

KARYA AKHIR

**PENGARUH EKSTRAK DAUN KERSEN (*Muntingia calabura L.*)
TERHADAP HISTOPATOLOGI PANKREAS TIKUS WISTAR
HIPERGLIKEMIA YANG DIINDUKSI ALLOXAN**

**THE EFFECT OF KERSEN LEAVES (*MUNTINGIA CALABURA L.*) IN
PANCREATIC HISTOPATHOLOGY OF HYPERGLYCEMIC WISTAR
RATS**

Musyayyadah



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS ILMU GIZI KLINIK

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

**PENGARUH EKSTRAK DAUN KERSEN (*Muntingia calabura L.*)
TERHADAP HISTOPATOLOGI PANKREAS TIKUS WISTAR
HIPERGLIKEMIA YANG DIINDUKSI ALLOXAN**

Karya Akhir
Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Ilmu Gizi Klinik
Pendidikan Dokter Spesialis

Musyayyadah

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS ILMU GIZI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR

**PENGARUH EKSTRAK DAUN KERSEN (*Muntingia calabura L.*) TERHADAP
HISTOPATOLOGI PANKREAS TIKUS WISTAR HIPERGLIKEMIA YANG DIINDUKSI
ALLOXAN**

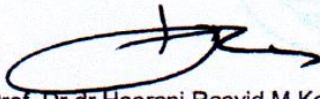
Disusun dan diajukan oleh:

Musyayyadah
Nomor Pokok: C175181007

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk
dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Gizi Klinik
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 25 April 2022
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

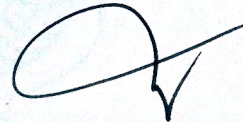
Menyetujui:

Pembimbing I



Prof. Dr.dr.Haerani Rasyid,M.Kes,Sp.PD-KGH,Sp.GK
NIP. 196805301996032001

Pembimbing II



Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK(K)
NIP. 196005041986012001

Ketua Program Studi,



Prof.Dr.dr.Nurpudji A Taslim,MPH,Sp.GK(K)
NIP. 195610201985032001

Dekan Fakultas Kedokteran,



Prof.Dr.dr.Haerani Rasyid,M.Kes,Sp.PD-KGH,SpGK
NIP. 196805301996032001

HALAMAN PENGESAHAN

KARYA AKHIR

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**Pengaruh Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia Calabura L.*) Terhadap Histopatologi
Pankreas Tikus Wistar Hiperglikemia Yang Diinduksi Alloxan**

Disetujui untuk diseminarkan :

Nama : dr. Musyayyadah

Nomor Pokok : C175181007

Hari/Tanggal : Senin, 25 April 2022

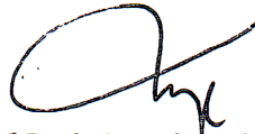
Tempat : Ruang Pertemuan Gizi Klinik Lantai 5 RSP UNHAS

Pembimbing I



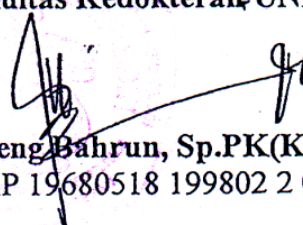
Prof. Dr.dr.Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK

Pembimbing II



Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK(K)

**Mengetahui,
Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran, UNHAS**



dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D
NIP 19680518 199802 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Musyayyadah
NIM : C175181007
Jenjang Pendidikan : Program Pendidikan Dokter Spesialis
Program studi : Ilmu Gizi Klinik

Menyatakan bahwa karya akhir yang berjudul “**Pengaruh Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia Calabura L.*) Terhadap Histopatologi Pankreas Tikus Wistar Hiperglikemia Yang Diinduksi Alloxan**” adalah BENAR merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 21 April 2022



(Musyayyadah)

PRAKATA

Alhamdulillah rabbil'alamiin, segala puji bagi Allah SWT dengan berkah dan ridho-Nya, karya akhir ini dapat diselesaikan. Karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini tidak dapat diselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu dalam kesempatan ini, penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, KGH, Sp.GK sebagai Ketua Komisi Penasehat, atas bimbingan, motivasi, masukan, dan arahan dalam proses menyelesaikan karya akhir ini.
2. Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK(K) sebagai sekretaris komisi penasihat dalam tugas karya akhir saya yang senantiasa selalu mendukung penulis dengan bimbingan dan nasihat selama menyelesaikan tugas PPDS dan karya akhir ini.
3. Prof. Dr. dr. Nurpudji A. Taslim, MPH, Sp.GK(K) sebagai Ketua Program Studi Ilmu Gizi Klinik, atas arahan dan motivasi dalam proses Pendidikan PPDS dan karya akhir ini.
4. dr. Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK(K) sebagai dosen pengajar dalam mengajar dan membimbing selama menjalani program studi ilmu gizi klinik.
5. Dr. M. Husni Cangara, Ph.D, Sp.PA, DFM sebagai dosen pembimbing patologi anatomi untuk semua masukan dan bimbingan selama proses penelitian, penyelesaian karya akhir, dan penyusunan draft jurnal.
6. Orang tua tercinta, Hj. Hardiah untuk semua doa dan ridho nya yang tulus bagi penulis.

7. Suami tercinta Capt. Muhammad Yusuf Kadir, S.SIT, M.Mar dan anak-anak ku tersayang, Marynka Fathiannisa Aksayusuf dan Mafaza Yusuf untuk dukungan, hiburan dan motivasi untuk penulis selama Pendidikan.
8. Teman-teman seangkatan saya, dr. Amirah, dr. Sisca, dr. Etha, dr.Tien, dan dr. Eka, dr. Yana, dan dr. Tyas untuk inspirasi, Kerjasama, kekompakan, bantuan, dan dukungan selama pendidikan.
9. Rekan Penelitian, dr. Tyas, dr. Rara, dan dr. Nathania atas dukungan dan kerjasamanya selama Penelitian.
10. Bapak Mus dan Bapak Wani selaku staf laboratorium mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuannya selama proses Penelitian
11. Staf Patologi Anatomi Rumah Sakit Universitas Hasanuddin atas bantuannya selama proses penelitian.
12. Semua rekan-rekan residen Ilmu Gizi Klinik untuk semua dukungan dan kebersamaan selama Pendidikan.

Akhir kata, penulis berharap semoga apa yang tertulis dalam karya akhir ini dapat menjadi bagian dari pengembangan ilmu pengetahuan serta berkontribusi nyata bagi Universitas Hasanuddin dan Indonesia.

Penulis,

Musyayyadah

DAFTAR ISI

SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
PRAKATA	v
DAFTAR ISI	vii
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Hiperglikemia	5
2.1.1 Definisi dan etiologi	5
2.1.2 Epidemiologi Hiperglikemia	6
2.1.3 Patofisiologi Hiperglikemia	7
2.1.4 Stres Oksidatif	12
2.1.5 Diagnosis Diabetes Mellitus	13
2.2 Pankreas	13
2.2.1 Anatomi dan Histologi	13
2.2.2 Peranan Pankreas	16
2.2.3 Sel B Pankreas	19
2.3 Tikus Wistar	21

2.4 Alloxan	22
2.5 Ekstrak Daun Kersen (<i>Muntingia calabura L</i>)	24
2.6 Efek Ekstrak Daun Kersen Terhadap Histopatologi pankreas	27
2.7 Efek Daun Kersen (<i>Muntingia calabura</i>) sebagai Agen Preventif pada Hiperglikemia	29
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	
PENELITIAN	30
3.1 Kerangka Teori	30
3.2 Kerangka Konsep	30
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	31
4.1 Rancangan Penelitian	31
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	31
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian	32
4.4 Perkiraan Besar Sampel	32
4.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	32
4.5.1 Kriteria inklusi	32
4.5.2 Kriteria Eksklusi	33
4.5.3 Kriteria Drop Out	33
4.6 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	33
4.6.1 Identifikasi Variabel	33
4.6.2 Klasifikasi Variabel	33
4.6.2.1 Variabel Bebas	33
4.6.2.2 Variabel Antara	33
4.6.2.3 Variabel Terikat	33
4.7 Definisi Operasional	33
4.8 Rencana Managemen dan Analisis Data	34
4.9 Kriteria Objektif	35
4.9.1 Histopatologi Pankreas	35
4.10 Alur penelitian dan Metode Kerja	35

4.10.1 Alur Penelitian	35
4.10.2 Alat dan Bahan Penelitian	36
4.10.3 Metode Kerja	37
4.10.3.1 Pembuatan Ekstrak Daun Kersen	37
4.10.3.2 prosedur Pemberian Asupan Ekstrak Daun Kersen	37
4.10.3.3 Prosedur Induksi Alloxan	37
4.10.3.4 Prosedur Pembiusan, Pengambilan Organ Pankreas, dan menghitung langerhans	38
4.11 Izin Penelitian	38
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	39
5.1 Hasil	39
5.2 Pembahasan	54
BAB VI PENUTUP	61
6.1 Ringkasan	61
6.2 Kesimpulan	61
6.3 Saran	61
DAFTAR PUSTAKA	

ABSTRAK

Pendahuluan : Daun kersen (*Muntingia calabura L.*) mengandung saponin, fenolat, flavonoid dan tanin yang memperbaiki disfungsi sel β melalui sifat antioksidannya, meregenerasi sel β pankreas dan mampu merangsang sekresi insulin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun kersen terhadap histopatologi pankreas pada tikus wistar hiperglikemik.

Metode : Terdapat 4 kelompok eksperimen yaitu kelompok K1, K2, K3, dan K4 dengan jumlah sampel 44 ekor tikus wistar dewasa jantan (*Rattus norvegicus*). Aloksan (100 mg/kg berat badan) diberikan sebagai agen hiperglikemik pada semua kelompok kecuali kelompok kontrol. Ekstrak daun kersen (500 mg/kg BB) diberikan 7 hari sebelum induksi aloksan, 3 hari setelah induksi aloksan dan pada kondisi hiperglikemik dan pada kelompok kuratif diberikan 7 hari setelah kondisi hiperglikemik.

Hasil : Pada akhir penelitian, jumlah sel dalam pulau Langerhans pada kelompok K3 lebih signifikan daripada kelompok K2 dan K4. Jumlah sel pulau Langerhans pada kelompok K1 pada H0 dibandingkan H17 (190.80 ± 81.10 vs 103.20 ± 40.04 , $p=0.030$), K2 (98.20 ± 31.14 vs 70.50 ± 51.20 , $p=0.187$), K3 pada H0 dibandingkan dengan H17 (154.20 ± 28.09 vs 82.84 ± 55.84 , $p=0.012$) sedangkan kelompok K4 pada H0 dibandingkan dengan H17 (119.80 ± 71.38 vs 61.70 ± 23.95 , $p=0.086$).

Kesimpulan : Ada pengaruh ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap histopatologi pankreas tikus wistar hiperglikemia yang diinduksi aloksan

Kata kunci: *Muntingia calabura*, ekstrak daun kersen, histopatologi pankreas

ABSTRACT

Introduction : Kersen leaves (*Muntingia calabura L.*) contain saponins, phenolics, flavonoids and tannins that improve beta cell dysfunction through antioxidant properties, regenerate pancreatic cells and are able to stimulate insulin secretion. This study aims to determine the effect of kersen leaves extract on pancreatic histopathology in hyperglycemic Wistar rats.

Metode: There were 4 experimental groups: K1, K2, K3, and K4 groups with a total sample of 44 male adult wistar rats (*Rattus norvegicus*). Alloxan (100 mg/kg body weight) was given as a hyperglycemic agent in all groups except the control group. Kersen leaves extract (500 mg/kg BW) was given 7 days before alloxan induction, 3 days after alloxan induction and in hyperglycemic conditions and in the curative group was given 7 days after hyperglycemic conditions.

Result : At the end of our study, the number of cells in the islets of Langerhans in the preventive group was higher than in the placebo and curative groups. The number of cells in the islets of Langerhans in the K1 group H0 compared to H17 (190.80 ± 81.10 vs 103.20 ± 40.04 , $p=0.030$), K2 (98.20 ± 31.14 vs 70.50 ± 51.20 , $p=0.187$), K3 group H0 compared to H17 (154.20 ± 28.09 vs 82.84 ± 55.84 , $p=0.012$) while the K4 groups were in H0 compared to H17 (119.80 ± 71.38 vs 61.70 ± 23.95 , $p=0.086$).

Conclusion : There is an effect of Kersen leaves extract (*Muntingia calabura L.*) on the histopathology of the pancreas of Wistar rats hyperglycemia induced by alloxan

Keyword: *Muntingia calabura*, leaves extract, histopatologi pancreas

DAFTAR SINGKATAN

DM	Diabetes mellitus
FFA	free fatty acid
GLUT-2	Glucose Transporter 2
GLP-1	<i>glucagon-like polypeptide-1</i>
GPx	Glutathione Peroxidase
H0	Hari ke-0
H7	Hari ke-7
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
MDA	Malondialdehid
NGSP	<i>National Glycohaemoglobin Standardization Program</i>
PP	pankreas polipeptida
RISKESDAS	Riset Kesehatan Dasar
ROS	Reactive Oxygen Spesies
SGLT-2	<i>sodium glucose co-transporter</i>
SOD	superoksida dismutase
STZ	Streptozotocin
WHO	world Health Organization

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Perbedaan DM tipe 1 dan DM tipe 2	7
Tabel 3 Sel dan sekresi pankreas endokrin	16
Tabel 3 Sel dan sekresi pankreas endokrin	17
Tabel 4 Analisis Perbedaan Kelompok dengan Histopatologi Pankreas...	40
Tabel 5. Analisis Perbandingan Kelompok K1 Selama pengamatan terhadap Histopatologi Pankreas	41
Tabel 6 Analisis Perbandingan Kelompok K2 Selama pengamatan terhadap Histopatologi Pankreas	42
Tabel 7 Analisis Perbandingan Kelompok K3 Selama pengamatan terhadap Histopatologi Pankreas	44
Tabel 8 Analisis Perbandingan Kelompok K4 Selama pengamatan terhadap Histopatologi Pankreas	46
Tabel 9. Analisis perbandingan antar kelompok pada H0 dan H17	48
Tabel 10 Analisis Perbandingan antar kelompok	50

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. The Egregious Eleven	8
Gambar 2. Letak pancreas	14
Gambar 3 anatomi pancreas.....	14
Gambar 4. Pankreas manusia dengan tiga pulau (H&E)..	15
Gambar 5. Fetal pancreas (H&E).....	15
Gambar 6. Struktur pancreas.....	15
Gambar 7. Pemeliharaan kadar glukosa darah oleh glukagon dan insulin	18
Gambar 8. mekanisme potensial mengontrol sel beta pancreas.....	20
Gambar 9. Skema hipotetis hiperglikemia kronis.....	21
Gambar 10. Pembentukan ROS melalui siklus redoks alloxan.....	24
Gambar 11. Tanaman Muntingia calabura (Kersen).....	25
Gambar 12. Struktur Kimia Flavonoid.....	26
Gambar 13. Metabolisme Flavonoid pada Tubuh Manusia.....	27
Gambar 14. Skema peran flavonoid pada DM	28
Gambar 15. Peran flavonoid dalam mekanisme kematian sel β pancreas	29
Gambar 16. Gambaran histopatologi jumlah sel dalam pulau langerhans pada kelompok K1.....	51
Gambar 17. Gambaran histopatologi jumlah sel dalam pulau langerhans pada kelompok	51
Gambar 18. Gambaran histopatologi jumlah sel dalam pulau langerhans Pada kelompok K3.....	52
Gambar 19. Gambaran histopatologi jumlah sel dalam pulau langerhans Pada kelompok K4	53
Gambar 20. Gambaran histopatologi jumlah sel dalam pulau langerhans pada Hari 17	54

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperglikemia adalah suatu kondisi medis berupa peningkatan kadar glukosa darah melebihi normal yang menjadi karakteristik beberapa penyakit terutama diabetes melitus di samping berbagai kondisi lainnya. Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Diabetes melitus (DM) saat ini menjadi salah satu ancaman kesehatan global. Badan kesehatan WHO memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM tipe 2 di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Prediksi dari *International Diabetes Federation* (IDF) juga menjelaskan bahwa pada tahun 2013 – 2017 terdapat kenaikan jumlah penyandang DM dari 10,3 juta menjadi 16,7 juta pada tahun 2045 (Soelistijo et al., 2019).

Penatalaksanaan DM dimulai dengan menerapkan pola hidup sehat (terapi nutrisi medis dan aktivitas fisik) bersamaan dengan intervensi farmakologis dengan obat anti hiperglikemia secara oral dan atau suntikan. Obat anti hiperglikemia oral dapat diberikan sebagai terapi tunggal atau kombinasi (Soelistijo et al., 2019).

WHO merekomendasikan penggunaan tanaman obat dalam pemeliharaan kesehatan masyarakat, pencegahan dan pengobatan penyakit, Obat tradisional merupakan salah satu alternatif dalam bidang pengobatan, karena efek sampingnya dianggap lebih kecil dan harganya lebih murah dibandingkan obat modern (OMS, 2013). *Muntingia calabura L.* atau dikenal secara lokal dengan Kersen (Makassar), atau Talok (Jawa), atau Kerukup Siam (Malaysia) merupakan tanaman herbal pengobatan yang saat ini sedang banyak diteliti dalam efeknya sebagai antidiabetik, antioksidan, antinosiseptif, antiulkus dan antiinflamasi. Tanaman ini berasal dari Meksiko Selatan, namun banyak ditemukan juga di Asia Tenggara. (Mahmood et al., 2014).

Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) mengandung alkaloid, saponin, fenolik, flavonoid dan tannin. Fenolik dan flavonoid merupakan komponen yang memiliki aktivitas antioksidan (Puspitasari & Wulandari, 2017). Beberapa tanaman herbal yang secara empiris dapat menurunkan kadar hiperglikemia antara lain daun binahong (*Basella rubra Linn*), daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*), daun sambiloto (*Andrographis paniculata Ness*), daun murbei (*Morus alba L.*), termasuk daun kersen (*Muntingia calabura L.*) yang masih jarang diteliti.

Sebagai salah satu tanaman yang banyak dan mudah ditemukan di Indonesia, *Muntingia calabura L.* (Kersen) berpotensi menjadi salah satu pengobatan yang dapat menurunkan kadar hiperglikemia. Reactive Oxygen Spesies (ROS) terlibat dalam patogenesis diabetes mellitus, ROS akan merusak sel- β pankreas, mengakibatkan penurunan perlindungan sistem antioksidan dalam sel- β pankreas. Oleh sebab itu, peneliti bermaksud untuk melihat potensi ekstrak *Muntingia calabura L.* (Kersen) sebagai preventif dan kuratif dalam beberapa patofisiologi dari DM dengan menilai efeknya terhadap histopatologi pankreas. (Aligita et al., 2018)

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

“Apakah ada pengaruh antara ekstrak daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap histopatologi pankreas tikus wistar hiperglikemia yang diinduksi alloxan?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

- Mengetahui pengaruh antara ekstrak daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap histopatologi organ pankreas pada tikus wistar hiperglikemia

1.3.2 Tujuan Khusus

- Menilai hubungan antara ekstrak daun kersen terhadap jumlah pulau langerhans tikus wistar yang diinduksi dengan alloxan
- Menilai hubungan antara ekstrak daun kersen terhadap jumlah pulau langerhans tikus wistar sebelum diinduksi dengan alloxan
- Menilai hubungan antara ekstrak daun kersen terhadap diameter pulau langerhans tikus wistar yang diinduksi dengan alloxan
- Menilai hubungan antara ekstrak daun kersen terhadap diameter pulau langerhans tikus wistar sebelum diinduksi dengan alloxan
- Menilai hubungan antara ekstrak daun kersen terhadap jumlah sel didalam pulau langerhans tikus wistar yang diinduksi dengan alloxan
- Menilai hubungan antara ekstrak daun kersen terhadap jumlah sel didalam pulau langerhans tikus wistar sebelum diinduksi dengan alloxan

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Pengembangan Ilmu Pengetahuan

- Penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi tentang pengaruh ekstrak daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap histopatologi organ pankreas pada tikus hiperglikemia sehingga menjadi informasi tambahan bagi penelitian selanjutnya.

1.4.2 Aplikasi

- Penelitian ini diharapkan dapat memberi pemahaman proses penyakit, kemungkinan pengembangan upaya preventif, tatalaksana, penentuan prognosis dan pemantauan pada hiperglikemia.

1.4.2 Hipotesis Penelitian

- Terdapat perbedaan luas pulau langerhans, jumlah pulau langerhans, dan jumlah sel dalam pulau langerhans pada kelompok tikus Wistar yang diberikan ekstrak daun kersen dibandingkan dengan yang tidak diberikan ekstrak daun kersen

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hiperglikemia

2.1.1 Definisi dan etiologi

Istilah "hiperglikemia" berasal dari bahasa Yunani hyper (tinggi) + glykys (manis / gula) + haima (darah). Hiperglikemia adalah glukosa darah lebih dari 125 mg / dL saat puasa dan lebih besar dari 180 mg / dL 2 jam postprandial. Seorang pasien mengalami gangguan toleransi glukosa, atau pra-diabetes, dengan glukosa plasma puasa 100 mg / dL hingga 125 mg / dL. Jika hiperglikemia tidak ditangani, ini dapat menyebabkan banyak komplikasi serius yang mengancam jiwa yang meliputi kerusakan mata, ginjal, saraf, jantung, dan sistem pembuluh darah perifer. Oleh karena itu, sangat penting untuk mengelola hiperglikemia secara efektif dan efisien untuk mencegah komplikasi penyakit dan meningkatkan hasil akhir pasien.

Faktor yang berkontribusi terhadap hiperglikemia termasuk penurunan sekresi insulin, penurunan penggunaan glukosa, dan peningkatan produksi glukosa. Homeostasis glukosa adalah keseimbangan antara produksi glukosa hati dan pengambilan serta pemanfaatan glukosa perifer. Insulin adalah pengatur homeostasis glukosa yang paling penting. (Hammer et al., 2019)

Pada tahun 2019 jumlah orang dewasa berusia 20–79 tahun yang menderita diabetes diperkirakan sekitar 463 juta, yang mewakili 9,3% dari total populasi orang dewasa dunia. Pada tahun 2030, jumlah ini diperkirakan meningkat menjadi 578 juta, mewakili 10,2% dari total populasi orang dewasa dunia dan meningkat lebih lanjut menjadi 700 juta pada tahun 2045, yang mana mewakili 10,9% dari total populasi orang dewasa dunia. (Banday et al., 2020)

Berdasarkan data Riskesdas tahun 2018, prevalensi Diabetes Mellitus pada semua umur berdasarkan diagnosis dokter adalah 1.5% dan 2% untuk usia di atas 15 tahun.

Angka ini meningkat dibandingkan data tahun 2013, yaitu 1.5% untuk usia di atas 15 tahun. (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2018) Berdasarkan data tahun 2013, diabetes melitus (9.6%) merupakan penyebab kematian ke-3 setelah penyakit pembuluh darah di otak (20.7%) dan penyakit jantung iskemik (14.9%) di Indonesia. (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2013). Hampir 90% dari Diabetes merupakan Diabetes Mellitus tipe-2. Menunjukkan perbedaan diabetes melitus tipe 1 dan tipe 2. (Crandall & Shamoon, 2020)

2.1.2 Epidemiologi Hiperglikemia

Insiden hiperglikemia telah meningkat secara dramatis selama dua dekade terakhir karena peningkatan obesitas, penurunan tingkat aktivitas, dan populasi yang menua. Prevalensinya sama antara pria dan wanita. Negara dengan jumlah penderita diabetes terbesar termasuk Cina, India, Amerika Serikat, Brasil, dan Rusia. Hiperglikemia lebih menonjol pada rumah tangga berpenghasilan rendah hingga menengah. (Jacobsen et al., 2014)

Berdasarkan data Badan Pusat Statistik Indonesia tahun 2003, diperkirakan penduduk Indonesia yang berusia di atas 20 tahun sebanyak 133 juta jiwa, dengan prevalensi DM sebesar 14,7% pada daerah urban dan 7,2% pada daerah rural, sehingga diperkirakan pada tahun 2003 terdapat sejumlah 8,2 juta penyandang DM di daerah rural. Berdasarkan pola pertumbuhan penduduk, diperkirakan bahwa pada tahun 2030 nanti akan ada 194 juta penduduk yang berusia di atas 20 tahun dan dengan asumsi prevalensi DM pada urban (14,7%) dan rural (7,2%), maka diperkirakan terdapat 28 juta penyandang diabetes di daerah urban dan 13,9 juta di daerah rural. Laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018 oleh Departemen Kesehatan, terjadi peningkatan prevalensi DM menjadi 8,5%. (Rudijianto et al., 2015)

2.1.3 Patofisiologi hiperglikemia

Hiperglikemia pada pasien diabetes tipe 1 disebabkan oleh faktor genetik, lingkungan, dan imunologi. Ini menyebabkan kerusakan sel β pankreas dan defisiensi insulin. Pada pasien dengan diabetes tipe 2, resistensi insulin dan sekresi insulin yang abnormal menyebabkan hiperglikemia.

Menurut penelitian terbaru, gangguan metabolisme seperti diabetes mellitus tipe 2 meningkatkan risiko penurunan kognitif dan demensia Alzheimer. Demensia Alzheimer juga merupakan faktor risiko diabetes tipe 2. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa penyakit ini berhubungan baik pada tingkat klinis maupun molekuler. Seperti resistensi insulin perifer yang menyebabkan diabetes tipe 2, resistensi insulin otak terkait dengan disfungsi saraf dan gangguan kognitif pada demensia Alzheimer (Kubis-Kubiak et al., 2019)

Table 1 Perbedaan DM Tipe 1 dan Tipe 2 (Crandall & Shamoon, 2020)

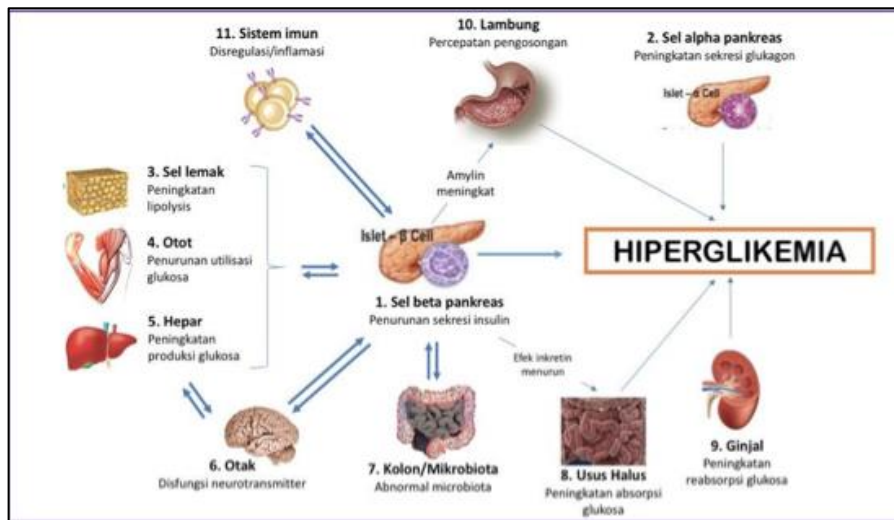
Karakteristik	DM Tipe-1	DM Tipe-2
Usia saat awitan terjadi	Masa kanak-kanak atau dewasa awal, namun bisa dapat timbul pada berbagai usia	Usia dewasa tengah atau tua, namun dapat timbul manifestasi pada anak-anak obesitas dan remaja
Riwayat keluarga atau faktor genetik	Risiko genetik terdefinisi, namun sebagian besar kasus bersifat sporadik	Komponen genetik kuat, poligenik pada sebagian besar kasus
Pemicu lingkungan	Hampir sebagian besar tidak diketahui	Obesitas, gaya hidup sedentari
Frekuensi pada Orang dengan Diabetes	5 – 10%	~90%
Gangguan yang terkait	Autoimun, khususnya tiroid dan gangguan endokrin lain	Hipertensi, dislipidemia, sindrom metabolik, sindrom polikistik ovarium

Saat ini sudah ditemukan tiga jalur petogenesis baru dari *ominous octet* yang memperantarai terjadinya hiperglikemia pada DM tipe 2. Sebelas organ penting

dalam gangguan toleransi glukosa ini (*egregious eleven*) perlu dipahami karena dasar patofisiologi ini memberikan konsep :

1. pengobatan harus ditujukan untuk memperbaiki gangguan patogenesis, bukan hanya untuk menurunkan HbA1c saja
2. pengobatan kombinasi yang diperlukan harus didasarkan pada kinerja obat sesuai dengan patofisiologi DM tipe 2
3. pengobatan harus dimulai sedini mungkin untuk mencegah atau memperlambat progresivitas kegagalan sel β yang sudah terjadi pada penyandang gangguan toleransi glukosa.

Schwartz pada tahun 2016 menyampaikan, bahwa tidak hanya otot, hepar, dan sel β pankreas saja yang berperan sentral dalam patogenesis penyandang DM tipe 2 tetapi terdapat delapan organ lain yang berperan, disebut sebagai *the egregious eleven*



Gambar 1 The Egregious Eleven (Schwartz et al., 2016)

Secara garis besar patogenesis hiperglikemia disebabkan oleh sebelas hal (*egregious eleven*) yaitu:

1. Kegagalan sel β pankreas

Pada saat diagnosis DM tipe 2 ditegakkan, fungsi sel β sudah sangat

berkurang. Obat anti diabetik yang bekerja melalui jalur ini adalah sulfonilurea, meglitinid, agonis *glucagon-like peptide* (GLP-1) dan penghambat dipeptidil peptidase-4 (DPP-4).

2. Disfungsi sel alfa pankreas

Sel alfa pankreas merupakan organ ke-6 yang berperan dalam hiperglikemia dan sudah diketahui sejak 1970. Sel alfa berfungsi pada sintesis glukagon yang dalam keadaan puasa kadarnya di dalam plasma akan meningkat. Peningkatan ini menyebabkan produksi glukosa hati (*hepatic glucose production*) dalam keadaan basal meningkat secara bermaknadibanding individu yang normal. Obat yang menghambat sekresi glukagon atau menghambat reseptor glukagon meliputi agonis GLP-1, penghambat DPP-4 dan amilin.

3. Sel lemak

Sel lemak yang resisten terhadap efek antilipolisis dari insulin, menyebabkan peningkatan proses lipolisis dan kadar asam lemak bebas (*free fatty acid* (FFA)) dalam plasma. Peningkatan FFA akan merangsang proses glukoneogenesis, dan mencetuskan resistensi insulin di hepar dan otot, sehingga mengganggu sekresi insulin. Gangguan yang disebabkan oleh FFA ini disebut sebagai lipotoksisitas. Obat yang bekerja di jalur ini adalah tiazolidinedion.

4. Otot

Pada penyandang DM tipe 2 didapatkan gangguan kinerja insulin yang multipel di intramioselular, yang diakibatkan oleh gangguan fosforilasi tirosin, sehingga terjadi gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa. Obat yang bekerja di jalur ini adalah metformin dan tiazolidinedion.

5. Hepar

Pada penyandang DM tipe 2 terjadi resistensi insulin yang berat dan memicu glukoneogenesis sehingga produksi glukosa dalam keadaan basal oleh hepar (*hepatic glucose production*) meningkat. Obat yang bekerja

melalui jalur ini adalah metformin, yang menekan proses glukoneogenesis.

6. Otak

Insulin merupakan penekan nafsu makan yang kuat. Pada individu yang obese 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. Obat yang bekerja di jalur ini adalah agonis GLP-1, amilin dan bromokriptin.

7. Kolon/Mikrobiota

Perubahan komposisi mikrobiota pada kolon berkontribusi dalam keadaan hiperglikemia. Mikrobiota usus terbukti berhubungan dengan DM tipe 1, DM tipe 2, dan obesitas sehingga menjelaskan bahwa hanya sebagian individu berat badan berlebih akan berkembang DM. Probiotik dan prebiotik diperkirakan sebagai mediator untuk menangani keadaan hiperglikemia.

8. Usus halus

Glukosa yang ditelan memicu respons insulin jauh lebih besar dibanding kalau diberikan secara intravena. Efek yang dikenal sebagai efek inkretin ini diperankan oleh 2 hormon yaitu *glucagon-like polypeptide-1* (GLP-1) dan *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* atau disebut juga *gastric inhibitory polypeptide* (GIP). Pada penyandang DM tipe 2 didapatkan defisiensi GLP-1 dan resisten terhadap hormon GIP. Hormon inkretin juga segera dipecah oleh keberadaan enzim DPP-4, sehingga hanya bekerja dalam beberapa menit. Saluran pencernaan juga mempunyai peran dalam penyerapan karbohidrat melalui kinerja enzim alfa glukosidase yang akan memecah polisakarida menjadi monosakarida, dan kemudian diserap oleh usus sehingga berakibat meningkatkan glukosa darah setelah makan. Obat yang bekerja untuk menghambat kinerja enzim alfa glukosidase adalah acarbose.

9. Ginjal

Ginjal merupakan organ yang diketahui berperan dalam patogenesis DM tipe 2. Ginjal memfiltrasi sekitar 163 gram glukosa sehari. Sembilan puluh persen dari glukosa terfiltrasi ini akan diserap kembali melalui peran enzim *sodium glucose co-transporter* (SGLT-2) pada bagian *convulated* tubulus proksimal, dan 10% sisanya akan diabsorpsi melalui peran SGLT-1 pada tubulus desenden dan asenden, sehingga akhirnya tidak ada glukosa dalam urin. Pada penyandang DM terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2, sehingga terjadi peningkatan reabsorpsi glukosa di dalam tubulus ginjal dan mengakibatkan peningkatan kadar glukosa darah. Obat yang menghambat kinerja SGLT-2 ini akan menghambat reabsorpsi kembali glukosa di tubulus ginjal sehingga glukosa akan dikeluarkan lewat urin. Obat yang bekerja di jalur ini adalah penghambat SGLT-2. Dapaglifozin, empaglifozin dan canaglifozin adalah contoh obatnya.

10. Lambung

Penurunan produksi amilin pada diabetes merupakan konsekuensi kerusakan sel β pankreas. Penurunan kadar amilin menyebabkan percepatan pengosongan lambung dan peningkatan absorpsi glukosa di usus halus, yang berhubungan dengan peningkatan kadar glukosa postprandial.

11. Sistem Imun

Terdapat bukti bahwa sitokin menginduksi respons fase akut (disebut sebagai inflamasi derajat rendah, merupakan bagian dari aktivasi sistem imun bawaan/*innate*) yang berhubungan kuat dengan patogenesis DM tipe 2. Inflamasi sistemik derajat rendah berperan dalam induksi stres pada endoplasma akibat peningkatan kebutuhan metabolisme untuk insulin. DM tipe 2 ditandai dengan resistensi insulin perifer dan penurunan produksi insulin, disertai dengan inflamasi kronik derajat rendah pada jaringan perifer seperti adiposa, hepar dan otot. (Soelistijo et al., 2019)

2.1.4 Stres Oksidatif

ROS ditemukan diinduksi oleh hiperglikemia pada pasien diabetes melalui berbagai enzim pada respirasi di mitokondria, *xanthine oxidases*, *lipoxigenases*, *cyclooxygenases*, sintesis *nitric oxide* (NO) dan peroksidase. (Volpe et al., 2018)

Peningkatan produksi ROS yang mengakibatkan stres oksidatif dapat menimbulkan aktivasi apoptosis pada sel β -pankreas. Selanjutnya, apoptosis dan necroptosis memiliki peran penting pada progresi komplikasi diabetes dan membuat kerusakan jaringan jantung, retina, ginjal dan sistem saraf. Ketidakseimbangan antara autofagi dan apoptosis dapat menimbulkan progresi dari komplikasi diabetes. Autofagi dapat menyebabkan penurunan regulasi dari apoptosis. Jalur AKT pada apoptosis ditemukan menurun akibat peranan *mammalian target of rapamycin complex 1* (mTORC1). Aktivasi dari mTORC1 bergantung pada PKC. Sehingga, PKC, bersama dengan mTORC1, dapat menyebabkan autofagi selular dan inefisiensi dari aktivasi mTORC1 dapat menggambarkan penekanan autofagi. (Volpe et al., 2018)

Sel-sel aerobik, termasuk β pankreas, memproduksi ROS dalam bentuk anion superoksida ($O_2^{\cdot-}$) dan H_2O_2 saat fosforilasi oksidatif di mitokondria sebagai *by products*. Anion superoksida yang merupakan molekul yang sangat reaktif kemudian dikonversikan menjadi H_2O_2 oleh isoenzim superoksida dismutase (SOD) dan menjadi oksigen dan air oleh enzim katalase (CAT), *glutathione peroxidase* (GPx), dan *peroxiredoxin* (Prx). Namun, sel β pankreas memiliki enzim antioksidatif yang rendah untuk melawan anion superoksida secara berkelanjutan, dimana hanya terdapat 50% SOD dan 5% H_2O_2 -*scavenging enzymes* GPx dan CAT dari jumlahnya di liver. Sehingga, sel β pankreas menjadi sangat sensitif terhadap pensinyalan terkait ROS dan rawan terjadi stres oksidatif dan sitotoksitas. (Wang & Wang, 2017)

2.1.5 Diagnosis Diabetes Mellitus

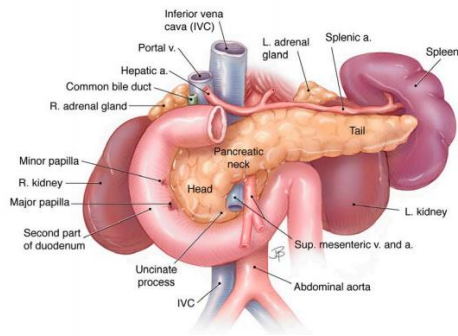
Konsensus PERKENI tahun 2019 menetapkan kriteria diagnosis Diabetes Mellitus adalah sebagai berikut:

- pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL (puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam), atau
- pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL atau 2-jam setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram, atau
- pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik (poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya), atau
- pemeriksaan HbA1c $\geq 6.5\%$ dengan menggunakan metode terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP).
(Soelistijo et al., 2019)

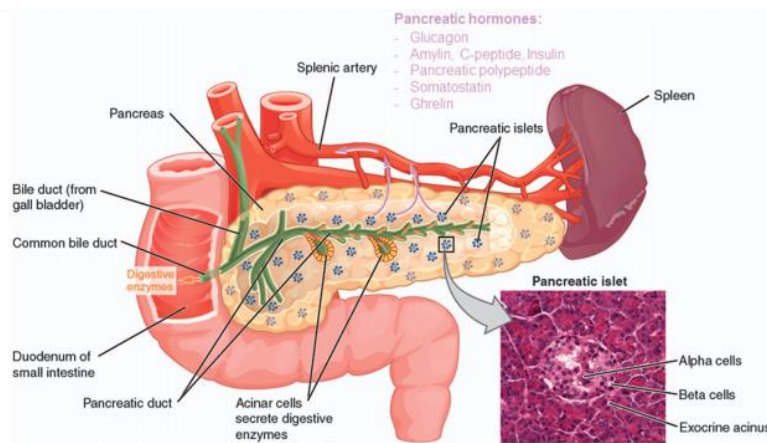
2.2 Pankreas

2.2.1 Anatomi dan Histologi

Pankreas adalah bagian dari sistem gastrointestinal yang membuat dan mengeluarkan enzim pencernaan ke dalam usus, dan juga organ endokrin yang membuat dan mengeluarkan hormon ke dalam darah untuk mengontrol metabolisme energi dan penyimpanan di seluruh tubuh. (Longnecker, 2014) Bagian eksokrin mengeluarkan larutan encer alkalis serta enzim pencernaan melalui duktus pankreatikus ke dalam lumen saluran cerna. Diantara sel-sel eksokrin di seluruh pankreas tersebar kelompok-kelompok atau “pulau” sel endokrin yang dikenal sebagai pulau (islets) Langerhans.

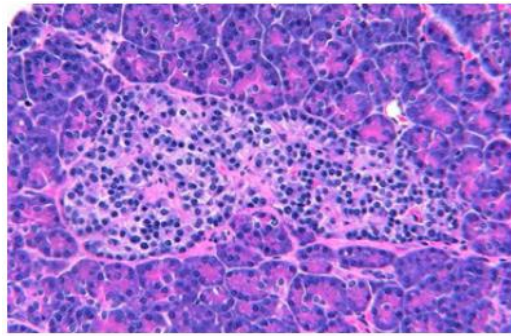


Gambar 2 Letak pancreas (Longnecker, 2014)



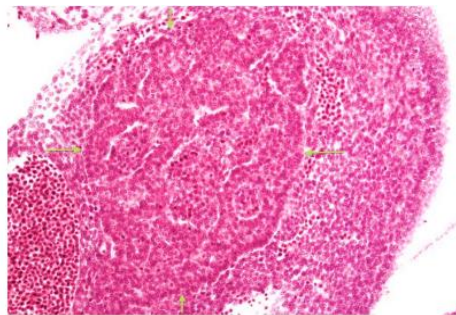
Gambar 3 Anatomi pankreas (Röder et al., 2016)

Pulau Langerhans yang secara kolektif terdiri dari pankreas endokrin terlalu kecil untuk dilihat dengan pemeriksaan kasar. Ukuran pulau sangat bervariasi sekitar 70% berada pada rentang ukuran diameter 50-250 μm pada manusia dengan rata-rata pada rentang 100-150 μm . Pulau yang lebih kecil tersebar di seluruh lobulus asinar dan sebagian besar pulau yang lebih besar terletak di sepanjang saluran utama dan interlobular pankreas. Sebagian besar pulau berbentuk bulat atau elipsoid, tetapi bentuknya bisa tidak beraturan - terkadang mencerminkan tekanan dari struktur yang berdekatan, seringkali berupa saluran, atau batasan oleh bidang jaringan. (Longnecker, 2014)

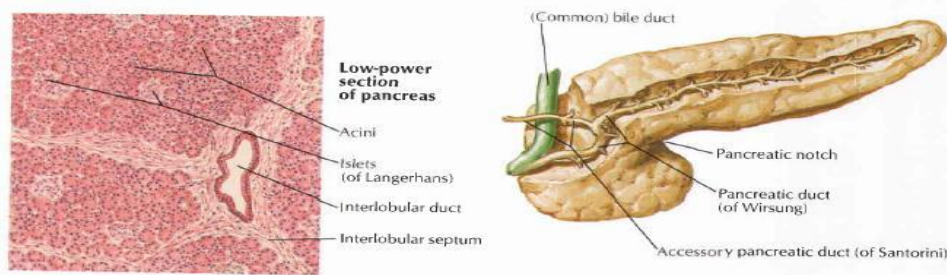


Gambar 4 Pankreas manusia dengan tiga pulau (H&E) (Longnecker, 2014)

Kebanyakan gambaran histologis berasal dari jaringan manusia. Pada bagian yang diwarnai Hematoxylin dan Eosin (H&E), asam nukleat (DNA dan RNA) diwarnai biru; sebagian besar protein dan karbohidrat berwarna pink sampai merah. Bagian jaringan pada gambar ini menggambarkan perkembangan jaringan eksokrin di tengah (panah) yang dikelilingi oleh sel mesenkim dan hematopoetik primitif dengan perkiraan usia kehamilan 5 minggu. Jaringan asinar terdiri dari jaringan tubulus yang saling berhubungan (Longnecker, 2014)



Gambar 5 Fetal pancreas (H&E) (Longnecker, 2014)



Gambar 6 Struktur Pankreas

2.2.2 Peranan Pankreas

Pankreas memiliki peranan penting dalam mengeluarkan hormon insulin dan glukagon. Namun, gangguan dalam interaksi hormon dan peptida yang terlibat dapat menyebabkan gangguan metabolisme seperti diabetes mellitus tipe 2 (DMT2).

Pankreas memiliki peran penting dalam pengaturan pencernaan makronutrien dan homeostasis metabolisme / energi dengan melepaskan berbagai enzim pencernaan dan hormon pankreas. Mayoritas organ sekretori ini terdiri dari sel asinar atau eksokrin yang mengeluarkan cairan pankreas yang mengandung enzim pencernaan, seperti amilase, lipase pankreas, dan tripsinogen ke dalam saluran, yaitu saluran pankreas utama dan saluran pankreas aksesori. Sebaliknya, hormon pankreas dilepaskan dengan cara endokrin, yaitu sekresi langsung ke dalam aliran darah.

Tabel 2 Sel dan sekresi pankreas eksokrin

Type of cell	Secretion	Function
Acinus	Zymogens (trypsinogen, chymotrypsinogen and procarboxypeptidases), lipase, nuclease and amylase	Digestion of protein, lipids and carbohydrate
Ductal cell	Sodium bicarbonate	Neutralize chyme

Sel-sel endokrin berkumpul bersama, sehingga membentuk apa yang disebut pulau Langerhans, yang merupakan struktur kecil seperti pulau di dalam jaringan pankreas eksokrin yang menyumbang hanya 1-2% dari seluruh organ. (Chandra & Liddle, 2009). Ada lima jenis sel yang melepaskan berbagai hormon dari sistem endokrin: sel α penghasil glukagon, (Brissova et al., 2005) yang mewakili 15-20% dari total sel pulau, amylin, C-peptide dan sel β penghasil insulin, (Brissova et al., 2005) yang menyumbang 65-80% dari total sel; pankreas polipeptida (PP) yang memproduksi sel γ (Katsuura et al., 2002) yang terdiri dari 3-5% dari total sel pulau; sel δ penghasil somatostatin (Brissova et al., 2005) yang merupakan 3-10% dari total sel; dan sel ϵ penghasil ghrelin (Wierup et al., 2002) yang terdiri dari <1%

total sel pulau. Masing-masing hormon memiliki fungsi berbeda. Glukagon meningkatkan kadar glukosa darah, sedangkan insulin menurunkannya (Göke, 2008) Somatostatin menghambat keduanya, glukagon dan pelepasan insulin (Hauge-Evans et al., 2009) sedangkan PP mengatur aktivitas sekresi eksokrin dan endokrin pankreas (Batterham et al., 2003).

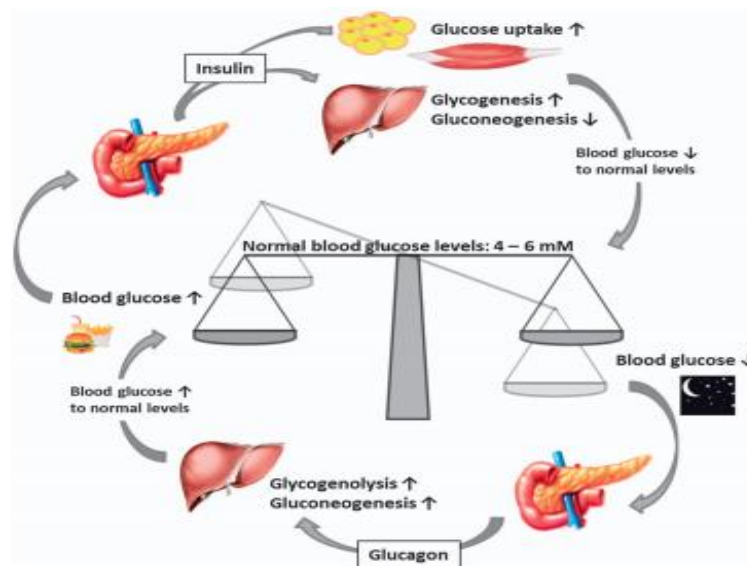
Secara keseluruhan, hormon-hormon ini mengatur homeostasis glukosa. Meskipun pulau-pulau kecil memiliki komposisi seluler yang serupa di antara spesies yang berbeda, yaitu manusia, tikus, dan arsitektur sito-arsitektornya sangat berbeda. Meskipun pulau (islet) pada hewan pengerat terutama terdiri dari sel β yang terletak di tengah dengan jenis sel lain di pinggiran, pulau kecil (islet) manusia menunjukkan sel α - dan β yang saling berhubungan. (Röder et al., 2016).

Tabel 3 Sel dan sekresi pankreas endokrin

Type of cell	Secretion	Function
Alpha cell	Glucagon	Raises blood glucose levels
Beta cell	Insulin	Lowers blood glucose levels
Delta cell	Somatostatin	Inhibits growth hormone release from pituitary
PP cell	Pancreatic peptide	Regulate digestive secretion and motility
Epsilon cell	Ghrelin	Orexigenic

Melalui berbagai hormonnya, terutama glukagon dan insulin, pankreas mempertahankan kadar glukosa darah dalam kisaran yang sangat sempit yaitu 4-6 mM. Pengawetan ini dicapai dengan tindakan berlawanan dan seimbang dari glukagon dan insulin, yang disebut homeostasis glukosa. Selama tidur atau di antara waktu makan, ketika kadar glukosa darah rendah, glukagon dilepaskan dari sel- α untuk meningkatkan glikogenolisis hati. Selain itu, glukagon mendorong glukoneogenesis hati dan ginjal untuk meningkatkan kadar glukosa darah endogen selama puasa berkepanjangan (Freychet et al., 1988). Sebaliknya, sekresi insulin dari sel β dirangsang oleh peningkatan kadar glukosa eksogen, seperti yang terjadi setelah makan (Komatsu et al., 2013).

Setelah sampai pada reseptornya pada otot dan Jaringan adiposa, insulin memungkinkan penyerapan glukosa yang bergantung pada insulin ke dalam jaringan ini dan karenanya menurunkan kadar glukosa darah dengan menghilangkan glukosa eksogen dari aliran darah (Röder et al., 2016) Selanjutnya, insulin meningkatkan glikogenesis, lipogenesis dan penggabungan asam amino ke dalam protein, dengan demikian ini adalah hormon anabolik, berbeda dengan aktivitas katabolik glukagon.



Gambar 7 Pemeliharaan kadar glukosa darah oleh glukagon dan insulin. (Röder et al., 2016)

Terdapat empat jenis sel pankreas dimana sel endokrin pankreas.

- **Sel Alfa Pankreas**, merupakan sel yang berfungsi untuk menghasilkan Hormon Glukagon. Hormon Glukagon berfungsi untuk meningkatkan kadar glukosa dalam darah. Sel Alfa berjumlah sekitar 25% dari pulau langerhans.
- **Sel B Pankreas**, merupakan sel yang berfungsi untuk menghasilkan hormon Insulin. Hormon Insulin berfungsi untuk menurunkan kadar gula dalam darah, apabila kadar gula dalam darah berlebihan, maka

insulin akan menyimpan gula berlebih tersebut dalam hati. Sel B berjumlah sekitar 70% dari pulau langerhans.

- **Sel γ Pankreas (Sel Gamma Pankreas)**, merupakan sel yang berfungsi menghasilkan Polipeptida Pankreas. Polipeptida ini dapat berfungsi untuk memperlambat penyerapan makanan, namun fungsi utamanya masih belum diketahui. Sel Gamma berupa sel renik (sangat kecil) dan berjumlah kurang dari 1% dari pulau langerhans.
- **Sel Delta Pankreas**, merupakan sel yang berfungsi untuk menghasilkan somatostatin. Hormon Somatostatin berfungsi untuk menghambat sekresi Glukagon oleh sel Alfa pankreas, dan menghambat sekresi Insulin oleh sel β pankreas, serta menghambat produksi polipeptida oleh Sel F pankreas. Intinya Hormon Somatostatin akan menghambat sekresi sel lainnya. Jumlah sel Delta kurang dari 5% dari pulau langerhans. (Da Silva Xavier, 2018)

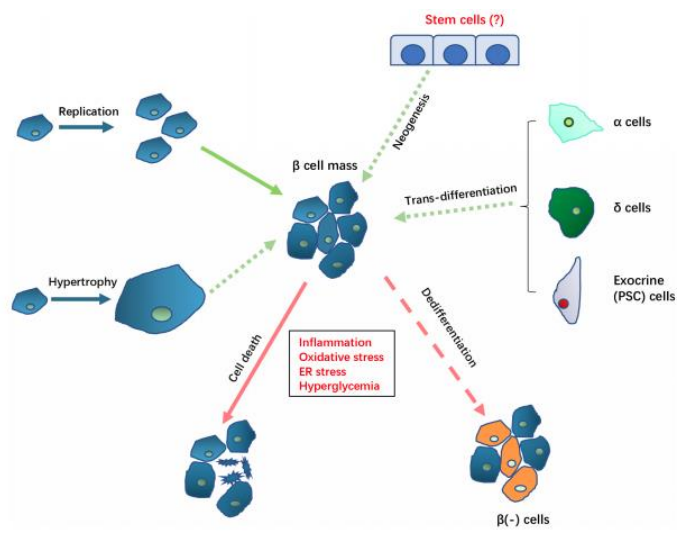
2.2.3 Sel β pankreas

Secara sederhana sel β pankreas adalah sel yang membuat insulin yang mampu mensekresi insulin sebagai respons terhadap perubahan glukosa. Insulin dikemas ke dalam butiran sekretori, dan dilepaskan sebagai respons terhadap konsentrasi glukosa (dan nutrisi lain) yang tinggi (Da Silva Xavier, 2018) dan stimulasi oleh neurotransmitter yang dilepaskan sebagai respons terhadap makanan. Sekresi insulin juga ditingkatkan dengan adanya hormon incretin. (Irwin & Flatt, 2013). Metabolisme glukosa dalam sel β berbeda dari jenis sel lain dalam hal adanya transporter glukosa dengan afinitas rendah, kapasitas transpor tinggi (GLUT1 dan 2 pada manusia, Glut2 pada tikus), dan afinitas rendah heksokinase-glucokinase (GCK) menghasilkan metabolisme glukosa sel- β yang dikendalikan oleh ketersediaan substrat. (Da Silva Xavier, 2018)

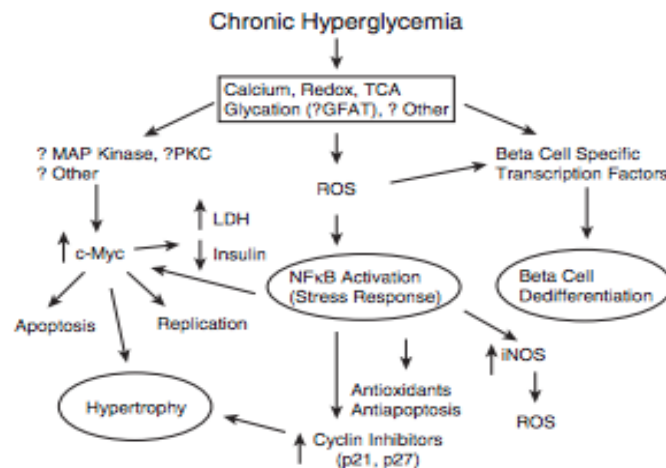
Kadar glukosa darah merupakan determinan utama regulasi fungsi dan massa sel β pulau Langerhans. Peningkatan kadar glukosa darah dalam batas fisiologis akan meningkatkan sekresi insulin dan mekanisme persinyalan lain yang

menguntungkan bagi tubuh. Akan tetapi, hiperglikemia yang berlangsung kronis akan mengakibatkan timbulnya glukotoksisitas pada sel-sel β pulau Langerhans. Glukotoksisitas akan menyebabkan disfungsi dan perubahan massa sel β , sehingga terjadi penurunan sekresi insulin. (Chang-Chen et al., 2008) Abnormalitas pada mekanisme sekresi insulin yang terjadi akan menyebabkan penurunan intake glukosa ke dalam sel dan peningkatan kadar glukosa darah sehingga muncul keadaan hiperglikemia.

Perubahan signifikan struktur histologis pulau Langerhans pankreas merupakan salah satu gambaran patologis yang khas dan sering ditemukan pada pasien dan hewan model diabetes mellitus. Adanya peningkatan pada kadar glukosa darah (hiperglikemia) dapat menyebabkan perubahan histopatologis pada pulau Langerhans dalam jaringan pankreas melalui efek glukotoksisitasnya secara langsung pada sel β yang menyusun sebagian besar massa sel endokrin pulau Langerhans. Hiperglikemia dapat menyebabkan terjadinya hiperplasia dan hipertrofi sel endokrin pulau Langerhans, terutama pada populasi sel β yang menyusun sebagian besar pulau Langerhans, serta neogenesis pulau Langerhans dari sel-sel baru. (Del Prato et al., 2004)



Gambar 8 Mekanisme potensial yang mengontrol massa sel β (Wei et al., 2020)



Gambar 9 Skema hipotesis hiperglikemia kronis dapat menyebabkan perubahan fenotipe sel- β pada diabetes. (Del Prato et al., 2004)

2.3 Tikus Wistar

Tikus Wistar dengan nama latin *Rattus norvegicus* merupakan tikus yang ada di alam dan banyak digunakan pada eksperimen laboratorium dan dianggap sebagai mamalia pertama yang dilakukan domestikasi untuk keperluan penelitian. Secara umum, tikus penelitian dibagi menjadi 2 kelompok yaitu *inbred* dan *outbred*. Jenis *outbred* lebih banyak digunakan untuk penelitian secara umum, sementara jenis *inbred* merupakan jenis yang lebih baik digunakan pada studi genetik dan karakteristik fenotip. Tikus Wistar merupakan Tikus yang dikembangkan oleh The Wistar Institute, Philadelphia, Pennsylvania, USA tahun 1906 dengan warna bulu putih dan jenis *outbred*. (Modlinska & Pisula, 2020) Tikus Wistar dan Sprague-Dawley (SD) merupakan tikus standar untuk tipe eksperimen yang berhubungan dengan diet karena mudah menjadi obesitas dan terjadi resistensi insulin yang diinduksi dengan diet. (Buettner et al., 2007)

Sebagai hewan percobaan, data biologis tikus penting dalam membantu menyeragamkan hasil penelitian dunia medis. Berikut ini terdapat data biologis tikus putih (*Rattus sp.*), yaitu diantaranya:

Konsumsi pakan perhari : 5 gram/100 gram BB

Konsumsi air minum perhari : 8-11 mL/ 100 gram BB

Diet Protein : 12 %

Ekskresi Urin Perhari : 5,5 mL/ 100 gram BB

Lama hidup : 2,5-3 tahun

Bobot badan dewasa jantan : 300-400 gram

Bobot badan dewasa betina : 250-300 gram

Bobot lahir : 5-6 gram

Siklus estrus : 21 hari

Rasio Kawin : 1 jantan dengan 3 atau 4 betina

Jumlah kromosom : 42

Suhu rektal : 37,5o C

Laju respirasi : 87 x/menit

Denyut jantung : 300-500x/ menit

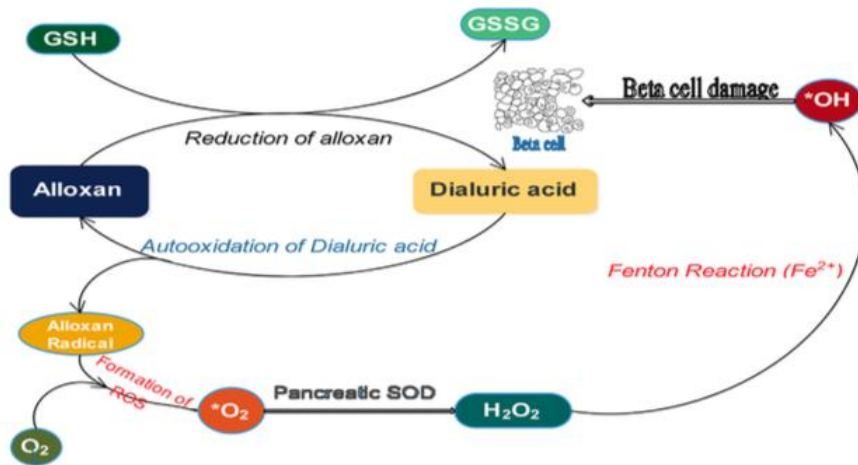
Proses induksi hiperglikemia pada tikus Wistar dapat dilakukan dengan metode pemberian Streptozocin atau Alloxan. Streptozocin diberikan dengan dosis 60 mg/kgBB secara intravena dan akan menyebabkan diabetes dalam 3 hari dengan merusak sel β pankreas. Hasilnya, tikus Wistar yang diinduksi Streptozocin memiliki kadar glukosa, konsumsi air dan makanan yang lebih tinggi dibandingkan tikus Wistar normal. Sebaliknya, kadar insulin dan *C-peptide* ditemukan lebih rendah pada tikus diabetes ini.(Akbarzadeh et al., 2007)

2.4 Alloxan

Alloxan merupakan senyawa dengan nama kimia 5,5-dihydroxyl pyrimidine-2,4,6-trione, sebuah derivat dari urea, bersifat karsinogenik dan analog sitotoksik glukosa. Penginduksian diabetes dengan alloxan akan membuat sebuah *insulin-dependent diabetes mellitus* yang umumnya dilakukan pada hewan coba seperti kelinci, tikus, mencit, monyet, kucing dan anjing. Dosis yang paling umum digunakan adalah 150 mg/kgBB secara intraperitoneum. Dua efek patologis yang ditimbulkan dari alloxan adalah inhibisi selektif dari sekresi insulin yang distimulasi oleh glukosa (dengan penghambatan spesifik terhadap glukokinase) dan adanya nekrosis selektif pada sel β pankreas akibat pembentukan ROS. Alloxan memiliki karakteristik kimia yang menyerupai glukosa dan merusak sel β pankreas dengan cara masuk sel β pankreas

melalui GLUT2. Namun di samping itu, alloxan juga dapat masuk menyerupai glukosa melalui transporter lain selain GLUT2 sehingga dapat mengakibatkan efek toksik sistemik. (Ighodaro et al., 2017)

Alloxan adalah senyawa yang sangat tidak stabil, sifat yang memungkinkannya untuk segera menjalani siklus redoks. Dengan adanya tiol intraseluler terutama glutathione (GSH), alloxan mengalami reaksi siklik terus menerus untuk menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS) seperti anion radikal superoksida (O_2^-) dan radikal hidroksil (OH) melalui otoksidasi produk reduksinya yaitu asam dialurat. Proses ini melibatkan reduksi alloxan menjadi asam dialurat dan reoksidasi asam dialurat menjadi alloxan (Munday, 1988). Reoksidasi alloxan menjadi asam dialurat menyebabkan pelepasan radikal alloxan yang dengan adanya oksigen menghasilkan O_2^- . O_2^- biasanya dihilangkan menjadi hidrogen peroksida yang relatif tidak berbahaya (H_2O_2) oleh superoksida dismutase (SOD), suatu enzim antioksidan yang ada di hampir semua jaringan. Katalase, enzim antioksidan lain diperlukan untuk mencegah akumulasi H_2O_2 dan akibatnya konversi menjadi radikal hidroksil, dengan degradasi cepat senyawa menjadi air dan oksigen molekuler. Namun, aktivitas katalase sangat rendah di pankreas dan akibatnya H_2O_2 terakumulasi, yang mengarah pada konversi menjadi radikal hidroksil yang sangat reaktif melalui reaksi Fenton. Radikal hidroksil tampaknya merupakan radikal paling berbahaya di dalam sel dan dianggap sebagai penyebab utama toksisitas sel β dan diabetes alloxan. Kerusakan sel β pankreas oleh ROS telah dikaitkan dengan fragmentasi DNA sel-sel ini, yang mengarah ke stimulasi poli ADP-ribose polimerase 1, enzim yang memainkan peran penting dalam proses perbaikan DNA.



Gambar 10 Pembentukan ROS melalui siklus redoks alloxan (Ighodaro et al., 2017)

2.5 Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura*)

Muntingia calabura L. atau dikenal secara lokal dengan Kersen (Makassar), atau Talok (Jawa), atau Kerukup Siam (Malaysia) merupakan tanaman herbal pengobatan yang saat ini sedang banyak diteliti dalam efeknya sebagai antidiabetik, antinosiseptif, antiulkus dan antiinflamasi. Tanaman ini berasal dari Meksiko Selatan, namun banyak ditemukan juga di Asia Tenggara. (Mahmood et al., 2014) Tanaman ini merupakan pohon yang dapat tumbuh cepat dengan ketinggian sekitar 7.5 – 12 meter. Daunnya hijau dengan ukuran sekitar 5 – 12.5 cm panjangnya dengan sisinya bergerigi tidak teratur. Daun Kersen (*Muntingia calabura*) banyak digunakan secara tradisional untuk penyakit infeksi dan non-infeksi. (Mahmood et al., 2014)

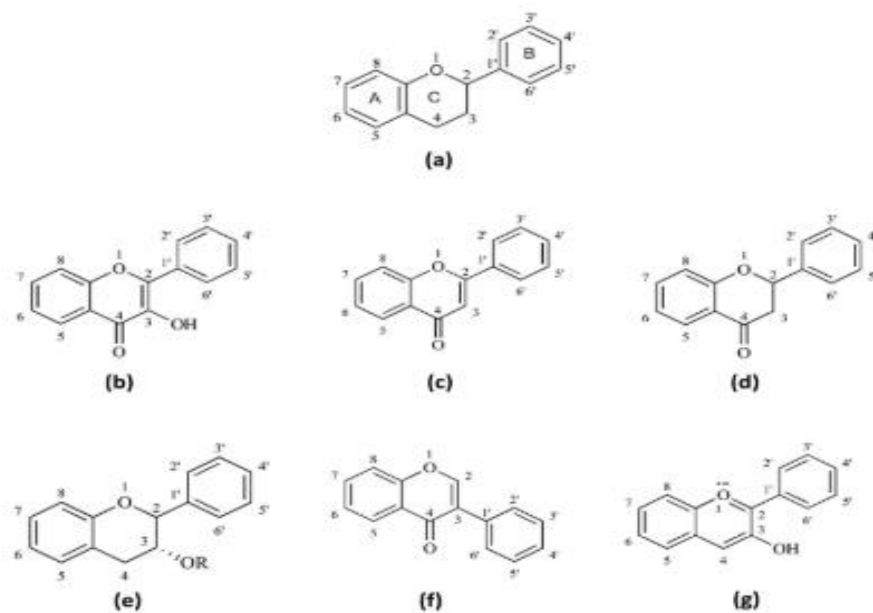


Gambar 11 Tanaman *Muntingia calabura* (Kersen). a. Pohon; b. Daun; c. Bunga; d. Buah (Mahmood et al., 2014)

Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) mengandung alkaloid, saponin, fenolik, flavonoid dan tannin. Fenolik dan flavonoid merupakan komponen yang memiliki aktivitas antioksidan. Dan total dari kedua komponen ini berhubungan dengan aktivitas antioksidan yang diukur dengan cara pengukuran radikal bebas dengan cara 1.1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) secara *in vitro*. (Puspitasari & Wulandari, 2017) Lebih lanjut lagi, ekstrak etanol dari daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) memiliki efek antioksidan terkuat dibandingkan dengan tanaman lain seperti *Syzygium cumini* (Jamblang), *Ocimum basilicum* (Selasih) dan *Eleutherine bulbosa* (Bawang Dayak). (Haerani et al., 2019)

Flavonoid mewakili kelas polifenol terbesar, yang merupakan senyawa bioaktif turunan tumbuhan paling melimpah. Struktur kimia flavonoid memiliki struktur

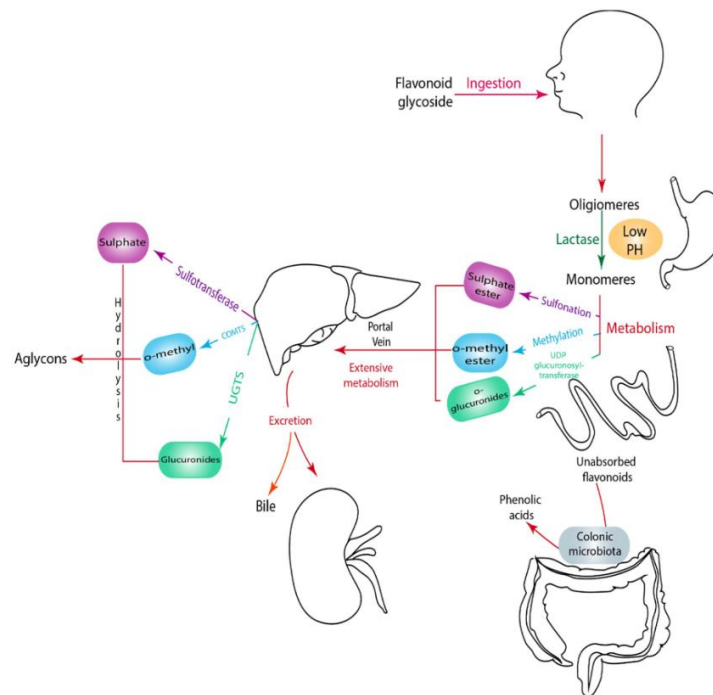
C6 – C3 – C6 yang khas. Secara khusus, terdiri dari dua cincin aromatik (juga disebut cincin A dan B) yang dihubungkan oleh rantai tiga karbon, menghasilkan heterosiklus teroksigenasi (cincin C). (Farzaei et al., 2019) Berdasarkan struktur heterosiklusnya, Flavonoid, dibagi dalam subclass yang berbeda: flavonol (quercetin dan kaempferol), flavon (luteolin dan apigenin), flavanol (katekin dan proantosianidin), antosianidin, flavanon (naringenin dan hesperetin), dan isoflavon (genistein dan daidzein), banyak terdapat di sebagian besar tanaman. (Peluso et al., 2013)



Gambar 12 Struktur Kimia Flavonoid. Struktur dari (a) rangka flavonoid dasar; (b) flavonols; (c) flavones; (d) flavanones; (e) flavanols; (f) isoflavones and (g) anthocyanidins. (Leyva-López et al., 2016)

Flavonoid terkandung dalam daun Kersen ditemukan banyak memiliki manfaat, salah satunya sebagai antidiabetik. Secara umum, glikosida dari flavonoid memasuki badan melalui oral dan dicerna secara enzimatik pada lambung sehingga memecah flavonoid menjadi molekul yang lebih sederhana. Pada usus kecil, konjugas flavonoid terjadi saat beberapa reaksi terjadi seperti sulfasi dan metilasi, membuat adanya *o-glucoronides*, *o-methyl ester*, dan *sulfate ester*.

Konjugasi kedua dari flavonoid terjadi di hepar untuk memproduksi turunan sulfat dan glukoronida yang dapat diekskresikan pada empedu dan urin. Flavonoid yang tidak diserap tubuh akan masuk ke kolon untuk dilakukan hidrolisis dan difermentasi menjadi komponen molekular yang bisa diserap. (Al-Ishaq et al., 2019)



Gambar 13 Metabolisme Flavonoid pada Tubuh Manusia (Al-Ishaq et al., 2019)

2.6 Efek Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L*) terhadap Histopatologi Pankreas

Flavonoid merupakan salah satu senyawa yang terdapat pada daun *Muntingia calabura* (Chemistry, 2010). Flavonoid dianggap dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan cara meningkatkan sekresi insulin, mengurangi apoptosis dan mempromosikan proliferasi sel β pankreas, mengurangi resistensi insulin, peradangan dan stres oksidatif otot dan mempromosikan translokasi transporter Glukosa tipe 4 (GLUT4) melalui jalur fosfatidylinositol-3-kinase (PI3K)/Akt

dan AMP-activated protein kinase (AMPK). (Vinayagam & Xu, 2015). Flavonoid dapat melindungi tubuh dari tindak lanjut Reactive Oxygen Species (ROS) dengan cara memblokir reaksi propagasi dan merangsang pembentukan antioksidan endogen seperti Glutathione Peroxidase (GPx), superoxide dismutase (SOD), dan Catalase (CAT) dan mengurangi Malondialdehyde (MDA) (Sustamy et al., 2019).

Beberapa penelitian melaporkan bahwa flavonoid meningkatkan pelepasan insulin yang distimulasi glukosa dan melawan disfungsi sel β yang diinduksi oleh sitokin. Efek menguntungkan ini dimediasi dengan mempengaruhi jalur pemicu dan penguatan sekresi insulin. Karena akumulasi ROS menghambat rantai transpor elektron di mitokondria dan mengubah fungsi saluran KATP, diharapkan efek antioksidan dari flavonoid dapat mempertahankan jalur pensinyalan pemicu pelepasan insulin dalam sel β . (Al-Ishaq et al., 2019)

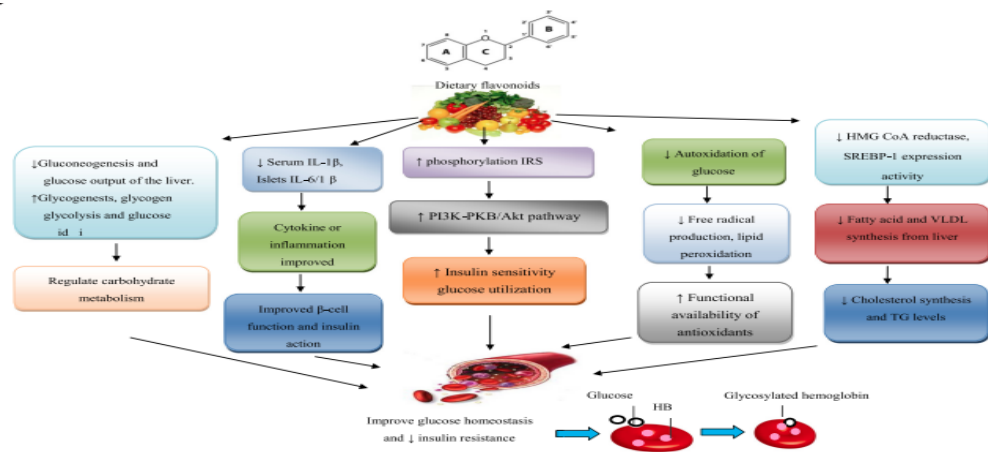
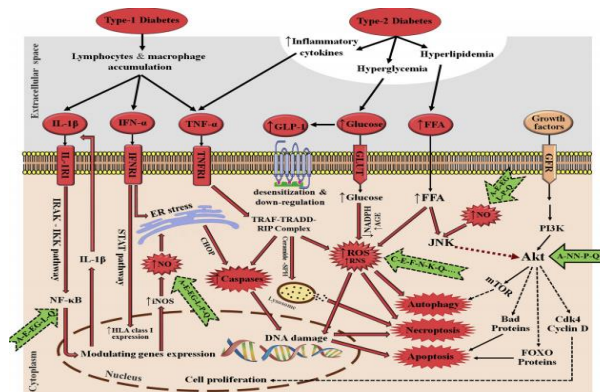


Fig. 1 Schematic of the proposed role of flavonoids on management of blood glucose in diabetes. AKT; v-akt murine thymoma viral oncogene homolog, IRS; Insulin receptor substrate, HB; hemoglobin, HbA1c; Glycated hemoglobin, HMG-CoA 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A, IL-1 β ; Interleukin-1 beta, PI3K; Phosphatidylinositol-3-kinase, SREBP-1c; Sterol regulatory element-binding protein, TG; Triglycerides, VLDL; Very low density lipoprotein, (↑ Increase, ↓ Decrease)

Gambar 14 Skema peran flavonoid pada diabetes (Aligita et al., 2018)

Pada diabetes mellitus tipe 2, terjadi resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin yang diinduksi glukosa menyebabkan hiperglikemia, hiperlipidemia, dan peningkatan sitokin inflamasi. Hal Ini memicu stres oksidatif, stres retikulum endoplasma (ER), dan destabilisasi lisosom, yang merangsang kematian sel melalui apoptosis, autophagy, atau nekroptosis. Flavonoid dalam hal ini berperan dalam

penghambatan dalam proses terjadinya stress oksidatif yang pada akhirnya menyebabkan kerusakan pada sel β pancreas.(Ghorbani et al., 2019)



Gambar 15 Peran flavonoid dalam mekanisme kematian sel β pancreas pada DM tipe 2

(Ghorbani et al., 2019)

2.7 Efek Daun Kersen (*Muntingia calabura*) sebagai Agen Preventif pada Hiperglikemia

Belum ada penelitian yang meneliti tentang efek preventif daun Kersen (*Muntingia calabura*) terhadap Diabetes Mellitus. Penelitian lain menemukan bahwa flavonoid memiliki beberapa fitur yang berpotensi preventif terhadap terjadinya diabetes mellitus, antara lain:

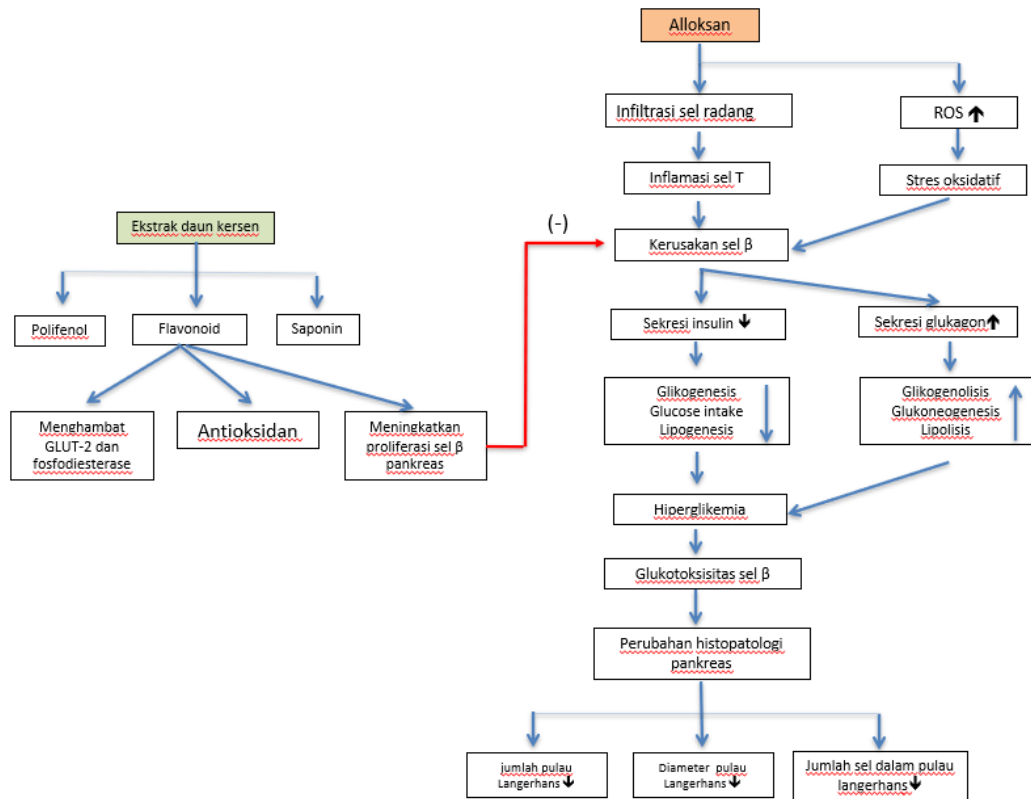
- (i) menurunkan glukosa darah post prandial dengan mengganggu enzim digestif dan/atau transporter glukosa (contoh: menghambat GLUT-2, SGLT1 dan α -glikosidase).
- (ii) Meningkatkan pengambilan glukosa oleh jaringan perifer, baik melalui jalur insulin-dependen dan insulin-independen.(Alkhalidy et al., 2018)

Asupan diet yang tinggi flavonoid, seperti konsumsi teh ditemukan dapat menurunkan glukosa puasa dan risiko diabetes mellitus tipe 2.(Liu et al., 2014; Panagiotakos et al., 2009)

BAB III

KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP PENELITIAN

3.1 Kerangka Teori



3.2 Kerangka Konsep



Keterangan

- : Variabel Tergantungan
- : Variabel Bebas
- : Variabel Antara
- : Variabel Kontrol