

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia adalah negara berkembang dengan angka penyakit degeneratif yang semakin hari semakin meningkat, salah satunya adalah Diabetes Mellitus (DM). Diabetes mellitus (DM) merupakan salah satu penyakit metabolik kronis yang prevalensinya terus meningkat secara global. Menurut data International Diabetes Federation (IDF, 2021), lebih dari 500 juta orang di seluruh dunia hidup dengan diabetes, dan angka ini diproyeksikan akan terus meningkat. Indonesia masuk dalam 10 besar negara dengan jumlah penduduk terbanyak dengan DM yang kasusnya mencapai 10,9% (Kementrian Kesehatan RI, 2018) (Mihardja, Soetrisno and Soegondo, 2014).

Pulau Langerhans di pankreas merupakan pusat produksi insulin, fungsi ini dilakukan oleh sel β pankreas. Sel β pankreas memiliki peran utama dalam menjaga homeostasis glukosa darah melalui produksi dan sekresi hormon insulin. Kerusakan atau kehilangan fungsi sel β merupakan inti dari patofisiologi diabetes mellitus, baik tipe 1 maupun tipe 2. Pada DM tipe 1, degenerasi sel β terjadi akibat proses autoimun yang menyebabkan destruksi sel β secara progresif. Sedangkan pada DM tipe 2, gangguan terjadi karena kombinasi antara resistensi insulin dan kelelahan fungsional sel β , yang pada akhirnya juga mengarah pada apoptosis dan penurunan massa sel β (Cnop *et al.*, 2005; Kaneto *et al.*, 2022a)

Perubahan histologi pulau Langerhans pada penderita DM telah dilaporkan oleh sejumlah peneliti termasuk perubahan deplesi atau berkurangnya sekretori granul insulin pada sel β pankreas, lepasnya tautan antar sel pulau Langerhans, dan pergantian sel-sel eksokrin oleh jaringan ikat (Teodhora, Yuliana and Adhiguna Toding, 2021). Salah satu ciri utama DM adalah hiperglikemia kronis yang disebabkan oleh gangguan produksi atau fungsi insulin. Pada tingkat seluler, kondisi ini berkaitan erat dengan degenerasi sel β pankreas, yang menyebabkan penurunan sekresi insulin dan disfungsi homeostasis glukosa (Cnop *et al.*, 2005). Degenerasi sel β pankreas dipicu oleh berbagai faktor yaitu

glukotoksisitas, zat diabetogenik, lipotoksisitas, stres retikulum endoplasma, dan stres oksidatif. Proses ini mengaktifkan jalur molekuler yang mengarah pada disfungsi dan kematian sel β melalui mekanisme apoptosis, yang ditandai oleh peningkatan ekspresi protein Caspase-3. **Caspase-3** adalah enzim protease eksekutor utama dalam jalur **apoptosis** atau kematian sel terprogram. Pada kasus **DM**, ekspresi Caspase-3 meningkat secara signifikan terutama pada sel β pankreas yang mengalami stres akibat kondisi hiperglikemia kronis. Aktivasi Caspase-3 berperan sebagai indikator bahwa sel mengalami kerusakan berat dan akan menjalani kematian melalui jalur apoptosis. Studi pada model hewan diabetes menunjukkan bahwa ekspresi Caspase-3 meningkat secara bermakna pada pankreas tikus yang diinduksi streptozotocin (STZ), yang merupakan agen perusak sel β (Tomita, 2016).

Kondisi hiperglikemia kronis juga dikaitkan dengan perubahan ekspresi **Glucose Transporter Type 2** (GLUT-2) secara signifikan. Penelitian menunjukkan GLUT2 adalah transporter glukosa utama pada sel β pankreas tikus, sedangkan pada manusia adalah GLUT1. **GLUT-2** merupakan protein transporter glukosa yang memainkan peran sentral dalam mekanisme pengenalan kadar glukosa oleh sel β pankreas. Sebagai sensor glukosa, GLUT-2 memungkinkan glukosa dari darah masuk ke dalam sel β , yang kemudian memicu proses sekresi insulin. Oleh karena itu, ekspresi GLUT-2 yang optimal sangat penting dalam menjaga homeostasis glukosa tubuh. GLUT-2 juga ditemukan di hati, ginjal, dan usus halus, di mana ia turut berperan dalam proses glukoneogenesis dan reabsorpsi glukosa. Pada **DM tipe 1**, kerusakan autoimun yang menyerang sel β menyebabkan penurunan drastis populasi sel yang mengekspresikan GLUT-2. Sementara itu, pada **DM tipe 2**, ekspresi GLUT-2 pada awalnya mungkin masih normal, tetapi kondisi **hiperglikemia kronis, stres oksidatif, dan lipotoksisitas** secara bertahap menurunkan ekspresinya. Penurunan GLUT-2 ini menyebabkan gangguan deteksi glukosa oleh sel β dan berkontribusi pada terganggunya proses sekresi insulin. Selain itu, berkurangnya GLUT-2 juga menandai dimulainya kerusakan sel β yang lebih luas, termasuk penurunan ekspresi gen insulin (Thorens, 2014a; Low *et al.*, 2021).

Selanjutnya, hiperglikemia yang terjadi terus-menerus dapat membentuk spesies oksigen reaktif (ROS) melalui jalur metabolik abnormal. ROS berlebihan dapat menyebabkan stress oksidatif yang dapat memperparah kerusakan sel beta pankreas

(Suarsana *et al.*, 2012) . Stres oksidatif adalah ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas seperti ROS dan kemampuan sistem antioksidan tubuh untuk menetralkannya. Akumulasi ROS kemudian menyebabkan kerusakan lipid membran sel yang menghasilkan MDA sebagai produk degradasi utama. Dalam kondisi **diabetes**, ekspresi MDA meningkat secara signifikan baik pada penderita manusia maupun pada hewan model yang diinduksi diabetes. **Peningkatan ekspresi MDA mencerminkan derajat kerusakan oksidatif**, khususnya pada jaringan sensitif seperti pankreas, ginjal, dan sistem saraf. Pada sel β pankreas, stres oksidatif yang ditandai dengan peningkatan MDA berkontribusi terhadap disfungsi dan apoptosis sel, yang pada akhirnya menyebabkan penurunan produksi insulin dan memperburuk hiperglikemia. Oleh karena itu, MDA tidak hanya berfungsi sebagai penanda diagnostik kerusakan sel, tetapi juga memiliki peran patofisiologis dalam mempercepat progresivitas komplikasi diabetes. (Omolola R. Ayepola, Nicole L. Brooks and Oluwafemi O. Oguntibeju, 2014)

Kerusakan morfologi pada pulau Langerhans akibat diabetes dapat mengganggu fungsi pankreas secara keseluruhan. Selama beberapa dekade, kerusakan sel β pankreas dianggap sebagai proses ireversibel. Namun penelitian terbaru menunjukkan bahwa sel β pankreas memiliki **kemampuan regeneratif**, baik melalui **proliferasi sel β yang tersisa**, maupun melalui **transdiferensiasi** dari sel prekursor atau sel-sel endokrin lainnya (seperti sel α dan sel δ). Proses **regenerasi sel β pankreas** dapat terjadi secara alami maupun distimulasi melalui intervensi tertentu. Regenerasi alami dapat dipicu oleh kondisi fisiologis seperti kehamilan, obesitas, atau peningkatan beban metabolik, yang menuntut peningkatan produksi insulin. Sementara regenerasi yang distimulasi secara terapeutik biasanya melibatkan intervensi farmakologis, genetik, atau nutraseutikal. Mekanisme utama yang mendukung regenerasi ini mencakup aktivasi jalur molekuler seperti **Pdx1**, **Ngn3**, dan **MafA**, yang penting dalam proliferasi, diferensiasi, dan fungsi sel β (Cnop *et al.*, 2005; Zhou *et al.*, 2008; Yousef, 2017; Susan Bonner-Weir and Gordon C Weir, 2005)

Salah satu intervensi alami yang menunjukkan potensi dalam mendukung regenerasi sel β adalah **kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera L.*)**, yang dikenal kaya akan antioksidan, flavonoid, polifenol, dan komponen bioaktif lainnya yang berperan sebagai antioksidan, anti-inflamasi, dan anti-apoptosis. Berbagai manfaat kesehatan dan

kandungan nutrisi kurma dijelaskan dalam banyak agama dan budaya. Rasulullah SAW bersabda “Sesungguhnya dalam kurma Ajwah yang berasal dari Aliyah arah kota Madinah di dataran tinggi dekat Nejed itu mengandung obat penawar atau ia merupakan obat penawar, dan ia merupakan obat penawar racun apabila dikonsumsi pada pagi hari” [HR Muslim no. 2048 dari Aisyah]. Studi oleh Hasan dan Mohieldein (2016) menunjukkan bahwa ekstrak kurma Ajwa dapat menurunkan kadar glukosa darah, meningkatkan profil antioksidan, serta melindungi struktur dan fungsi pankreas pada tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin. Penelitian lain oleh Mani et al. (2022) juga melaporkan bahwa suplementasi ekstrak kurma Ajwa mampu memperbaiki ekspresi GLUT-2 dan menghambat jalur apoptosis sel β . Dengan demikian, regenerasi sel β pankreas merupakan target penting dalam terapi diabetes modern yang bertujuan tidak hanya untuk mengontrol kadar glukosa darah, tetapi juga **memulihkan kapasitas endokrin pankreas secara fungsional dan struktural**. (Hasan and Mohieldein, 2016; Mani et al., 2022).

Berdasarkan uraian di atas, maka kami merasa perlu melakukan penelitian untuk melihat efektifitas kurma ajwa pada diabetes secara morfologi dan biomolekuler.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut di atas, maka pertanyaan penelitian dirumuskan sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh pemberian kurma ajwa (*phoenix dactylivera*) pada morfologi pulau Langerhans pankreas tikus wistar diinduksi DM?
2. Bagaimana pengaruh pemberian kurma ajwa (*phoenix dactylivera*) pada ekspresi insulin pulau Langerhans pankreas tikus wistar yang diinduksi DM?
3. Bagaimana pengaruh pemberian kurma ajwa (*phoenix dactylivera*) pada ekspresi Glukosa transporter 2 (GLUT-2) pulau Langerhans pankreas tikus wistar diinduksi DM?
4. Bagaimana pengaruh pemberian kurma ajwa (*phoenix dactylivera*) pada ekspresi *Malondialdehyde* (MDA) pulau Langerhans pankreas tikus wistar diinduksi DM?
5. Bagaimana pengaruh pemberian kurma ajwa (*phoenix dactylivera*) pada ekspresi protein *Caspase-3* pulau Langerhans pankreas tikus wistar diinduksi DM?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan umum : Mengetahui pengaruh pemberian kurma ajwa (*pheonix dactylivera L.*) pada perubahan morfologi dan ekspresi GLUT-2, MDA, dan Caspase-3 jaringan pankreas tikus wistar yang diinduksi diabetes mellitus

Tujuan Khusus :

1. Mengetahui pengaruh pemberian kurma ajwa (*pheonix dactylivera*) pada morfologi pulau Langerhans pankreas tikus wistar diinduksi DM
2. Mengetahui pengaruh pemberian kurma ajwa (*pheonix dactylivera*) pada ekspresi insulin pulau Langerhans pankreas tikus wistar yang diinduksi DM
3. Mengetahui pengaruh pemberian kurma ajwa (*pheonix dactylivera*) pada ekspresi Glukosa transporter 2 (GLUT-2) pulau Langerhans pankreas tikus wistar diinduksi DM
4. Mengetahui pengaruh pemberian kurma ajwa (*pheonix dactylivera*) pada ekspresi Malondialdehyde (MDA) pulau Langerhans pankreas tikus wistar diinduksi DM
5. Mengetahui pengaruh pemberian kurma ajwa (*pheonix dactylivera*) pada ekspresi Caspase-3 pulau Langerhans pankreas tikus wistar diinduksi DM
6. Memantau perubahan kadar GDS dan berat badan selama periode intervensi sebagai parameter pendukung dalam interpretasi hasil

1.4 Manfaat Penelitian

1. Aspek Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan pengetahuan tentang pengaruh kurma ajwa (*pheonix dactylivera L.*) terhadap diabetes mellitus yang dilihat dengan gambaran mikroskopis dan biomolecular

2. Aspek Aplikasi

Hasil penelitian diharapkan kurma ajwa (*pheonix dactylivera L.*) dapat menjadi rekomendasi tambahan diet dan pengobatan bagi penderita diabetes mellitus

1.5 Hipotesis Penelitian

H0 : Tidak terdapat pengaruh pemberian kurma ajwa (*pheonix dactylivera L.*) pada perubahan morfologi dan ekspresi insulin, GLUT-2, MDA, dan Caspase-3 pulau Langerhans pankreas tikus wistar yang diinduksi diabetes mellitus

H1 : Terdapat pengaruh pemberian kurma ajwa (*pheonix dactylivera L.*) pada perubahan morfologi dan ekspresi insulin, GLUT-2, MDA, dan Caspase-3 pulau Langerhans pankreas tikus wistar yang diinduksi diabetes mellitus

BAB II

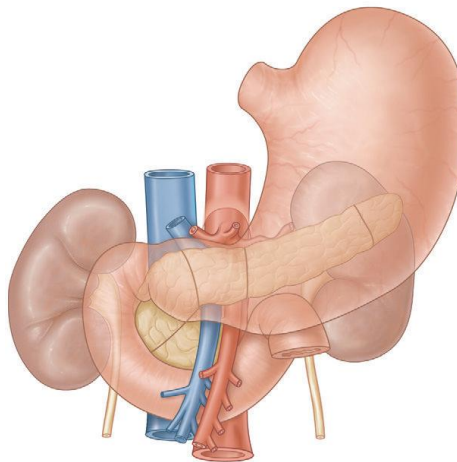
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pankreas

2.1.1 Anatomi pankreas

Pankreas adalah organ yang terletak retroperitoneal pada dinding posterior rongga abdomen, setinggi vertebra lumbal kedua dan ketiga. Pankreas memiliki caput, corpus dan cauda. Bagian caput terdapat pada cekungan duodenum berbentuk C dan corpus serta caudanya lebih langsing dan meluas transversal melintasi dinding posterior abdomen ke hialus limpa. Pada orang dewasa, pankreas memiliki Panjang 20-25 cm, dengan berat 100-150 gram. Dibungkus oleh selapis jaringan ikat.

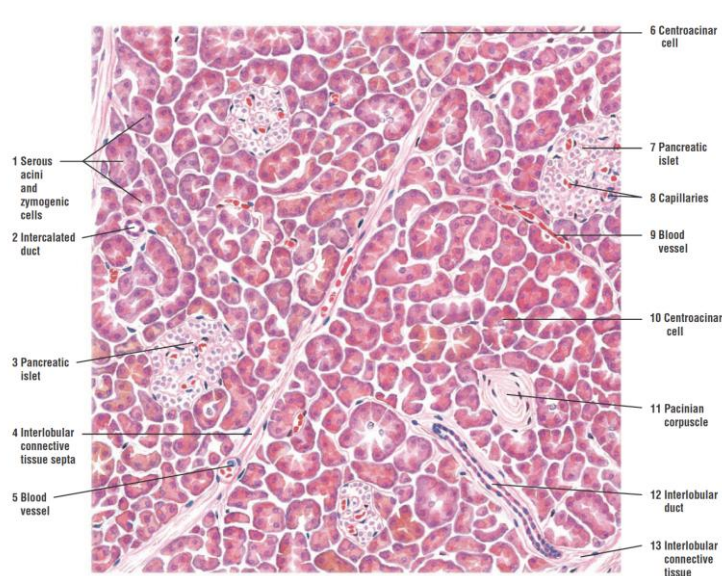
Pankreas adalah kelenjar terbesar kedua yang berhubungan dengan saluran cerna. Pankreas terdiri dari bagian eksokrin yang mensekresi sekitar 1200 ml cairan kaya enzim setiap harinya, enzim ini diperlukan untuk mencerna lemak, karbohidrat, dan protein makanan; dan bagian endokrin yang mensekresi hormon-hormon yang penting untuk mengatur metabolisme karbohidrat.



Gambar 2.1. Anatomi pancreas (Putz and Pabst, 2007)

2.1.2 Histologi pankreas endokrin

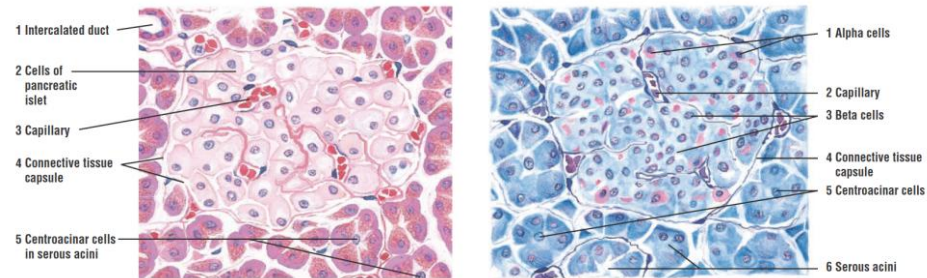
Jaringan endokrin pankreas terpisah dalam kelompok sel-sel relatif kecil, membentuk pulau Langerhans. Sel-sel ini tidak dapat dibedakan dengan mata telanjang, dengan pewarnaan *Hematoksilin Eosin* (H.E.), maka pulau-pulau ini terpulas selektif sehingga jumlah dan penyebarannya dapat dipelajari. Pulau Langerhans tersebar merata di kelenjar pankreas, namun lebih banyak di bagian cauda daripada di corpus dan caput. Jumlahnya diperkirakan lebih dari 1 juta pada pankreas manusia, namun hanya sekitar 1-2% dari volume kelenjar karena ukurannya yang sangat kecil. Setiap pulau terdiri atas 2 sampai 3 ribu sel, yang dikatakan tersusun dalam lempeng berkesinambungan. Namun rekonstruksi tiga dimensi dari pulau-pulau ini pada irisan berurutan tidak menunjang susunan ini. Mereka hanyalah massa kompak sel-sel epitelial yang diselusupi jalinan kapiler mirip labirin. Sel-sel itu terpolarisasi ke arah kapiler. Pulau-pulau ini dipisahkan dari jaringan asinar sekitar oleh selapis tipis serat reticular, yang terjulur ke dalam berupa selaput halus sekeliling kapiler.



Gambar 2.2 eksokrin dan endokrin pancreas (Eroschenko, 2008)

Pulau Langerhans mengandung lima jenis sel utama yang menghasilkan hormon berbeda : sel beta (β) penghasil insulin, sel alfa (α) penghasil glucagon, sel delta (δ) yang terdiri dari D dan D₁ penghasil somatostatin, sel PP penghasil peptide pankreas,

dan sel G penghasil gastrin. Jenis-jenis sel ini tidak dapat dibedakan pada sediaan hematoctosilin eosin rutin, namun dapat dibedakan dengan pewarnaan khusus misalnya imunohistokimia dan mikroskop elektron.(Fawcett, 2022)



Gambar 2.3 Pulau Langerhans (pewarnaan Hematoksilin eosin dan Gomoris's chrome alum hematoxylin phloxine) (Eroschenko, 2008)

Sel- α terutama tersebar di tepian pulau Langerhans, hanya beberapa yang tersebar di kapiler bagian dalam. Sel- β adalah sel paling banyak menyebar yaitu sekitar 70% dari massa totalnya dan menyebar di bagian tengah. Sel PP menyebar luas, jumlahnya sedikit, dan ditemukan diantara asinar maupun dalam pulau Langerhans. Sel-sel ini memiliki perangkat organel yang hampir mirip dengan sel epitel penghasil protein pada umumnya, tetapi retikulum endoplasma kasar tidak begitu besar seperti pada sel asinar. Panjang mitokondria bervariasi, vesikel-vesikel kecil dan granul sekresi terdapat dekat kompleks golgi jukstanuklear. Ciri yang dapat diidentifikasi untuk membedakan antar sel dengan mikroskop electron adalah ukuran, kepadatan, dan struktur intern dari granul-granul sekresi.

Tabel 2.1 Hormon yang diproduksi oleh Sel-sel Pulau Langerhans (P. Gartner and L. Hiatt, 2014)

TABLE 15-2 • Hormones Produced by the Cells of the Islets of Langerhans

Cells (and % of Total)	Hormone	Molecular Weight (Da)	Function
β cell (70%)	Insulin	6,000	Decreases blood glucose level by inducing the uptake, storage, and glycolysis of glucose; stimulates formation of glycerol; hinders lipid digestion by adipocytes
α cell (20%)	Glucagon	3,500	Increases blood glucose level, induces glycogenolysis and gluconeogenesis
δ_1 cell (~5%)	Somatostatin	1,640	Inhibits hormone release from other cells of the Islet of Langerhans, inhibits enzyme release by acinar cells of the pancreas, reduces smooth muscle activity of the digestive tract and gallbladder
Δ_2 cell (~2%)	VIP (vasoactive intestinal peptide)	3,800	Stimulates glycogenolysis; reduces smooth muscle activity of the digestive tract; modulates H_2O and ion movements in intestinal epithelial cells
PP cell (~1%)	Pancreatic polypeptide	4,200	Inhibits secretory activity of the exocrine pancreas
G cell (~1%)	Gastrin	2,000	Induces HCl manufacture by parietal cells of the stomach

Setelah difiksasi aldehida, banyak granul sel- α menunjukkan bagian pusat yang homogen, padat electron, dikelilingi zona tipis dengan densitas lebih rendah. Setelah difiksasi tetroksida osmium primer, materi zona luar hilang, meninggalkan celah terang diantara pusat yang padat dari granul dan membran pembatasnya. Granul sel- β pada manusia, kucing, dan anjing cukup jelas, mengandung satu atau lebih kristal padat di dalam matriks berdensitas rendah. Kristal tersebut bersudut tegak atau polygonal pada sediaan dan dengan pembesaran sangat kuat, tampak memiliki substruktur periodic yang teratur. Matriks amorf sering hilang pada saat pembuatan sediaan, sehingga kristal-kristal nampak sangat kontras dengan latar belakang yang terang, di dalam membran pembatas yang longgar. Terdapat perbedaan yang jelas pada granul sel- β antar spesies. Pada sejumlah spesies hewan tak tampak kristal, dan granul sel- β ukurannya lebih bervariasi dibanding sel- α . Sel-sel pada pulau Langerhans mensekresi isi granulnya melalui eksositosis ke dalam ruang ekstrasel.

Akson, saraf simpatis, dan parasimpatis berakhir diantara sel-sel pulau Langerhans. Pada hewan coba, rangsang simpatis dilaporkan mengurangi secret insulin dan rangsang parasimpatis meningkatkan sekresi. Diperkirakan sistem saraf otonom berperan penting dalam fungsi sel plasma dalam kondisi fisiologik. (Fawcett, 2022)

2.1.3 Histofisiologi pankreas

Produk utama dari pencernaan karbohidrat dalam saluran cerna adalah glukosa yang digunakan sebagai sumber energi dalam metabolisme sel tubuh. Hormon-hormon yang disekresi oleh sel-sel utama pulau Langerhans semuanya terlibat dalam mengendalikan kadar glukosa darah.

Insulin adalah sebuah polipeptida yang terdiri atas 21 rantai asam amino (rantai- α) dan 30 asam amino (rantai- β) yang disatukan oleh dua jembatan disulfida. Insulin adalah hormon yang paling penting yang mempengaruhi fungsi sel hampir semua organ. Penelitian mengenai sel- β beberapa tahun belakangan ini, telah memberikan gambaran yang cukup jelas tentang jalur intrasel dari produksi insulin. Sebuah prekursor yang lebih besar, *pre-proinsulin* dirakit pada ribosom pada retikulum endoplasma. Deretan asam amino pendek pada polipeptida ini ikut serta dalam translokasinya melewati membran dari retikulum. Di dalam lumen, urutan ini dihilangkan oleh enzim pemecah, menghasilkan proinsulin, sebuah rantai polipeptida tunggal dari 73 asam amino terdiri atas rantai - α dan - β dari insulin dan sebuah peptide penghubung (peptida-C). Pro-insulin bersama enzim pemecahnya, diangkut ke apparatus golgi dalam vesikel-vesikel kecil yang melepaskan sisterna dari retikulum endoplasma pada permukaan cis apparatus golgi. Selama pengangkutan melalui organel ini, ternyata molekul pro-insulin hanya sedikit dipengaruhi, karena kajian secara imunohistokimia yang membandingkan lokalisasi prekursor dan produknya yang menunjukkan bahwa sedikit atau tidak ada insulin di dalam kompleks golgi. Konversi pro-insulin menjadi insulin terjadi di dalam vesikel-vesikel kecil bersalut clathrin yang dilepaskan dari sisterna permukaan trans. Vesikel-vesikel ini mengandung insulin, peptida-C, dan enzim pemecah yang kemudian kehilangan selaput clathrinnya, memadatkan isinya dan menghasilkan granul sekresi yang akhirnya dibebaskan melalui eksositosis. Untuk alasan yang belum jelas, tidak seluruh insulin yang dihasilkan akan disekresikan. Sebagian granul sekresi melebur dengan lisosom primer dan didegradasi oleh enzim lisosomal. Proses yang disebut granulolisis atau krinofagi ini telah pula ditemukan di dalam sel- α pulau Langerhans dan di dalam mamotrof hipofisis anterior.

Sekresi insulin dirangsang oleh naiknya kadar glukosa darah setelah mengkonsumsi karbohidrat dalam jumlah besar. Insulin juga meningkat oleh hormon gastrointestinal tertentu yang dilepaskan selama proses pencernaan. Insulin dari peredaran darah berdifusi ke sel-sel di seluruh tubuh, terikat pada reseptor membran yang memudahkan glukosa memasuki sitoplasmanya. Jaringan yang paling banyak dipengaruhi adalah hati, otot, dan lemak. Di hati, glukosa disimpan sebagai glikogen dan dilepaskan untuk mempertahankan kadar gula darah diantara waktu makan. Pada otot aktif glukosa digunakan sebagai sumber energi, dan pada otot istirahat ia ditimbun sementara sebagai glikogen untuk dipakai kemudian. Pada sel lemak, ia dipakai dalam sintesis asam-asam lemak dan gliserol.

Reseptor insulin telah berhasil dimurnikan, diurut, dan diperlihatkan keberadaannya di dalam membran kebanyakan sel. Efek langsung insulin yang terikat pada reseptornya telah berhasil diungkapkan. Masuknya glukosa ke dalam sel tergantung ada tidaknya permease glukosa, sebuah protein pengangkut spesifik, di dalam membrane itu. Terikatnya glukosa dalam permease menginduksi perubahan dalam konfigurasinya, yang memungkinkan glukosa memasuki sitoplasma. Jumlah molekul permease pada membrane sel normalnya terbatas, namun ada vesikel-vesikel di dalam sitoplasma di dekatnya yang bermembran kaya permease. Terikatnya insulin pada reseptornya diduga menginduksi peleburan vesikel-ke-vesikel ini dengan cepat pada membran plasma, sehingga menaikkan kandungan permeasenya. Stimulasi insulin dari sel-sel lemak ternyata meningkatkan permease glukosa 10-kali lipat di dalam membrane selang beberapa menit. Pengurangan insulin agaknya diikuti terkumpulnya molekul-molekul permease dan pemasukannya ke membrane dari vesikel pinositetik.

Kedua hormon peptida lain dari pulau Langerhans juga terlibat dalam pengendalian glukosa darah. Glukagon, hormon yang dihasilkan oleh sel- α , dihasilkan sebagai respon turunnya kadar gula darah. Ia terutama bekerja pada sel-sel hati, meningkatkan degradasi glikogen untuk melepaskan glukosa ke dalam darah. Bila glikogen habis, glukagon juga sanggup meningkatkan gluconeogenesis oleh sel-sel hati.

Somatostatin, hormon yang dihasilkan oleh sel- δ adalah polipeptida kecil dari hanya 14 asam amino. Sekresinya dirangsang oleh peningkatan glukosa, asam amino, atau asam lemak darah post-prandial (sesudah makan). Efek local dalam pulau Langerhans adalah menghambat dan menurunkan kecepatan sekresi insulin maupun glucagon. Efek jauhnya adalah mengurangi mobilitas lambung, usus halus, dan kandung empedu. Efek sekresi umumnya untuk meperlambat masuknya nutrient dari makanan dan membuat produksi asimilasi tersedia untuk waktu yang lebih lama. Hormon ini tidak hanya dihasilkan oleh sel- δ dari pulau Langerhans, tetapi juga dari sel-sel dalam hipotalamus, dimana ia berfungsi sebagai inhibitor hormon pertumbuhan oleh somatotroph dari hipofisis anterior.

Sel PP yang sangat sedikit jumlahnya dalam pulau Langerhans, menghasilkan polipeptida pancreatic yang fungsinya belum begitu diketahui.

Kerusakan pankreas pada penderita DM

Diabetes adalah gangguan metabolisme karbohidrat, yang ditandai dengan ketidakmampuan tubuh untuk memproduksi insulin dalam jumlah yang cukup, atau merespons dengan tepat. Selain itu, sekresi glukagon yang tidak teratur oleh sel alfa merupakan ciri utama diabetes melitus tipe 1 dan tipe 2. Oleh karena itu, jaringan endokrin yang terdiri dari pulau-pulau Langerhans/Islet of Langerhans yang tersebar di seluruh jaringan pankreas, yang menghasilkan insulin dan glukagon ke dalam darah memainkan peran sentral dalam membuat dan mengeluarkan hormon ke dalam darah untuk mengontrol metabolisme energi dan penyimpanan seluruh tubuh. (Atkinson *et al.*, 2020)

Penyakit diabetes terjadi akibat defisiensi menahan produksi insulin. Tanpa insulin, glukosa tidak dapat memasuki sel di luar susunan saraf. Kelebihan glukosa di dalam darah (hiperglikemia) berakibat ekskresi urin sangat banyak dalam (poliuria), yang pada gilirannya mengakibatkan dehidrasi disertai rasa haus dan minum yang berlebihan (polidipsia). Sel-sel dari hipotalamus yang biasanya mengontrol nafsu makan diaktifkan, sehingga makannya berlebihan (polifagia) karena glukosa tidak dapat dipakai sebagai

sumber energi maka protein, lemak dan otot dimetabolisir, berakibat turunnya berat badan meski makan banyak. Naiknya metabolisme lemak menghasilkan keton plasma berlebihan dan di keluarkan dalam urin (ketonuria). Hilangnya Na bersama eksresi geram keton menurunkan kesanggupan buffer dari darah, yang menjadi sangat asam (asidosis). Jika tidak ditanggulangi dengan pemberian insulin dari luar, maka pasien diabetes dapat jatuh koma dan meninggal akibat asidosis metebolik dan dehidrasi.

Pemeriksaan pankreas pasien DM secara histologis mengungkapkan adanya hialinisasi atau fibrosis dari pulau Langerhans, disertai destruksi sebagian besar sel β -nya. Ditemukan juga pada beberapa pasien tumor pulau Langerhans yang berakibat hyperinsulinemia. Pasien demikian beresiko tinggi mengalami syok insulin. Pelepasan insulin secara berlebihan berakibat turunnya glukosa darah secara drastis. Susunan saraf pusat menjadi hiperaktif, disertai agitasi, tremor, berkeringat dan kejang yang sering berakhir dengan koma. Pemberian glukosa intravena pada waktunya dapat mencegah syok insulin bahkan membangunkan pasien koma.

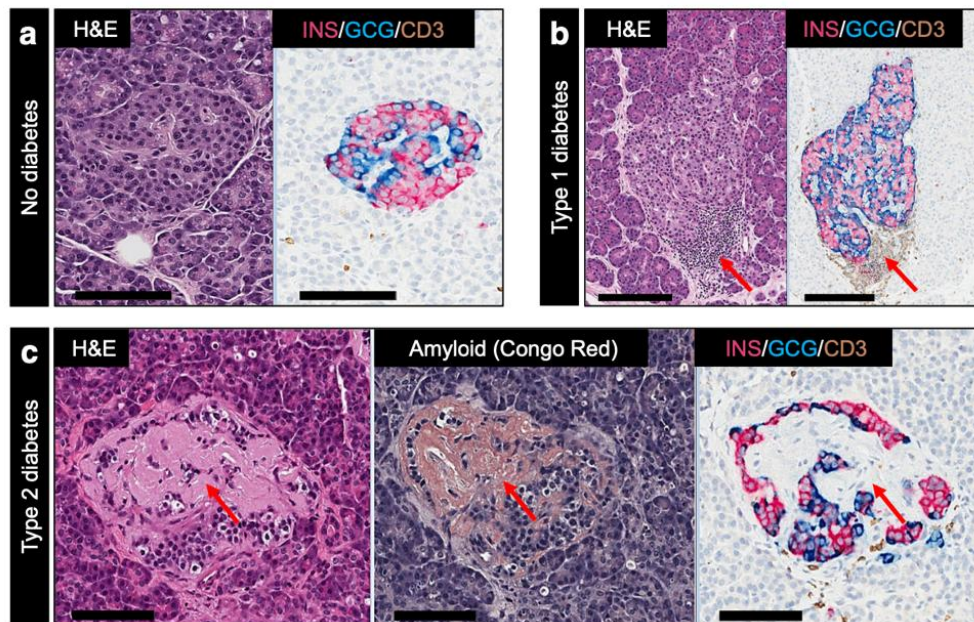
Tabel 2.2 Perbedaan Histopatologi Pankreas DM Tipe 1 dan DM Tipe 2 (Atkinson *et al.*, 2020)

Characteristic	Control	Type 1 diabetes		Type 2 diabetes	
		Short duration	Long duration	Short duration	Long duration
INS ⁺ islets (pseudoatrophic)	Extremely rare (<3/pancreas)	Present	Frequent	None	None
INS ⁺ islets	Normal INS:GCG:SST cell number proportions, 4:2:1	Patchy to absent	Reduced (up to 100%)	Normal	Reduced yet all islets have beta cells, even those with amyloid
INS ⁺ :GCG ⁺ cell ratio	>1	<1	<0.1	>1	~Reduced
Islet numbers	Normal	Normal to reduced	Reduced	Normal	Normal to reduced
Islet size	Wide range in islet size, including single cells in exocrine regions, such as ducts	Normal to smaller (secondary to loss of beta cells)	Smaller (secondary to loss of beta cells)	Wide range including hypertrophic islets	Wide range including hypertrophic islets
Insulitis	Absent	Present	Usually absent	Absent	Absent
Amyloid	Present in older individuals	Absent/rare	Absent/rare	Absent/sparse	Present

GCG, glucagon; INS, insulin; SST, somatostatin

Tabel di atas memperlihatkan bahwa sel-sel β yang menghasilkan insulin mengalami pengurangan pada diabetes tipe 1 akut dan pada diabetes tipe 1 kronis sel-sel β berkurang bahkan sampai 100%, sedangkan pada diabetes tipe 2 akut, sel-sel β masih dalam batas normal namun pada diabetes tipe 2 kronis sel-sel β

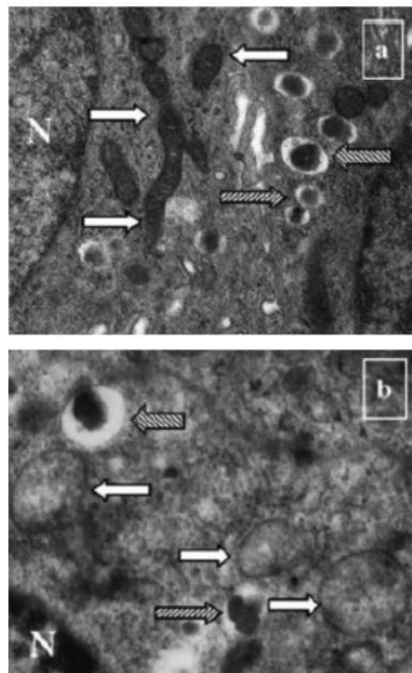
mulai mengalami pengurangan drastis meskipun beberapa pulau langerhans masih memiliki sel-sel β namun sudah mulai tergantikan dengan amiloid. Untuk rasio sel-sel β penghasil insulin terhadap sel-sel penghasil glukagon didapatkan pada diabetes tipe 1 akut mengalami pengurangan < 1 yang normalnya > 1 , pada diabetes tipe 1 kronis bahkan rasionya mencapai < 0.1 , sedangkan pada diabetes tipe 2 akut rasionya masih normal yaitu > 1 akan tetapi pada diabetes tipe 2 kronis akibat mulai berkurangnya sel-sel β maka rasionya sudah berkurang juga. Ukuran pulau langerhans pada diabetes tipe 1 akut normal namun dapat juga mulai mengalami pengecilan, pada diabetes tipe 1 kronis ukurannya sudah sangat kecil, sedangkan pada diabetes tipe 2 akut dan kronik ukuran pulau langerhans bervariasi bahkan ada yang mengalami hipertrofi. (Atkinson *et al.*, 2020)



Gambar 2.4 Pankreas Normal (A) : Menunjukkan distribusi sel beta dan alfa yang normal. Pankreas dengan DM-1 (B) : Nampak pulau insulinitik dengan infiltrasi CD3 (panah merah) di pankreas. Pankreas dengan DM-2 (C) : Islet dengan endapan amiloid (panah merah), ditunjukkan dengan pewarnaan H&E Congo Red pada pankreas seseorang dengan diabetes tipe 2. Pewarnaan INS, GCG dan CD3 di pulau Langerhans dari donor diabetes tipe 2 (Atkinson *et al.*, 2020)

Pada studi lainnya didapatkan bahwa perbedaan jumlah dan morfologi sel β pada pulau langerhans individu dengan diabetes terhadap individu yang tidak memiliki diabetes. Pada individu dengan diabetes maka sel β pada pulau

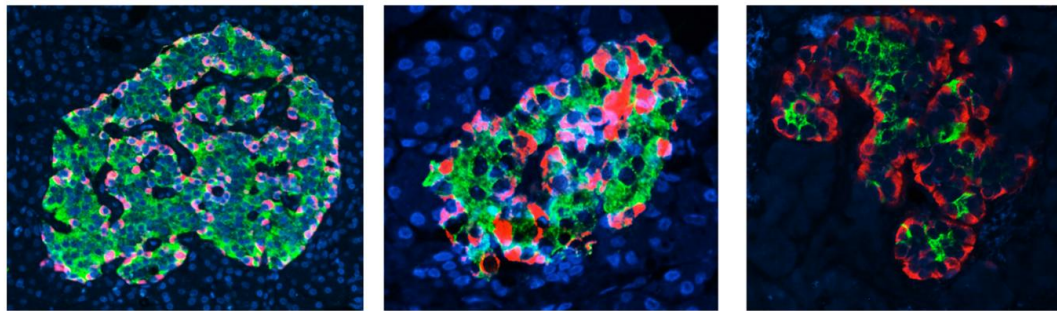
langerhansnya sudah menjadi lebih sedikit dan banyak mengalami kematian. Bahkan penampakan granula-granula yang berisikan insulin berkurang drastis. Mitokondria sel β pada tipe 2 diabetes terlihat berbentuk bulat dan dengan kerapatan elektron yang sudah berkurang seperti pada gambar (**Gambar 2.5**). Selain itu, apabila jumlah nukleotid adenine dihitung maka dapat disimpulkan bahwa sel β pankreas pada individu dengan diabetes tidak dapat meningkatkan bahkan menghasilkan ATP mereka sendiri, singkatnya yaitu terjadi kerusakan pada mitokondria sel β pankreas pada individu dengan diabetes mengakibatkan rusaknya mekanisme yang bekerja untuk melepaskan insulin melalui stimulasi glukosa dari tubuh (Marchetti *et al.*, 2020a)



Gambar 2.5 Menunjukkan mitokondria yang diambil menggunakan mikroskop elektron, pada gambar atas dengan panah putih menunjukkan mitokondria pada sel β normal dan gambar bawah menunjukkan mitokondria pada sel β individu dengan diabetes tipe 2; pada gambar ini menunjukkan kurangnya kepadatan elektron dan perubahan bentuk mitokondria dibandingkan dengan sel yang normal; panah abu-abu menunjukkan granul-granul insulin dan N menunjukkan inti. (Marchetti *et al.*, 2020a)

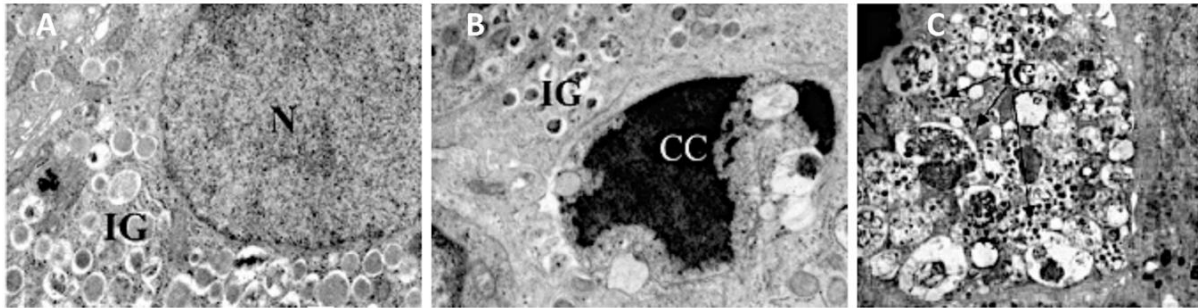
Sel β pankreas normal dapat dilihat pada gambar sebelah kiri (**Gambar 2.6**) di yang banyak mengandung granul-granul insulin dan beberapa glukagon, namun

pada gambar tengah jumlah insulin sudah mulai berkurang dan pada gambar kanan insulin sudah berkurang sangat drastis yang dikarenakan rusaknya sel-sel β pankreas yang bertanggung jawab dalam pembentukan insulin, hal ini tentunya akan sangat berdampak pada rusaknya metabolisme tubuh terhadap glukosa. Kerusakan-kerusakan ini dapat dipicu akibat faktor internal maupun eksternal sehingga destruksi pada sel β pankreas tidak terhindarkan pada penderita diabetes.



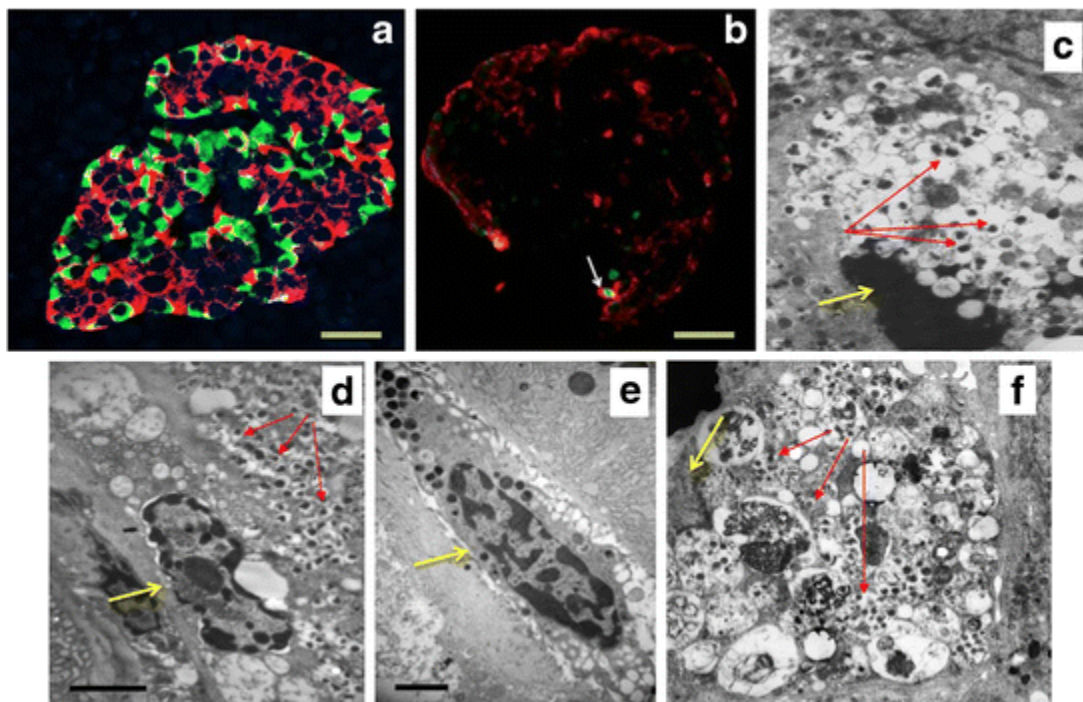
Gambar 2.6 Merepresentasikan gambaran mikroskop cahaya dari pulau langerhans pada pendonor pankreas normal (kiri), tengah merupakan pulau langerhans yang masih cukup normal, dan pulau langerhans yang sudah mengalami pengurangan drastis terhadap sel β dan granul-granul insulin dari pankreas pendonor dengan diabetes mellitus tipe 2. Insulin : warna hijau, Glukagon: warna merah. (Marchetti *et al.*, 2020a)

Apoptosis pada sel β pankreas kondensasi kromatin pada nukleus sel β langerhans dan berkurang drastisnya jumlah granul-granul yang berisikan insulin. Sel-sel yang sudah terprogram untuk mengalami apoptosis akan bermorfologi sebagai sel dengan bentuk yang sangat bulat dengan pembentukan bleb di sisinya dan nukleus yang sudah mengalami kondensasi kromatin, selain apoptosis pada gambar paling kanan di (**Gambar 2.7**) menunjukkan proses autofagi terhadap sel-sel β pankreas yang merupakan mekanisme penghancuran sel selain apoptosis. Jumlah pulau langerhans mencapai 30-50% lebih rendah pada individu dengan diabetes tipe 2 daripada individu kontrol dan volume pulau juga berkurang, yang akan menjadi lebih jelas bila coba memperhatikan jumlah amiloid, amiloid berasal dari *Islet Amyloid Polypeptide* (IAPP), protein yang diekspresikan bersama sel β pankreas dan juga disekresikan bersama dengan insulin oleh sel β . (Marchetti *et al.*, 2020a)



Gambar 2.7 Mikroskop elektron ini menunjukkan sel β pankreas normal (a), sel β pankreas yang mengalami apoptosis (b) yang ditandai dengan CC yaitu kondensasi kromatin, sel β pankreas yang mengalami mekanisme kematian autofagi (c) dimana sitoplasmanya mulai ditelan oleh vakuola-vakuola yang bertugas untuk autofagi; IG: granula insulin, N: nukleus. (Marchetti *et al.*, 2020a)

Pada studi lainnya yang juga menggunakan sel pankreas asli dari beberapa pendonor sehingga pada studi ini didapatkan perbandingan antara sel β pankreas normal dengan individu yang menderita diabetes. Pada studi ini didapatkan hasil yang sama dengan studi sebelumnya dimana sel-sel β pada langerhans diabetic banyak mengalami apoptosis, nekrosis maupun mekanisme autofagi. (Kusmartseva *et al.*, 2018)



Gambar 2.8 Didapatkan dari mikroskop elektron maupun cahaya. Gambar (a) menunjukkan langerhan normal dengan persebaran sel β yang banyak dan produksi insulin yang ditandai dengan warna merah dan glukagon dengan warna hijau. Pada gambar (b) didapatkan immunoflorosensi terhadap pulau langerhan diabetic dimana terdapat panah putih yang menunjukkan sel-sel yang sedang mengalami apoptosis, warna merah menunjukkan sel yang mengandung insulin dan warna hijau menunjukkan sel-sel yang mengalami apoptosis (pewarnaan tunel), pada gambar (c) didapatkan sel-sel β yang sudah mengalami apoptosis yang tervisualisasi menggunakan mikroskop elektron, panah kuning menunjukkan sel-sel β yang sudah mengalami apoptosis dengan inti sel yang sudah mengalami kondensasi kromatin, panah merah menunjukkan granul-granul insulin. Pada gambar (d, e) gambaran mikroskop elektron menunjukkan sel-sel imun yang menginfiltrasi ke pankreas. Pada gambar (d), panah kuning menunjukkan makrofag dan panah merah menunjukkan granul-granul insulin dalam sel beta yang berdekatan dengan makrofag. Dalam gambar (e) panah kuning menunjukkan sel mast. Gambar (f) menunjukkan sel β yang sedang mengalami autofagi dimana sel ditelan oleh lisosom, panah kuning menunjukkan nukleus yang mengalami apoptosis, panah merah menunjuk ke beberapa granul insulin yang tersisa. (Kusmartseva *et al.*, 2018)

Glukosa Transporter 2 (GLUT2)

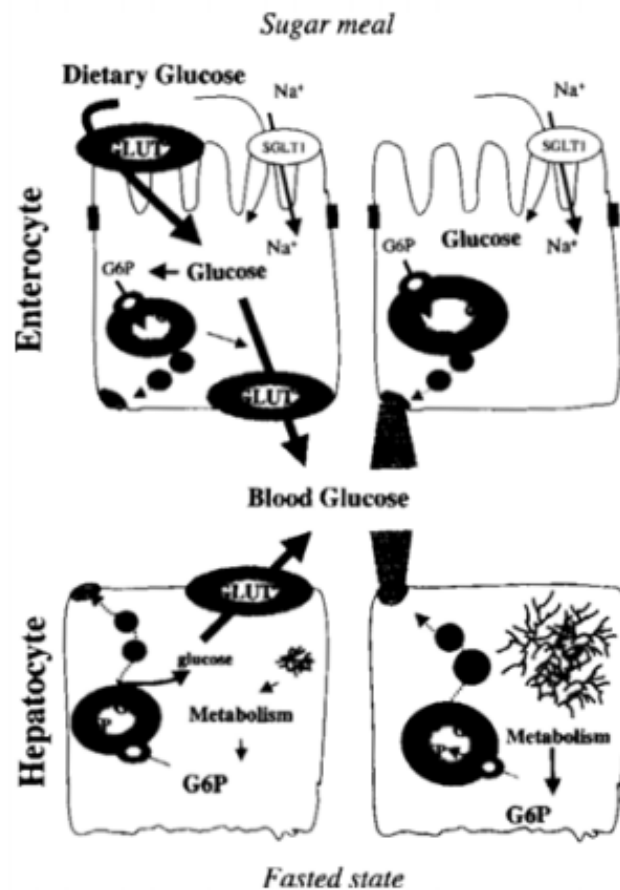
Metabolisme Glukosa

Glukosa dapat diperoleh dari hasil metabolisme karbohidrat, perubahan monosakarida galaktosa dan fruktosa di dalam hati dan dari pemecahan glikogen di dalam hati dan otot. Sesudah makan, karbohidrat akan dicerna di lambung lalu diabsorpsi dalam usus halus. Selanjutnya akan masuk ke dalam peredaran darah. Dari peredaran darah, sebagian besar akan dibawa ke hati melalui vena porta, dan sebagian kecil akan disimpan dalam otot. Di dalam hati, glukosa digunakan untuk memenuhi kebutuhan energi segera sel-sel hati dan sisanya disimpan dalam bentuk glikogen melalui jalur glikogenesis. Glikogen akan dilepaskan kembali jika dibutuhkan, dengan mengubahnya menjadi glukosa melalui jalur glikogenolisis yang selanjutnya siap digunakan sebagai sumber energi bagi sel.

Insulin meningkatkan penyerapan dan penggunaan glukosa sebagai bahan bakar, dan penyimpanannya sebagai glikogen serta triasilgliserol. Simpanan glikogen dalam hati bisa mencapai maksimum sekitar 200-300 g setelah makan makanan yang mengandung karbohidrat. Sewaktu simpanan glikogen mulai penuh, glukosa akan mulai diubah oleh hati menjadi triasilgliserol.(Guyton *et al.*, 2014)(Zhao and Keating, 2007)(Thorens, 2014b)(Thorens and Mueckler, 2010)

Kadar glukosa darah yang rendah (hipoglikemia) akan memicu pelepasan glukosa dari simpanan glikogen hati melalui jalur glikogenolisis, sintesis glukosa dari laktat,

gliserol, dan asam amino di hati melalui jalur glukoneogenesis. Selain itu juga melalui pelepasan asam lemak dari simpanan jaringan adiposa apabila pasokan glukosa tidak mencukupi. Sebaliknya, ada kondisi kadar glukosa darah yang tinggi (hiperglikemia), hati akan merespon dengan merubah glukosa menjadi glikogen dan triasilgliserol.(Thorens and Mueckler, 2010)(Thorens, 2014b)



Gambar 2.9 Penyerapan glukosa pada enterosit selama fase makan dan produksi glukosa oleh hepatosit pada fase puasa.(Brant, Martin and Gould, 1994)

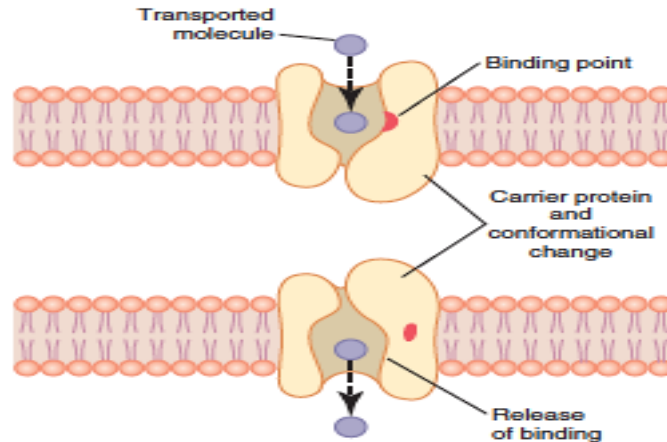
Keseimbangan antar jaringan pada penggunaan dan penyimpanan glukosa selama puasa dan makan terutama dilakukan melalui kerja hormon homeostasis metabolik yaitu insulin dan glukagon. Insulin berfungsi mengontrol kadar glukosa darah tetap berada dalam parameter normal. Ketika hiperglikemi, pankreas mensekresi insulin untuk memberikan sinyal pada sel untuk mengambil glukosa dari aliran darah. Berbanding terbalik dengan insulin, glukagon berfungsi menaikkan gula darah ketika terjadi hipoglikemi. Glukagon bekerja dengan meningkatkan glikogenolisis, yaitu proses

perubahan glikogen menjadi glukosa untuk ditransfer ke sel sebagai sumber energi. (Eisenberg *et al.*, 2005)(Manaf, 2014a)(Jiang and Zhang, 2003)

Difusi Terfasilitasi

Sebelum glukosa dapat dipakai oleh sel-sel jaringan tubuh, glukosa harus ditranspor melalui membran sel jaringan masuk kedalam sitoplasma sel. Akan tetapi, glukosa tidak dapat berdifusi melalui pori-pori membran sel dengan mudah sebab berat molekul maksimum partikel yang dapat berdifusi dengan mudah adalah sekitar 100, sedangkan glukosa mempunyai berat molekul 180. Namun glukosa dapat masuk dalam sel melalui membran dengan mekanisme difusi terfasilitasi. Difusi terfasilitasi adalah difusi yang diperantarai oleh pengangkut/transporter (*carrier-mediated diffusion*) berupa protein pengangkut yang spesifik, sehingga substansi tersebut dapat berdifusi melewati membran ke sisi yang lain. (Guyton *et al.*, 2014)

Protein pengangkut tersebut mempunyai pori-pori yang cukup besar dan terdapat reseptor pengikat di bagian dalamnya. Molekul yang akan diangkut memasuki pori-pori dan akan terikat dengan reseptor dan dalam waktu sepersekian detik terjadi perubahan kimiawi pada protein pengangkut, sehingga pori-pori terbuka ke sisi membran yang berlawanan. Karena daya ikat reseptor lemah, pergerakan termal molekul yang terikat akan menyebabkan molekul tersebut memisahkan diri dan dilepas pada sisi membrane yang berlawanan. Mekanisme ini memungkinkan molekul yang ditranspor dapat bergerak, yaitu berdifusi, bolak balik melalui membrane. Insulin diketahui mampu meningkatkan kecepatan difusi terfasilitasi untuk glukosa sebesar 10 sampai 20 kali lipat. (Murray, Robert K. Granner, Daryl K. Rodwell, 2009)(Guyton *et al.*, 2014)



Gambar 2.10 Struktur protein pengangkut dan mekanisme difusi terfasilitasi. (Guyton *et al.*, 2014)

Glukosa Transporter

GLUT (*Glucose Transporter*) merupakan protein yang berperan dalam proses metabolisme glukosa dan dapat ditemukan pada tubuh manusia dan hewan seperti tikus. GLUT merupakan protein pengangkut yang terdapat pada membran plasma sel yang diperlukan untuk mengangkut glukosa sehingga mampu melewati lapisan lipid bilayer menuju ke sitoplasma sel target. Selanjutnya, dengan bantuan GLUT glukosa akan didistribusikan ke dalam sel-sel pada jaringan melalui mekanisme difusi terfasilitasi, agar dapat digunakan sebagai sumber energi. (Guyton *et al.*, 2014) (Murray, Robert K. Granner, Daryl K. Rodwell, 2009). Terdapat beberapa jenis isoform GLUT yang terekspresi pada berbagai organ manusia. Setiap isoform dari GLUT tersebut memiliki peranan yang berbeda dalam metabolisme glukosa. Hal ini sesuai dengan pola dari ekspresi jaringan, sifat substrat, kinerja dan kondisi fisiologisnya. Beberapa GLUT tersebut diketahui dapat juga mengangkut monosakarida lain yang mempunyai struktur mirip dengan glukosa, diantaranya galaktosa dan fruktosa. (Zhao and Keating, 2007) (Thorens, 2014b) (Thorens and Mueckler, 2010)

Tabel 2.3 Isoform GLUT yang utama (Guyton *et al.*, 2014)

Lokasi Jaringan		Fungsi
Pengangkut dua-arah fasilitatif		
GLUT 1	Otak, ginjal, kolon, plasenta, eritrosit	Penyerapan glukosa
GLUT 2	Hati, sel beta pankreas, usus halus, ginjal	Penyerapan atau pembebasan glukosa secara cepat
GLUT 3	Otak, ginjal, plasenta	Penyerapan glukosa
GLUT 4	Otot jantung dan rangka, jaringan adipose	Penyerapan glukosa yang dirangsang oleh insulin
GLUT 5	Usus halus	Penyerapan glukosa
Pengangkut satu-arah dependen-natrium		
SGLT 1	Usus halus dan ginjal	Penyerapan aktif glukosa dengan melawan gradien konsentrasi

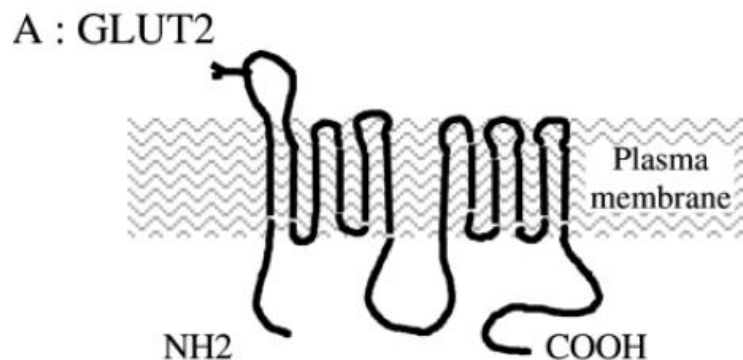
Ada 3 GLUT yang memiliki afinitas yang tinggi yaitu GLUT1, GLUT3, dan GLUT4, sedangkan GLUT2 dan GLUT5 memiliki afinitas yang rendah. Penelitian yang dilakukan oleh Coppleters, *et al* (2021) menunjukkan bahwa terdapat perbedaan ekspresi GLUT2 antara manusia dan tikus, dimana GLUT2 tidak terdeteksi pada Pulau Langerhans pankreas manusia. (Frank, Matthew G. annis, Watkins, 2019).

GLUT dengan afinitas yang tinggi dapat ditemukan pada hampir semua jaringan. Ekspresi GLUT akan lebih tinggi pada sel dengan tingkat aktivitas glikolisis yang tinggi pula. GLUT2 dapat ditemukan pada enterosit usus halus, hepatosit di hepar, epitel tubulus proksimal ginjal, dan sel β pankreas orang dewasa, sedangkan hanya sedikit terdapat pada fetus. GLUT2 biasanya berada di area membran basolateral, namun saat terjadi peningkatan konsentrasi glukosa di dalam tubuh, maka GLUT2 dapat ditemukan pada areal membran apikal sel-sel tersebut. Berdasarkan penelitian oleh Shorn, *et al* (2021) dengan menggunakan analisis immunoflorensi menunjukkan bahwa pada tikus, GLUT2 diekspresikan oleh membran plasma sel β pankreas (Schorn *et al.*, 2021).

Struktur dan Fungsi GLUT2

Pada manusia GLUT2 terletak di kromosom 3q26.2. dengan berat molekul 57,490 Da dan mengkode protein dengan panjang 524 asam amino (Ling Pan, Jianfei Shen, Hongyu Liu, et al, 2022). GLUT2 terdiri atas 12 domain transmembrane dan N dan C *terminal cytoplasmic domains*. Sebuah loop yang

besar antara domain transmembrane 6 dan 7 diperkirakan terletak di dalam sitoplasma (Gambar 2.11). Spesifisitas isoform GLUT ditentukan oleh domain intrasitoplasma yang tidak terkonservasi terkait sekuens asam aminonya. Sinyal transduksi dari protein reseptor transmembrane membutuhkan aktivasi dari domain intrasitoplasmiknya. Bila GLUT2 mentransmisikan suatu sinyal glukosa, salah satu domain intrasitoplasmiknya pasti merupakan salah satu bagian dari jalur persinyalan tersebut.(Guillemain *et al.*, 2000)(Duddela *et al.*, 2010)



Gambar 2.11 Gambaran skematis struktur GLUT2. (Guillemain *et al.*, 2000)

GLUT2 mempunyai sifat yang unik karena memiliki afinitas rendah terhadap glukosa namun memiliki kapasitas tinggi terhadap transportasi glukosa. Selain itu GLUT2 juga dapat mengangkut manosa, galaktosa dan fruktosa sebagai substrat dengan afinitas rendah. akan tetapi, GLUT2 memiliki afinitas tinggi terhadap glukosamin. Distribusi GLUT2 pada beberapa organ adalah sebagai berikut:

a. Usus halus

GLUT 2 terdapat pada basolateral membran epitel usus halus, tempat masuknya glukosa pada organisme. Aktivasi sensor glukosa ini menginduksi sinyal saraf yang merangsang sekresi insulin fase awal, dan meningkatkan absorpsi glukosa secara signifikan.

b. Hati

GLUT2 terdapat pada membrane plasma hepatosit. Disini GLUT2 diperlukan bagi keseimbangan glukosa di sitoplasma dan lingkungan ekstrasel dan memungkinkan regulasi yang tepat atas ekspresi gen yang sensitif glukosa selama masa transisi makan (meal) ke puasa. Fungsi lainnya adalah mengatur aliran glukosa dari dan ke sel, serta pada penyerapan dan pelepasan glukosa.

c. Pankreas

GLUT2 diekspresikan di sel beta pulau Langerhans pankreas. Ketika terjadi peningkatan konsentrasi gula darah maka akan merangsang sekresi insulin oleh sel beta pankreas, sedangkan pada hepatosit, glukosa akan menginduksi ekspresi gen pada jalur glikolitik dan lipogenik. Apabila tidak ada GLUT2 pada pankreas, maka akan mencegah glukosa menstimulasi sekresi insulin oleh sel beta dan mencegah regulasi ekspresi gen sensitif glukosa di hepatosit. Oleh karena itu, ekspresi GLUT2 pada pankreas adalah sebagai fasilitator pada pelepasan insulin.

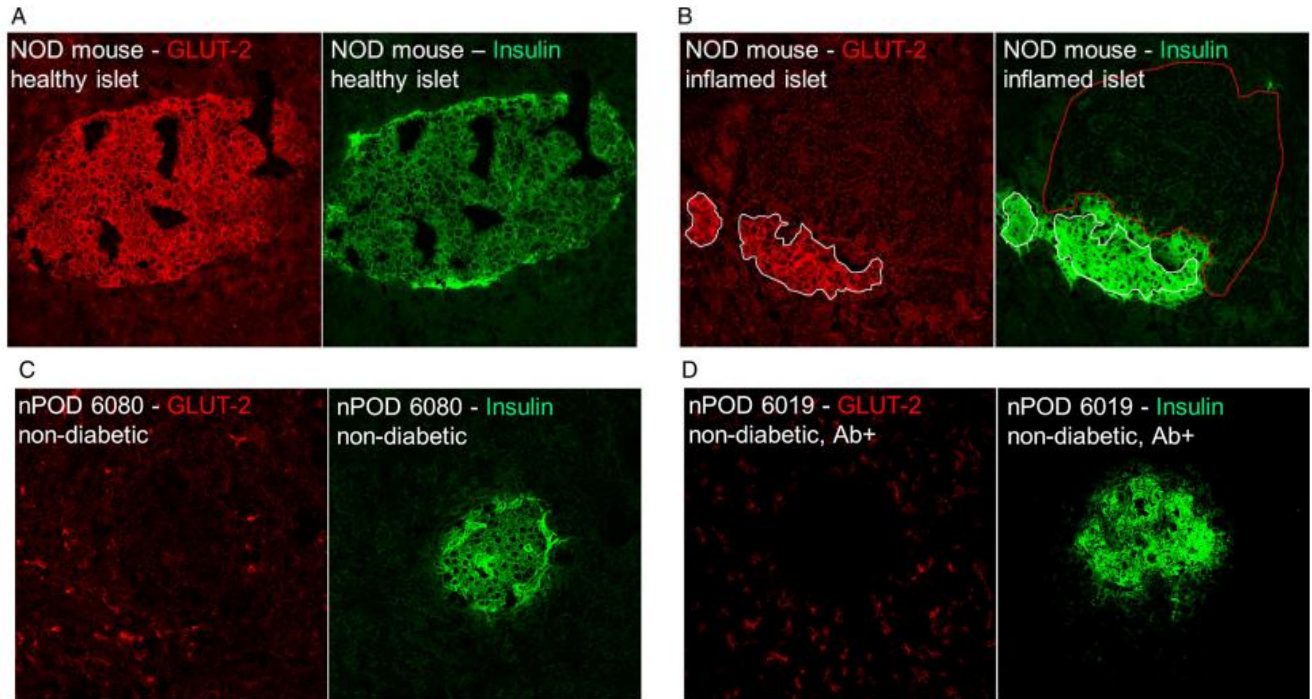
d. Ginjal

GLUT2 terdapat pada basolateral membrane epitel tubulus proksimal ginjal. GLUT2 berperan pada penyerapan glukosa melewati brush border membrane (BBM) selama proses makan. Dan level GLUT2 menurun selama puasa. (Zhao and Keating, 2007)(Thorens, 2014b)(Thorens and Mueckler, 2010)(Kim, Kim and Ahn, 1998)

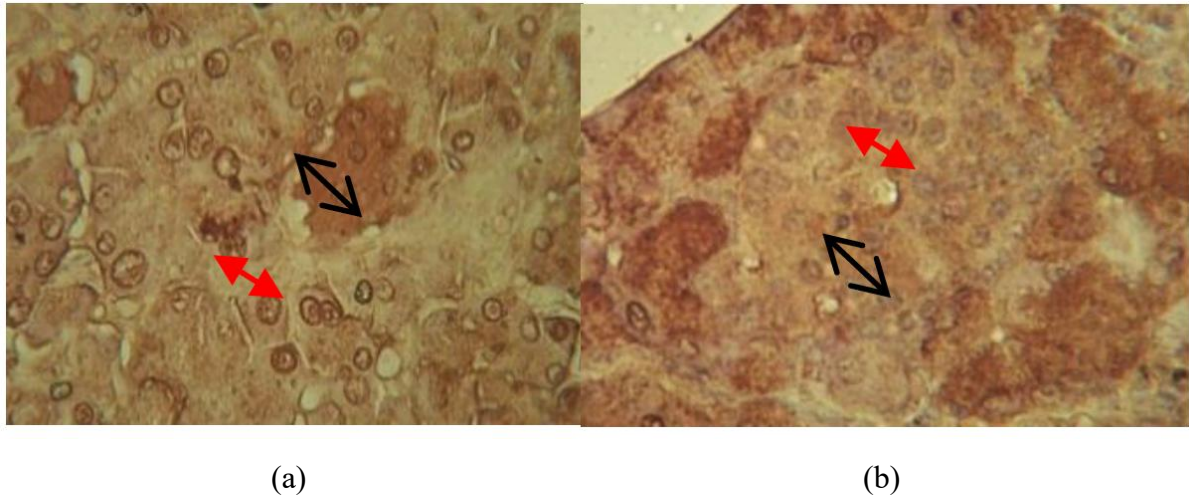
Ekspresi GLUT2 pada pankreas

Mekanisme kerja GLUT2 dalam proses metabolisme glukosa yaitu GLUT2 yang diekspresikan oleh sel β pankreas akan mengangkut glukosa yang melewati membran sel tersebut masuk ke dalam sel. Di dalam sel, glukosa akan mengalami proses metabolisme seperti glikolisis. Proses tersebut akan menghasilkan ATP yang digunakan sebagai energi dan untuk menutup kanal K pada membran sel sehingga terjadilah depolarisasi membran sel. Selain membantu “mengangkut” glukosa, GLUT2 juga dapat berperan dalam proses pengangkutan fruktosa. Peran GLUT2 sangat penting, hal ini didukung oleh adanya temuan berupa mutasi dari gen GLUT2 (SLC2A2) dapat menyebabkan terjadinya Fanconi-Bickel *syndrome*, yaitu kelainan langka metabolisme glukosa yang diwariskan secara autosomal resesif karena mutasi gen SLC2A2 dengan manifestasi berupa akumulasi glikogen di hati dan ginjal. (Sharari *et al.*, 2020)(Simmons, 2017).

Sel β pankreas akan memproduksi insulin yang kemudian insulin tersebut akan memberikan sinyal pada GLUT2 yang telah diekspresikan untuk mengangkut glukosa darah agar dimetabolisme di dalam sel. Kondisi ini akan menyebabkan terjadinya peningkatan ekspresi GLUT2 di pankreas sehingga glukosa di dalam darah akan menurun. Penurunan ekspresi GLUT2 dapat ditemukan pada sel β tikus yang mengalami diabetes (Wang, Gu and Chen, 2018).



Gambar 2.12 A : Tampak kondisi normal pulau Langerhans, ekspresi GLUT2 yang kuat, dan produksi insulin normal. B : Tampak inflamasi pada pulau Langerhans dengan tikus yang sama, penurunan produksi insulin, namun ekspresi GLUT2 yang persisten (garis putih) C dan D : GLUT2 tidak dapat dideteksi (Frank, Matthew G. annis, Watkins, 2019)



Gambar 2.13 (a) Ekspresi GLUT2 pada sel β tikus normal, (b) Ekspresi GLUT2 pada sel β tikus DM. Panah hitam ; GLUT2 ditandai dengan warna coklat, Panah merah ; adanya inti sel yang dikelilingi sitoplasma berisi GLUT2 di sel β pancreas. (Frank, Matthew G. annis, Watkins, 2019)

Malondialdehid

Malondialdehid (MDA) merupakan salah satu produk akhir peroksidasi lipid; senyawa ini terbentuk karena degradasi radikal bebas hidroksil terhadap asam lemak tak jenuh, yang nantinya akan diubah menjadi radikal bebas yang sangat reaktif. Selain itu, MDA dapat bereaksi dengan deoksiguanosin dan deoksiadenosin pada DNA membentuk substansi M1G yang bersifat mutagenic (Astuti *et al.*, 2023).

Stres oksidatif merupakan kondisi di mana terjadi ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan, dengan dominasi kadar oksidan. Oksidan adalah senyawa reaktif yang dapat memindahkan elektron dari molekul lain, sehingga menyebabkan terjadinya oksidasi pada molekul tersebut. Lipid dengan rantai karbon ganda dapat bereaksi dengan oksidan, yang dikenal sebagai proses peroksidasi lipid. Produk utama dari proses ini adalah lipid hidroperoksida, yang bersifat sangat tidak stabil dan mudah berubah menjadi malondialdehid (MDA), 4-hidroksi-2-nonenal (4-HNE), dan berbagai jenis aldehid lainnya (Anggraeni, Setyaningrum and Listiawan, 2017).

Peroksidasi lipid adalah proses di mana radikal bebas bereaksi dengan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) pada membran sel dan lipoprotein plasma.

Peningkatan produksi radikal bebas akan mempercepat terjadinya peroksidasi lipid. Proses ini dapat berlanjut secara terus-menerus, memicu efek toksik yang menyebabkan berbagai kerusakan pada jaringan tubuh. Banyak molekul lemak yang memiliki ikatan ganda rentan terhadap peroksidasi. Mekanisme yang memicu peroksidasi lipid sangat kompleks. Peningkatan peroksidasi lipid umumnya dimulai oleh spesies radikal bebas yang sangat reaktif dan dapat dievaluasi menggunakan berbagai metode, termasuk pengukuran produk primer atau sekunder yang dihasilkan dari peroksidasi tersebut (Mulianto, 2020).

Produk primer peroksidasi lipid mencakup conjugated dienes dan lipid hidroperoksida, sedangkan produk sekundernya meliputi malondialdehid (MDA), *thiobarbituric acid reactive substances* (TBARS), gaseous alkanes, serta kelompok prostaglandin F2-like product yang dikenal sebagai F2-isoprostan (Mulianto, 2020).

Malondialdehid dibentuk sebagai bahan dikarbonil ($C_3H_4O_2$) dengan berat molekul rendah (berat formula = 72,07), rantai pendek, dan bersifat volatil asam lemah ($pK_a = 4,46$), dihasilkan sebagai produk sampingan pembentukan eikosanoid enzimatis dan produk akhir degradasi oksidatif asam lemak bebas non-enzimatis (Mulianto, 2020).

MDA merupakan produk sekunder utama dalam peroksidasi lipid karena sifatnya yang lebih mutagenik dibanding aldehid lain. Awalnya, MDA digunakan pada tahun 1950 sebagai penanda kerusakan makanan. Saat ini, MDA lebih sering dimanfaatkan dalam penelitian biomedis sebagai penanda stres oksidatif, terutama pada kondisi klinis yang melibatkan proses peroksidasi lipid. Stabilitas kimiawi MDA yang lebih baik menjadikannya lebih sering digunakan dibandingkan 4-HNE sebagai penanda stres oksidatif (Anggraeni, Setyaningrum and Listiawan, 2017).

Sebuah penelitian mengungkapkan bahwa terdapat korelasi positif sedang antara kadar gula darah sementara dan kadar MDA pada pasien DM tipe 2, yang berarti bahwa peningkatan sementara kadar glukosa darah hampir selalu menyebabkan peningkatan peroksidasi lipid darah. Hal ini terjadi karena glukosa merupakan senyawa yang sangat reaktif (Astuti *et al.*, 2023).

Caspase-3

Caspase dapat secara selektif mengenali substratnya melalui rantai peptida yang spesifik berupa residu asam amino aspartat (Asp) pada posisi P1 (C-terminus). Selain itu, inhibitor selektif caspase-3 dilaporkan mampu menghidrolisis substrat caspase-3 dengan berikatan dengan kantung aktifnya, artinya, artinya inhibitor tersebut bersifat kompetitif terhadap substrat. Penelitian mengenai substrat dan inhibitor caspase memiliki peranan penting dalam pengembangan caspase sebagai target terapeutik (Maryam Hasymia Ishmatullah and Levita, 2021).

Peran caspase dalam apoptosis dapat dibagi menjadi caspase inisiator dan caspase efektor. Caspase-3 adalah caspase yang dominan di antara caspase efektor (-3, -6, dan -7). Caspase-9 menginduksi apoptosis melalui jalur intrinsik dan caspase-8 melalui jalur ekstrinsik. Kemudian keduanya mengaktivasi caspase efektor seperti caspase-3 (Maryam Hasymia Ishmatullah and Levita, 2021).

Aktivasi Caspase-3 dianggap sebagai langkah terakhir dalam rute apoptosis yang berbeda. Pada penelitian sebelumnya ditemukan peningkatan ekspresi Caspase-3 pada kelompok diabetes setelah dibandingkan dengan kelompok kontrol (Eljawadi *et al.*, 2012).

Apoptosis sel β merupakan peristiwa utama yang berkontribusi pada patogenesis diabetes mellitus. Selain berperan sebagai mekanisme utama dalam penghancuran sel β , apoptosis juga berkontribusi pada inisiasi diabetes mellitus utamanya DM tipe 1 melalui mekanisme presentasi silang antigen, yang mengarah pada aktivasi sel T spesifik sel β . Caspase-3 adalah caspase efektor utama yang terlibat dalam jalur apoptosis. Meskipun terdapat bukti yang mendukung pentingnya apoptosis sel β dalam patogenesis DM tipe 1, peran spesifik caspase-3 dalam proses ini belum sepenuhnya dipahami (Liadis *et al.*, 2005).

Selain itu, penelitian-penelitian tersebut mengindikasikan bahwa aktivasi Caspase-3 dapat berkontribusi pada tahap awal perkembangan DM tipe 2. Namun, sCaspase-3 yang bersirkulasi masih belum banyak diteliti, dan studi ini menjadi yang pertama melaporkan bahwa sCaspase-3 dapat memprediksi kejadian diabetes. Kadar sCaspase-3 tetap menjadi prediktor signifikan untuk diabetes setelah disesuaikan dengan faktor risiko umum DM tipe 2. Selain penemuan tersebut, kadar awal sCaspase-3 dalam

plasma didapatkan lebih tinggi pada pasien yang kemudian mengembangkan DM tipe 2 dibandingkan dengan kontrol. Meskipun peran prediktif sCaspase-3 belum pernah diteliti sebelumnya, dalam *Dallas Heart Study*, kadar sCaspase-3 dalam plasma juga ditemukan meningkat pada pasien diabetes. (Sun *et al.*, 2021)

Tikus Model DM

Model Aloksan atau Streptozotosin

Streptozotosin (STZ) dan aloksan merupakan zat kimia yang sering digunakan untuk menginduksi hewan coba menjadi DM. Goldner dan Gomori adalah peneliti yang pertama kali menggunakan aloksan untuk menginduksi DM pada hewan pada tahun 1943 (Goldner & Gomori, 1943). STZ atau 2-deoksi-2-(3-metil-nitrosourea)-1-D-glukopiranosida adalah senyawa yang alami terdapat pada bakteri *Streptomyces achromogenes* dan memiliki efek antibakteri spektrum luas. Berat molekul STZ adalah 265 g/mol dan strukturnya terdiri atas gugus nitrosourea dengan gugus metil terikat pada ujung yang satu dan molekul glukosa terikat pada ujung lainnya (Eleazu *et al.*, 2013). Awalnya STZ digunakan sebagai obat kemoterapi untuk mengobati kanker pankreas yang bermetastasis dan keganasan lainnya (Lenzen, 2008). Pada tahun 1963, Rakietyan dan temannya melaporkan bahwa STZ bersifat diabetogenik. Sejak saat itu, STZ digunakan sebagai salah satu obat untuk menginduksi DM pada hewan coba (Rakietyan *et al.*, 1963).

STZ dapat menginduksi DM pada tikus, mencit, hamster, monyet, kelinci, dan guinea pig. STZ bersifat sitotoksik terhadap sel β pancreas dan efeknya dapat terlihat 72 jam setelah pemberian STZ dan tergantung pada dosis pemberian. Efek toksik STZ diawali dengan ambilan STZ dalam sel melalui GLUT-2 yang terdapat di membrane plasma sel β , sel hepatosit dan sel tubulus ginjal. Hal ini dibuktikan dengan penelitian pada sel yang memproduksi insulin dan tidak mengekspresikan GLUT2 bersifat resisten terhadap induksi dengan STZ (Elsner *et al.*, 2000).

Efek toksiknya bersifat lebih selektif terhadap sel β pankreas karena berdasarkan struktur kimia STZ yang memiliki gugus glukosa sehingga mempermudah masuknya STZ ke sel β karena sel β pankreas lebih aktif mengambil glukosa dibanding sel lainnya. Sel lain yang mengekspresikan GLUT2

seperti hepatosit dan sel tubulus ginjal juga rentan terhadap induksi dengan STZ. Hal ini yang menjelaskan tentang efek nefrotoksik dan hepatotoksik STZ. STZ juga menyebabkan kerusakan jantung dan jaringan lemak dan meningkatkan stres oksidatif, inflamasi dan disfungsi endotel (Valentovic et al., 2006).

Kematian sel yang disebabkan oleh pemberian STZ adalah karena gugus metilnitrosourea STZ menyebabkan metilasi DNA, terutama pada posisi O6 guanin. Hal ini mencetuskan kerusakan DNA yang pada akhirnya menyebabkan nekrosis sel β pankreas melalui deplesi simpanan energi seluler. Selain itu, adanya usaha untuk memperbaiki DNA yang rusak melalui aktivasi poli ADP ribosa polimerase (PARP) akan semakin mengurangi NAD⁺ selular (Eleazu et al., 2013).

Kematian sel yang disebabkan oleh STZ melibatkan tiga jalur yaitu (Eleazu et al., 2013):

- a. Metilasi DNA melalui pembentukan ion *carbonium* (CH₃⁺) sehingga menyebabkan aktivasi enzim nuklear poli ADP-ribosa sintetase yang berperan pada mekanisme perbaikan sel
- b. Produksi nitrit oksida
- c. Pembentukan radikal bebas seperti hidrogen peroksida

Pemberian STZ menyebabkan peningkatan malondialdehid secara signifikan menurunkan aktivitas enzim antioksidan seperti katalase, glutathione peroksidase, dan superoksida dismutase. Selain itu, sel β pancreas tidak memiliki katalase dan glutathione peroksidase sehingga semakin rentan terhadap radikal bebas (Vergani et al., 2004). Mekanisme sitotoksitas STZ juga melibatkan jalur sinyal yang melibatkan NF- κ B. (Hunt et al., 1990; Matsuoka et al., 1997)

Streptozotosin diinjeksi intraperitoneal dengan dosis 35- 65 mg/kg BB pada tikus dan 100-200 mg/kg BB pada mencit. Sedangkan dosis aloksan yang digunakan adalah 40-200 mg/kg.BB tikus atau mencit (Islam&Loots, 2009). Terdapat beberapa tingkatan dosis streptozotosin yang digunakan seperti injeksi tunggal streptozotosin dosis tinggi (>65 mg/kg.BB), injeksi berulang dosis rendah (<35 mg/kg.BB) atau kombinasi streptozotosin dengan diet tinggi lemak. Injeksi

streptozotosin dosis tinggi (>60 mg/kg.BB) menyebabkan kerusakan sel pankreas secara masif sehingga lebih mengarah kepada model hewan DM tipe 1 dan streptozotosin dosis menengah (antara 40-55 mg/kg.BB) menyebabkan gangguan sekresi insulin parsial seperti DM tipe 2 dan dosis tunggal streptozotosin <35 mg/kg.BB pada tikus diet normal tidak menunjukkan gambaran hiperglikemia (Srinivasan et al., 2005).

Karakteristik model hewan dengan metode ini adalah peningkatan kadar glukosa darah puasa atau sewaktu, penurunan kadar insulin dan hiperglikemia. Resistensi insulin tidak terjadi pada model ini. Karena keterbatasan ini, model ini dianggap model yang tidak cocok untuk DM tipe 2 tetapi masih bisa digunakan untuk skrining obat-obat antihiperglikemia atau insulinotropik (Dorothy, 2012). (Jiska Cohen-Mansfield, Maha Dakheel-Ali, MD, Marcia S. Marx, PhD, Khin Thein, MD, and Natalie G. Regier and Waage et al., 2017)

Model induksi STZ atau aloksan juga dilakukan pada neonatus tikus. Model ini dikembangkan sejak pertengahan tahun 1970-an. STZ 25-90 mg/kg.BB diinjeksikan intraperitoneal pada tikus neonatus yang berusia 2 hari. Gambaran klinis DM mulai tampak pada minggu keempat dimana gula darah sewaktu tikus sedikit meningkat. Pada saat tikus berusia 8-12 minggu gula darah semakin meningkat dan gambaran klinis DM tipe 2 semakin jelas (Portha et al., 1974; Portha et al., 1979). Perbedaan gambaran klinis DM terjadi bila strain tikus yang digunakan berbeda. Optimasi dosis STZ sangat dibutuhkan Dosis aloksan yang digunakan adalah 200 mg/kg.BB (i.p) pada tikus *Sprague-Dawley* jantan yang berusia 2, 4 atau 6 hari. Dalam hal mempertahankan keadaan diabetik yang lebih stabil, pemberian aloksan pada neonatus lebih efektif dibanding pemberian streptozotosin (Kodama et al., 1993).

Karakteristik model hewan ini adalah hiperglikemia ringan-sedang, peningkatan HbA1C, glukosuria, peningkatan asupan makanan (polifagia). Sebuah penelitian menunjukkan bahwa model ini dapat mempertahankan keadaan diabetik dalam periode waktu yang lama (52 minggu) sehingga model ini dapat mempelajari patogenesis beberapa komplikasi DM. Kekurangan metode ini adalah, memerlukan waktu yang lama, sekurangnya 12 minggu, untuk

menginduksi DM sehingga model ini tidak cocok untuk skrining rutin obat antidiabetes (Husna *et al.*, 2019a)

Model Diet Tinggi Lemak-Streptozotosin

Pada mulanya, tikus diberikan diet tinggi lemak selama periode waktu tertentu dan ketika usia dewasa tikus diberikan streptozotosin. Model ini sangat mirip dengan untuk menggambarkan patogenesis DM pada manusia. Dasar pemikiran model ini adalah pemberian diet tinggi lemak akan menyebabkan resistensi insulin dan streptozotosin dosis rendah akan merusak sebagian sel β pankreas sehingga akan menghasilkan keadaan hiperglikemia yang stabil. Model ini akan memberikan manifestasi klinis defisiensi insulin dan resistensi insulin (Chen & Wang, 2005). (Teodhora, Yuliana and Adhiguna Toding, 2021)

Reed dkk menginduksi tikus Sprague-Dawley dengan memberikan diet tinggi lemak (40% kalori) selama 2 minggu lalu dilanjutkan dengan injeksi streptozotosin (50 mg/kg BB). Model tersebut menunjukkan resistensi insulin, hiperglikemia, penurunan kadar insulin plasma dan sensitif terhadap terapi metformin dan triglitazon (Reed *et al.*, 2000). Beberapa peneliti lain juga menunjukkan bahwa model ini cocok untuk menguji bahan atau obat untuk terapi DM. Zhang dkk memodifikasi jumlah diet (30% kalori) dan dosis streptozotosin (15 mg/kg BB) sehingga gangguan toleransi glukosa baru terjadi setelah 2 bulan kemudian dan hiperglikemia, hiperinsulinemia dan hiperlipidemia baru terjadi 2 bulan berikutnya (Zhang *et al.*, 2008). Srinivasan dkk, memberikan diet 58% kalori selama 2 minggu sebelum menginjeksi streptozotosin dengan dosis yang berbeda (25–55 mg/kg BB) dan tetap diberikan diet tinggi lemak *ad libitum*. Berdasarkan penelitian ini didapatkan bahwa streptozotosin 35 mg/kg BB menunjukkan hiperglikemia, hiperkolesterolemia, hipertrigliserida dan penurunan kadar insulin. Hal ini menunjukkan bahwa jumlah diet dan dosis streptozotosin dapat mempengaruhi manifestasi diabetik hewan coba (Dorothy, 2012).

Model ini juga sensitif dengan dua obat antidiabetes yang digunakan untuk terapi DM tipe 2 sehingga model ini sangat cocok untuk skrining obat antihiperglikemik baru. Tingkat keberhasilan induksi diabetes dengan metode ini

lebih tinggi dibanding model lainnya dan merupakan pendekatan terbaik untuk menginduksi DM tipe 2. (Husna *et al.*, 2019b)

Kurma Ajwa

Kandungan Nutrisi

Phoenix dactylifera atau Kurma Ajwa adalah tanaman kaya manfaat yang dibudidayakan di seluruh dunia terutama di wilayah Arab. Kurma Ajwa berbeda dengan varietas kurma lainnya karena kaya akan gula, serat makanan, mineral esensial, dan kandungan vitaminnya.

Profil fitokimia kurma Ajwa yang unik berpotensi menyembuhkan berbagai penyakit. Buah kurma merupakan sumber yang kaya akan vitamin, mineral, serat makanan, energi, dan gula yang mudah dicerna dan diserap yang secara instan mengisi dan merevitalisasi tubuh khususnya setelah kondisi puasa. Kandungan mineral dalam buah kurma antara lain potasium, fosfor, magnesium, dan kalsium. Klaim kesehatan yang beragam dilaporkan dimiliki oleh berbagai bagian pohon termasuk bagian buah yang dapat dimakan, biji, daun, spathe (struktur seperti amplop yang membungkus bunga kurma jantan dan betina), dan butiran serbuk sari. Fitokimia dan fitonutrien utama yang dilaporkan dalam kurma adalah senyawa fenolik, karotenoid, sterol, antosianin, dan lainnya. Dalam pengobatan tradisional, buah kurma digunakan untuk meningkatkan kekebalan dan mengobati gangguan saluran cerna, edema (Husna *et al.*, 2019)

Buah ini juga diberi julukan *fruit of paradise*, karena banyak mengandung flavonoid, mengandung antioksidan, antihiperlipidemik, antimikroba, anti inflamasi, *anti-mutagenic*, bahkan anti-tumor. Ekstrak dari kurma Ajwa dapat mengontrol kadar glukosa darah dan HbA1c. Manfaat dari kurma telah disebutkan pada Surah An-Nahl ayat 11 dan hadits Bukhari No. 5445 (Khalid *et al.*, 2017)

Manfaat dan efek terapeutik DM

Efek Anti-hiperglikemik

Kurma Ajwa berperan terhadap kontrol glikemia dan kadar insulin pasien diabetes. Kurma Ajwa dapat dikonsumsi setiap hari dan digunakan sebagai makanan diet

bagi penderita diabetes. Indeks glikemik yang tinggi akan mengakibatkan peningkatan pada kadar glukosa darah seseorang, sedangkan kurma Ajwa memiliki indeks glikemik yang sedang sehingga aman untuk dikonsumsi oleh pasien diabetes (Al-Okbi, 2022a). Penelitian yang dilakukan oleh Victor, AC (2017) menunjukkan bahwa terjadi penurunan kadar glukosa darah pada tikus diabetes setelah pemberian kurma Ajwa (Israr *et al.*, 2021a).

Fitokimia kurma ajwa memiliki kemampuan untuk mengontrol fungsi pankreas dengan meningkatkan produksi insulin dan mengurangi penyerapan glukosa di dinding usus. Hal ini dimungkinkan dengan adanya senyawa saponin, fenolik, steroid, dan flavonoid, dalam ekstrak kurma Ajwa. Senyawa fenolik mengurangi efek enzim *α -glucosidase*, *α -amylase*, dan *lipase* yang akan mengakibatkan terhambatnya pencernaan atau hidrolisis gula dan lipid yang mengarah pada terhambatnya absorpsi dan penurunan kadar glukosa darah dan mencegah terjadinya hiperglikemik pada pasien penderita diabetes. Selain itu, senyawa fenolik juga memodulasi sekresi insulin dalam tubuh manusia., Konsumsi kurma Ajwa juga dapat mengurangi terjadinya proliferasi pada sel-sel kanker di pankreas dan menghentikan kerusakan DNA sehingga insulin terus dapat diproduksi. Kandungan *flavonoid*, *tannin*, dan *saponin* pada kurma Ajwa dapat mempengaruhi peningkatan sekresi insulin dan kontrol glikemik serta membantu fungsi ginjal yang telah terganggu akibat diabetes (Khalid, Khalid and Khan, 2017; Israr *et al.*, 2021a)

Efek Anti-oksidan

Profil antioksidan yang kuat dari buah Ajwa dapat memainkan peran antidiabetes yang kuat dengan menangkal radikal bebas. Ekstrak kurma Ajwa cair dalam konsentrasi 100 g/L membawa penurunan kadar glukosa darah pada tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin. Selain itu, penggunaan ekstrak kurma Ajwa yang berkepanjangan dapat mengembalikan fungsi hati dan ginjal dan menyeimbangkan kondisi stres oksidatif pada tikus diabetes yang diinduksi streptozo-toksin (Khalid, Khalid and Khan, 2017)

Tabel 2.4 Analisis Fitokimia Kurma Ajwa (Karim *et al.*, no date)

Parameter	Kadar rata-rata
Total Flavonoid (mg/1g)	0.35

Total Polifenol (mg/1g)	2.77
Total Tanin (mg/1g)	6.819
Antioksidan IC 50	654.974 ppm

Antioksidan adalah bahan kimia yang bertugas menonaktifkan radikal bebas, sehingga mencegahnya menyebabkan kerusakan. Langkah penting dalam penanganan penyakit adalah dengan mencegah aktivitas radikal bebas. *Phoenix dactylifera* memiliki peran potensial untuk melindungi kerusakan sel yang disebabkan oleh stress oksidatif yang ditimbulkan oleh produksi radikal bebas dalam tubuh. Pada mulanya, dalam keadaan aerobik tubuh memproduksi radikal bebas sebagai hasil sampingan dari reaksi biokimia, dan utamanya sebagai pemberi sinyal untuk melakukan apoptosis (kematian sel yang terprogram) untuk menjaga keseimbangan suatu organisme. Apabila radikal bebas yang dihasilkan berlebihan dalam tubuh dapat merusak pengaturan dan aktivitas sel, serta dapat menimbulkan kerusakan DNA. Radikal bebas berlebih dapat dicegah dengan pemberian antioksidan, yang meliputi vitamin, *polifenol*, *bioflavonoid*, *karotenoid*, *superoksida dismutase*, *glutathione*, dan *glutathione reductase* yang memiliki kemampuan untuk menunda penuaan dan mencegah penyakit terkait usia melalui pengurangan oksidasi.

Aktivitas antioksidan senyawa fenolik merupakan hasil dari sifat redoksnya, yang dapat memainkan peran penting dalam menyerap dan menetralkan radikal bebas. Dilihat berdasarkan kandungan fenolik total pada berbagai jenis kurma cukup tinggi berkisar antara 10,47 sampai 22,11 mg/100 g. Secara rinci, varian kurma Ajwa Al Madinah memiliki kadar fenolik dan flavonoid tertinggi yaitu sebesar 22,11mg /100 g, diikuti oleh Nabt Saif sebesar 22 mg/100 g, sementara Khla Al Qassim memiliki kadar terendah yaitu 10,47 mg/100 g. Total kandungan flavonoid dari buah kurma berkisar antara 1,22 hingga 2,82 mg/100 g varietas Saffawy merupakan yang tertinggi. Sedangkan varietas Ajwa Al Madinah yang digunakan dalam penelitian ini merupakan varietas kurma dengan kandungan flavonoid tertinggi kedua (2,78 mg/100 g) dan varietas Al Qassim yang memiliki kandungan flavonoid terendah. Adapun hasil analisis fitokimia ekstrak kurma Ajwa yang

dilarutkan dengan Etanol menghasilkan kadar total flavonoid 35mg/100 g, total polifenol 277mg/100 g, total tanin 681,9 mg/100g dan kadar antioksidan IC50 654,974 ppm (Karim et al., no date).

Antioksidan akan menurunkan jumlah oksigen reaktif dan menghambat terbentuknya anion superoksida dan xantin oksidase. Penurunan stres oksidatif akan mengakibatkan meningkatnya aktivasi siklus Krebs dan konsumsi oksigen mitokondria sel. Hal ini akan menyebabkan nekrosis sel β pankreas menurun dan terjadi regenerasi sel yang kemudian mampu memproduksi insulin Kembali (Israr et al., 2021b).

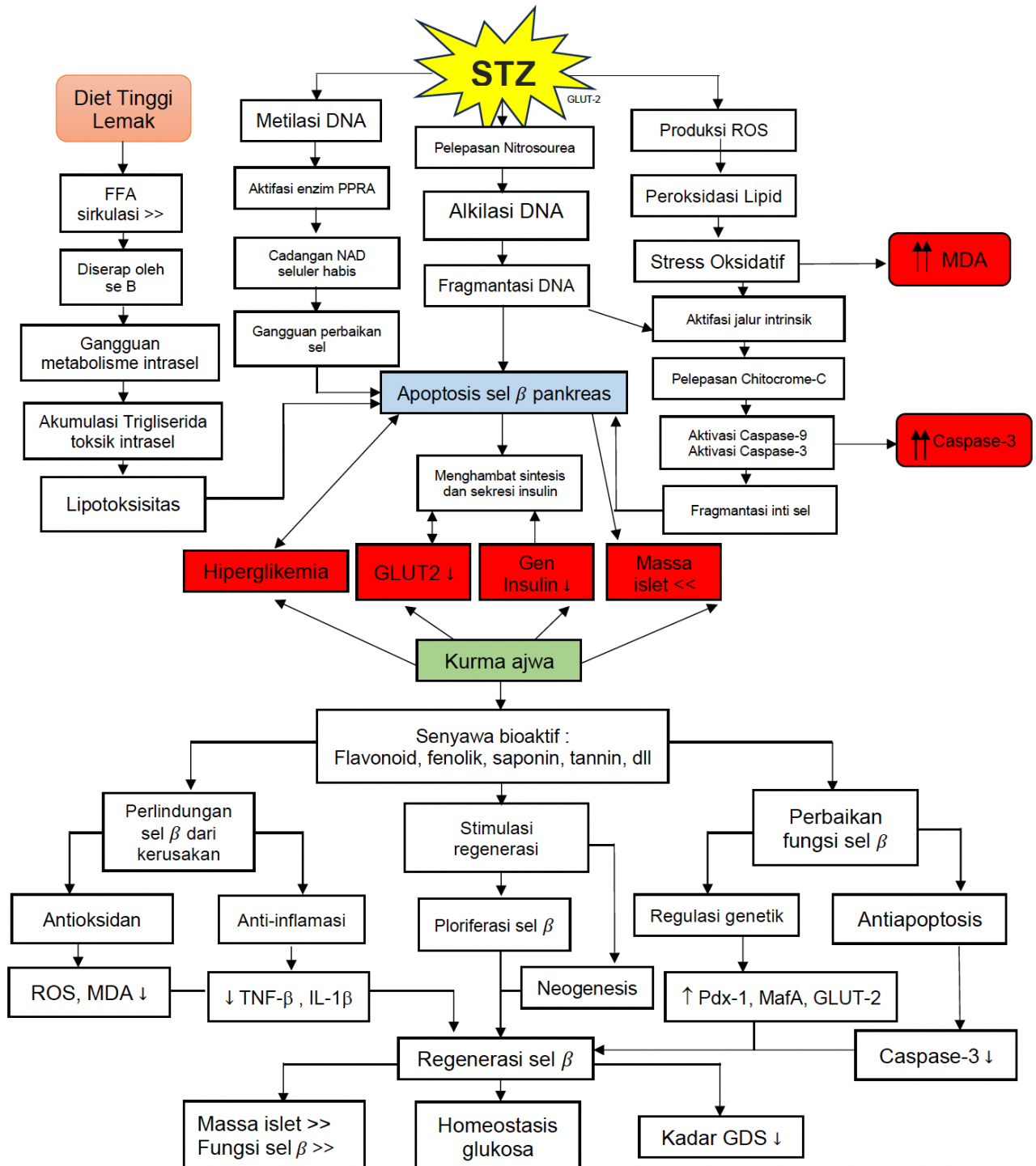
Tabel 2. 5 Kajian Pustaka

No.	Penulis	Tahun	Karakteristik sampel	Variabel yang diteliti	Hasil penelitian
1.	Hasan, dkk	2016	Tikus putih dibagi dalam 7 kelompok, kelompok kontrol dan kelompok induksi DM dengan STZ	Menilai efek antidiabetic (kadar glukosa darah) dan aktifitas antioksidan	Terdapat perbedaan signifikan pada penurunan kadar gula darah dan stress oksidatif antara tikus kontrol dan perlakuan
2.	Amalia Y	2022	Tikus control dan tikus DM (Meloxicam) diintervensi dengan ekstrak Kurma Ajwa	Histopatologi Hati	Ekstrak Kurma
3.	Hasan, dkk	2016	7 kelompok tikus, terdiri dari tikus control, tikus diinduksi DM	Antidiabetik, hipolipidemik, dan aktivitas anti-oksidan ekstrak biji	Ekstrak biji kurma pada dosis 10mL/hari/tikus mampu menurunkan kadar gula darah. Terdapat

			dengan STZ, diintervensi dengan ekstrak biji kurma	kurma pada tikus DM	perbedaan signifikan pada parameter stres oksidatif
4.	Karim, dkk	2022	15 ekor tikus jantan <i>Sprague dawley</i> dibagi dalam 5 kelompok. Tikus kontrol, tikus yang diinduksi diet tinggi lemak dan diintervensi dengan ekstrak kurma ajwa	Berat badan tikus	terjadi penurunan berat badan pada tikus <i>Sprague dawley</i> yang diberikan ekstrak kurma Ajwa.
5.	Mirghani H	2021	Sistemik literatur dari PubMed, Medline, EBSCO, Cochrane, dan Google Scholar	Jurnal terpublikasi dengan kata kunci "dates fruit and glycemic control", "dates fruit and blood glucose", "dates fruit and HbA1c"	Buah Kurma bermanfaat sebagai kontrol glikemik pada pasien dengan diabetes
6.	Theodora, dkk	2021	Tikus normal dan tikus yang diinduksi DM dengan STZ-NA	Kadar glukosa darah dan ekspresi GLUT-2 sel beta pancreas dan sel hepatosit	Terjadi peningkatan ekspresi GLUT-2 di sel hepatosit dan penurunan ekspresi GLUT-2 di sel β pankreas pada tikus DM yang diinduksi Streptozotisin 50 mg/kg BB-Nikotinamid 100 mg/kg BB melalui rute Intraperitoneal (STZ-NA). Induksi STZ-NA memicu kerusakan di sel β pankreas dan berpengaruh terhadap ekspresi protein GLUT-2. Kadar glukosa darah yang tinggi memberikan aktivitas jumlah GLUT-2 yang berbeda pada sel hepatosit akibat efek dari agen penginduksi.

7.	Suarsana, dkk	2010	Tikus Spraque Dawley dibagi 2 kelompok, control dan DM diinduksi dengan Aloksan	Profil glukosa darah dan ultrastruktur sel beta pankreas	Tikus yang diinduksi aloksan mengalami hiperglikemii disertai kerusakan sel beta, dan jumlahnya berkurang. Gambaran ultrastruktur pancreas tikus DM menunjukkan secretory granul insulin berkurang, tautan antar sel asinar lepas, membrane mitokondria bocor, dan inti sel beta mengalami kariopiknotis.
8.	Siham, dkk	2014	Tikus putih dibagi 5 kelompok, kelompok kontrol dan kelompok induksi DM dengan STZ, tikus DM yang ditreatment dengan caffein dosis bertingkat (10,50,100 mg/kg/day)	Menilai histopatologi jaringan pancreas dan ekspresi hormon insulin di sel beta pankreas	STZ menginduksi perubahan degenerative di sel B yang mengarah pada penurunan fungsi dan sekresi insulin. Pada kelompok STZ+cafein, terjadi penurunan kadar gula darah dan peningkatan jumlah sel B dan serum insulin

Kerangka Teori



Kerangka Konsep

