

## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1. Diabetes Melitus

#### 2.1.1. Definisi dan Klasifikasi

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit yang penyebabnya adalah gangguan metabolisme yang terjadi pada pankreas, ditandai oleh peningkatan glukosa atau hiperglikemia karena jumlah insulin dari pankreas menurun (Isnaini dan Ratnasari, 2018). DM terjadi karena kurangnya produksi hormon insulin yang berfungsi mengubah gula menjadi tenaga dan mengubah kadar glukosa dalam tubuh yang berlebih menjadi sistem lemak. Kondisi ini menyebabkan hiperglikemia, dimana kadar glukosa di dalam darah meningkat dan melebihi nilai normal disertai dengan pengeluaran glukosa dalam urin (Lanywati, 2001).

Menurut *American Diabetes Association* (ADA), DM dapat dibedakan menjadi empat jenis atau sub kelas. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI), Bilous dan Donelly (2014) menggunakan klasifikasi yang sama yaitu:

- 1) DM tipe 1, terjadi karena kerusakan sel  $\beta$  pankreas, biasanya mengarah pada defisiensi insulin absolut yang disebabkan autoimun dan idiopatik (Bilous dan Donelly, 2014).
- 2) DM tipe 2, berkisar dari resistensi insulin pradominan yang disertai defisiensi insulin relatif hingga defek sekresi insulin pradominan, dengan atau tanpa resistensi insulin.
- 3) Diabetes gestasional yaitu disebabkan resistensi dan defisiensi insulin relatif yang menyertai proses kehamilan dan terjadi hampir 3-5% kasus pada kehamilan (Suprpti dan Nilamsari, 2013).
- 4) Diabetes khusus lainnya seperti kerusakan genetik fungsi sel  $\beta$  dan kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati,

konsumsi obat atau zat kimia (contoh steroid), dan infeksi (Bilous dan Donnelly, 2014).

### **2.1.2. Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2**

Gangguan patofisiologi DM dikaitkan dengan ketidakmampuan tubuh untuk merombak glukosa karena defisiensi insulin, baik relatif maupun absolut. Dampak akut berupa hiperglikemia ringan hingga ketoasidosis berat, dimana seluruh metabolisme tubuh berubah dan benda keton digunakan sebagai sumber energi. Komplikasi kronik antara lain aterosklerosis, infark miokard, penyakit mata, penyakit ginjal, penyakit sistem syaraf, penyakit kulit, dan infeksi (Speicher dan Jack, 1996).

### **2.1.3. Etiologi dan Faktor Risiko**

Etiologi DM tipe 2 antara lain tingkat aktivitas fisik yang rendah, resistensi insulin, hormon dan sitokin, inflamasi, genetik, sindroma metabolik, dan disfungsi sel beta pankreas. Menurut Perkeni (2015), faktor risiko DM terbagi menjadi dua, yaitu faktor risiko yang tidak bisa dimodifikasi dan faktor risiko yang bisa dimodifikasi. Faktor risiko yang tidak bisa dimodifikasi adalah faktor yang sudah ada dan melekat pada seseorang sepanjang hidupnya, antara lain ras, riwayat keluarga dengan DM, usia, dan riwayat kelahiran. Faktor risiko yang bisa dimodifikasi antara lain berat badan berlebih ( $IMT > 23 \text{ kg/m}^2$ ), obesitas abnormal, aktivitas fisik yang kurang, hipertensi, dislipidemia, dan diet yang tidak sehat.

### **2.1.4. Fisiologi dan Sekresi Insulin**

Insulin adalah hormon yang terdiri dari rangkaian asam amino yang dihasilkan oleh sel beta pankreas. Insulin disintesis setelah mendapat rangsangan dari sel beta pankreas, kemudian disekresikan ke dalam darah sesuai kebutuhan tubuh untuk keperluan regulasi glukosa darah (Hasanah, 2013). Fase pertama pelepasan insulin melibatkan fusi membran plasma menjadi kelompok granula kecil

yang siap dilepas. Sekresi insulin fase kedua dibangkitkan secara terpisah oleh nutrien. Bentuk kurva dosis-respon glukosa-insulin ditentukan oleh aktivitas glukokinase yang mengatur tahap pembatasan laju metabolisme glukosa di dalam sel beta pankreas.

Glukosa dimetabolisme di dalam sel  $\beta$  untuk merangsang sekresi insulin dan memasuki sel beta pankreas melalui GLUT-2 (*glucose transporter-2*), kemudian mengalami fosforilasi oleh enzim glukokinase yang berperan sebagai sensor glukosa, sehingga dapat menggandakan sekresi insulin untuk mencapai kadar glukosa yang berlaku. Glikolisis dan metabolisme mitokondrial menghasilkan adenosin trifosfat (ATP) yang menutup saluran kalium sensitif ATP (KATP). Akibatnya berupa depolarisasi membran plasma sel beta yang mengarah pada influks kalsium ekstraselular ke dalam saluran bertegangan dalam membran (Bilous dan Donnelly, 2014).

#### **2.1.5. Manifestasi Klinis dan Kriteria Diagnosis**

Hiperglikemia adalah kondisi peningkatan kadar glukosa darah di atas nilai normal (Perkeni, 2015). Hiperglikemia ditandai oleh gejala 3P yaitu poliuria, polidipsia, dan polifagia. Ketika kadar glukosa darah melebihi kemampuan sel tubulus dalam proses reabsorpsi, maka glukosa keluar melalui urin dan menimbulkan efek osmotik sehingga volume air meningkat (poliuria). Besarnya cairan yang keluar membuat tubuh merasa haus secara berlebihan (polidipsia). Menurunnya penyerapan glukosa oleh sel menyebabkan defisiensi glukosa intrasel yang menyebabkan nafsu makan meningkat berlebihan (polifagia) dan berat badan turun akibat defisiensi insulin pada metabolisme lemak dan protein (Perkeni, 2011). Hiperglikemia yang tidak dapat dikontrol secara terus menerus akan berkembang menjadi Diabetes Melitus.

Menurut Perkeni (2015), diagnosis DM ditegakkan berdasarkan pemeriksaan glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa darah puasa dan dilanjut

pemeriksaan glukosa darah 2 jam setelah makan atau *post prandial*. Pemeriksaan yang dianjurkan adalah secara enzimatik dengan sampel serum atau plasma vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan alat glukometer.

Penentuan kondisi diabetes pada tikus dapat didasarkan pada kadar glukosa darah manusia kondisi normal dan kondisi DM. Menurut Colby *et al.*, (2019), kadar glukosa darah normal Tikus Wistar berkisar antara 30-135 mg/dL. Menurut Lenzen (2008), kondisi diabetik tikus terdiri dari normal yaitu 75-150 mg/dL, ringan 150-200 mg/dL, sedang 200-400 mg/dL, dan berat di atas 400 mg/dL.

Tabel 2.1. Kadar Glukosa Darah Sewaktu dan Puasa sebagai Patokan Penyaring dan Diagnosis Diabetes Melitus

		Bukan DM	Belum Pasti DM	DM
Kadar glukosa darah sewaktu (mg/dl)	Plasma vena	< 100	100-199	≥ 200
	Darah kapiler	< 90	90-199	≥ 200
Kadar glukosa darah puasa (mg/dl)	Plasma vena	< 100	100-125	≥ 126
	Darah kapiler	< 90	90-99	≥ 110

Sumber: Perkeni (2015)

## 2.2. Streptozotocin

*Streptozotocin* (STZ) adalah analog glukosa toksik yang dapat menimbulkan hewan coba menjadi diabetes. STZ dibentuk dalam dua bentuk anomer,  $\alpha$  dan  $\beta$ , yang dapat dipisahkan dengan teknik kromatografi. STZ berbentuk bubuk kristal berwarna kuning pucat atau putih dengan berat molekul sebesar 265 g/mol dan rumus molekul  $C_8H_{15}N_3O_7$  (Goud *et al.*, 2015). Berikut adalah karakteristik kimia STZ (Lenzen, 2008).

Nama kimia : 2-Deoxy-2 [(methylnitrosoamino)carbonyl]amino)-D-glucopyranose

Struktur kimia : Bagian sitotoksik metilnitrosourea (N-methyl-N-nitrosourea) menempel pada molekul glukosa (2-deoxyglucose); derivat glukosamin.

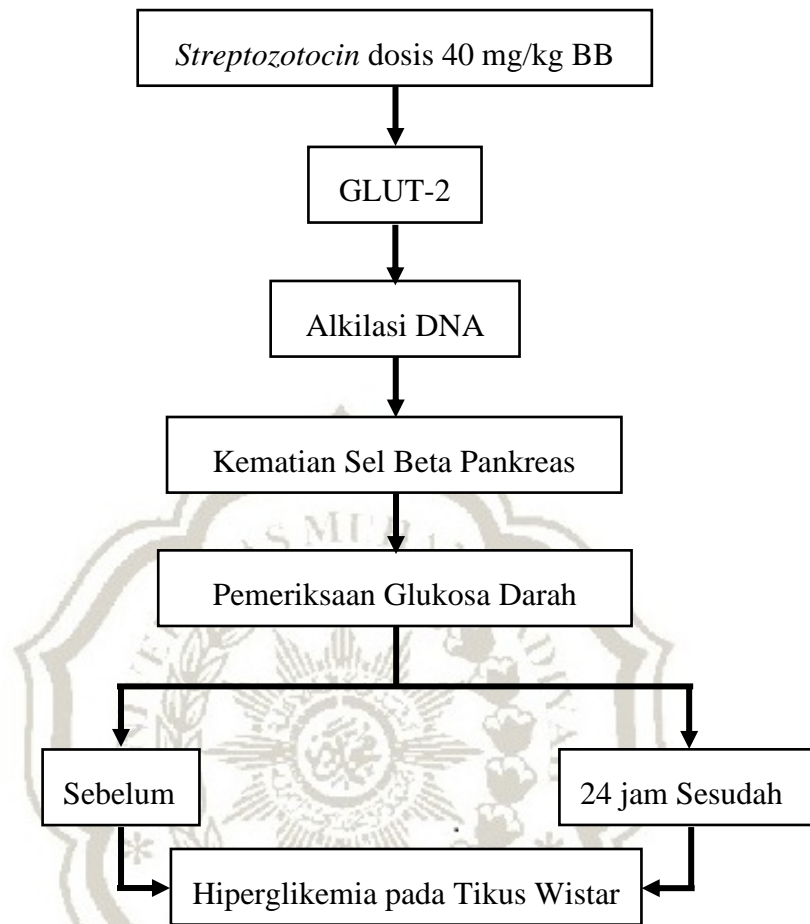
- Sifat kimia : Hidrofilik, analog glukosa toksik sel  $\beta$ . Relatif stabil pada pH 7,4 dan suhu 37°C (kurang lebih satu jam).
- Reaktivitas : Agen alkilasi DNA dan protein.
- Mode toksisitas : Alkilasi DNA.

STZ menghambat sekresi insulin dan menyebabkan terjadinya *insulin-dependent diabetes mellitus* (Harijanto dan Dewajanti, 2017). STZ dibawa oleh membran sel GLUT-2 dan menyebabkan alkilasi DNA dan berakhir pada kematian sel beta pankreas, meskipun STZ bekerja sebagai agen alkilasi protein dan adanya oksida nitrat dapat berkontribusi terhadap sitotoksitasnya (Deeds *et al.*, 2011).

Menurut Lenzen (2008), terdapat tiga fase yang ditimbulkan setelah induksi STZ, yaitu:

- 1) Fase pertama yang muncul satu jam dan hilang dalam waktu dua sampai empat jam setelah induksi STZ, dimana sel beta terdestruksi sehingga produksi dan sekresi insulin menurun.
- 2) Fase kedua yang muncul empat sampai delapan jam setelah induksi STZ, dimana terjadi hiperinsulinemia karena terdapat granula sekretori yang diinduksi oleh toksin STZ. Kondisi ini menyebabkan terjadinya hipoglikemia hingga masuk ke dalam tahap *starvation* (kelaparan).
- 3) Fase ketiga yang terjadi pada 12 sampai 48 jam setelah induksi STZ, dimana sel beta pankreas yang masih intak sudah tidak ada.

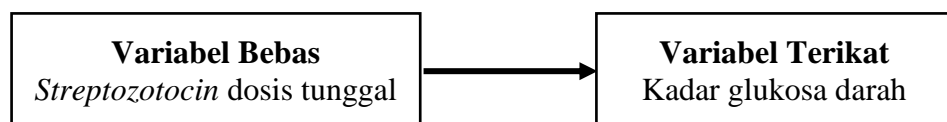
### 2.3. Kerangka Teori



Gambar 2.1. Kerangka Teori Penelitian

### 2.4. Kerangka Konsep

Berdasarkan tujuan penelitian di atas, maka kerangka konsep dalam penelitian ini adalah:



Gambar 2.2. Kerangka Konsep Penelitian

### 2.5. Hipotesis

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah terdapat pengaruh signifikan dari pemberian *streptozotocin* dosis tunggal berupa peningkatan kadar glukosa darah Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*).