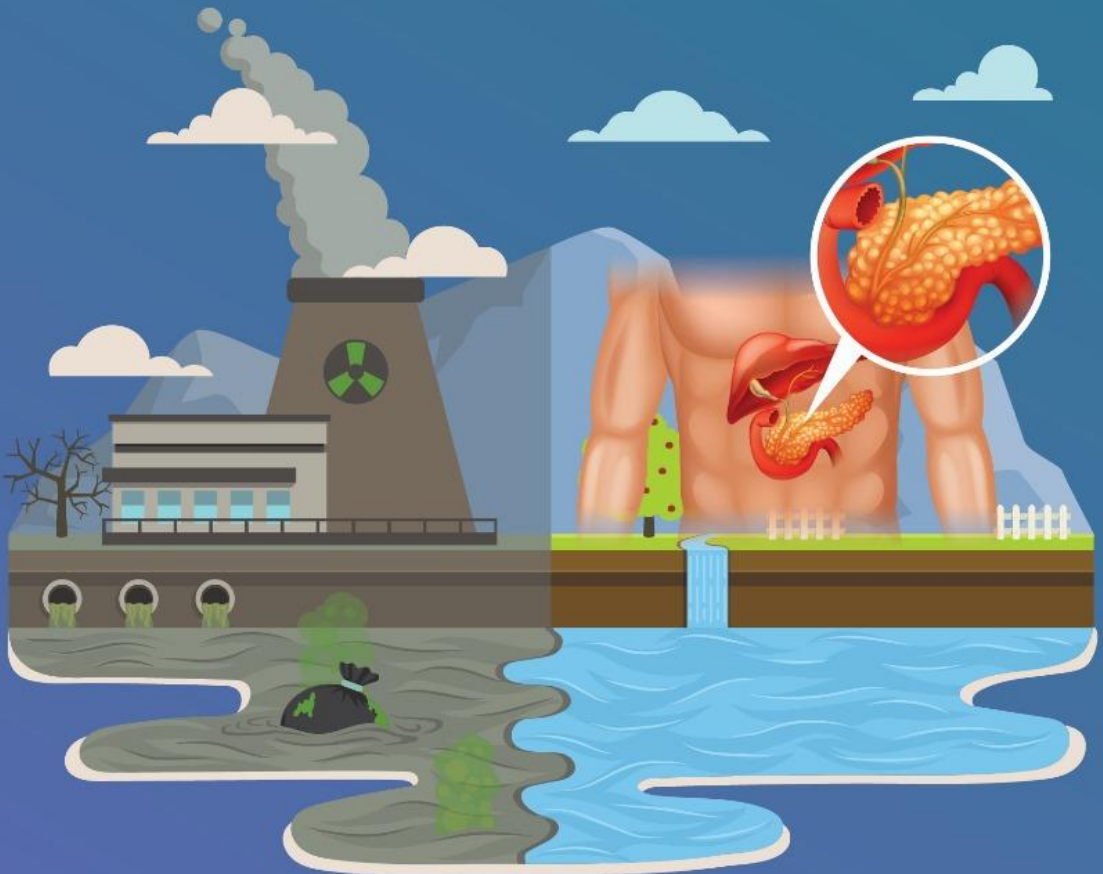


TOKSISITAS MERKURI PADA SEL BETA PANKREAS

Ida Yuliana | Triawanti | Muhammad Darwin Prenggono | Ika Kustiyah Oktavianti

Editor : Prof. Dr. Eko Suhartono, Drs., M.Si



TOKSISITAS MERKURI PADA SEL BETA PANKREAS

**DI SUSUN OLEH:
TIM PENYUSUN**

**UNIVERSITAS LAMBUNG MANGKURAT
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU
KESEHATAN**

**UNIVERSITAS LAMBUNG MANGKURAT
BANJARBARU**

2023



TOKSISITAS MERKURI PADA SEL BETA PANKREAS

DI SUSUN OLEH:

Ida Yuliana

Triawanti

Muhammad Darwin Prenggono

Ika Kustiyah Oktaviyanti



**TOKSISITAS MERKURI PADA SEL BETA
PANKREAS**

Penulis:

Ida Yuliana, Triawanti, Muhammad Darwin
Prenggono, Ika Kustiyah Oktaviyanti

Desain Cover:

Muhammad Ricky Perdana

Tata Letak:

Noorhanida Royani

Editor:

Nama 1

PENERBIT:

ULM Press, 2024

d/a Pusat Pengelolaan Jurnal dan Penerbitan ULM

Lantai 2 Gedung Perpustakaan Pusat ULM

Jl. Hasan Basri, Kayutangi, Banjarmasin 70123

Telp/Fax. 0511 - 3305195

ANGGOTA APPTI (004.035.1.03.2018)

Hak cipta dilindungi oleh Undang Undang

Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku tanpa izin
tertulis dari Penerbit, kecuali

untuk kutipan singkat demi penelitian ilmiah dan resensi

I - XIII + 99 hal, 15,5 × 23 cm

Cetakan Pertama. ... 2024

ISBN : ...

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah Subhanahu Wa ta'ala, Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat, rahmat, karunia, dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan Buku Referensi yang berjudul **“Toksistas Merkuri Pada Sel Beta Pankreas”**. Selanjutnya, terima kasih kepada seluruh pihak dan rekan yang telah berkontribusi dalam proses penyelesaian referensi ini.

Dengan disusunnya Buku Referensi ini, penulis berharap agar dapat memberikan manfaat pada pembacanya dalam memahami pentingnya pengetahuan dasar dalam perkembangan ilmu kedokteran klinis khususnya dalam mempelajari tentang diabetes melitus yang dapat terjadi akibat pajanan logam berat merkuri.

Penulis menyadari bahwa buku ini masih jauh dari kata sempurna. Maka dari itu, penulis mengharapkan adanya masukan membangun dari pembaca demi perbaikan kedepannya. Terima kasih.

Februari, 2024

Penulis

PRAKATA

Selamat datang dalam buku ini yang membahas tentang toksisitas merkuri pada sel beta pankreas. Buku ini didedikasikan untuk memberikan pemahaman mendalam mengenai dampak negatif merkuri terhadap sel beta pankreas, yang merupakan komponen penting dalam regulasi kadar gula darah dalam tubuh manusia.

Merkuri, sebagai logam berat, memiliki sifat toksik yang dapat menimbulkan berbagai masalah kesehatan. Salah satu aspek yang perlu mendapat perhatian khusus adalah dampaknya terhadap sel beta pankreas yang bertanggung jawab untuk produksi insulin. Insulin adalah hormon yang sangat penting dalam mengatur metabolisme gula dalam tubuh.

Buku ini akan membahas secara rinci mekanisme toksisitas merkuri pada sel beta pankreas, mulai dari paparan merkuri hingga dampaknya pada fungsi insulin. Kita akan menjelajahi berbagai penelitian ilmiah dan temuan terbaru yang mendukung pemahaman kita tentang peran merkuri dalam patogenesis penyakit terkait diabetes.

Semoga buku ini dapat memberikan wawasan yang bermanfaat bagi pembaca, terutama para peneliti, tenaga medis, dan masyarakat umum yang peduli terhadap kesehatan. Pemahaman lebih lanjut tentang toksisitas merkuri pada sel beta pankreas diharapkan dapat menjadi dasar untuk upaya pencegahan,

diagnosis, dan pengelolaan kondisi kesehatan yang terkait.

Terima kasih kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penyusunan buku ini, termasuk para peneliti, penulis, dan penerbit. Semoga buku ini dapat menjadi sumber referensi yang bermanfaat dan meningkatkan kesadaran akan pentingnya melindungi sel beta pankreas dari efek merkuri yang potensial merugikan.

Februari, 2024

Penulis

PENGANTAR EDITOR

Buku ini mengupas secara mendalam fenomena yang menantang, yaitu "Toksistas Merkuri pada Sel Beta Pankreas". Merkuri merupakan logam berat yang tersebar luas dalam lingkungan, telah menjadi fokus perhatian ilmiah karena potensinya dalam mempengaruhi kesehatan manusia. Di antara berbagai dampak yang mungkin timbul, perhatian khusus diberikan pada pengaruhnya terhadap sel beta pankreas.

Sel beta pankreas memiliki peran penting dalam produksi insulin, hormon yang mengatur kadar gula darah. Gangguan pada sel-sel ini dapat menyebabkan gangguan serius pada metabolisme glukosa, yang pada gilirannya dapat memicu perkembangan diabetes dan komplikasi lainnya. Oleh karena itu, pemahaman yang mendalam tentang mekanisme merkuri dalam mempengaruhi keseimbangan dan fungsi sel beta pankreas sangatlah penting.

Buku ini merupakan kolaborasi para ahli dalam bidang toksikologi, endokrinologi, dan biokimia yang telah berupaya mengurai kompleksitas interaksi antara merkuri dan sel beta pankreas. Dengan menggali bukti ilmiah terbaru dan menyajikannya dengan cara yang jelas dan sistematis, kami berharap buku ini dapat

menjadi sumber pengetahuan yang berharga bagi para peneliti, praktisi medis, dan semua yang tertarik dalam memahami dampak toksisitas merkuri pada kesehatan pankreas. Semoga buku ini menjadi landasan untuk penyelidikan lebih lanjut dan membantu mewujudkan upaya pencegahan serta penanganan yang lebih efektif terhadap dampak negatif merkuri pada sel beta pankreas.

Februari, 2024

Editor

SINOPSIS

Pencemaran lingkungan merupakan salah satu tantangan utama dalam masyarakat manusia modern. Pencemaran lingkungan dan pencemaran oleh logam berat merupakan ancaman bagi lingkungan dan menjadi perhatian serius. Diabetes melitus merupakan penyakit endokrin metabolik yang ditandai kadar glukosa plasma di atas normal. Data global menunjukkan terjadi peningkatan prevalensi diabetes melitus setiap tahunnya disebabkan oleh faktor genetik, kebiasaan makan dan gaya hidup. Penyakit ini dimanifestasikan pada jalur transduksi sinyal yang berbeda-beda yang berpengaruh pada sekresi insulin dan resistensi insulin. Penelitian terbaru menunjukkan diabetes melitus dapat disebabkan oleh polutan lingkungan logam berat seperti merkuri.

Berdasarkan sifat kimia dan fisik urutan toksisitas logam dari yang paling toksik terhadap manusia adalah merkuri menempati urutan pertama disusul oleh logam berat lainnya. Merkuri merupakan logam yang dapat berperan dalam kejadian diabetes melitus yang dapat memicu stres oksidatif dan inflamasi pada sel beta pankreas. Merkuri menargetkan kerjanya pada β -sel pankreas dan menyebabkan disfungsi, apoptosis dan nekrosis dengan beberapa mekanisme seperti aktivasi jalur sinyal fosfatidilinositol

3-kinase (PI3K) Akt, dan produksi spesies oksigen reaktif (ROS), peradangan akut dan kronik

Buku ini membedah lebih dalam dan mengajak pembacanya untuk memahami bagaimana merkuri dapat mempengaruhi kerja sel beta pankreas yang akan berdampak pada hiperglikemik sebagai dasar patofisiologi dasar diabetes melitus dari sudut pandang biomolekuler. Buku ini akan mengajak pembaca untuk memahami mekanisme merkuri sebagai logam berat membuat perubahan di tingkat selular beserta faktor-faktor yang berperan didalamnya. Mengetahui mekanisme merkuri sebagai pemicu keadaan stres oksidatif pada sel beta pankreas.

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iv
PRAKATA	v
PENGANTAR EDITOR	vii
SINOPSIS	ix
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
BAB I	1
BAB II	5
BAB III	10
3.1. Anatomi dan Histologi Sel Beta Pankreas	10
3.2. Fisiologis Sel Beta	16
3.3. Mekanisme Disfungsi Sel Beta Pankreas	20
BAB IV	22
4.1. Pendahuluan	22
4.2. Patofisiologi Diabetes Mellitus Tipe Akibat Paparasi Logam Berat	31
BAB V	35
5.1. Pendahuluan	35
5.2. Peranan Transduksi Sinyal p38MAPK dan JNK pada Stres Oksidatif.....	39
5.3. Transduksi Sinyal oleh p28MAPK.....	40
5.4. Transduksi Sinyal oleh JNK	42
5.5. Penanda Biologis Kerusakan Jaringan oleh Stres Oksidatif (GPx dan MDA)	46
BAB VI	50

BAB VII.....	56
BAB VIII	66
DAFTAR PUSTAKA	70
DAFTAR SINGKATAN	92
PROFIL PENULIS	94

DAFTAR GAMBAR

Gambar 3. 1	Anatomi dan Histologi Pankreas.....	12
Gambar 3. 2	Pankreas tikus dewasa sediaan segar	13
Gambar 3. 3	Jalur sinyal yang terlibat dalam eksositosis insulin di sel β pankreas.....	19
Gambar 4. 1	Mekanisme toksisitas logam berat dan penyakit akibat toksisitas logam berat.....	30
Gambar 6. 1	Neutrofil dan makrofag mengatur respons inflamasi.....	52

BAB I

PENDAHULUAN

Pencemaran lingkungan merupakan salah satu tantangan utama dalam masyarakat manusia modern. Pencemaran lingkungan dan pencemaran oleh logam berat merupakan ancaman bagi lingkungan dan menjadi perhatian serius. Industrialisasi dan urbanisasi yang cepat telah menyebabkan pencemaran lingkungan oleh logam berat, dan laju mobilisasi dan transportasi mereka di lingkungan telah sangat meningkat sejak 1940-an. Sumber alami mereka di lingkungan termasuk pelapukan batuan yang mengandung logam dan letusan gunung berapi, sementara sumber antropogenik utama termasuk emisi industri, pertambangan, peleburan, dan kegiatan pertanian seperti aplikasi pestisida dan pupuk fosfat. Pembakaran bahan bakar fosil juga berkontribusi terhadap pelepasan logam berat seperti merkuri (Hg) ke lingkungan. Logam berat bersifat persistent di lingkungan, mencemari rantai makanan, dan menyebabkan masalah kesehatan yang berbeda karena toksisitasnya.

Paparan logam berat di lingkungan merupakan ancaman nyata bagi organisme hidup. Konsentrasi logam di atas tingkat ambang batas mempengaruhi

keseimbangan mikrobiologis tanah dan dapat mengurangi kesuburannya. Bioakumulasi logam berat beracun dalam biota ekosistem sungai mungkin memiliki efek buruk pada hewan dan manusia. Logam memiliki aplikasi yang sangat beragam dan memainkan peran penting dalam masyarakat manusia yang didominasi industri. Beberapa logam memiliki fungsi fisiologis dan biokimia yang sangat penting dalam sistem biologis, dan kekurangan atau kelebihan dapat menyebabkan gangguan metabolisme dan karenanya berbagai penyakit. Beberapa logam dan metaloid sangat penting untuk kehidupan (biologis). Mereka memainkan peran fisiologis dan biokimia penting dalam tubuh karena mereka dapat menjadi bagian dari bio-molekul seperti enzim, yang mengkatalisis reaksi biokimia dalam tubuh.

Kasus Diabetes melitus meningkat setiap tahunnya dan menjadi ancaman bagi kesehatan manusia. Industri yang tidak terkendali telah mengakibatkan segmen yang sangat luas dari populasi manusia yang terkena agen yang berpotensi menyebabkan atau memperburuk penyakit. Menurut laporan dari Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit (CDC), ada peningkatan 49% dalam prevalensi diabetes di Amerika selama 1991 hingga 2000. Populasi penderita diabetes sekarang adalah sekitar 150 juta secara global dan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO)

memperkirakan akan berlipat ganda pada tahun 2025. Dengan demikian, lebih banyak perhatian diperlukan untuk menyelidiki dan mencegah faktor-faktor yang mungkin yang dapat menyebabkan hiperglikemia atau diabetes. Diabetes mellitus adalah gangguan metabolisme, yang ditandai dengan hiperglikemia puasa, kekurangan sekresi insulin atau ketidakpekaan reseptor insulin. Penghancuran sel β islet telah dianggap terkait dengan efek autoimun dari regulasi imun humoral, seluler dan rusak.

Merkuri memiliki potensi tinggi untuk mengadakan interaksi melalui tapak aktifnya pada enzim yang terlibat dalam metabolisme glukosa diperatarai oleh insulin. Afinitas tinggi merkuri untuk gugus sulfhidril dari situs katalitik enzim adalah motif utama yang umum diketahui dalam inaktivasi enzim. (Xu *et al.*, 2014). Metilmerkuri melepaskan oksigen radikal saat mengurai dan pelepasan ROS menyebabkan kerusakan parah pada sel dengan cara mengaktivasi rantai lipid peroksidasi dari membrane sel. Saat metilmerkuri mengalir dalam tubuh maka akan dihasilkan disulfida yang dengan berikatan kuat dengan grup sulfida protein lain sehingga merubah struktur protein dan fungsi enzim (Palar, 1994)

Mekanisme stres oksidatif akibat merkuri menyebabkan kerusakan DNA melalui jalur transduksi selular yang dapat menginduksi kondisi apoptosis dan

kematian sel yang dipicu stres oksidatif (Chen *et al.*, 2009). Penelitian lain menemukan bahwa MeHg (1-4 μ M) secara signifikan mengurangi sekresi insulin dan viabilitas sel dalam sel β pankreas. Teramati juga peningkatan peristiwa apoptosis yang bergantung pada mitokondria, termasuk penurunan potensial membran mitokondria dan peningkatan rasio mRNA proapoptotik (Bax, Bak, p53)/antiapoptotik (Bcl-2), pelepasan sitokrom c, aktivitas kaspase-3, dan aktivasi kaspase-3/-7/-9. (Al Doghaither *et al.*, 2021).

Buku ini membedah lebih dalam dan mengajak pembacanya untuk memahami bagaimana merkuri dapat mempengaruhi kerja sel beta pankreas yang akan berdampak pada hiperglikemik sebagai dasar patofisiologi dasar diabetes melitus dari sudut pandang biomolekuler. Buku ini akan mengajak pembaca untuk memahami mekanisme merkuri sebagai logam berat membuat perubahan di tingkat selular beserta faktor-faktor yang berperan didalamnya. Mengetahui mekanisme merkuri sebagai pemicu keadaan stres oksidatif pada sel beta pankreas.

BAB II

DAMPAK MERKURI PADA KEJADIAN DIABETES MELITUS

Diabetes melitus adalah penyakit endokrin metabolik yang terjadi akibat islets pankreas tidak menghasilkan cukup insulin atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkannya (ADA, 2020). Menurut PERKENI (2021) penyakit ini merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia kronis yang diakibatkan karena kerusakan/defisiensi sekresi insulin, kerusakan respon terhadap hormon insulin ataupun keduanya. Berdasarkan data *International Diabetes Federation* (2022) melaporkan 537 juta orang dewasa (20-79 tahun) hidup dengan diabetes di seluruh dunia. Jumlah ini diperkirakan akan meningkat menjadi 643 juta (1 dari 9 orang dewasa) pada tahun 2030 dan 784 juta (1 dari 8 orang dewasa) pada tahun 2045. Diabetes mellitus menyebabkan 6,7 juta kematian pada tahun 2021. Diperkirakan 44% orang dewasa yang hidup dengan diabetes (240 juta orang) tidak terdiagnosis. 541 juta orang dewasa di seluruh dunia, atau 1 dari 10, mengalami gangguan toleransi glukosa, menempatkan mereka pada risiko tinggi terkena diabetes tipe 2.

Berdasarkan estimasi WHO diperkirakan 350 juta orang di seluruh dunia menderita diabetes dan itu penyakit ini akan menjadi penyebab kematian ke-7 pada tahun 2030. Prevalensi diabetes meningkat di seluruh dunia, dan sudah mencapai angka 10–12% dari seluruh populasi di dunia. Menurut penelitian terbaru, prevalensi global diabetes melitus meningkat hingga 8,5% pada tahun 2014 dan diperkirakan meningkat dari 422 menjadi 642 juta pada tahun 2040 (Mirzaei M *et al.* 2020). Dalam dekade terakhir, prevalensi telah meningkat dengan cepat karena beberapa faktor, antara lain usia rata-rata pengaruh keturunan, pola makan yang tidak sehat, dan gaya hidup (Zhang N *et al.*, 2022). Berdasarkan data Federasi Diabetes Internasional 2021, Indonesia menempati urutan ke 7 dari 10 negara dengan angka pasien diabetes tertinggi. Lebih dari 10,8 juta orang di Indonesia menderita diabetes (IDF, 2021). Data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia melaporkan jumlah penderita diabetes mellitus pada tahun 2021 sebanyak 19,47 juta jiwa (Kemenkes RI, 2022).

Kejadian diabetes dianggap terkait dengan perubahan dalam gaya hidup dan faktor lain yang berkontribusi, termasuk paparan terhadap polutan lingkungan dan bahan kimia industri termasuk paparan logam berat khususnya merkuri. Logam berat ini merupakan elemen alami yang ditemukan di seluruh

bumi, sebagian besar kontaminasi lingkungan dan paparan pada manusia diakibatkan oleh aktivitas antropogenik seperti penggunaan logam dan senyawa logam di dalam rumah tangga, industri farmasi, pangan, dan pertanian. Dalam beberapa dekade terakhir, terjadi peningkatan yang luar biasa dalam konsentrasi elemen logam di lingkungan akibat perkembangan teknologi industri. Sumber kontaminan industri meliputi pengolahan logam di kilang, pembakaran batu bara pembangkit listrik, pembakaran minyak bumi, nuklir pembangkit listrik dan saluran tegangan tinggi, plastik, tekstil, mikroelektronika, pengawetan kayu dan pabrik pengolahan kertas. Paparan logam pada juga manusia telah meningkat secara dramatis sebagai akibat dari peningkatan eksponensial penggunaannya di beberapa industri, pertanian, rumah tangga (Javaid I, *et al.* 2021; Anam J *et al.*, 2022; Tchounwou PB *et al.*, 2012; Nejad Behnam Ghorbani *et al.*, 2022).

Keberadaan unsur logam berat menimbulkan masalah kesehatan manusia. Beberapa studi melaporkan hubungan antara logam berat terhadap gangguan penyakit seperti penyebab sindrom metabolik (Wei Lun *et al.*, 2020), kardiovaskuler dan persarafan (Ç. Sevim *et al.*, 2020; Fernandes Azevedo *et al.*, 2012) dan termasuk gangguan endokrin dan diabetes mellitus (Javaid, A. *et al.*, 2021; Tsung-Lin Tsaia *et al.*,

2019; Haidar Zinia *et al*, 2023). Hal ini dikarenakan sifat dari logam berat yang sulit untuk terdegradasi dan bioakumulasi yang berdampak bahaya terhadap kesehatan (Balali-Mood *et al*, 2021; Ngo Hien TT *et al*, 2021; Haidar Zinia *et al*, 2023). Paparan logam berat sebagai radikal bebas dapat menyebabkan kondisi stress oksidatif pada lipid, gangguan pada protein dan kerusakan DNA (Balali-Mood *et al*, 2015). Sejumlah penelitian telah dilakukan untuk menunjukkan hubungan antara bahan kimia yang mengganggu endokrin termasuk mengganggu metabolisme glukosa (Lind M, 2018). Logam berat mempunyai efek diabetik, dengan cara mengganggu fungsi sekresi insulin melalui penginduksian stress oksidatif dan mengubah jalur sinyal pada sel β islet pankreas (Haidar Z *et al*, 2023) serta menyebabkan keadaan inflamasi yang memburuk kondisi hiperglikemik (Hong *et al*, 2021).

Berdasarkan sifat kimia dan fisik urutan toksisitas logam dari yang paling toksik terhadap manusia adalah merkuri menempati urutan pertama disusul oleh logam berat lainnya (urutan toksisitas logam berat berdasarkan sifat fisika dan kimia $Hg^{2+} > Cd^{2+} > Ag^{2+} > Ni^{2+} > Pb^{2+} > As^{2+} > Cr^{2+} > Sn^{2+} > Zn^{2+}$) (Bernhoft, R.A 2012). Merkuri telah menjadi polutan yang tersebar luas yang menyebabkan efek negatif pada manusia, dapat mengakumulasi, memperbesar, dan mencapai tingkat tinggi dalam rantai makanan ekologis,

dan orang dapat mengonsumsinya melalui asupan makanan, terutama ikan dan makanan laut, yang menyebabkan efek toksik (Ali Khan *et al*, 2019; Ching-Yao Yang *et al*, 2022).

Merkuri adalah logam berat yang dikenal karena toksisitasnya dalam beberapa bentuk. Hg anorganik meliputi merkuri elemental atau logam (Hg₀) dan garam-garam merkuri merkuros (Hg²⁺⁺) atau merkuri (Hg⁺⁺), sedangkan Hg organik meliputi senyawa-senyawa di mana Hg terikat pada struktur yang mengandung atom-atom karbon (etil, metil, fenil, dan lainnya). Terkait dengan diabetes, merkuri menargetkan kerjanya pada β -sel pankreas dan menyebabkan disfungsi dan apoptosis dengan beberapa mekanisme seperti perubahan homeostasis Ca²⁺, aktivasi jalur sinyal fosfatidilinositol 3-kinase (PI3K) Akt, dan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) (Javaid *et al.*, 2021; Tsai *et al.*, 2019)

BAB III

ANATOMI, HISTOLOGI, FISILOGIS

SEL BETA PANKREAS DAN

MEKANISME DISFUNGSI SEL BETA

PANKREAS

3.1. Anatomi dan Histologi Sel Beta Pankreas

Pankreas adalah organ multifungsional, dalam tubuh manusia. Pankreas terdiri dari 2 kompartemen yaitu kompartemen eksokrin dan kompartemen endokrin. Kompartemen eksokrin terdiri dari sel-sel asinar yang menghasilkan dan mengeluarkan enzim pencernaan dan dialirkan ke dalam sistem duktus pankreas. Enzim-enzim ini kemudian dialirkan ke dalam usus. Kompartemen endokrin terdiri dari sel-sel endokrin yang tersebar di seluruh pankreas dalam "pulau-pulau" yang disebut pulau Langerhan/Islet Pankreas, yang terdiri dari sekitar 2% massa pankreas. Kompartemen endokrin mensintesis dan mengeluarkan hormon homeostasis glukosa yang disekresikan ke dalam sirkulasi sebagai respons terhadap glukosa darah. Pulau-pulau tersebut terdiri dari beberapa jenis sel endokrin yang berbeda yaitu sel alfa yang mengeluarkan glukagon, sel beta yang mengeluarkan insulin, sel delta yang mengeluarkan somatostatin, sel PP yang

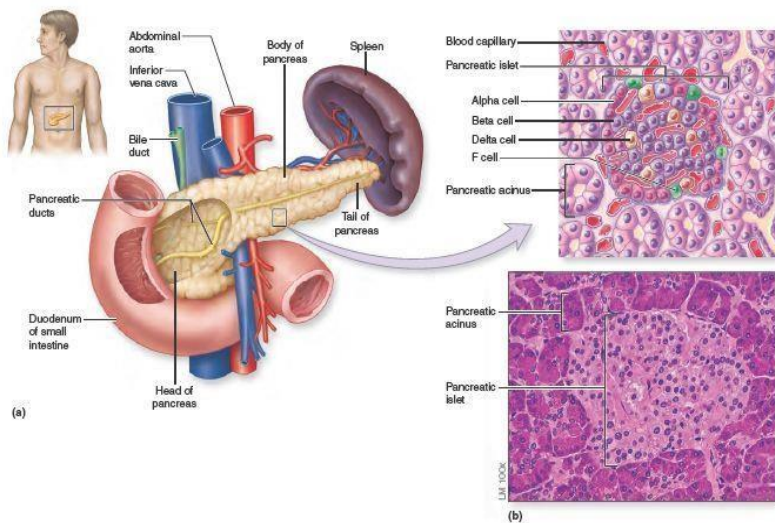
mengeluarkan insulin, sel delta yang mengeluarkan somatostatin, sel PP yang mengeluarkan polipeptida pankreas, dan sebagian kecil sel peptida yang mengeluarkan ghrelin. Pulau-pulau tersebut memiliki vaskularisasi yang tinggi oleh kapiler dan juga dipersarafi oleh sistem saraf simpatis, parasimpatis, dan sensorik. Pulau-pulau tersebut berdiameter sekitar 150-300 μm dan mengandung sekitar 1500 sel masing-masing (Junqueira, Carneiri, Kelley, 1998).

Anatomi pankreas terdiri dari bagian berikut: (Gambar 3.1) (Longnecker, Daniel S. 2021)

- Kepala pankreas terletak di dalam lingkaran duodenum saat keluar dari perut.
- Ekor pankreas terletak di dekat hilus limpa.
- Badan pankreas terletak di bagian belakang bagian distal lambung antara ekor dan leher
- Bagian pankreas yang terletak di anterior aorta agak lebih tipis daripada bagian yang berdekatan dengan kepala dan badan pankreas. Daerah ini kadang-kadang disebut sebagai leher pankreas dan menandai persimpangan kepala dan tubuh.
- Kedekatan leher pankreas dengan pembuluh darah utama di bagian belakang, termasuk arteri mesenterika superior, vena porta mesenterika superior, vena cava inferior, dan aorta membatasi pilihan untuk batas pembedahan yang luas ketika pankreatektomi (pengangkatan pankreas melalui

pembedahan) dilakukan.

- Saluran empedu umum melewati kepala pankreas untuk bergabung dengan saluran utama pankreas di dekat duodenum. Bagian yang paling dekat dengan hati terletak pada lekukan di bagian punggung kepala.
- Papilla minor tempat saluran pankreas aksesori mengalir ke duodenum dan papilla mayor (ampulla Vater) tempat saluran pankreas utama memasuki duodenum



Gambar 3. 1 Anatomi dan Histologi Pankreas



Gambar 3. 2 Pankreas tikus dewasa sediaan segar, diperlihatkan dikelilingi oleh lambung (atas), duodenum dan jejunum proksimal (gambar kiri dan bawah), dan limpa (gambar kanan). Duodenum membungkus kepala pankreas seperti yang dibatasi oleh garis

Sel beta pankreas adalah sel endokrin yang mensintesis, menyimpan, dan melepaskan insulin, hormon anti-hiperglikemik yang bekerja antagonis dari glukagon, hormon pertumbuhan, glukokortikosteroid, epinefrin, dan hormon hiperglikemik lainnya, untuk mempertahankan konsentrasi glukosa yang bersirkulasi. Pada tikus sebaran sel beta pada islets dominan berada di bagian tengah isletsnya. Sel beta memiliki diameter rata-rata 10 μm , mengandung sekitar 20 pg insulin per sel, dan merupakan jenis sel yang dominan di pulau pankreas (50- 80% dari semua pulau

sel endokrin). Dalam pankreas manusia, massa sel beta telah dilaporkan bervariasi dari 0,6 hingga 2,1 g, dan jumlah insulin dalam kelenjar telah diamati berkisar antara 50 hingga 250 ug/g (Marchetti and Ferrannini, 2015). Pada manusia dewasa, sel beta melepaskan ~30-70 U insulin per hari (terutama tergantung pada berat badan), setengahnya disekresikan setelah setelah makan dan sisanya dalam kondisi basal (Marchetti *et al.*, 2017)

Insulin adalah hormon polipeptida yang dibentuk oleh 51 asam amino yang setelah terikat dengan reseptornya, terutama diekspresikan di hati, otot, dan jaringan adiposa dan mengatur sejumlah besar proses fisiologis yang terdiri dari mekanisme gen seperti pertumbuhan dan diferensiasi sel, ekspresi gen yang mengkode enzim yang memicu glikogen, dan sintesis lipid dan protein. Sebaliknya, ia juga terlibat dalam mekanisme non-gen, seperti pengaturan enzim kunci untuk metabolisme lipid dan protein serta homeostasis glukosa darah. Mengingat peran mendasarnya dalam metabolisme glukosa, setiap cacat pada sekresi insulin, aksi atau keduanya, akan menyebabkan sekelompok perubahan metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia kronis yang dikenal sebagai diabetes melitus (DM). (Rojas *et al.*, 2018)

Kenaikan kadar glukosa darah setelah makan merangsang produksi dan sekresi insulin oleh sel-sel beta pankreas ke dalam darah. Pengikatan insulin dan

reseptor insulin pada membran sel memicu perpindahan transporter glukosa ke membran sel dan peningkatan penyerapan glukosa oleh sel sehingga mengakibatkan penurunan kadar glukosa dalam darah. Gagalnya pankreas untuk menghasilkan insulin yang cukup, aksi insulin yang tidak tepat, atau keduanya, mengakibatkan hiperklikemia dan berkembang menjadi diabetes melitus. Dasar patofisiologi diabetes mellitus adalah terjadi gangguan pada mekanisme umpan balik antara sel beta yang memproduksi insulin dan sekresi insulin dalam menghasilkan kadar glukosa yang tinggi secara abnormal dalam darah (Stumvoll, M, 2005).

Kejadian diabetes melitus didasari secara umum oleh: defek sel beta pankreas dan gangguan sekresi insulin yang mengakibatkan peningkatan produksi glukosa dalam hati dan penurunan penyerapan glukosa baik dalam otot, hati, maupun jaringan adiposa. Kedua proses ini terjadi pada tahap awal patogenesis dan berkontribusi pada perkembangan penyakit, namun adanya disfungsi sel beta biasanya lebih parah kondisi pasiennya dibandingkan jika terjadi resistensi insulin. Namun, ketika kedua disfungsi sel beta dan resistensi insulin hadir bersamaan maka kondisi hiperglikemia menjadi lebih parah dan mengarah pada perkembangan terjadinya diabetes melitus (Cerf, M.E, 2013; Zheng, Y, 2018).

3.2. Fisiologis Sel Beta

Sel beta bertanggung jawab atas produksi insulin, yang disintesis sebagai pre-proinsulin. Dalam proses pematangannya pre-proinsulin mengalami modifikasi konformasional yang dilakukan dengan bantuan beberapa protein di retikulum endoplasma (RE) untuk menghasilkan proinsulin. Selanjutnya, proinsulin dipindahkan dari RE ke aparatus golgi kemudian masuk ke dalam vesikel sekretori setelah mengalami pemotongan menjadi C-peptida terbentuklah insulin matur. Setelah matang, insulin disimpan dalam granula sampai ada stimulasi pelepasan insulin. Pelepasan insulin utamanya dipicu oleh respon terhadap konsentrasi glukosa tinggi. Beberapa faktor lain selain glukosa yang dapat memicu pelepasan insulin yaitu asam amino, asam lemak, dan hormon. Ketika kadar glukosa dalam sirkulasi meningkat, sel beta akan mengambil glukosa yang sebelumnya harus berikatan dengan protein transporter glukosa 2 (GLUT2) yaitu protein pengangkut zat terlarut yang juga berfungsi sebagai sensor glukosa untuk sel beta (Galicia Garcia, 2022).

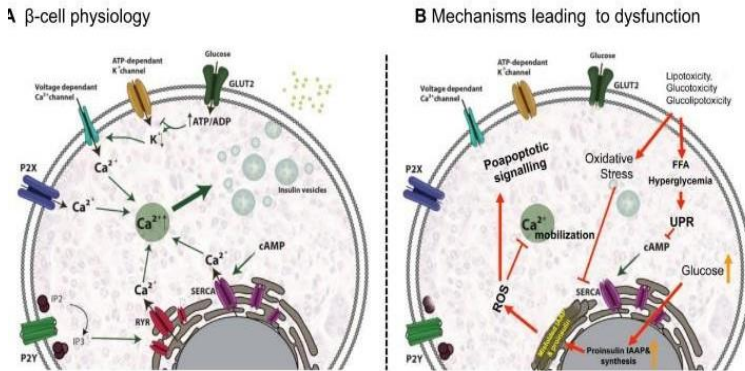
Dalam metabolismenya, ada 7 macam glucose transporters (GLUT) yang bekerja pada sel yang berbeda-beda. GLUT1 terdapat di otak, plasenta, dan eritrosit, tidak terdapat di hepatosit, bertanggung jawab terhadap transport glukosa melewati sawar otak,

GLUT2 terdapat di usus halus, sel β -*pankreas*, ginjal dan hepatosit. GLUT2 dapat mengangkut glukosa dan fruktosa. GLUT2 disebut sebagai “glucose sensor” karena dapat memicu pelepasan insulin. GLUT3 terdapat di sel neuron dan usus halus. GLUT 4 terdapat di jaringan/ sel yang sensitif terhadap insulin, misal otot skeletal, sel lemak, memerlukan aktivasi insulin. GLUT5 dan GLUT7 terlibat dalam transport fruktosa. GLUT5 terdapat di usus halus, ginjal, testis, otot skelet, jaringan adiposa dan otak (Wood IS, 2003).

Begitu glukosa masuk, proses katabolisme glukosa diaktifkan, proses ini akan meningkatkan rasio ATP/ADP intraseluler yang bertujuan untuk menginduksi penutupan saluran kalium yang bergantung pada ATP di membran plasma. Penutupan saluran kalium mengakibatkan depolarisasi membran sehingga memungkinkan ion Ca^{2+} masuk ke dalam sel. Kenaikan konsentrasi Ca^{2+} intraseluler diperlukan untuk memicu pergerakan dari vesikel granula sekretori yang mengandung insulin mendekati dan melakukan fusi dengan membran plasma, dan menghasilkan proses eksositosis insulin. Peningkatan konsentrasi Ca^{2+} didapatkan dari influks Ca^{2+} ke dalam intraseluler dan Ca^{2+} diluar sel. Keadaan ini diperkuat oleh beberapa faktor dibawah ini: (Gambar 3.3) (Galicia Garcia, 2022)

- Peningkatan rasio ATP/ADP melalui proses katabolisme glukosa sehingga kanal kalium dapat menutup dan terjadi depolarisasi membran sehingga terjadi pembukaan kanal Ca^{2+} untuk influks ke sitosol
- cMAP sebagai pembawa sinyal intraselular paling penting yang mempotensiasi pelepasan insulin dengan cara mengosongkan reservoir Ca^{2+} intraseluler, sehingga meningkatkan konsentrasi Ca^{2+} intraseluler
- adanya saluran kalsium tambahan yaitu P2X dan P2Y (terletak pada membran sel) serta kanal SERCA dan RYR (terletak pada membran retikulum endoplasmik) yang berkontribusi pada mobilisasi kalsium dan sekresi insulin
 - a. pembukaan kanal RYR oleh reseptor RYR memerlukan sensitisasi oleh GLUT2
 - b. sinyal purinergik melalui reseptor purinergik P2Y dan P2X merangsang mobilisasi Ca^{2+} dan mengatur eksositosis insulin juga secara independen dari glukosa
 - a) Kanal P2X adalah saluran ion teraktifasi ATP yang tidak selektif terhadap kation menghasilkan ATP ekstraseluler sebagai regulator dari sel beta
 - b) Kanal P2Y / kanal IP3R terhubung dengan protein G kinase berperan dalam pembentukan inositol-1,4,5-trisfosfat (IP3)

yang memicu pelepasan Ca^{2+} dari simpanan RE sehingga memperkuat sinyal pemicu eksositosis Ca^{2+}



Gambar 3. 3 Jalur-jalur sinyal yang terlibat dalam eksositosis insulin di sel β kondisi fisiologis (A) dan mekanisme yang menyebabkan disfungsi (B)

(A) Pelepasan insulin terutama dipicu oleh respons terhadap konsentrasi glukosa tinggi, dan glukosa sebagian besar diinternalisasi melalui transporter GLUT2. Katabolisme glukosa meningkatkan rasio ATP/ADP, saluran kalium ATP-dependent ditutup menyebabkan depolarisasi membran memungkinkan masuknya kalsium yang memicu eksositosis insulin. Saluran kalsium tambahan seperti P2X, P2Y, SERCA, dan RYR berkontribusi pada mobilisasi kalsium dan sekresi insulin.

(B) Hiperglikemia dan hiperlipidemia membuat stres oksidatif yang menyebabkan pembentukan ROS yang menghambat mobilisasi kalsium dan mengaktifkan sinyal proapoptotik. Selain itu, kelebihan FFA dan hiperglikemia menyebabkan aktivasi jalur unfolded protein response yang apoptotik dan pembentukan stress pada RE. Tingkat glukosa yang tinggi secara berkelanjutan meningkatkan biosintesis proinsulin dan IAAP, yang menghasilkan ROS (GLUT2 = transporter glukosa 2, P2X = reseptor purinerjik X; P2Y = reseptor purinerjik Y; IP2 = inositol 1,3-bisfosfat; IP3 = inositol 1,4,5-trisfosfat; RYR = reseptor ryanodine; SERCA: sarco- endoplasmik retikulum Ca^{2+} -ATPase; FFA = asam lemak bebas, ROS = spesies oksigen reaktif; UPR = unfolded protein response)

3.3. Mekanisme Disfungsi Sel Beta Pankreas

Disfungsi sel beta pankreas mungkin disebabkan oleh interaksi yang lebih kompleks antara lingkungan dan berbagai jalur molekuler yang terlibat dalam biologi sel. Keadaan lipotoksisitas, glukotoksisitas, dan glukolipotoksisitas yang dapat menginduksi stres oksidatif dan sinyal proapoptosis yang menyebabkan defek atau kerusakan sel beta. Berbagai faktor penyebab dapat menyebabkan kerusakan sel beta: (Gambar 2.3 B) (Galicia Garcia, 2022)

- a. stres oksidatif mengaktifkan jalur UPR melalui beberapa mekanisme, termasuk inhibisi sarko/endoplasmik retikulum Ca^{2+} ATPase (SERCA) yang bertanggung jawab atas mobilisasi Ca^{2+} RE; aktivasi reseptor IP3 atau kerusakan langsung terhadap homeostasis RE.
- b. kadar glukosa yang tinggi yang terus berkelanjutan meningkatkan biosintesis proinsulin dan polipeptida amiloid islet (IAAP) dalam sel beta (hiperinsulinemia) yang menyebabkan akumulasi insulin yang berubah konformasi dan IAAP sehingga meningkatkan produksi ROS yang dimediasi oleh protein oksidatif. Kondisi yang mengganggu mobilisasi Ca^{2+} RE fisiologis dan mendukung sinyal proapoptotik, degradasi mRNA proinsulin, dan menginduksi pelepasan interleukin (IL)-1 β yang

merekrut makrofag dan meningkatkan peradangan lokal di islet pankreas.

Dalam kondisi patogenik, mekanisme yang dijelaskan di atas akhirnya dapat menyebabkan gangguan integritas/organisasi islet, mengganggu komunikasi optimal antar sel dalam islet pankreas, berkontribusi pada regulasi buruk dari pelepasan insulin dan glukagon, dan akhirnya memperburuk hiperglikemia. Penyebab utama kegagalan sel beta adalah cacat dalam sintesis prekursor insulin atau insulin itu sendiri, serta gangguan dalam mekanisme sekresi dapat menyebabkan disfungsi sekresi insulin (Galicia Garcia, 2022).

Defek sel beta sangat berhubungan dengan apoptosis dan nekrosis sebagai bentuk utama kematian sel beta pankreas melalui jalur stress oksidatif. Mekanisme kematian sel ini melibatkan jalur instrinsik di mitokondria dan retikulum endoplasmik. Pada mitokondria terjadi aktivasi jalur mitokondria dependent pathway sedangkan pada retikulum endoplasmik melalui aktivasi stres retikulum endoplasmik yang mengaktivasi sinyal apoptosis (Ching Yao Yang *et al*, 2022).

BAB IV

TOKSISITAS LOGAM BERAT DAN PATOLOGI DIABETES MELITUS

4.1. Pendahuluan

Logam menurut ensiklopedia Britanica adalah zat dengan konduktivitas tinggi listrik, kelenturan, dan kilau, yang kehilangan ions mereka untuk membentuk kation. Sekitar 91 dari 118 unsur dalam tabel periodik adalah logam, sisanya adalah nonlogam atau metaloid. Definisi lain menyebutkan yaitu logam yang terbentuk secara alami yang memiliki nomor atom lebih besar dari 20 dan massa jenis $> 5 \text{ g/cm}^3$ (Palar, 1994) (Haidar *et al.*, 2023). Pembagian logam berat dalam sistem biologis, yaitu logam berat esensial dan tidak esensial. Logam berat esensial adalah logam penting bagi kehidupan organisme sebagai mikronutrien atau elemen jejak sebagai konstituen penting dari beberapa enzim yang terlibat dalam reaksi redoks, biosintesis, transportasi, dan metabolisme lainnya kegiatan dan diperlukan dalam tubuh dalam jumlah yang cukup rendah konsentrasi. Baik kekurangan atau kelebihan kadar logam berat esensial dapat menyebabkan penyakit atau kondisi abnormal. Contoh logam berat esensial adalah Mn, Fe, Co, Cu, Zn

dan Mn. Logam berat yang non esensial bersifat toksik racun bagi organisme. Logam berat dan metaloid non esensial yang relevan dengan lingkungan yaitu Cr, Ni, Cu, Zn, Cd, Pb, Hg, dan As (Tchounwou *et al.*, 2012). Pengelompokan lain logam berat berdasarkan toksisitasnya menjadi 3, yaitu bersifat toksik tinggi yang terdiri dari unsur-unsur Hg, Cd, Pb, Cu, dan Zn; bersifat toksik sedang, yang terdiri dari unsur-unsur Cr, Ni, dan Co; dan bersifat toksik rendah, yang terdiri atas unsur Mn dan Fe. Logam berat bersifat toksik karena tidak bisa dihancurkan (non-degradable) dan mudah diabsorpsi oleh organisme hidup yang ada di lingkungan sehingga logam-logam tersebut terakumulasi ke lingkungan, terutama mengendap di dasar perairan dan membentuk senyawa kompleks bersama bahan organik dan anorganik. Pada manusia kejadian terpapar logam berat secara tidak sengaja melalui ingesti, kulit, dan inhalasi (Palar, 2004) Logam berat merupakan komponen alami yang terdapat di kulit bumi yang tidak dapat didegradasi ataupun dihancurkan dan merupakan zat yang berbahaya karena dapat terjadi bioakumulasi. Bioakumulasi adalah peningkatan konsentrasi zat kimia dalam tubuh makhluk hidup dalam waktu yang cukup lama, dibandingkan dengan konsentrasi zat kimia yang terdapat di alam. (Ali, Khan & Ilahi, 2019).

Meskipun ada logam yang memiliki fungsi biologis, terkadang koordinasi dan sifat reduksi oksidasinya yang dimilikinya membuat mereka dapat melarikan diri dari mekanisme kontrol seperti homeostasis, transportasi, kompartementalisasi dan pengikatan ke sel yang dibutuhkan konstituen. Mekanisme “*escape*” logam- logam ini dikarenakan mereka mampu berikatan dengan situs protein yang tidak dibuat untuk mereka dengan menggantikan logam asli dari situs atau lewat “mimikri” pada tempat pengikatan alami mereka yang menyebabkan kerusakan sel dan pada akhirnya toksisitas. Logam-logam tersebut mungkin sering bereaksi dengan sistem biologis dengan cara kehilangan satu atau lebih elektron dan membentuk logam kation karena memiliki afinitas ke situs nukleofilik vital makromolekul (Cheng, Choudhuri and Muldoon-Jacobs, 2012). Logam tersebut juga memiliki kesamaan fitur molekul ini dapat mengganggu berbagai proses intraseluler yang melibatkan Ca^{2+} akan terlibat. (Viarengo and Nicotera, 1991)

Penelitian-penelitian mengaitkan kejadian toksisitas organ akibat logam berat akibat adanya stress oksidatif dan pembentukan ROS karena pengikatan logam berat ke DNA dan protein nuklear. Beberapa penelitian dari menunjukkan bahwa produksi ROS dan stres oksidatif memainkan peran kunci berperan dalam

toksisitas jaringan dan organ seperti arsenik, kadmium, kromium, timbal dan merkuri. Karena tingkat toksisitasnya yang tinggi, kelima elemen ini termasuk di antara logam-logam prioritas yang sangat signifikansi. Semuanya merupakan racun sistemik yang diketahui dapat menyebabkan kerusakan pada berbagai organ tubuh. organ tubuh, bahkan pada tingkat paparan yang lebih rendah (Tchounwou *et al*, 2012). Ion logam telah ditemukan berinteraksi dengan komponen sel seperti DNA dan protein nuklear, menyebabkan kerusakan DNA dan perubahan konformasi yang dapat menyebabkan perubahan pada siklus sel, gangguan pada endokrin, karsinogenesis atau apoptosis (Beyersmann and Hartwig, 2008) (Lind and Lind, 2018). Mekanisme toksisitas logam dengan membentuk kompleks stabil dengan enzim dan reseptor sehingga menghalangi kerja mereka, atau dengan memproduksi ROS yang mengganggu lingkungan oksidatif sel (Haidar Z *et al*, 2023).

Palar (2004) menyatakan bahwa mekanisme toksisitas logam berat di dalam tubuh organisme dapat dikelompokkan menjadi 3 (tiga) cara yaitu:

- a. Logam berat dapat memblokir dan menghalangi kerja gugus biomolekul esensial untuk proses-proses metabolisme;

b. Logam berat dapat menggantikan ion-ion logam esensial yang terdapat dalam molekul terkait;

c. Logam berat dapat mengadakan modifikasi atau perubahan bentuk (konformasi) dari gugus aktif yang dimiliki biomolekul.

Mekanisme kerja logam berat pada manusia adalah pada lokasi- lokasi sebagai berikut (Palar, 2004).

a. Enzim

Kerja utama logam berat adalah menghambat kerja enzim, dan enzim memiliki kerentanan yang berbeda-beda. Kerja logam berat menghambat enzim biasanya terjadi akibat adanya interaksi logam berat dengan gugus sulfida seperti disulfida (-S-S) dan sufihidril (-SH) pada enzim tersebut. Gugus sulfida mampu mengikat logam berat yang masuk ke dalam tubuh dan terikat di dalam darah, karena logam berat memiliki afinitas yang tinggi terhadap gugus sulfida. Kerja enzim dapat pula dihambat melalui mekanisme pengusuran kofaktor logam yang penting pada enzim.

b. Organel subseluler

Munculnya efek toksik logam berat dapat juga terjadi akibat adanya reaksi antara logam berat dengan komponen intraseluler. Untuk dapat menimbulkan efek toksik pada sel, maka logam berat harus masuk ke dalam sel. Logam berat yang mudah masuk ke

dalam sel melalui membran sel adalah logam berat lipofilik, seperti metil merkuri. Setelah masuk ke dalam sel, logam berat dapat mempengaruhi berbagai organel seperti RE yang mengandung berbagai enzim. Enzim mikrosom pada RE dapat dihambat oleh kadmium (Cd) dan mengacaukan struktur RE.

Menurut Palar (2004), beberapa faktor yang dapat mempengaruhi toksisitas logam berat adalah:

a. Tingkat dan lamanya pajanan

Telah diketahui bahwa logam berat mempunyai sifat bioakumulatif dan biomagnifikasi. Dengan demikian, semakin tinggi dan lama tingkat pajanan logam berat maka akan semakin tinggi pula konsentrasi logam berat di tubuh organisme termasuk manusia dan efek toksiknya akan semakin besar.

b. Bentuk kimia

Bentuk kimia logam berat dapat mempengaruhi toksisitas logam berat tersebut. Sebagai contoh merkuri dalam bentuk HgCl_2 lebih toksik daripada dalam bentuk merkuro (HgCl). Ini disebabkan bentuk divalen lebih mudah larut daripada bentuk monovalen. Selain itu, bentuk HgCl_2 lebih cepat dan mudah diabsorpsi sehingga toksisitasnya lebih tinggi. Merkuri anorganik seperti HgCl dan HgCl_2 dikenal sebagai toksikan ginjal, sedangkan merkuri

organik seperti metil merkuri dan dikenal bersifat toksik terhadap susunan saraf pusat.

c. Kompleks protein

Beberapa logam berat dapat berikatan dengan protein karena sifat afinitas yang tinggi terhadap gugus sulfida. Protein mengandung asam amino yang memiliki gugus S seperti *methionine* (met) dan *cysteine* (cys), sehingga mudah berikatan dengan logam berat. Sebagai contoh logam berat yang membentuk kompleks protein logam adalah yang dibentuk oleh timbal, bismut dan merkuri-selenium. Besi (Fe) dapat bergabung dengan protein untuk membentuk feritin yang bersifat larut dalam air, atau hemosideren yang tidak dapat larut dalam air. Kadmium (Cd) dan beberapa logam air, misalnya tembaga (Cu) dan seng (Zn) dapat bergabung dengan metalotionein, yaitu suatu protein yang memiliki berat molekul rendah. Kompleks Cd tidak terlalu toksik bila dibandingkan dengan Cd^{2+} , tetapi di dalam sel tubulus ginjal, kompleks Cd metalotionein akan melepaskan Cd^{2+} dan menimbulkan efek toksik

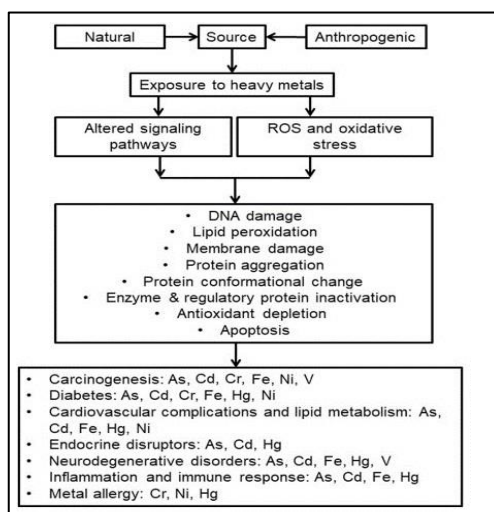
d. Faktor penjamu

Faktor penjamu seperti umur, jenis kelamin, ras, kondisi fisiologis dan anatomi tubuh, yang dapat mempengaruhi toksisitas logam berat di dalam tubuh manusia. Anak kecil cenderung lebih rentan terhadap efek toksik logam berat dibandingkan

orang dewasa karena anak kecil lebih peka dan tingkat penyerapan di dalam saluran pencernaannya juga lebih besar. Kondisi fisiologis seperti kehamilan juga mempengaruhi toksisitas logam berat. Logam berat tertentu seperti timbal (Pb) dan merkuri (Hg), dapat masuk ke dalam plasenta dan mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan janin.

Mekanisme pembentukan radikal bebas dalam sel oleh logam berat ionik menghasilkan kerusakan oksidatif. Reaksi Fenton adalah satu rute yang paling umum pada logam berat dalam menghasilkan radikal hidroksil dengan adanya hidrogen peroksida. Spesies oksigen radikal dapat menyebabkan kerusakan DNA berupa pemutusan untai yaitu pemutusan untai tunggal dan pemutusan untai ganda, pembentukan ikatan silang protein-protein, backbone polipeptida oksidasi, oksidasi rantai samping asam amino (khususnya sistein), dan peroksidasi lipid yang berdampak pada gangguan komponen pengatur pertumbuhan sel, proliferasi, diferensiasi, regulasi siklus sel, perbaikan DNA, respon imunologi, transformasi ganas, dan apoptosis. Logam-logam ini dapat mengikat dan menggantikan logam asal dari protein atau metaloenzim sehingga menyebabkan disfungsi sel dan toksisitas (Jaishankar *et al*, 2014). Sebagian besar logam berat berinteraksi dengan kelompok $-SH$ dan $-NH_2$ dari protein, mengubah konformasi dan menonaktifkan

enzim. Penurunan dan penghambatan enzim seperti enzim *glutathione* (GSH) reduktase akan menginduksi penumpukan S dan kerusakan oksidatif (Godwill Azeh Engwa and Unachukwu, 2019); Tchounwou *et al*, 2014).



Gambar 4. 1 Mekanisme toksisitas logam berat dan penyakit akibat toksisitas logam berat. Sumber logam berat yang terpapar pada manusia sebagai berasal dari sumber kontaminasi lingkungan dan akibat aktivitas antropogenik. Paparan ini menyebabkan gangguan pada sistem melalui 2 mekanisme yaitu terbentuknya ROS – stress oksidatif serta perubahan pada jalur lain yang mengakibatkan penyakit pada sistem tubuh manusia.

Logam berat yang banyak dilaporkan menjadi penyebab diabetes mellitus dan pengganggu sistem endokrin adalah Timbal (Pb), Arsen (As), Kadmium (Cd), Cromium (Cr), Besi (Fe), dan Mercury (Hg) dan Nikel (Ni). (Balali-Mood *et al.*, 2021; Haidar Z *et al*, 2023).

4.2. Patofisiologi Diabetes Mellitus Tipe Akibat Paparan Logam Berat

Diabetes melitus terjadi karena resistensi insulin dan kegagalan sel β pankreas (ADA, 2020). Peranan insulin dalam penurunan gula darah dengan meningkatkan jumlah glucose transporter plasma membrane (GLUT); pada glikogenesis dengan cara menginaktivasi glikogen fosforilase dan mengaktifasi glikogen sintase; dan proses glikolisis dengan mengaktifasi glukokinase, fosfofruktokinase dan piruvat kinase. Jalur transduksi yang teraktifasi oleh kondisi hiperglikemik adalah jalur P13K/AKT. (Robert Murray *et al*, 2009). GLUT1 terdapat di otak, plasenta, dan eritrosit, tidak terdapat di hepatosit, bertanggung jawab terhadap transport glukosa melewati sawar otak, GLUT2 terdapat di usus halus, sel β -pankreas, ginjal dan hepatosit. GLUT2 dapat mengangkut glukosa dan fruktosa. GLUT2 disebut sebagai “glucose sensor” karena dapat memicu pelepasan insulin. GLUT3 terdapat di sel neuron dan usus halus. GLUT 4 terdapat di jaringan/ sel yang sensitif terhadap insulin, misal otot skeletal, sel lemak, memerlukan aktivasi insulin. GLUT5 dan GLUT7 terlibat dalam transport fruktosa. GLUT5 terdapat di usus halus, ginjal, testis, otot skelet, jaringan adiposa dan otak (Wood IS, 2003).

Diabetes melitus adalah penyakit progresif hiperglikemik kronis yang berhubungan dengan

resistensi insulin yang menyebabkan defek pada metabolisme glukosa. Defek sel beta sangat berhubungan dengan apoptosis dan nekrosis sebagai bentuk utama kematian sel pankreas melalui jalur stress oksidatif. (Ching Yao Yang *et al*, 2022)

a. Jalur Stress Oksidatif

ROS memainkan peran sentral dalam interaksi yang melibatkan peradangan, stres oksidatif, dan kontrol metabolik. Sumber ROS termasuk NADPH oksidase, eNOS yang tidak berfungsi, dan xantin oksidase. Produksi ROS yang berlebihan dapat memberikan umpan balik dan berkontribusi pada patogenesis resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin. Stres oksidatif menyebabkan gangguan penyerapan glukosa menurunkan sekresi insulin dari sel beta. (Luc K *et al*, 2020; Marlon E. Cerf. 2013). Stres oksidatif dianggap meningkatkan keadaan diabetes dengan mempengaruhi sinyal insulin. Jalur yang digunakan ROS melalui jalur PKB/AKT (P13K), JNK/SAPK, p38 MAPK dan NF- κ B. Aktivasi JNK menghasilkan fosforilasi serin dan penghambatan IRS (Insulin Receptor Substrate) 1 dan 2. IRS1 dan IRS2 diperlukan untuk hilir pensinyalan melalui serin / treonin kinase tambahan dan fosforilasi mereka oleh JNK menghasilkan penurunan pensinyalan insulin dan stensi insulin. (Leff Todd *et al*, 2018; Huang *et al*, 2011). Pengurangan resistensi insulin diperkirakan bertindak

melalui peningkatan regulasi aktivitas PPAR-gamma. (Ahmadian, 2013).

b. Jalur Inflamasi

Pada pasien diabetes ada peradangan kronis tingkat rendah yang tercermin dari kadar sitokin yang tinggi seperti os TNF- α dan inflamasi lainnya penanda lainnya seperti CRP dan TNF-alfa. Berbagai penanda pro dan antiinflamasi telah dikaitkan dengan perkembangan pradiabetes menjadi diabetes, beberapa di antaranya termasuk adiponektin, ekstraseluler yang baru diidentifikasi-RAGE (EN-RAGE), IL-6, IL-13, CRP, IL-18, antagonis reseptor IL-1, dan neopterin (Luc K *et al*, 2020). IL-6 adalah sitokin proinflamasi yang diproduksi di sejumlah jaringan seperti leukosit teraktivasi, sel endotel, dan adiposit (Marianne Böni, 2019). Telah terbukti pada wanita diabetes dengan kehamilan didapatkan ekspresi gen IL6, IL8, IL10, IL13, IL18, TNFA, dan faktor transkripsi faktor nuklir κ B (NF κ B) / RELA (Zieleniak I *et al*, 2022). Peningkatan sekresi sitokin proinflamasi, dapat menyebabkan gangguan sensitivitas insulin, seperti faktor nekrosis (TNF Alfa), IL-6 dan asam lemak bebas mengaktifkan kinase intraseluler yang menginduksi fosforilasi serin dari IRS-1, sehingga melemahkan pensinyalan insulin dan menginduksi resistensi insulin (Nishida K&Kinya Otsu, 2017). Ekspresi dari kotak kelompok mobilitas tinggi 1 (HMGB1) diregulasi dalam kardiomiosit

terisolasi dan makrofag yang terpapar hiperglikemia, yang menyebabkan peningkatan aktivasi MAPK dan Jalur pensinyalan NF-kB dan pada akhirnya meningkatkan TNF-alfa. TNF-alfa adalah sitokin proinflamasi yang meningkatkan resistensi insulin melalui modulasi transporter glukosa tipe 4 (GLUT 4) dan fosforilasi substrat reseptor insulin-1 (IRS-1) (Shu Ya-Nan *et al*, 2017).

BAB V

STRES OKSIDATIF DAN TRANSDUKSI SINYAL

5.1. Pendahuluan

Stres oksidatif adalah suatu keadaan saat konsentrasi ROS dalam keadaan stabil mengalami peningkatan, dan mengganggu metabolisme seluler dan regulasinya, serta merusak komponen seluler dan menyebabkan modifikasi oksidatif pada makromolekul organisme jika tidak diimbangi dengan antioksidan dapat berujung pada kematian sel melalui nekrosis atau apoptosis (Lushchak and Storey, 2021). Reactive Oxygen Species didefinisikan sebagai beragam senyawa kimia yang memiliki sifat reaktif dan mampu menampung atau mendonorkan elektron (e-) ke berbagai molekul biologis. Biasanya, produksi dan netralisasi ROS seimbang dengan antioksidan dalam sistem kehidupan dan tidak menyebabkan kerusakan oksidatif pada kondisi fisiologis. Radikal bebas memainkan peran penting dalam beberapa proses biologis seperti penghancuran bakteri intraseluler oleh fagosit, terutama oleh granulosit dan makrofag. Radikal bebas juga terlibat dalam beberapa proses sinyal seluler yang dikenal sebagai sinyal redoks. Pada jumlah rendah hingga sedang, ROS bermanfaat baik dalam mengatur

proses yang melibatkan pemeliharaan homeostasis maupun berbagai fungsi seluler (Sharifi-Rad *et al.*, 2020).

Produksi ROS berlebih menyebabkan modifikasi struktural protein seluler dan perubahan fungsi mereka yang berakibat pada disfungsi seluler dan gangguan pada proses seluler penting. Tingkat ROS yang tinggi menyebabkan kerusakan lipid, protein, dan DNA. Secara khusus, ROS dapat memecahkan membran lipid dan meningkatkan fluiditas dan permeabilitas membran. Kerusakan protein melibatkan modifikasi asam amino secara spesifik, fragmentasi rantai peptida, produk reaksi penggabungan, perubahan muatan listrik, inaktivasi enzim, dan kerentanan terhadap proteolisis. Akhirnya, ROS dapat merusak DNA dengan mengoksidasi deoksiribosa, memutuskan untai, menghapus nukleotida, memodifikasi basa, dan menggabungkan DNA-protein. Radikal bebas dapat menyerang oksidasi asam lemak poliunsaturasi dalam sistem fisiologis yang dikenal sebagai peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid adalah proses destruktif mediasi radikal bebas yang otokatalitik di mana asam lemak poliunsaturasi dalam membran sel mengalami degradasi untuk membentuk hidroperoksida lipid. Produk samping dari peroksidasi lipid seperti diena terkonjugasi dan malondialdehida (MDA) meningkat (Al Doghaither *et al.*, 2021).

Stres oksidatif mengaktifkan banyak jalur transduksi biologis. Jalur-jalur yang signifikan berperan dalam proses seluler teraktifasi oleh stres oksidatif adalah ferroptosis, apoptosis, jalur sinyal p53, mitofagi, jalur penuaan seluler, dan autofagi. Selain itu, protein FoxO (forkhead box), Erb-b reseptor tirosin kinase (ErbB), reseptor faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), faktor induksi hipoksia-1 (HIF-1), TNF, mTOR, NF- κ B, MAPK, protein kinase 5' AMP, jalur kinase dan aktivasi faktor transkripsi Ras, dan jalur sinyal PI3K/AKT merupakan jalur-jalur yang paling banyak diteliti untuk jalur stres oksidatif yang diinduksi oleh lingkungan, sedangkan metabolisme glutathione (GSH) mendominasi dalam kategori stres oksidatif akibat proses metabolisme (Liu *et al.*, 2022)

Salah satunya sinyal jalur sinyal transduksi yang dipicu oleh stres oksidatif oleh lingkungan adalah MAPK yang salah satu familinya yaitu kinase ERK, JNK, dan p38. Aktivasi kinase ERK, JNK, dan p38 sebagai respons terhadap stres oksidatif melalui produksi ROS dapat memiliki efek pro-survival maupun pro-apoptotik.. Extracellular Signal-Related Kinase (ERK) yang diaktifkan secara positif dan negatif mengatur level ROS secara tidak langsung melalui induksi p22phox yang meningkatkan produksi ROS dan aktivasi Nrf2 yang menaikkan antioksidan. Spesies radikal oksigen juga mengaktifkan ASK1 melalui beberapa mekanisme,

termasuk melepaskan inhibisi ASK1 oleh tioredoxin (Trx) dan PP2C epsilon, serta melalui aktivasi PP2B, regulator positif ASK1. Apoptosis-signaling kinase-1 yang diaktifkan pada akhirnya mengarah pada aktivasi JNK dan p38. Seperti ERK, JNK memiliki peran baik prosurvival maupun proapoptotik sebagai respons terhadap stres oksidatif. Jun C kinase yang diaktifkan dapat mempromosikan kelangsungan hidup sel melalui aktivasi FoxO, yang menaikkan produksi antioksidan, dan SIRT1, yang menghambat transkripsi yang tergantung pada p53. Sebaliknya, JNK yang diaktifkan dapat mempromosikan apoptosis melalui aktivitas baik di sitoplasma maupun di inti. Di sitoplasma, JNK secara positif mengatur protein proapoptotik, seperti BIM/BMF dan p66SHC, dan secara negatif mengatur protein antiapoptotik, seperti Bcl-xL. Di inti, JNK mengaktifkan beberapa faktor transkripsi yang menginduksi ekspresi gen proapoptotic. p38 setelah diaktifkan bertranslokasi ke inti dan mengaktifkan faktor transkripsi ATF2 dan CREB melalui MSK1/2. ATF2 dan CREB selanjutnya mempromosikan apoptosis dengan menginduksi ekspresi banyak gen proapoptotik (Sidarala and Kowluru, 2016) (Yue and López, 2020) (Liu *et al.*, 2022).

5.2. Peranan Transduksi Sinyal p38MAPK dan JNK pada Stres Oksidatif

Protein Kinase Mitogen-Activated (MAPK) adalah enzim serin-treonin yang diaktifkan sebagai respons terhadap rangsangan stres ekstraseluler. Setelah diaktifkan, MAPKs berpartisipasi dalam proses sinyal intraseluler tertentu melalui interaksi dengan beberapa kinase downstream, termasuk MAPK-activated protein kinases (MAPKAPKs), dan faktor transkripsi, termasuk c-Jun dan p53. Pada mamalia, MAPK dapat dikategorikan menjadi MAPK konvensional dan MAPK atipikal. Kinase Mitogen-Activated konvensional termasuk diantaranya ERK1/2, JNK1/2, p38MAPK, dan isoform ERK5 sedangkan MAPK atipikal adalah ERK3/ERK4, NLK, dan ERK7. Di antara kelompok ini, JNK dan p38 MAPK terutama diaktifkan setelah sel terpapar stres yang ditimbulkan oleh berbagai rangsangan stres fisik, kimia, dan biologis, sedangkan kaskade ERK1 / 2 sebagian besar memproses pensinyalan yang dirangsang oleh faktor pertumbuhan sel. Setelah diaktifkan, MAPK akan mengfosforilasi berbagai protein substrat downstream pada residu serin/treonin mereka. Protein substrat berupa faktor transkripsi seperti Elk-1, c-Jun, ATF, STAT3, p53, dan kinase downstream termasuk kinase yang diaktifkan oleh MAPK yaitu MAPKAPKs (Yue & López, 2020).

5.3. Transduksi Sinyal oleh p38MAPK

Keluarga p38 dari MAPK mencakup empat isoform, yaitu p38 α , p38 β , p38 γ , dan p38 δ , yang memiliki sekitar 60% homologi dalam urutan asam amino. Aktivasi p38MAPKs dipicu oleh fosforilasi pada residu treonin dan tirosin yang dipisahkan oleh residu glisin. Mekanisme aktivasi p38MAPKs diaktifkan oleh adanya sitokin inflamasi, stres oksidatif, radiasi UV, dan hipoksia. Aktivasi dimediasi oleh fosforilasi p38MAPK melalui modul sinyal p38MAPK sendiri. Sitokin inflamasi akan mengaktifkan jalur sinyal JNK dan p38MAPK dengan mengikat TRAF (Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor). Aktivitas protein TRAF akan menginduksi aktivasi beberapa MAP3K yang terlibat dalam aktivasi p38MAPK (ASK1, MLK-3, dan TAK-1). Begitu diaktifkan, MAP3K lebih lanjut mengfosforilasi MAP2K utama yang bertanggung jawab atas fosforilasi p38MAPK yaitu MKK3 dan MKK6. p38MAPK yang diaktifkan berinteraksi dengan beberapa protein substrat di nukleus maupun sitoplasma termasuk beberapa protein kinase yang diaktifkan oleh MAPK (MAPKAPK) seperti MSKs, MAPKAPK-2/3, dan MNK1/2. Ketiga kinase ini bertindak sebagai penguat sinyal dan terlibat dalam aktivasi beberapa gen target yang terlibat dalam berbagai fungsi biologis termasuk diferensiasi sel,

produksi sitokin, regulasi siklus sel, dan apoptosis (Sidarala and Kowluru, 2016) (Yue and López, 2020).

Protein p38 MAPK memainkan peran kunci dalam menyeimbangkan kelangsungan hidup dan kematian sel sebagai respons terhadap stres ekstraseluler dan intraseluler. Pada apoptosis menunjukkan bahwa kinase ini berfungsi dengan cara yang spesifik untuk mengintegrasikan sinyal yang pada akhirnya akan menyatu pada aktivasi caspase. Secara umum, caspase dapat diaktifkan oleh jalur ekstrinsik atau jalur intrinsik; yang pertama diprakarsai oleh reseptor kematian permukaan sel yang dirangsang oleh ligan yang sesuai, dan yang terakhir diinduksi oleh pelepasan protein dari membran luar mitokondria karena protein keluarga Bcl-2 (limfoma sel B) pro-apoptosis yang memediasi permeabilitas mitokondria. Pelepasan sitokrom c dari membran luar mitokondria merupakan langkah penting dalam jalur apoptosis intrinsik. Beberapa protein keluarga Bcl-2, baik kelompok pro dan anti-apoptosis, berada di bawah kendali kaskade JNK dan / atau p38 MAPK pada tingkat transkripsi dan / atau pasca-transkripsi. (Yue and López, 2020).

Protein p38MAPK juga dikenal dapat mengfosforilasi faktor transkripsi termasuk ATF, Elk-1, dan p53. Pada peristiwa stres RE, p38MAPK mengaktifkan ATF6 dan protein BiP/BRP 78 yang

merupakan salah satu yang diaktifkan sebagai respons terhadap stres RE. Beberapa bukti juga telah menunjukkan peran p38MAPK dalam aktivasi fungsional p53 sebagai penekan tumor. p38MAPK berperan dalam mengfosforilasi p53 di beberapa situs dalam domain transaktivasi. Fosforilasi ini mengatur aktivasi fungsional p53 dengan meningkatkan interaksi dengan modulator positif termasuk p300, menstabilkan p53 dan mencegah degradasi proteasomal yang diinduksi oleh MDM2, sehingga mengakibatkan akumulasi nukleus dan aktivasi transkripsi gen target p53 apoptotik. Selain fungsi pro-apoptotik, p38MAPK juga terlibat dalam respons inflamasi, di mana ia berinteraksi dengan faktor transkripsi nukleus seperti ATF-2, NF- κ B yang menghasilkan ekspresi sitokin inflamasi. p38MAPK juga dilaporkan terlibat dalam fungsi seluler lainnya termasuk titik-titik pemeriksaan siklus sel dan kelangsungan hidup sel (Sidarala and Kowluru, 2016).

5.4. Transduksi Sinyal oleh JNK

JNK bekerja selaras dengan p38MAPK. Berbagai faktor transkripsi telah dilaporkan diatur oleh JNK dan p38, yang menghasilkan peningkatan ekspresi protein pro-apoptosis dan penurunan ekspresi protein anti-apoptosis. Target utama JNK adalah faktor transkripsi AP-1 (protein aktivator 1), sebuah kompleks dimerik

(homo- atau heterodimer) yang terdiri dari anggota Jun (c-Jun, JunB, dan JunD), Fos (c-Fos, FosB, Fra1, dan Fra2), ATF (faktor transkripsi pengaktif), dan keluarga protein MAF (V-maf muskuloaponeurotik fibrosarkoma). Kombinasi AP-1 yang beragam menentukan profil transkripsi gen yang berbeda di bawah kendali kaskade JNK dan/atau p38 MAPK. Sebagai contoh, c-Jun dapat terfosforilasi oleh JNK dan p38, dan c-Jun yang diaktifkan dapat mengatur ekspresinya sendiri dalam lingkaran regulasi positif melalui elemen penambah c-Jun / AP-1 di promotornya. AP-1 mengatur berbagai proses seluler, termasuk proliferasi sel, diferensiasi, kelangsungan hidup sel, dan apoptosis. Meskipun aktivasi AP-1 dikaitkan dengan apoptosis, namun perannya dalam memastikan kelangsungan hidup sel juga sama pentingnya. Peran pro atau anti-apoptosis dari aktivasi AP-1 tampaknya bergantung pada konteks seluler dan ekstraseluler. Selain AP-1, salah satu faktor transkripsi paling terkenal yang diatur oleh JNK dan kaskade p38 MAPK dalam apoptosis adalah protein penekan tumor p53 (Yue and López, 2020).

Dalam sel yang stres, fosforilasi yang dimediasi JNK dapat menstabilkan dan mengaktifkan p53 dan meningkatkan apoptosis. Dilaporkan bahwa dimerisasi p53-p73 sangat penting dalam induksi kematian sel apoptosis, terutama sebagai respons

terhadap respons stres sel yang dimediasi oleh JNK. Jun kinase yang diaktifkan memfosforilasi p53 di Thr81 di domain kaya prolin (PRD), yang memungkinkan dimerisasi p53 dan p73. Dimer p53-p73 memfasilitasi ekspresi beberapa gen target pro-apoptosis, seperti puma dan bax. Namun, ada perbedaan pada apoptosis yang diinduksi oleh kompleks glikoprotein amplop HIV-1 (Env), p38MAPK mendorong kematian sel melalui fosforilasi p53 pada Ser46 dan bukan Thr81 yang mungkin menyiratkan status dimerisasi p53 yang berbeda. Protein mitra p53 yang diidentifikasi yang ditargetkan oleh kaskade p38 MAPK adalah p18 Hamlet. Hamlet p18 terfosforilasi berdimerisasi dengan p53 dan merangsang transkripsi beberapa gen target p53 pro-apoptosis, seperti puma dan noxa. Dalam kematian sel yang diinduksi oleh ekspresi berlebih eIF5A1, kaskade JNK dan p38 MAPK mendorong apoptosis secara independen dari aktivasi p53. Demikian pula, pada cedera hati yang diinduksi LPS / D-Gal (lipopolisakarida / d-galaktosamin), jalur pensinyalan AMPK (5 adenosin monofosfat yang diaktifkan protein kinase) mendorong apoptosis melalui aktivasi JNK, tetapi tingkat p53 tetap tidak berubah. Selain AP-1 dan p53, faktor transkripsi lain terlibat dalam apoptosis yang diinduksi oleh MAPK yang fosforilasi yang dikatalisis JNK dapat mendorong pelepasan faktor transkripsi FoxO1 (*forkhead box protein*

O1) yang diinduksi oleh stres oksidatif. (Yue and López, 2020)

Protein p38 dan JNK juga dapat mengatur program autofagi. Aktivasi RIPK (interaksi reseptor serin/treonin-protein kinase) dan JNK dapat menginduksi kematian sel autofagi. Meskipun autofagi pada awalnya diidentifikasi sebagai mekanisme kelangsungan hidup sel selama kelaparan nutrisi, autofagi memainkan peran spesifik konteks yang tinggi dalam memediasi kematian sel. Baru-baru ini, telah dilaporkan bahwa p38 α yang berkelanjutan Di jalur intrinsik, fosforilasi yang dimediasi JNK dari protein 14-3-3 disitoplasma menginduksi pelepasan dan translokasi Bax (protein X terkait Bcl-2) ke mitokondria, dan pelepasan protein pro-apoptosis Bad (antagonis Bcl-2 dari kematian sel) dan FOXO3a. JNK dan p38 dapat secara langsung memfosforilasi dan mengatur fungsi beberapa anggota keluarga protein Bcl-2. JNK dapat menginduksi fosforilasi Bad pada Ser128 untuk meningkatkan efek apoptosis Bad. p38 dan JNK menginduksi fosforilasi Bax dan translokasi mitokondria untuk meningkatkan apoptosis. Aktivitas pro-apoptosis Bim (Bcl-2-like protein 11) bergantung pada fosforilasi pada Ser65 yang dikatalisis oleh JNK atau p38 MAPK (Yue and López, 2020).

5.5. Penanda Biologis Kerusakan Jaringan oleh Stres Oksidatif (GPx dan MDA)

Stres oksidatif adalah ketidakseimbangan antara antioksidan dan antioksidan. Hal ini disebabkan karena pembentukan ROS melebihi kapasitas sistem pertahanan antioksidan atau mengurangi atau mempertahankan kapasitas antioksidan. Sebuah postulat "teori radikal bebas" menunjukkan bahwa dengan akumulasi kerusakan akibat radikal bebas dan stres oksidatif, sejumlah faktor reaksi biokimia dan proses seluler mulai berlangsung secara tidak normal (Muliato, 2020) Tubuh mempunyai jaringan pertahanan antioksidan kompleks yang bergantung pada antioksidan enzimatis dan nonenzimatis endogen. Molekul- molekul ini secara kolektif bertindak melawan radikal bebas untuk melawan kerusakannya efek terhadap biomolekul vital dan akhirnya jaringan tubuh. Berdasarkan respon mereka terhadap radikal bebas dapat dikategorikan menjadi antioksidan pertahanan lini pertama, kedua, ketiga dan bahkan keempat.

Antioksidan pertahanan lini pertama mencakup *superoksida dismutase* (SOD), katalase (CAT) dan *glutathione peroksidase* (GPX) penting (Ighodaro OM *et al*, 2018). Antioksidan pertahanan lini pertama bertugas mencegah pembentukan radikal bebas atau spesies reaktif dalam sel. Mereka sangat cepat dalam

menetralkan molekul apa pun yang berpotensi berkembang menjadi radikal bebas atau radikal bebas apa pun dengan kemampuan untuk menginduksi produksi radikal lainnya. Enzim-enzim ini masing-masing mendismutasi superoksida radikal, pemecahan hidrogen peroksida dan hidroperoksida menjadi molekul tidak berbahaya (H_2O_2 /alkohol dan O_2). Kelasnya juga termasuk protein pengikat ion logam seperti transferin dan *caeruloplasmin* yang masing-masing mengkelat atau menyerap besi dan tembaga, sehingga mencegah pembentukan radikal bebas. *Glutathione peroxidase* (GPx) merupakan bagian enzim antioksidan pertahanan lini pertama (Ighodaro OM *et al*, 2018). *Glutathione Peroxidase* (GPx) merupakan enzim intraseluler yang penting dalam memecah hidrogen peroksida (H_2O_2) menjadi air; dan peroksida lipid menjadi alkohol terkait terutama di mitokondria dan kadang-kadang di sitosol. Enzim ini memainkan peran yang lebih penting dalam menghambat proses peroksidasi lipid, dan karenanya melindungi sel dari stres oksidatif (Liang H *et al*, 2009).

Peroksidasi lipid adalah proses di mana radikal bebas berinteraksi dengan asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) dalam membran sel dan lipoprotein plasma. Peningkatan produksi radikal bebas meningkatkan peroksidasi lipid. Proses ini dapat berlangsung terus menerus sehingga menimbulkan respon terhadap

efektoksik melalui berbagai kerusakan jaringan tubuh. Ada banyak molekul lemak yang mengandung ikatan rangkap yang dapat mengalami peroksidasi. Mekanisme yang memicu peroksidasi lipid bersifat kompleks. Peningkatan produksi peroksidasi lipid sering kali diawali oleh radikal bebas yang sangat reaktif dan dapat dinilai dengan berbagai metode, pengukuran dari produk primer atau sekunder tersebut. Produk primer peroksidasi lipid meliputi diena terkonjugasi dan hidroperoksida lipid, produk sekunder meliputi malondialdehid (MDA), reagen asam tiobarbiturat (TBARS), gas alkana dan kelompok produk prostaglandin tipe F2 disebut F2- isoprostana. Malondialdehid merupakan produk peroksidasi lipid, merupakan aldehida reaktif merupakan elektrofil reaktif menginduksi stres toksik dalam sel dan membentuk produk protein kovalen, disebut produk lipoksidasi lanjutan (ALE). Malondialdehid dapat bereaksi dengan *deoxyguanosine* dan *deoxyadenosine* dalam DNA untuk membentuk M1G yang berpotensi mutagenik. Malondialdehid adalah produk dekomposisi PUFA peroksidasi. Analisis MDA merupakan analisis radikal bebas secara tidak langsung dan cukup mudah untuk menentukan jumlah radikal bebas yang terbentuk. Analisis radikal bebas secara langsung sangat sulit karena senyawa radikal ini sangat tidak stabil dan cenderung merebut elektron senyawa

lain agar lebih stabil. Reaksi ini berlangsung sangat cepat, sehingga pengukurannya sangat sulit. Malondialdehid ditemukan hampir di seluruh cairan biologis, plasma merupakan sampel yang paling umum digunakan karena paling mudah didapat dan paling tidak invasif. Hingga saat ini MDA merupakan marker yang paling banyak diteliti, dianggap sebagai marker peroksidasi lipid *in vivo* yang baik, baik pada manusia maupun pada binatang, yang signifikan akurat dan stabil dibandingkan senyawa lainnya. Malondialdehid sangat cocok sebagai biomarker untuk stres oksidatif karena beberapa alasan, yaitu: (1) Pembentukan MDA meningkat sesuai stres oksidatif, kadarnya dapat diukur secara akurat dengan berbagai metode, (3) Bersifat stabil dalam sampel cairan tubuh yang diisolasi, Merupakan produk spesifik dari peroksidasi lemak, terdapat dalam jumlah yang dapat dideteksi pada semua jaringan tubuh dan cairan biologis, sehingga memungkinkan untuk menentukan referensi interval (Muliando, 2020)

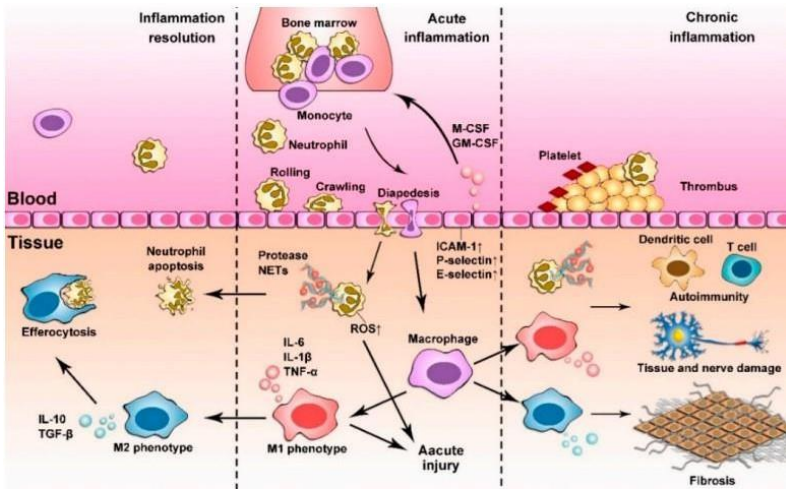
BAB VI

INFLAMASI AKUT DAN NEKROSIS

Peradangan akut ditandai dengan perekrutan leukosit yang cepat dan produksi mediator inflamasi setelah infeksi atau cedera. Fase akut ini berlangsung singkat (beberapa hari hingga beberapa minggu) dan kadang-kadang terbatas pada diri sendiri untuk memungkinkan sel-sel kekebalan untuk menghilangkan bahaya sambil menghindari yang berlebihan kerusakan jaringan. Disfungsi neutrofil dan makrofag dapat menyebabkan inflamasi akut. Ketika inang merasakan sinyal bahaya, endotelium dan sel penjaga jaringan (makrofag) mengatur produksi *neutrophil* dan monosit melalui sitokin, seperti granulosit makrofag-koloni *stimulating factor* (GM-CSF). Neutrofil kemudian dilepaskan dari sumsum tulang ke dalam sirkulasi untuk mengejar sinyal bahaya. Kemudian, monosit menyusup ke dalam jaringan dan kemudian berdiferensiasi menjadi makrofag untuk memfagosit neutrofil mati dan sel-sel mati lainnya untuk perbaikan jaringan. Pergerakan neutrofil ini dan monosit diatur dengan kuat melalui molekul adhesi (selektin, kadherin, dan integrin) antara leukosit dan endotel yang meradang, dan diikuti oleh ekstravasasi ke jaringan local melalui kemotaksis.

Begitu tiba di lokasi, neutrofil segera melakukan tugasnya untuk membunuh patogen melalui fagositosis dan sekresi granul. Proses ini meliputi pelepasan spesies oksigen reaktif (ROS), enzim hidrolitik dan protein/peptida antimikroba lainnya, kemokin, sitokin, dan lipid mediator. Neutrofil adalah perangkap ekstraseluler neutrofil (NET) yang terdiri dari kompleks filamen kromatin (DNA) dan molekul antimikroba yang diturunkan dari *neutrophil* (histon dan *protease*). Keberadaan dari NET adalah untuk membunuh patogen seperti bakteri serta menyebabkan respons proinflamasi. Respon inflamasi yang terus-menerus dan intensif dapat menyebabkan produksi jangka panjang enzim proteolitik yang mengakibatkan kerusakan jaringan (Su Yujie, *et al*, 2020).

Neutrofil dan makrofag adalah komponen utama dari sistem bawaan, yang berperan penting dalam respons peradangan terhadap infeksi dan cedera jaringan. Jika mereka tidak terkendali, peradangan dapat menyebabkan patogenesis berbagai macam penyakit seperti gangguan inflamasi (Su Yujie, *et al*, 2022). Pada inflamasi atau cedera jaringan, neutrofil akan muncul dalam waktu 24 jam hingga hari ketiga kemudian hari berikutnya akan digantikan oleh makrofag yang akan mencapai puncaknya pada hari ke-10 (Silva Mendes *et al*, 2008).



Gambar 6. 1 Neutrofil dan makrofag mengatur respons inflamasi. Pada peradangan akut, neutrofil dan monosit dengan cepat dilepaskan dari sumsum tulang dan berpindah ke jaringan yang terinfeksi atau jaringan yang terluka. Proses ini diatur oleh faktor perangsang koloni makrofag (M- CSF) dan faktor perangsang koloni makrofag granulosi (GM-CSF). Monosit berdiferensiasi di dalam jaringan menjadi menjadi makrofag dan dapat terpolarisasi menjadi fenotipe M1 dan melepaskan faktor proinflamasi. Diaktifkan neutrofil mengeluarkan perangkap ekstraseluler neutrofil (NET) dan protease yang juga terlibat dalam fungsi makrofag M1 selama peradangan akut. Pada fase resolusi peradangan, NETs dan protease terdegradasi dan neutrofil menjadi apoptosis, sementara makrofag melakukan eferositosis neutrofil dan jaringan mati. Selain itu, terjadi transisi makrofag dari M1 ke M2 selama resolusi peradangan. Jika resolusi peradangan akut gagal, aktivasi neutrofil dan makrofag yang terus-menerus menjadi perantara patogenesis berbagai macam penyakit pembuluh darah. Dalam fase peradangan kronis, neutrofil dan makrofag mengaktifkan dan mengatur trombosit dan imunitas adaptif untuk membentuk fase homeostasis baru yang menyebabkan kerusakan dan renovasi jaringan yang tak terelakkan

Stres oksidatif yang diinduksi oleh merkuri dapat menyebabkan keadaan peradangan pada sel yang berakibat pada kerusakan sel. Pembentukan ROS dan menurunnya pertahanan antioksidan menciptakan

ketidakseimbangan yang berkontribusi terhadap gangguan kesehatan. Terdapat bukti interaksi antara paparan merkuri, stres oksidatif, dan peradangan yang terkait dengan toksisitas merkuri. Penelitian oleh Liao Yuge *et al* menunjukkan merkuri anorganik HgCl₂ dapat menyebabkan inflamasi hati, apoptosis dan inflamasi dengan cara menghambat jalur sinyal antioksidan Akt/Nrf2 (Liao Yuge *et al*, 2022). Paparan merkuri juga diketahui dapat meningkatkan ekspresi sitokin termasuk IL-6, IL-8, IL-1 β , dan TNF- α (Wellingshausen N *et al*, 1996). Pemberian konsentrasi mikromolar HgCl₂ mempengaruhi beberapa aktivitas fungsional neutrofil (Baginski B, 1998; Contrino J *et al*, 1998). Pembentukan ROS akibat paparan merkuri akan membentuk perangkat ekstraseluler neutrofil (*neutrophil extracellular traps* (NETs)). Temuan ini menunjukkan bahwa kejadian awal setelah cedera jaringan lokal akibat paparan merkuri membutuhkan infiltrasi neutrofil (Haase H, *et al*, 2016). Adanya peningkatan fosforilasi tirosin intraseluler disertai peningkatan neutrofil dan limfosit setelah terpapar merkuri. (Worth RG *et al*, 2001).

Studi menunjukkan bahwa paparan lingkungan terhadap bahan kimia alami atau bahan kimia sintesis, yang dapat bertindak sebagai obesogen atau diabetogen, juga dapat menjadi faktor penyebab DM. Pada percobaan yang menggunakan tikus dan ikan,

ditemukan bahwa HgCl₂ mengubah homeostasis Ca²⁺ intraseluler dan menurunkan sekresi insulin pada sel beta pankreas atau pulau-pulau kecil. Merkuri telah terbukti menginduksi efek toksik melalui induksi stres oksidatif yang menyebabkan perubahan fungsi sel dan pada akhirnya mengakibatkan kematian sel dan cedera patologis. Penelitian oleh Chen *et al* menemukan bahwa merkuri klorida (HgCl₂) mampu menurunkan fungsi sekresi insulin dan viabilitas sel beta pankreas dan pulau pankreas tikus yang terisolasi. HgCl₂ secara signifikan meningkatkan pembentukan ROS di pulau pankreas. Pada penelitiannya menunjukkan HgCl₂ memiliki kemampuan dalam induksi apoptosis terkait adanya sinyal apoptosis yang bergantung pada mitokondria termasuk gangguan mitokondria potensial membran, peningkatan pelepasan sitokrom c mitokondria dan aktivasi poli (ADP-ribosa) polimerase (PARP) dan *caspase 3* (Chen *et al.*, 2010).

Radikal bebas sebagai pemicu kematian sel dapat menyebabkan modifikasi oksidatif DNA dan mutasi gen pada banyak jenis sel. Stres oksidatif juga dapat menginduksi c-Jun-N-terminal kinase (JNK), (ERK-1/2) dan p38MAPK yang diaktifkan oleh kaskade MAPK, keluarga Bcl-2 dari protein pro dan anti-apoptosis, p53, protein yang terkait dengan mitokondria (misalnya, sitokrom c, Apaf-1 dan faktor penginduksi apoptosis), pembelahan poli (ADP-ribosa), polimerase (PARP) dan

kaskade *caspase* (Kim *et al.*, 2009)(Roos *et al.*, 2012). Ciri-ciri morfologi apoptosis adalah penyusutan sel, kromatin kondensasi, pepadatan organel dan pembelahan DNA secara sistematis. Nekrosis merupakan proses degenerasi sel yang menyebabkan kerusakan sel ditandai gambaran pembengkakan sel, pembengkakan nuklear, kariolisis, karioreksis, piknosis nuklir, sitoplasma eosinofilik pucat, vakuola sitoplasma mungkin hadir di area nekrosis, dan terdapat puing-puing seluler yang berdekatan dan sel peradangan seperti neutrofil, makrofag, dan lainnya (Segawa and Nagata, 2015) (Ningsih *et al.*, 2021)

BAB VII

TOKSISITAS MERKURI PADA SEL BETA PANKREAS

Merkuri menempati urutan pertama disusul oleh logam berat lainnya (urutan toksisitas logam berat berdasarkan sifat fisika dan kimia $Hg^{2+} > Cd^{2+} > Ag^{2+} > Ni^{2+} > Pb^{2+} > As^{2+} > Cr^{2+} > Sn^{2+} > Zn^{2+}$) (Bernhoft RA, 2013). Merkuri memiliki potensi tinggi untuk mengadakan interaksi melalui tapak aktifnya pada enzim yang terlibat dalam metabolisme glukosa diperatarai oleh insulin. Kerja merkuri pada sisi aktif enzim yang mengandung gugus sulfhidril dari residu sistein akan mengikat secara kovalen dengan logam. Afinitas tinggi merkuri untuk gugus sulfhidril dari situs katalitik enzim adalah motif utama yang umum diketahui dalam inaktivasi enzim. (Xu *et al.*, 2014). Metilmerkuri melepaskan oksigen radikal saat mengurai dan pelepasan ROS menyebabkan kerusakan parah pada sel dengan cara mengaktivasi rantai lipid peroksidasi dari membrane sel. Saat metilmerkuri mengalir dalam tubuh maka akan dihasilkan disulfida yang dengan berikatan kuat dengan grup sulfida protein lain sehingga merubah struktur protein dan fungsi enzim (Palar, 1994).

Merkuri adalah logam berat yang dikenal karena toksisitasnya dalam beberapa bentuk. Hg anorganik meliputi merkuri elemental atau logam (Hg_0) dan garam-garam merkuri merkuros (Hg_2^{++}) atau merkuri (Hg^{++}), sedangkan Hg organik meliputi senyawa-senyawa di mana Hg terikat pada struktur yang mengandung atom-atom karbon (etil, metil, fenil, dan lainnya) (Bernhoft. 2012). Terkait dengan diabetes, merkuri menargetkan kerjanya pada β -sel pankreas dan menyebabkan disfungsi dan apoptosis dengan beberapa mekanisme seperti perubahan homeostasis Ca^{2+} , aktivasi jalur sinyal fosfatidilinositol 3-kinase (PI3K) Akt, dan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) (Javaid *et al.*, 2021; Tsai *et al.*, 2019). Toksisitas merkuri berkaitan dengan afinitas tingginya terhadap kelompok sulfhidril (-SH), membentuk kompleks yang stabil dan menyebabkan beberapa perubahan, seperti perubahan struktural pada enzim sulfhidril dan inaktivasi situs aktifnya. Oleh karena itu, pengikatan merkuri pada kelompok -SH dari antioksidan, misalnya glutation (GSH), mengurangi kapasitas netralisasi spesies reaktif. Penurunan pertahanan antioksidan yang ditambah dengan fakta bahwa paparan merkuri dapat meningkatkan kadar spesies reaktif menghasilkan ketidakseimbangan dalam sistem pro-oksidan/antioksidan, menghasilkan kondisi stres oksidatif (Balali-Mood *et al.*, 2021).

Mekanisme stres oksidatif akibat merkuri ditunjukkan dari pengamatan melalui 8-hidroksi-2'-deoksiguanosin (8-OHdG); *biomarker* kerusakan DNA oksidatif yang meningkat secara signifikan dalam sampel urin orang-orang dari daerah yang terkontaminasi merkuri begitu juga konsentrasi *glutathione* (GSH) dan total protein tiol dan aktivitas *glutathione* peroksidase dan superoksida dismutase lebih tinggi pada kelompok yang terpapar merkuri. Proses ini akibat induksi merkuri melalui jalur Akt yang diaktifkan PI3K atau dipicu stres oksidatif. Selain itu, metil merkuri dapat menginduksi kondisi apoptosis dan kematian sel yang dipicu stres oksidatif (Chen *et al.*, 2009). Penelitian lain menemukan bahwa MeHg (1-4 μ M) secara signifikan mengurangi sekresi insulin dan viabilitas sel dalam sel β pankreas. Teramati juga peningkatan peristiwa apoptosis yang bergantung pada mitokondria, termasuk penurunan potensial membran mitokondria dan peningkatan rasio mRNA proapoptotik (Bax, Bak, p53)/antiapoptotik (Bcl-2), pelepasan sitokrom c, aktivitas kaspase-3, dan aktivasi kaspase-3/-7/-9. (Al Doghaither *et al.*, 2021) Paparan sel RIN-m5F dengan MeHg (2 μ M) juga menginduksi ekspresi protein molekul sinyal yang terkait dengan stres retikulum endoplasma (RE), termasuk C/EBP homologous protein (CHOP), X-box binding protein (XBP-1), dan kaspase-12. MeHg juga dapat memicu

aktivasi c-Jun N- terminal kinase (JNK) dan Nrf2 pada stres RE (Takanezawa *et al.*, 2019).

Senyawa merkuri organik (MeHg) diyakini meningkatkan kalsium intraseluler dengan mempercepat aliran kalsium dari medium ekstraseluler dan menggerakkan penyimpanan intraseluler, sementara senyawa merkuri anorganik (Hg^{2+}) hanya meningkatkan penyimpanan kalsium intraseluler melalui aliran kalsium dari medium ekstraseluler. Perbedaan antara senyawa merkuri organik (seperti metil merkuri atau MeHg) dan senyawa merkuri anorganik (seperti ion Hg^{2+}) dalam pengaruh mereka terhadap kalsium intraseluler dalam sel-sel tubuh (Tan *et al.*, 1993) (Park and Zheng, 2012) (Roos *et al.*, 2012):

1. Senyawa merkuri Senyawa merkuri organik (MeHg):

Senyawa merkuri organik seperti MeHg diyakini meningkatkan kalsium intraseluler dengan dua mekanisme utama:

- a. Mempercepat aliran kalsium dari medium ekstraseluler: MeHg dapat mengganggu membran sel dengan meningkatkan permeabilitas membran terhadap ion kalsium. Ini dapat menyebabkan lebih banyak kalsium dari luar sel masuk ke dalam sel.
- b. Mempercepat aliran kalsium dari medium ekstraseluler: MeHg dapat mengganggu membran sel dengan meningkatkan permeabilitas membran

terhadap ion kalsium. Ini dapat menyebabkan lebih banyak kalsium dari luar sel masuk ke dalam sel.

2. Senyawa merkuri anorganik (Hg^{2+}):

Senyawa merkuri anorganik seperti ion Hg^{2+} lebih fokus pada meningkatkan penyimpanan kalsium intraseluler daripada mempengaruhi aliran kalsium dari medium ekstraseluler. Hg^{2+} cenderung berinteraksi dengan protein intraseluler yang terlibat dalam pengikatan dan pelepasan kalsium, seperti protein kalsium-binding. Ini dapat mengakibatkan peningkatan konsentrasi kalsium dalam penyimpanan intraseluler tanpa terlalu banyak memengaruhi aliran kalsium dari luar sel.

Berikut penelitian yang mengeksplorasi toksisitas merkuri pada manusia baik secara *in silico*, *in vivo* maupun *in vitro* secara global:

- a. Dalam penelitian Chen *et al* menunjukkan bahwa stres oksidatif yang diinduksi oleh merkuri (bentuk klorida merkuri maupun metilmerkuri) dan aktivasi fosfoinositol-3-kinase menyebabkan disfungsi sel beta, yang terkait dengan sinyal Akt. HgCl_2 meningkatkan sub-G1 hipodiploid dan ikatan annexin-V dalam sel HIT-T15, menunjukkan bahwa HgCl_2 memiliki kemampuan dalam induksi apoptosis. HgCl_2 juga menunjukkan beberapa ciri-ciri sinyal apoptotik yang bergantung pada mitokondria,

termasuk gangguan potensial membran mitokondria, peningkatan pelepasan sitokrom c mitokondria, dan aktivasi poli (ADP-ribose) polimerase (PARP) dan kaspase 3. Paparan sel oleh HgCl₂ dapat secara signifikan meningkatkan populasi sel yang mengalami apoptosis dan nekrosis. Sementara itu, HgCl₂ juga dapat memicu penurunan tingkat ATP intraseluler dan peningkatan pelepasan LDH sebagai penanda stres oksidatif (Chen *et al.*, 2009).

- b. Penelitian tentang peranan stres oksidatif yang diinduksi Hg dapat terjadi karena prooksidan dan penurunan antioksidan enzim. Penelitian *in vivo* dan studi *in vitro* menunjukkan merkuri mampu menginduksi peradangan. Beberapa penyelidikan telah mengindikasikan peran merkuri dalam patogenesis terkait dislipidemia, hipertensi, resistensi insulin, dan obesitas. (Tinkov *et al.*, 2015).
- c. Penelitian merkuri yang menyebabkan gangguan pada berat badan, fungsi ginjal dan hati pada tikus Wistar disuntikkan secara subkutan HgCl₂ (5 mg/kg) subkutan dan dikorbankan dalam 12 jam dan 48 jam, hasilnya terjadi peningkatan aktivitas *alanine aminotransferase* hati dan aktivitas glukosa 6- fosfatase yang menunjukkan bahwa tikus yang terpapar

merkuri memiliki aktivitas glukoneogenesis yang meningkat di dalam hati (Mesquita *et al.*, 2016).

3. Kajian In Silico telah banyak juga menunjukkan bahwa merkuri memiliki potensi tinggi untuk mengadakan interaksi melalui tapak aktifnya pada enzim yang terlibat dalam metabolisme glukosa diperatarai oleh insulin. Contoh kerja merkuri pada sisi aktif enzim yang mengandung gugus sulfhidril dari residu sistein akan mengikat secara kovalen dengan logam. Afinitas tinggi merkuri untuk gugus sulfhidril dari situs katalitik enzim adalah motif utama yang umum diketahui dalam inaktivasi enzim. (Xu *et al.*, 2014).
4. Penelitian Suhartono E *et al* (2021) mengungkapkan terdapat interaksi Hg terhadap enzim glikolisis yaitu glucokinase, heksokinase, dan enzim piruvat kinase lebih reaktif dibanding Cd melalui interaksi dengan residu asam glutamate dan residu histidine untuk Cd sedangkan Hg banyak berinteraksi dengan sistein pada enzim-enzim glikolisis. Pembentukan kompleks Hg dengan residu sistein, menyebabkan Hg akan berikatan dengan gugus thiol bebas yang tersedia. Merkuri yang terikat pada gugus thiol pada residu sistein mengakibatkan fungsi residu sistein pada protein tidak berjalan dengan semestinya sehingga enzim tidak aktif dan glikolisis terganggu.

5. Studi *in silico* lain menunjukkan Hg berinteraksi dengan residu asam amino pada tapak aktif enzim glikogen sintase pada ujung domain terminal-C, yakni pada 3 residu sistein cys 295, cys 366, dan cys 390 pada peristiwa glikogenesis (Lahdimawan A *et al*, 2022).
6. Studi dengan *molecular docking* juga dilakukan untuk mengkaji penambatan molekuler kadmium dan merkuri pada enzim heksokinase *gluconeogenesis*, diketahui enzim heksokinase berikatan kuat pada merkuri berikatan dibandingkan *cadmium* (Pratidina E *et al*, 2022).
7. Penelitian *in vitro* Yuliana (2023) menunjukkan paparan merkuri dibandingkan kadmium dan timbal lebih toksik pada sel dengan bukti meningkatkan kadar darah puasa, merusak fungsi hati melalui peningkatan enzim *transaminase* serta menurunkan kadar MDA lebih rendah dibandingkan kedua logam lainnya yang mengindikasikan terjadi proses stress oksidatif yang menyebabkan gangguan metabolisme glukosa pada pankreas dan hati.
8. Penelitian pada air sungai Martapura yang mengandung merkuri juga dilaporkan menyebabkan perubahan histomorfologi pada hati, ginjal dan testis tikus coba (Yuliana I *et al*, 2019).

Toksitas merkuri berkaitan dengan afinitas tingginya terhadap kelompok sulfhidril (-SH),

membentuk kompleks yang stabil dan menyebabkan beberapa perubahan, seperti perubahan struktural pada enzim sulfhidril dan inaktivasi situs aktifnya (Rooney, 2007). Oleh karena itu, pengikatan merkuri pada kelompok -SH dari antioksidan, misalnya glutathion (GSH), mengurangi kapasitas netralisasi spesies reaktif. Penurunan pertahanan antioksidan yang ditambah dengan fakta bahwa paparan merkuri dapat meningkatkan kadar spesies reaktif menghasilkan ketidakseimbangan dalam sistem pro-oksidan/antioksidan, menghasilkan kondisi stres oksidatif (Farina *et al.*, 2003). Radikal bebas dari merkuri tidak hanya memiliki efek merusak langsung, tetapi juga dapat merusak sel secara tidak langsung dengan mengaktifkan berbagai jalur sinyal intraseluler yang peka terhadap stres seperti NF κ b (faktor inti kappa beta), p38 MAPK (protein kinase mitogen yang diaktifkan p38), JNK/SAPK (protein kinase aktivasi stres/c-Jun NH (2)-terminal kinase), jalur heksosamin, PKC (protein kinase C), interaksi AGE/RAGE (produk akhir glikasi lanjut/reseptor AGE), dan Akt. (Chung *et al.*, 2019). Stres oksidatif memiliki peran kunci dalam patofisiologi berbagai komplikasi diabetes melalui peroksidasi lipid, kerusakan DNA, dan disfungsi mitokondria (Samuel T Varman, 2016; Philipp A. Gerber & Guy A. Rutter, 2017).

Mekanisme stres oksidatif akibat merkuri menjadi penyebab gangguan sinyal insulin sudah banyak diteliti dan dikaji (Samuel T Varman, 2016; Najed *et al*, 2022). Toksisitas merkuri ditunjukkan dari pengamatan melalui 8-hidroksi-2'- deoksiguanosin (8-OHdG); *biomarker* kerusakan DNA oksidatif yang meningkat secara signifikan dalam sampel urin orang-orang dari daerah yang terkontaminasi merkuri begitu juga konsentrasi *glutathione* (GSH) dan total protein tiol dan aktivitas glutathione peroksidase dan superoksida dismutase lebih tinggi pada kelompok yang terpapar merkuri. Proses ini akibat induksi merkuri melalui jalur Akt yang diaktifkan PI3K atau dipicu stres oksidatif. Selain itu, metil merkuri dapat menginduksi kondisi apoptosis dan kematian sel yang dipicu stres oksidatif (Chen W *et al*, 2009).

BAB VIII

PENUTUP

Kejadian diabetes dianggap terkait dengan perubahan dalam gaya hidup dan faktor lain yang berkontribusi, termasuk paparan terhadap polutan lingkungan dan bahan kimia industri termasuk pajanan logam berat khususnya merkuri. Logam berat ini merupakan elemen alami yang ditemukan di seluruh bumi, sebagian besar kontaminasi lingkungan dan paparan pada manusia diakibatkan oleh aktivitas antropogenik seperti penggunaan logam dan senyawa logam di dalam rumah tangga, industri farmasi, pangan, dan pertanian. Dalam beberapa dekade terakhir, terjadi peningkatan yang luar biasa dalam konsentrasi elemen logam di lingkungan akibat perkembangan teknologi industri. (Javaid I, *et al.* 2021; Anam J *et al.*, 2022; Tchounwou PB *et al.*, 2012; Nejad Behnam Ghorbani *et al.*, 2022). Merkuri telah menjadi polutan yang tersebar luas yang menyebabkan efek negatif pada manusia, dapat mengakumulasi, memperbesar, dan mencapai tingkat tinggi dalam rantai makanan ekologis, dan orang dapat mengonsumsinya melalui asupan makanan, terutama ikan dan makanan laut, yang menyebabkan efek toksik (Ali Khan *et al.*, 2019; Ching-Yao Yang *et al.*, 2022).

Stres oksidatif memiliki peran kunci dalam patofisiologi berbagai komplikasi diabetes melalui peroksidasi lipid, kerusakan DNA, dan disfungsi mitokondria (Samuel T Varman, 2016). Radikal bebas yang terbentuk dari stres oksidatif merkuri adalah hidrogen peroksida dan radikal hidroksil. Elemen hiperaktif ini memiliki elektron tak berpasangan di lapisan luar molekul sehingga dapat berikatan dengan biomolekul lain dan memodifikasinya untuk mengoksidasi protein, lipid, dan asam nukleat dan menghasilkan produk samping beracun yang menyebabkan disfungsi jaringan. Mereka juga mengubah struktur molekul biologis dan bahkan memecahnya.

Diabetes melitus adalah penyakit progresif hiperglikemik kronis yang berhubungan dengan resistensi insulin yang menyebabkan defek pada metabolisme glukosa. Defek sel beta sangat berhubungan dengan apoptosis dan nekrosis sebagai bentuk utama kematian sel pankreas melalui jalur stress oksidatif. (Ching Yao Yang *et al*, 2022). Pada diabetes melitus peningkatan glukosa dikaitkan dengan peningkatan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) mitokondria, yang menyebabkan peningkatan stres oksidatif. Spesies oksigen reaktif telah terbukti dapat mengaktifkan berbagai jalur respons terhadap stres seluler, yang dapat mengganggu jalur-jalur sinyal

seluler. Merkuri menargetkan kerjanya pada sel beta pankreas dan menyebabkan disfungsi dan apoptosis dengan beberapa mekanisme seperti perubahan homeostasis Ca^{2+} , aktivasi jalur sinyal fosfatidilinositol 3-kinase (PI3K), Akt, dan produksi ROS (Chen WY *et al*, 2006; Chen Kuo-Liang *et al*, 2012; Fujimura M *et al*, 2020).

Pada diabetes ada peradangan kronis tingkat rendah yang tercermin dari kadar sitokin yang tinggi seperti $TNF-\alpha$ dan inflamasi lainnya penanda lainnya seperti CRP dan TNF-alfa. Berbagai penanda pro dan antiinflamasi telah dikaitkan dengan perkembangan pradiabetes menjadi diabetes, beberapa di antaranya termasuk adiponektin, ekstraseluler yang baru diidentifikasi-RAGE (EN-RAGE), IL-6, IL-13, CRP, IL-18, antagonis reseptor IL-1, dan neopterin (Luc K *et al*, 2020). IL-6 adalah sitokin proinflamasi yang diproduksi di sejumlah jaringan seperti leukosit teraktivasi, sel endotel, dan adiposit (Marianne Böni, 2019). Telah terbukti pada wanita diabetes dengan kehamilan didapatkan ekspresi gen IL6, IL8, IL10, IL13, IL18, TNFA, dan faktor transkripsi faktor nuklir κB (NF κB) / RELA (Zieleniak I *et al*, 2022). Peningkatan sekresi sitokin proinflamasi, dapat menyebabkan gangguan sensitivitas insulin, seperti faktor nekrosis (TNF Alfa), IL-6 dan asam lemak bebas mengaktifkan kinase intraseluler yang menginduksi fosforilasi serin dari IRS-1, sehingga melemahkan pensinyalan insulin dan

menginduksi resistensi insulin (Nishida K&Kinya Otsu, 2017). Ekspresi dari kotak kelompok mobilitas tinggi 1 (HMGB1) diregulasi dalam kardiomyosit terisolasi dan makrofag yang terpapar hiperglikemia, yang menyebabkan peningkatan aktivasi MAPK dan Jalur pensinyalan NF- κ B dan pada akhirnya meningkatkan TNF- α .

DAFTAR PUSTAKA

- ADA. (2020). Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. In *Diabetes care*. Vol. 43: p. S14–S31). <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>
- Anam Javaid, Iqra Akbar, Hamna Javed et al. (2021) Role of Heavy Metals in Diabetes: Mechanisms and Treatment Strategies. *Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression*. 31(3): p 65–80
- Ali, H., Khan, E. and Ilahi, I. (2019). Environmental chemistry and ecotoxicology of hazardous heavy metals: Environmental persistence, toxicity, and bioaccumulation. *Journal of Chemistry*, Available at: <https://doi.org/10.1155/2019/6730305>.
- Al Doghaither, H. et al. (2021). Roles of oxidative stress, apoptosis, and inflammation in metal-induced dysfunction of beta pancreatic cells isolated from CD1 mice. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(1), pp. 651–663. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.10.056>
- Wibowo AA, Andrian Sitompul, Alfi Yasmina, Ika Kustiyah Oktavianti, Ardik Lahdimawan, Essy Dwi Damayanthi. (2022). An increase in inflammatory cells related to the increase incidence of colitis and colorectal cancer. Bali

Medical Journal. 11(1): 499-502 | doi:
10.15562/bmj.v11i1.2842

Balali-Mood, M. et al. (2021). Toxic mechanisms of five heavy metals: mercury, lead, chromium, cadmium, and arsenic. *Frontiers in Pharmacology*, 12(April), pp. 1–19. Available at: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.643972>.

Baginski B. (1988) Effect of mercuric chloride on microbicidal activities of human polymorphonuclear leukocytes, *Toxicology*, 50;247–256. [PubMed: 3394153]

Berlin M, Zalups RK, Fowler BA. Mercury. In: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, Friberg LT, editors. *Handbook on the toxicology of metals*. 3rd. New York: Academic Press; 2007. pp. 675–729. [Google Scholar] [Ref list]

Bernhoft RA. (2013) Cadmium toxicity and treatment. *TheScientificWorldJournal*. 394652
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23844395>.

Beyersmann, D. and Hartwig, A. (2008). Carcinogenic metal compounds: Recent insight into molecular and cellular mechanisms. *Archives of Toxicology*, 82(8), pp. 493–512. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00204-008-0313-y>.

- Bluth MH, Patel SA, Dieckgraefe BK, Okamoto H, Zenilman ME. (2006). Protein regenerasi pankreas (reg I) dan mRNA reseptor reg I diregulasi dalam pankreas tikus setelah induksi pankreatitis akut. *World J Gastroenterol.* 12 (28): 4511-4516 [PMID: 16874863 DOI: 10.3748/wjg.v12.i28.4511]
- Casas, C. (2017). GRP78 at the centre of the stage in cancer and neuroprotection. *Frontiers in Neuroscience*, 11(APR), pp. 1–15. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.0017>
- Cerf, M.E. (2013). Beta cell dysfunction and insulin resistance. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2013, 4, 37. [CrossRef]
- Chen, Y.W. et al. (2009). Heavy metals, islet function and diabetes development. *Islets*, 1(3), pp. 169–176. Available at: <https://doi.org/10.4161/isl.1.3.9262>.
- Chen, X. et al. (2023). Endoplasmic reticulum stress: molecular mechanism and therapeutic targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1). Available at: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01570-w>
- Chen, Y.W. et al. (2010). Inorganic mercury causes pancreatic β -cell death via the oxidative stress-induced apoptotic and necrotic pathways. *Toxicology and Applied Pharmacology*,

243(3), pp. 323–331. Available at:
<https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.11.024>

Chen YW, Huang CF, Tsai KS, Yang RS, Yen CC, Yang CY, Lin-Shiau SY, Liu SH. Methylmercury induces pancreatic β -cell apoptosis and dysfunction. *Chem Res Toxicol.* 2006;19(8):1080–5.

Ching-Yao Yang, Shing-Hwa Liu, Chin-Chuan Su, et al. 2022. Methylmercury Induces Mitochondria- and Endoplasmic Reticulum Stress-Dependent Pancreatic β -Cell Apoptosis via an Oxidative Stress-Mediated JNK Signaling Pathway. *Int. J. Mol. Sci.* 202223, 2858.
<https://doi.org/10.3390/ijms23052858>
<https://www.mdpi.com/journal>

Cheng, T.F., Choudhuri, S. and Muldoon-Jacobs, K. (2012). Epigenetic targets of some toxicologically relevant metals: A review of the literature. *Journal of Applied Toxicology*, 32(9), pp. 643–653. Available at:
<https://doi.org/10.1002/jat.2717>.

Chen Kuo-Liang, Shing-Hwa Liu, Chin-Chuan Su. (2012) Article Mercuric Compounds Induce Pancreatic Islets Dysfunction and Apoptosis in Vivo *International Journal of Molecular Sciences* ISSN 1422-0067
www.mdpi.com/journal/ijms

- Ciacci Caterina, Michele Betti, Sigal Abramovich et al. 2022. Mercury-Induced Oxidative Stress Response in Benthic Foraminifera: An In Vivo Experiment on *Amphistegina lessonii*. *Biology* 2022, 11, 960. <https://doi.org/10.3390/biology11070960>
- Contrino J, Marucha P, Ribaldo R, Ference R, Bigazzi PE, Kreutzer DL (1998). Effects of mercury on human polymorphonuclear leukocyte function in vitro, *Am J Pathol*, 132 ;110–118. [PubMed: 3394794]
- Chung, Y.P, Yen, C.C.; Tang et al. (2019) Methylmercury exposure induces ROS/Akt inactivation-triggered endoplasmic reticulum stress-regulated neuronal cell apoptosis. *Toxicology*. 425, 152245. [CrossRef]
- Farina M, Rocha JBT, Aschner M. (2011) Mechanisms of methylmercury-induced neurotoxicity: evidence from experimental studies. *Life Sci*. 89:555–563. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Franciscato C, Goulart FR, Lovatto NM, Duarte FA, Flores EM, Dressler VL, et al. (2009) ZnCl₂ exposure protects against behavioral and acetylcholinesterase changes induced by HgCl₂. *Int J Dev Neurosci*. 27:459–468. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]

- Fujimura M., Usuki F. Methylmercury-mediated oxidative stress and activation of the cellular protective system. *Antioxidants*. 2020;9(10):p.1004. doi: 10.3390/antiox9101004. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Galicia-Garcia, U. et al. (2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), pp. 1–34. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- Gebert, M. et al. (2023). The unfolded protein response: a double-edged sword for brain health. *Antioxidants*, 12(8), pp. 1–26. Available at: <https://doi.org/10.3390/antiox12081648>.
- Godwill Azeh Engwa, P.U.F. and Unachukwu, F.N.N. and M.N. (2019). Mechanism and health effects of heavy metal toxicity in humans. *Intechpen*, 11(tourism), p. 13.
- Gopal U. and Pizzo, S. V. (2018). The endoplasmic reticulum chaperone GRP78 also functions as a cell surface signaling receptor, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812351-5.00002-7>. Elsevier Inc. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812351-5.00002-7>.
- Haase H, Hebel S, Engelhardt G, Rink L (2016) Ethylmercury and Hg²⁺ induce the formation

of neutrophil extracellular traps (NETs) by human neutrophil granulocytes, *Arch Toxicol*, 90; 543–550. [PubMed: 25701957]

Hartl F.U., Bracher, A. and Hayer-Hartl, M. (2011). Molecular chaperones in protein folding and proteostasis. *Nature*, 475(7356), pp. 324–332. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature10317>.

Haidar, Z. et al. (2023). Disease-associated metabolic pathways affected by heavy metals and metalloids. *Toxicology Reports*, 10(March), pp. 554–570. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2023.04.010>.

Heriansyah, T. (2013). Pengaruh Berbagai Durasi Pemberian Diet Tinggi Lemak Terhadap Profil Lipid Tikus Putih (*Rattus Novergicus* Strain Wistar) Jantan. *Jurnal Kedokteran Syiah*.

Ibrahim, I.M., Abdelmalek, D.H. and El, A.A. (2019). GRP78: A cell's response to stress. *Live Science*, 226(January), pp. 156–163.

International Diabetes Federation. (2021) *IDF Diabetes Atlas*. 10th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation

Ighodaro OM, O.A. Akinloye. (2018). First Line Defence Antioxidants-Superoxide Dismutase (SOD), Catalase (CAT) And Glutathione Peroxidase (GPX): Their Fundamental Role In The Entire

Antioxidant Defence Grid. Alexandria Journal Of Medicine. 54(4): P 287-293

Javaid, A. et al. (2021). Role of heavy metals in diabetes: Mechanisms and treatment strategies. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 31(3), pp. 65–80. Available at: <https://doi.org/10.1615/CRITREVEUKARYOTGENEEXPR.2021037971>.

Junqueira, Carneiri, Kelley (1998). *Histologi dasar*. Edisi 8. EGC. Jakarta.

Kemenkes RI. (2021) Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2021. P2PTM Halaman | 15 | Kementerian Kesehatan Republik Indonesia

Khristian, E., Inderawati, D., (2017). *Sitohistoteknologi*, PPSDMK Kementerian Kesehatan Republik Indonesia

Kim, W.H. et al. (2009). *Vibrio vulnificus*-induced cell death of human mononuclear cells requires ROS-dependent activation of p38 and ERK 1/2 MAPKs. *Immunological Investigations*, 38(1), pp. 31–48. Available at: <https://doi.org/10.1080/08820130802500583>.

Krieken, R. Van et al. (2019). Cell surface expression of 78-kDa glucose-regulated protein (GRP78) mediates diabetic nephropathy. *Journal of Biological Chemistry*, 294(19), pp. 7755–7768.

Available at:
<https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.006939>.

- Oktaviyanti, IK, Nurrasyidah I, Muthmainah N, Diany H, Komari N, Suhartono E. (2022). Supplementation of *Nigella sativa* as Antioxidant in COVID-19 Patients: In Silico Study via the Nrf2-Keap1 Pathway. *International Journal of Drug Delivery Technology*. 2022;12(3):1028-1032
- Lahdimawan Azka, Siti Arika Bulan, Eko Suhartono, Bambang Setiawan. (2022) Dampak Kadmium Dan Merkuri Terhadap Metabolisme Karbohidrat: Kajian In Silico Pada Enzim Glikogen Sintase Dan Fosfofruktokinase. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*. 27(1), Maret 2022: P 109-115. P-Issn: 2502-647x; E-Issn: 2503-1902
- Leff Tod, Paul Stemmer, Jannifer Tyrrell and Ruta Jog. (2018) Review Diabetes and Exposure to Environmental Lead (Pb). *Toxics*. 6 (54); doi:10.3390/toxics6030054.
- Lind PM, Lind L. (2018) Endocrine-disrupting chemicals and risk of diabetes: an evidence-based review. *Diabetologia*. 61: 1495-1502 [PMID: 29744538 DOI: 10.1007/s00125-018-4621-3.
- Luc K, A. Schramm-Luc, T.J. Guzik, T.P. Mikolajczyk. (2019) Review Article Oxidative Stress And Inflammatory Markers In Prediabetes And

Diabetes. Journal Of Physiology And Pharmacology. 70(6): P 809-824
WWW.Jpp.Krakow.Pl | Doi:
10.26402/Jpp.2019.6.01

Lamb, H.K. et al. (2006). The affinity of a major Ca²⁺ binding site on GRP78 is differentially enhanced by ADP and ATP. Journal of Biological Chemistry, 281(13), pp. 8796–8805. Available at: <https://doi.org/10.1074/jbc.M503964200>.

Liu, R. et al. (2022). Molecular pathways associated with oxidative stress and their potential applications in radiotherapy (Review). International Journal of Molecular Medicine, 49(5), pp. 1–11. Available at: <https://doi.org/10.3892/IJMM.2022.5121>.

Liang H, Ran Q, Jang YC, et al. (2009). Glutathione peroxidase 4 differentially regulates the release of apoptogenic proteins from mitochondria. Free Radical Biol Med. 47:312–320.

Liao Yuge., et al. (2022). Inorganic mercury induces liver oxidative stress injury in quails by inhibiting Akt/Nrf2 signal pathway. Inorganic Chemistry Communications., Volume 142, <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2022.109603>.

- Longnecker Daniel S and Elizabeth D T., (2023). The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery. Print ISBN:9781119875970 |Online ISBN:9781119876007 |DOI:10.1002/9781119876007. © 2023 John Wiley & Sons Ltd
- Lushchak, V.I. and Storey, K.B. (2021). Oxidative stress concept updated: Definitions, classifications, and regulatory pathways implicated.', *EXCLI journal*, 20, pp. 956–967. Available at: <https://doi.org/10.17179/excli2021-3596>.
- Marianne Böni-Schnetzler & Daniel T. Meier. (2019) Islet inflammation in type 2 diabetes. *Seminars in Immunopathology*. 2019;41: p 501–513 <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00745-4>
- Marchetti, P. et al. (2017). Pancreatic beta cell identity in humans and the role of type 2 diabetes. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 5(MAY), pp. 1–8. Available at: <https://doi.org/10.3389/fcell.2017.00055>.
- Marchetti, P. and Ferrannini, E. (2015). β -Cell mass and function in human type 2 diabetes. *International Textbook of Diabetes Mellitus*, i, pp. 354–370. Available at: <https://doi.org/10.1002/9781118387658.ch24>.

- Mekahli, D. et al. (2011). Endoplasmic-reticulum calcium depletion and disease. *Harb Perspect Biol*; pp. 1–30. Available at: <https://doi.org/doi:10.1101/cshperspect.a004317> Cite this article as *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011;3:a004317
- 1
- Mesquita, M. et al. (2016). Original article: Effect of zinc againsts toxicity in female rats 12 and 48 hours after hgcl 2 exposure. *15(valence 0)*, pp. 256–267.
- Mirzaei M, Rahmaninan M, Mirzaei M, Nadjarzadeh A. (2020). Epidimiology of diabetes mellitus, pre-diabetes, undiagnosed and uncontrolled diabetes in Central Iran: Results from Yazd health study. *BMC Public Health*. 20(1):166
- Moraes-Silva L, Bueno TM, Franciscato C, Oliveira CS, Peixoto NC, Pereira ME. Mercury chloride increases hepatic alanine aminotransferase and glucose 6-phosphatase activities in newborn rats in vivo. *Cell Biol Int*. 2012; 36:561–566. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
- Moede, T., Leibiger, I.B. and Berggren, P.O. (2020). Alpha cell regulation of beta cell function. *Diabetologia*, 63(10), pp. 2064–2075. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05196-3>

- Mulianto N (2020) Malondialdehid sebagai Penanda Stres Oksidatif pada Berbagai Penyakit Kulit. *CDK*. 47 (1); P 39-44.
- Nejad Behnam Ghorbani, Tahereh Raeisi, Parisa Janmohammadi et al. (2022) Mercury Exposure and Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hindawi International Journal of Clinical Practice* Volume 2022, Article ID 7640227, 13 pages <https://doi.org/10.1155/2022/7640227>
- Ningsih, P. et al. (2021). Histology of hematoxylin–eosin and immunohistochemical diabetes rat pancreas after giving combination of moringa leaves (*Moringa oleifera*) and clove flower (*syzygium aromaticum*) extracts. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 9, pp. 257–262. Available at: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.5928>
- Nourbakhsh, M. et al. (2022). Circulating TRB3 and GRP78 levels in type 2 diabetes patients: crosstalk between glucose homeostasis and endoplasmic reticulum stress. *Journal of Endocrinological Investigation*, 45(3), pp. 649–655. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01683-5>.
- NO Rachman, MD Prenggono, LY Budiarti. (2015). Uji Sensitivitas Bakteri Penyebab Infeksi Saluran

- Kemih Pada Pasien Diabetes Melitus Terhadap Seftriakson, Levofloksasin, Dan Gentamisin. Berkala Kedokteran. 12 (2), 205-213
- Palar H. Pencemaran & Toksikologi logam berat. 2004. Jakarta; Rineka Cipta
- Park, J.D. and Zheng, W. (2012). Human exposure and health effects of inorganic and elemental mercury. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, 45(6), pp. 344–352. Available at: <https://doi.org/10.3961/jpmph.2012.45.6.344>.
- Pratidina Ellen Ayuningtyas, Eko Suhartono , Bambang Setiawan (2022). Impact Of Heavy Metals On Hexokinase Isoforms: An In Silico Study. Berkala Kedokteran. Berkala Kedokteran. 18(2). Doi: 10.20527/Jbk.V18i1.12801.
- Philip GA and Guy A. Rutter. (2017). The Role of Oxidative Stress and Hypoxia in Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes Mellitus. *ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING*. Volume 26, Number 10, 2017 ^a Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/ars.2016.6755
- Pobre, K.F.R., Poet, G.J. and Hendershot, L.M. (2019) 'The endoplasmic reticulum (ER) chaperone BiP is a master regulator of ER functions: Getting by with a little help from ERdj friends', *Journal of Biological Chemistry*, 294(6), pp.

- 2098–2108. Available at:
<https://doi.org/10.1074/jbc.REV118.002804>.
- Pollarda K. Michael, David M. Cauvib, Christopher B et al. (2019) Mercury-Induced Inflammation and Autoimmunity. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 21863(12): 129299.
doi:10.1016/j.bbagen.2019.02.001
- Robert Murray, Victor Rodwell, David Bender, Kathleen M. Botham, P. Anthony Weil, Peter J. Kennelly (2009) *Harper's Illustrated Biochemistry*, 28th Edition (LANGE Basic Science)-McGraw-Hill Medical.
- Rojas, J. et al. (2018). Pancreatic beta cell death: Novel potential mechanisms in diabetes therapy. *Journal of Diabetes Research*, 2018(Dm). Available at:
<https://doi.org/10.1155/2018/9601801>.
- Roos, D. et al. (2012). Role of calcium and mitochondria in MeHg-mediated cytotoxicity. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2012, pp. 8–10. Available at:
<https://doi.org/10.1155/2012/248764>.
- Saibil, H. (2013). Chaperone machines for protein folding, unfolding and disaggregation. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 14(10), pp. 630–642. Available at:
<https://doi.org/10.1038/nrm3658>

- Samuel T Varman, Gerald I. Shulman. (2016) The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *ci.org* Volume 126 Number 1
- Schwarz, D.S. and Blower, M.D. (2016). The endoplasmic reticulum: structure, function and response to cellular signaling. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 73(1), pp. 79–94. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2052-6>
- Scott A. Oakes, and Feroz R. Papa (2017). The role of endoplasmic reticulum stress in human pathology. *Annu Rev Pathol.*, 10, pp. 173–194. Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104649>.The.
- Segawa, K. and Nagata, S. (2015). An apoptotic “eat me” signal: Phosphatidylserine exposure. *Trends in Cell Biology*, 25(11), pp. 639–650. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.08.003>.
- Sharifi-Rad, M. et al. (2020). Lifestyle, oxidative stress, and antioxidants: Back and forth in the pathophysiology of chronic diseases. *Frontiers in Physiology.*, 11(July), pp. 1–21. Available at: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00694>
- Sidarala, V. and Kowluru, A. (2016). The regulatory roles of mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathways in health and diabetes:

lessons learned from the pancreatic β -cell. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery*, 10(2), pp. 76–84. Available at: <https://doi.org/10.2174/1872214810666161020154905>

Stumvoll, M, Goldstein, B.J, van Haeften, T.W. (2005). Type 2 diabetes: Principles of pathogenesis and therapy. *Lancet.*, 365, 1333–1346. [CrossRef]

Sudarningsih Sudarningsih. (2021) Analisis Logam Berat Pada Sedimen Sungai Martapura, Kalimantan Selatan. *Jurnal Fisika Flux: Jurnal Ilmiah Fisika FMIPA Universitas Lambung Mangkurat* Volume 18, Nomor 1, Februari 2021 1819-796X (p-ISSN)

Suhartono E, Noer Komari, Salmon Charles Pardomuan Tua Siahaan.(2021) Interaksi Merkuri dan Kadmium terhadap Enzim Kunci pada Glikolisis in Siliko. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*. 10(2): p 253-260, September 2021. ISSN 1978-2071 (Print); ISSN 2580-5967 (Online)

Takanezawa, Y. et al. (2019). Docosahexaenoic acid enhances methylmercury-induced endoplasmic reticulum stress and cell death and eicosapentaenoic acid potentially

- attenuates these effects in mouse embryonic fibroblasts. *Toxicology Letters*, 306(January), pp. 35–42. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.02.009>.
- Tan, X. et al. (1993). Effects of inorganic and organic mercury on intracellular calcium levels in rat t lymphocytes. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 38(2), pp. 159–170. Available at: <https://doi.org/10.1080/15287399309531709>.
- Tchounwou, P.B. et al. (2012). Heavy metals toxicity and environment. *Molecular, Clinical and Environmental Toxicology*, 101, pp. 133–164. Available at: <https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8340-4>.
- Tinkov, A.A. et al. (2015). Mercury and metabolic syndrome: A review of experimental and clinical observations. *BioMetals*, 28(2), pp. 231–254. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10534-015-9823-2>.
- Tsai, Y.L. et al. (2015). Characterization and mechanism of stress-induced translocation of 78-kilodalton glucose-regulated protein (GRP78) to the cell surface. *Journal of Biological Chemistry*, 290(13), pp. 8049–8064. Available at: <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.618736>.

- Tsai, T.L. et al. (2019). Type 2 diabetes occurrence and mercury exposure—From the National Nutrition and Health Survey in Taiwan. *Environment International*, 126(June 2018), pp. 260–267. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.02.038>.
- Triawanti, Meitria Syahadatina Noor, Hendra Wana N, Didik Dwi Sanyoto. (2019). Original Article The seluang fish (*Rasbora* spp.) diet to improve neurotoxicity of endosulfan-induced intrauterine pup's brain through of oxidative mechanism. *Clinical Nutrition Experimental*. Volume 28: Pages 74-82
- Unitly, Adrien jems Akiles. (2012). Keadaan Puasa Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus *Rattus Norvegicus*. *S BIO Vol. I No. 1*
- Viarengo, A. and Nicotera, P. (1991). Possible role of Ca^{2+} in heavy metal cytotoxicity. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part C, Comparative*, 100(1–2), pp. 81–84. Available at: [https://doi.org/10.1016/0742-8413\(91\)90127-F](https://doi.org/10.1016/0742-8413(91)90127-F).
- Wellinghausen N, Driessen C, Rink L (1996) Stimulation of human peripheral blood mononuclear cells by mercury and related cations., *Cytokine*, 8: 767–771. [PubMed: 8980878]
- Wibowo M Asrin, Mijani Rahman, Idiannor Mahyudin dan Fatmawati. (2022). Analisis Logam Berat

(Mn,Pb,Cu,Fe) Pada Air Dan Sedimen Di Perairan Sungai Kuin Kota Banjarmasin
Analysis Of Heavy Metals (Mn,Pb,Cu,Fe) In Water And Sediments In Kuin River Waters, Banjarmasin City . *Enviroscienteeae* Vol. 18 No. 2, Agustus 2022 Issn 2302-3708 (Online) Halaman 100-105

Worth RG, Esper RM, Warra NS, Kindzelskii AL et al. (2001). Mercury inhibition of neutrophil activity: evidence of aberrant cellular signalling and incoherent cellular metabolism, *Scand J Immunol*, 53; 49–55. [PubMed: 11169206]

Wood IS and Trayhurn P. (2003). Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *British Journal of Nutrition.*, 89: p 3–9.

Xu, X. et al. (2014). Skeletal muscle glycogen phosphorylase is irreversibly inhibited by mercury: Molecular, cellular and kinetic aspects. *FEBS Letters*, 588(1), pp. 138–142. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2013.11.021>.

Yang, C.Y. et al. (2022). Methylmercury induces mitochondria-and endoplasmic reticulum stress-dependent pancreatic β -cell apoptosis via an oxidative stress-mediated JNK signaling

- pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(5), pp. 1–23. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms23052858>
- Yue, J. and López, J.M. (2020). Understanding MAPK signaling pathways in apoptosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(7). Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms21072346>.
- Yuliana Ida, Husnul Khatimah, Lena Rosida, Nika S Skripsiana and Eko Suhartono. (2019) Martapura River Water Leads To Testes Alteration In Rats. *J. Phys.: Conf. Ser.* 2019.
- Yuliana Ida, H Khatimah, Lena Rosida, Nika S Skripsiana. (2019) Martapura River Water Leads to Hepar Alteration in Rats. *Proceeding ETAR 2019*
- Yuliana Ida, Lena Rosida, Husnul Khatimah, Rayatul Aminah, Alwiyah, And Eka Amelia. (2021) Alteration Of The Kidney Structure Of White Rat After Water Administration From Martapura River. Available On Line At: Issn: 2354-5844 (Print). <Http://Ijwem.Ulm.Ac.Id/Index.Php/Ijwem> Issn: 2477-5223 (Online)
- Zalups RK. (2000). Molecular interactions with mercury in the kidney. *Pharmacol Rev.* 52:113–143. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]

- Zhang J, Shaoping L, Wang H, Zheng Q. (2013). Protective role of *Aralia elata* polysaccharide on mercury (II)- induced cardiovascular oxidative injury in rats. *Int J Biol Macromol.* 59:301-4
- Zhang, I.X. et al. (2023). ER stress increases expression of intracellular calcium channel RyR1 to modify Ca²⁺ homeostasis in pancreatic beta cells. *Journal of Biological Chemistry*, 299(8), p. 105065. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.105065>.
- Zheng, Y., Ley, S.H.; Hu, F.B. (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 14, 88–98. [CrossRef]
- Zubaidah, N. Karnaningroem, A. Slamet & M. Ratodi. (2018) Pollution Load Capacity Study On Barito River, South Kalimantan, Indonesia. <https://Www.Researchgate.Net/Publication/323694250>

DAFTAR SINGKATAN

<i>ADP</i>	: <i>adenosine diphosphate</i>
<i>Akt/PKB</i>	: <i>protein kinase B</i>
<i>ASK 1</i>	: <i>apoptosis-signaling kinase-1</i>
<i>ATF6</i>	: <i>activating transcription factor 6</i>
<i>ATP</i>	<i>adenosine triphosphate</i>
<i>Bad</i>	: <i>Bcl-2 antagonist of cell death</i>
<i>cAMP</i>	: <i>cyclic adenosine monophosphate</i> CHOP= <i>C/EBP homologous protein</i>
<i>DAG</i>	: <i>diacylglycerol</i>
<i>ERK</i>	: <i>extracellular signal-related. kinase</i>
<i>FFA</i>	: <i>free fatty acid</i>
<i>Glucose-6-P</i>	: <i>glucose 6 phosphate</i>
<i>GLUT 2</i>	: <i>glucose transport protein 2</i>
<i>GLUT 4</i>	: <i>glucose transport protein 4</i>
<i>IIAP</i>	: <i>Islet Insulin Amyloid Peptida</i>
<i>INSR</i>	: <i>reseptor insulin</i>
<i>IP2</i>	: <i>inositol 1,3-bisfosfat</i>
<i>IP3R</i>	: <i>inositol 1,4,5-trisfosfat</i>
<i>IR</i>	: <i>Insulin receptor</i>
<i>IR</i>	: <i>insulin resistance</i>
<i>Ire1</i>	: <i>inositol-requiring enzyme</i>
<i>IRS</i>	: <i>insulin receptor substrate</i>
<i>JNK</i>	: <i>Jun C Kinase</i>
<i>MAP kinase</i>	: <i>mitogen activated protein kinase</i>
<i>P2X</i>	: <i>reseptor purinergik X</i>
<i>P2Y</i>	: <i>reseptor purinergik Y</i>

PERK : *PKR-like ER kinase*
PI3K : *phosphatidylinositol 3-kinase*
PKC : *protein kinase*
RE : *reticulum endoplasmic*
ROS : *reactive oxygen species*
RYR : *reseptor ryanodine*
SERCA : *sarco-endoplasmik retikulum Ca²⁺ - ATPase*
SH : *sulfhidril*
TRAF : *tumor necrosis factor receptor-associated factor*
UPR : *unfolded protein respons*

PROFIL PENULIS

Prof. DR. dr. Triawanti, M.Kes.



Lahir di Surabaya, 12 September 1971. Menyelesaikan masa SD–SMA di Balikpapan mulai tahun 1984 – 1990. Lulus Pendidikan dokter di Universitas Lambung Mangkurat tahun 1998, melanjutkan Pendidikan Magister Kesehatan, Ilmu Kedokteran

Dasar di Universitas Airlangga di lulus tahun 2002. Beliau menyelesaikan program Doktorat tahun 2013 di Universitas Brawijaya Malang. Dalam bidang manajerial beliau pernah menjabat sebagai Dekan FK Universitas Palangkaraya (2014-2018), Ketua Unit Pendidikan FK ULM (2019-2020) dan Koordinator PSKPS FK ULM (2020-sekarang). Sekarang beliau aktif sebagai staf dosen di Departemen Ilmu Kimia dan Biokimia di FK ULM mulai tahun 1998 sampai sekarang. Beliau aktif menulis di berbagai jurnal ilmiah nasional dan internasional, dan menjadi pembicara di beberapa konferensi nasional dan internasional serta menulis buku – buku berkualitas terkait kepakaran ilmu beliau yaitu di bidang nutrisi, metabolisme, dan antioksidan

**Dr. dr. Muhammad Darwin Prenggono,
Sp.PD,KHOM. FINASIM.**



Lahir di Jakarta 30 Desember 1963. Menyelesaikan masa SD – SMA di Yogyakarta mulai tahun 1970 – 1982. Lulus Pendidikan dokter di Universitas Yarsi Jakarta tahun 1990, melanjutkan Pendidikan Spesialis 1 Penyakit Dalam di Universitas Gajah Mada Yogyakarta, lulus tahun 2002. Lulus Spesialis II Konsultan Hematologi-Onkologi di Universitas Indonesia Jakarta tahun 2007, dan menyelesaikan program Doktorat tahun 2017 di Universitas Brawijaya Malang. Untuk menambah kepakaran di bidang ilmu onkologi hematologi beliau mengambil beberapa studi luar negeri seperti di Liverpool UK, Mennhaim Germany dan mendapat gelar FINASM dari Indonesian Society of Internal Medicine. Sekarang beliau aktif sebagai staf dosen di FK ULM mulai tahun 1988 sampai sekarang, dan beliau menjabat sebagai Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Dalam FK ULM dari tahun 2018 sampai sekarang. Beliau juga aktif menulis di berbagai jurnal ilmiah nasional dan internasional, dan menjadi pembicara di beberapa konferensi nasional dan internasional terkait kepakaran ilmu beliau.

DR. dr. Ika Kustiyah Oktavianti, M.Kes, Sp. PA.



Lahir di Banjarmasin, 12 Oktober 1968. Lulus pada Program Pendidikan Perguruan tinggi Jurusan/Prodi lulus 1994 Fakultas Kedokteran Universitas Kedokteran Umum Diponegoro 2003, dilanjutkan Pasca sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Biomedik Diponegoro 2004 dan Pendidikan Sp1 Fakultas Kedokteran Universitas Patologi Anatomi Diponegoro 2012. Beliau telah menyelesaikan Program Doktor Universitas Brawijaya Biomedik. Banyak pelatihan profesional (dalam/luar negeri) yang beliau ikuti untuk menunjang kepakaran ilmu beliau seperti di Liverpool UK, Mennhaim Germany dan mendapat gelar FINASM dari Indonesian Society of Internal Medicine. Sekarang beliau aktif sebagai staf dosen di FK ULM mulai tahun 1988 sampai sekarang, dan beliau menjabat sebagai Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Dalam FK ULM dari tahun 2018 sampai sekarang. Beliau juga aktif menulis di berbagai jurnal ilmiah nasional dan internasional, dan menjadi pembicara di beberapa konferensi nasional dan internasional terkait kepakaran ilmu beliau.

dr. Ida Yuliana, M.Biomed.



Lahir di Banjarmasin, 08 Juli 1981, Lulus S1 di Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat tahun 2003, melanjutkan Pendidikan magister ilmu biomedik pada Program Magister Ilmu Biomedik Peminatan Histologi di Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia tahun 2012. Saat ini sebagai dosen tetap di Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat sejak tahun 2006. Aktif melakukan penelitian dengan bidang peminatan Histologi Endokrin - Diabetes Melitus dan Kesehatan Lingkungan. Beberapa artikel ilmiah dan buku sudah dipublikasikan pada jurnal nasional dan internasional. Pernah tampil sebagai pembicara pada beberapa konferensi nasional dan internasional. Penulis juga pernah menjabat sebagai Kepala Unit KTI dan jurnal FKIK ULM, Departemen Biomedik FK ULM, sekretaris unit jurnal FKIK ULM dan sampai sekarang ketua divisi Histologi FKIK ULM.

SINOPSIS BUKU

Pencemaran lingkungan merupakan salah satu tantangan utama dalam masyarakat manusia modern. Pencemaran lingkungan dan pencemaran oleh logam berat merupakan ancaman bagi lingkungan dan menjadi perhatian serius. Diabetes melitus merupakan penyakit endokrin metabolik yang ditandai kadar glukosa plasma di atas normal. Data global menunjukkan terjadi peningkatan prevalensi diabetes melitus setiap tahunnya disebabkan oleh faktor genetik, kebiasaan makan dan gaya hidup. Penyakit ini dimanifestasikan pada jalur transduksi sinyal yang berbeda-beda yang berpengaruh pada sekresi insulin dan resistensi insulin. Penelitian terbaru menunjukkan diabetes melitus dapat disebabkan oleh polutan lingkungan logam berat seperti merkuri.

Berdasarkan sifat kimia dan fisik urutan toksisitas logam dari yang paling toksik terhadap manusia adalah merkuri menempati urutan pertama disusul oleh logam berat lainnya. Merkuri merupakan logam yang dapat berperan dalam kejadian diabetes melitus yang dapat memicu stres oksidatif dan inflamasi pada sel beta pankreas. Merkuri menargetkan kerjanya pada β -sel pankreas dan menyebabkan disfungsi, apoptosis dan nekrosis dengan beberapa

mekanisme seperti aktivasi jalur sinyal fosfatidilinositol 3-kinase (PI3K) Akt, dan produksi spesies oksigen reaktif (ROS), peradangan akut dan kronik

Buku ini membedah lebih dalam dan mengajak pembacanya untuk memahami bagaimana merkuri dapat mempengaruhi kerja sel beta pankreas yang akan berdampak pada hiperglikemik sebagai dasar patofisiologi dasar diabetes melitus dari sudut pandang biomolekuler. Buku ini akan mengajak pembaca untuk memahami mekanisme merkuri sebagai logam berat membuat perubahan di tingkat selular beserta faktor-faktor yang berperan didalamnya. Mengetahui mekanisme merkuri sebagai pemicu keadaan stres oksidatif pada sel beta pankreas.

TOKSISITAS MERKURI PADA SEL BETA PANKREAS

Pencemaran lingkungan merupakan salah satu tantangan utama dalam masyarakat manusia modern. Pencemaran lingkungan dan pencemaran oleh logam berat merupakan ancaman bagi lingkungan dan menjadi perhatian serius. Diabetes melitus merupakan penyakit endokrin metabolik yang ditandai kadar glukosa plasma di atas normal. Data global menunjukkan terjadi peningkatan prevalensi diabetes melitus setiap tahunnya disebabkan oleh faktor genetik, kebiasaan makan dan gaya hidup. Penyakit ini dimanifestasikan pada jalur transduksi sinyal yang berbeda-beda yang berpengaruh pada sekresi insulin dan resistensi insulin. Penelitian terbaru menunjukkan diabetes melitus dapat disebabkan oleh polutan lingkungan logam berat seperti merkuri.

Berdasarkan sifat kimia dan fisik urutan toksisitas logam dari yang paling toksik terhadap manusia adalah merkuri menempati urutan pertama disusul oleh logam berat lainnya. Merkuri merupakan logam yang dapat berperan dalam kejadian diabetes melitus yang dapat memicu stres oksidatif dan inflamasi pada sel beta pankreas. Merkuri menargetkan kerjanya pada β -sel pankreas dan menyebabkan disfungsi, apoptosis dan nekrosis dengan beberapa mekanisme seperti aktivasi jalur sinyal fosfatidilinositol 3-kinase (PI3K) Akt, dan produksi spesies oksigen reaktif (ROS), peradangan akut dan kronik

Buku ini membedah lebih dalam dan mengajak pembacanya untuk memahami bagaimana merkuri dapat mempengaruhi kerja sel beta pankreas yang akan berdampak pada hiperglikemik sebagai dasar patofisiologi dasar diabetes melitus dari sudut pandang biomolekuler. Buku ini akan mengajak pembaca untuk memahami mekanisme merkuri sebagai logam berat membuat perubahan di tingkat selular beserta faktor-faktor yang berperan didalamnya. Mengetahui mekanisme merkuri sebagai pemicu keadaan stres oksidatif pada sel beta pankreas.



Jl. Hasan Basri, Kayutangi, Banjarmasin 70123
Telp/Fax. 0511-3305195
ANGGOTA APPTI (004.035.1.03.2018)