

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

Untuk lebih memahami tentang Diabetes melitus maka akan dibahas tentang :

2.1.1 Definisi dan Etiologi

Definisi Diabetes Mellitus berdasarkan American Diabetes Association (ADA) tahun 2010, merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya (PERKENI, 2011). Menurut World Health Organization (WHO), hiperglikemia adalah bila kadar glukosa darah ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L), dimana bila kadar glukosa darah antara 100 dan 126 mg/dL (6,1 sampai 7.0 mmol/L) dapat diartikan sebagai suatu kondisi toleransi glukosa terganggu (Berghe *et al.*, 2006). Abnormalitas dari metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang ditemukan pada diabetes merupakan akibat dari aksi insulin yang berkurang pada jaringan sasaran. Jika keton ditemukan pada darah atau urin pasien, maka diperlukan terapi yang cepat, karena ketoasidosis dapat berkembang dengan cepat (Craig *et al.*, 2009). Patologi dari keadaan diabetes melitus dipengaruhi oleh banyak faktor. Resistensi insulin yang berkembang dari obesitas dan aktivitas fisik yang rendah merupakan faktor yang dapat menyebabkan diabetes melitus (Tiwari, 2013).

2.1.2 Klasifikasi

Klasifikasi diabetes melitus menurut American Diabetes Association (ADA) pada tahun 2009, didasarkan pada patogenesis tanda dan gejala diabetes serta gangguan toleransi glukosa. WHO telah mengesahkan klasifikasi ini dan dipakai oleh seluruh dunia. Terdapat empat klasifikasi diabetes melitus menurut ADA yaitu diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, diabetes mellitus gestasional (diabetes selama kehamilan), dan diabetes melitus tipe khusus lain (ADA, 2012).

2.1.3 Epidemiologi

International Diabetes Federation (IDF) pada tahun 2013, memprediksikan jumlah individu dengan diabetes akan meningkat dari sebelumnya 240 juta pada tahun 2007 menjadi 381 juta pada tahun 2030, dengan presentase 80 persennya berasal dari negara dengan pendapatan menengah ke bawah (Chen *et al.*, 2012). Lebih dari 60 persen penduduk di dunia dengan diabetes berasal dari Asia, karena jumlah penduduknya yang paling padat di dunia. Jumlah dari individu dengan diabetes dan toleransi glukosa terganggu di setiap negara di Asia akan meningkat dalam beberapa dekade mendatang (Chan *et al.*, 2009).

Data dari World Health Organization (WHO) menyatakan bahwa Indonesia menempati urutan ke 7 di dunia sebagai negara dengan jumlah penderita diabetes melitus terbanyak setelah India, China, Amerika Serikat, Uni Soviet, Jepang dan Brazil (Wati, 2013). Studi Global Burden of Disease WHO pada tahun 2004 menyatakan bahwa Indonesia menjadi peringkat pertama di antara negara di Asia

Tenggara yang lain, dengan prevalensi penderita diabetes melitus sebanyak 8,426,000 jiwa pada tahun 2000 dan diperkirakan akan meningkat 2,5 kali lipat menjadi 21,257,000 penderita pada tahun 2030 (WHO, 2009). Prevalensi dari diabetes meningkat seiring dengan peningkatan populasi, penuaan, urbanisasi, serta obesitas akibat gaya hidup yang kurang aktivitas. Berbeda dengan negara barat yang kebanyakan penderita diabetes adalah usia yang lebih tua, di Asia diabetes relatif tinggi pada usia yang lebih muda (Tiwari *et al.*, 2013).

2.1.4 Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 berkaitan dengan disfungsi dari sel beta pankreas dalam menghasilkan insulin dengan karakteristik hiperglikemia. Hal ini disebabkan karena adanya resistensi insulin, atau sekresi insulin yang tidak memadai, atau sekresi glukagon yang berlebihan, atau dapat kombinasi dari ketiganya. Pada masa sekarang, epidemiologi dari diabetes melitus tipe 2 muncul pada usia yang lebih muda, hal ini disebabkan oleh karena obesitas dan aktivitas yang sedikit pada anak-anak (Khardori, 2013). Pada diabetes melitus tipe 2 ditandai dengan adanya penurunan dari sensitifitas insulin (resistensi insulin), serta glukosa darah yang sangat tinggi (Zhang *et al.*, 2003).

Penyebab dari diabetes melitus tipe 2 adalah kombinasi dari faktor genetik yang berhubungan dengan sekresi insulin dan resistensi insulin serta pengaruh dari faktor lingkungan seperti obesitas, makan yang terlalu berlebihan, aktivitas fisik yang kurang,

dan juga stress (Kaku, 2010). Faktor lingkungan mayor yang menyebabkan peningkatan resiko terhadap diabetes melitus tipe 2 adalah nutrisi yang berlebihan dan gaya hidup yang malas-malasan, dengan konsekuensi obesitas dan *overweight* (Nathan *et al.*, 2008).

Pada diabetes melitus tipe 2 beberapa karakteristik diantaranya yaitu resistensi insulin dan perubahan dari sekresi insulin, meskipun mekanisme etiopatogenesisnya belum diketahui secara pasti. Faktor lingkungan memiliki peranan yang penting pada proses pemicu terjadinya diabetes melitus tipe 2 (Palomer *et al.*, 2008). Patofisiologi dari diabetes melitus tipe 2 ini sangatlah kompleks, karena terdapat dua keadaan yang mendasari proses terjadinya yaitu sel beta pankreas yang mengalami kegagalan sekresi insulin dan adanya resistensi insulin (Permana, 2009). Diagnosis pada diabetes melitus dapat ditegakkan dengan menggunakan pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa secara enzimatik dari darah plasma vena merupakan pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan. Sedangkan pemeriksaan darah kapiler digunakan untuk memantau hasil pengobatan dengan menggunakan glukometer (PERKENI, 2011).

Diagnosis dari diabetes melitus sendiri dapat ditegakkan bila terdapat keluhan klasik pada pasien, maka perlu dilakukan pemeriksaan glukosa darah sewaktu, jika hasilnya lebih dari 200mg/dL maka diagnosis diabetes melitus tipe 2 dapat ditegakkan. Selain itu, pemeriksaan glukosa darah puasa juga dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis diabetes melitus tipe 2, jika hasil

pemeriksaan menunjukkan nilai lebih dari 126 mg/dL dengan disertai keluhan klasik. Selain cara pemeriksaan diatas, terdapat pemeriksaan lainnya, yaitu dengan menggunakan tes toleransi glukosa oral (OGTT). Tes ini menggunakan beban glukosa 75 gram dan pemeriksaan ini lebih sensitif dan spesifik dibanding dengan pemeriksaan glukosa plasma puasa (PERKENI, 2011).

Seiring dengan perjalanan penyakitnya, diabetes melitus tipe 2 ini mempunyai efek terhadap banyak organ-organ mayor, seperti jantung, pembuluh darah, saraf, mata, dan ginjal. Meskipun timbulnya komplikasi muncul secara bertahap dan dalam waktu yang cukup lama, komplikasi dapat menyebabkan disabilitas bagi pasien atau bahkan mengancam nyawa pasien. Beberapa komplikasi yang dapat muncul pada diabetes melitus tipe 2 adalah penyakit jantung dan pembuluh darah, kerusakan saraf (neuropathy), kerusakan ginjal (nefropati), dan kebutaan (diabetik retinopati).

2.1.5 Diabetes Melitus sebagai Faktor Resiko Aterosklerosis

Diabetes melitus baik pada tipe 1 maupun tipe 2, merupakan faktor risiko yang kuat untuk perjalanan penyakit jantung koroner (PJK), penyakit perifer vaskuler, dan stroke. Tipe penyakit yang biasanya timbul akibat komplikasi diabetes melitus yaitu penyakit yang berhubungan dengan makrovaskular berupa aterosklerosis dan arteriosklerosis, dan penyakit yang berhubungan mikrovaskular berupa neuropati, nefropati, serta kemungkinan oklusi pada arteri kecil di jantung (Clemmons, 2005; Vela, 2002; Baliga *et al.*, 2009). Diabetes yang mendorong terjadinya suatu penyakit miokardial merupakan penyebab primer terjadinya mortalitas serta

morbiditas pada pasien dengan diabetes melitus (Mytas *et al.*, 2009). Studi epidemiologi menunjukkan bahwa diabetes melitus merupakan faktor risiko independen terhadap penyakit kardiovaskular, selain faktor risiko lainnya seperti merokok, hipertensi, dan hiperkolesterolemia (Mooradian, 2009). Diabetes melitus dan resistensi insulin yang muncul sebelum terjadi diabetes melitus merupakan faktor independen yang kuat terhadap terjadinya gagal jantung (McGuire *et al.*, 2013). Beberapa gangguan metabolik yang terjadi pada diabetes melitus seperti hiperglikemia, pembentukan asam lemak bebas yang berlebihan, dan resistensi insulin menyebabkan abnormalitas fungsi sel endotel dengan mempengaruhi sintesis dan degradasi NO (*Nitric Oxide*) (Creager *et al.*, 2003). Hiperinsulinemia juga merupakan prediktor pada penyakit jantung koroner (McFarlane *et al.*, 2001). Peningkatan resiko aterosklerosis pada diabetes melitus terjadi akibat banyak faktor. Diabetes berhubungan dengan perubahan level lipid plasma yang merupakan faktor kunci terhadap terjadinya intervensi. Dislipidemia pada diabetes melitus umumnya mengakibatkan terjadinya resistensi insulin dan defisiensi insulin. Karakteristik pada hal tersebut adalah konsentrasi plasma TG (*triglyceride*) yang meningkat, konsentrasi HDL yang rendah, dan peningkatan konsentrasi partikel *small dense* LDL (Mooradian, 2009).

Pada diabetes melitus terdapat penurunan kontraktilitas dari miokard (otot jantung) melalui mekanisme seperti gangguan pada homeostasis kalsium, *up regulation* sistem renin angiotensin, peningkatan stres oksidatif, gangguan metabolisme substrat dan disfungsi miokard (Grundy *et al.*, 1999). Sedangkan pada hiperglikemia berhubungan dengan kondisi kritis

yang disebut stress hiperglikemia atau stress diabetes yang berhubungan dengan berbagai faktor seperti peningkatan kortisol, katekolamin, glukagon, *growth hormon*, glukoneogenesis, dan glikogenolisis (Stapleton, 2011). Hiperglikemia juga berhubungan dengan fungsi endotel mikrovaskular yang terganggu sehingga menyebabkan peningkatan kebutuhan miokard, gangguan dinamika energi yang dapat mengubah penggunaan miokard kepada oksidasi asam lemak yang kurang efisien dan bersifat proinflamasi (Masoudi *et al.*, 2007). Faktor-faktor yang berperan dalam kerusakan kardiovaskular kemudian mengaktifasi sistem neurohormonal yang meliputi hipertensi, hiperlipidemia, sindrom metabolik, diabetes melitus, aterosklerosis, PJK akut, dan gagal jantung. Pada resistensi insulin akan menyebabkan aktivasi dari sistem neurohormonal tersebut (Fonarow, 2005).

2.2 Resistensi Insulin pada Diabetes Melitus tipe 2

2.2.1 Insulin

Insulin merupakan suatu hormon peptida yang dikeluarkan oleh sel beta pankreas (Cartailler, 2010). Insulin membantu meregulasi glukosa darah dalam tubuh dengan mengkonversikan glukosa menjadi glikogen dan disimpan dalam hati. Glikogen yang disimpan dalam hati nantinya akan diubah menjadi glukosa ketika tubuh membutuhkan energi. Insulin juga membantu pemecahan dari trigliserida yang akan menyebabkan penurunan dari asam lemak di dalam darah (Michal *et al.*, 2012).

Insulin akan disintesis dan disekresikan kedalam darah sesuai kebutuhan tubuh untuk regulasi glukosa darah. Secara fisiologis, regulasi glukosa darah yang baik diatur bersama dengan hormon glukagon yang

disekresikan oleh sel alfa kelenjar pankreas (Manaf, 2009). Proses sintesis insulin dimulai dalam bentuk preproinsulin (*precursor* hormon insulin) pada retikulum endoplasma sel beta. Preproinsulin kemudian mengalami pemecahan sehingga terbentuk proinsulin dengan bantuan enzim peptidase dan dihimpun dalam gelembung-gelembung (*secretory vesicles*) dalam sel tersebut. Setelah itu, proinsulin diurai menjadi insulin dan peptida-C (*C-peptide*) yang akan diseekresikan secara bersamaan melalui membran sel. Kadar glukosa darah yang meningkat, merupakan komponen utama yang memberi rangsangan terhadap sel beta pankreas dalam memproduksi insulin. Mekanisme tersebut dibutuhkan secara normal oleh tubuh untuk metabolisme secara normal, karena fungsi insulin sangat dibutuhkan untuk keseimbangan glukosa dalam darah (Manaf, 2009).

Insulin diseekresikan sesuai kebutuhan tubuh normal oleh sel beta dalam dua fase. Sekresi fase 1 merupakan sekresi insulin yang terjadi segera setelah ada rangsangan terhadap sel beta, muncul dan berakhirnya cepat. Fase ini terjadi untuk mengantisipasi kadar glukosa darah yang biasanya meningkat tajam setelah makan. Sedangkan sekresi fase 2 muncul setelah sekresi fase 1 terjadi. Dalam fase ini, sekresi meningkat secara perlahan dan bertahan dalam waktu yang relatif lama. Apabila pada sekresi fase 1 terjadi tidak adekuat, maka akan terjadi penyesuaian pada sekresi fase 2 untuk mengkompensasi sekresi insulin agar kadar glukosa darah tetap dalam batas normal (Manaf, 2009).

Insulin dapat menginisiasi efeknya terhadap target sel jika bergabung dan mengaktifkan protein membran reseptor. Reseptor insulin merupakan gabungan dari empat subunit yang digabungkan oleh ikatan disulfida yaitu

dua subunit alfa yang berada diluar membran dan dua subunit beta yang berpenetrasi ke dalam membran. Ketika insulin bergabung dengan subunit alfa, maka subunit beta menjadi terautofosforilasi dan mengaktifkan tirosin kinase. Dengan aktifnya tirosin kinase maka akan terjadi fosforilasi multipel enzim intraseluler yang lain termasuk grup *insulin-receptor substrate* (IRS) yang akan menginisiasi metabolisme dalam tubuh, salah satunya adalah transpor glukosa menuju ke dalam jaringan untuk menurunkan kadar glukosa darah (Guyton, 2006).

2.2.2 Glukosa Darah

Glukosa merupakan karbohidrat terpenting untuk penyediaan energi bagi tubuh. Hal ini disebabkan karena semua jenis karbohidrat baik monosakarida, disakarida, maupun polisakarida yang dikonsumsi manusia akan terkonversi menjadi glukosa dalam hati. Glukosa ini yang kemudian akan berperan sebagai salah satu molekul utama pembentukan energi di dalam tubuh (Irawan, 2007). Istilah gula darah mengacu pada kadar glukosa dalam darah, dimana glukosa yang dialirkan melalui darah merupakan sumber energi utama untuk sel-sel tubuh (Utami *et al.*, 2009). Glukosa merupakan prekursor dalam sintesis semua karbohidrat lain di tubuh seperti glikogen, ribose dan deoxiribose dalam asam nukleat, galaktosa dalam laktosa susu, dalam glikolipid, dan dalam glikoprotein dan proteoglikan (Murray, 2003).

Glukosa merupakan bentuk karbohidrat yang beredar dalam tubuh dan di dalam sel merupakan sumber energi. Bila glukosa memasuki sel, enzim-enzim akan memecahnya menjadi bagian-bagian kecil yang pada akhirnya menghasilkan energi, karbondioksida, dan air. Agar dapat

berfungsi secara optimal, tubuh hendaknya dapat mempertahankan konsentrasi gula darah dalam batas tertentu (Almatsier, 2006). Di dalam tubuh, glukosa yang diserap oleh usus halus kemudian akan didistribusikan ke dalam semua sel tubuh melalui aliran darah. Glukosa akan disimpan dalam hati dan otot dalam bentuk glikogen dan di dalam plasma darah dalam bentuk glukosa darah (Irawan, 2007). Hati merupakan organ yang dapat menyimpan dan mengeluarkan glukosa sesuai kebutuhan tubuh. Bila persediaan glukosa darah menurun, hati akan mengubah sebagian glikogen menjadi glukosa dan mengeluarkannya ke dalam aliran darah. Glukosa ini akan dibawa oleh darah ke seluruh bagian tubuh yang memerlukan seperti otak, sistem saraf, jantung dan organ tubuh yang lain (Almatsier, 2006).

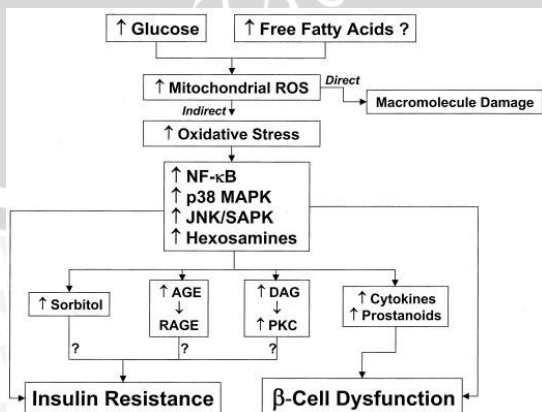
Proses mempertahankan kadar glukosa darah yang stabil merupakan mekanisme homeostasis yang pengaturannya dilakukan oleh hati, jaringan ekstrahepatik, serta beberapa hormon turut mengambil bagian (Murray, 2003). Keseimbangan glukosa darah dalam tubuh melibatkan koordinasi yang simultan antara sel beta pankreas, hati, dan jaringan perifer terutama otot (Matsuda *et al.*, 1999). Agar dapat berfungsi secara optimal, maka konsentrasi gula darah dalam tubuh hendaknya berada pada kisaran 70-120 mg/100ml dalam keadaan puasa. Apabila gula darah naik melebihi dari 170 mg/100ml maka akan dikeluarkan melalui urin, sedangkan apabila gula darah menurun hingga 40-50 mg/100ml maka akan terjadi rasa lemah pada tubuh, pusing, dan lapar. Keadaan gula darah yang tinggi disebut hiperglikemia, dan kadar gula darah yang menurun disebut hipoglikemia (Almatsier, 2006). Pankreas memiliki peran dalam pengaturan kadar

glukosa dalam darah. Apabila konsentrasi glukosa menurun, maka pankreas melepaskan glukagon yang akan mengubah glikogen menjadi glukosa melalui proses glikogenolisis. Glukosa dilepaskan ke dalam aliran darah sehingga kadar gula darah meningkat (Utami *et al.*, 2009). Selain melalui glikogenolisis, mekanisme homeostasis pada keadaan hipoglikemia melalui pelepasan asam lemak dari simpanan jaringan adiposa apabila pasokan glukosa belum mencukupi. Apabila terjadi keadaan dengan kadar glukosa darah yang tinggi (hiperglikemia) maka akan terjadi perubahan glukosa menjadi glikogen dan perubahan glukosa menjadi triasilgliserol di jaringan adiposa. Keseimbangan antar jaringan dalam menggunakan dan menyimpan dilakukan oleh karena adanya homeostasis dari hormon metabolik yaitu insulin dan glukagon (Ferry, 2008).

2.2.3 Mekanisme Resistensi Insulin

Resistensi insulin merupakan suatu keadaan terganggunya respon metabolik kerja insulin terhadap kadar glukosa plasma tubuh, pada keadaan ini dibutuhkan lebih banyak kadar insulin untuk mempertahankan keadaan normoglikemia (keadaan normal glukosa plasma) (Merentek, 2006). Resistensi insulin berhubungan dengan kegagalan dari organ target yang secara normal merespon aktivitas hormon insulin, biasanya berkaitan dengan kelainan pada berbagai organ, misalnya sindrom polikistik ovarium, kanker, infeksi, obesitas, diabetes melitus tipe 2, kondisi hipertensi, hiperglikemia, dan dislipidemia yang merupakan suatu kumpulan gejala yang sering disebut sindroma metabolik (Sulistyoningrum, 2010). Resistensi insulin juga dapat diinduksi oleh faktor yang berasal dari dalam sel, seperti *Reactive Oxygen Species* (ROS) atau *Reactive Nitrogen*

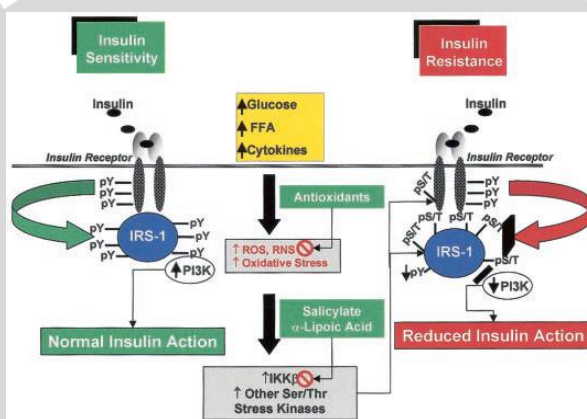
Species (RNS), stres pada retikulum endoplasmikum, ceramide, dan berbagai isoform lain dari Protein Kinase C. Pada obesitas terjadi peningkatan metabolisme lemak yang meningkatkan produksi ROS di sirkulasi maupun di sel adiposa. Meningkatnya ROS dapat menyebabkan terganggunya reaksi reduksi oksidasi (redoks) di sel adiposa, sehingga antioksidan menurun di sirkulasi. Keadaan ini disebut sebagai stres oksidatif. Pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2, peningkatan dari stres oksidatif disebabkan oleh kondisi hiperglikemia, akibat dari terhambatnya pengambilan glukosa di sel otot dan sel lemak serta penurunan dari sekresi insulin oleh sel beta pankreas (Jafar, 2012). Peningkatan dari nilai FFA (*Free Fatty Acid*) juga berkorelasi dengan adanya penurunan fungsi sel beta pankreas dan keadaan resistensi insulin. Peningkatan dari ROS menimbulkan ketidakseimbangan antara produksi dari molekul reaktif yang tinggi dan mekanisme pertahanan antioksidan yang menyebabkan kerusakan jaringan. Hasil dari stres oksidatif adalah melalui peningkatan ROS dan atau RNS. Peningkatan ROS juga akan menimbulkan kerusakan pada mitokondria dari sel beta pankreas, sehingga sekresi insulin akan menurun (Evans *et al.*, 2003).



Gambar 2.1 Patogenesis Resistensi Insulin melalui Aktivitas ROS

(Evans *et al.*, 2003).

Peningkatan ROS akan mengakibatkan fosforilasi serin yang akan menghambat insulin untuk menstimulasi *tyrosine phosphorylation* dari *insulin receptor substrate-1* (IRS-1) yang berhubungan dengan aktivitas *phosphatidylinositol-3-kinase* (PI 3) (Savage *et al.*, 2005). Sehingga terjadi penurunan aksi insulin yang berlanjut menjadi resistensi insulin (Evans *et al.*, 2003).



Gambar 2.2 Mekanisme Peningkatan ROS menyebabkan Resistensi Insulin (Evans *et al.*, 2003).

Penyebab lain dari timbulnya resistensi insulin diantaranya yaitu gangguan pada pre-reseptor, reseptor, dan post-reseptor. Gangguan pada pre-reseptor disebabkan oleh antibodi insulin dan gangguan pada insulin, sedangkan gangguan reseptor dapat disebabkan oleh jumlah reseptor yang menurun atau sensitivitas dari reseptor yang menurun, serta gangguan post-reseptor disebabkan oleh gangguan pada proses fosforilasi dan sinyal transduksi di dalam sel otot. Resistensi insulin utamanya terjadi akibat gangguan pada post-reseptor sel target di jaringan otot rangka dan sel hati. Hal ini akan menyebabkan kerusakan pada post-reseptor yang

menyebabkan kompensasi peningkatan sekresi insulin oleh sel beta, sehingga terjadi hiperinsulinemia pada keadaan puasa maupun post-prandial (Merentek, 2006).

Resistensi insulin mempunyai peranan penting dalam patogenesis diabetes melitus tipe 2, namun mekanisme yang berhubungan masih belum dapat dijelaskan. Pada awalnya, resistensi insulin belum menyebabkan diabetes secara klinis. Sel beta pankreas masih dapat mengkompensasi, sehingga terjadi keadaan hiperinsulinemia, dengan kadar glukosa darah yang sedikit meningkat atau normal. Kemudian pada saat tertentu akan terjadi kelelahan sel beta pankreas yang menyebabkan penurunan dari sekresi insulin dan kadar glukosa darah yang meningkat. Hal tersebut akan menimbulkan manifestasi pada diabetes melitus (Groop, 2001).

Salah satu studi spektroskopi resonansi magnetik pada manusia menjelaskan bahwa penurunan dari stimulasi insulin untuk transport glukosa pada otot rangka merupakan kelainan utama pada tipe resistensi insulin yang berhubungan diabetes melitus tipe 2. Pada keadaan intoleransi glukosa, kadar insulin plasma yang tinggi menunjukkan adanya resistensi insulin, maka sekresi insulin akan mengalami peningkatan sesuai dengan peningkatan glukosa plasma untuk menghindari keadaan hiperglikemia (Merentek, 2006).

Resisten insulin sering dijumpai pada kondisi hipertensi, hiperglikemia, orang dengan perlemakan visceral (misalnya perlemakan di dinding abdomen), dan dislipidemia termasuk peningkatan trigliserida, small dense low-density lipoprotein (sdLDL) dan penurunan kadar

kolesterol HDL (Krenz, 2002). Faktor utama yang menyebabkan resistensi insulin dan kerusakan dari sel islet β pankreas adalah adanya asam lemak non-esterifikasi (Kahn *et al.*, 2006). Asam lemak bebas akan terakumulasi dalam jaringan dan akan menginduksi resistensi insulin terutama pada hati dan otot. Asam lemak akan teroksidasi dan menyebabkan peningkatan asetil KoA pada mitokondria dan akan menginaktivasi enzim piruvat dehidrogenase. Kadar sitrat intraseluler akan mengalami peningkatan dan menghambat akumulasi dari fosfo-fruktokinase dan glukosa-6-phospat sehingga menyebabkan terakumulasinya glukosa interseluler dan uptake glukosa ekstraseluler berkurang (Sulistyoningrum, 2010). Selain itu, akumulasi dari asam lemak dalam otot diduga juga menghambat kerja insulin pada tingkat seluler dengan penghambatan translokasi glucose transporter 4 intraseluler ke membran sel. Sedangkan deposisi trigliserid pada hati (steatosis) akibat peningkatan distribusi asam lemak bebas melalui sirkulasi portal ke hati, meningkatkan glukoneogenesis dan menyebabkan kegagalan kerja insulin (Merentek, 2006).

2.2.4 Metode Pengukuran Resistensi Insulin

Pengukuran resistensi insulin sangat sulit untuk dilakukan. Banyak metode yang dapat dilakukan untuk mengukur nilai resistensi insulin, diantaranya yaitu ISI (*Insulin Sensitivity Index*), HOMA-IR (*Homeostasis Model Assesment Insulin Resistance*), QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*). Cara yang dianggap baku dalam pengukuran nilai resistensi insulin yaitu dengan pengukuran teknik klem insulin pada hewan coba, dengan mengukur jumlah rata-rata glukosa yang diberikan secara intravena untuk mempertahankan keadaan glukosa darah yang normal bila

insulin diinfuskan. Dikatakan mengalami resistensi insulin apabila jumlah insulin yang dibutuhkan lebih banyak untuk mencapai kadar glukosa darah normal, namun cara tersebut sulit untuk dilakukan. Cara yang biasanya dilakukan adalah dengan memeriksa kadar insulin puasa atau kadar insulin sebagai respon terhadap pemberian glukosa (Merentek, 2006).

Keadaan resistensi insulin atau kadar sensitivitas insulin dapat ditentukan dengan berbagai teknik. Teknik yang biasa dilakukan untuk menentukan resistensi insulin adalah dengan *hyperinsulinemic-euglycemic clamp*. Teknik tersebut sering digabungkan dengan teknik *hyperglycemic clamp* untuk menentukan adekuasi dari kapasitas sel beta pankreas untuk mensekresi insulin. Insulin dimasukkan ke dalam sirkulasi secara intravena sampai mencapai kadar yang diinginkan (biasanya $40 \text{ mU/m}^2/\text{menit}$) dan kadar glukosa plasma dipertahankan pada kadar basal dengan klem infus dextrosa 20% dengan berbagai variasi volume (Lee, 2006). Selain itu, teknik yang dapat digunakan untuk menilai resistensi insulin adalah dengan *minimal model frequently sampled intravenous glucose tolerance test* (FSIVGTT). Metode ini dilakukan dengan cara pasien dimasukkan bolus glukosa intra vena yang kemudian diikuti dengan bolus insulin atau pemberian tolbutamide intra vena setelah 20 menit. Pengukuran kadar insulin dan glukosa dilakukan selama proses FSIVGTT dan data yang didapat diestimasi sebagai indeks sensitivitas insulin (Sulistyoningrum, 2010). Kedua teknik tersebut akurat untuk melakukan penilaian terhadap sensitivitas insulin. Namun, kedua cara tersebut kurang banyak dipakai karena bersifat invasif dan tidak ekonomis (Keskin *et al.*, 2005). Selain itu, meskipun *hyperinsulinemic-euglycemic clamp* dan FSIVGTT adalah

metode standar untuk pengukuran resistensi insulin dalam sebuah penelitian, namun keduanya tidak praktis untuk dilakukan dalam praktek klinis dan sulit digunakan untuk penelitian yang menggunakan populasi (Kumar *et al.*, 2005).

Indeks dari OGTT	Formula
Kadar insulin puasa atau kadar puncak insulin (pasca OGTT)	Tingkat hiperinsulinemia $\geq 15 \mu\text{U/ml}$ dan/atau kadar puncak $\geq 150 \text{ mU/ml}$
HOMA	$\frac{\text{Glu darah puasa (mg/dl)} \times \text{Ins puasa } (\mu\text{U/ml})}{405}$
QUICKI	$\frac{1}{(\log \text{ Ins puasa } (\mu\text{U/ml}) + \log \text{ Glu puasa (mg/dl)})}$
Belfiore	$\frac{2}{(\text{AUC Ins} \times \text{AUC Glu}) + 1}$
Matsuda	$\frac{10000}{\sqrt{(\text{Ins puasa} \times \text{Glu puasa}) \times (\text{rerata Glu} \times \text{rerata Ins})}}$
McAuley	$\text{Exp}[2,63 - 0,28 \ln (\text{Ins mU/l}) - 0,31 \ln (\text{trigliserida mmol/l})]$
Stunvoll	$0,22 - 0,0032 \times \text{IMT} - 0,0000645 \times \text{Ins 2 jam} - 0,0037 \times \text{Glu 1,5 jam}$

Keterangan: OGTT: *Oral Glucose Tolerance Test*, Ins : Insulin; Glu : Glukosa, AUC : *area under curve*; IMT: Indeks Massa Tubuh

Gambar 2.3 Metode dan Formula untuk Menghitung Nilai Resistensi Insulin (Ten *et al.*, 2004)

Untuk penilaian resistensi insulin yang sesuai pada penelitian epidemiologis, dapat dilakukan dengan menggunakan tes toleransi glukosa oral (Oral Glucose Tolerance Test=OGTT), kadar insulin puasa, indeks HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment-Insulin Resistance), rasio glukosa/insulin puasa (Fasting Glucose/Insulin Ratio=FIGR), dan indeks QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index). Kadar insulin puasa, FIGR, QUICKI dan HOMA-IR lebih praktis digunakan pada penelitian lapangan karena hanya memerlukan satu kali pemeriksaan. Kadar insulin puasa mencerminkan resistensi insulin, dimana apabila semakin tinggi

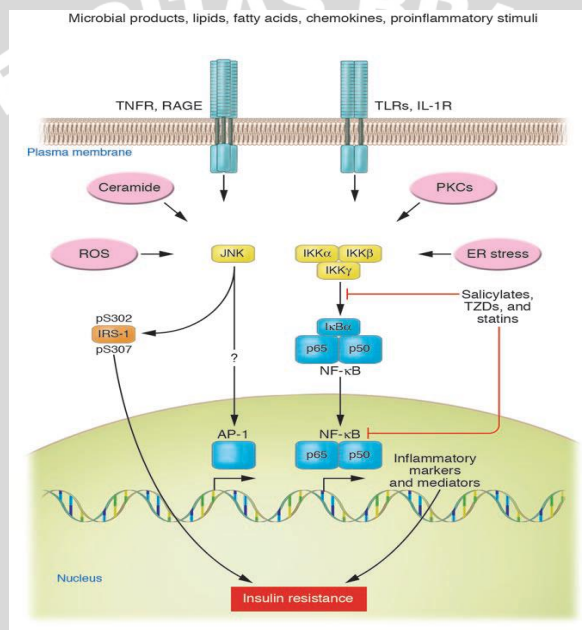
kadar insulin puasa maka semakin tinggi tingkat resistensi insulin. Hal ini didasarkan pada resistensi insulin yang menyebabkan terjadinya kompensasi berupa keadaan hiperinsulinemia (Lee, 2006). Pengukuran nilai resistensi insulin pada FIGR didapatkan dengan membandingkan kadar glukosa darah (mg/dl) dengan kadar insulin puasa ($\mu\text{U/ml}$) (Keskin *et al.*, 2005). Pengukuran dengan metode QUICKI dapat dihitung dengan menggunakan glukosa plasma puasa (mg/dl) dan insulin ($\mu\text{IU/ml}$) (Katz *et al.*, 2000). HOMA-IR merupakan salah satu penghitungan indeks nilai resistensi insulin dengan menggunakan kadar insulin plasma (mIU/L) serta kadar glukosa darah puasa (mmol/L) yang akan mencerminkan sensitifitas insulin hepatic dan produksi glukosa hepatic basal (Radikova, 2003). HOMA-IR ini tepat untuk digunakan pada studi epidemiologi yang besar dimana hanya nilai glukosa dan insulin plasma puasa saja yang dibutuhkan (Stumvoll *et al.*, 2001). Di antara keempat metode tersebut indeks HOMA-IR memiliki sensitivitas dan spesifisitas terbaik untuk mendeteksi keadaan resistensi insulin. Indeks HOMA-IR merupakan pengukuran yang valid dan reliabel untuk mengetahui resistensi insulin pada anak dan remaja dibandingkan FIGR dan QUICKI. Tingkat resistensi insulin berbanding lurus dengan besarnya indeks HOMA. Semakin tinggi nilai indeks HOMA, semakin tinggi derajat resistensi insulin (Keskin *et al.*, 2005). Pengukuran resistensi insulin lainnya dapat menggunakan rumus ISI (*Insulin Sensitivity Index*) yang merupakan indeks nilai sensitifitas insulin dengan menggunakan insulin plasma puasa (μL) dan glukosa darah puasa (mmol/L). Penghitungan ISI dilakukan dengan rumus sebagai berikut: $\text{ISI} = \text{Ln} (\text{FBG} \times \text{FINS})^{-1}$ (Li *et al.*, 1993). Dari penghitungan dengan

menggunakan rumus tersebut, dikatakan mengalami resistensi insulin apabila nilai yang didapat adalah kurang dari 1 (Handayani *et al.*, 2009). Penghitungan ISI dengan rumus ini mempunyai sensitifitas yang cukup tinggi dalam melakukan pengukuran terhadap nilai resistensi insulin apabila dibandingkan dengan HOMA-IR, walaupun nilai spesifitasnya lebih rendah bila dibandingkan dengan HOMA-IR. Pengukuran dengan dikatakan lebih sensitif karena pada ISI, penghitungan nilai insulin plasma puasa mempunyai sensitifitas yang tinggi dalam memprediksikan terjadinya resistensi insulin (Kumar *et al.*, 2005).

2.3 Stress Oksidatif

Stres oksidatif memiliki peranan penting dalam mekanisme kerusakan seluler yang berasal dari hiperglikemia. Produksi dari radikal bebas dapat distimulasi oleh kadar glukosa darah yang tinggi. Pada mekanisme pertahanan tubuh yang menurun terjadi peningkatan ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang mengakibatkan ketidakseimbangan antara ROS yang ada dan mekanisme pertahanan diri, sehingga hal tersebut akan mendorong ke arah terjadinya stres oksidatif (Tiwari *et al.*, 2013). Kondisi hiperglikemia akan menghasilkan ROS yang akan mengakibatkan kerusakan sel melalui beberapa cara. Kerusakan dari sel tersebut nantinya yang akan mengakibatkan komplikasi sekunder dari diabetes melitus (Jaganjac, 2013). Pada resistensi insulin dan penurunan fungsi sel beta yang mengakibatkan hiperglikemia berhubungan dengan peningkatan FFA (*Free Fatty Acid*). Hal tersebut pada akhirnya akan menyebabkan terjadinya stres oksidatif. Stres oksidatif didefinisikan sebagai ketidakseimbangan yang persisten antara produksi yang tinggi dari *reactive molecular species* (misalnya oksigen dan nitrogen), dan mekanisme pertahanan oleh antioksidan,

menyebabkan kerusakan jaringan. Stres oksidatif merupakan hasil dari peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) dan atau *reactive nitrogen species* (RNS). Beberapa penelitian mengindikasikan bahwa pembentukan ROS merupakan akibat langsung dari hiperglikemia, dan beberapa studi lainnya menunjukkan bahwa peningkatan FFA juga merupakan hasil dari pembentukan ROS (Evans *et al.*, 2003).



Gambar 2.4 Mekanisme seluler stres oksidatif mengakibatkan resistensi insulin (Shoelson *et al.*, 2006).

Gambar diatas menunjukkan mekanisme seluler yang potensial dalam aktivasi signaling inflamasi. Pada keadaan obesitas maupun pemberian diet tinggi lemak (*high fat diet*) akan mengaktifasi jalur IKKβ/NF-κβ di sel adiposit, hepatosit, serta berhubungan dengan makrofag. Stimulasi yang dapat mengaktifasi jalur ini selama disregulasi metabolik termasuk ligand untuk TNF-α, IL-1, *Toll Like Receptor*, atau reseptor AGE (TNFR, IL-1R, TLR, atau RAGE,

masing-masing), stres intraseluler termasuk adanya ROS dan stres retikulum endoplasma, ceramide, serta berbagai macam isoform dari PKC. Obesitas menginduksi aktivasi dari IKK β yang mengarah pada terjadinya translokasi pada NF-K β serta peningkatan ekspresi dari penanda dan mediator inflamasi yang potensial yang dapat menyebabkan resistensi insulin. Obesitas akan menginduksi aktivasi dari JNK yang akan menyebabkan fosforilasi serin di IRS-1 yang menyebabkan signaling di IRS-1 berlawanan dengan keadaan normal. Salah satunya yaitu serin 302 (pS302) dan serin 307 (pS307). Namun, belum ada penelitian yang membuktikan tentang efek obesitas pada faktor transkripsi AP-1 yang diregulasi oleh JNK (Shoelson *et al.*, 2006). Stres oksidatif berperan sebagai mediator dari resistensi insulin dan berkembangnya intoleransi glukosa pada diabetes melitus, kemudian mendukung terjadinya proses lebih lanjut terhadap terjadinya komplikasi aterosklerosis, dan berkontribusi dalam meningkatkan komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular (Tiwari *et al.*, 2013).

2.4 Peptida Polisakarida *Ganoderma lucidum*

Ganoderma lucidum adalah salah satu jamur yang digunakan pada pengobatan tradisional di China akhir-akhir ini (Pan *et al.*, 2013). *Ganoderma lucidum* ini termasuk dalam *Ganoderma.sp* dalam bahasa Jepang dikenal dengan *Reisi*, sedangkan dalam bahasa Cina dikenal dengan *Ling zhi*. *Ganoderma sp.* adalah golongan *Basidiomycetes* yang merupakan famili dari *polyporaceae*, yang awalnya jamur tersebut tumbuh pada kayu atau pohon yang tebal. *Ganoderma lucidum* merupakan jenis yang paling dikenal di masyarakat (Suryanto *et al.*, 2005). Di negara bagian Cina dan negara-negara lainnya di wilayah Asia, *Ganoderma lucidum* digunakan sebagai terapi dari beberapa penyakit, yaitu hepatitis, hipertensi,

hiperkolesterol, dan kanker lambung. Substansi bioaktif utama dari jamur ini adalah triterpenes dan polisakarida yang dapat diisolasi dari buahnya, miselia, dan sporanya (Pan *et al.*, 2013). *Ganoderma lucidum* memiliki kandungan molekul bioaktif berupa terpenoid, steroid, phenol, nucleotide dan turunannya, glikoprotein, dan polisakarida (Sanodiya *et al.*, 2009). Jamur dikenal sebagai penghasil polisakarida yang mempunyai berat molekul yang tinggi serta molekul bioaktif poliglukan yang ditemukan hampir di seluruh bagian jamur (Zhou, 2007). Berbagai macam polisakarida dapat diekstraksi dari bagian tubuh buah (*fruit body*), spora, dan miselia dari *Ganoderma lucidum* (Galor *et al.*, 2011).



Gambar 2.5 *Ganoderma lucidum* (Suryanto *et al.*, 2005)

Di beberapa provinsi di Cina, rebusan air dari *Ganoderma lucidum* telah digunakan sebagai obat rakyat untuk mengobati diabetes melitus. Penelitian Seto *et al.*, menunjukkan ekstrak *Ganoderma lucidum* memiliki efek terapeutik pada terapi diabetes melitus tipe dua dengan menurunkan kadar glukosa melalui penekanan ekspresi gen PEPCCK (*phosphoenolpyruvate carboxykinase*) pada liver. Selain itu, penelitian dari Jung *et al.*, menunjukkan bahwa *Ganoderma lucidum* dapat menstimulasi penyerapan glukosa melalui PI-3 kinase dan AMPK pada sel otot rangka yang berkontribusi pada homeostasis glukosa. Komponen bioaktif utama

pada *Ganoderma lucidum* adalah polisakarida (GI-PS), asam ganoderic (triterpene), dan adenosin. Polisakarida *Ganoderma lucidum* (GI-PS) merupakan sumber utama pada aktivitas biologis dan penggunaan terapi. Beberapa penelitian menunjukkan GI-PS memiliki efek anti oksidan, anti tumor, aktivitas imunomodulator, dan aktivitas imunoterapi (Li *et al.*, 2011). Ekstrak dari *Ganoderma lucidum* dapat meningkatkan *uptake* glukosa melalui aktivasi dari PI-3K sehingga penyerapan glukosa oleh otot akan meningkat (Jung, 2006). Selain itu, GI-PS memiliki efek antihiperqlikemik melalui mekanisme peningkatan pembaruan sel beta pankreas dan atau perbaikan dari sel beta pankreas yang rusak dan menstimulasi sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Beberapa penelitian juga menunjukkan pemberian GI-PS dapat menurunkan dan menghambat absorpsi dari glukosa pada tikus (Li *et al.*, 2011).

2.4.1 Hubungan Peptida Polisakarida dengan kadar Insulin dan Glukosa

Pada penelitian sebelumnya, peptida polisakarida *Ganoderma lucidum* (GI-PS) menghasilkan penurunan yang signifikan pada kadar glukosa darah puasa (FBG) pada tikus dengan diabetes. Salah satu mekanisme dari efek anti hiperglikemia disebabkan oleh efek stimulasi pada pengeluaran insulin (*insulin release*). Menurut penelitian Fenglin, dari data yang diperoleh mengindikasikan bahwa pemberian peptida polisakarida ganoderma lucidum (GI-PS) menginduksi kenaikan kadar insulin, melalui peningkatan pembaruan pada sel beta pankreas atau proses perbaikan dari sel beta yang rusak sebagian (*partial*) dan menstimulasi sekresi insulin dari sel beta pankreas. Selain itu, terdapat

beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa peptida polisakarida dapat menurunkan dan menghambat penyerapan dari glukosa pada tikus model, dengan mekanisme yang belum jelas. Peptida polisakarida juga memiliki efek pada profil lipid, sehingga dapat digunakan sebagai agen hipolipidemia, yang dapat memberikan keuntungan pada terapi diabetes melitus yang berhubungan dengan kondisi aterosklerosis maupun hiperlipidemia (Li *et al.*, 2011). Selain memiliki efek hipoglikemia, peptida polisakarida *Ganoderma lucidum* juga memiliki sebagai agen hipotrigliseridemia dan hipokolesterolemia yang kuat pada tikus model DM tipe 2. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian peptida polisakarida *Ganoderma lucidum* dapat meningkatkan kadar HDL-C serum serta menurunkan kadar LDL-C serum secara signifikan. Melalui penurunan LDL serta peningkatan HDL maka pemberian peptida polisakarida *Ganoderma lucidum* dapat mencegah komplikasi diabetes melalui perbaikan dari dislipidemia (Pan *et al.*, 2013).

Peptida polisakarida *Ganoderma lucidum* juga memiliki kemampuan untuk menurunkan peroksidasi lipid dan kadar glukosa darah pada tikus diabetes. Namun, menurut penelitian terbaru fraksi polisakarida yang diambil dari ekstrak *Ganoderma lucidum* dapat meningkatkan kadar glukosa darah pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2 (*non-insulin-dependent*). Namun, mekanisme dari efek polisakarida terhadap komplikasi kardiovaskuler pada diabetes melitus belum dapat dijelaskan (Meng *et al.*, 2011).

Pada penelitian yang telah ada, efek hipoglikemik pada pemberian PsP *Ganoderma lucidum* pada tikus yang dipuaskan (normal) adalah

melalui masuknya ion Ca^{2+} ke dalam sel beta pankreas, yang akan menyebabkan sekresi insulin meningkat. Terapi pada isolasi sel beta pankreas dengan menggunakan GI-PS menurunkan kadar induksi aloksan melalui penghambatan aktivasi NF-kappa B dan menekan pembentukan radikal bebas. Selain itu, GI-PS juga mencegah atau menghambat progresifitas dari komplikasi nefropati dengan menurunkan peningkatan dari serum glukosa dan TG pada tikus diabetes yang diinduksi STZ (Seto, 2009). Pemberian GI-PS dosis sedang sampai tinggi secara signifikan meningkatkan aktivitas SOD, GSH Px, CAT yang merupakan enzim antioksidan (Meng *et al.*, 2011). Salah satu mekanisme anti hiperglikemia dari GI-PS adalah melalui peningkatan kemampuan proteksi sel beta pankreas dari kerusakan akibat radikal bebas. Sehingga hal ini akan menyebabkan sekresi insulin meningkat dan kadar glukosa darah menurun (Jia, 2009).

2.5 Pembuatan Model In Vivo Diabetes Melitus tipe 2

2.5.1 Penggunaan Tikus Wistar sebagai Model Diabetes Melitus tipe 2

Berbagai macam hewan percobaan telah banyak diuji cobakan dalam penelitian yang berhubungan dengan diabetes melitus yang berhubungan dengan stres oksidatif. Beberapa hewan coba yang pernah digunakan adalah *New Zealand white rabbit*, *sprague dawley-rat*, dan tikus putih (*Rattus novergicus*) (Gwynee *et al*, 2000). Masing-masing hewan coba tersebut memiliki kelebihan dan kekurangan masing-masing sehingga dapat menunjang penelitian. Balb/c merupakan jenis tikus (*mice*) albino yang digunakan sebagai hewan coba karena kemiripannya dengan struktur

sel manusia. Tikus balb/c banyak digunakan dalam penelitian tentang imunologi dan onkologi karena respon sel mirip dengan manusia.

Sprague-Dawley merupakan tikus galur albino hibrida yang memiliki kelebihan yaitu tingkat reproduksi yang tinggi, tenang, dan mudah dijinakkan. Sangat mudah dibiakkan dan cocok digunakan dalam penelitian terkait pengamatan perilaku, empati, dan pro-social behaviour. Selain penelitian terkait perilaku, Sprague-Dawley juga digunakan sebagai hewan coba untuk penelitian angiogenesis terutama di renal. Jenis biakan yang paling banyak digunakan adalah Charles River Sprague-Dawley. Hewan coba tikus putih lain yang juga termasuk albino hibrida adalah *Rattus norvegicus* galur Wistar. *Sprague-Dawley* merupakan galur turunan dari tikus jenis ini. Penelitian salah satu investigator dari Korea menunjukkan bahwa *Sprague-Dawley* jantan dapat menyebabkan kerusakan sel beta pankreas yang lebih cepat dibandingkan tikus yang lainnya, dengan pemberian STZ dosis tinggi yaitu 80 mg/kgBB (Zhang *et al.*, 2008).

Berbagai jenis hewan coba dapat digunakan dalam menginduksi terjadinya diabetes melitus, diantaranya ob/ob *mouse*, Zucker *rats*, OLETF *rats* yang mewarisi secara genetik sifat hiperglikemia dan atau obesitas. Namun, hewan coba tersebut tergolong mahal dan tidak mudah dalam berkembang biak. Sehingga dipilih tikus jenis pengerat yang relatif pendek masa generasinya dan pertimbangan harga (Zhang *et al.*, 2008). *Rattus norvegicus* galur wistar dipilih karena keberhasilan dalam suatu percobaan pembuatan model aterosklerosis pada tikus (Johnson, 2012). Tikus jenis ini lebih mudah didapatkan dan lebih murah dibandingkan jenis lainnya (Kustiyah *et al.*, 2003; Murwani *et al.*, 2006). Dalam penelitian lain

menyebutkan bahwa *Rattus norvegicus* galur Wistar memiliki metabolisme kolesterol yang mirip dengan manusia dilihat dari fungsi HDL dan LDL. HDL dan LDL tikus *Rattus norvegicus* galur Wistar dan manusia memiliki fungsi yang sama yaitu memproduksi steroid dan apolipoprotein yang sama (Cyntia, 2011).

2.5.2 Peran Pemberian HFD (*High Fat Diet*) sebagai Penginduksi

Resistensi Insulin

Pemberian *High Fat Diet* atau diet tinggi lemak pada tikus menurut beberapa penelitian dapat menginduksi terjadinya resistensi insulin yang berperan penting terhadap terjadinya Diabetes melitus tipe 2. Pemberian HFD akan menyebabkan peningkatan ukuran dari sel lemak (hipertopi) dan peningkatan dari jumlah sel (hiperplasia). Hal ini disebabkan karena adanya proses lipogenesis yang membuat sel preadiposit akan berproliferasi menjadi sel adiposit matang, yang diatur oleh SREBP-1 (*Sterol Regulatory Element Binding Protein*) (Mawarti, 2012). SREBP-1 mempunyai peranan penting terhadap pengaturan gen adiposit antara lain sintesis dari asam lemak, lipoprotein protein lipase, dan metabolisme asam lemak (Shimano, 2008). Pemberian HFD akan meningkatkan kerja dari SREBP-1 yang akan berpengaruh pada pembentukan adiposit baru dan peningkatan dari FFA yang kemudian memicu terjadinya hiperinsulinemia. Peningkatan FFA akan mempengaruhi kerja insulin, menurunkan pengambilan glukosa, glikolisis, dan sintesis glikogen (Unger *et al.*, 2001).

Pemberian HFD selama 8 minggu akan menyebabkan resistensi insulin akibat penumpukan lemak visceral yang akan meningkatkan FFA menuju ke hati, meningkatkan sirkulasi TG (trigliserid), dan kecepatan

produksi glukosa hepatic (Park *et al.*, 2001). Resistensi insulin pada tikus diabetes melitus menunjukkan terdapat kegagalan stimulasi insulin akibat penekanan pada glukoneogenesis di hati, tetapi stimulasi insulin meningkat pada lipogenesis hati (Semple, 2009).

2.5.3 Penggunaan Streptozotocin (STZ) dalam Induksi Diabetes

Melitus

Streptozotocin (STZ) merupakan agen diabetogenik yang menghambat sekresi insulin dan menyebabkan terjadinya DM dengan ketergantungan insulin (*insulin dependent*) maupun yang non ketergantungan insulin (*non- insulin dependent*), melalui kemampuannya untuk menginduksi selektif nekrosis pada sel beta pankreas melalui alkilasi DNA (Lenzen, 2008; Zhang *et al.*, 2008). STZ digunakan pada bidang kesehatan untuk mengobati kanker pada pulau Langerhans pankreas, tumor atau kanker yang ganas, dan menginduksi hewan model DM (Zhang, 2008). Pemberian STZ dosis tinggi dapat mempengaruhi sekresi insulin sehingga menyerupai diabetes melitus tipe 1, sedangkan pada pemberian STZ dosis rendah telah banyak diketahui dapat menginduksi gangguan ringan sekresi insulin yang menyerupai terjadinya tahap lanjut diabetes melitus tipe 2 (Zhang *et al.*, 2008).

Pada penelitian ini, pembuatan tikus model DM tipe 2 menggunakan pemberian diet tinggi lemak dan suntikan STZ dosis rendah (30mg/kgBB). STZ dosis rendah mampu menginduksi gangguan ringan sekresi insulin yang dapat menimbulkan kelemahan sel beta pankreas sehingga terjadi DM tipe 2. Kombinasi dari pemberian diet tinggi lemak dan STZ dosis

rendah dapat menyebabkan resistensi insulin sehingga terjadi disfungsi sel beta pankreas yang terjadi pada keadaan DM tipe 2 (Zhang, 2008).

Pada penelitian Zhang tahun 2008, pemberian HFD dan injeksi STZ 30 mg/kgBB selama dua kali menginduksi terjadinya diabetes melitus tipe 2 dengan resistensi insulin dan hiperglikemia. Selain itu, pemberian HFD dan STZ juga mempengaruhi kenaikan kadar glukosa darah, total kolesterol, insulin dan trigliserida. Sedangkan resistensi insulinnya lebih rendah bila dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif, hal ini mengindikasikan bahwa pemberian HFD-STZ dapat menurunkan sensitifitas insulin (Zhang *et al.*, 2008).

STZ banyak digunakan untuk menginduksi terjadinya DM tipe 1 ataupun DM tipe 2 pada hewan coba. Dengan pemberian dosis tinggi STZ, akan menyebabkan gangguan berat pada sekresi insulin sehingga menyebabkan terjadinya DM tipe 1. Dengan pemberian dosis rendah (30mg/kgBB) menyebabkan gangguan ringan pada sekresi insulin sehingga terjadi kelelahan sel beta pankreas dan menimbulkan DM tipe 2 (Zhang, 2008). Efek dari pemberian STZ pada homeostasis insulin dan glukosa yaitu menginduksi abnormalitas dari fungsi sel beta pankreas. Awalnya terdapat penghambatan terhadap biosintesis insulin dan sekresi glukosa yang meningkat akibat metabolisme glukosa yang terganggu. Selain itu, STZ juga menghambat proses transport glukosa atau fosforilasi glukosa melalui glukokinase. Pada akhirnya STZ menghambat fungsi sel beta pankreas melalui penurunan ekspresi gen dan protein dari struktur tersebut (Lenzen, 2008).