tidak sehat. Obesitas merupakan penyebab resistensi insulin yang paling umum. DM tipe 2 merupakan penyakit progresif yang bersifat lambat; sekresi insulin terus berkurang sehingga kontrol gula darah tubuh akan berkurang dan memunculkan komplikasi-komplikasi pada organ-organ tubuh (Powers, 2001).



Gambar 2.2. Patofisiologi Diabetes Mellitus (Rusari, 2009)

2.1.4 Diagnosis

Diagnosis Diabetes melitus ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Diagnosis tidak dapat ditegakkan hanya dengan adanya glukosuria saja. Untuk diagnosis DM, yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa dengan cara enzimatik dengan bahan darah plasma vena (PERKENI, 2011).

Diagnosis klinis DM didasari pada keluhan klasik DM yaitu polidipsi, poliuri, polifagi, kelemahan, dan penurunan berat badan yang tidak diketahui sebabnya. Jika ada keluhan khas, pemeriksa gula darah sewaktu ≥ 200 mg/dl sudah cukup untuk menegakkan kriteria DM. Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl juga dapat digunakan sebagai patokan diagnosis DM apabila ada keluhan klasik (PERKENI, 2011).

		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

Tabel 2.1 Kadar glukosa darah sewaktu dan puasa dengan metode enzimatik sebagai patokan penyaring dan diagnosis DM (mg/dl) (PERKENI, 2011).

2.1.5 Gambaran Klinis

Gejala-gejala diabetes melitus (DM) meliputi trias klasik yaitu polidipsi, poliuri, polifagi serta kadang-kadang bisa terdapat juga gejala lain seperti penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas dan gangguan penglihatan.

2.1.6 Komplikasi Diabetes Melitus

DM dapat menyebabkan komplikasi metabolik yang bersifat akut dan komplikasi vaskuler dalam jangka panjang. Komplikasi metabolik yang paling sering ditemui yaitu kondisi ketoasidosis diabetik (DKA), yang ditandai dengan adanya hiperglikemia, asidosis metabolik akibat penimbunan benda keton dan diuresis osmotik. Sedang komplikasi vaskuler jangka panjang melibatkan pembuluh darah kecil (mikroangiopati) diantaranya retinopati diabetik, nefropati diabetik, neuropati diabetik, dan komplikasi pembuluh darah sedang maupun besar (makroangiopati) antara lain aterosklerosis, stroke, maupun gangguan pada ekstremitas (Sufriyana, 2010).

2.2 Aterosklerosis sebagai Komplikasi Vaskuler Diabetes Melitus

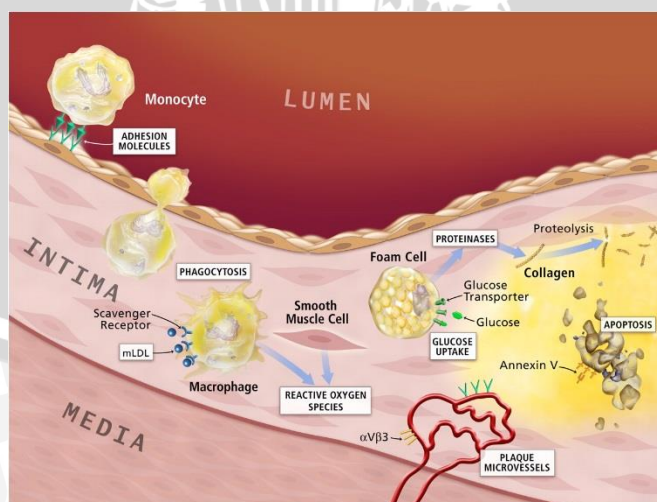
Diabetes Melitus yang tidak terkontrol akan menimbulkan komplikasi pada pembuluh darah makrovaskuler maupun mikrovaskuler. Komplikasi vaskuler Diabetes Melitus disebabkan oleh terjadinya gangguan fungsi vasomotor makrovaskuler maupun mikrovaskuler, reaksi inflamasi, dan proses trombosis, yang mengarah pada aterosklerosis dan iskemia jaringan (Beckman, 2004).

Gangguan vasomotor disebabkan terbentuknya produk-produk ROS dikarenakan kondisi hiperglikemia yang tidak terkontrol. Kondisi hiperglikemia yang tidak terkontrol akan menyebabkan terjadinya disfungsi endotel pada pembuluh darah (Beckman, 2004). Disfungsi endotel akan menyebabkan penurunan produksi *nitric oxide* (NO) melalui peroduk-produk ROS, seperti anion superoksid. Penurunan bioavailabilitas dari NO sebagai regulator aksi vasomotor

akan berpengaruh pada inisiasi, progresi, dan komplikasi dari aterosklerosis (Davignon, 2004).

Pada penderita Diabetes Melitus terjadi perubahan viskositas darah, gangguan fungsi trombosit, dan juga peningkatan aktivasi dan agregasi platelet dikarenakan disfungsi endotel sehingga terjadi trombosis. Peningkatan koagulan dan trombosis akan menyebabkan pembentukan thrombus setelah terjadi plaque rupture dan meningkatkan kemungkinan oklusi pembuluh darah (Beckman, 2004).

Proses inflamasi pada penderita Diabetes Melitus diinisiasi oleh migrasi limfosit T ke tunika intima. Sel ini akan memproduksi sitokin dan kemokin yang mendeposit monosit dan otot polos dan menjadi plak. Plak Monosit dan otot polos akan memakan LDL teroksidasi dan menjadi sel busa (Beckman, 2004). Proses ini dipercepat oleh disfungsi endotel melalui pengaktifan faktor transkripsi yang bersifat proinflamator seperti NFkB. Peningkatan NFkB akan mendorong timbulnya reaksi inflamasi akibat pelepasan berbagai cemokin (mis: MCP-1), sitokin (mis: IL-1) dan *cell adhesion molecules* (mis: ICAM-1) yang mendorong terbentuknya aterosklerosis (Creager, 2003).

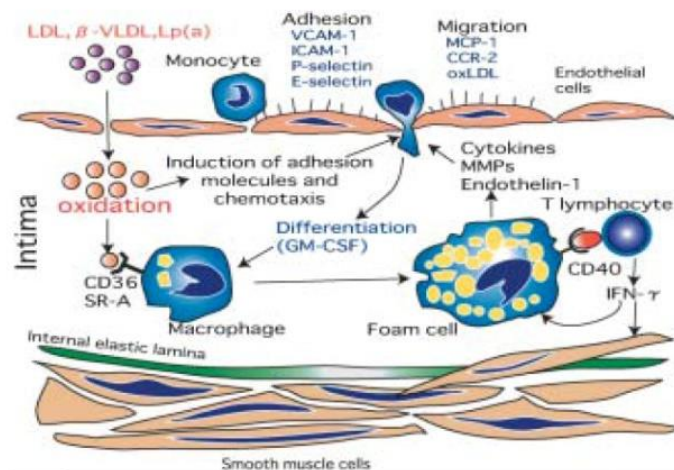


Gambar 2.3 Patogenesis aterosklerosis

(Sumber: Libby et al, 2010)

Perjalanan penyakit aterosklerosis diinisiasi keadaan hiperglikemia dan hiperlipidemia pada pembuluh darah. Kondisi hiperglikemia menyebabkan terjadinya disfungsi endotel. Sesuai gambar 2, disfungsi endotel akan menimbulkan molekul adhesi pada permukaan endotel sehingga akan menarik monosit masuk ke dalam tunika intima. Monosit yang bermigrasi menjadi lebih aktif memakan sel, sebuah proses yang akan membentuk sebuah plak aterosklerosis. Kondisi hiperlipidemia akan meningkatkan jumlah *modified*-LDL teroksidasi yang nantinya akan dimakan oleh makrofag dan terdeposit menjadi *foam cell*. *Foam cell* dapat meningkatkan aktivitas metabolik, memperbanyak uptake glukosa, dan mennguraikan enzim pendegradasi protein sehingga terjadi kondisi plak aterosklerosis yang rentan untuk rupture (Libby, 2010).

2.2.1 Patogenesis Aterosklerosis



Gambar 2.4. Diagram Skematik Pathogenesis Atherosclerosis (Jianglin, 2002)

Seperti ditunjukkan pada gambar 1, patogenesis aterosklerosis secara umum dibagi menjadi empat komponen, yang meliputi disfungsi endotel, oksidasi LDL (OxLDL), respon imun, dan proliferasi sel otot polos (Jianglin, 2002).

2.2.2 Disfungsi Endotel

Dalam dua dekade terakhir, endotel vaskuler telah dibuktikan sebagai organ aktif parakrin, endokrin dan autokrin yang sangat dibutuhkan untuk

regulasi tonus dan pertahanan homeostasis vaskuler. Selain itu, studi terhadap mekanisme dasar terjadinya aterogenesis menunjukkan perubahan fisiologis endotel (disfungsi endotel) merupakan langkah awal dalam perkembangan aterosklerosis serta terlibat dalam progresifitas plak dan terjadinya komplikasi aterosklerosis (Bonetti, 2003).

Disfungsi endotel ditandai dengan penurunan bioavailabilitas vasodilator, terutama *nitric oxide* (NO), sedangkan *endothelium-derived contracting factor* meningkat. Ketidakseimbangan ini menyebabkan gangguan vasodilatasi *endothelium-dependent*, yang merupakan karakteristik fungsional dari disfungsi endotel. Selain itu, disfungsi endotel juga terdiri dari fase aktivasi endotel. Aktivasi ini meliputi lingkungan proinflamasi, proliferasi, dan prokoagulasi yang mendukung semua fase aterosklerosis (Bonetti, 2003).

Penyebab disfungsi endotel antara lain, sitokin, produk bakteri, stres hemodinamik, produk lipid, dan injuri lainnya (Robbins, 2003). Salah satu penyebab yang terlibat dalam patogenesis disfungsi endotel, inisiasi, dan progresifitas aterosklerosis adalah stress oksidatif. Stres oksidatif merupakan suatu keadaan dimana terjadi ketidakseimbangan antara produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan kemampuan biologis tubuh untuk mendetoksifikasi molekul reaktif tersebut maupun memperbaiki kerusakan yang diakibatkan oleh banyaknya jumlah ROS (Göran, 2009).

2.2.3 Oksidasi LDL

Proses lain yang terlibat dalam pathogenesis aterosklerosis adalah oksidasi LDL. Proses oksidasi LDL terjadi di dalam subendotelial arteri, dimana terdapat proteoglikan dan matriks ekstraselular lain yang berfungsi meretensi LDL dan melindungi LDL dari plasma antioksidan. Mekanisme oksidasi LDL diperantarai oleh enzim-enzim *NADPH oxidase*, *myeloperoxidase*, *cytochrome P450*, *mitochondrial electron transport chain*, *peroxynitrite*, *xanthine oxidase*,

caeruloplasmin, *lipoxigenase*, ROS yang dihasilkan oleh makrofag, sel otot polos, dan sel endotel di dalam lesi aterosklerosis (Curtiss, 2009).

Proses oksidasi LDL adalah sebagai berikut. LDL dalam plasma berasal dari *very-Low Density Lipoprotein* (VLDL) yang diproduksi dalam hati. VLDL diubah menjadi LDL melalui enzim lipoprotein lipase (LPL), suatu enzim yang menghidrolisasi trigliserida pada VLDL, melepaskan dari partikel VLDL dan melepaskan asam lemak bebas. Pelepasan trigliserida dari VLDL oleh LPL meninggalkan kolesterol yang tinggi, meningkatkan densitas partikel tersebut sehingga menjadi LDL. LDL dalam plasma ini akan menembus endotel dan terjebak dalam *extracellular matrix* (ECM) dari rongga subendotel. Dalam rongga tersebut, LDL mengalami modifikasi oksidatif melalui perantara yang telah disebutkan sehingga memproduksi ox-LDL (Vogiatzi, 2009).

2.2.4 Respon Imun terhadap Aterosklerosis

LDL yang teroksidasi secara potensial akan mengaktifkan NF- κ B, yaitu suatu protein kompleks yang berperan dalam pengendalian transkripsi DNA, yang pada ujungnya akan memicu terjadinya inflamasi dan berakhir pada pembentukan plak. Pengaktifan NF- κ B melibatkan kompleks I κ B kinase (IKK). Kompleks ini terdiri dari sebuah subunit regulator (IKK γ), juga dikenal sebagai NF- κ B essential modifier (NEMO) dan dua subunit yang sama (IKK α dan IKK β). Kompleks IKK diaktifkan oleh fosforilasi dari IKK β yang selanjutnya menyebabkan I κ B α terfosforilasi. I κ B α yang terfosforilasi di degradasi oleh proteasome pathway, dan menghasilkan NF- κ B bebas (seperti p50/p65 dimer) yang selanjutnya bertranslokasi ke inti sel untuk meregulasi ekspresi hampir 400 gen-gen yang berbeda (Kahfi, 2013).

Jalur pengaktifan NF- κ B ini memicu upregulasi dari beberapa gen yang terlibat dalam permulaan dan perjalanan aterosklerosis termasuk enzim-enzim yang mengubah LDL menjadi *inflammatory lipids*, kemokin-kemokin (seperti

monocyte chemoattractant protein (MCP-1)), serta molekul-molekul adhesi sel (seperti VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, P-selectin) yang akan membuat monosit mampu menempel pada sel-sel endotel dan masuk ke ruang subendotel (Juan, 2002). Melalui pengaruh NF-KB, keluarlah satu chemokin, *macrophage colony-stimulating factor* (MCSF), yang membuat monosit berdiferensiasi menjadi makrofag yang kemudian memfagosit oxLDL dan berubah menjadi sel foam (Kahfi, 2013).

2.2.5 Proliferasi Sel Otot Polos

Sel busa dan platelet yang terbentuk selama proses aterosklerosis menyebabkan terjadinya migrasi dan proliferasi dari sel otot polos yang berada di tunika media masuk ke tunika intima. Hal ini dikarenakan terbentuknya sitokin yang membuat faktor pertumbuhan menjadi tidak terkontrol sehingga terjadi proliferasi otot polos (Ross, 1999).

2.2.6 Patologi Aterosklerosis

2.2.6.1 *Adaptive Intimal Thickening* dan *Intimal Xanthomas*

Lesi awal terdiri dari 2 lesi intima nonaterosklerosis merujuk pada penebalan intima adaptif dan *intimal xanthoma*. *Intimal xanthoma* merupakan sebuah lesi yang kaya akan sel busa tanpa adanya *lipid pool* ekstraselular. Penebalan intima adaptif telah ada sejak bayi dan berkembang pada area dengan *shear stress* yang rendah. Lesi ini terdiri dari sel-sel otot polos di dalam matriks proteoglikan (Kolodgie, 2010).

Monosit melekat pada permukaan endotel dan berpindah ke dalam intima terjadi pada awal perkembangan plak aterosklerosis. Perlekatan awal ini meningkatkan ekspresi selektin yang memfasilitasi monosit dalam sirkulasi diikuti dengan pengikatan kuat oleh integrin endotel. Lipoprotein yang termodifikasi mengalami akumulasi dalam intima dengan adanya induksi oleh lipoksigenase, mieeloperoksidase dan NADPH oksidase (Kolodgie, 2010).

2.2.6.2 Penebalan Intima Patologis

Penebalan intima patologis (PIP) adalah suatu bentuk awal dari plak yang akan berkembang menjadi progresif. Lesi ini terdiri atas sel otot polos, matriks yang kaya akan proteoglikan dan kolagen tipe 3. PIP dan *intimal xanthoma* terjadi secara simultan dan merupakan lesi yang tak terpisahkan. Pada stadium ini sejumlah T-limfosit telah ada, tetapi inti nekrotik belum terbentuk. Akumulasi lipid pada area-area fokal (*lipid pools*) terjadi salah satunya karena sisa apoptosis sel otot polos (Kolodgie, 2010).

2.2.6.3 Fibroateroma

Fibroateroma adalah lesi pertama yang termasuk lesi stadium lanjut pada aterosklerosis. Stadium ini memiliki karakteristik adanya inti nekrotik kaya lipid dilapisi oleh jaringan fibrosa yang mengandung banyak kolagen. Fibroateroma dapat menyebabkan penyempitan lumen yang signifikan dan beresiko untuk terjadinya komplikasi berupa kerusakan pada permukaan plak, trombosis dan kalsifikasi. *Fibrous cap* terdiri dari kolagen, otot polos, proteoglikan dengan derajat inflamasi yang bervariasi (Kolodgie, 2010).

2.2.6.4 *Thin cap Fibroateroma* dan Rupture Plak

Thin cap fibroateroma merupakan lesi prekursor terhadap terjadinya ruptur plak. Lesi ini memiliki karakteristik banyaknya infiltrasi makrofag dan limfosit yang dilapisi oleh selaput tipis *fibrous cap*. Adanya penipisan atau pelemahan dari *fibrous cap* dapat membuat terjadinya kerusakan pada *fibrous cap*. *Fibrous cap* yang semakin menipis akan menyebabkan terjadinya fisura dan ruptur. Beberapa penyebab rupturnya plak diantaranya enzim matriks proteinase, area dengan tekanan yang tinggi, kalsifikasi makrofag, dan deposisi Fe (Kolodgie, 2010).

2.2.6.5 Ekspansi Inti Nekrosis

Ekspansi inti nekrosis merupakan salah satu proses patologis yang berkontribusi terhadap lemahnya plak aterosklerosis. Proses ini terjadi akibat tidak efektifnya mekanisme pembersihan sisa-sisa makrofag yang telah mati. Peningkatan jumlah makrofag yang mengalami kematian berkaitan dengan jalur *endoplasmic reticulum stress* atau *unfolded protein respon*. Hal inilah yang menyebabkan inti nekrosis semakin meluas dan meningkatkan resiko ruptur (Kolodgie, 2010).

2.2.6.6 Pendarahan Intraplak

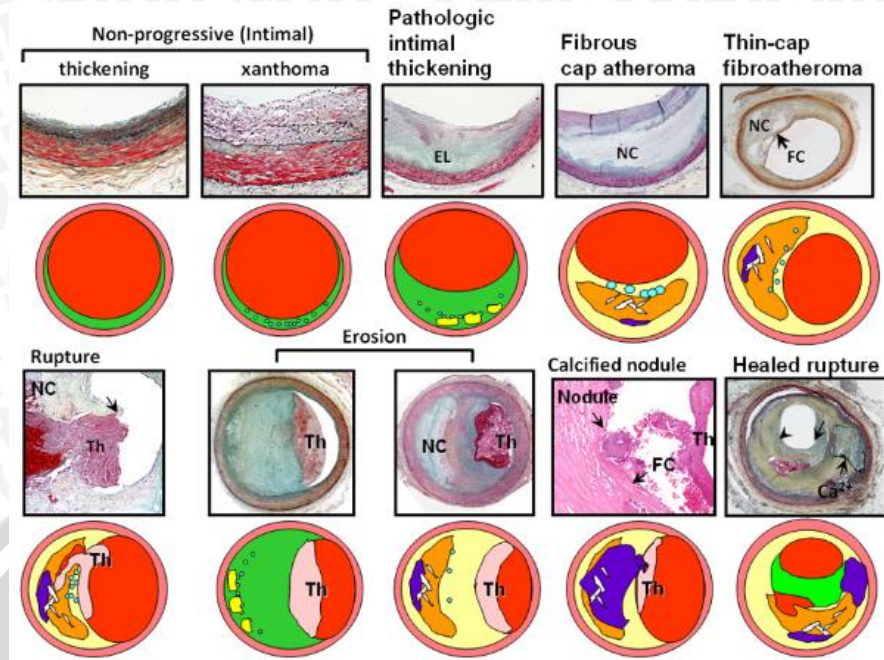
Pendarah intraplak merupakan faktor yang berkontribusi pada perluasan inti nekrosis. Hal ini disebabkan karena sel darah merah kaya akan sumber kolesterol bebas yang menjadi komponen penting pada rupturnya plak (Kolodgie, 2010).

2.2.6.7 Healed Plaque Rupture

Progresi plak pada aterosklerosis terjadi karena ruptur yang berulang memiliki presentase 40-50%. Secara morfologis ditandai dengan *fibrous cap* yang pecah dengan adanya reaksi perbaikan tersusun atas proteoglikan dan kolagen (Kolodgie, 2010).

2.2.6.8 Erosi

Trombus dapat terjadi sebagai hasil dari 3 proses yang berbeda, yaitu ruptur plak, erosi plak dan kalsifikasi nodul. Erosi plak memiliki karakteristik hilangnya endotel pada tempat erosi, sehingga menyebabkan intima terbuka (Kolodgie, 2010).



Gambar 2.5 Gambaran Patologi Aterosklerosis (Kolodgie, 2010)

2.3 Struktur dan Fungsi Pembuluh Darah

Pembuluh darah manusia yang berukuran sedang dan besar pada umumnya memiliki tiga lapisan, yaitu tunika intima, tunika media, dan tunika lamina elastika interna yang memisahkan intima dengan media, dan lamina elastika eksterna yang memisahkan media dengan adventitia (Fawcett, 1986).

Tunika intima terdiri atas lapisan sel endotel yang ditopang lapisan subendotel yang berupa jaringan ikat longgar dengan sel otot polos. Sel endotel berfungsi untuk mempertahankan permeabilitas pembuluh darah, menghasilkan molekul prokoagulan (vWF, tissue factor, plasminogen activator inhibitor) dan antikoagulan (prostacyclin, thrombomodulin, plasminogen activator, heparin-like molecule), modulasi aliran darah dan reaktivitas pembuluh darah (endothelin, ACE, NO, prostacyclin), regulasi respon imun dan inflamasi (cytokine, adhesion molecule, histocompatibility antigen), regulasi pertumbuhan sel (PDGF, CSF, FGF, TGF-B), dan oksidasi LDL (Junqueira, 2005).

Tunika media terdiri atas lapisan konsentris sel-sel otot polos yang tersusun secara berpilin. Di antara sel-sel otot polos terdapat serat dan lamela elastin, serat retikulin, proteoglikan, dan glikoprotein dalam jumlah bervariasi sebagai penyatu otot polos. Sel otot polos berperan sebagai pengatur konstiksi atau dilatasi pembuluh darah sistemik.

Tunika adventitia terdiri dari serat kolagen, elastin, sel-sel otot polos dan fibroblast. Selain itu terdapat juga serabut saraf dan vasa vasorum sebagai pemasok nutrisi. Tunika adventitia berperan dalam remodeling vaskuler dan bioavailabilitas NO (Junqueira, 2005).

2.4. Terapi Diabetes Melitus

Terapi yang dikenal untuk penderita DM ialah injeksi insulin untuk menjaga kadar gula darah. Selain itu, penggunaan metformin untuk menurunkan resistensi insulin juga sering dilakukan. Terapi terkait komplikasi dari DM memerlukan kajian yang menyeluruh. Pasien DM dengan hipertensi perlu menjaga tekanan darahnya melalui perubahan lifestyle maupun farmakologis seperti ACE inhibitor dan ARB. Pengaturan kadar LDL pada tubuh juga dilakukan untuk mencegah terjadinya komplikasi, melalui perubahan diet dan farmakologis seperti statin dan niacin (Harrison, 2013).

2.5 Tapak Liman (*Elephantopus scaber* L)

2.5.1. Sistematika Tanaman Tapak Liman

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Sub Divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae (Magnoliopsida)
Ordo	: Asterales (Campanulatae)
Family	: Asteraceae (Compositae)

Genus : *Elephantopus*
Spesies : *Elephantopus scaber* L.
(Pujowati, 2006)

2.5.2. Karakteristik Umum



Gambar 2.6 Tanaman Tapak Liman

Tapak Liman atau dalam bahasa latin disebut *Elephantopus Scaber* Linn. adalah tanaman gulma yang berasal dari benua Amerika yang beriklim tropis, yang kini banyak ditemukan di benua Asia. Tanaman dengan batang berambut ini termasuk dalam tanaman berbiji tertutup (angiospermae) dan terdapat pada kelompok tanaman berkeping dua atau dikotil (Pujowati, 2006).

Tanaman ini memiliki daun tunggal berkumpul pada permukaan tanah membentuk roset akar. Daun berbentuk jorong, tepi melekok dan bergerigi tumpul, ujung tumpul, permukaan berambut kasar, pertulangan menyirip, dan berwarna hijau tua. Tangkai bunga keluar dari tengah-tengah roset dan bersifat kaku dan liat, berambut panjang dan rapat, bercabang dan beralur (Pujowati, 2006).

Bunga majemuk berbentuk bongkol, letaknya di ujung batang, berwarna ungu, mekar pada siang hari sekitar pukul satu siang, dan menutup kembali pada sore hari. Buah berupa buah longkang keras berambut, berwarna hitam. Akarnya akar tunggang yang besar, dan berwarna putih. Sebutan lokal antara lain Tutup Bumi, Tapak Tangan, atau Tapak Tana (Pujowati, 2006).

2.5.3. Deskripsi Morfologi

2.5.3.1 Daun

Daun tunggal berkumpul pada permukaan tanah membentuk roset akar. Daun berbentuk jorong, tepi melekok dan bergerigi tumpul, ujung tumpul, permukaan berambut kasar, pertulangan menyirip, warnanya hijau tua, panjang 10-18 cm, lebar 3-5 cm.

2.5.3.2 Batang

Batang pendek dan kaku, berukuran 30-60 cm, dan berambut kasar. Tangkai bunga keluar dari tengah-tengah roset dengan tinggi 60-75 cm. Batang tangkai bunga kaku dan liat, berambut panjang rapat, bercabang dan beralur.

2.5.3.3 Akar

Akarnya akar tunggang yang besar, dan berwarna putih

2.5.3.4 Bunga

Bunga majemuk berbentuk bongkol, letaknya di ujung batang, berwarna ungu, mekar pada siang hari sekitar pukul satu siang, dan menutup kembali pada sore hari.

2.5.3.5 Buah

Buah berupa buah longkang keras berambut, berwarna hitam.

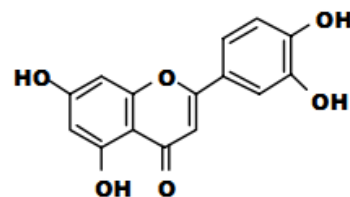
2.5.3.6 Biji

Biji tumbuh bersatu dengan kulit buah (Pujowati, 2006).

2.5.4. Kegunaan dan Kandungan Tapak Liman

Tapak liman mempunyai fungsi antara lain sebagai antipiretik, kardiotonik, antidiare, antidisentri, antiinflamasi, hepatoprotektif, mengobati eczema dan ulkus (Sahoo, 2014). Hasil phytochemical Tapak Liman (*Elephantopus scaber* L) diketahui mempunyai kandungan elephantopin, epifriedenilol, stigmasterol, triancontan-1-ol, dotriacontan-1-ol, lupeol, lupeol acetate, luteolin, epiprielinol, dan stigmasterin (Dalimartha, 2008).

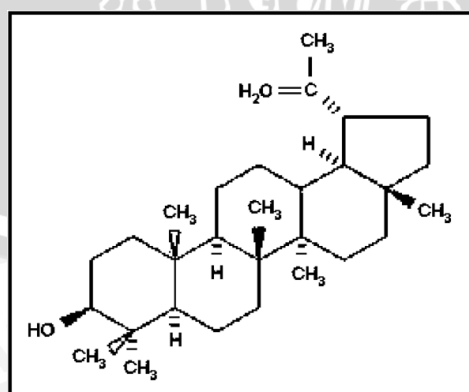
2.5.4.1 Luteolin



Gambar 2.7 Struktur Luteolin (Grotewold, 2006)

Luteolin adalah *flavonoid* yang banyak ditemukan pada beberapa tanaman. Pada tanaman tapak liman luteolin terdapat pada bagian batang dan daun (Chang, 2011). Luteolin diketahui memiliki aktifitas kardiovaskuler yang menguntungkan, dikarenakan memiliki sifat vasodilator. Hal ini dikarenakan luteolin dapat mengurangi tingkat stress oksidatif dan mempertahankan kondisi NO pada pembuluh darah (Qian, 2009). Sebuah penelitian lain mengungkapkan bahwa pemberian luteolin dapat menyebabkan peningkatan sensitivitas insulin melalui peningkatan peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) pathway (Ding, 2010).

2.5.4.2. Lupeol



LUPEOL [Lup-20(29)-en-3 β -ol]

Gambar 2.8 Struktur Lupeol (Saleem, 2004)

Lupeol adalah *triterpenoid* yang ditemukan pada buah-buahan seperti *olive*, mangga, stroberi, anggur, sayur-sayuran, dan beberapa tanaman lain. Pada tapak liman lupeol terdapat pada bagian akar dan daun (Reddy, 2008). Zat ini memiliki kemampuan anti-artritik, anti-mutagenik, dan anti malaria saat diuji baik dalam sistem *in vitro* maupun *in vivo* (Khan, 2010).

Lupeol dapat menghambat aktivasi NF- κ B dengan menghambat fosforilasi dari I κ K α . Penghambatan tersebut mengakibatkan IKK α tidak mengalami proses *ubiquitination* dan tidak dapat didegradasi oleh proteasome. Tanpa adanya degradasi I κ K α , NF- κ B kompleks tidak dapat mengaktifkan gen spesifik yang memiliki *DNA-binding site* untuk NF- κ B. Aktivasi gen ini oleh NF- κ B yang menyebabkan timbulnya respon inflamasi melalui transkripsi gen-gen proinflamatori (Salminen et al, 2008).

2.4 Streptozotocin

2.4.1 Definisi

Streptozotocin (STZ) atau 2-deoksi-2-[3-(metil-3-nitrosoureido)-D-glukopiranosose] merupakan bahan kimia alami yang diperoleh dari *Streptomyces achromogenes* awalnya digunakan sebagai antibiotik spectrum luas. Pada tahun, 1963, Rakietyen et al menemukan bahwa STZ bersifat diabetogenic (Sobrevilla, 2011). STZ dengan dosis tinggi dengan sekali pemberian dapat menimbulkan DM tipe 1 sedangkan dosis rendah dengan pemberian berulang dapat menyebabkan DM tipe 2 (Arora, 2009).

2.4.2 Mekanisme Kerja Streptozotocin Dalam Pembentukan Kondisi Diabetik

Streptozotocin (STZ) menembus sel β Langerhans melalui transporter glukosa GLUT 2. Aksi STZ intraseluler menghasilkan perubahan DNA sel β Langerhans. Alkilasi DNA oleh STZ melalui gugus nitrosourea mengakibatkan kerusakan pada sel β Langerhans. STZ meningkatkan stress oksidatif melalu

pelepasan NO (*nitric oxide*) dan pembentukan radikal bebas. NO dihasilkan sewaktu STZ mengalami metabolisme dalam sel dan menyebabkan kerusakan karena peningkatan aktivitas guanilil siklase dan pembentukan cGMP. Sedangkan radikal bebas dihasilkan oleh aksi STZ dalam mitokondria dan peningkatan aktivitas xantin oksidase. Dalam hal ini, STZ menghambat siklus Krebs dan menurunkan konsumsi oksigen mitokondria. Produksi ATP mitokondria yang terbatas selanjutnya mengakibatkan pengurangan secara drastis nukleotida sel β Langerhans (Szkudelski, 2001).

STZ menyebabkan disfungsi dan apoptosis sel B Langerhans pada dosis rendah. Pada dosis yang tinggi STZ dapat menyebabkan nekrosis sel B Langerhans. Sel yang menghasilkan insulin juga mengalami resistensi pada pemberian STZ berulang melalui mekanisme toleransi toksik (Raza, 2012).

