

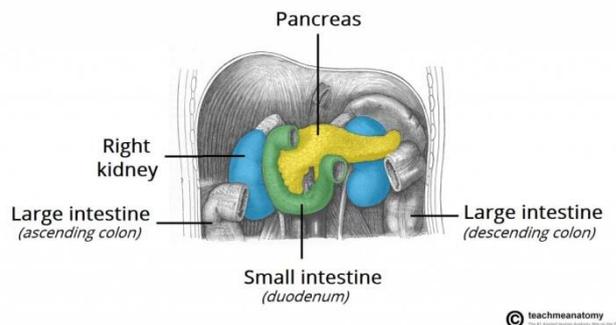
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pankreas

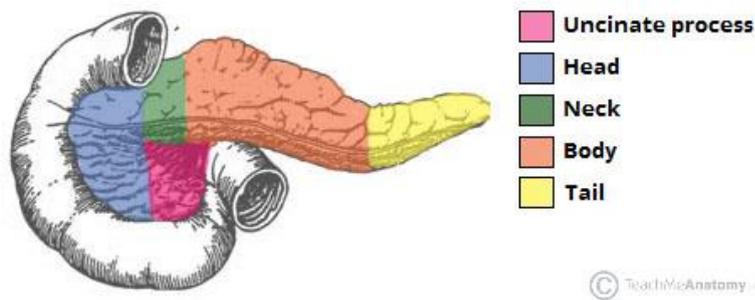
2.1.1 Definisi dan Anatomi Makroskopik Pankreas

Pankreas merupakan suatu organ berbentuk *flat* yang berfungsi sebagai kelenjar pencernaan tambahan dalam rongga abdomen bagian atas. Organ ini cukup pendek dibandingkan organ dalam rongga tubuh lainnya yaitu berukuran sekitar 6 inci. Pankreas terletak retroperitoneal dan menyilang dinding abdomen posterior. Lokasinya sendiri terletak di sebelah posterior dinding lambung, dibatasi duodenum pada sisi kanan dan lien pada sisi kiri.

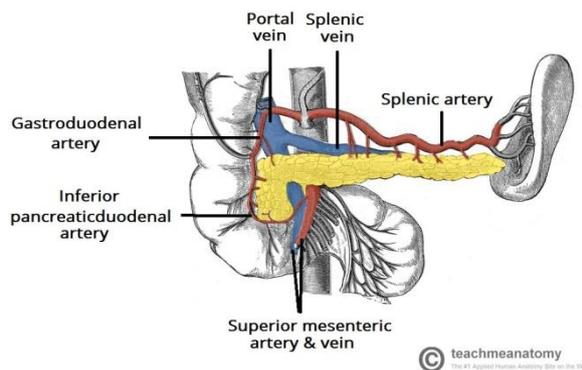


Gambar 2.1 Anatomi Pankreas

Secara makroskopik, pankreas dibagi menjadi empat bagian: caput (bagian paling lebar dan mengembang yang bersinggungan dengan duodenum); collum (bagian yang terletak pada pembuluh darah mesenterica superior); corpus (lanjutan dari collum dan terletak di sebelah kiri pembuluh darah mesenterica superior); cauda (bagian yang terletak di anterior ginjal kiri dan berhubungan erat dengan hilum lien dan flexura coli sinistra). Selain itu juga terdapat salah satu bagian penting yang menjadi jalan keluarnya sekret dari kelenjar pankreas, yaitu Ductus pancreaticus. Ductus ini akan bermuara ke duodenum untuk membawa sebagian besar getah atau sekret pankreas untuk digunakan dalam fungsi pencernaan di dalam *intestinum*.



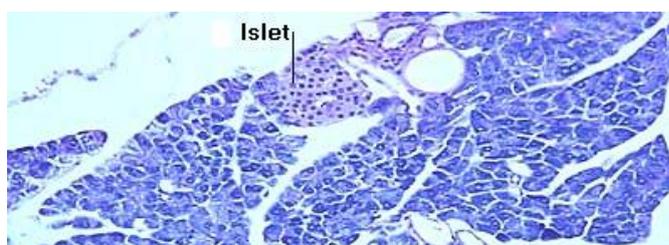
Pankreas divaskularisasi oleh *arteri lienalis* dan sepuluh percabangannya, namun yang terbesar adalah *arteri gastroduodenal* dan *arteri mesenterica superior* serta vena *pancreatica* sebagai pembuluh darah balik. Sistem limfatik pada pankreas berakhir pada *nodi lymphatici pancreaticosplenic*. Sedangkan untuk persarafan, pankreas diinervasi oleh *nervus vagus* dan *nervus splanchnicus abdominopelvicus*.



Gambar 2.3 Anatomi Pankreas

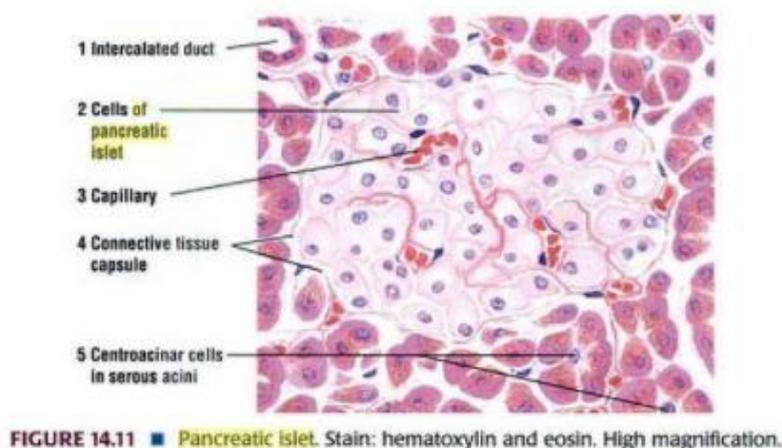
2.1.2 Histologi Pankreas Normal

Kelenjar pankreas terdiri atas campuran komponen eksokrin dan endokrin. Kelenjar eksokrin berfungsi untuk menghasilkan enzim pencernaan (seperti lipase, protease, amilase) sedangkan kelenjar endokrin menghasilkan hormon-hormon regulator glukosa. Sebagian besar luas pankreas dibentuk oleh kelenjar eksokrin yang terdiri dari sel asini serosa dan sel zimogenik yang tersusun rapat dan membentuk banyak lobulus kecil. (.Eroschenko, 2008).



Gambar 2.4 Histologi Pankreas

Bagian endokrin pankreas berukuran lebih kecil (sekitar 2% dari volume total) dari pada kelenjar eksokrin (Peckham Michele, 2014). Bagian endokrin ini dapat disebut juga *Insula pancreatica* atau pulau langerhans. Pulau langerhans sendiri dapat didefinisikan sebagai massa sferis padat jaringan endokrin pankreas yang terbenam dalam jaringan eksokrin pankreas. Diameter dari pulau langerhans diperkirakan mencapai 100-200 μm dan mengandung beratus-ratus sel. Dalam pankreas manusia, dapat ditemukan hingga lebih satu juta pulau dimana jumlah terbanyak terdapat pada bagian caudal pankreas (Mescher, 2009). Pulau langerhans pada masing-masing unitnya dipasok oleh tiga arteriol dan enam venul, juga kapiler tipe fenestrat bertingkap menyelimuti sel-sel didalamnya. Pada pengecatan Hematoksilin Eosin (HE) pulau langerhans tampak terpulas lebih pucat dari pada sel-sel asini yang mengelilinginya karena sel-sel tersebut memiliki lebih sedikit retikulum endoplasma kasar (Michele, 2014). Pada pulau langerhans dapat dijumpai empat jenis sel bulat atau poligonal yang tersusun berderet dan dipisahkan oleh suatu rangkaian kapiler. Sel-sel tersebut diantaranya terdiri dari sel alfa; sel beta; sel delta; sel polipeptida (PP).



Gambar 2.5 Histologi Pulau Langerhans

Sel alfa dengan luas sebesar 20% dari total pulau langerhans ini berfungsi untuk menyekresi hormon glukagon. Hormon tersebut akan dibebaskan sebagai respon terhadap kadar glukosa darah yang rendah atau bisa dikatakan hormon ini berfungsi untuk menaikkan kadar glukosa darah melalui percepatan perubahan glikogen, asam amino, dan asam lemak di hepatosit menjadi glukosa. Dalam pengamatan mikroskopik menggunakan pulasan Gomori's chrome alum hematoxlin phloxine, sel alfa dapat dikenali dari warna merah muda pada sitoplasma dan letak dari sel-sel alfa lebih perifer dalam pulau langerhans.

Penyusun terbesar dari pulau langerhans adalah sel beta yang mencakup 70% pulau langerhans. Sel beta merupakan sel penghasil hormon insulin yang disekresi sebagai respon dari tinggi atau meningkatnya kadar glukosa darah. Insulin menurunkan kadar glukosa darah dengan cara meningkatkan transpor membran glukosa ke dalam hepatosis, sel otot, dan sel adiposa. Percepatan konversi glukosa menjadi glikogen di hepatosit juga terjadi dalam rangka menurunkan kondisi hiperglikemia. Secara mikroskopik, dengan menggunakan pengecatan Gomori's chrome alum hematoxlin phloxine sel-sel beta dapat terlihat dengan penampakan sitoplasma yang bewarna biru serta sel-selnya yang dominan berada di sentral pulau langerhans.

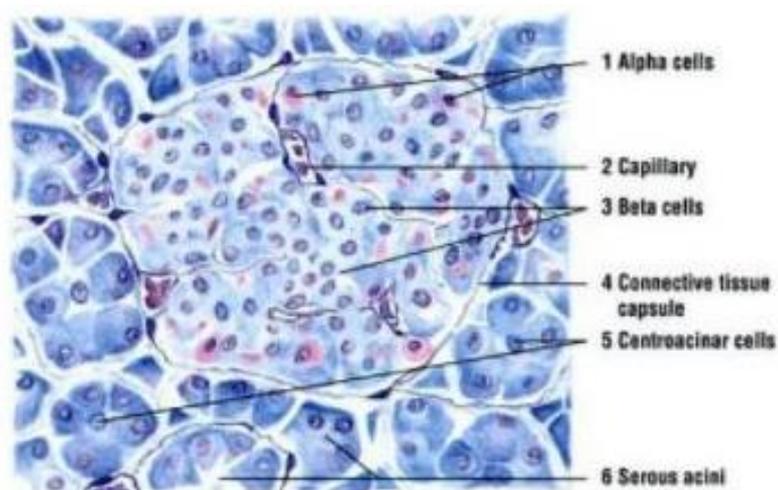


FIGURE 14.12 ■ **Pancreatic islet** (special preparation). Stain: Gomori's chrome alum hematoxylin and phloxine. High magnification.

Gambar 2.6 Histologi Pulau Langerhans

Dua sel lain penyusun pulau langerhans adalah sel delta yang terletak di perifer pulau langerhans, berfungsi mengeluarkan hormon somatostatin. Hormon ini sendiri disekresi untuk menurunkan dan menghambat aktivitas sekretorik sel alfa (produsen glukagon) dan sel beta (produsen insulin) melalui pengaruh lokal di dalam pulau langerhans. Lain halnya dengan sel Polipeptida pankreas (PP) dimana menghasilkan hormon PP yang berfungsi untuk menghambat pembentukan enzim pankreas dan sekresi alkali. Sel PP lebih sering dijumpai pada pulau langerhans yang berada di dalam caput pancreas.

2.1.3 Patologi Anatomi Pankreas Diabetes Mellitus

Pankreas dalam kondisi normal atau sehat tampak pada pengamatan histologi sebagai campuran kelenjar eksokrin dan endokrin. Dengan pewarnaan HE, jaringan pankreas terdiri atas pulau langerhans yang melimpah dan terdistribusi diantara sel-sel kelenjar eksokrin (Ahmed et al, 2012). Pulau langerhans sendiri tampak terdiri dari sel-sel yang berbentuk oval dengan nukleus yang bulat (Yasamin Thamer, 2011). Sel-sel penyusun pulau langerhans tersebut tersusun padat (Shoba dan Kishor, 2016); tercatat lebih terang dari sel acinus disekitarnya dan terdapat jaringan ikat dan duktus interlobular yang intact (Rehab Ahmed et al, 2012).

Berbeda dengan gambaran pankreas sehat, pada kondisi Diabetes Mellitus terdapat penurunan masa sel Beta dibandingkan dengan kondisi non diabetes (Alexandra E. Butler et al, 2003). Hal ini disebabkan karena adanya nekrosis yang sangat berat pada pulau langerhans pankreas. Pada pulau langerhans yang diinduksi Alloxan sehingga menjadi tikus model Diabetes, didapatkan kariolisis, yaitu perubahan nucleus pada sel dengan ditandai

adanya hilangnya nucleus serta pada beberapa tempat didapatkan residu dari sel-sel tersebut. Selain itu juga didapatkan penurunan ukuran dan jumlah dari pulau langerhans khususnya di daerah sekitar pembuluh darah besar (Jelodar *et al*, 2007); batas antara daerah endokrin dan eksokrin yang tidak jelas; pembuluh darah terdilatasi; dan adanya ruang kosong terisi material amiloid yang terbentuk karena sel-sel beta yang telah mengalami degenarasi (Ahmed, et al, 2012). Ruang kosong tersebut juga merupakan hasil akhir dari proses fagositosis residu sel-sel yang telah nekrosis (Ahmed, et al, 2012).

2.1 Diabetes Mellitus

2.1.1 Pengertian

Diabetes Mellitus (DM) adalah penyakit kronis yang disebabkan karena kurangnya produksi insulin oleh pankreas atau karena tidak efektifnya insulin yang telah diproduksi. Kelainan ini dapat disebabkan baik karena faktor gen atau kondisi yang didapatkan karena pencetus tertentu. Diabetes menyebabkan tingginya kadar glukosa dalam darah yang berpengaruh pada berimplikasi pada kerusakan sistem dalam tubuh khususnya darah dan saraf (WHO, 2015)

Diabetes Mellitus juga didefinisikan sebagai keadaan dimana pankreas tidak dapat memproduksi insulin atau tubuh tidak dapat membuat suatu penggunaan insulin yang baik ketika diproduksi. Insulin sendiri adalah hormon yang dihasilkan oleh pankreas dan berfungsi untuk mengolah glukosa dari makanan yang kita konsumsi agar bisa masuk ke dalam sel dalam tubuh sehingga bisa dapat terbentuk energi baru (IDF, 2014)

2.1.2 Klasifikasi

Menurut Persatuan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) tahun 2015, klasifikasi Diabetes Mellitus dibagi menjadi :

- a. Diabetes mellitus tipe 1: Keadaan Diabetes Mellitus yang disebabkan oleh karena destruksi sel beta pankreas, yang pada umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolute. Destruksi sel beta pancreas dapat disebabkan oleh autoimun ataupun idiopatik
- b. Diabetes mellitus tipe 2: Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin
- c. Diabetes mellitus gestasional: keadaan diabetes mellitus yang sifatnya sementara dan hanya terjadi pada masa kehamilan. Diabetes mellitus gestasional tidak hanya berdampak pada kondisi ibu namun juga anak yang berisiko tinggi mengalami komplikasi di masa mendatang.
- d. Diabetes tipe lain, Misalnya : Defek genetik fungsi sel beta; Defek genetik kerja insulin; Penyakit eksokrin pancreas; Endokrinopati; Karena obat atau zat kimial; Infeksi; Sebab imunologi yang jarang; Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM

2.1.4 Prevalensi Diabetes Melitus

Jumlah penyandang Diabetes mengalami kenaikan hampir empat kali lipat selama 34 tahun terakhir. Prevalensi global untuk diabetes pada penduduk usia 18 tahun mengalami kenaikan dari 4,7% pada tahun 1980 menjadi 8,5% pada tahun 2014. (WHO, 2016)

WHO memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Laporan ini menunjukkan adanya peningkatan jumlah penyandang DM sebanyak 2-3 kali lipat pada tahun 2035.

Sedangkan data Riskesdas (2013) menunjukkan bahwa proporsi diabetes mellitus di Indonesia pada tahun 2013 meningkat hampir dua kali lipat dibandingkan tahun 2007. Dari penelitian ini juga didapatkan data bahwa proporsi diabetes di Indonesia sebesar 6,9% atau diestimasi setara dengan 12.191.564 penduduk (usia 15 tahun keatas)

WHO memprediksi bahwa Diabetes Mellitus adalah salah satu pembunuh paling besar dalam kurun waktu terakhir dan berdampak pada 1-5 % populasi. Pada akhir 2025 jumlah penduduk dengan diabetes diperkirakan lebih dari 325 juta jiwa meskipun telah

tersedia obat baru, teknik dan intervensi bedah. (Eman Ali El-Kordy; Abdulrahman Mohammed Alshahrani)

2.1.3 Definisi Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes Mellitus tipe 2 digambarkan dengan gangguan sekresi insulin yang progresif dengan latar belakang resistensi insulin. Pada awalnya kendali glukosa darah dapat dicapai dengan perubahan pola hidup dan obat anti hiperglikemia parenteral non insulin ataupun anti hiperglikemia oral. Dalam perjalanannya sebagian besar individu Diabetes Mellitus tipe 2 akan membutuhkan insulin untuk mengendalikan hiperglikeminya. (PERKENI, 2015)

2.1.5 Patogenesis Diabetes Melitus Tipe 2

Menurut PERKENI Secara garis besar patogenesis DM tipe-2 disebabkan oleh delapan hal (*omnious octet*) berikut:

a. Kegagalan sel beta pancreas:

Pada saat didiagnosis DM tipe-2 ditegakkan, fungsi sel beta sudah sangat berkurang.

b. Liver:

Pada penderita DM tipe-2 terjadi resistensi insulin yang berat dan memicu gluconeogenesis sehingga produksi glukosa dalam keadaan basal oleh liver (HGP=hepatic glucose production) meningkat.

c. Otot:

Penderita DM tipe-2 didapatkan gangguan kinerja insulin yang multiple di intramioselular, akibat gangguan fosforilasi tirosin sehingga timbul gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa.

d. Sel lemak:

Sel lemak yang resisten terhadap efek antilipolisis dari insulin, menyebabkan peningkatan proses lipolysis dan kadar asam lemak bebas (FFA=Free Fatty Acid) dalam plasma. Peningkatan FFA akan merangsang proses glukoneogenesis, dan mencetuskan resistensi insulin di liver dan otot.

e. Usus:

Glukosa yang ditelan memicu respon insulin jauh lebih besar dibanding kalau diberikan secara intravena. Efek yang dikenal sebagai efek incretin ini diperankan oleh 2 hormon GLP-1 (glucagon-like polypeptide-1) dan GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide atau disebut juga gastric inhibitory polypeptide). Pada penderita DM tipe-2 didapatkan defisiensi GLP-1 dan resisten terhadap GIP. Disamping hal tersebut incretin

segera dipecah oleh keberadaan enzim DPP-4, sehingga hanya bekerja dalam beberapa menit. Obat yang bekerja menghambat kinerja DPP-4 adalah kelompok DPP-4 inhibitor. Saluran pencernaan juga mempunyai peran dalam penyerapan karbohidrat melalui kinerja enzim alfa-glukosidase yang memecah polisakarida menjadi monosakarid yang kemudian diserap oleh usus dan berakibat meningkatkan glukosa darah

f. Sel Alpha Pancreas:

Sel- α pancreas merupakan organ ke-6 yang berperan dalam hiperglikemi dan sudah diketahui sejak 1970. Sel- α berfungsi dalam sintesis glukagon yang dalam keadaan puasa kadarnya di dalam plasma akan meningkat. Peningkatan ini menyebabkan HGP dalam keadaan basal meningkat secara signifikan dibanding individu yang normal.

g. Ginjal:

Ginjal merupakan organ yang diketahui berperan dalam pathogenesis DM tipe 2. Ginjal memfiltrasi sekitar 163 gram glukosa sehari. Sembilan puluh persen dari glukosa terfiltrasi ini akan diserap kembali melalui peran SGLT-2 (Sodium Glucose coTransporter) pada bagian convulated tubulus proksimal. Sedang 10% sisanya akan di absorpsi melalui peran SGLT-1 pada tubulus Desenden dan asenden, sehingga akhirnya tidak ada glukosa dalam urine. Pada penderita DM terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2. Obat yang menghambat kinerja SGLT-2 ini akan menghambat penyerapan kembali glukosa di tubulus ginjal sehingga glukosa akan dikeluarkan lewat urine. Obat yang bekerja di jalur ini adalah SGLT-2 inhibitor.

h. Otak:

Insulin merupakan penekan nafsu makan yang kuat. Pada individu yang obes baik yang DM maupun non-DM, didapatkan hiperinsulinemia yang merupakan mekanisme kompensasi dari resistensi insulin. Pada golongan ini asupan makanan justru meningkat akibat adanya resistensi insulin yang juga terjadi di otak.

2.4 Vitamin A

2.4.1 Pengertian

Vitamin A merupakan salah satu jenis vitamin larut lemak yang penting dalam tubuh (Das, *et al*, 2013). Vitamin ini termasuk dalam zat gizi mikro yang memiliki beragam manfaat dari fungsi pertumbuhan sel hingga regenerasi sel. Istilah vitamin A juga merepresentasikan istilah generik dari kelompok molekul yang memiliki aktifitas biologis serupa seperti retinol, retinal, dan asam retinoid (Wueiroz dan Dimenstein, 2010), karoten, dan retinile ester sebagai prekursor vitamin A (Azrimaidaliza, 2007). Karena manusia tidak dapat mensintesis vitamin A secara *de novo*, maka intake vitamin A dari luar tubuh khususnya asupan makanan sangatlah penting (Das, *et al*, 2014).

Vitamin A dapat didapatkan melalui makanan yang tinggi akan karotenoid atau beta karoten (pada tanaman) dan retinil ester (pada hewan) (Eduardo Molina et al, 2014). Asam Retinoid adalah bentuk aktif dari vitamin A yang menjadi molekul sinyal penting selama perkembangan vertebrata. Asam Retinoid telah lama dianggap sebagai faktor penting dalam mengontrol diferensiasi dari sel-sel epitel serta efek yang besar pada penglihatan, pertumbuhan, reproduksi, dan resistensi terhadap infeksi. Defisiensi Vitamin A dapat berakibat terganggunya diferensiasi seluler, berkurangnya pertahanan tubuh terhadap infeksi, anemia, dan kematian. (Eduardo Molina et al, 2014).

Satu-satunya sumber retinoid pada hewan atau manusia adalah diet makanan karena sejauh ini kebutuhan akan vitamin A tidak dapat disintesis secara *de novo* oleh tubuh. Oleh karena itu tubuh manusia mendapat asupan vitamin A hanya dalam dua bentuk,

yaitu *preformed* vitamin A (retinol dan retinil ester) dan provitamin A karotenoid (Beta karoten, Alfa karoten, dan Beta karoten) yang berperan dalam perkembangan seluler, diferensiasi, proliferasi, dan apoptosis (Davis dan Malava, 2015). Bentuk predominan retinoid yang ada dalam sirkulasi adalah retinol yang mana ada dalam level mikromolar. Retinol dapat diturunkan dari beta karoten atau provitamin A, retinil ester, palmitat sebagai bentuk utama yang melimpah sebagai bentuk simpanan di liver. Fungsi terpenting dari retinol dan retinil adalah sebagai prekursor dalam biosintesis retinoid yang aktif. Secara biologis retinol memiliki enam isoform aktif yaitu all-trans; 11-cis; 13-cis; 9,13-di-cis; 9-cis; dan 11,13-di-cis dimana all trans merupakan bentuk yang predominan.

2.4.2 Profil Kimia Vitamin A

Vitamin A berbentuk kristal alkohol, berwarna kuning, dan dapat larut dalam lemak atau pelarut lemak. Vitamin yang pertama kali ditemukan ini memiliki beberapa bentuk ikatan kimia dalam tubuh, diantaranya: retinol (bentuk alkohol); retinal (bentuk aldehid); dan asam retinoat (bentuk asam) (Azrimaidaliza, 2007). Dari bentuk vitamin A tersebut, hanya retinol yang paling representatif dalam sifat dan fungsi dari vitamin A, sedangkan dua lainnya hanya memiliki sebagian aktifitas vitamin A (Triana, 2006). Retinol, bentuk aktif vitamin A yang berikatan dengan alkohol secara reversibel dapat dikonversi melalui proses oksidasi menjadi retinal dengan bantuan enzim retinol dehidrogenase. Retinal selanjutnya secara irreversibel juga dapat dioksidasi menjadi asam retinoid yang mana selanjutnya dapat menjadi faktor transkripsi yang penting. (siapa ini sitasinya)

Vitamin A adalah senyawa poliisoprenoid (empat isoprenoid) yang terkandung didalamnya cincin sikloheksenil (Triana, 2006). Struktur dasar vitamin A sendiri terdiri dari: sikloheksin trimetilat (cincin dari grup hidrofobik yang besar); rantai tetran terkonjugasi sebagai unit penghubung; dan asam karbolik. Dari struktur dasar tersebut, khususnya ikatan konjugasi ganda membuat vitamin A bersifat tidak stabil dan mudah mengalami oksidasi atau isomerisasi saat tersedia zat pengoksidasi atau panas yang berlebih (Das, Bhaskar C., *et*

all, 2014). Rumus kimiawi dari vitamin ini adalah $C_{20}H_{30}O$. Vitamin A dapat didapatkan melalui makanan dalam bentuk retinil ester yang terikat dalam rantai asam lemak rantai panjang (Almatsier, 2001).

Vitamin A memiliki sifat tahan terhadap paparan panas cahaya dan alkali, namun tidak dapat bertahan pada lingkungan yang asam dan mudah terjadi oksidasi. Pada proses memasak menggunakan panas api kecil, sedikit vitamin A yang hilang, namun cara memasak menggunakan konduksi suhu yang tinggi juga dapat banyak merusak komponen vitamin A pada makanan. Begitu pula penggunaan minyak tengik yang telah digunakan berkali-kali dalam memasak dapat menghilangkan komponen vitamin A dalam makanan karena proses oksidasi yang dapat terjadi (Azrimaidaliza, 2007).

Bentuk aktif vitamin A di alam hanya dapat ditemukan dalam sumber makanan hewani yaitu berupa retinil ester (Pratiwi, 2013). Sedangkan vitamin A yang terkandung dalam tumbuhan merupakan prekursor vitamin A, yaitu karoten. Terdapat beberapa jenis karoten di alam, namun beta karoten adalah jenis prekursor vitamin A yang paling aktif diantara jenis karoten lainnya. Beta karoten terdiri atas dua molekul retinol yang saling berikatan yang banyak ditemukan dalam klorofil tanaman, khususnya sayuran-sayuran berpigmen hijau tua (Azrimaidaliza, 2007). Meskipun demikian, karoten hanya dapat berkontribusi 90% lebih lemah daripada retinal karena karoten merupakan prekursor vitamin A karena tidak dimetabolisme secara efisien dalam tubuh (Triana, 2006).

Karotenoid sebagai sumber diet terbesar Vitamin A dalam tubuh bersifat sangat hidrofobik dengan ciri pigmen kuning hingga kemerahan. Karotenoid biasanya terdiri dari delapan unit isopren dan mempunyai rangka yang simetris pada empat puluh atom karbon dengan rangka panjang dari ikatan *double* karbon yang terkonjugasi. Ikatan *double* yang terkonjugasi memberikan molekul karotenoid dengan karakteristik aktifitas antioksidan. Molekul-molekul tersebut disintesis oleh tumbuhan dan mikroorganisme dan dapat ditemukan dalam konsentrasi tinggi pada organe fotosintesis. Hewan menggumpulkan

karotenoid dalam jaringan tubuh mereka melalui asupan makanan yang dikonsumsi. Karotenoid memiliki peran fisiologis penting dalam mengumpulkan energi dan mencegah stres oksidatif dalam jaringan fotosintesis. Metabolit karotenoid seperti asam abskisik dan asam trisporik bekerja sebagai hormon dalam tumbuhan dan jamur. Pada manusia, beberapa karotenoid bekerja sebagai prekursor vitamin A yang mana terlibat dalam diferensiasi sel, pertumbuhan dan penglihatan (Triana, 2006).

Kadar retinal di seluruh jaringan tubuh sangat rendah, kecuali pada jaringan retina. Hal ini dapat dipengaruhi oleh kadar enzim kinetik yang mengkonversi balik retinal menjadi retinol atau bahkan transformasi dari retinal menjadi asam retinoid. Asam retinoid juga dapat ditemukan di plasma, tempat berikatnya asam retinoid dengan albumin. Saat berada dalam sel, asam retinoid berikatan dengan protein pengikat spesifik yaitu CRABP (Cellular Retinoic Acid Binding Protein). Protein ini kemudian akan memfasilitasi penghantaran asam retinoid kepada sel yang membutuhkan vitamin A (Triana, 2006).

2.4.3 Absorpsi, Transportasi, dan Metabolisme

Retinil ester pada hewan dan beta karoten pada tumbuhan merupakan pemasok terbesar vitamin A dalam tubuh dikarenakan tubuh tidak memiliki kemampuan untuk memproduksi vitamin A. Sumber vitamin A tersebut akan masuk ke dalam saluran pencernaan dan akan mengalami proses absorpsi hingga pendistribusian kepada jaringan tubuh yang membutuhkan. Ketika memasuki lambung, baik retinil ester maupun karotenoid akan bercampur dengan lemak-lemak lain sebagaimana sifat dari vitamin A yang lipofilik. Setelah melewati lambung, selanjutnya vitamin A tersebut akan mulai diproses di dalam usus halus. Di dalam lumen usus halus, retinil ester yang terlarut dalam lemak akan terdispersi dan dihidrolisis menjadi retinol oleh enzim esterase pankreas. Begitupun dengan beta karoten yang akan dioksidasi oleh enzim beta karoten dioksigenase menjadi retinol dengan tujuan agar lebih mudah dalam proses absorpsi pada epitel usus halus. Perubahan kedua molekul tersebut menjadi retinol dibantu oleh oksigen molekuler. Retinol selanjutnya

juga akan direduksi menjadi retinal oleh enzim retinaldehid reduktase dengan bantuan NADPH. Sebagian kecil dari retinal akan dikonversi menjadi asam retinoat, sedangkan sebagian besarnya akan mengalami esterifikasi dengan asam lemak sehingga dapat memudahkan menyatu pada kilomikron. Dengan bantuan asam lemak, molekul tersebut akan bercampur empedu agar dapat melewati vili dinding usus halus sehingga dapat diangkut oleh kilomikron melalui pembuluh limfe ke dalam pembuluh darah untuk menuju ke hati (Charcow, 2007)

Hati adalah tempat penyimpanan utama vitamin A dalam tubuh. Dalam kondisi normal, vitamin A dalam hati dapat dicadangkan untuk rentang waktu kurang lebih enam bulan dalam sel liposit pada hati sebagai kompleks lipoglikoprotein. Simpanan vitamin A dalam hati yang merupakan 90% dari total konsentrasi vitamin A dalam tubuh sehingga simpanan vitamin dalam hati dapat menjadi indikator besarnya vitamin A yang dikonsumsi. Apabila pada suatu waktu tubuh mengalami penurunan *intake* dan memerlukan vitamin A segera, maka asam retinoat yang tidak lain adalah presentase kecil dari derivat vitamin A yang terdapat dalam darah akan diabsorpsi tanpa perubahan. Demikian juga apabila tubuh memerlukan pasokan vitamin A yang besar untuk kebutuhan jaringan tubuh, maka retinol dari hati akan dimobilisasi dengan bantuan RBP (*Retinol Binding Protein*). RBP merupakan protein pengikat retinol yang dihasilkan dalam hati dan dilepaskan dalam plasma. Apabila jumlah vitamin A melebihi kapasitas kemampuan pengikatan RPB, maka vitamin A akan menjadi toksik bagi sel targetnya. Ikatan antara RBP dengan retinol akan lepas saat molekul tersebut sampai di membran sel jaringan tubuh yang dituju. Pada membran sel jaringan tersebut, terdapat CRBP yaitu reseptor pada sel target yang akan membantu retinol untuk menuju nukleus dalam sel sehingga retinol dapat bekerja untuk mengendalikan gen-gen tertentu. Berbeda dengan retinol, sebagian kecil asam retinoat yang ada dalam darah berikatan dengan albumin untuk menuju sel target pada jaringan tubuh. Dalam sel target pada jaringan tubuh, asam retinoat menggalakkan pertumbuhan dan proses diferensiasi (Triana, 2006)

2.4.5 Fungsi Vitamin A

Vitamin A berperan sangat penting sebagai antioksidan sehingga dapat mempertahankan sel ketika mengalami stres oksidatif (Ramos *et al.*, 2015). Beta Karotenoid dapat berfungsi sebagai antioksidan disebabkan struktur alkali yang terkonjugasi dapat menstabilisasi radikal bebas peroksida dalam tekanan oksigen yang rendah (Triana, 2006).

Beragam derivat vitamin A juga memiliki manfaat dalam banyak aspek fisiologis tubuh. Diantaranya seperti Retinal yang didapat dari hasil oksidasi retinol merupakan komponen visual pigmen rodopsin yang bertanggung jawab saat mata terpapar cahaya terang dan gelap.

Disamping retinal, Asam retinoat juga memiliki fungsi vital dalam tubuh yaitu sebagai pemegang peran aktif dalam mengatur faktor genetik yang berpengaruh dalam sintesis protein. Sehingga secara tidak langsung asam retinoat terlibat dalam proses pertumbuhan dan diferensiasi sel, baik sel epitel maupun sel kelenjar yang berfungsi untuk mengeluarkan mukus.

Selain itu retinol juga berfungsi dalam pertumbuhan dan diferensiasi sel limfosit B. Defisiensi vitamin A berakibat fatal terhadap terjadinya penurunan fungsi imunitas karena rusaknya sejumlah sel pertahanan seperti netrofil, sel NK, dan limfosit T.

Deplesi simpanan vitamin A dalam tubuh berakibat keratinisasi penurunan sekresi mukus jaringan epitel pada mata, sistem GIT, genitourinari, respirasi. Sehingga implikasi keadaan ini dapat berujung pada masalah imunitas, infeksi, keganasan. (Charcow, 2007)

2.3 RADIKAL BEBAS

2.3.1 Pengertian Radikal Bebas

Radikal bebas dapat didefinisikan sebagai molekul kimia reaktif berumur pendek yang mengandung satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan. Molekul ini dapat dianggap sebagai alarm penting dalam proses normal diferensiasi dan migrasi. Karena adanya elektron yang tidak berpasangan, sifat dari molekul ini pada umumnya tidak stabil dan sangat reaktif (Asmat Ullah et al, 2015). Pada konsentrasi kecil, ROS sangat diperlukan untuk beragam proses biokimia, seperti komunikasi intraseluler, diferensiasi intraseluler, penghambatan pertumbuhan, apoptosis, imunitas, dan pertahanan terhadap mikroorganisme (Robert dan Sindhu, 2009). Radikal bebas memicu kerusakan sel melalui elektron yang tidak berpasangan dan berimbas pada oksidasi molekul dan komponen sel (Bansal dan Bilaspuri dalam Asmat Ullah et al, 2015)

2.3.2 Klasifikasi Radikal Bebas

Radikal bebas dapat dibagi menjadi tiga tipe, yaitu:

- ROS (Reactive Oxygen Species)

Kelompok molekul ROS sangat melimpah dan merupakan derivat metabolisme oksigen yang diproduksi dalam seluruh sistem biologis dan bereaksi dengan molekul sekitarnya. Molekul-molekul yang termasuk dalam kelompok ROS adalah Superoksida ($\cdot\text{O}_2^-$); Hidroksil ($\cdot\text{OH}$); Peroksil ($\cdot\text{RO}_2^-$); Hidroperoksil ($\cdot\text{HRO}_2^-$) serta molekul spesies non radikal yaitu Hidrogen peroksida (H_2O_2) dan Asam Hidroklorus (HOCl). Molekul superoksida, hidrogen peroksida dan hidroksil dihasilkan melalui proses oksidasi berbagai jalur yang dapat berdampak pada disregulasi sel. Molekul ROS utama yang diproduksi dalam situasi aerobik adalah molekul superoksida. Apabila jumlah molekul radikal bebas melebihi kapasitas antioksidan, maka molekul radikal bebas tersebut dapat bereaksi dengan makromolekul seluler dan meningkatkan peroksidasi lipid dan terjadilah kerusakan DNA dan atau menginduski modifikasi dari protein asam nukleat DNA (Robert dan Sindhu, 2009).

- RNS (Reactive Nitrogen Species)

Molekul-molekul yang termasuk dalam kelompok RNS adalah Nitrit Oksida ($\bullet\text{NO}$); Nitrogen Dioksida ($\bullet\text{NO}_2$) serta spesies non radikal seperti Peroksinitrat (ONOO); Nitrus Oksida (HNO_2) dan Alkil Peroksinitrat (RONOO) (Christian K. Robert dan Kunal K. Sindhu, 2009).

- RCS (Reactive Chlorine Species) (Freidovich, 1999 dalam Asmat Ulla *et al*, 2015)

2.3.3 Hubungan Radikal Bebas dengan Diabetes Mellitu tipe 2

Diabetes Mellitus yang telah diketahui secara luas merupakan penyakit yang disebabkan oleh kondisi stress oksidatif. Hal ini terjadi karena tidak seimbanginya pembentukan radikal bebas dengan potensi antioksidan alami yang dimiliki tubuh. Lebih jauh lagi keadaan ini membawa pada oksidasi dari komponen sel seperti protein, lipid, dan asam nukleat yang berperan penting dalam perkembangan Diabetes Mellitus beserta komplikasinya. (Zatalia dan Sanusi, 2013).

Stres oksidatif sendiri didefinisikan sebagai pembentukan berlebihan atau insufisiensi proses eliminasi radikal bebas, baik itu ROS (Reactive Oxygen Species) maupun RNS (Reactive Nitrogen Species). ROS dalam tubuh dapat ditemukan dimanapun, sangat reaktif, dan merupakan derivat metabolisme oksigen berumur pendek yang terdapat pada semua sistem biologis yang bereaksi dengan molekul disekitarnya pada lokasi pembentukan. Pada kadar yang rendah ROS sangat dibutuhkan untuk beragam proses biokimia, termasuk diantaranya pesan intraseluler, diferensiasi sel, apoptosis, penahanan pertumbuhan, dan perlawanan terhadap mikroorganisme (Robert dan Sindhu, 2009).

Diabetes Mellitus dapat disebabkan karena adanya beberapa sumber stres oksidatif, baik itu enzimatik, non enzimatik maupun jalur mitokondria. Naiknya stress oksidatif pada Diabetes Mellitus terjadi karena banyak faktor. Salah satu yang menjadi penyebab dominan adalah auto oksidasi dari glukosa sehingga berimplikasi pada pembentukan radikal bebas (Rahimi et al, 2005). Tingginya kadar glukosa ekstraseluler akan memicu disregulasi jalur

oksigen dan nitrogen yang reaktif. Proses ini kemudian akan merusak akan merusak endotel pembuluh darah dan memproduksi Nitrit oksida (NO). Disamping itu, superoksida, ketika bereaksi dengan NO dari sel endotel akan berdampak pada pembentukan peroksinitrit. Meningkatnya produksi superoksida menyebabkan aktivasi dari lima jalur yang terlibat dalam patogenesis Diabetes mellitus, yaitu aktivasi fluks jalur poliol; naiknya produksi AGEs (*Advanced Expression End Products*); naiknya ekspresi reseptor AGEs dan liganannya yang teraktivasi; aktivasi protein kinase c (PKC); dan aktifitas berlebihan dari jalur hexoamin.

Kondisi hiperglikemia terjadi dalam tubuh atau glukosa yang berlebih tersebut akan berinteraksi dengan asam amino spesifik pada protein untuk membentuk senyawa yang akan mengalami reaksi kimia lebih lanjut. Senyawa ini apabila terglifikasi akan berubah menjadi senyawa yang disebut yang disebut AGEs. Selanjutnya apabila AGEs berikatan dengan reseptornya akan menimbulkan gangguan persinyalan sel dan lebih jauh lagi akan memproduksi radikal bebas.

Overproduksi dari superoksida melalui transport elektron mitokondria selama kondisi hiperglikemia juga menjadi faktor insulasi dalam proses- proses yang telah disebutkan diatas (Zatalia dan Sanusi, 2013).

Faktor lain yang terlibat adalah ketidakseimbangan antar aktifitas oksidasi seluler dengan pertahanan antioksidan seluler dengan (termasuk turunnya kadar antioksidan seluler dan berkurangnya aktifitas enzim yang mengeliminasi radikal bebas) (Rahimi et al, 2005)

2.5.2 Fungsi Antioksidan

2.5.3 Klasifikasi Antioksidan

Antioksidan dapat diklasifikasikan menjadi dua jenis menurut asalnya yaitu antioksidan sintetik dan natural. Antioksidan sintetik mencakup golongan senyawa fenol seperti *Nordihydroguaiaretic acid* (NDGA), *esters of gallic acid* (propyl gallate), *tertiary butyl*

hydroquinone (TBHQ), *butylated hydroxyl anisole* (BHA) dan *butylated hydroxyl toluene* (BHT). Sedangkan antioksidan natural dapat didapatkan dari mineral, vitamin, dan fitokimia (Zatalia dan Sanusi, 2013).

Terdapat berbagai macam antioksidan yang tersedia dan dapat ditemukan di alam. Antioksidan tersebut sendiri dapat diklasifikasikan lagi menjadi jenis enzimatik dan non enzimatik dalam perannya untuk mengeradikasi radikal bebas. Antioksidan yang termasuk dalam golongan non enzimatik diantaranya asam askorbat; retinol; glutation; karotenoid; tokoferol; dan elemen logam seperti selenium; tembaga; zinc; coenzim Q10; asam urat; faktor asam urat; riboflavin; dan tiamin. Lain halnya dengan antioksidan jenis enzimatik yang mana menggunakan tiga jenis enzim untuk meengliminasi radikal bebas, yaitu: SOD, Glutation Reduktase, dan Katalase (Zatalia dan Sanusi, 2013).

2.5.4 Peran antioksidan dalam Diabetes Mellitus

Antioksidan dalam pasien Diabetes Mellitus telah ditetapkan sebagai agen yang dapat menghambat aktifitas radikal bebas melalui beberapa mekanisme termasuk sebagai enzim yang dapat menghancurkan radikal bebas, melalui kemampuan mengikat logam yang menstimulasi produksi radikan bebas. Sehingga dalam hal ini antioksidan dianggap sebagai *free radical scavenger* atau agen detoksifikasi radikal bebas (Ullah, Abad Khan, Ismail Khan, 2015)

