

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Diabetes Melitus

Diabetes melitus adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan ciri – ciri hiperglikemi yang disebabkan oleh kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua – duanya. Gejala khasnya adalah poliuri, polifagi, polidipsi, dan penurunan berat badan.<sup>1</sup>

Klasifikasi DM berdasarkan etiologinya menurut American Diabetes Association:<sup>5</sup>

1) DM tipe I atau *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM)

Adanya kerusakan sel  $\beta$  pancreas akibat autoimun yang umumnya menjurus kepada defisiensi insulin absolut

2) DM tipe II atau *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM)

Predominan disebabkan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif

3) DM gestational

4) Tipe spesifik lainnya:

- Defek genetik fungsi sel beta
- Defek genetik aksi insulin
- Penyakit eksokrin pankreas

Kriteria diagnosis DM berdasarkan WHO yaitu bila kadar glukosa plasma puasa  $\geq 126$  mg/dl atau 2 jam postprandial  $\geq 200$  mg/dl atau bila terjadi keduanya.<sup>12</sup>

Komplikasi DM dapat dibagi menjadi komplikasi metabolik akut dan komplikasi vaskular jangka panjang.<sup>5</sup> Komplikasi metabolik akut dapat berupa hipoglikemia, keto asidosis diabetika, koma lakto asidosis, dan koma hiperosmolar non ketotik. Komplikasi vaskular jangka panjang dibagi menjadi: mikroangiopati diabetika bila mengenai pembuluh darah kecil atau kapiler antara lain retinopati diabetika dan nefropati diabetika; dan makroangiopati diabetika bila mengenai pembuluh darah besar antara lain kardiomiopati diabetika.<sup>6</sup>

## **2.2 Kardiomiopati Diabetika**

Kardiomiopati diabetika adalah suatu keadaan miopati terkait diabetes yang terjadi independen dari atherosklerosis, penyakit arteri koroner, dan hipertensi dengan ciri utama kelainan fungsi diastolik jantung.<sup>7</sup> Kardiomiopati diabetika juga ditandai dengan dilatasi ventrikel, hipertrofi miosit, fibrosis interstitial dengan fungsi sistolik menurun atau tetap.<sup>13</sup>

Kardiomiopati diabetika terdiri dari dua bagian utama, yang pertama adalah jangka pendek, merupakan adaptasi fisiologis untuk perubahan metabolisme, sedangkan yang kedua merupakan perubahan degeneratif sehingga miokard memiliki kapasitas yang terbatas untuk perbaikan. Jadi, terapi selama tahapan awal dari diabetes berpotensi untuk menunda atau menghambat

perkembangan kerusakan ke arah yang lebih permanen. Namun, perlu dicatat bahwa terdapat banyak faktor seperti perawatan, karakteristik metabolisme, profil lemak, dan perbedaan individu lainnya yang dapat mempengaruhi proses pengembangan kardiomiopati diabetika. Tidak semua pasien DM dipengaruhi oleh faktor yang sama, hal tersebut yang mengakibatkan keanekaragaman manifestasi klinis dari kardiomiopati diabetika.<sup>13</sup>

Mekanisme patogenesis dari kardiomiopati diabetika merupakan multifaktorial yaitu<sup>7,14,15</sup>

#### 1) Gangguan metabolisme substrat

Glukosa dan lipid adalah substrat utama yang dipengaruhi oleh diabetes. Meningkatnya oksidasi asam lemak bersamaan dengan penurunan metabolisme glukosa dapat mempengaruhi miokard untuk sepenuhnya mengandalkan oksidasi asam lemak sebagai sumber energi. Peningkatan sirkulasi asam lemak selama DM menyebabkan aktivasi PPAR- $\alpha$  pada kardiomyosit. Penurunan ekspresi PPAR- $\alpha$  akan membatasi kapasitas oksidasi asam lemak pada jantung. Disosiasi glikolisis dan oksidasi piruvat menyebabkan akumulasi intermediat glikolitik, yang dapat mengaktifasi faktor transkripsi sensitisasi glukosa sebagai bagian dari proses adaptasi. Ketika ketersediaan asam lemak melebihi laju oksidasi asam lemak, akan terjadi akumulasi lemak intramiokardial. Di bawah kondisi dimana persediaan asam lemak menggantikan kapasitas oksidasi jantung, asam lemak dirubah menjadi lipid seperti trigliserida atau seramid, dengan hasil

akhir menjadi lipotoksisitas. Seramid sebagai intermediat lemak juga dapat meningkatkan apoptosis kardiomyosit. Lalu lipotoksisitas berperan dalam perkembangan disfungsi kontraktile pada jantung. Dengan penggunaan tikus transgenik, studi sebelumnya menunjukkan tingginya uptake dan penggunaan asam lemak mempengaruhi lipotoksisitas pada model binatang yang tidak mengalami gangguan metabolik sistemik. Ekspresi berlebih pada jantung secara signifikan meningkatkan pengiriman asam lemak ke media penyimpanan lipid berikutnya, lipotoksik kardiomyopati diabetika, dan disfungsi kontraktile. Lebih lanjut lagi, peningkatan penggunaan asam lemak dengan ekspresi berlebihan pada jantung, khususnya PPAR- $\alpha$  juga menyebabkan kardiomyopati diabetika dan disfungsi jantung. Sebaliknya, penurunan persediaan atau penggunaan asam lemak dapat mencegah perkembangan kardiomyopati diabetika pada binatang dengan obesitas dan diabetes.<sup>7,14,15</sup>

## 2) Disfungsi mitokondria

DM menyebabkan perubahan fungsi dan struktur mitokondria. Perubahan ini berperan pada disfungsi jantung karena dapat mereduksi produksi *adenosine triphosphate* (ATP), yang diduga menyebabkan penurunan cadangan fosfat energi tinggi miokard, sehingga mengganggu kontraktilitas miokard. Defek mitokondrial pada DM juga menurunkan uptake kalsium mitokondrial yang berhubungan dengan peningkatan transisi permeabilitas.<sup>7,14,15</sup>

### 3) Stress oksidatif

Respon mendasar terhadap stres biomekanik adalah hipertrofi ventrikel dan kardiomyosit. Stimulasi hipertrofi yang terus-menerus akan mengakibatkan maladaptif, stres oksidatif dan nitrosatif adalah mekanisme yang penting dalam proses ini. Kematian sel yang dimediasi *reactive oxygen species* (ROS) seperti *superoxide*, *peroxyl*, *hydroxyl radical* dapat meningkatkan remodeling jantung, yang memainkan peranan mendasar pada karakteristik morfologi dan abnormalitas fungsi yang berhubungan dengan kardiomiopati diabetika.<sup>7,14,15</sup>

### 4) Inflamasi

Sitokin-sitokin jantung yang distimulasi angiotensin II terlibat dalam perkembangan fibrosis jantung dan gagal jantung, antara lain interleukin – 1 (IL-1), dan *tissue growth factor* beta (TGF- $\beta$ ). Disregulasi matrix metalloproteinase (MMP) sebagai pendegradasi kolagen dan inhibitor jaringannya diduga dapat menjadi tanda yang menyatakan fibrosis miokardial pada DM. Sitokin-sitokin ini memiliki efek kardiodepresif, baik langsung maupun tidak langsung, termasuk memodulasi fungsi dan apoptosis sel otot jantung melalui jalur serin-treonin kinase intraselular.<sup>7,14,15</sup>

### 5) Gangguan homeostasis kalsium

Kalsium intraselular merupakan pengatur utama pada kontraktilitas jantung. Pada DM terjadi perubahan homeostasis kalsium dan ion lainnya.

Enzim yang mengkatalisasi glikolisis terletak dekat dengan reticulum sarkoplasma dan sarkolemma, dan ATP yang dihasilkan melalui glikolisis secara khusus digunakan oleh pengangkut ion seperti *sarcoplasmic reticulum Ca<sup>+</sup>-ATPase* (SERCA2a) dan *Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase*. Sehingga penghambatan glikolisis jantung akibat meningkatnya oksidasi asam lemak pada diabetes dapat merusak homeostasis intraseluler Ca<sup>2+</sup>, kerusakan tersebut menyebabkan perkembangan kardiomiopati diabetika. Homeostasis Ca<sup>2+</sup> yang berubah dapat juga dihasilkan dari mekanisme glikolisis-independen. Contoh, menurunnya ekspresi jantung dari SERCA2a atau Na<sup>+</sup>/Ca<sup>+</sup> telah diamati pada hewan percobaan dengan DM Tipe I dan Tipe 2. Walau mekanisme penurunan ekspresi gen ini tidak jelas, beberapa studi menyatakan bahwa akumulasi metabolisme glukosa dalam menguraikan influx glukosa dan oksidasi piruvat memainkan peran. Sebaliknya, penurunan metabolit glukosa dapat mencegah berkurangnya SERCA2a pada diabetes. Penurunan SERCA2a dan pompa Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> menghasilkan regulasi yang lemah akan kalsium yang berhubungan dengan kerusakan fungsi jantung. Perubahan struktural dan fungsional pada protein pengatur ion kalsium yang terjadi pada RS telah terbukti berhubungan erat dengan patogenesis gagal jantung.<sup>7,14,15</sup>

#### 6) Aktivasi sistem renin-angiotensin

Densitas reseptor angiotensin II dan ekspresi mRNANYa meningkat pada kardiomiopati diabetika. Aktivasi sistem renin-angiotensin selama DM telah terbukti berhubungan dengan peningkatan kerusakan oksidatif dan

apoptosis kardiomyosit dan sel endotel serta nekrosis pada kardiomyopati diabetika, sehingga meningkatkan fibrosis interstisial.<sup>7,14,15</sup>

#### 7) Pengurangan efisiensi jantung

Jika dibandingkan dengan glukosa, oksidasi asam lemak mengkonsumsi lebih banyak oksigen (2.58 banding 2.33 ATP/atom oksigen) sehingga timbul *wasting* oksigen. Efisiensi jantung, rasio kerja jantung pada konsumsi oksigen miokardial, berubah sesuai dengan jenis substrat. Jadi penggunaan asam lemak sebagai substrat mengurangi efisiensi jantung jika dibandingkan ketika glukosa menjadi satu – satunya substrat yang digunakan. Pengurangan efisiensi jantung juga diamati pada manusia dan binatang penelitian dengan obesitas atau DM. Pengurangan efisiensi jantung ini dan peningkatan permintaan oksigen menjadikan jantung mudah mengalami kerusakan akibat beban kerja atau iskemia. Studi sekarang juga melaporkan mengenai *wasting* oksigen untuk tujuan nonkontraktile pada jantung diabetes. Mekanisme *wasting* oksigen ini tidak diketahui secara jelas, dan *uncoupled proteins* (UCPs) diusulkan sebagai target potensialnya. Pada jantung dari tikus diabetes yang diinduksi oleh *streptozotocin*, peningkatan ekspresi gen atau tingkat protein UCP2 atau UCP3 telah dilaporkan. Studi lain menunjukkan tidak ada hubungan antara perubahan tingkat protein UCP jantung dan onset efisiensi jantung yang berkurang. Oleh sebab itu, studi lebih lanjut diperlukan untuk mengenali tujuan yang menyebabkan *wasting* oksigen di jantung pada binatang obesitas dan diabetes.<sup>7,14,15</sup>

Fibrosis jantung merupakan salah satu tanda dari kardiomiopati diabetika yang mekanisme patogenesisnya belum diketahui secara pasti. Akan tetapi, komponen penting dalam perubahan patologis adalah adanya penimbunan matrix ekstra seluler, terutama kolagen.<sup>16</sup>

Fibrosis jantung juga merupakan penyebab sekunder dari kelainan fungsi diastolik jantung akibat peningkatan *crosslinking* kolagen atau *advanced glycosylation end-products* (AGE).<sup>16</sup>

### 2.3 Streptozotocin

*Streptozotocin* adalah antibiotik nitrosourea, antineoplastik, dan agen diabetogenik yang sering digunakan untuk memproduksi model diabetes secara kimiawi pada berbagai hewan percobaan.<sup>17</sup>

Mekanisme dari cara *streptozotocin* menginduksikan diabetes adalah *streptozotocin* masuk ke dalam sel  $\beta$  pancreas yang mensekresi insulin melalui *glucose transporter-2*. *Streptozotocin* menimbulkan kerusakan DNA yang kemudian memicu nekrosis sel  $\beta$  pancreas. Mencit yang diberikan *Streptozotocin* akan mengalami hiperglikemi disertai tanda – tanda diabetes lainnya seperti polidipsi, polifagi, poliuri dan penurunan berat badan, sesuai dengan symptom klinis pasien diabetes.<sup>17</sup>

Beberapa penelitian melaporkan bahwa strain dan gender dari hewan percobaan juga ikut berpengaruh dalam model perkembangan diabetes dengan *streptozotocin*, dimana hewan coba jantan akan lebih sensitif kepada *streptozotocin* dibandingkan dengan betina.<sup>17</sup>

Dosis dan cara pemberian dari *streptozotocin* mempengaruhi tipe diabetes yang akan diinduksikan ke hewan percobaan. Injeksi *streptozotocin* dengan sekali dosis 180 mg/kg secara intraperitoneal dapat memproduksi diabetes tipe I pada mencit Swiss. Injeksi berulang *streptozotocin* dengan dosis 40 mg/kg secara intraperitoneal selama 5 hari berturut dapat memproduksi diabetes tipe II.<sup>18</sup>

Untuk mencit, kriteria diagnosis DM didasarkan kadar glukosa plasma puasa  $\geq 17$  mmol/L atau 306 mg/dl setelah pemberian *streptozotocin*.<sup>18</sup>

#### **2.4 Kunyit (*Curcuma domestica*)**

Kunyit (*Curcuma domestica*) merupakan tanaman yang digunakan untuk bumbu masakan, obat-obatan, dan bahan pewarna di India, Cina, dan Asia Tenggara yang memiliki bahan aktif *curcumin*. *Curcuma* mengandung protein (6,3%), minyak (13,1%), mineral (3,5%), karbohidrat (69,4%), dan lemak (5,1%). Minyak esensial (5,8%) yang didistilasi dari rimpangnya mengandung *aphellandrene* (1%), *sabinene* (0,6%), *cineol* (1%), *borneol* (0,5%), *zingiberene* (25%), dan *sesquiterpines* (53%). *Curcumin* (*diferuloylmethane*) (3–4%) menunjukkan warna kuning pada kunyit.<sup>19</sup>

*Curcumin* memiliki aktivitas biologis yang luas, seperti antiinflamasi, antidiabetes, antikarsinogenik, antioksidan, anti-koagulan, antibakteri, antihipertensi, dan antidislipidemia.<sup>10</sup> Penelitian membuktikan bahwa *curcumin* bersifat atoksik bahkan dalam dosis tinggi dimana pemberian *curcumin* pada manusia selama 3 bulan dengan 8000 mg per hari tidak menunjukkan efek samping.<sup>20</sup>

*Curcumin* sebagai antidiabetes menurunkan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi aloksan. *Curcumin* pada dosis rendah dapat mencegah terjadinya katarak yang disebabkan galaktosa dan menurunkan glikasi berat pada penderita diabetes melitus. Ekstrak kunyit juga dapat menekan peningkatan kadar glukosa darah pada Kk-Ay tikus dengan diabetes melitus tipe 2.<sup>21</sup>

Pemberian *curcumin* dengan dosis 100 mg/kg atau 200 mg/kg per hari selama 16 minggu mampu meringankan kardiomiopati diabetika pada tikus Wistar. Efek menguntungkan dari *curcumin* dalam mengatasi kardiomiopati diabetika dapat dijelaskan melalui enam cara. Pertama, *curcumin* menurunkan glukosa darah dan trigliserida yang meningkat pada diabetes melitus. Penelitian membuktikan dengan mengendalikan abnormalitas metabolik maka onset dari komplikasi kardiovaskuler dapat diperlambat.<sup>22</sup>

*Curcumin* mengurangi stress oksidatif dengan menghambat dan menetralkan ROS dan NOS (NO, *peroxynitrite*) karena memiliki kapasitas antioksidan yang 100 kali lebih kuat dibanding vitamin E atau vitamin C. *Curcumin* juga mensupresi akumulasi dari AGE dan ekspresi dari RAGE yang dapat menstimulasi *cascade* inflamasi.<sup>22</sup>

TGF- $\beta$  dan fibrogenesis dapat dihambat oleh *curcumin*. Inflamasi kardiak, yang dikarakterisasi dengan peningkatan level dari sitokin pro-inflamasi, juga dapat dihambat oleh *curcumin*. Terakhir, *curcumin* juga mengaktifkan *pro-survival signaling pathway* Akt/GSK3 $\beta$  yang berperan dalam mempromosikan kelangsungan hidup sel dengan menghambat *cascade* apoptosis.<sup>22</sup>

Penelitian lain juga membuktikan bahwa pemberian *curcumin* pada tikus Wistar dengan dosis 100 mg/kg selama 8 minggu mampu mencegah terjadinya kardiomiopati diabetika. Hal ini disebabkan karena adanya penghambatan PKC-MAPK *pathway* yang berperan dalam produksi ROS.<sup>23</sup>

Untuk mempermudah pemberiannya pada hewan percobaan, *curcumin* yang tidak larut dalam air dilarutkan ke dalam pelarut polar. Salah satu pelarut polar yang sering digunakan adalah *carboxymethyl cellulose* (CMC).<sup>24</sup>

## **2.5 Exercise Training**

Olahraga (*exercise training*) merupakan suatu aktivitas aerobik maupun anaerobik yang melibatkan sistem muskuloskeletal dan sistem kardiorespirasi. Aktivitas aerobik merupakan aktivitas yang bergantung pada ketersediaan oksigen untuk membantu proses pembakaran sumber energi, sehingga juga akan bergantung pada kerja optimal dari organ-organ tubuh seperti jantung, paru-paru, dan peredaran darah untuk dapat mengangkut oksigen agar proses pembakaran sumber energi dapat berjalan dengan sempurna. Sedangkan aktivitas anaerobik merupakan aktivitas yang tidak bergantung pada ketersediaan oksigen dan merupakan aktivitas dengan intensitas tinggi, dimana membutuhkan energi secara cepat dalam waktu yang singkat, tetapi tidak dapat dilakukan secara kontinu untuk durasi waktu yang lama.<sup>25</sup>

Olahraga melibatkan sistem muskuloskeletal dan sistem kardiorespirasi sehingga dapat meningkatkan kesehatan dan daya tahan jantung, paru-paru, peredaran darah, otot, dan sendi.<sup>26</sup>

Pada penyakit diabetes melitus, olahraga juga meringankan komplikasi yang timbul pada hewan dan manusia. Penelitian juga membuktikan bahwa hewan yang melakukan exercise training sebelum mengalami diabetes akibat induksi *streptozotocin* memperlihatkan perbaikan dalam fungsi kardiovaskular. Hal ini disebabkan karena olahraga dapat meringankan disfungsi otonom, meningkatkan ekspresi SERCA-2 yang berperan dalam keseimbangan ion  $Ca^{2+}$ , dan meningkatkan kapasitas fungsional jantung.<sup>11</sup>

Renang merupakan salah satu olahraga aerobik yang paling berdaya guna karena melibatkan hampir seluruh otot utama tubuh, dan sebagai hasilnya memberikan hasil keseluruhan yang lebih dibandingkan dengan banyak olahraga lain.<sup>25</sup> Renang juga merupakan salah satu modalitas dari *exercise training* yang sering digunakan pada hewan percobaan karena prosedurnya yang relatif mudah, tidak membutuhkan peralatan yang mahal, dan hewan coba tidak memerlukan *training* sebelumnya seperti pada modalitas yang lain karena hewan coba telah memiliki kemampuan berenang secara natural.<sup>28</sup>

Penelitian sebelumnya melakukan eksperimen pada mencit CD-1 yang mengalami DM akibat induksi *streptozotocin*. Mencit diberikan *exercise training* berupa renang setiap 5 hari/minggu selama 6 minggu dengan per harinya terdapat 2 sesi renang yang berdurasi 10 menit pada awal perlakuan dan meningkat 10

menit tiap hari sampai tercapai durasi maksimum yaitu 90 menit per sesi. Pada penelitian tersebut ditemukan *exercise training* berupa renang berhubungan dengan penurunan dari protein O-GlcNAcylation yang berperan dalam kondisi patologi pada jantung seperti kardiomiopati diabetika, hipertrofi patologis, dan iskemi.<sup>29</sup>