

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

Salah satu faktor resiko yang menyebabkan aterosklerosis adalah Diabetes Mellitus tipe 2. Berikut ini adalah tinjauan mengenai konsep aterosklerosis dan Diabetes Mellitus tipe 2, patofisiologi aterosklerosis dalam DM tipe 2 hingga terjadi angiogenesis vasa vasorum, dan antioksidan pada PSP sebagai pencegah stress oksidatif.

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Definisi dan Etiologi Diabetes Mellitus

Indonesia menempati urutan ke-7 di dunia dengan penderita diabetes terbanyak, dengan jumlah sebanyak 8,5 juta pada tahun 2013 dan diperkirakan akan menempati urutan ke-6 di mana pasien DM bertambah menjadi 14,1 juta penderita pada tahun 2035 (*International Diabetes Federation, 2015*). DM atau Diabetes Mellitus merupakan penyakit degeneratif metabolik yang ditandai secara klinis dengan kadar glukosa dalam darah yang melebihi kadar normal disertai gangguan metabolisme lainnya seperti karbohidrat, lipid, dan protein, akibat abnormalitas sekresi insulin atau penurunan sensitivitas jaringan terhadap insulin. Insulin adalah hormon polipeptida yang diproduksi oleh sel β pankreas yang berfungsi mengantarkan glukosa ke jaringan atau otot dalam tubuh agar dapat dijadikan sebagai energi untuk menjalankan fungsinya dengan baik. Penurunan sensitivitas jaringan tubuh terhadap insulin atau biasa disebut resistensi insulin menyebabkan

diabetes mellitus tipe 2 yang memberikan efek terhadap metabolisme tubuh sehingga muncul gejala klinis (Guyton *et al.*, 2008).

Pasien dengan penyakit DM tidak dapat mengantarkan glukosa ke jaringan akibat gangguan fungsi insulin, sehingga glukosa akan terus menerus beredar dalam darah yang apabila dibiarkan terlalu lama, akan menyebabkan kerusakan jaringan tubuh. Jika DM tidak ditatalaksana dengan baik dalam jangka waktu yang lama akan mengakibatkan terjadinya berbagai komplikasi penyakit, seperti penyakit kardiovaskular, neuropati, penyakit serebrovaskular, hingga gangguan pada mata, ginjal dan saraf. Hal ini akan menyebabkan disabilitas hingga mengancam jiwa pasien (Lubis, 2008).

2.1.2. Klasifikasi Diabetes Mellitus

Klasifikasi etiologis DM menurut American Diabetes Association 2010 (ADA 2010), dibagi dalam 4 jenis yaitu:

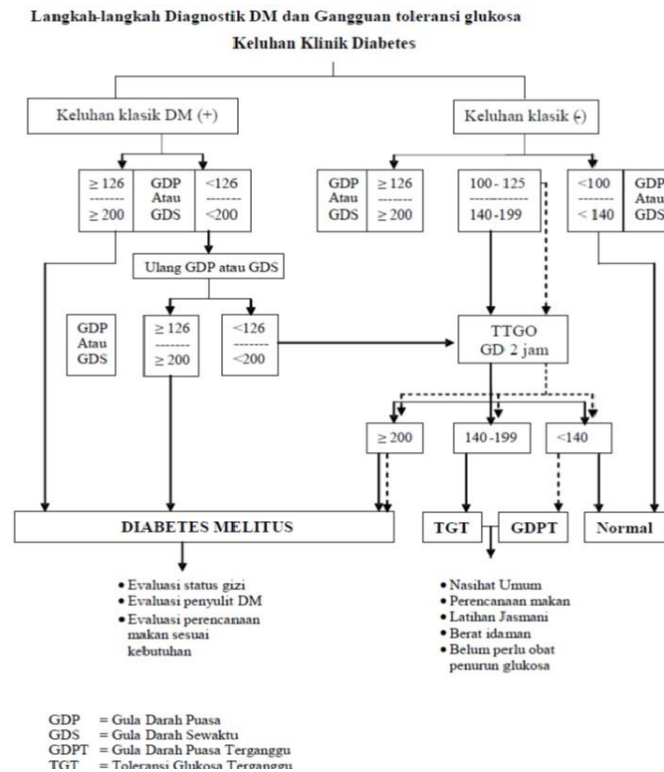
- a. Diabetes Mellitus Tipe 1 terjadi akibat kerusakan sel β pankreas yang disebabkan oleh autoimun sehingga menyebabkan sekresi insulin menurun. Umumnya pada diabetes tipe ini menjurus ke defisiensi insulin absolut melalui proses imunologik atau tidak diketahui (idiopatik). Defisiensi insulin diiringi dengan peningkatan kadar katekolamin, kortisol dan hormon pertumbuhan yang menyebabkan pemecahan trigliserida dan pelepasan asam lemak bebas. Asam lemak bebas akan diubah oleh hati menjadi badan-badan keton yang dilepaskan ke dalam sirkulasi dan gejala klinis yang pertama kali ditemui ialah ketoasidosis.

- b. Diabetes Mellitus Tipe 2 yang paling sering ditemui di masyarakat. Pada DM tipe ini tubuh mampu memproduksi insulin tetapi insulin tidak mampu membawa glukosa masuk ke dalam jaringan untuk diubah menjadi energi disebabkan oleh resistensi insulin. Akibat kondisi resistensi ini, reseptor insulin menjadi tidak aktif karena dianggap kadarnya masih tinggi dalam darah sehingga mengakibatkan defisiensi insulin. Hal tersebut akhirnya menyebabkan tingginya glukosa dalam darah. Gejala pada penyakit ini membutuhkan waktu yang lama untuk dikenali oleh pasien sehingga pasien sering datang dengan komplikasi diabetes yang telah berkembang.
- c. Diabetes Mellitus Tipe Lain di mana diabetes tipe ini terjadi karena etiologi lain, selain destruksi sel β pankreas atau resistensi insulin. Biasanya diabetes mellitus tipe ini disebabkan oleh adanya malnutrisi disertai kekurangan protein yang nyata. Misalnya pada faktor keturunan yang menyebabkan defek genetik pada fungsi sel β di pankreas, penyakit eksokrin pankreas, iatrogenik, infeksi virus, dan kelainan genetik lain.
- d. Diabetes Mellitus Gestasional yaitu diabetes yang terjadi pada wanita saat masa kehamilan, dimana terdapat resistensi insulin sehingga kadar glukosa dalam darah tinggi, biasanya pada trimester kedua dan ketiga. Kondisi ini muncul akibat kinerja hormon insulin yang dihasilkan oleh sel β pankreas dihambat oleh hormon yang dihasilkan plasenta. DM gestasional biasanya berhubungan dengan meningkatnya komplikasi perinatal, sehingga dokter harus bisa mendeteksi dan mendiagnosis DM pada ibu hamil agar tidak terjadi komplikasi yang mengancam jiwa. Penderita DM gestasional memiliki risiko

lebih besar untuk menderita DM yang menetap dalam jangka waktu 5-10 tahun setelah melahirkan.

2.1.3. Diagnosis Diabetes Mellitus

Diagnosis klinis DM ditegakkan dengan anamnesis dan pemeriksaan fisik serta pemeriksaan laboratorium yang baik. Gejala klinis khas yang biasa muncul pada DM berupa poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya. Jika terdapat gejala khas dan hasil pemeriksaan Glukosa Darah Sewaktu (GDS) ≥ 200 mg/dl atau Glukosa Darah Puasa (GDP) ≥ 126 mg/dl, maka diagnosis DM sudah dapat ditegakkan. Untuk pasien tanpa gejala khas, hasil pemeriksaan glukosa darah sewaktu maupun glukosa darah puasa yang melebihi kadar normal pada satu kali pemeriksaan saja belum cukup kuat untuk menegakkan diagnosis DM. Glukosa darah masih perlu diperiksa lagi di hari yang lain yaitu GDP ≥ 126 mg/dl, GDS ≥ 200 mg/dl atau dapat juga dilakukan Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) di mana hasilnya harus menunjukkan TTGO ≥ 200 mg/dl. Jika TTGO masih dalam kadar 140-199 maka pasien didiagnosis dengan TGT atau Toleransi Glukosa Terganggu sehingga pasien perlu untuk diedukasi dengan baik agar menjalani pola hidup sehat untuk mencegah penyakit Diabetes Mellitus ke depannya (PERKENI, 2011). Alur penegakkan diagnosis DM dapat dilihat pada skema di gambar 2.1.



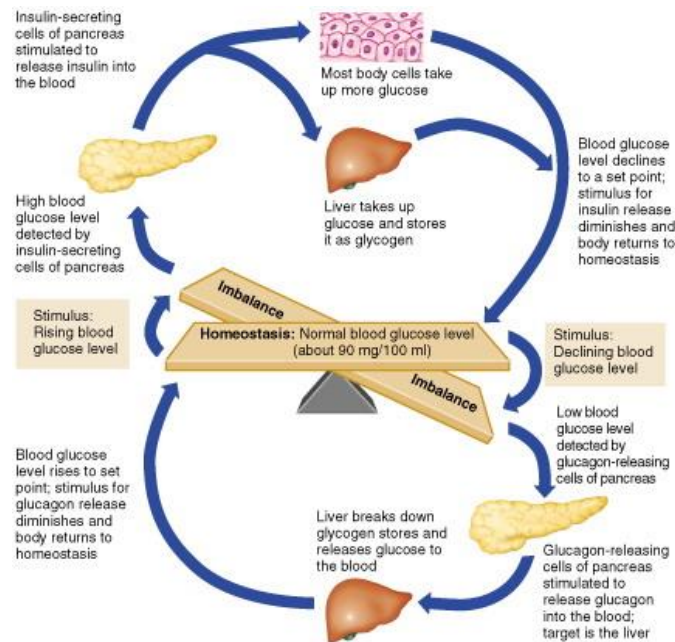
Gambar 2.1. Kriteria Diagnosis Diabetes Mellitus (PERKENI, 2011)

2.1.4. Patofisiologi Diabetes Mellitus tipe 2

Pada awal terjadinya penyakit, justru ditemukan jumlah insulin yang cukup di dalam darah pasien DM tipe 2. Sehingga dapat disimpulkan bahwa tubuh sebenarnya mampu memproduksi insulin akan tetapi insulin tidak mampu membawa glukosa masuk ke dalam jaringan untuk diubah menjadi energi disebabkan oleh resistensi insulin atau penurunan sensitivitas jaringan terhadap insulin. Jadi, awal patofisiologis DM tipe 2 bukan disebabkan oleh destruksi sel β di pankreas seperti yang terjadi pada DM tipe 1, tetapi disebabkan oleh reseptor insulin pada sel gagal dan tak mampu merespon insulin secara normal (Winter dan Signorino, 2002).

Resistensi insulin merupakan salah satu dari serangkaian kelainan yang sering disebut sebagai sindrom metabolik. Beberapa gambaran sindrom metabolik meliputi: (1) obesitas, terutama akumulasi lemak abdomen; (2) resistensi insulin; (3) hiperglikemia; (4) abnormalitas lipid seperti peningkatan kadar trigliserida dan LDL darah dan penurunan HDL di darah; dan (5) hipertensi. Peran kontribusi resistensi insulin dalam beberapa komponen sindrom metabolik masih belum jelas, meskipun sudah jelas bahwa resistensi insulin merupakan penyebab utama ialah peningkatan kadar gula darah. Akibat utama yang tidak diinginkan dari sindrom metabolik adalah penyakit kardiovaskular yang meliputi aterosklerosis dan kerusakan berbagai organ di seluruh tubuh (Guyton & Hall, 2008).

Secara fisiologis, sel-sel β kelenjar pankreas mensekresi hormon insulin segera setelah stimulus yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah. Pada awal perkembangan penyakit DM tipe 2, sel-sel β melakukan upaya kompensasi terhadap penurunan sensitivitas jaringan atau kondisi resistensi insulin dengan menaikkan konsentrasi insulin sehingga terjadi keadaan hiperinsulinemia. Apabila kondisi ini berlangsung lama, maka penderita DM tipe 2 akan mengalami kerusakan sel-sel β pankreas yang terjadi secara progresif akibat bekerja mengeluarkan insulin secara terus menerus, yang seringkali akan mengakibatkan defisiensi insulin, sehingga glukosa akan meningkat dalam darah hingga muncul gejala penyakit diabetes (Sudoyo AW *et al.*, 2009).



Gambar 2.2. Regulasi Kadar Gula Darah (*Human Anatomy & Phisiology* edisi ke-7, 2007)

2.1.5. Manifestasi Klinis Diabetes Mellitus tipe 2

Gejala klinis yang muncul dari penderita DM tipe 2 adalah jumlah urin yang diekskresikan keluar tubuh meningkat atau disebut dengan poliuri, rasa haus sehingga pasien cenderung mengonsumsi cairan terus menerus (polidipsi), peningkatan nafsu makan (polifagia), berat badan menurun secara drastis, dan cepat merasa lelah (Koenig, W *et al.*, 2006). Pada pasien dengan kondisi kadar glukosa darah tinggi atau hiperglikemia, glukosa yang tidak terpakai dalam darah akan melebihi kapasitas resorpsi ginjal, sehingga glukosa diekskresikan dalam urin (glikosuria), dan hal itu menyebabkan ginjal untuk mengeluarkan lebih banyak air (dieresis osmotik), yang menghasilkan sejumlah besar urin (poliuria). Poliuria atau keluarnya urin yang berlebihan menyebabkan tubuh berusaha mempertahankan

kondisi fisiologis dengan merangsang rasa haus (dehidrasi), sehingga pasien selalu memiliki gejala polidipsi atau konsumsi cairan dalam jumlah besar. Meskipun glukosa dalam darah tinggi, glukosa tetap akan sulit masuk ke dalam sel akibat resistensi insulin, sehingga menyebabkan sel kekurangan glukosa untuk dijadikan energi. Hal ini direspon oleh tubuh sebagai kebutuhan untuk makan dan merangsang rasa lapar (polifagia) pada pasien DM tipe 2 (Meijer R. *et al.*, 2011).

2.1.6. Komplikasi

Salah satu komplikasi yang paling banyak menyebabkan kematian dan disabilitas pada pasien DM ialah penyakit kardiovaskular. Penyakit makrovaskular pada DM ini bermanifestasi sebagai aterosklerosis dini yang dapat mengenai organ-organ vital (jantung dan otak). Penyebab aterosklerosis pada pasien DM tipe 2 bersifat multifactorial, melibatkan berbagai interaksi kompleks dalam berbagai keadaan seperti hiperglikemia kronis, hiperlipidemi, inflamasi dan perubahan proses koagulasi serta fibrinolisis (WHO, 2014). Pada pasien DM, resiko payah jantung kongestif meningkat 4 sampai 8 kali. Perubahan dasar/disfungsi yang terjadi pada pasien DM terutama terjadi pada endotel pembuluh darah, sel otot polos pembuluh darah maupun pada sel mesangial ginjal, semuanya menyebabkan perubahan sel yang akan menyebabkan terjadinya komplikasi vascular diabetes (Isogawa A *et al.*, 2009)

2.1.7. Terapi

Terapi untuk menangani DM tipe 2 terbagi menjadi dua, yaitu terapi farmakologi dan terapi non farmakologi. Terapi farmakologi berupa obat-obatan

contohnya metformin yang bekerja pada liver untuk menurunkan glukoneogenesis, sulfonilurea dan glinid yang meningkatkan sekresi insulin, tiazoloindindion (TZD) yang meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa dan menurunkan resistensi insulin, alpha-glukosida inhibitor yang berguna memperlambat absorpsi glukosa dalam usus, serta injeksi insulin di mana obat-obat di atas memiliki tujuan utama yaitu, menurunkan kadar glukosa dalam darah (PERKENI, 2011). Namun, sampai sekarang belum ada terapi penurunan ROS yang dapat mencegah dari komplikasi makrovaskular pada DM yang lebih banyak menyebabkan disabilitas dan kematian.

2.2. Aterosklerosis

2.2.1. Definisi Aterosklerosis

Aterosklerosis merupakan suatu proses inflamasi kronis dan kompleks yang melibatkan lipid, trombosis, dan endotel vaskular dalam proses patofisiologisnya yang diawali dengan disfungsi endotel. Aterosklerosis juga sering digambarkan dengan pembuluh darah arteri yang kaku akibat pengendapan kolesterol sehingga menyebabkan pasokan darah oksigen ke seluruh tubuh berkurang. Proses aterosklerosis sebenarnya sudah dimulai saat usia dini. Sejalan dengan pertambahan usia dan adanya faktor-faktor resiko aterosklerosis akan menimbulkan penyakit terutama penyakit kardiovaskular (Anand *et al.*, 2000).

Aterosklerosis memiliki faktor resiko yang dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi. Faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi ialah faktor yang tidak dapat diintervensi atau diubah yaitu, jenis kelamin, usia, dan genetik. Sedangkan faktor resiko yang dapat dimodifikasi ialah diabetes, hipertensi, obesitas, merokok, dan

pola makan yang tidak baik serta kurangnya olahraga atau aktivitas fisik (Keche, 2012). Kondisi diabetes mellitus dapat memicu aterosklerosis diduga karena terjadinya hiperkolestolemia sehingga kadar kolesterol sangat tinggi di dalam darah. Studi menyebutkan pasien DM mengalami peningkatan respon inflamasi, penurunan fibrolisis, hingga peningkatan endapan kolesterol dalam pembuluh darah yang memungkinkan terbentuknya lesi aterosklerosis (Napoli C *et al.*, 2006).

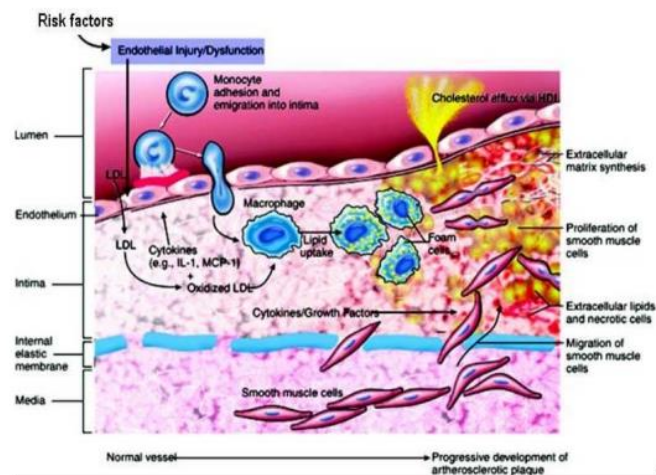
2.2.2. Patofisiologi Aterosklerosis

Secara garis besar patofisiologi aterosklerosis disebabkan karena disfungsi endotel dilanjutkan dengan inflamasi yang berlangsung lama atau bersifat kronis, serta akumulasi lipid, sel debris dan sel inflamasi yang membentuk plak di pembuluh darah. Dalam aterosklerosis, jika terjadi injuri pada endotel maka respon awal ialah peningkatan permeabilitas lapisan endotel serta penurunan NO dan kondisi ini disebut dengan disfungsi endotel. Proses ini menyebabkan peningkatan akumulasi lipid teroksidasi dan timbul plak aterosklerosis (Douglas *et al.*, 2010)

Endotel pembuluh darah berfungsi mengatur homeostasis vaskular dengan menghasilkan zat untuk penggumpalan (*clotting*) dan anti penggumpalan (*anti clotting*). Jika terdapat jejas pada endotel arteri, maka patogenesis aterosklerosis dimulai sehingga menimbulkan disfungsi endotel. Jejas pada endotel memicu berbagai mekanisme yang menginduksi lesi aterosklerotik (Cipollone *et al.*, 2007).

Fase selanjutnya ialah peningkatan akumulasi lipid dalam dinding arteri hingga berubahnya k-LDL menjadi LDL yang teroksidasi (ox-LDL) sehingga lebih aterogenik. LDL yang aterogenik atau ox-LDL akan tertahan di endotel yang rusak

menjadi sitotoksik, proinflamasi, kemotaktik, dan proaterogenik. Karena aterogenesis dan rangsangan proses inflamasi tersebut, endotel akan mengeluarkan sitokin dan Nitrogen Monoksida (NO) yang dihasilkan endotel menjadi berkurang sehingga terjadi vasokonstriksi terus menerus serta pengeluaran sel sel adesi seperti Vascular Cell Adhesion Molecule-1, Intercellular Adhesion Molecule-1, E selectin, serta P selectin yang akan menangkap monosit dan sel T ke dalam tunika intima. Molekul adhesi ini diatur oleh sejumlah faktor yaitu produk bakteri lipopolisakarida, prostaglandin dan sitokin (Libby P, 2011).

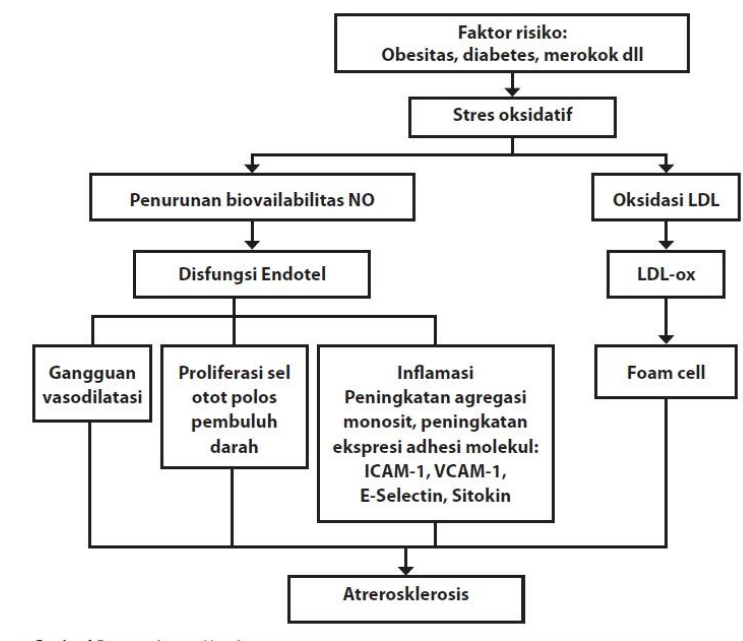


Gambar 2.3. Patogenesis Aterosklerosis (Libby P, 2011)

Monosit yang ditangkap oleh molekul adhesi akan berubah menjadi makrofag yang akan memfagositosis ox-LDL. Hasil fagositosis dari makrofag akan membentuk sel busa atau "*foam cell*" yang merangsang tubuh untuk menghasilkan sitokin dan faktor-faktor pertumbuhan untuk melakukan proliferasi pembuluh darah sehingga *foam cell* tadi akan berkembang menjadi inti lemak (*lipid core*) dan mempunyai

pelindung fibrosa atau *fibrous cap*. Pada tahap ini proses aterosklerosis sudah sampai pada tahap lanjut dan disebut sebagai plak aterosklerotik (Fernandez *et al.*, 2006).

Secara umum, mekanisme pathogenesis dari aterosklerosis dalam DM tipe 2 dapat dilihat pada gambar 2.2.



Gambar 2.4. Patogenesis Aterosklerosis pada DM (PERKENI 2011)

2.3. Patofisiologi Aterosklerosis dalam DM tipe 2

Pasien dengan DM tipe 2 memiliki resiko 2-6 kali lebih besar untuk menderita aterosklerosis dibandingkan pasien non diabetic. Aterosklerosis pada DM tipe 2 melibatkan berbagai mekanisme kompleks dari berbagai kondisi seperti stres oksidatif sehingga berdampak pada disfungsi endothelium serta peningkatan LDL

teroksidasi yang merupakan patofisiologi awal dari aterosklerosis (Wilensky R *et al.*, 2008).

2.3.1. Stres Oksidatif dalam DM tipe 2

Stres oksidatif merupakan kondisi ketidakseimbangan peningkatan jumlah radikal bebas dalam tubuh dibandingkan dengan sistem pertahanan antioksidan dalam tubuh. Radikal bebas merupakan zat kimia yang memiliki 1 atau lebih elektron yang tidak berpasangan dan zat ini diproduksi oleh tubuh pada metabolisme yang normal. Radikal bebas memiliki beberapa macam spesies reaktif di antaranya radikal bebas yang berasal dari oksigen (*Reactive Oxygen Species*) atau ROS dan radikal bebas yang berasal dari nitrogen (*Reactive Nitrogen Species*) atau RNS. ROS yang berlebihan di dalam tubuh akan menyebabkan degradasi asam lemak dan kolesterol, kerusakan oksidatif pada DNA, serta kerusakan oksidatif pada lipoprotein, termasuk LDL (Rizzo, *et al.*, 2005).

Peningkatan stress oksidatif akan menyebabkan pengaruh langsung maupun tidak langsung terhadap sel endotel pembuluh darah yaitu dengan terjadinya peroksidasi membran lipid, aktivasi faktor transkripsi (Nf-kB), peningkatan oksidasi LDL dan kemudian juga pembentukan produk glikasi lanjut. Peningkatan produksi ROS disertai dengan peningkatan apoptosis, kerusakan DNA dan penurunan aktivitas jalur DNA repair. Proses glikasi juga dipercepat oleh adanya stress oksidatif. Pengenalan produk glikasi lanjut yang berubah oleh reseptor AGE (*RAGE = Receptor for Advanced Glycation End Product*) mungkin merupakan hal penting untuk kemudian terjadinya komplikasi kronik diabetes. Akibat perikatan antara

RAGE dan ligandnya, terjadi aktivasi Nf-kB yang akan merubah mekanisme tubuh menjadi lebih proinflamatori dan molekul perusak jaringan (Reddy *et al.*, 2004).

Resistensi insulin juga terjadi pada jaringan adiposa sehingga proses lipolisis meningkat. Akhirnya, asam lemak bebas banyak keluar dari jaringan adipose yang mengakibatkan peningkatan sintesis lipid dalam sel hati. Keadaan ini menyebabkan dislipidemia pada penderita diabetes melitus tipe 2, yaitu peningkatan trigliserida, pembentukan LDL yang lebih bersifat aterogenik, dan penurunan HDL sehingga akan mengurangi cadangan antioksidan alami dalam tubuh dan menyebabkan terjadinya stres oksidatif. Selain itu, stres oksidatif juga meningkatkan lipoprotein teroksidasi terutama LDL teroksidasi (LDL-ox) yang akan mengalami retensi dalam pembuluh darah dan memicu aterogenesis (Rahimic A *et al.*, 2013).

2.3.2. Disfungsi Endotel dalam DM tipe 2

Patogenesis awal terjadinya aterosklerosis ialah perubahan fungsi endotel atau disfungsi endotel. Disfungsi endotel ditandai dengan gangguan keseimbangan vasokonstriksi dan vasodilatasi pembuluh darah yang diperantarai oleh NO dan prostaglandin serta perubahan sifat endotel menjadi proinflamasi serta hilangnya fungsi sebagai antitrombus. Lesi aterosklerosis pada pasien DM dapat terjadi akibat hiperglikemia. Hiperglikemia kronik menyebabkan glikolisasi non enzimatis dari protein dan makromolekul seperti DNA, yang akan menyebabkan perubahan sifat antigenik dari protein DNA. Keadaan ini akan menyebabkan perubahan tekanan intravascular akibat gangguan keseimbangan Nitrat Oksida (NO) dan prostaglandin (Ali Ehab *et al.*, 2012).

Hiperglikemia akan meningkatkan sintesis diacyglycerol (DAG) melalui jalur glikolitik. Peningkatan konsentrasi DAG akan memodulasi terjadinya vasokonstriksi. Sel endotel juga sangat peka terhadap pengaruh stress oksidatif. Keadaan hiperglikemia akan meningkatkan tendensi untuk terjadinya stress oksidatif dan peningkatan oxidized lipoprotein, terutama *small dense LDL-cholesterol (oxidized LDL)* yang lebih bersifat aterogenik. Di samping itu peningkatan konsentrasi asam lemak bebas dan keadaan hiperglikemia dapat meningkatkan oksidasi fosfolipid dan protein. Di samping itu pada DM tipe 2 terjadi peningkatan aktivitas koagulasi akibat pengaruh berbagai faktor seperti pembentukan *advanced glycosylation end products* (AGEs) yang akan menghambat produksi NO (Boudi F, 2014).

2.4. Angiogenesis Vasa Vasorum pada Aterosklerosis dalam DM tipe 2

2.4.1. Hipoksia Jaringan pada Aterosklerosis

Pembentukan plak aterosklerotik akan menyebabkan penyempitan pembuluh darah arteri, sehingga berkurangnya aliran darah dalam tubuh. Pada arteri besar di mana nutrisi dan oksigen didapatkan dari vasa vasorum, berkurangnya aliran darah dalam tubuh ini akhirnya menghasilkan keadaan di mana konsentrasi oksigen menurun atau disebut dengan hipoksia jaringan, di mana vasa vasorum akan mengalami ruptur. Akhirnya sel merespon terhadap hipoksia jaringan dengan pembentukan ekspresi protein HIF atau *Hypoxia Inducible Factor* yang merupakan faktor transkripsi dan memegang peranan penting dalam meregulasi glikolisis, angiogenesis, dan kelangsungan hidup sel (Mulligan-Kehoe and Simons, 2014).

Kemungkinan peran HIF-1 α di aterosklerosis didukung oleh adanya angiogenesis intraplak, yang merupakan implikasi dari beberapa gen HIF dalam

aterosklerosis, seperti faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), endotelin-1, dan matriks-metalloproteinase. VEGF mengikat tirosin reseptor kinase dan menjadi VEGF reseptor-1 (VEGFR-1). Pembentukan pembuluh darah baru pada vasa vasorum dimediasi oleh VEGFR-1 yang juga diekspresikan oleh sel inflamasi seperti monosit dan makrofag, yang akan mencetuskan inflamasi dan menjadi *early marker* atau penanda awal angiogenesis yang patologis pada aterosklerosis. Angiogenesis vasa vasorum ini sebenarnya merupakan respon proteksi tubuh dalam menghadapi cedera iskemik pada pembuluh darah yang membutuhkan oksigen dan nutrisi, namun dikarenakan proses aterosklerosis, vasa vasorum yang terbentuk masih imatur dan rapuh sehingga meningkatkan ketidakstabilan plak (Xu, Lu and Shi, 2015).

2.5. Perlindungan Antioksidan terhadap Stres Oksidatif

Dalam pengertian kimia, antioksidan adalah senyawa pemberi elektron, tetapi secara biologis, pengertian antioksidan lebih luas lagi. Pengertian antioksidan dalam arti biologis adalah semua senyawa yang dapat meredam dampak negatif oksidan, termasuk dalam penghambatan dan penghentian kerusakan oksidatif terhadap suatu molekul target. Definisi antioksidan menurut Panel on Dietary Antioxidant and Related Compounds of The Food and Nutrition Board adalah bahan makanan yang secara bermakna mampu mengurangi dampak buruk senyawa oksigen reaktif, senyawa nitrogen reaktif atau keduanya dalam kondisi fungsi fisiologis normal pada manusia (Katsiki dan Manes, 2009).

Antioksidan bermanfaat dapat mengurangi kerusakan oksidatif pada penderita diabetes. Hasil penelitian di Turki menunjukkan pada tiga puluh penderita DM-2 ditemukan adanya ketidakseimbangan oksidan dan antioksidan dalam plasma penderita diabetes dibanding kontrol. Demikian juga berdasarkan hasil penelitian Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kadar vitamin A, vitamin E lebih rendah, tidak untuk konsentrasi vitamin C pada penderita diabetes dibanding kontrol. Pemberian vitamin C dosis tinggi 2g/ hari dapat memperbaiki kesehatan penderita diabetes. Sehingga dapat disimpulkan bahwa penderita diabetes memerlukan asupan antioksidan dalam jumlah besar karena peningkatan radikal bebas akibat hiperglikemia (Valko *et al.*, 2007).

Antioksidan bekerja dengan melindungi lipid dari proses peroksidasi oleh radikal bebas. Ketika radikal bebas mendapat electron dari antioksidan, maka radikal bebas tersebut tidak lagi perlu menyerang sel dan reaksi rantai oksidasi akan terputus. Mekanisme ini dikenal dengan chain breaking antioxidant. Antioksidan pada keadaan ini tidak berbahaya karena mempunyai kemampuan untuk melakukan perubahan electron tanpa menjadi reaktif. Enzim antioksidan juga dapat bekerja dengan mengubah molekul radikal bebas menjadi molekul yang tidak dapat berikatan dengan struktur sel sehingga mencegah kerusakan sel (Huang *et al.*, 2006).

2.6. Peptida Polisakarida Ganoderma Lucidum

2.6.1. Karakteristik Ganoderma Lucidum

Klasifikasi *Ganoderma lucidum* ialah berikut ini:

Kingdom : Fungi

Phylum : Basidiomycota

Classis : Agaricomycetes

Ordo : Polyporales

Famili : Ganodermataceae

Genus : *Ganoderma*

Spesies : *Ganoderma lucidum*



Gambar 2.5. *Ganoderma Lucidum* (You, 2002)

Ganoderma lucidum adalah jenis tanaman obat yang sudah sangat dikenal luas penggunaannya di kalangan masyarakat. Jamur yang juga dikenal dengan sebutan jamur lingzhi ini merupakan fungi golongan Basidiomycetes, tidak berlamela dan termasuk famili Polyporaceae. Di habitat aslinya, tumbuh dalam hutan lebat di pegunungan dengan kelembaban tinggi. Tanaman ini lebih dikenal dengan jamur kayu atau jamur merah oleh masyarakat Indonesia. Jamur ini juga dikenal sebagai Reishi atau Mannentake di Jepang dan Ling Zhi di Cina (You, 2002).

Jamur lingzhi dilaporkan mengandung senyawa organik, seperti polisakarida, adenosin, asam ganoderik, protein, asam oleat, vitamin, triterpenoid, germanium organik (GeO), asam askorbat, dan riboflavin (Chan, 2006). Salah satu kandungan jamur lingzhi yaitu triterpenoid diketahui berfungsi sebagai pemulih sistem kerja tubuh, penurun kolesterol dan gula darah, penstabil kerja hormon, dan mencegah alergi yang disebabkan oleh antigen. Jamur lingzhi juga telah diketahui memiliki berbagai efek farmakologi termasuk immuno-modulasi, antiinflamasi, antikanker, antidiabetes, antioksidatif, pemusnah radikal (radical scavenging), dan efek antipenuaan (Jia *et al.*, 2009).

2.6.2. Kandungan Peptida Polisakarida

Terdapat beberapa zat bioaktif yang dapat diidentifikasi dari jamur *Ganoderma lucidum* seperti polisakarida, nukleosida, triterpenoid yang bermanfaat sebagai anti inflamasi, antioksidan, hingga anti penuaan pada penelitian sebelumnya. Peptide polisakarida inilah yang merupakan salah satu zat aktif yang

dapat diisolasi pada *Ganoderma lucidum* untuk dimanfaatkan sebagai obat herbal (Xu *et al.*, 2014).

Polisakarida ini mengandung β -glukan yang mempunyai manfaat sebagai antioksidan, menghambat penuaan, aktivator sistem kekebalan tubuh, proteksi terhadap radiasi, anti inflamasi, antikolesterol, dan antihiperglikemia. Senyawa ini juga berpotensi sebagai antioksidan yang melindungi makrofag darah dari serangan radikal bebas sehingga terjadinya aterosklerosis dapat dicegah, serta mampu menyembuhkan luka (Kusmiati *et al.*, 2007).

2.6.3. Efek Peptida Polisakarida sebagai Antioksidan terhadap DM tipe 2

Penelitian yang dilakukan selama 20 tahun terakhir, menunjukkan bahwa *Ganoderma lucidum* memiliki efek terapi yang menguntungkan pada diabetes. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa *Ganoderma lucidum* ini mengobati DM tipe 2 dengan menurunkan kadar glukosa serum melalui supresi ekspresi gen pada hepar. Terdapat juga penelitian yang melaporkan bahwa *Ganoderma lucidum* dapat merangsang penyerapan glukosa pada sel otot rangka sehingga tidak terdapat glukosa yang berlebih dalam darah (Jia, J *et al.*, 2008).

Salah satu mekanisme dari *Ganoderma lucidum* untuk mempertahankan glukosa darah tetap normal ialah melalui *scavenging* yaitu dengan melindungi pankreas dari kerusakan akibat dari radikal bebas yang diinduksi oleh streptozotocin. Aksi dari streptozotocin ini dapat dicegah oleh superoksida dismutase, katalase, dan *scavenger* radikal hidroksil lainnya; oleh karena itu ada bukti yang menunjukkan bahwa kejadian diabetes melibatkan anion superoksida. Efek buruk dari anion

superoksida dapat dinetralkan oleh enzim antioksidan seperti SOD, CAT, dan GPx. Hasil dari peningkatan aktivitas SOD dan CAT memiliki efek yang menguntungkan yaitu *scavenging* radikal bebas (Jia *et al.*, 2009).

Selain itu, terapi pada isolasi sel β pankreas dengan menggunakan *Ganoderma lucidum* juga menekan pembentukan radikal bebas hingga mencegah atau menghambat progreifitas dari komplikasi diabetes dengan menurunkan peningkatan serum glukosa dan TG pada tikus diabetes yang disuntik STZ . Pemberian polipeptida sakarida pada jamur *Ganoderma lucidum* ini juga secara signifikan meningkatkan enzim antioksidan. Pada hubungannya dengan dislipidemia, polisakarida pada jamur ini mengakibatkan penurunan kadar TG dan LDL-C dan meningkatkan kadar HDL-C sehingga menurunkan resiko aterosklerosis (Prasetya *et al.*, 2015)