

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Diabetes Mellitus*

Diabetes mellitus adalah suatu kelompok berbagai macam kelainan yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa darah.¹⁴ Gejala khasnya adalah poliuri, polifagi, polidipsi, dan penurunan berat badan.

Klasifikasi DM berdasarkan etiologinya menurut American Diabetes Association:⁵

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

Adanya kerusakan sel β 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 ≥ 126 mg/dL atau 2 jam postprandial (PP) ≥ 200 mg/dL atau bila terjadi kedua-duanya.¹⁴

2.2 Kardiomiopati Diabetika

6

Kardiomiopati diabetika adalah perubahan berkaitan dengan diabetes pada struktur dan fungsi otot jantung yang tak berhubungan secara langsung dengan faktor-faktor seperti penyakit jantung koroner dan hipertensi.⁷ Patogenesis diabetik kardiomiopati bersifat

multifaktorial. Beberapa hipotesis telah diajukan, meliputi disfungsi otonom, gangguan metabolik, abnormalitas pada homeostasis zat besi, perubahan pada protein structural, dan fibrosis intersisial.^{15,16} Hiperglikemia yang berlangsung lama juga dapat meningkatkan glikasi pada protein intersisial seperti kolagen, yang berakibat pada kekakuan miokardium dan gangguan kontraktilitas.^{17,18,19} Mekanisme utama yang menghambat kontraktilitas pada *diabetes mellitus* adalah (1) homeostasis kalsium yang terganggu, (2) regulasi naik dari sistem renin-angiotensin, (3) peningkatan stress oksidatif, (4) metabolisme substrat yang terganggu, dan (5) disfungsi mitokondria⁷

2.2.1 Gangguan homeostasis kalsium

Telah lama diketahui bahwa homeostasis kalsium dan ion lain terganggu pada sel otot jantung *diabetes mellitus*.²⁰ Mekanisme di mana homeostasis kalsium terganggu akan mempengaruhi fungsi jantung pada diabetes meliputi penurunan aktivitas enzim ATPase,²¹ penurunan kemampuan retikulum sarkoplasmik (RS) untuk mengambil kalsium, dan penurunan aktivitas ion-ion lain seperti $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ dan ATPase Ca^{2+} pada sarkolema.^{22,23} Tentu saja keadaan ini, terutama pada DM tipe 1, menghasilkan suatu penekanan pada penyimpanan Ca^{2+} dan penurunan laju pelepasan serta pengambilan lagi Ca^{2+} ke dalam RS yang berpengaruh besar pada kontraktilitas otot jantung.⁷

2.2.2 Aktivasi sistem renin-angiotensin

Peran dari aktivasi sistem renin angiotensin pada perkembangan kardiomiopati diabetik telah lama diketahui.^{24,25} Kepadatan reseptor angiotensin II dan ekspresi mRNA diketahui meningkat pada jantung diabetes.²⁶⁻²⁸ Aktivasi dari sistem renin-angiotensin saat *diabetes mellitus* telah menunjukkan hubungan dengan peningkatan kerusakan oksidatif, apoptosis sel otot jantung serta sel endotel, dan nekrosis pada jantung diabetes, yang berkontribusi pada fibrosis intersisial.²⁹ Blokade pada sistem renin angiotensin pada tikus

dengan perlakuan *streptozotocin* secara parsial memperbaiki disfungsi jantung melalui pemulihan kemampuan regulasi kalsium sarkoplasmik.³⁰

2.2.3 Peningkatan stress oksidatif

Peningkatan produksi spesies oksigen reaktif (SOR) pada jantung penderita diabetes adalah faktor kontributif dalam perkembangan kardiomiopati diabetik.^{31,32} Kerusakan kumulatif atau disfungsi seluler akibat superoksida terjadi ketika terdapat ketidakseimbangan pada produksi SOR dengan jalur degradasi SOR. Peningkatan pembentukan SOR dan gangguan pertahanan antioksidan dapat berkontribusi pada jantung pasien diabetik. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ROS diproduksi secara berlebih pada diabetes baik tipe 1 maupun tipe 2.³³⁻³⁶

2.2.4 Perubahan metabolisme substrat

Metabolisme substrat dan energi pada otot jantung telah menjadi kontributor penting terhadap perkembangan kardiomiopati diabetik.^{37,38} DM ditandai dengan penurunan metabolisme glukosa dan laktat serta peningkatan metabolisme asam lemak.^{39,40} Di samping penggunaan asam lemak yang meningkat pada jantung diabetes, kemungkinan terjadi proses pengambilan asam lemak yang melebihi laju oksidasi pada jantung, yang berakibat akumulasi lemak pada otot jantung yang mendorong lipotoksisitas.⁴¹⁻⁴³ Zat jenis lipid intermediate seperti ceramide dapat memacu terjadinya apoptosis dan kemudian hipertrofi sel otot jantung, yang mana merupakan mekanisme lain yang berakibat pada disfungsi jantung.⁴⁴

2.2.5 Disfungsi mitokondria

Penelitian terbaru mengenai mitokondria telah memicu suatu pendapat penting mengenai peran disfungsi mitokondria pada patogenesis kardiomiopati diabetik.⁴⁵⁻⁴⁷

Diabetes mellitus mengakibatkan gangguan fungsi dan struktural pada mitokondria. Gangguan fungsi mitokondria telah dilaporkan hampir 25 tahun lalu saat Kuo *et al.*⁴⁸ mampu menunjukkan depresi napas tingkat 3 pada mitokondria jantung db/db. Penelitian ini kemudian diikuti oleh peneliti lain yang mampu membuktikan penurunan kapasitas oksidatif pada diabetes tipe 1.⁴⁹⁻⁵²

2.3 Streptozotocin

Streptozotocin (STZ) terdiri dari bagian sitotoksik, yakni 1-metil-1-nitrosurea (MNU) yang terikat pada posisi karbon glukosa ke 2, adalah antibiotik yang didapat dari kultur *Streptomyces achromogenes*.⁵³ Senyawa ini menghasilkan diabetes pada hewan uji melalui penghancuran sel beta pankreas⁵⁴ dan telah menunjukkan aktivitas antitumor terhadap karsinoma sel islet pankreas.⁵⁵ Diabetogenitas dari *streptozotocin* telah dikaitkan dengan penurunan cepat pada konsentrasi nukleotida piridin sel pankreas dan nekrosis sel beta.^{54,56} Nikotinamid, bukan asam nikotik, bekerja sebagai inhibitor spesifik untuk diabetes yang diinduksi oleh *streptozotocin* dengan mencegah reduksi dari NAD.⁵⁴

STZ menghambat sekresi insulin dan menyebabkan keadaan *diabetes mellitus* dengan ketergantungan insulin melalui kemampuannya dalam menginduksi nekrosis selektif dari sel beta pankreas. Kedua efek ini dapat disebabkan oleh potensi alkilasi dari *streptozotocin*. Tikus yang diberi perlakuan STZ akan mengalami tanda-tanda diabetes.⁵⁷

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.⁵⁸

2.4 Kunyit dan Curcumin

Curcumin adalah bahan aktif utama pada (*Curcuma domestica*), dan telah digunakan selama bertahun-tahun di India dan Asia Tenggara untuk berbagai tujuan. Pemberian *Curcumin* selama 9 bulan sebagai intervensi pada populasi prediabetes yang berkembang menjadi DM tipe 2 secara signifikan. Selain itu, perlakuan dengan *curcumin* tampak meningkatkan fungsi keseluruhan dari sel β , dengan efek samping yang rendah.⁵⁹

Curcumin juga diperkirakan memiliki potensi terapi yang besar dalam penanganan kardiomiopati diabetika, dan mungkin juga beberapa penyakit kardiovaskuler lain, dengan mencegah fibrosis, stress oksidatif, inflamasi, apoptosis, dan hipertrofi. Selain itu, jalur sinyal Akt/GSK-3 β dapat terlibat dalam memerantarai efek ini.

2.5 Exercise Training

Selama bertahun-tahun, olah raga telah dianggap sebagai salah satu modalitas terapi untuk diabetes di samping diet dan medikasi farmakologis. Walau demikian, bukti-bukti ilmiah belum banyak diterbitkan hingga kini.⁶¹ Pada awal dekade 1980, Stein dan kawan-kawan⁶² mengajukan agar *exercise training* (ExT) dimasukkan dalam regimen terapi DM tipe 1. Aktivitas fisik/ExT merupakan faktor protektif untuk penyakit kardiovaskuler dan remodelling patologis ventrikel kiri.⁷⁴ Peranan jalur sinyal Akt dipercaya merupakan faktor dalam menghambat efek inflamasi dan hipertrofi pada kardiomyosit.⁷⁵ Beberapa penelitian setelahnya secara konsisten menunjukkan bahwa ExT menurunkan insidensi morbiditas dan mortalitas kardiovaskuler pada diabetes.⁶³ Selain menurunkan tingkat katekolamin sirkulasi, ExT juga menurunkan angka Angiotensin II, aldosterone, vasopressin, neuropeptida Y, peptida natriuretik atrium, dan mediator proinflamasi.^{62,64,65,66}