

# Terapi Sederhana Menggunakan

# HITECH

## Obat Diabetes Mellitus



Sel adalah sebuah mesin yang digerakkan oleh energi. Oleh karena itu ia bisa dipelajari melalui pendekatan "materi" atau "energi". Dalam setiap tradisi medis sebelum kita, penyembuhan dilakukan dengan menggerakkan energi.

- Albert Szent-Györgyi (1937) -

Terapi  
Sederhana  
Menggunakan  
**HITECH**  
Obati Diabetes Mellitus



Salah satu metode terapi yang bisa dikerjakan untuk menangani masalah diabetes mellitus menggunakan teknik akupunktur. Teknik akupunktur telah digunakan sejak sekitar 5000 tahun yang lalu. Akupunktur sebagai salah satu metode terapi lebih dikenal berasal dari China. Metode terapi akupunktur biasa dikenal orang dengan istilah metode tusuk jarum. Metode ini masuk ke Indonesia sejak sebelum Bung Karno menjadi presiden. Metode ini menjadi begitu populer di Indonesia terutama semenjak Soekarno sebagai presiden RI pertama pada saat itu menggunakan teknik tusuk jarum untuk mengobati penyakitnya. Akupunktur secara resmi mulai masuk ke dalam sistem pelayanan kesehatan di Rumah Sakit Dr. Tjiptomangunkusumo Jakarta sejak tahun 1963.

Tidak hanya di Indonesia, bahkan akupunktur dikenal sebagai teknik terapi di seluruh dunia. Amerika, Inggris, Canada, Perancis, Jerman, Belanda, Jepang dan Korea, hanyalah beberapa contoh beberapa negara dunia yang memasukkan sistem pengobatan akupunktur ini ke dalam sistem pelayanan kesehatan mereka. Secara resmi WHO melegitimasi sistem pengobatan akupunktur pada tahun 1970.

Sesuai dengan perkembangan waktu, teknik pengobatan akupunktur ini terus berkembang. Selain semakin diterima oleh masyarakat dunia, penelitian di bidang ini terus berkembang sesuai dengan perkembangan teknologi moderen. Tulisan dalam penelitian ini diajukan untuk memfasilitasi beberapa ciri pengobatan akupunktur itu. Dalam penelitian ini laser, yang merupakan salah satu produk teknologi canggih moderen digunakan sebagai sarana dalam pelaksanaan terapi. Sehingga di samping beberapa ciri keunggulan terapi akupunktur sebagaimana tersebut di atas, penggunaan laser ini tentu saja menambah kemudahan serta kesederhanaan berbasis *hitech*.

ELMATERA  
PUBLISHER

ISBN 978-602-4549-34-1



9 786026 549341

**TERAPI SEDERHANA  
MENGUNAKAN *HITECH*  
Obati *Diabetes Mellitus***

**Abdurachman**

**Penerbit Elmatara**

**Terapi Sederhana Menggunakan Hitech  
Obati Diabetes Melitus**

**Penulis:**

Abdurachman

**Lay Out:**

Berliana Tusilawati

ISBN 978-602-6549-34-1

**Diterbitkan oleh :** Penerbit Elmatara

Jl. Waru 73 Kav. 3, Sambilegi Baru Maguwoharjo  
Yogyakarta

Email: penerbitelmatara@yahoo.co.id

**Cetakan Pertama**

Agustus 2016

HAK CIPTA DILINDUNGI UNDANG-UNDANG



# KATA PENGANTAR

Biaya perawatan kesehatan terus meningkat menyebabkan banyak kasus penyakit di kalangan masyarakat ekonomi lemah belum bisa ditangani secara optimal. Biaya mahal tersebut mulai dari biaya pemeriksaan oleh tenaga medis, biaya pemeriksaan laboratoris, baik laboratoris medis maupun radiologis. Lebih penting dari dua biaya di atas adalah harga obat-obatan yang terus melambung.

Salah satu kasus medis primadona moderen, yang mulai meningkat jumlahnya pada kalangan masyarakat ekonomi lemah adalah *diabetes mellitus*. Secara moderen, *diabetes mellitus* dapat ditangani melalui berbagai cara, mulai cara sederhana sampai pada teknik transplantasi, bisa transplantsi organ, jaringan sampai pada penanganan menggunakan *stem cell*. Namun sampai saat ini kedokteran Barat belum mampu menangani kasus *diabetes mellitus* secara sempurna.

Salah satu metode terapi yang bisa dikerjakan untuk menangani masalah *diabetes mellitus* menggunakan teknik akupunktur. Teknik akupunktur telah digunakan sejak sekitar 5000 tahun yang lalu. Akupunktur sebagai salah satu metode terapi lebih dikenal berasal dari China. Metode terapi akupunktur biasa dikenal orang dengan istilah metode tusuk jarum. Metode ini masuk ke Indonesia sejak sebelum Bung Karno menjadi presiden. Metode ini menjadi begitu populer di Indonesia terutama semenjak Soekarno sebagai presiden RI pertama pada saat itu menggunakan teknik tusuk jarum untuk mengobati penyakitnya. Akupunktur

secara resmi mulai masuk ke dalam sistem pelayanan kesehatan di Rumah Sakit Dr. Tjiptomangunkusumo Jakarta sejak tahun 1963.

Tidak hanya di Indonesia, bahkan akupunktur dikenal sebagai teknik terapi di seluruh dunia. Amerika, Inggris, Canada, Perancis, Jerman, Belanda, Jepang dan Korea, hanyalah beberapa contoh beberapa negara dunia yang memasukkan sistem pengobatan akupunktur ini ke dalam sistem pelayanan kesehatan mereka. Secara resmi WHO melegitimasi sistem pengobatan akupunktur pada tahun 1970.

Sesuai dengan perkembangan waktu, teknik pengobatan akupunktur ini terus berkembang. Selain semakin diterima oleh masyarakat dunia, penelitian di bidang ini terus berkembang sesuai dengan perkembangan teknologi moderen. Sebagian alasan mengapa masyarakat dunia mulai menerima akupunktur sebagai metode terapi adalah beberapa ciri antara lain; sederhana, murah, mudah, efektif dan cepat. Tulisan dalam penelitian ini diajukan antara lain untuk memfasilitasi beberapa ciri pengobatan akupunktur itu. Dalam penelitian ini *laser*, yang merupakan salah satu produk teknologi canggih moderen digunakan sebagai sarana dalam pelaksanaan terapi. Sehingga di samping beberapa ciri keunggulan terapi akupunktur sebagaimana tersebut di atas, penggunaan *laser* ini tentu saja menambah kemudahan serta kesederhanaan berbasis *hitech*.

Sebagai catatan, walau dalam penelitian ini obyek yang digunakan adalah tikus putih, namun karena akupunktur telah digunakan sejak ribuan tahun lalu pada manusia dan terbukti aman serta efektif, maka sesungguhnya penerapan hasil penelitian ini langsung pada manusia mempunyai alasan ilmiah yang sangat kuat. Di samping itu, sarana *laser* yang dipakai sebagai pengganti jarum, juga sudah banyak digunakan pada beberapa teknik terapi medis secara Barat. Dan penelitian ilmiah untuk itu sudah sangat banyak.

Penulisan buku ini merupakan modifikasi terhadap disertasi penulis yang berjudul *Pengaruh Laser pada Titik Pishu Terhadap Jumlah dan Fungsi Sel  $\beta$  Pankreas Tikus Putih Galur Wistar (Rattus Norvegicus) yang Telah Diinjeksi Streptozotocin (Penelitian Eksperimental Laboratoris)* yang telah dipertahankan pada ujian doktor terbuka pada Program Doktor Universitas Airlangga, pada tanggal 22 September 2005. Disertasi ini merupakan karya ilmiah untuk mendapatkan gelar Doktor Ilmu Kedokteran yang dalam perkembangannya dimaksudkan untuk meneguhkan dasar ilmiah bagi pengembangan pelayanan medis, baik secara teori maupun praktis. Di sisi lain, penulisan buku ini juga dimaksudkan untuk memudahkan para peneliti memperoleh referensi yang telah dimodifikasi menjadi bentuk buku seperti yang ada di tangan pembaca yang budiman.

Semoga buku ini bermanfaat bagi kepentingan pelayanan medis yang murah, mudah, efektif serta berkualitas dalam rangka turut meningkatkan upaya medis dari seluruh strata lapisan ekonomi, terutama di negeri ini. Pada kesempatan ini penulis bersyukur ke haribaan-Nya, berterimakasih kepada Rektor Universitas Airlangga, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga serta Ketua Departemen Anatomi-Histologi Fakultas Kedokteran yang telah dengan bijaksana mengizinkan penulis untuk melanjutkan studi dan berhasil menyelesaikan program doktor. Kepada Prof. H. Ari Gunawan, dr., MS., PhD., selaku promotor dalam penulisan disertasi dan kepada Prof. Dr. Hendromartono, dr., SpPD-KEMD. (alm.), Prof. Dr. Hj. Suhariningsih, Ir., selaku Kopromotor yang telah memberikan bimbingan dan masukan selama penulis menyusun disertasi. Terimakasih juga kepada seluruh dosen, para penguji, para sejawat, termasuk seluruh staf administrasi yang telah banyak berkenan menunjang selesainya disertasi.

Akhirnya pada kesempatan ini saya sampaikan rasa hormat dan kasih sayang kepada orang tua saya Yang Mulia; Ayahanda H. Abdul Latief (Alm.) dan Ibunda Hj. Latifah (Alm.), yang telah mengasuh dan mendidik saya dengan tulus dan penuh kasih sayang disertai kesabaran yang sungguh sangat mengagumkan, serta doa restu beliau yang terus-menerus.

Kepada para pendamping saya dan anak-anak kami: Luqman Hakim Andira, Dzulqarnain Andira yang telah berusaha terus menerus menentramkan hati, menyejukkan mata, memberikan dorongan moril dan materiil, semangat, serta mau menyadari terlekasnya waktu, dana dan perhatian selama saya menjalani masa pendidikan doktor.

Rasa terima kasih saya kepada semua saudara, dan semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah memberikan bantuan dan motivasi hingga disertasi ini dapat diselesaikan. Semoga Allah SWT membalas semua budi baik yang telah diberikan kepada saya.

Surabaya, Agustus 2016

Abdurachman

"Hidup sebagai 'abdi Tuhan"

"Hidup untuk melayani, dalam rangka menjadi  
'abdi Tuhan"

"Kuinginkan agar buku ini bisa menggelorakan usaha  
perbaikan penanganan kasus-kasus medis, menuju  
kemudahan model terapi, hemat, efektif, berkualitas  
dalam kesederhanaan. Semoga kita senang  
menuju jalan Tuhan, amien!"

*"The cell is a machine driven by energy. It can thus be  
approached by studying matter, or by studying energy. In  
every medical tradition before ours, healing was  
accomplished by moving energy".*

Sel adalah sebuah mesin yang digerakkan oleh energi.  
Oleh karena itu ia bisa dipelajari melalui pendekatan  
"materi" atau "energi". Dalam setiap tradisi medis  
sebelum kita, penyembuhan dilakukan dengan  
menggerakkan energi.

- Albert Szent-Györgyi (1937)



## DAFTAR SINGKATAN

201Tl	: <i>Thallium</i>
2-h PG	: <i>Two-hour plasma glucose</i>
99mTc	: <i>Technetium-99m</i>
A-Chain	: <i>21 amino acids chains of insulin</i>
ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
ADP	: <i>Adenosine Diphosphate</i>
Al	: <i>Aluminium</i>
Al Ga In P	: <i>Aluminium-Gallium- Indium-Phosphor</i>
As	: <i>Arsenide</i>
AS-cell	: <i>Adult Stem cells</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
B-Chain	: <i>30 amino acids chains of insulin</i>
BDC	: <i>Barbara Davis Center for Childhood Diabetes</i>
BL-20	: <i>Bladder 20</i>
C	: <i>Carbon</i>
C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	: <i>Glukosa</i>
C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	: <i>Streptozotocin</i>
Ca <sup>2+</sup>	: <i>Calcium Ion</i>
cm <sup>2</sup>	: <i>centimeter square</i>
CO <sub>2</sub>	: <i>Carbon dioxide</i>
C-peptide	: <i>Connecting peptide</i>
D	: <i>Dosis energi</i>
DAB	: <i>3,3',-diaminobenzidine tetrahydrochloride</i>
DAG	: <i>Diacylglycerol</i>

DM	: <i>Diabetes Mellitus</i>
DNA	: <i>Deoxy Ribonucleic Acid</i>
E	: Energi
$E_0$	: Energi partikel pada tingkat dasar
$E_1$	: Energi partikel pada tingkat eksitasi
EG-cell	: <i>Embryonic Germ cell</i>
EM	: <i>Electromagnetic</i>
ES-cell	: <i>Embryonic stem cell</i>
eV	: <i>electrone Volt</i>
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	: <i>Ferri oxide</i>
FPG	: <i>Fasting Plasma Glucose</i>
Ga	: <i>Gallium</i>
Ga-Al-As	: <i>Gallium-Aluminium-Arsenide</i>
Ga-As	: <i>Gallium-Arsenide</i>
GDP	: Gula darah puasa
GIP-cell	: <i>Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide cell</i>
GJ	: <i>Gap Junction</i>
Glu-6P	: <i>Glucose-6-Phosphate</i>
GLUT2	: <i>Glucose Transporter 2</i>
GLUT4	: <i>Glucose Transporter 4</i>
H	: <i>Hydrogen</i>
H&E	: <i>Haematoxylin and Eosin</i>
HRP	: <i>Horseradish Peroxidase</i>
Hz	: <i>Hertz</i>
I	: <i>Intensity</i>
IDDM	: <i>Insulin Dependent Diabetes Mellitus</i>
IP <sub>2</sub>	: <i>Phosphatidylinositol diphosphate</i>
IP <sub>3</sub>	: <i>Phosphatidylinositol triphosphate.</i>
IRS proteins:	<i>Insulin Receptor proteins</i>
IS	: <i>Intercellular Signal</i>



LV	: <i>Liver</i>
mF	: <i>microfarad</i>
MW	: <i>Microwave</i>
NFκβ	: <i>Nuclear Factor Kappa Beta</i>
PBS	: <i>Phospat Buffer Saline</i>
PLC	: <i>Phospholipase C</i>
SD	: <i>Standar Deviasi</i>
STZ	: <i>Streptozotocin</i>
TCM	: <i>Traditional Chinese Medicine</i>
ULF	: <i>Ultralowfrequency</i>
μm	: <i>Micro meter</i>
$\bar{X}$	: <i>Nilai rata-rata</i>



# DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR .....	iii
DAFTAR SINGKATAN .....	ix
DAFTAR ISI .....	xiii
<b>BAB 1 PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	5
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>9</b>
2.1 Pankreas .....	9
2.2 Fisiologi Insulin .....	13
2.3 Patofisiologi DM .....	18
2.4 Streptozotocin .....	21
2.5 Pengobatan DM Tipe 1 .....	25
2.6 Akupunktur Dan Sains Barat .....	31
2.7 Mekanika Kuantum .....	49
2.8 Laser .....	52
<b>BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN ...</b>	<b>63</b>
3.1 Kerangka Konseptual .....	63
3.2 Hipotesis Penelitian .....	65
<b>BAB 4 MATERI DAN METODE PENELITIAN .....</b>	<b>67</b>
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian .....	67
4.2 Besar Sampel .....	68

4.3	Variabel Penelitian .....	69
4.4	Bahan dan Instrumen Penelitian .....	71
4.5	Lokasi dan waktu penelitian .....	72
4.6	Prosedur Penelitian .....	73
4.7	Pengolahan dan Analisis Data .....	74
<b>BAB 5 ANALISIS HASIL PENELITIAN .....</b>		<b>75</b>
5.1	Data Penelitian .....	75
5.2	Hubungan Antar Vriabel .....	78
5.3	Pemeriksaan Mikroskopis .....	79
<b>BAB 6 PEMBAHASAN .....</b>		<b>83</b>
6.1	Pengaruh Bahan Toksik STZ .....	83
6.2	Perubahan Sel $\beta$ dan Pulau Langerhans .....	84
6.3	Perubahan Profil Gelombang .....	87
6.4	Perbaikan Sel $\beta$ Pankreas .....	89
6.5	Korelasi Antara Beberapa Variabel.....	90
<b>BAB 7 PENUTUP .....</b>		<b>95</b>
7.1	Kesimpulan .....	95
7.2	Saran .....	95
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>		<b>97</b>

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Ilmu kedokteran Barat sudah sejak lama berkembang dan telah banyak membantu kesehatan maupun kesejahteraan hidup manusia. Salah satu dasar dari ilmu kedokteran Barat tersebut adalah ilmu anatomi, yaitu ilmu yang mempelajari tubuh manusia, potongan demi potongan (Gray 1956, Gardner 1960). Namun demikian, ilmu kedokteran Barat bukan merupakan satu-satunya solusi dalam usaha pengobatan bagi manusia. Seperti halnya kasus *diabetes mellitus* (DM), sampai saat ini kedokteran Barat belum mampu secara sempurna mengobati penyakit tersebut (Robertson, 2001). Terbukti bahwa jumlah penderita DM di dunia dari tahun ke tahun semakin meningkat, misalnya pada tahun 1994 jumlahnya 110,4 juta, tahun 1998: 150 juta, tahun 2000: 175,4 juta, tahun 2010 diperkirakan mencapai 279,3 juta, sehingga pada tahun 2020 angka tersebut diperkirakan menjadi 300 juta (McCarty dan Zimmet, 1994). Prevalensi DM di Indonesia sebesar 1,5 - 2,3 % pada penduduk usia di atas 15 tahun (Perkeni, 2002). Berdasarkan atas prevalensi 1,5%, dapatlah diperkirakan bahwa jumlah minimal penderita di Indonesia pada tahun 1994 adalah 2.5 juta, tahun 1998: 3,5 juta, tahun 2000: 4 juta, tahun 2010: 5 juta, dan tahun 2020: 6,5 juta (Dikutip dari Hendromartono, 2004).

Di sisi lain, sejak lebih kurang 4000 tahun yang lalu telah dikenal teknik pengobatan berasal dari Cina, yang disebut akupunktur (Fishman, 2000). Teknik akupunktur bisa dilakukan

dengan menggunakan tusukan jarum pada daerah permukaan tubuh dan mampu mengobati penyakit (Schneideman, 1988).

Akupunktur mempunyai sistem jalur komunikasi yang berbeda dengan jalur komunikasi seperti yang biasa dikenal di dalam ilmu anatomi. Jalur komunikasi tersebut, disebut *meridian*. Di dalam ilmu kedokteran Barat dikenal jalur komunikasi melalui syaraf, pembuluh limfe maupun pembuluh darah. Jalur komunikasi *meridian* bukan merupakan yang tersebut di atas, tetapi merupakan jalur tersendiri, sebuah jalur transduksi sinyal (Shang, 2004). Di sepanjang *meridian* terdapat titik-titik akupunktur. Sebagai salah satu contoh adalah titik *shu* belakang, merupakan titik akupunktur yang berlokasi pada bagian belakang tubuh dan terletak setinggi organ bersangkutan, merupakan tempat masuknya *chi* organ *zang* (Hati, Jantung, Pankreas [di dalam kedokteran Timur pankreas termasuk organ Limpa], Paru-paru, dan Ginjal). Titik *shu* belakang semua organ terletak pada *meridian* kandung kemih (*bladder* = BL). Secara klinis titik tersebut digunakan untuk terapi kelainan organ *zang*. Titik *shu* belakang untuk organ pankreas adalah *pishu* (BL-20) (Yanfu dkk., 2002).

Hubungan organ dengan titik akupuncturnya pernah dibuktikan melalui penelitian eksperimental laboratoris oleh Sagiran pada tahun 2001. Di dalam penelitiannya Sagiran merusak sel  $\beta$  pankreas tikus putih galur *Wistar* jantan (*Rattus norvegicus*) menggunakan bahan toksik *alloxan* sehingga menjadi tikus dengan DM tipe 1. Penelitiannya menghasilkan bukti bahwa terdapat perbedaan profil tegangan listrik pada titik akupunktur untuk organ pankreas (BL-20) antara tikus normal dan tikus dengan DM tipe 1. Dua tahun sebelumnya Suhariningsih memperoleh bukti bahwa terdapat perbedaan profil tegangan listrik pada titik akupunktur untuk hati, antara penderita sirosis hepatis dengan bukan penderita sirosis hepatis.

Dari beberapa uraian tersebut di atas permasalahan yang muncul adalah, apakah pemberian rangsang pada titik akupunktur untuk organ pankreas (BL-20) akan menimbulkan perbaikan organ tersebut, mengingat titik akupunktur selain berfungsi sebagai sarana diagnostik juga berfungsi sebagai sarana terapi (Kendal, 1989). Diketahui pula bahwa rangsangan pada titik akupunktur bisa diberikan dengan cara menusukkan jarum logam, memberikan rangsangan panas, tekanan, magnet, sinar laser lemah, arus frekuensi ultra rendah, resonansi gelombang pendek, aeroionik, dan stimulasi bioterapetika (Rakovic 2001).

Secara khusus penelitian ini dilakukan dalam usaha:

1. Membuktikan adanya peningkatan jumlah dan fungsi sel  $\beta$  pankreas melalui pemberian sinar laser pada titik akupunktur BL-20 secara eksperimental laboratoris. Seperti telah diketahui bahwa sel  $\beta$  pankreas merupakan satu-satunya sel di dalam tubuh yang mampu menghasilkan hormon insulin. Sel tersebut berada di dalam pulau Langerhans pankreas. Jumlahnya mencapai 60-80% dari seluruh sel di dalam satu pulau Langerhans (Eisenbarth, 2002). Perubahan jumlah sel  $\beta$  akan sangat mempengaruhi ukuran luas pulau Langerhans. Di samping itu, sebagai satu-satunya sel penghasil hormon insulin, perubahan jumlah sel  $\beta$  secara langsung mempengaruhi kadar gula darah di dalam tubuh, sesuai dengan fungsi utama hormon insulin terhadap metabolisme gula darah (Harison, 2001).
2. Selanjutnya, penelitian ini juga dimaksudkan dalam upaya mengaplikasikan akupunktur, sebagai salah satu bentuk terapi komplementer, sesuai dengan alur pikir ilmu pengetahuan. Untuk menghasilkan kerusakan pada sel  $\beta$  pankreas, sehingga timbul keadaan DM tipe 1 pada hewan coba, beberapa peneliti memberikan bahan toksik *Streptozotocin* (STZ). Suhariningsih dan Tirtakusumah (1995) memberikan dosis

STZ sebesar 400 unit per 200 gram berat badan pada tikus *Wistar* jantan. Thulesen dkk., (1997), Allison (2000), Varanil dkk., (2002), Syafei dkk., (2002), Mahay, dkk., (2004) juga menggunakan STZ guna memperoleh status DM tipe 1 pada tikus *Wistar* jantan.

### **1.2 Rumusan Masalah**

Secara garis besar masalah dalam penelitian ini adalah apakah pemberian laser pada titik BL-20 bisa meningkatkan jumlah dan fungsi sel  $\beta$  pankreas yang rusak akibat diinjeksi STZ pada tikus *Wistar* jantan? Secara lebih spesifik dapat dirumuskan sebagai berikut :

1. Apakah pemberian sinar laser pada titik BL-20 mampu meningkatkan jumlah sel  $\beta$  pankreas akibat diinjeksi STZ pada tikus *Wistar* jantan?
2. Apakah pemberian sinar laser pada titik BL-20 mampu meningkatkan luas pulau Langerhans pankreas yang menyempit karena rusaknya sel  $\beta$  pankreas akibat diinjeksi STZ pada tikus *Wistar* jantan?
3. Apakah pemberian sinar laser pada titik BL-20 mampu meningkatkan fungsi sel  $\beta$  pankreas akibat diinjeksi STZ pada tikus *Wistar* jantan?
4. Apakah terdapat korelasi antara peningkatan jumlah sel  $\beta$ , peningkatan luas pulau Langerhans dan peningkatan fungsi sel  $\beta$  pankreas akibat diinjeksi STZ pada tikus *Wistar* jantan setelah pemberian sinar laser pada titik BL-20?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan umum**

Untuk menjelaskan hubungan antara titik BL-20 dan peningkatan jumlah sel  $\beta$  pankreas, peningkatan luas pulau



Langerhans dan peningkatan fungsi sel  $\beta$  pada tikus *Wistar* jantan setelah diinjeksi bahan toksik STZ.

### 1.3.2 Tujuan khusus

Membuktikan terjadinya peningkatan jumlah dan peningkatan fungsi sel  $\beta$  pankreas karena pengaruh pemberian laser pada titik BL-20 dengan cara:

- a. Membuktikan bahwa pemberian sinar laser pada titik BL-20 dapat meningkatkan jumlah sel  $\beta$  pankreas akibat diinjeksi STZ pada tikus *Wistar* jantan.
- b. Membuktikan bahwa pemberian sinar laser pada titik BL-20 dapat meningkatkan luas pulau Langerhans pankreas yang menyempit karena rusaknya sel  $\beta$  pankreas akibat diinjeksi STZ pada tikus *Wistar* jantan.
3. Membuktikan bahwa pemberian sinar laser pada titik BL-20 dapat meningkatkan fungsi sel  $\beta$  pankreas akibat diinjeksi STZ pada tikus *Wistar* jantan.
4. Membuktikan adanya korelasi antara peningkatan jumlah sel  $\beta$ , peningkatan luas pulau Langerhans dan peningkatan fungsi sel  $\beta$  pankreas akibat diinjeksi STZ pada tikus *Wistar* jantan setelah pemberian sinar laser pada titik BL-20.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Dari sisi teori, pengembangan ilmu:

Memberikan wawasan tentang peranan pemberian laser pada titik BL-20 terhadap peningkatan jumlah dan fungsi sel  $\beta$  pankreas.

### 1.4.2 Dari sisi praktis

Dapat dijadikan dasar bagi pengembangan terapi komplementer pada penyakit DM. Jarum pada daerah permuka-

an tubuh dan mampu mengobati penyakit (Schneideman, 1988).

Akupunktur mempunyai sistem jalur komunikasi yang berbeda dengan jalur komunikasi seperti yang biasa dikenal di dalam ilmu anatomi. Jalur komunikasi tersebut, disebut *meridian*. Di dalam ilmu kedokteran Barat dikenal jalur komunikasi melalui syaraf, pembuluh limfe maupun pembuluh darah. Jalur komunikasi *meridian* bukan merupakan yang tersebut di atas, tetapi merupakan jalur tersendiri, sebuah jalur transduksi sinyal (Shang, 2004). Di sepanjang *meridian* terdapat titik-titik akupunktur. Sebagai salah satu contoh adalah titik *shu* belakang, merupakan titik akupunktur yang berlokasi pada bagian belakang tubuh dan terletak setinggi organ bersangkutan, merupakan tempat masuknya *chi* organ *zang* (Hati, Jantung, Pankreas [di dalam kedokteran Timur pankreas termasuk organ Limpa], Paru-paru, dan Ginjal). Titik *shu* belakang semua organ terletak pada *meridian* kandung kemih (*bladder* = BL). Secara klinis titik tersebut digunakan untuk terapi kelainan organ *zang*. Titik *shu* belakang untuk organ pankreas adalah *pishu* (BL-20) (Yanfu dkk., 2002).

Hubungan organ dengan titik akupunkturnya pernah dibuktikan melalui penelitian eksperimental laboratoris oleh Sagiran pada tahun 2001. Di dalam penelitiannya Sagiran merusak sel  $\beta$  pankreas tikus putih galur *Wistar* jantan (*Rattus norvegicus*) menggunakan bahan toksik *alloxan* sehingga menjadi tikus dengan DM tipe 1. Penelitiannya menghasilkan bukti bahwa terdapat perbedaan profil tegangan listrik pada titik akupunktur untuk organ pankreas (BL-20) antara tikus normal dan tikus dengan DM tipe 1. Dua tahun sebelumnya Suhariningsih memperoleh bukti bahwa terdapat perbedaan profil tegangan listrik pada titik akupunktur untuk hati,

antara penderita sirosis hepatis dengan bukan penderita sirosis hepatis.

Dari beberapa uraian tersebut di atas permasalahan yang muncul adalah, apakah pemberian rangsang pada titik akupunktur untuk organ pankreas (BL-20) akan menimbulkan perbaikan organ tersebut, mengingat titik akupunktur selain berfungsi sebagai sarana diagnostik juga berfungsi sebagai sarana terapi (Kendal, 1989). Diketahui pula bahwa rangsangan pada titik akupunktur bisa diberikan dengan cara menukukkan jarum logam, memberikan rangsangan panas, tekanan, magnet, sinar laser lemah, arus frekuensi ultra rendah, resonansi gelombang pendek, aeroionik, dan stimulasi bioterapetika (Rakovic 2001).

Secara khusus penelitian ini dilakukan dalam usaha:

1. Membuktikan adanya peningkatan jumlah dan fungsi sel  $\beta$  pankreas melalui pemberian sinar laser pada titik akupunktur BL-20 secara eksperimental laboratoris. Seperti telah diketahui bahwa sel  $\beta$  pankreas merupakan satu-satunya sel di dalam tubuh yang mampu menghasilkan hormon insulin. Sel tersebut berada di dalam pulau Langerhans pankreas. Jumlahnya mencapai 60-80% dari seluruh sel di dalam satu pulau Langerhans (Eisenbarth, 2002). Perubahan jumlah sel  $\beta$  akan sangat mempengaruhi ukuran luas pulau Langerhans. Di samping itu, sebagai satu-satunya sel penghasil hormon insulin, perubahan jumlah sel  $\beta$  secara langsung mempengaruhi kadar gula darah di dalam tubuh, sesuai dengan fungsi utama hormon insulin terhadap metabolisme gula darah (Harison, 2001).
2. Selanjutnya, penelitian ini juga dimaksudkan dalam upaya mengaplikasikan akupunktur, sebagai salah satu

### Terapi Sederhana Menggunakan Hitech

bentuk terapi komplementer, sesuai dengan alur pikir ilmu pengetahuan. Untuk menghasilkan kerusakan pada sel  $\beta$  pankreas, sehingga timbul keadaan DM tipe 1 pada hewan coba, beberapa peneliti memberikan bahan toksik *Streptozotocin* (STZ). Suhariningsih dan Tirtakusumah (1995) memberikan dosis STZ sebesar 400 unit per 200 gram berat badan pada tikus *Wistar* jantan. Thulesen dkk., (1997), Allison (2000), Varanil dkk., (2002), Syafei dkk., (2002), Mahay, dkk., (2004) juga menggunakan STZ guna memperoleh status DM tipe 1 pada tikus *Wistar* jantan.

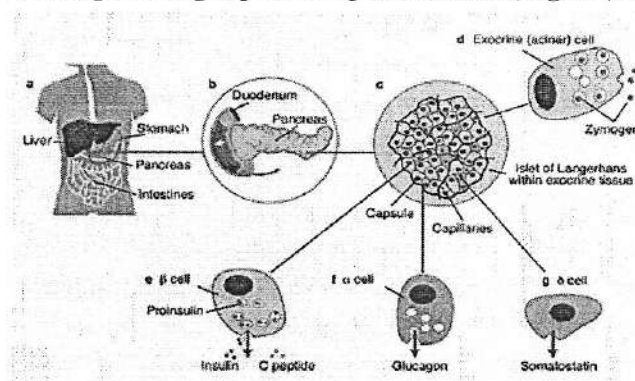
## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Pankreas

##### 2.1.1 Anatomi

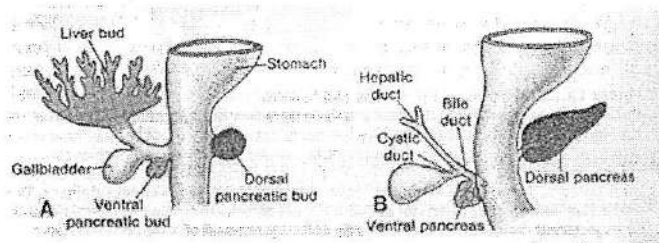
Pankreas adalah salah satu organ dalam *cavum abdomen*, terdiri atas bagian *caput*, *corpus* dan *cauda*. Bagian *caput* lebih besar, terletak *retroperitoneal* tepat pada *arcus duodeni* di belakang *pylorus*, sedangkan *corpus* dan *cauda*-nya terletak *intra*peritoneal memanjang ke kiri atas sampai mendekati daerah *hilus lienalis* (Clemente, 1997; Gartner, 2001; Faiz dan Moffat 2002; Drake dkk., 2003; Monkhouse, 2004; Agur dan Dalley, 2005). Pankreas tikus bentuknya sedikit berbeda dibandingkan dengan pankreas pada manusia (Sagiran, 2001).



Gambar 2.1 Topografi anatomi kelenjar pankreas dan gambaran histologis sel-sel pulau Langerhans (Cambridge University Press, 2000).

### 2.1.2 Embriologi

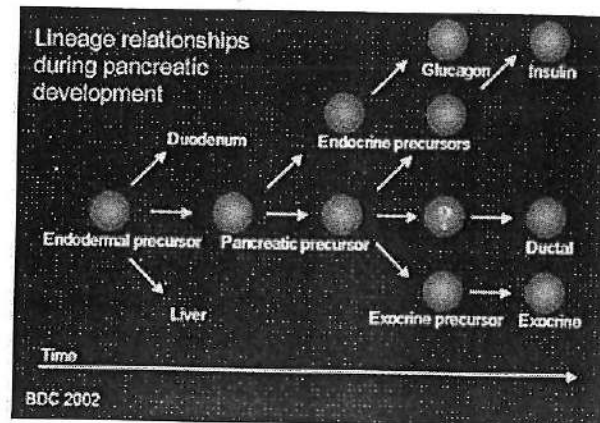
Kelenjar pankreas dibentuk dari dua tonjolan yang berasal dari lapisan *endoderm* duodenum. Ketika duodenum mengalami rotasi sehingga membentuk model C, dua tonjolan tersebut bergabung menjadi satu. Tonjolan bagian *ventral* menjadi bagian *caput* pankreas; yaitu *caput* bagian *inferior*, *posterior* dan *processus uncinatus*, sedangkan tonjolan bagian *posterior* menempati sebagian *caput*, *corpus* dan *cauda* pankreas. Pada bulan ketiga kehidupan fetus, pulau-pulau Langerhans berkembang dari *parenchyme* jaringan pankreas dan terperangkap di tengah-tengah massa pankreas. Produksi hormon insulin oleh sel  $\beta$  pulau Langerhans dimulai sekitar bulan kelima kehidupan fetus (Larsen, 2002; Moore, 2003; Sadler, 2004). Lihat Gambar 2.2:



Gambar 2.2 Sebagian tahapan perkembangan pankreas semasa fetus (Sadler, 2004).

Pulau-pulau Langerhans, mengikuti jalan perkembangan yang berbeda dari bagian yang asiner. Pulau-pulau Langerhans berkembang dari sekelompok sel-sel epitel yang mengalami penonjolan, dari bagian sistem *ductus pancreaticus*. Selanjutnya, pulau-pulau Langerhans tersebut menempatkan diri, seakan-akan terperangkap di bagian tengah dari sekelompok sel-sel tipe asiner (Carlson, 1994; Porterfield, 2001;

Fawcett dan Jensch 2002; Jansen 2002; Young, 2004; Wough dan Grant, 2005).

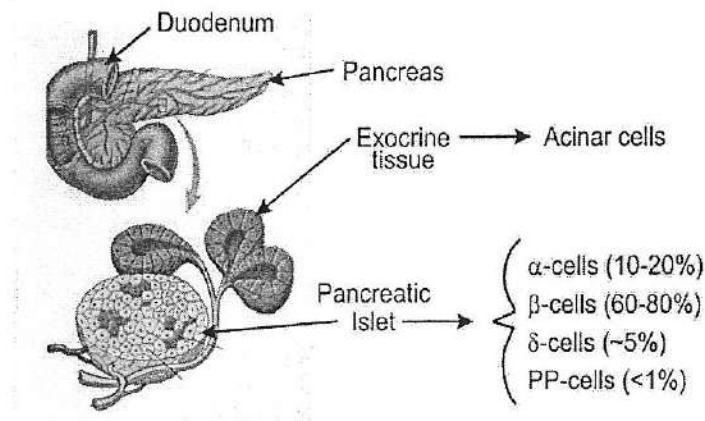


Gambar 2.3 Hubungan alur perkembangan sel-sel penyusun organ pankreas (Jansen, 2002).

### 2.1.3 Histologi

Secara histologis, pankreas tersusun oleh dua tipe jaringan kelenjar yang berbeda namun terikat sangat intim satu dengan lainnya, yakni bagian eksokrin dan endokrin. Bagian yang berfungsi eksokrin terdiri dari sejumlah besar sel-sel *zymogenic* yang tersusun asiner dengan saluran keluarnya untuk menyalurkan getah pankreas ke dalam saluran cerna. Bagian endokrin terdiri atas *insulae pancreaticae* atau yang terkenal dengan istilah pulau-pulau Langerhans, sangat kaya pembuluh darah, terperangkap di tengah-tengah bagian yang asiner. Pulau Langerhans tersusun oleh beberapa tipe sel endokrin yakni, sel tipe  $\alpha$  (alpha) penghasil hormon glukagon, sel  $\beta$  (betha) penghasil hormon insulin, sel  $\delta$  (delta) menghasilkan somatostatin dan sel tipe F sebagai penghasil polipep-

tida pankreas (Porterfield 2001; Gartner, 2001; Fawcett, 2002), sesuai dengan *PP-cells* pada Gambar 2.4, serta sel tipe G, penghasil Gastrin (Gartner, 2001).



Gambar 2.4 Pulau Langerhans dan pankreas (Eisenbarth, 2002)

Sel  $\beta$  berada di tengah pulau, sedang sel yang lain berada di tepi (Gartner, 2001; Young, 2004). Sel-sel  $\beta$  dapat dibedakan dengan sel yang lain selain letaknya, juga ukurannya lebih kecil, mengandung granula dalam sitoplasma yang tersebar merata. mudah dikenali oleh karena tampak berwarna biru dengan teknik pewarnaan *chrom hematoxylin* (Gomori) dan *floxyn*. Sel  $\alpha$  lebih besar, dan granulanya berwarna merah. Demikian juga dengan teknik pengecatan *Victoria-blue*, granula sel  $\beta$  tampak biru dan sel  $\alpha$  tampak merah (Junquiera dan Cameiro, 1992). Berdasarkan bahan sekresi yang dihasilkan, teknik *immunoperoxidase* untuk hormon insulin akan dapat membedakan sel  $\beta$  dari sel-sel yang lain di dalam pulau Langerhans (Gartner, 2001; Young, 2004).

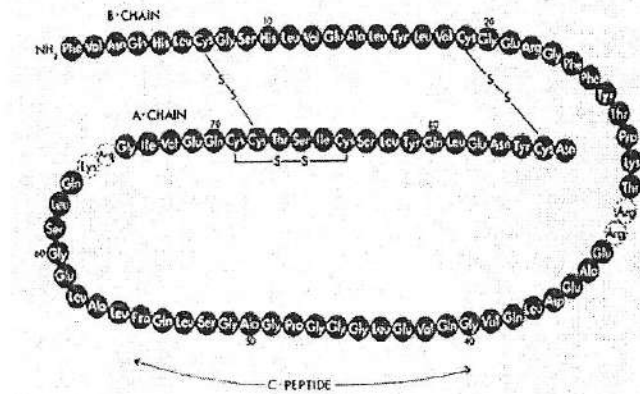


Pulau-pulau Langerhans lebih banyak didapatkan di bagian *cauda* dibandingkan dengan di bagian lain dari pankreas, masing-masing pulau Langerhans dikelilingi oleh sejumlah jaringan ikat retikuler. Jaringan ikat tersebut masuk ke dalam pulau Langerhans untuk ikut membentuk anyaman bersama pembuluh darah kapiler (Gartner, 2001; Young, 2004).

## **2.2 Fisiologi Insulin**

### **2.2.1 Biosintesis**

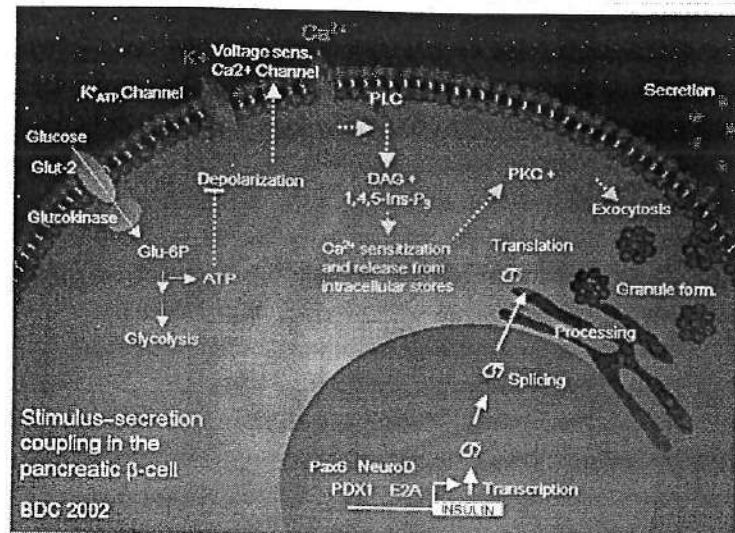
Insulin (Gambar 2.5) dihasilkan dalam sel  $\beta$  pankreas. Semula insulin disintesis sebagai polipeptida prekursor 86-asam amino rantai tunggal, yaitu preproinsulin. Pemerosesan proteolitik selanjutnya menghilangkan sinyal peptida amino-terminal, sehingga meningkatkan proinsulin. Secara struktural proinsulin berkaitan dengan faktor pertumbuhan mirip insulin I dan II, yang berikatan secara longgar dengan reseptor insulin. Pemisahan fragmen 31-residu internal dari proinsulin menghasilkan C peptida dan rantai A (21 asam amino) dan B (30 asam amino) insulin, yang dihubungkan dengan perikatan disulfida. Molekul insulin dewasa dan C peptida disimpan bersama dan disekresikan bersamaan dari granula sekretor dalam sel  $\beta$ . Karena C peptida lebih tahan daripada insulin terhadap degradasi hepatik, C peptida merupakan petanda sekresi insulin yang bermanfaat dan memungkinkan diskriminasi sumber insulin endogen dan eksogen dalam evaluasi hipoglikemia. Dewasa ini insulin manusia dihasilkan oleh teknologi DNA rekombinan. Perubahan struktural pada satu atau lebih residu berguna untuk memodifikasi karakteristik fisik dan farmakologiknya (Harrison's, 2001).



Gambar 2.5 Hormon Insulin dan C-peptide (Palmer, 2004)

### 2.2.2 Sekresi

Glukosa berperan penting dalam sekresi insulin oleh sel  $\beta$  pankreas, meskipun asam amino, keton, bermacam nutrisi, dan peptida *gastrointestinal*, serta *neurotransmitter* juga mempengaruhi sekresi insulin. Kadar glukosa  $>3.9$  mmol/L (70 mg/dL) menstimulasi sintesis insulin, terutama dengan meningkatkan translasi dan pemrosesan protein, serta menghasilkan sekresi insulin. Glukosa menstimulasi sekresi insulin melalui serangkaian langkah pengaturan yang dimulai dari transpor ke dalam sel  $\beta$  oleh *transporter* glukosa GLUT2 (Gambar 2.6). Fosforilasi glukosa oleh *glukokinase* merupakan langkah yang dibatasi laju dan mengendalikan sekresi insulin yang terkait dengan glukosa (Harrison's, 2001).



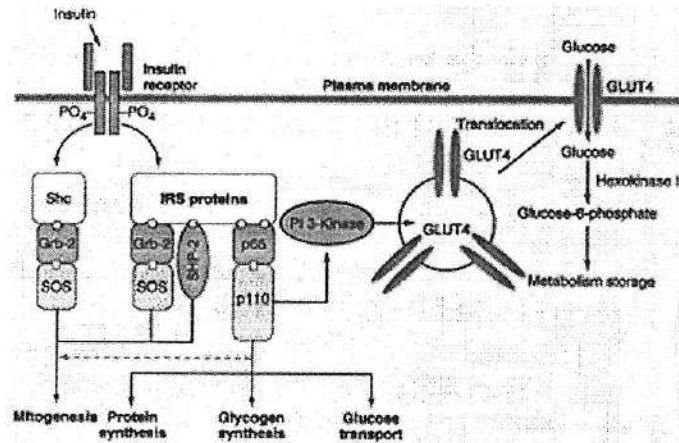
Gambar 2.6 Mekanisme (biomolekuler) sekresi hormon insulin (Jansen, 2002)

Metabolisme selanjutnya dari glukosa-6-fosfat melalui glikolisis menghasilkan ATP, yang menghambat aktivitas kanal  $K^+$  yang sensitif-ATP. Kanal ini merupakan kompleks dua protein terpisah, salah satu di antaranya adalah reseptor untuk hipoglikemik oral tertentu (misalnya, sulfonilurea, meglitinida). Subunit lain adalah protein kanal  $K^+$  rektifikasi dalam. Penghambatan kanal  $K^+$  ini menimbulkan depolarisasi membran sel  $\beta$ , membuka kanal kalsium yang tergantung tegangan (menyebabkan influks kalsium), dan stimulasi sekresi insulin. Penelitian yang cermat terhadap gambaran sekresi insulin menunjukkan pola pelepasan hormon yang bergelombang di mana letupan sekresi terjadi sekitar tiap 10 menit, dengan amplitudo osilasi lebih besar sekitar 80 sampai 150 menit. Makanan atau stimulasi besar sekresi insulin lain

menimbulkan letupan besar insulin (peningkatan empat sampai lima kali *baseline*) yang biasanya berlangsung selama 2 sampai 3 jam sebelum kembali ke *baseline*. Gangguan pola sekresi normal ini adalah salah satu tanda terdini gangguan sel  $\beta$  pada DM (Harrison's, 2001).

### 2.2.3 Aksi

Setelah insulin disekresikan ke dalam vena porta, sekitar 50% dihilangkan dan didegradasi oleh hepar. Insulin yang belum diekstraksi memasuki sirkulasi sistemik dan berikatan pada reseptornya dalam situs target. Reseptor insulin termasuk dalam kelompok reseptor tirosin kinase, yang terikat membran. Ikatan insulin pada reseptor tersebut menstimulasi aktivitas tirosin kinase intrinsik, sehingga menyebabkan autofosforilasi dan rekrutmen molekul pensinyalan intrasel, misal, substrat reseptor insulin (*insulin receptor substrates*; IRS) 1 dan 2 (Gambar 2.7). Substrat tersebut dan beberapa adaptor protein lain memulai kaskade fosforilasi dan defosforilasi yang kompleks, dan pada akhirnya menghasilkan penyebaran efek metabolik dan mitogenik insulin. Contoh, aktivasi alur fosfatidilinositol-3-kinase (PI-3 kinase) menstimulasi translokasi *transporter* glukosa (misal, GLUT4) pada permukaan sel. Hal ini merupakan peristiwa yang penting untuk ambilan glukosa oleh otot rangka dan lemak. Aktivasi alur penanda reseptor insulin lain menimbulkan sintesis glikogen, sintesis protein, lipogenesis, dan regulasi berbagai gen dalam sel yang responsif terhadap insulin (Harrison's, 2001).



Gambar 2.7 Mekanisme kerja insulin (Harrison's, 2001)

Homeostasis glukosa mencerminkan keseimbangan yang tepat antara produksi glukosa hepatic dan ambilan serta penggunaan glukosa perifer. Insulin merupakan regulator terpenting keseimbangan metabolik ini, namun efek alur lain, meliputi input neural, sinyal metabolik, dan hormon (misal, glukagon) menyebabkan integrasi kontrol pasok dan penggunaan glukosa. Dalam keadaan puasa, kadar insulin yang rendah meningkatkan glukogenesis dan glikogenolisis hepatica untuk mencegah hipoglikemia. Kadar insulin yang rendah menurunkan sintesis glikogen, menurunkan ambilan glukosa dalam jaringan yang sensitif terhadap insulin, dan meningkatkan mobilisasi prekursor cadangan. Penurunan kadar insulin juga memungkinkan glukagon menstimulasi glikogenolisis dan glukoneogenesis oleh hepar dan medulla ginjal. Proses ini sangat penting untuk memastikan pasok glukosa yang adekuat menuju otak. Secara *postprandial*, muatan glukosa yang

tinggi menyebabkan peningkatan insulin dan penurunan glukagon, sehingga menyebabkan pembalikan proses tersebut. Sebagian besar glukosa *postprandial* digunakan oleh otot rangka. Jaringan lain, terutama otak, menggunakan glukosa dengan cara yang tidak tergantung insulin.

## 2.3 Patofisiologi DM

### 2.3.1 Klasifikasi

Meskipun semua bentuk DM ditandai dengan hiperglikemia, mekanisme patogenik terjadinya hiperglikemia tidak sama. Beberapa bentuk DM ditandai defisiensi insulin absolut atau defek genetik yang menyebabkan gangguan sekresi insulin, sedangkan bentuk lain memiliki etiologi dasar berupa resistensi insulin. Berdasarkan proses patogenik yang menyebabkan hiperglikemia *American Diabetes Association* (ADA, 2005), menggolongkan DM menjadi 4 tipe (lihat tabel 1): Penamaan atau istilah berdasarkan Mayfield (1988);

- I. DM tipe 1 = Terjadi destruksi sel  $\beta$  pankreas, seringkali menjadi defisiensi insulin absolut, sehingga gula darah tidak bisa masuk ke dalam sel untuk digunakan sebagai sumber energi.
- II. DM tipe 2 = Bisa diakibatkan karena pankreas tidak membuat insulin sesuai dengan kebutuhan atau tubuh tidak mampu memakai insulin secara benar.
- III. DM tipe lain
- IV. DM tipe *gestational*

Type of Diabetes	Normal glucose tolerance	Hyperglycemia		
		Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance	Diabetes Mellitus	
			Not insulin requiring	Insulin required for control
Type 1	→	→	→	→
Type 2	→	→	→	→
Other specific types	→	→	→	→
Gestational Diabetes	→	→	→	→
Time (years)	→	→	→	→
FPG (mg/dL)	<110	110–125	≥126	
2-h PG (mg/dL)	<140	140–199	≥200	

Tabel: 2.1 Penggolongan DM berdasarkan etiologi (Sumber : ADA, 2005)

DM dikategorikan secara luas sebagai tipe 1 dan tipe 2. DM tipe 1 disebabkan kerusakan sel  $\beta$ , oleh karena mekanisme autoimun. Biasanya menyebabkan defisiensi insulin.

### 2.3.2 Patogenesis DM Tipe 1

DM tipe 1 terjadi akibat efek sinergistik faktor genetik, lingkungan, dan imunologik yang pada akhirnya menghancurkan sel  $\beta$  pankreas. Perkembangan temporal DM tipe 1 diperlihatkan secara skematik sebagai fungsi massa sel  $\beta$  dalam individu dengan kerentanan genetik memiliki massa sel  $\beta$  normal waktu lahir, tetapi mulai kehilangan sel  $\beta$  akibat kerusakan autoimun yang terjadi selama beberapa bulan atau tahun. Proses autoimun ini dianggap dipicu oleh stimulus infeksius atau lingkungan dan dipertahankan oleh molekul spesifik sel  $\beta$ . Pada sebagian besar individu, petanda imunologik muncul setelah peristiwa pemicu, namun sebelum DM benar-benar menjadi nyata secara klinis. Kemudian massa sel  $\beta$  mulai menurun, dan sekresi insulin menjadi terganggu

secara progresif, meskipun toleransi glukosa normal masih dipertahankan. Laju penurunan massa sel  $\beta$  bervariasi antar individu, yang pada beberapa pasien berkembang cepat menjadi *diabetes* klinis dan pada pasien lainnya berkembang lambat. Gambaran *diabetes* tidak juga menjadi nyata hingga sebagian besar sel  $\beta$  mengalami kerusakan sampai sekitar 90%. Pada titik ini, sel  $\beta$  fungsional residual masih ada tetapi jumlahnya tidak cukup untuk mempertahankan toleransi glukosa. Peristiwa yang memicu transisi dari intoleransi glukosa ke *diabetes* nyata sering dihubungkan dengan peningkatan kebutuhan insulin, seperti terjadi pada infeksi dan pubertas. Setelah presentasi klinis awal DM tipe 1, terjadi fase *honey moon period* yang di dalamnya glikemia dapat dikontrol dengan dosis (sedang) insulin, atau kadang juga tidak memerlukan insulin. Namun fase produksi insulin endogen dari sel  $\beta$  residual ini berhenti pada saat proses autoimun menghancurkan sel  $\beta$  yang tersisa, sehingga individu menjadi sama sekali kehabisan insulin (Harrison's, 2001).

### **2.3.3 Tanda-tanda kerusakan sel $\beta$ akibat pemberian bahan toksik**

Berbagai kerusakan organ dapat diamati tanda-tandanya (Stevens, 2003), salah satu yang paling sering diteliti secara anatomi-fisiologi adalah perubahan morfologi dari organ tersebut (Sagiran, 2001). Portha (1989) menyatakan bahwa bahan toksik untuk sel  $\beta$  seperti halnya *alloxan* dan STZ menyebabkan rusaknya sel yang memproduksi insulin tersebut, sedangkan pulau Langerhans-nya masih tetap baik. Sebenarnya injeksi formalin, juga bisa dilakukan untuk merusak organ pankreas, akan tetapi tidak bisa dijamin bahwa hanya organ tersebut yang terkena, karena sistem sirkulasi akan



menyebarkannya ke seluruh tubuh melalui darah dan dapat merusak organ lain (Sagiran, 2001).

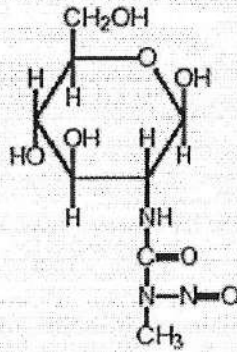
Pada pemberian STZ tidak tampak proses regenerasi di dalam organ pankreas, kecuali bila STZ diberikan dengan dosis submaksimal. Bila dosis STZ diberikan submaksimal akan menimbulkan proses induksi sel  $\beta$  untuk mengadakan replikasi DNA, yaitu pada sel  $\beta$  yang masih hidup, sebagaimana terjadi hiperplasi dan proliferasi sel  $\beta$  pada kondisi fisiologis, saat kehamilan atau pada kondisi peningkatan berat badan yang berlebih (Jansen, 2002).

Dalam penelitian-penelitian kerusakan organ pankreas oleh karena obat, dapat diamati secara morfologis, terjadinya gambaran histologis sel-sel  $\beta$  pankreas. Dengan teknik pengecatan *Victoria-blue*, sel-sel  $\beta$  yang rusak akan menampilkan pewarnaan yang pucat, pengurangan jumlah granula, sampai terjadi destruksi sel. Destruksi sel  $\beta$  bisa juga diamati dengan adanya inti yang tidak utuh lagi. Selain itu secara fungsional, dapat diamati produksi insulin yang jelas akan menurun, dan sebagai akibatnya adalah kadar gula darah akan meningkat (Sagiran, 2001). Namun demikian Oi dkk. (1997), mengemukakan bahwa keadaan secara morfologis tidak selalu sebanding dengan fungsinya. Ia mencontohkan terjadinya regenerasi pulau Langerhans berupa munculnya pulau baru, penambahan ukuran sel yang ada atau munculnya sel  $\beta$  baru setelah perusakan oleh *alloxan* ternyata tidak diikuti kenaikan kadar insulin.

#### **2.4 Streptozotocin**

STZ adalah obat yang biasa digunakan untuk menginduksi terjadinya DM pada beberapa percobaan oleh karena memiliki afinitas tinggi terhadap sel  $\beta$  pulau Langerhans. STZ adalah

senyawa kimia dengan rumus molekul  $C_8H_{15}N_3O_7$  dengan nama lain 2-Deoxy-2-(3-methyl-3-nitrosoureido)-D-glucopyranose. Sesuai dengan rumus bangun seperti Gambar 2.8 berikut:



Gambar 2.8 Rumus Bangun STZ (Bolzan dan Bianchi, 2002)

Secara farmakologis STZ bisa bekerja sebagai antibiotik, aminoglikosida dan antineoplastik (CancerWEB, 2005). Sebagai antineoplastik STZ bisa menimbulkan DM (Tjokropawiro, 2002)

STZ, *methyl nitroso urea* dengan 2 glukosa substisusi, dipakai sebagai antibiotik, sangat efektif menekan pertumbuhan organisme gram positif dan gram negative. Pemberian STZ dosis tinggi akan cepat menginduksi terjadinya nekrosis sel  $\beta$  pankreas. Penggunaan dosis rendah secara berkali-kali pada tikus galur tertentu, dapat menimbulkan insulinitis yang diikuti oleh terjadinya *diabetes*, sebuah model *diabetes* tipe 1 pada manusia (CancerWEB, 2005). Senyawa tersebut menyebabkan alkilasi pada rantai (*deoxy ribonucleic acid*) DNA dan memecah rantai DNA dengan bertindak sebagai donor radikal bebas nitrogen oksid (NO). NO bekerja langsung pada metilasi rantai DNA. Alkilasi rantai DNA pada sel  $\beta$  pankreas pulau Langerhans menggolongkannya menjadi penyebab terjadinya DM (Kroncke dkk., 1995).

Sesuai dengan kamus medis *CancerWEB* (2005), STZ adalah senyawa antibiotika berspektrum luas,  $C_8H_{15}N_3O_7$ , yang diproduksi oleh bakteri *Streptomyces achromogenes*. Senyawa tersebut berfungsi sebagai bahan anti tumor, akan tetapi menyebabkan kerusakan sel  $\beta$  pankreas, saat ini senyawa tersebut juga digolongkan sebagai bahan karsinogen.

Senyawa lain yang juga mempunyai efek diabetogenik menyerupai STZ adalah *alloxan*. Baik STZ maupun *alloxan* digunakan secara luas guna mendapatkan status *diabetes* tipe 1 pada hewan coba. Mekanisme kerja masing-masing senyawa tersebut pada sel  $\beta$  pankreas masih terus diselidiki sampai sekarang. Mekanisme kerja diabetogenik dari dua senyawa tersebut diperantarai oleh unsur oksigen reaktif. Secara lebih spesifik mekanisme kerja kedua senyawa tersebut di dalam sel  $\beta$  pankreas mempunyai jalur yang berbeda. *Alloxan* mempengaruhi siklus reaksi redoks, melalui formasi beberapa gugus radikal superoksida. Superoksida tersebut segera berubah menjadi hidrogen peroksida. Akibat aktifitas gugus oksigen reaktif, bersamaan dengan masuknya ion kalsium ke dalam sel secara masif, menyebabkan kerusakan secara cepat.

**Thulesen** (1997), menyatakan bahwa STZ yang digunakan untuk menginduksi terjadinya DM pada binatang coba, masuk ke dalam sel  $\beta$  pankreas melalui mekanisme *transporter* glukosa 2 (GLUT2). Selanjutnya STZ menyebabkan turunnya kadar *nicotinamide adenine dinucleotide* ( $NAD^+$ ) sehingga mengakibatkan kematian sel secara nekrosis.

STZ memasuki sel  $\beta$  pankreas melalui *transporter* glukosa (GLUT2) lalu menyebabkan alkilasi DNA. Kerusakan DNA menyebabkan aktivasi dari *poly ADP-riboylation*, suatu proses diabetogenik yang lebih penting dari senyawa STZ daripada hanya sekedar rusaknya rantai DNA. *Poly ADP-riboylation* menye-

babkan penurunan kadar  $\text{NAD}^+$  dan ATP intrasel. Peningkatan defosforilasi dari ATP setelah pemberian STZ menyediakan bahan bagi enzim *xanthine oxidase* sehingga mengakibatkan terbentuknya gugus-gugus radikal superoksida. Sebagai akibatnya adalah, senyawa hidrogen peroksida dan gugus-gugus radikal hidroksil juga terbentuk. Selanjutnya, STZ juga melepaskan sejumlah bahan toksik yaitu nitrogen oksid (NO). NO bekerja menghambat aktivitas enzim *aconitase*, dengan demikian juga turut berpartisipasi pada kerusakan rantai DNA. Sebagai akibat keseluruhan dari kerja STZ tersebut adalah, rusaknya sel  $\beta$  pankreas melalui mekanisme nekrosis (Szkudelski, 2001).

STZ merupakan senyawa yang diketahui mempunyai potensi kuat untuk menimbulkan alkilasi secara langsung pada DNA melalui mekanisme metilasi, sangat bersifat genotoksik. STZ menyebabkan pecahnya rantai DNA, menimbulkan sintesis DNA bukan pada waktunya, aberasi kromosom dan menyebabkan kematian sel. Beberapa percobaan menunjukkan peran STZ sebagai donor radikal bebas yang menyebabkan DNA dan kromosom mengalami kerusakan yang fatal (Bolzan dan Bianchi, 2002).

Suhariningsih dan Tirtakusumah (1995) memberikan dosis STZ sebesar 400 unit per 200 gram berat badan pada tikus *Wistar*. Pemberian tersebut dimaksudkan untuk merusak sel  $\beta$  pankreas tikus tersebut, sehingga dapat menimbulkan kondisi DM tipe 1. Untuk mengembalikan tikus ke dalam kondisi normal, tikus *Wistar* di-*maintenance* dengan suntikan insulin. Penyuntikan STZ maupun insulin dilakukan secara intravena, dan darah sampel diambil melalui ekor.

Thulesen dkk. (1997) menggunakan dosis 60mg/kg BB untuk mendapatkan status DM tipe 1 pada hewan coba. Mahay dkk. (2004) juga menggunakan dosis STZ 60 mg per kg untuk menimbulkan kasus DM tipe 1 pada tikus *Wistar* jantan. Pemberian STZ

dilakukan secara *intraperitoneal*. Pada tikus *Wistar* jantan, kondisi DM tipe 1 dihasilkan 48 jam setelah penyuntikan dengan STZ (Varanil dkk., 2002; Syafei dkk., 2002).

Menurut Allison (2000) *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM) terjadi bila lebih dari 90% jumlah sel  $\beta$  pankreas yang memproduksi insulin mengalami kematian akibat serangan *auto-immune* dari limfosit T. Salah satu bahan yang bisa menyebabkan terjadinya hal seperti di atas adalah gugus radikal bebas. STZ secara luas telah digunakan sebagai senyawa penginduksi terjadinya DM tipe 1 pada hewan pengerat. Mekanisme diabetogeniknya berasal dari kemampuannya sebagai donor NO sebagai gugus radikal yang sangat potensial mengadakan metilasi pada DNA (Bolzan dan Bianchi, 2002)

## **2.5 Pengobatan DM Tipe 1**

### **2.5.1 Non-Transplanstasi**

DM tipe 1 dikarenakan kerusakan oleh autoimun pada sel  $\beta$  pankreas. Apa penyebab awal dari kerusakan tersebut masih belum jelas, akan tetapi hasil akhirnya jelas, yaitu sel  $\beta$ -nya menghilang dan muncul kelainan hormonal. Walaupun penyakit DM tipe 1 ini telah diperkenalkan sejak awal pada masa kedokteran Mesir kuno, namun sampai saat ini masih merupakan penyakit yang belum bisa ditangani secara tuntas. Sampai awal abad ke-20, penyakit DM tipe 1 ini merupakan penyebab kematian yang pasti, segera setelah ditegakkan diagnosis (Jensen, 2002).

Dengan penemuan insulin pada tahun 1921 (Nathan, 2000; Murtiwi, 2004), kematian oleh karena DM tipe 1 bisa dicegah, akan tetapi belum bisa mencegah beberapa komplikasi yang disebabkan. Saat ini, dunia kedokteran masih juga belum bisa mengatasinya sampai sembuh total. Selanjut-

nya, para penderita DM tipe 1 tersebut, meskipun sudah melakukan kontrol gula darah secara teratur dan pemakaian insulin secara baik, masih harus menghadapi beberapa komplikasi yang menyertainya, serta jangkauan hidup yang lebih pendek (Robertson, 2001).

Sejumlah intervensi berhasil menunda atau mencegah DM pada hewan coba. Beberapa intervensi menargetkan sistem imun secara langsung (imunosupresi, penghilangan subset sel T selektif, induksi toleransi imunologik terhadap protein pulau Langerhans), sedangkan intervensi lain dapat mencegah kematian sel pulau Langerhans dengan menyekat (*blocking*) sitokin sitotoksik atau meningkatkan resistensi pulau Langerhans terhadap proses destruktif. Meskipun hasil pada hewan coba cukup menjanjikan, sebagian besar intervensi ini belum berhasil mencegah DM tipe 1 pada manusia. Uji klinis beberapa intervensi tengah dilakukan di Amerika Serikat dan Eropa. (Harrison's, 2001).

### **2.5.2 Cara transplantasi**

Segala macam upaya atau tindakan untuk meregenerasi sel  $\beta$  pankreas sangat dibutuhkan. Para peneliti di seluruh dunia telah bergabung untuk mengatasi masalah ini. Di masa yang akan datang beberapa kelemahan tersebut di atas akan segera dapat ditemukan jalan keluarnya, sehubungan dengan dilakukan dan terus dikembangkannya beberapa cara baru terutama di bidang transplantasi sel  $\beta$ . Cara baru tersebut telah terbukti menuai sukses di beberapa pusat transplantasi pulau Langerhans di seluruh dunia (Shapiro, 2001).

Sel  $\beta$  merupakan sel, yang secara filogenetis telah dikembangkan guna mencapai fungsi khusus, yaitu berfungsi utama sebagai pengatur homeostasis kadar gula darah. Kekhasan

dari sel  $\beta$  adalah, secara eksklusif dia dapat menghasilkan hormon insulin. Fungsi tersebut, dalam kondisi normal, tidak dapat diambil alih oleh selain sel  $\beta$  dalam satu tubuh organisme (Halban, 2001).

Fungsi khusus sel  $\beta$  rupanya tidak hanya sebatas menghasilkan hormon insulin. Sel  $\beta$  ini dirancang guna menghasilkan fungsi kerjasama mengontrol jumlah produksi insulin, penyimpanannya, dan sekresinya, melalui suatu mekanisme integrasi yang sangat kompleks guna menghasilkan sejumlah energi, agar dapat mempertahankan kondisi suatu organisme tetap dalam keadaan homeostasis. Termasuk dalam kerjasama tersebut adalah metabolisme lemak, protein dan karbohidrat. Rupanya, metabolisme sel  $\beta$  secara bertahap dikembangkan di jalur yang memungkinkannya untuk bisa menginterpretasikan laju metabolisme, lalu mensekresikan insulin dalam jumlah yang sesuai. Penting sekali bahwa, laju metabolisme sel  $\beta$  sangat jauh berbeda dengan kebanyakan sel lain di dalam satu tubuh organisme. Metabolisme sel  $\beta$  secara langsung, bisa menggambarkan kadar glukosa ekstra sel, dengan demikian menjadikannya selalu siap mensekresikan insulin, sampai kadar glukosa dalam darah mencapai nilai normal (Grupe, 1995).

Dapat diambil kesimpulan bahwa, terdapat beberapa syarat yang harus dipenuhi dalam usaha terapi menggunakan transplantasi sel  $\beta$ .

1. Sel  $\beta$  hasil transplantasi harus bisa menghasilkan hormon insulin
2. Insulin yang dihasilkan oleh sel  $\beta$  yang baru tersebut bisa berfungsi normal, sesuai dengan kebutuhan, sesuai dengan laju metabolisme; baik glukosa, lemak, protein dan beberapa metabolit lain.

3. Sel  $\beta$  yang baru bisa bekerjasama dengan sel  $\beta$  yang lain. Hal ini berarti sel  $\beta$  yang baru bisa membentuk sejumlah *gap junction* dengan sel  $\beta$  di sekitarnya guna mengadakan komunikasi lokal (Kim and Hebrok, 2001).
4. Bisa bekerjasama dengan sel GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) di dalam usus.

Idealnya, sel  $\beta$  yang baru hasil transplantasi persis sama dengan yang normal. Sel induk (*stem cell*) tidak hanya ditemukan selama masa perkembangan embrional, tetapi juga bisa ditemukan pada organisme dewasa. Sel induk pada organisme dewasa (*adult stem cell*) sangat berperan penting untuk dapat memelihara fungsi jaringan dan organ sebagaimana halnya fungsinya pada jaringan embrional, yaitu untuk perkembangan. Sel induk pada organisme dewasa bisa diamati dengan baik pada jaringan hematopoetik. Sel induk pada organisme dewasa dapat ditemukan pada hepar, otak, kulit, sumsum tulang, epitel usus, otot jantung dan demikian pula semestinya bisa ditemukan di dalam pankreas (Jones, 1995; Pittenger, 1999; Rietze, 2001, Choi dkk., 2004).

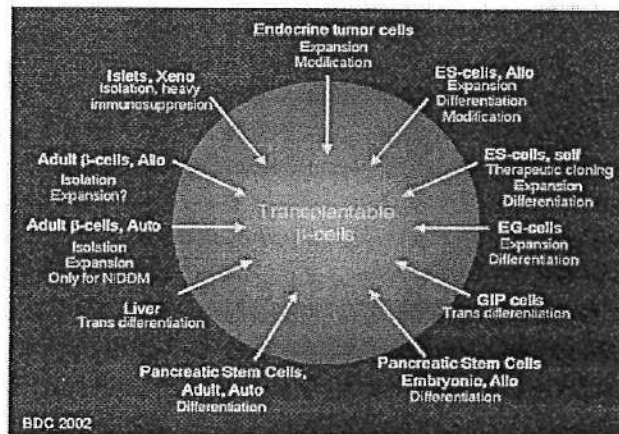
Meskipun sel induk pada organisme dewasa mempunyai kesamaan dengan sel induk pada masa embrional, akan tetapi sel induk pada organisme dewasa mempunyai beberapa keterbatasan. Ia hanya mampu berubah menjadi sel dewasa seperti tempat ia berada. Diperlukan rangsang khusus untuk dapat membuatnya berdiferensiasi menjadi sel dewasa sesuai tempat ia berada. Ternyata lingkungan tempat sel induk tersebut berada memberikan sinyal tertentu yang kemudian akan membawanya untuk dapat memprogram ulang, terus berdiferensiasi sesuai dengan informasi dari sel-sel di lingkungannya. Hal tersebut memberikan harapan baru untuk



terus dapat menimbulkan sinyal tertentu, yang sesuai. Meski demikian sampai saat ini, masih sulit memberikan tanda khusus bagi keberadaannya di samping sel-sel lain yang telah matang di dalam jaringan yang sama (Jansen, 2002).

Tidak banyak diketahui bagaimana mekanisme dari perubahan sel induk pada organisme dewasa. Akan tetapi hal tersebut memberikan kesempatan baik bagi kalangan ilmuwan untuk bisa memberikan rangsang yang tepat agar sel-sel yang semula “istirahat”, bisa diupayakan untuk kembali aktif membentuk jaringan dewasa yang normal (Jansen, 2002). Salah satu usaha yang pernah dicoba untuk melakukan hal tersebut adalah seperti yang dilakukan oleh Li dkk. (2001). Mereka menggunakan *Betacellulin* untuk dapat merangsang diferensiasi ulang sel  $\beta$  pada tikus *Wistar* jantan yang dilakukan pankreatektomi padanya.

Usaha terapi menggunakan transplantasi sel  $\beta$  dapat dilihat pada Gambar 2.9 berikut:



Gambar 2.9 Beberapa kemungkinan model terapi yang sedang diteliti, sebagai sumber transplantasi sel  $\beta$  (Jensen, 2002).

Dari beberapa kemungkinan sumber transplanstasi sel  $\beta$  tersebut, rupanya hasil yang paling baik akan didapatkan sesuai dengan cara *auto transplantation* menggunakan sel induk dewasa. Dengan menggunakan teknik tersebut, bisa diharapkan dapat menghasilkan sel  $\beta$  sebagaimana aslinya.

Satu-satunya kelemahan yang akan dihadapi adalah, serangan subset limfosit T. Namun kendala tersebut, akan tetap bisa diatasi dengan jalan terus melakukan perangsangan sel  $\beta$  sehingga mencapai keadaan homeostasis, artinya jumlah sel  $\beta$  yang mengalami proses autoimun seimbang dengan jumlah sel yang baru terbentuk. Secara teori hal tersebut sangat mudah dilakukan.

Sebenarnya sel-sel endokrin pulau Langerhans pada pankreas, termasuk sel-sel  $\beta$  penghasil insulin, mengalami regenerasi sel dalam rentang waktu antara 40-50 hari. Regenerasi tersebut melalui proses apoptosis, proliferasi dan diferensiasi (neogenesis) dari sel-sel progenitor, yaitu sel-sel epitel yang berlokasi di *ductus pancreaticus* (Shanmugasundaram dkk. 1990; Slack, 1995; Hill DJ and Duvillie B, 2000; Zulewski, 2001). Kemudian sesuai dengan penelitian Waguri dkk. (1997), terdapat bukti bahwa ternyata sel  $\beta$  ini memiliki daya regenerasi yang cukup baik. Regenerasi sel yang rusak, ditandai oleh hipertrofi dan hiperplasi sel lain yang ada maupun berupa diferensiasi sel  $\beta$  baru dari sel epitel *ductus pankreaticus*. Bila ada stimulus yang sesuai, regenerasi mulai terjadi dalam waktu 48 jam. Regenerasi lengkap dicapai dalam waktu 10-11 hari (Zulewski, 2001), seimbang dengan jumlah sel yang baru terbentuk. Secara teori hal tersebut sangat mudah dilakukan.

Sebenarnya sel-sel endokrin pulau Langerhans pada pankreas, termasuk sel-sel  $\beta$  penghasil insulin, mengalami regenerasi sel dalam rentang waktu antara 40-50 hari.

Regenerasi tersebut melalui proses apoptosis, proliferasi dan diferensiasi (neogenesis) dari sel-sel progenitor, yaitu sel-sel epitel yang berlokasi di *ductus pancreaticus* (Shanmugasundaram dkk. 1990; Slack, 1995; Hill DJ and Duvillie B, 2000; Zulewski, 2001). Kemudian sesuai dengan penelitian Waguri dkk. (1997), terdapat bukti bahwa ternyata sel  $\beta$  ini memiliki daya regenerasi yang cukup baik. Regenerasi sel yang rusak, ditandai oleh hipertrofi dan hiperplasi sel lain yang ada maupun berupa diferensiasi sel  $\beta$  baru dari sel epitel *ductus pankreaticus*. Bila ada stimulus yang sesuai, regenerasi mulai terjadi dalam waktu 48 jam. Regenerasi lengkap dicapai dalam waktu 10-11 hari (Zulewski, 2001).

## **2.6 Akupunktur Dan Sains Barat**

### **2.6.1 Penggunaan dan legalitas akupunktur**

Akupunktur tidak hanya digunakan di Cina, tetapi telah digunakan sebagai salah satu model pengobatan hampir di seluruh dunia. Indikasi pengobatannya pun terus berkembang dan bertambah luas. Untuk memperluas cara pengobatan dengan akupunktur, tahun 1970 WHO mengumumkan ada lebih dari 43 penyakit yang dapat disembuhkan atau diobati dengan akupunktur. Data terakhir menunjukkan kini ada 1.100 macam penyakit dapat ditangani dengan akupunktur dan 250 di antara jumlah tersebut di atas, sembuh dengan hasil memuaskan (Hilman, 2002). Bahkan tahun 1984 saat WHO menyelenggarakan konferensi internasional akupunktur kedua di Beijing, Direktur WHO Mr. Zhundao Hong dari Jepang menyatakan, "Akupunktur telah menjadi suatu ilmu pengobatan baru yang telah diakui dunia. Akupunktur dapat mengobati banyak penyakit yang oleh ilmu kedokteran Barat belum bisa ditangani secara tuntas" (Hilman, 2002).

Untuk mendapatkan keseragaman dalam istilah pemberian nama titik-titik akupunktur maka pada tahun 1991, organisasi kesehatan dunia (WHO), melakukan standarisasi. Sesuai dengan standar tata nama yang digunakan oleh WHO, terdapat lebih dari 400 titik akupunktur di seluruh permukaan tubuh. Titik-titik akupunktur tersebut dihubungkan oleh 20 buah *meridian* (WHO, 1991).

Di Indonesia, akupunktur mulai masuk ke dalam sistem pelayanan kesehatan sejak tahun 1963. Praktek akupunktur pertama secara resmi diadakan di Rumah Sakit Dr. Tjiptomangunkusumo Jakarta. Hal tersebut sesuai dengan instruksi Menteri Kesehatan masa itu, dalam rangka melakukan penelitian dan pengembangan cara pengobatan Timur, termasuk pengobatan akupunktur (San dkk., 1985). Perkembangan selanjutnya adalah teknik pengobatan akupunktur secara resmi menjadi bagian dari pelayanan kesehatan formal secara nasional sejak tahun 1996, berdasarkan Permenkes No. 1186/Menkes/Per/XI/1996 (DepKes RI, 1996).

### 2.6.2 Akupunktur menuju sains

Menurut Gellman (2002), bioenergi tubuh mengalir melalui saluran-saluran khusus yang disebut *meridian*, guna mengatur keseluruhan fungsi organ-organ tubuh. Masih menurut Gellman, *meridian* merupakan saluran yang menghubungkan seluruh komponen tubuh. Di samping menghubungkan seluruh energi tubuh secara internal, *meridian* juga menghubungkan energi internal tubuh dengan energi eksternal (alam) melalui "pintu-pintu" yang disebut titik-titik akupunktur (Gellman, 2002).

Pemberian rangsangan pada titik akupunktur, akan dirambatkan melalui jalur komunikasi *meridian*. Selanjutnya

rangsangan tersebut akan menimbulkan pengaruh pada sirkulasi sistem energi yang ada, sehingga akan menimbulkan efek pengobatan, terutama pada organ yang berhubungan langsung dengan titik akupunktur yang dirangsang (Gellman, 2002).

Keberadaan titik akupunktur maupun jalur komunikasi khusus *meridian* secara biofisika, telah dibuktikan secara eksperimental laboratoris oleh Suhariningsih, pada tahun 1999. Selanjutnya pada tahun yang sama, Saputra, membuktikan secara ilmiah keberadaan *meridian* melalui pendekatan molekuler, biofisika maupun teknik Kedokteran Nuklir.

Dalam upaya menyelaraskan pengobatan akupunktur, ke dalam alur pikir kedokteran yang berbasiskan ilmu pengetahuan, tercatat beberapa sumber informasi ilmiah, dalam empat dasawarsa terakhir, yang ditujukan untuk maksud tersebut di antaranya adalah;

1. Wirya (1988) menyatakan bahwa energi "*chi*" merupakan energi kuantum yang mengalir dari sel menuju sel yang mempunyai frekuensi radiasi sama. Tempat kedudukan sel-sel di dalam tubuh dengan frekuensi radiasi yang sama itulah yang dimaksud dengan konsep *meridian* di dalam *Traditional Chinese Medicine* (TCM). Wirya melihat dari sisi pandang biofisika, dengan spesifikasi biokuantum.
2. Tsuei dkk. dari Universitas Hawai (1989) menggunakan titik *Sp-3*, titik akupunktur untuk *meridian* pankreas guna membedakan penderita DM dengan kelompok kontrol (bukan DM) menggunakan alat *electrodermal*.
3. Köhler (1997), mengungkap konsep terapi informasi dalam membaca jalur pengobatan akupunktur melalui sistem *meridian*.

4. Thu dan Thanh (1999), melakukan eksperimen laboratorium, mengungkap pengaruh stimulasi *Electro-acupuncture* guna meningkatkan kadar  $\beta$ -*Endorphinemia*. Akupunktur didekati dari sisi pandang biofisika dan biomolekuler.
5. Saputra (1999), melakukan pendekatan secara biofisika, biomolekuler dan teknik nuklir, membuktikan secara empiris keberadaan titik akupunktur dan jalur khusus transduksi sinyal antara titik akupunktur dan organ.
6. Suhariningsih (1999), membuktikan keberadaan titik akupunktur dan *meridian* melalui konsep biofisika.
7. Capra (2000), meninjau manusia dari sisi fisika kuantum. Capra mengungkap konsep baru bahwa manusia sebagai energi dan massa merupakan bagian yang tidak terpisahkan dari alam. Konsep tersebut mendukung konsep holisme di dalam teori tradisional akupunktur.
8. Myers (2001), mencoba mengungkap anatomi meridian melalui jalur *myofascial*. Myers menyebutkan bahwa perjalanan energi, disebut *chi* di dalam teori tradisional, adalah melalui jalur *meridian* yang berupa jaringan yang sejenis yaitu *myofascial*.
9. Sagiran (2001), lebih menajamkan makna diagnostik titik akupunktur melalui uji coba hewan secara eksperimental laboratorik. *Alloxan* disuntikkan pada hewan coba laboratorium untuk menimbulkan kerusakan pada sel  $\beta$  pankreasnya. Kerusakan sel  $\beta$  tersebut menimbulkan perubahan profil tegangan listrik pada titik akupunktur yang sesuai. Pendekatan yang dipakai adalah pendekatan biofisika.

10. Gellman (2002), menggunakan pendekatan *neurophysiological* untuk menerangkan peran akupunktur pada terapi nyeri *musculoskeletal*.
11. Ling dkk. (2002), memakai konsep *neurophysiological* untuk mengungkap peran penting dari *spinal cord* dalam terapi akupunktur.

Secara garis besar, dalam perjalanan menuju alur pikir ilmiah moderen, akupunktur mendapatkan dukungan dari dua bidang ilmu. *Pertama*, ilmu kedokteran Barat (Myers, 2001; Gellman, 2002; Ling dkk., 2002), yang selama ini terus berusaha melakukan penelitian eksperimental melalui pendekatan *neurohormonal*, dan *neurophysiological*. Pembagian model pendekatan seperti tersebut di atas pernah dikemukakan oleh Mann pada tahun 1974. *Kedua*, pendekatan secara biofisika (Wirya, 1988; Tsuei, 1989; Köhler, 1997; Thu dan Thanh, 1999; Saputra, 1999; Suhariningsih, 1999; Capra, 2000; Sagiran, 2001). Di dalam melakukan pendekatan terhadap akupunktur, model pendekatan biofisika merupakan model yang lebih mampu menjelaskan fenomena-fenomena akupunktur dibandingkan dengan beberapa model pendekatan yang lain (Tsuei, 1995; Saputra, 2002).

### 2.6.3 Titik akupunktur dan *meridian*

Titik akupunktur mempunyai diameter sekitar 1 mm sampai 3 mm. Mempunyai kedalaman dari permukaan kulit sesuai dengan tempat serta individu masing-masing (Wensel, 1980). Telah lama diketahui bahwa titik akupunktur mempunyai beberapa ciri khusus. Ciri-ciri tersebut antara lain adalah bahwa titik akupunktur mempunyai:

1. Nilai resistensi yang rendah (20 to 250 kilo-ohms).
2. Nilai kapasitan listrik yang tinggi (0.1-1 microfarad).

3. Potensial listrik yang tinggi (mencapai 350 mV).
4. Nilai ambang rendah pada sensitivitas nyeri.
5. Temperatur lokal yang tinggi.
6. Tingkat respirasi lokal yang meningkat (pengeluaran CO<sub>2</sub> meningkat) (Tsuei, 1996; Stux dan Pomeranz, 1998).

Titik akupunktur merupakan titik yang mempunyai hambatan rendah sehingga mempunyai peluang untuk menerima stimulus lebih cepat (Suhariningsih, 1997). Rangsang pada titik akupunktur diteruskan menuju titik akupunktur berikutnya, terutama di sepanjang *meridian* yang sama. Sel-sel di sepanjang jalur khusus *meridian* mempunyai frekuensi radiasi yang sama (*Wirya, 1988*). Diduga sel-sel tersebut dari jenis yang sama, terdapat merata, tersebar di seluruh tubuh membentuk jaringan yang disebut *fascia*. Sel-sel tersebut adalah sel-sel jaringan ikat, yaitu *fibrocyte* (Myers, 2001).

Starwyn (2001), menggambarkan ciri titik akupunktur secara lebih lengkap. Ciri-ciri tersebut adalah:

Pada titik akupunktur yang *superficial*,

1. Nilai potensial listrik yang tinggi (mencapai 300 mV).
2. Nilai kapasitan listrik yang tinggi (0.1-1 mF).
3. Nilai resistensi listrik yang rendah.
4. Respirasi kulit yang meningkat.
5. Temperatur lokal yang tinggi.
6. Memancarkan cahaya tampak secara spontan dari titik *Jing dan Yuan*.
7. Sinyal suara ( frekusnsi= 2-15 Hz, amplitudo = 0.5-1 mV)

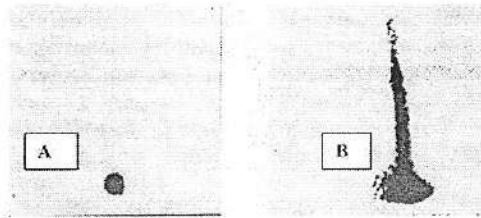
Pada titik akupunktur yang *profundus*,

1. Nilai ambang persepsi yang rendah terhadap rangsangan listrik
2. Nilai kapasitan yang tinggi.
3. Beresonansi listrik dengan titik-titik akupunktur yang lain.

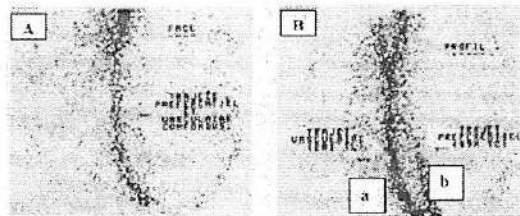


4. Nilai konduktivitas yang tinggi pada *isotopic tracers*.

Sehubungan dengan konduktivitas yang tinggi pada *isotopic tracers* tersebut Darras dkk. (1992) pernah mem-buktikannya menggunakan injeksi isotop *technetium-99m* ( $^{99m}\text{Tc}$ ) sebagai *sodium pertechnetate* pada titik akupunktur dan dipindai menggunakan kamera *gamma*. Selanjutnya isotop tersebut didapatkan “berjalan” mengikuti alur yang sesuai dengan jalur *meridian* di dalam TCM. Jalur tersebut di luar jalur pembuluh darah maupun pembuluh limfe.

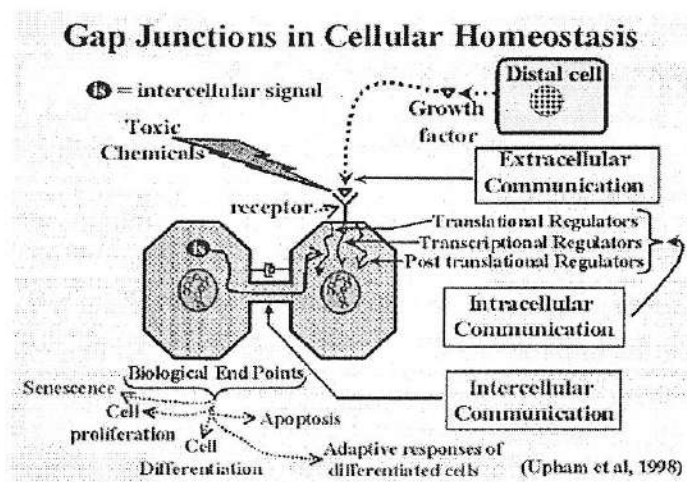


Gambar 2.10 Gambar A menunjukkan injeksi pada titik kontrol (bukan titik akupunktur). Tidak ada migrasi bahan isotop selama 307 detik, diikuti sejak isotop diinjeksikan. Pada Gambar B injeksi pada titik akupunktur, didapatkan migrasi isotop dengan kecepatan 6 cm per menit sesuai jalur (Darras dkk., 1992).



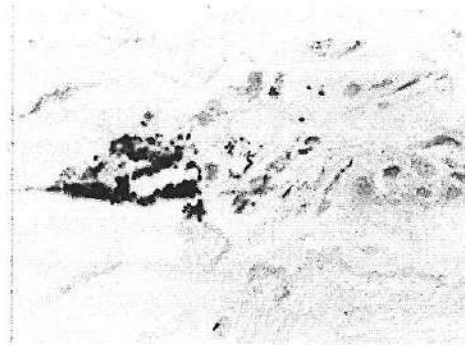
Gambar 2.11 Gambar (A) tampak depan injeksi  $^{99m}\text{Tc}$  pada titik akupunktur LV-2 dan injeksi isotop thallium ( $^{201}\text{Tl}$ ) pada vena kecil tepat di sebelah titik akupunktur LV-2. Dua titik tempat injeksi tersebut tidak berbeda secara bermakna. Akan tetapi jalur yang ditempuh pada B menunjukkan pemisahan yang jelas (a=jalur vena dan b= jalur *meridian*) (Darras dkk., 1992).

Beberapa dasawarsa terakhir didapatkan penemuan baru pada jalur komunikasi spesifik antar sel yang dinamakan Gap Junctions (GJ). Kadar GJ meningkat sampai sekitar 10 kali pada titik akupunktur. GJ merupakan gambaran lama evolusi komunikasi antar sel (Rakovic, 2001; Shang, 2001; 2002) (Gambar 2.12).



Gambar 2.12 *Gap junction* secara skematis pada sel normal. Fungsinya, sebagai jalur komunikasi antar sel ; homeostasis, sinaps listrik, *metabolic support*, meningkatkan kecepatan respon jaringan terhadap rangsangan, *embryogenesis*, kontrol pertumbuhan, diferensiasi dan apoptosis (Upham et al, 1998).

Penelitian Moal (2002), menunjukkan adanya peningkatan medan magnet pada titik akupunktur. Hal tersebut ditunjukkan dengan terjadinya peningkatan konsentrasi kristal magnet *ferric oxide* ( $Fe_3O_4$ ) pada titik akupunktur, seperti yang dapat dilihat pada Gambar 2. 13:



Gambar 2.13 Pengamatan menggunakan *photonic microscopy* titik akupunktur pada lapisan dermis di sekitar glandula sudorifera (*Perls Coloration*). Bintik hitam yang menyebar pada lapisan dermis tersebut adalah butiran kristal magnet  $Fe_3O_4$  (Moal, 2002).

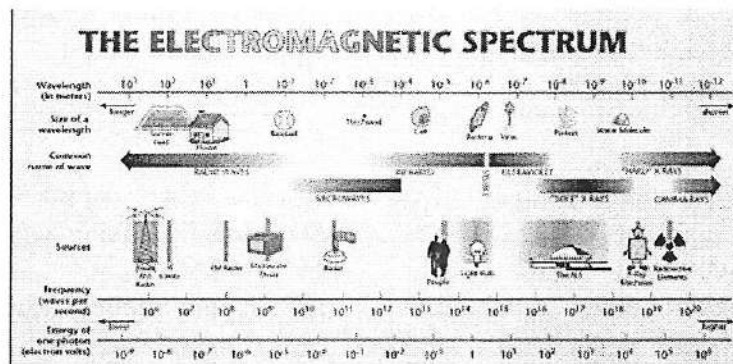
Transpor sinyal elektrik ion antar sel, kecepatannya dapat dimodulasi oleh faktor pH intrasel, ion kalsium, *neurotransmitter*, *second messenger*, bahkan oleh beda potensial. Beda potensial tersebut pada titik akupunktur menunjukkan peningkatan kadar sekitar 10 kali. Susunan struktur sel yang lebih baik dan entitas chi sistem akupunktur juga tampak dari daya hantar listrik di titik akupunktur yang sekitar 10 kali lebih tinggi dari jaringan sekelilingnya (Rakovic 2001. Shang, 2004).

Dalam definisi akupunkturologi ilmiah kontemporer dapat dikatakan bahwa akupunktur berhubungan dengan representasi somatotropik organ dan jaringan pada permukaan tubuh, pada titik akupunktur di kulit yaitu titik pemicu, titik ekstra bioaktif (Rakovic 2001).

Arus ion pada titik akupunktur memancarkan gelombang elektromagnetik (EM) dan gelombang EM yang menyertai memiliki komponen ultralowfrequency (ULF) dan microwave

(MW). Komponen MW (Gambar, 2.14) yang sangat cepat dimodulasi oleh komponen ULF yang jauh lebih lambat.

Dapat dikatakan bahwa di samping jaring neuron elektrokimia dengan otak sebagai pusat tertingginya, terdapat jaring neuron elektrooptis kuantum-holograf bermodulasi EM ULF yaitu jaring akupunktur. Sedangkan gelombang otak berfungsi sebagai interface di antara; saraf pusat, saraf perifer, saraf otonom, sistem endokrin dan sistem akupunktur (Rakovic 2001).



Gambar 2.14 Rentang *microwave* (MW) diantara gelombang elektromagnetik (<http://www.lbl.gov/MicroWorlds/ALSTool/EMSpec/EMSpec2.html>)

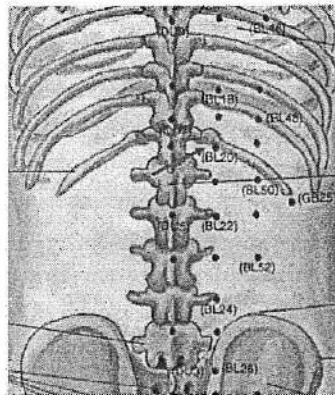
Dalam tradisi Cina, kata *acupuncture* berarti insersi (*acus*=jarum), dan berkaitan dengan insersi jarum pada lokasi yang sangat spesifik pada kulit (titik akupunktur), yang mengatur aliran entitas *chi* di dalam alur *meridian*, yang saling menghubungkan beberapa titik akupunktur yang tepat. Menurut tradisi Cina, *meridian* tersebut berinterkoneksi menjadi dua jejaring somatik energi-informasi yang simetris (dan saling bergantung), satu pada masing sisi tubuh. Setiap

jejaring tersebut terdiri atas 12 *meridian*, sesuai dengan 12 organ dalam; 6 organ fu (Usus Besar, *Triple Warmer*, Usus Kecil, Lambung, Kandung Empedu, Kandung Kemih), yang mengubah makanan menjadi energi dan darah, serta 6 organ *zang* (Paru, Perikardium, Jantung, Pankreas, Hati, Ginjal), yang menerima energi dan darah dari organ fu, dan memperbaiki serta mendistribusikan energi dalam tubuh. Entitas *chi* mengalir secara seimbang dan bersamaan di kedua sisi tubuh. Waktu aktivitas *chi* yang maksimal pada masing *meridian* adalah 2 jam, menimbulkan sirkulasi *chi* lengkap selama 24 jam melalui seluruh 12 *meridian* yang ada. Setiap organ memiliki jam masuk *chi* (ketika aktivitas maksimal 2 jam suatu organ dimulai) dan jam keluar *chi* (ketika aktivitas minimal 2 jam berurutan suatu organ dimulai) sendiri-sendiri.

Disamping 12 *meridian* berpasangan yang mampu mengandakan sirkulasi entitas *chi*, tradisi Cina juga meyakini keberadaan 2 *meridian* tengah, satu di belakang dan satu di depan, yang terpisah dari sirkulasi besar *chi* ganda tersebut. *Meridian* sentral ini bukan bersesuaian dengan organ, melainkan dengan fungsi, dan akan terangsang bila *meridian* organ tidak bereaksi sesuai dengan rangsangan yang diterima (Rakovic 2001).

Sistem akupunktur merupakan jejaring proses informasi energi organisme. Di sepanjang jalur komunikasi khusus *meridian* aliran arus ionik akupunktur melalui GJ dikonversi ke dalam bentuk transpor solitonik sepanjang sitoskeleton mikrotubular, dan dikonversikan sekali lagi dalam sinyal listrik ion biasa pada GJ di sisi membran sel berlawanan. Pada GJ, jarak sel hanya terpisah sekitar 3.5 nm, berbeda dengan jarak normal sekitar 20 nm (Rakovic 2001).

Dalam teori TCM disebutkan bahwa, pada setiap *meridian* terdapat sejumlah titik akupunktur berkhasiat khusus yang dikategorikan sebagai titik penting. Salah satu dari titik penting tersebut adalah titik *shu* belakang. Titik *shu* belakang adalah titik akupunktur yang berlokasi pada bagian belakang tubuh dan terletak setinggi organ bersangkutan, merupakan tempat masuknya *chi* organ *zang*. Semua titik *shu* belakang terletak pada *meridian* kandung kemih. Secara klinis titik tersebut digunakan untuk terapi kelainan organ *zang*. Titik *shu* belakang untuk organ pankreas adalah BL-20 (Gambar, 2.15) (Yanfu dkk., 2002).



Gambar 2.15 Titik akupunktur BL-20, ujung panah berwarna merah (Hualing, 1999)

Titik akupunktur dapat distimulasi dengan menusukkan jarum logam, dan juga dengan panas, tekanan, magnet, sinar laser lemah, arus frekuensi ultra rendah, resonansi gelombang pendek, aeroionik, dan stimulasi bioterapetika (Rakovic 2001).

#### 2.6.4. Konsep sehat-sakit

Keadaan sehat dapat dipandang sebagai keadaan dasar (*ground state*) potensi kuantum makroskopik dari organisme (Rakovic, 2001). Di dalam akupunktur organ dikatakan sehat bila terdapat keseimbangan energi *Yin* dan energi *Yang* organ tersebut. Kelebihan salah satunya akan mengganggu fungsi dari organ tersebut. Konsekuensinya adalah bahwa aliran *chi* juga mengalami gangguan. Bila dianalogikan dengan teori kuantum, di dalam teori tersebut dikenal istilah keseimbangan dinamis dari suatu sistem kuantum, termodinamikanya atau keseimbangan termodinamika lokal sistem kuantum. Yaitu aliran energi kuantum rata-rata dari suatu ruang kuantum kepada ruang kuantum yang lain. Setiap perubahan dari kondisi dinamis normal, menyebabkan perubahan menuju suatu kondisi ketidakseimbangan (Wirya, 1988).

Beberapa gangguan pada organisme dapat menimbulkan deformasi struktur gelombang tegak (*standing wave*) EM organisme pada daerah MW, yang mempengaruhi perubahan terkait pada struktur spasial sistem akupunktur, dan akibatnya mempengaruhi frekuensi resonansi jalur khusus meridiannya. Gangguan tersebut akhirnya bisa menimbulkan penyakit (Rakovic 2001). Bentuk gelombang yang khusus merupakan hasil dari keseluruhan jumlah gerak dari masing-masing partikel, baik partikel penyusun sel, atau partikel penyusun organ maupun partikel penyusun sebuah kelenjar di dalam tubuh. Oleh karena itu, setiap organ di dalam tubuh mempunyai profil gelombang yang khas untuk dirinya sendiri. Setiap penyimpangan dari profil gelombang yang khas tersebut yaitu setiap perubahan dari nilai frekuensinya akan memaparkan informasi suatu indikasi kelainan organ tersebut (Wirya, 1988).

Diketahui bahwa sel mempertahankan susunannya dengan cara 'saling berbisik' dalam bahasa yang sangat lemah

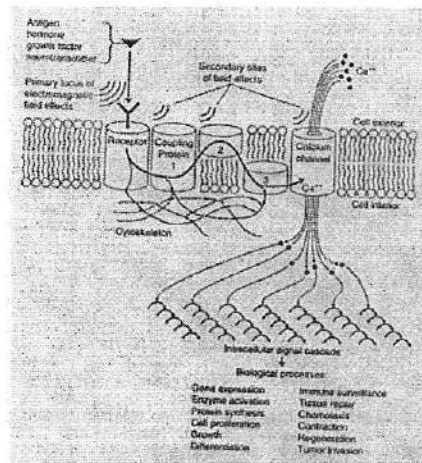
dan pribadi. 'Bisikan' tersebut berlalu lalang berupa pesan kimia dan elektromagnetik. Pengungkapan kode elektromagnetik yang digunakan pada bisikan tersebut telah menjadi fokus baru dan penting bagi para peneliti, dan jelas memiliki arti penting klinis yang sangat tinggi. Di masa depan akan segera diketahui bahasa elektromagnetik dari semua sel dalam tubuh, termasuk sel bakteri dan tumor. Dahulu pernah diduga bahwa 'bahasa kehidupan' adalah impuls saraf dan molekul, tetapi sekarang telah diketahui bahwa terdapat lapisan komunikasi lebih dalam yang mendasari proses tersebut. Di bawah potensi aksi gerak relatif lambat dan interaksi molekul dalam bola biliard (*sel*) terdapat alam interaksi yang jauh lebih cepat dan halus. Dimensi ini bersifat subatomik, energetik, elektromagnetik dan mirip gelombang. Pesan kimiawi mentransfer informasi terutama secara elektromagnetik. Karena itu kode elektromagnetik menjadi sangat penting (Oschman, 2001).

Jalur komunikasi organ dengan titik akupunktornya adalah meridian. Pemberian rangsangan menggunakan frekuensi dan bentuk gelombang yang tepat pada titik akupunktur sesuai dengan organ yang dituju, maka akan didapatkan hasil dari sebuah tujuan terapi (Wirya, 1988). Selama terapi menggunakan aplikasi MW pada titik akupunktur, meridian yang tereksitasi pada pasien mengalami relaksasi menuju kondisi sehat. Kemudian, dengan tercapainya frekuensi resonansi normal akibat terapi MW berspektrum luas (dengan mengikuti mekanisme fisiologis regulasi akupunktur) secara biokimia organisme akan dapat mengatasi penyakit (Rakovic 2001).

Gambar 2.16, meringkas pemahaman tentang rangkaian sinyal dan pori yang diketahui sensitif terhadap medan elektromagnetik. Reseptor pada permukaan sel merupakan titik tangkap kerja utama medan elektromagnetik berfrekuensi



rendah. Pada reseptor itulah respons seluler dipicu oleh hormon, faktor pertumbuhan, *neurotransmitter*, molekul pengecap dan pembau, *feromon*, sinar dan berbagai macam sinyal elektromagnetik lain. Protein membran yang terkait erat dengan reseptor misalnya, adenilat siklase dan protein G, merangkai satu peristiwa molekuler pada permukaan sel dengan influks sejumlah besar ion kalsium. Ion kalsium yang memasuki sel mengaktifkan berbagai macam molekul enzim. Selanjutnya enzim ini merupakan katalis yang banyak mempercepat proses biokimia. Katalis tidak habis karena reaksi, sebab itu enzim dapat bekerja terus-menerus hingga kadar kalsium kembali ke sebelum stimulasi. Sesuai dengan model tersebut, kaskade seluler yang paling dikenal itu, dipicu oleh medan elektromagnetik, bukan oleh sinyal molekuler. Sistem yang diteliti dengan cermat ini adalah fotoreseptor dalam retina mata, dan kloroplas yang mengambil energi dari sinar matahari (Oschman, 2001).



Gambar 2.16 Tahapan mekanisme rangsangan energi pada sel (Oschman, 2001).

### 2.6.5 Ion kalsium sebagai *second messenger*

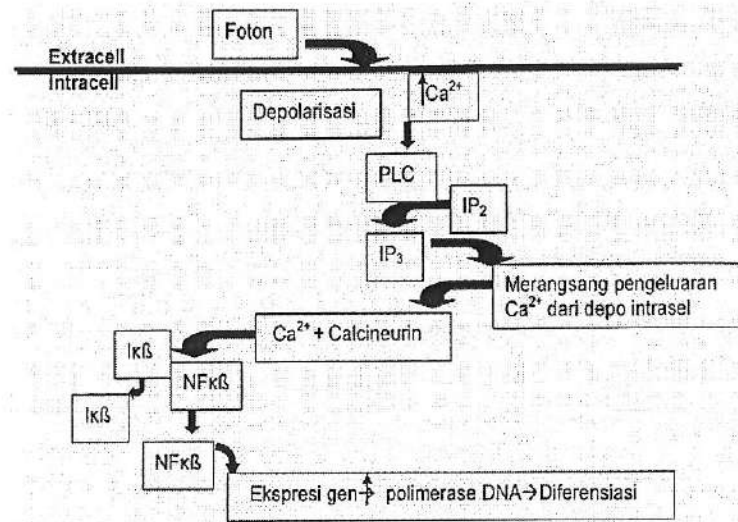
Sel sebagai unit kehidupan yang terkecil akan selalu berkomunikasi dengan sel sekitarnya serta melakukan adaptasi dengan kondisi lingkungan. Untuk melaksanakan fungsi tersebut, sel dilengkapi dengan sensor-sensor protein yang dikenal sebagai reseptor, protein yang berperan dalam transportasi serta protein yang berperan sebagai kanal ion, semuanya terdapat di membran *lipid bilayer*. Disamping itu sel juga dilengkapi dengan berbagai reseptor protein yang terdapat di dalam sitoplasma dan beberapa organel sel, antara lain retikulum endoplasma (Widodo, 2002).

Rangsangan pada berbagai reseptor ini melalui suatu atau beberapa sistem transduksi sinyal akan menyebabkan ditingkatkannya suatu bahan kimia di dalam sel yang dikenal sebagai *second messenger*. Akibat peningkatan *second messenger* di dalam sitoplasma sel akan terjadi suatu kaskade peristiwa biokimia, terjadinya fosforilasi berbagai protein sehingga mengakibatkan berbagai peristiwa fisiologis dalam sel seperti: mitosis, kontraksi, sekresi, dan sebagainya (Widodo, 2002).

Ion kalsium sebagai *second messenger* sudah diketahui sejak puluhan tahun yang lalu. Ion kalsium terdapat di berbagai tempat di sel mulai dari matrik ekstra sel, molekul adhesi, dalam membran sel, dalam organel sel, yang terikat dengan reseptor protein di sitosol dan yang bebas di sitosol. Ion kalsium yang bebas di dalam sel hanya  $10^{-7}$  M sedang konsentrasi ion kalsium di luar sel cukup tinggi 1000-10.000 kali lebih besar yaitu  $10^{-3}$  M. Perbedaan yang sangat besar antara konsentrasi ion kalsium bebas dalam sitoplasma dan cairan ekstra sel ini menyebabkan perbedaan *gradient* yang menyebabkan aliran ion kalsium ke dalam sitoplasma secara besar-

besaran apabila terjadi pembukaan kanal ion kalsium. Peningkatan kadar ion kalsium dalam sitoplasma ini sifatnya sementara dan harus segera dikembalikan ke kadar basal. Ada beberapa mekanisme intrasel yang bertanggung jawab untuk mengembalikan kadar ion kalsium ke kadar basal yaitu dengan mengeluarkan ion kalsium keluar sel atau menyimpannya dalam organel sel. Pembukaan kanal ion kalsium ini antara lain disebabkan adanya rangsangan sinyal gelombang elektromagnetik (Widodo, 2002).

Salah satu efek peningkatan ion kalsium di dalam sitoplasma sel adalah terjadinya diferensiasi ulang sel induk melalui mekanisme mitosis dan proliferasi. Untuk itu ion kalsium yang bebas di dalam sel akan berikatan dengan *second messenger* yang lain, begitu juga dengan reseptor protein spesifik yaitu "calcium binding protein". Ikatan ion kalsium dengan *phospholipase C* (PLC) antara lain menyebabkan fosforilasi *phosphatidylinositol diphosphate* ( $IP_2$ ) menjadi *phosphatidylinositol triphosphate* ( $IP_3$ ). Selanjutnya  $IP_3$  merangsang pengeluaran ion kalsium intrasel. Peningkatan ion kalsium intrasel antara lain membentuk *calsineurin complex* guna mengaktifkan ( $NF\epsilon\beta$ ). Proses berikutnya adalah masuknya  $NF\epsilon\beta$  ke dalam inti sel guna merangsang DNA melakukan replikasi, diferensiasi dan proliferasi. Gambar 2.17 memperjelas mekanisme diferensiasi ulang sel  $\beta$  melalui rangsangan elektromagnetik (foton) dan dilanjutkan oleh peran ion kalsium sebagai *second messenger*.



Gambar 2.17 Mekanisme molekuler intrasel akibat rangsangan gelombang elektromagnetik (foton)

### 2.6.6 Pengaruh rangsangan energi pada sel induk

Becker dan Selden (1985) menyatakan bahwa sel induk dapat dipulihkan ke dalam keadaan embrionik dan totipotensial sehingga dapat membentuk kembali tiap jaringan dalam suatu proses yang mirip pertumbuhan embrionik. Penelitiannya pada salamander menunjukkan bahwa diferensiasi ulang tersebut dilakukan dengan mengubah lingkungan listrik di tempat terjadinya luka. Pada dasarnya, gen yang repressi dapat dibuka dengan medan listrik yang sangat lemah.

Selama penelitian terhadap infeksi kritis dalam tulang, Becker menemukan metode elektrokimia yang mengontrol infeksi bakteri secara bersamaan dan mendiferensiasi ulang

*fibroblast* manusia untuk menghasilkan sejumlah besar sel embrionik. Uji klinis mengungkap percepatan penyembuhan pada kulit, tulang, dan jaringan lunak tanpa pembentukan jaringan parut. Becker melaporkan bahwa metode tersebut berguna pada luka infeksi yang kronik dan banyak (multipel), luka akut dengan kerusakan jaringan lunak besar dan tulang, serta pada luka bakar radiasi ionisasi. Hasil klinis penting ini merupakan terobosan dalam pemahaman teoritis dan praktis tentang energetik sistem kehidupan (Oshman, 2001).

Gage (2003), salah seorang ilmuwan neurologi menemukan bahwa otak selalu mengalami perubahan (pembaharuan) sepanjang umur. Penemuan ini merupakan revisi terhadap dogma yang dipercayai cukup lama bahwa jaringan otak dewasa dalam kondisi menetap dan tidak pernah akan mengalami perubahan (Halloway, 2003)

Waguri dkk. (1997), mendapat bukti bahwa ternyata sel  $\beta$  pankreas memiliki daya regenerasi yang cukup baik. Regenerasi sel yang rusak (*self repair*), ditandai antara lain oleh diferensiasi sel  $\beta$  baru dari sel epitel *ductus pancreaticus*. Stimulasi pada titik akupunktur BL-20 diduga dapat meningkatkan daya regenerasi tersebut. Hipotesis ini sangat penting dalam memberi wacana dan harapan baru bagi penyembuhan penyakit DM dengan memakai teknik pengobatan akupunktur.

## 2.7 Mekanika Kuantum

Teori kuantum lahir dari ahli fisika Jerman, Max Planck, pada tahun 1900. Teori yang disusun adalah untuk menjelaskan karakteristik radiasi elektromagnetik, antara lain cahaya (Gambar 2.14) yang tidak dapat dijelaskan oleh teori Mekanika klasik Newton. Menurut Planck, cahaya bersifat mendua. Untuk dapat menjelaskan perilakunya maka cahaya harus dianggap sebagai dua hal

yang berbeda. Misal untuk menjelaskan efek interferensi dan difraksi, cahaya harus dianggap sebagai gelombang. Namun untuk menjelaskan fenomena yang lain seperti efek fotolistrik, yaitu pada saat cahaya menumbuk suatu permukaan dan mengeluarkan elektron-elektron, cahaya harus dianggap sebagai partikel (Krane, 1992; Cocilovo, 1999; Strathern<sup>c</sup>, 2003). Cahaya dipancarkan atau diserap dalam bentuk paket energi yang diskrit, seperti partikel-partikel. Paket energi yang diskrit ini disebutnya *kuanta*, dari bahasa latin yang artinya “berbilang”. Kuantanya selanjutnya disebut foton (Krane, 1992; Cocilovo, 1999; Strathern<sup>a</sup>, 2003).

Menurut Planck, radiasi elektromagnetik yang berfrekuensi rendah (cahaya) tersusun atas kuantanya kecil, dan radiasi dengan frekuensi yang lebih tinggi tersusun atas kuantanya yang lebih besar. Ketika sebuah benda dipanaskan, benda ini menyerap sedikit energi panas untuk membentuk kuantanya kecil. Kuantanya kecil ini bisa diamati melalui pancaran cahaya merah, yaitu cahaya yang mempunyai frekuensi rendah. Jika pada benda tersebut diberikan energi panas yang lebih besar, maka semakin besar pula kuantanya yang dipancarkan. Tipe cahaya yang dipancarkan juga semakin mengarah pada cahaya yang mempunyai frekuensi tinggi. Di dalam urutan pelangi cahaya yang dipancarkan menuju ke arah warna ungu (Strathern<sup>b</sup>, 2003).

Planck mengemukakan ukuran kuantanya ini dalam rumusnya yang terkenal:  $E = h \nu$ ,  $E$  adalah nilai energi kuantum,  $\nu$  adalah frekuensi radiasi dan  $h$  adalah konstanta fundamental yang sekarang dikenal sebagai konstanta Planck. Konstanta fundamental adalah kuantitas fisik, yang dapat diungkapkan sebagai bilangan, dan selalu sama untuk setiap kondisi di mana pun di jagat raya ini. Contoh konstanta fundamental yang lain adalah kecepatan cahaya. Konstanta Planck sejak saat itu dihitung mempunyai nilai  $6,626176 \times 10^{-34} \text{ joule.second (J.s)}$ . Suatu nilai yang sangat kecil,

hampir mendekati nol. Tetapi fakta menunjukkan bahwa nilainya lebih dari nol, maksudnya bahwa untuk memperoleh kuantum yang mempunyai frekuensi tinggi membutuhkan lebih banyak energi (Strathern<sup>b</sup>, 2003).

Selama beberapa tahun, berbagai usaha dilakukan untuk melengkapi teori kuantum dengan menuangkan prinsip-prinsip teori ini pada persamaan-persamaan mekanika klasik (Strathern<sup>c</sup>, 2003). Pada tahun 1905, Einstein berhasil memecahkan beberapa kesulitan Planck dengan argumen konsep fisika matematis yang sangat detil dalam karya ilmiahnya yang sangat terkenal "*On a Heuristic Viewpoint Concerning the Production and Transformation of Light*" (Krane, 1992; Strathern<sup>a</sup>, 2003).

Selanjutnya pada tahun 1925, ahli fisika Jerman, Werner Heisenberg menghasilkan sebuah teori mekanika kuantum. Bersama Bohr, Heisenberg menghasilkan "mekanika matriks". Mereka memberikan bentuk pertama mekanika kuantum yang konsisten sehingga membuatnya mampu digunakan untuk memprediksi, seperti halnya prediksi yang dilakukan oleh mekanika klasik (Krane, 1992; Strathern<sup>c</sup>, 2003).

Pada akhir tahun 1925 seorang ahli fisika Austria, Erwin Schrodinger mengemukakan suatu versi alternatif dari mekanika kuantum, yaitu mekanika gelombang. Pada pertengahan tahun 1926, Dirac muncul dengan teori ketiga yang dikenal sebagai "aljabar kuantum." Teori ini menunjukkan bahwa "mekanika matriks" dan mekanika gelombang, dalam kenyataannya ekuivalen secara matematis (Krane, 1992; Strathern<sup>c</sup>, 2003).

Meskipun dua ilmuwan besar fisika (Heisenberg dan Schrodinger) tampaknya saling bertentangan, menurut Oppenheimer, dua mekanika tersebut di atas, mekanika kuantum dan mekanika gelombang, sebenarnya saling melengkapi. Selanjutnya pada Mei 1926, Oppenheimer mulai menghasilkan serangkaian karya tulis

yang mampu menunjukkan bagaimana mekanika kuantum memecahkan sejumlah masalah kompleks tentang struktur atom (Krane, 1992; Strathern<sup>e</sup>, 2003).

## **2.8 Laser**

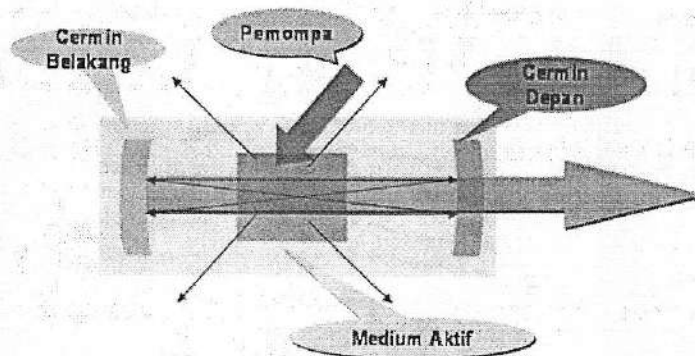
Kata laser merupakan akronim dari *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiations* yang berarti penguatan cahaya oleh emisi radiasi terangsang. Cahaya yang dihasilkan memiliki sifat koheren, monokromatis dan polarisasi, divergensinya rendah, dapat difokuskan pada spot yang kecil, intensitasnya tinggi. Beberapa sifat tersebut yang membedakan laser dengan sumber cahaya lain (Blahnik, 1997; Rubiyanto, 2004).

Pada bidang kedokteran laser dibagi menjadi 2 kelompok yaitu berdaya tinggi dan berdaya rendah. Laser berdaya tinggi digunakan untuk memotong jaringan, sebaliknya yang berdaya rendah digunakan untuk menstimulasi jaringan dan memperbaikinya melalui proses stimulasi bio (Moldovan, 1996), sama sekali tidak merusak jaringan bila dioperasikan pada variasi dosis aman (Blahnik, 1997; Naeser dkk., 2002). Daya yang dimiliki laser berdaya rendah terletak antara 1 miliWatt (mW) sampai dengan 500 mW (Rubiyanto, 2004).

Secara umum struktur laser tampak sesuai dengan Gambar 2.18 berikut ini;



## Struktur Laser

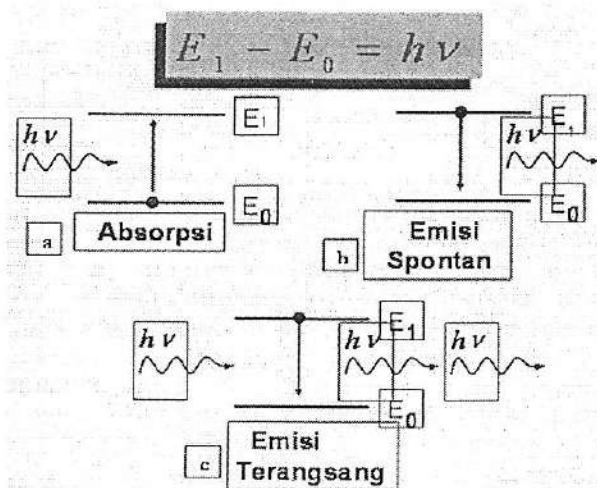


Gambar 2.18 Struktur laser, cermin depan dan cermin belakang berfungsi menguatkan (amplifikasi) cahaya (Rubiyanto, 2004).

### 2.8.1 Terbentuknya foton

Sebuah atom pada keadaan dasar dapat dieksitasi ke keadaan tingkat energi yang lebih tinggi dengan cara menemukannya (emisi terangsang) dengan elektron atau foton. Setelah beberapa saat berada di tingkat tereksitasi ia secara acak akan segera kembali ke tingkat energi yang lebih rendah sambil memancarkan foton sebesar  $h\nu$ . Foton ini dapat saja diserap kembali oleh atom yang lain sehingga mengalami eksitasi, tetapi dapat pula lolos keluar sistem sebagai cahaya (Rubiyanto, 2004).

Pada laser, cahaya yang dihasilkan mengalami penguatan (Gambar 2.18), hanya sebagian kecil jumlah cahaya yang diloloskan melalui cermin depan, sehingga mampu menghasilkan cahaya sesuai dengan kriteria cahaya (sinar) laser. Secara skematis terbentuknya foton bisa dilihat pada Gambar 2.19:



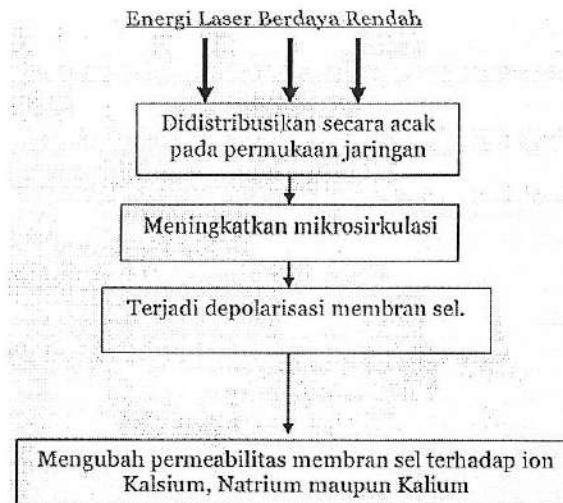
Gambar 2.19 Serapan radiasi, radiasi spontan dan radiasi terangsang (Rubiyanto, 2004)

$E_0$  = menunjukkan energi partikel pada tingkat dasar.  $E_1$  = menunjukkan energi partikel pada tingkat eksitasi. Absorpsi foton terjadi bila partikel menyerap energi sebesar  $h\nu$  (Gambar 2.19a). Sebaliknya pada saat energi partikel kembali ke tingkat dasar, maka partikel tersebut memancarkan energi sebesar  $h\nu$  (Gambar 2.19b). Pada Gambar emisi terangsang di atas, partikel terlebih dahulu menyerap energi sebesar  $h\nu$  (Gambar 2.19c). Pada kedudukan ( $E_1$ ) partikel dalam keadaan tidak stabil dan cenderung kembali ke energi tingkat dasar ( $E_0$ ). Pada saat partikel kembali ke energi tingkat dasar tersebut, partikel memancarkan energi sebesar  $h\nu$ . Sedangkan besarnya nilai foton ( $h\nu$ ) yang dipancarkan;  $h\nu = E_1 - E_0$

### 2.8.2 Interaksi laser dengan jaringan

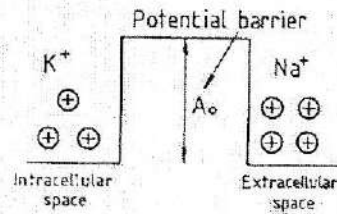
Pada saat foton laser bertumbukan dengan jaringan maka bisa mengalami;

- 1) Refleksi, dipantulkan
- 2) *Scattering*, dihamburkan.
- 3) Absorpsi, merupakan transformasi energi foton menjadi bentuk energi lain (Lazoura, 1999). Selanjutnya lihat Gambar 2.20:

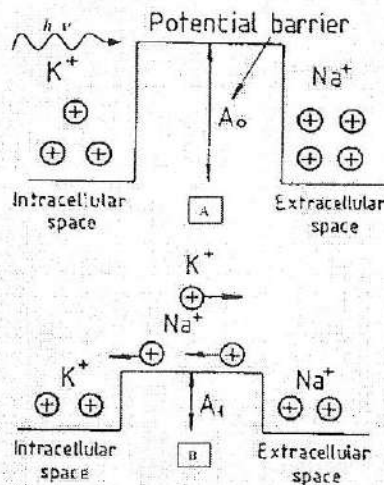


Gambar 2.20 Salah satu dampak fisiologis hasil absorpsi dari energi yang dipancarkan oleh *low level Laser* (<http://www.theraptech.com/facts.html>, diakses Oktober, 2004)

Energi laser yang diberikan dan diabsorpsi oleh titik akupunktur BL-20, dengan dosis tertentu (0.3 J) menyebabkan depolarisasi membran sel-sel di titik tersebut. Depolarisasi terjadi ketika membran sel menyerap energi kuantum (foton) dari sel sekitarnya atau dari lingkungan.

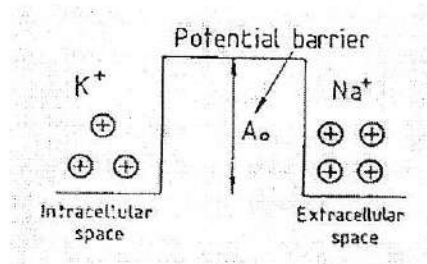


Gambar 2.21 Potensial membran ( $-70$  mV sampai  $-90$  mV) pada tingkat energi basal (Wirya, 1988).



Gambar 2.22 Menunjukkan penurunan potensial membran sel mencapai nilai ambang, akibat menyerap energi sebesar  $h\nu$  (A). Terjadi aliran ion natrium ke dalam sel dan aliran ion kalium pada arah sebaliknya (B) (Wirya, 1988).

Gambar 2.22 A menunjukkan bahwa membran sel mula-mula berada pada tingkat energi terendah (*ground state*), kemudian menyerap energi sebesar  $h\nu$  sehingga mengalami depolarisasi (Gambar 2.22 B).

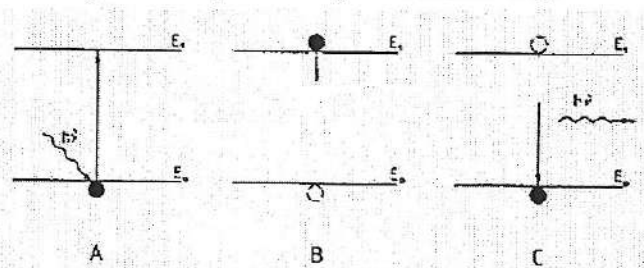


Gambar 2.23 Potensial membran sel kembali pada kedudukan energi terendah sambil memancarkan energi  $h \nu$  (Wirya, 1988)

Membran sel yang menyerap energi mengalami penurunan potensial sehingga ada aliran ion natrium masuk sel dan ion kalium ke luar sel (Wirya, 1988), sebagaimana yang ditunjukkan pada Gambar 2.22.

Pada kedudukan potensial ambang, dalam keadaan fisiologis, membran sel dalam kondisi tidak stabil, ia akan kembali ke posisi dasar dalam waktu yang sangat cepat ( $10^{-15}$  detik) dengan memancarkan energi radiasi ke lingkungan. Proses ini disebut hiperpolarisasi dan repolarisasi (Gambar 2.23).

Gambaran proses penyerapan dan pemancaran energi secara partikel dapat dilihat pada Gambar 2.24.



Gambar 2.24 Diagram tingkat energi partikel.  $E_0$  adalah energi pada tingkat dasar,  $E_1$  adalah energi pada tingkat eksitasi dan energi ( $h \nu$ ) dipancarkan ke lingkungan (C) setelah kedudukan partikel kembali ke tingkat energi dasar (Wirya, 1988).

Pada sel, foton yang dipancarkan akan diserap oleh sel tetangga yang mempunyai frekuensi radiasi sama. Demikian seterusnya sehingga membentuk suatu tempat kedudukan sejumlah sel yang mempunyai energi kuantum sama (Gambar 2.25). Tempat kedudukan sejumlah sel tersebut yang disebut *meridian*, sedangkan energi '*chi*' adalah energi kuantum yang mengalir dari sel ke sel yang mempunyai frekuensi radiasi sama (Wirya, 1988).



Gambar 2.25 Tempat kedudukan sel-sel di permukaan tubuh dengan frekuensi radiasi yang sama, yang disebut *meridian* (Wirya, 1988).

### 2.8.3 Jenis laser yang umum digunakan

Terdapat dua jenis dasar laser yang paling umum digunakan: *pertama*, laser yang terbuat dari bahan gas; *kedua*, laser yang terbuat dari bahan padat atau semikonduktor (Rubiyanto, 2004).

Dari dua jenis laser tersebut Al Ga In P sesuai dengan jenis *kedua*. Laser semikonduktor yang digunakan dalam terapi akupunktur adalah jenis: Al Ga In P (Aluminium-Gallium-Indium-Phosphor) dengan panjang gelombang 650 nm, memancarkan cahaya merah (cahaya tampak); Gallium-Aluminium-Arsenide (Ga-Al-As) dengan panjang gelombang 780nm-820nm-870nm; dan Gallium-Arsenide (Ga-As) dengan panjang gelombang 904 nm, kedua yang terakhir memancarkan inframerah (tidak tampak mata).

Dari ketiga jenis laser tersebut, Al Ga In P merupakan jenis yang banyak digunakan. Salah satu alasannya adalah, berkas cahaya yang dihasilkannya berwarna merah (cahaya

tampak), sehingga lebih mudah diarahkan pada titik akupunktur yang dituju. Sedangkan jenis dua laser yang lain memancarkan berkas infra-merah yang tidak nampak oleh mata sehingga diperlukan detektor sebagai sarana pembantu, agar berkas cahaya dapat diarahkan tepat mengenai titik akupunktur yang diinginkan (Dikutip dari Suhariningsih, 2004).

#### 2.8.4 Energi yang dihasilkan Al Ga In P aman untuk tubuh

Energi (E) dapat dinyatakan dengan satuan J (joule) atau eV (*elektronvolt*). Energi yang dikeluarkan sinar laser dapat dihitung dengan menggunakan persamaan  $E = h \nu$ ,  $h$  = konstanta Planck yang nilainya =  $6.62 \times 10^{-34}$  J.s;  $\nu$  adalah frekuensi =  $c/\lambda$ ,  $c$  = kecepatan cahaya yang besarnya =  $3 \times 10^8$  m/s; dan  $\lambda$  = panjang gelombang 650 nm. Berdasarkan persamaan tersebut, maka hasil perhitungan energi untuk laser Al Ga In P,  $E = 3.06$  eV.

Telah diketahui bahwa unsur yang terbanyak di dalam tubuh adalah H, C, N, O dan energi ionisasi untuk masing-masing unsur dapat dilihat pada tabel 2.2:

Tabel 2.2 Energi ionisasi atom

H	C	N	O
13.5 eV atau $21.76 \times 10^{-19}$ J	11.2 eV atau $19.92 \times 10^{-19}$ J	14.5 eV atau $23.2 \times 10^{-19}$ J	13.6 eV atau $21.76 \times 10^{-19}$ J

Catatan : 1 eV =  $1.6 \times 10^{-19}$  joule  
(Dikutip dari Suhariningsih, 2004).

Dari hasil perhitungan tersebut di atas dapat disimpulkan bahwa laser Al Ga In P aman digunakan untuk terapi, karena tidak akan menimbulkan ionisasi atom di dalam tubuh (Dikutip dari Suhariningsih, 2004).

### 2.8.5 Dosis

Besarnya dosis terkait dengan intensitas. Intensitas (I) menyatakan jumlah energi yang menembus permukaan kulit per satuan luas per satuan waktu, atau dapat dinyatakan dalam hasil bagi antara daya dari alat laser dengan luasan kulit yang akan diterapi dengan laser

$$\text{Intensitas (mW/cm}^2\text{)} = \frac{\text{Daya laser (mW)}}{\text{luas penampang sumber (cm}^2\text{)}}$$

Hasil penelitian terhadap keberhasilan 100 klinisi dalam menggunakan intensitas laser untuk terapi akupunktur adalah (Dikutip dari Suhariningsih, 2004):

Tabel 2.3 Data distribusi penggunaan intensitas sinar laser

25-75 mW/cm <sup>2</sup>	75-300 mW/cm <sup>2</sup>	300-1000 mW/cm <sup>2</sup>	> 1000 mW/cm <sup>2</sup>
9%	45 %	27 %	19 %

Daya (P) dinyatakan dalam W (watt) atau mW (miliwatt), yang berarti 1 W = 1 J/s. Berkas laser memiliki daya rata-rata sekitar 3 – 100 mW, lebih besar dayanya berarti waktu yang diperlukan untuk terapi makin pendek.

Hasil penelitian terhadap keberhasilan 100 klinisi dalam menggunakan daya rata-rata laser akupunktur adalah :

Tabel 2.4:

Data distribusi penggunaan daya pada terapi menggunakan laser

1-3 mW	3-10 mW	10-30 mW	> 30 mW
9%	44 %	26.5 %	20.5 %

(Dikutip dari Suhariningsih, 2004)



Dosis energi (D) adalah jumlah energi cahaya laser yang diberikan/ditransfer ke dalam tubuh melalui titik akupunktur selama terapi. Jika luas titik akupunktur dinyatakan dengan A cm<sup>2</sup> dan luas keluaran laser dari alat adalah B cm<sup>2</sup>, maka dosis dapat dihitung melalui hasil kali antara daya alat, waktu pemaparan, dan perbandingan antara A dengan B. Dosis dinyatakan dalam J (*joule*).

Dosis (J) =

Daya laser (W atau mW x 1000) x waktu pemaparan (detik) x  $\frac{A}{B}$

A= luas titik akupunktur,

B= keluaran laser

Jika B = A, artinya luas keluaran cahaya laser dari alat sama dengan luas titik akupunktur, maka :

Dosis (J) =

Daya laser (W atau mW x 1000) x lama pemaparan (detik)

Atau

Lama pemaparan/ lama terapi  $t = \frac{D}{P}$  detik

Dosis normal saat ini adalah 0.2 – 2 J per titik akupunktur, dan 1 – 4 J per titik *trigger*.

Hasil penelitian terhadap keberhasilan 100 klinisi dalam menggunakan dosis laser pada terapi akupunktur adalah :

Tabel 2.5 Data distribusi penggunaan dosis laser

0.1-0.3 J	0.5-1 J	1-3 J	> 3 J
20 %	27 %	28 %	25 %

(Dikutip dari Suhariningsih, 2004)

Untuk mencegah terjadinya efek ionisasi maka dosis yang diberikan tidak boleh lebih dari energi ionisasi unsur-unsur di dalam tubuh. Seperti diketahui energi yang dipancarkan adalah hasil perkalian daya yang dipancarkan dan waktu paparan. Oleh karena itu, bila daya yang terpancar diketahui lewat pengukuran dengan laser berdaya rendah, maka nilai dosis ditentukan oleh lama waktu paparan.

#### **2.8.6 Contoh penghitungan dosis laser**

Laser Al Ga In P dengan daya 7 mW digunakan untuk terapi. Jika luas keluaran cahaya laser sama dengan luas titik akupunktur yang akan disinari, maka cara menghitung dosis energinya adalah sebagai berikut :

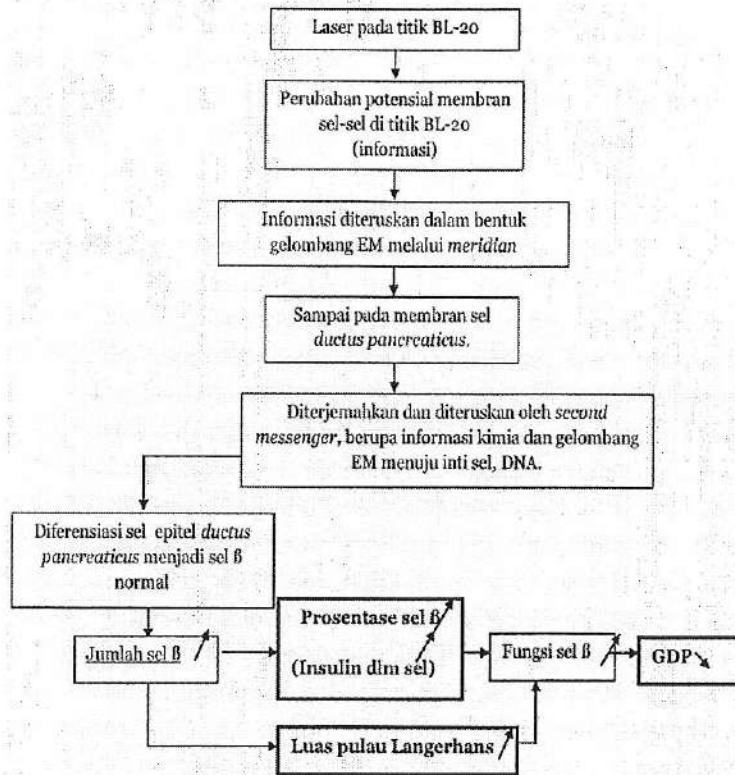
Daya (P) 7 mW =  $7 \times 10^{-3}$  joule per detik, artinya dalam satu detik alat laser akan memancarkan cahaya laser dengan energi sebesar 0.007 joule. Jika dosis yang diinginkan adalah 0.3 joule pada titik akupunktur maka lama terapi adalah (Dikutip dari Suhariningsih, 2004):

$$t = \frac{0.3 \text{ joule}}{7 \times 10^{-3} \text{ joule / detik}} = 42.86 \text{ detik} \sim 43 \text{ detik}$$

### BAB 3

## KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

### 3.1 Kerangka Konseptual



Gambar 3.1 Kerangka konseptual penelitian

Keterangan:

———— = Garis tebal menunjukkan variabel-variabel yang akan diteliti.

Tanda ↗ = terjadi peningkatan, sedang tanda ↘ = terjadi penurunan (lihat Gambar 3.1).

Di sepanjang jalur khusus *meridian*, terdapat titik-titik akupunktur, salah satunya adalah titik *shu* belakang. Secara klinis titik tersebut digunakan untuk terapi kelainan organ *zang*. Titik *shu* belakang untuk organ pankreas adalah BL-20 (Yanfu dkk., 2002). Pada penelitian pendahuluan didapatkan bukti bahwa pemberian laser pada titik BL-20 dengan dosis 0,3 *joule* selang 2 hari selama 12 hari berturut-turut menghasilkan penurunan kadar gula darah puasa yang bermakna pada kelompok perlakuan. Hasil penelitian pendahuluan tersebut lebih menguatkan adanya hubungan antara titik BL-20 dengan organ pankreas.

*Meridian* merupakan jalur komunikasi yang mempunyai hambatan rendah sehingga titik-titik akupunktur yang berada di sepanjang *meridian* mempunyai peluang untuk menerima rangsangan lebih cepat (Suhariningsih, 1997). Energi laser yang diberikan pada titik akupunktur BL-20 dengan energi tertentu menyebabkan depolarisasi membran sel-sel di titik akupunktur. Selanjutnya, depolarisasi akan diikuti repolarisasi dan hiperpolarisasi dalam waktu yang sangat cepat. Proses repolarisasi memancarkan gelombang elektromagnetik (gelombang EM). Gelombang EM yang dipancarkan akan diserap oleh sel tetangga yang mempunyai frekuensi radiasi sama, dalam satu *meridian* (Wirya, 1988). Pada membran sel *ductus pancreaticus* gelombang EM dapat menyebabkan turunnya potensial membran sel (beda potensial antara ekstra dan intra sel) sehingga menyebabkan masuknya ion kalsium ekstra sel menuju intra sel secara besar-besaran. Salah

satu efek peningkatan ion kalsium di dalam sitoplasma sel adalah terbentuknya ikatan ion kalsium dengan *phospholipase C* (PLC) yang antara lain menyebabkan fosforilasi *phosphatidylinositol diphosphate* ( $IP_2$ ) menjadi *phosphatidylinositol triphosphate* ( $IP_3$ ). Selanjutnya  $IP_3$  merangsang pengeluaran ion kalsium intrasel. Peningkatan ion kalsium intrasel antara lain membentuk *calsineurin complex* guna mengaktifkan *Nuclear Factor Kappa Beta* ( $NF\kappa B$ ). Proses berikutnya adalah masuknya  $NF\kappa B$  ke dalam inti sel guna merangsang DNA melakukan replikasi, diferensiasi dan proliferasi.

Hasil akhirnya adalah terjadi replikasi, diferensiasi dan proliferasi sel induk pada epitel *ductus pancreaticus* menjadi sel  $\beta$  normal. Terjadi peningkatan jumlah dan fungsi sel  $\beta$ .

### 3.2 Hipotesis Penelitian

1. Pemberian sinar laser pada titik BL-20 mampu meningkatkan jumlah sel  $\beta$  pankreas akibat diinjeksi STZ pada tikus *Wistar* jantan.
2. Pemberian sinar laser pada titik BL-20 mampu meningkatkan luas pulau Langerhans pankreas yang menyempit karena rusaknya sel  $\beta$  pankreas akibat diinjeksi STZ pada tikus *Wistar* jantan.
3. Pemberian sinar laser pada titik BL-20 mampu meningkatkan fungsi sel  $\beta$  pankreas akibat diinjeksi STZ pada tikus *Wistar* jantan.
4. Terdapat korelasi antara peningkatan jumlah sel  $\beta$ , peningkatan luas pulau Langerhans dan peningkatan fungsi sel  $\beta$  pankreas akibat diinjeksi STZ pada tikus *Wistar* jantan setelah pemberian sinar laser pada titik BL-20.

Terapi Sederhana Menggunakan *Hitech*

## BAB 4

### MATERI DAN METODE PENELITIAN

#### 4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

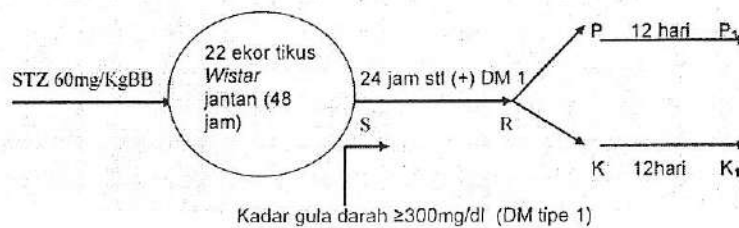
Penelitian dilakukan di laboratorium, terhadap hewan coba. Terdiri dari dua kelompok hewan coba, yaitu kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Di samping adanya kelompok kontrol, dilakukan juga pengendalian beberapa variabel. Usaha pengendalian beberapa variabel tersebut dimaksudkan untuk menjaga validitas dampak kausatif variabel *independent* terhadap variabel *dependent*. Dilakukan randomisasi (Hartono, 2002), yaitu membagi habis sejumlah sampel ke dalam dua kelompok; perlakuan dan kontrol secara acak. Penelitian ini tidak hanya dilakukan pada satu hewan coba, akan tetapi dilakukan pada beberapa hewan coba (*replication*). Jenis penelitian seperti tersebut di atas sesuai dengan jenis eksperimental laboratoris. Pemeriksaan hasil percobaan dilakukan pada akhir masa percobaan. Rancangan penelitian yang demikian sesuai dengan *the posttest-only control group design* (Tjokronegoro dan Sudarsono, 1999).

Duapuluh dua ekor tikus diinjeksi STZ dengan dosis 60 mg/Kg BB (Thulesen dkk., 1997, Mahay dkk., 2004). Setelah 48 jam injeksi STZ, seluruh tikus diambil sampel gula darahnya (Varanil dkk., 2002; Syafei dkk., 2002). Tikus dinyatakan DM bila kadar gula darah puasanya  $\geq 300$  mg/dl (Jang dkk., 2003). Tikus dengan kadar gula darah  $< 300$ mg/dl tidak diikutkan di dalam penelitian selanjutnya. Tikus dengan status DM dibagi ke dalam dua kelompok secara acak (randomisasi).

## Terapi Sederhana Menggunakan *Hitech*

Tikus kelompok perlakuan diterapi setiap 2 hari sekali sampai enam kali terapi, sedangkan tikus kelompok kontrol tidak diterapi. Pada akhir masa terapi seluruh tikus, baik kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol dikorbankan. Seluruh tikus diperiksa kadar gula darah puasanya. Organ pankreas tikus diambil, difiksasi untuk selanjutnya diperiksa secara imunohistokimia.

Rancangan percobaan secara keseluruhan dapat dilihat pada diagram di bawah ini:



Keterangan:

- S = sampel = tikus *Wistar* yang sudah menjadi DM tipe 1.
- P = tikus DM tipe 1 kelompok perlakuan sebelum diterapi
- P<sub>1</sub> = tikus DM tipe 1 kelompok perlakuan pada hari ke-12 setelah masa terapi
- K = tikus DM tipe 1 kelompok kontrol
- K<sub>1</sub> = tikus DM tipe 1 kelompok kontrol pada hari ke-12 setelah masa terapi
- R = randomisasi

### 4.2 Besar Sampel

Penelitian ini dikerjakan untuk tujuan *predictive models*, yaitu melakukan penelitian pada hewan coba sebagai model prediksi bagi manusia. Populasi penelitian adalah tikus putih jantan galur *Wistar*. Besar sampel ditentukan berdasarkan rumus:



$$n = \frac{2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 (\sigma_D)^2}{\delta^2}$$

$n$  = besar sampel

$Z_{\alpha/2}$  untuk  $\alpha = 0,05$   $Z = 1.96$

$Z_{\beta}$  untuk  $\beta = 0,10 = 1.28$

$\mu_1$  = rata-rata gula darah puasa kelompok kontrol, sesuai dengan penelitian pendahuluan nilainya = 464.93

$\mu_2$  = rata-rata gula darah puasa kelompok perlakuan, sesuai dengan penelitian pendahuluan nilainya = 346.46

$\sigma_D$  = simpangan baku kelompok kontrol, sesuai dengan penelitian pendahuluan nilainya = 85.696

$$\delta^2 = \mu_1 - \mu_2 = (118.47)^2$$

Berdasarkan penelitian pendahuluan didapatkan besar sampel  $n = 10,9 \sim 11$  (Steel and Torrie, 1993)

### 4.3 Variabel Penelitian

#### 4.3.1 Klasifikasi variabel

i) Variabel tergantung :

Jumlah sel  $\beta$

Luas pulau Langerhans

Fungsi sel  $\beta$

ii) Variabel bebas : Stimulasi laser 0,3 *joule* (penelitian pendahuluan I) setiap dua hari pada titik BL-20 kanan dan kiri.

iii) Variabel kendali :

1. Tikus galur yang sama, tikus putih galur *Wistar* (*Rattus norvegicus*)

2. Umur 3 bulan
3. Berat badan homogen/setara = 140-170 gram
4. Asupan makanan dan minuman
5. Jenis kelamin, jantan
6. Dosis STZ 60mg/kg BB

#### 4.3.2 Definisi operasional variabel:

1. Jumlah sel  $\beta$  : adalah persentase sel  $\beta$ , dihitung berdasarkan luas area sel  $\beta$  (tampak berwarna coklat dengan pewarnaan khusus imunohistokimia menggunakan antibodi monoklonal untuk insulin) dalam satu pulau Langerhans dibagi dengan luas seluruh pulau Langerhans dikalikan 100%.
2. Pulau Langerhans : sekumpulan sel berbentuk pulau terperangkap di tengah-tengah massa pankreas menghasilkan hormon. Sel-sel penyusun pulau Langerhans tampak tersusun tidak teratur, berbeda dengan massa sel-sel di sekitarnya yang tersusun teratur membentuk asini. Warna pulau Langerhans dengan pengecatan imunohistokimia tampak lebih pucat, kecuali pada sel  $\beta$  yang menghasilkan hormon insulin. Insulin menyebabkan sel  $\beta$  tampak berwarna coklat akibat teknik pewarnaan khusus secara imunohistokimia. Mempunyai batas yang jelas sehingga dapat dibedakan dengan jelas dari massa sel di sekitarnya.
3. Luas pulau Langerhans : luas pulau diukur memakai satuan  $pixel^2$  menggunakan *software imageTool*.
4. Fungsi sel  $\beta$  diukur menggunakan parameter kadar gula darah puasa (GDP). Sel  $\beta$  merupakan satu-satunya sel penghasil insulin, sedangkan insulin memegang peran penting dalam metabolisme glukosa, sehingga kadar gula darah puasa merupakan indikator fungsi sel  $\beta$ .

5. GDP = kadar gula darah puasa, kadar glukosa dalam darah (mg/dl) setelah dilakukan puasa (tidak makan) tetapi tetap diberi minum air putih.
6. *Joule* : satuan besaran energi
7. BL-20 : salah satu titik akupunktur pada *meridian* kandung kemih (*bladder*=BL). Terletak  $\pm 1$  cm sisi *lateral* dari *linea mediana dorsalis*, setinggi *discus intervertebralis* XI-XII.
8. Pembesaran 200x : adalah pembesaran pada mikroskop menggunakan lensa okuler berukuran 10x dan lensa obyek berukuran 20x.

#### **4.4 Bahan dan Instrumen Penelitian**

##### **4.4.1 Bahan**

- 1). Hewan coba, 22 ekor tikus putih galur *Wistar* (*Rattus norvegicus*), berat badan antara 140-170 gram, umur 3 bulan.
- 2). STZ untuk merusak sel  $\beta$  pankreas
- 3). Buffer sitrat pH= 4.5
- 4). Cat rambut
- 5). Eter
- 6). Buffer formalin 10%
- 7). Kertas label

##### **4.4.2 Instrumen penelitian**

- 1). Timbangan untuk tikus (gram) dan timbangan untuk STZ (mikro gram)
- 2). Gelas ukur dan pengaduknya
- 3). Spuit untuk injeksi (1cc).
- 4). Kalkulator
- 5). Catatan

- 6). Pisau bedah
- 7). Alas kayu untuk memotong ekor tikus
- 8). *Glucotest*
- 9). *Gluco strip*
- 10). Sikat untuk cat rambut
- 11). Indikator titik akupunktur.
- 12). *Stop watch*
- 13). Laser *semiconductor Al Ga In P*
- 14). Kamera *digital* Nikon: *Coolpix 4.0* mega pixels
- 15). Alat-alat bedah: gunting bedah, klem
- 16). Pot obat 100cc
- 17). Sarung tangan
- 18). Ruang kaca ukuran 15x20x25cm<sup>3</sup>
- 19). Mikroskop Olympus BX 50 F4 No. 7A09746.2.8/1.8  
50/60Hz Olympus optical So., Ltd. Made in Japan
- 20). Digital Panasonic Colour CCTV Camera, model wv-  
CL350/A. No. 4YB10201. Matsushita Communication  
Industrial Co., Ltd. Made in Japan
- 21). *Software: UTHSCSA ImageTool Version 3.0 February  
2002 (Manual revision 5)*
- 22). *Software: WinFast Wizard for PVR/FM, versi  
5.13.1.2002*

#### **4.5 Lokasi dan waktu penelitian**

Tempat :

- a. Laboratorium Biokimia FK. Universitas Airlangga unit  
Pemeliharaan Hewan Coba.
- b. Laboratorium Patologi Anatomi FK. Universitas Airlangga
- c. Laboratorium Anatomi-Histologi FK. Universitas Airlangga

Waktu : Penelitian dilakukan mulai bulan Desember 2004-  
Agustus 2005

#### 4.6 Prosedur Penelitian

Dalam percobaan ini digunakan tikus putih galur *Wistar* jantan berat badan (BB) 140-170 gram (umur 3 bulan). Masing-masing hewan coba dipelihara di dalam kandang dengan suhu berkisar  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ , terbagi secara merata siang (terang, matahari) 12 jam dan malam 12 jam. Siang antara pukul 6 pagi sampai pukul 6 sore, malam mulai pukul 6 sore sampai pukul 6 pagi.

Setelah hewan coba dibuat DM, 22 hewan coba dibagi menjadi dua kelompok secara acak. Kelompok kontrol adalah kelompok DM yang diinduksi STZ tanpa diterapi laser sedangkan kelompok perlakuan adalah kelompok tikus DM dan diterapi dengan laser.

Untuk membuat tikus DM, dilakukan injeksi STZ secara *intraperitoneal* menggunakan dosis STZ 60 mg/Kg BB (Thulesen dkk., 1997, Mahay dkk., 2004) di dalam larutan sitrat buffer 0.1 M (Guz dkk., 2001) dengan pH=4,5 Pengaturan pH ini dimaksudkan agar STZ tidak mudah mengalami inaktivasi (Shafei dkk., 2002). STZ yang digunakan diproduksi oleh Merck Tbk, Chemical Division, No. Catalog 572201-1GM Batch No. B56981. Dilakukan pengukuran kadar gula darah puasa 48 jam setelah tikus diinjeksi STZ (Varanil dkk., 2002; Syafei dkk., 2002). Pengukuran kadar gula darah menggunakan alat *Johnson-Johnson One-Touch Strip test* (LifeScan Inc. a Johnson & Johnson company Milpitas, CA 95035 U.S.A. No. SMC4212QT). Di dalam percobaan ini tikus coba yang mempunyai kadar gula darah > 300 mg/dl yang termasuk dalam kriteria DM (Jang dkk., 2003).

Pada kelompok perlakuan, terapi laser diberikan setiap dua hari, 6 kali berturut-turut selama 12 hari (Hou, 1993) dimulai 24 jam setelah tikus dinyatakan DM. Tikus coba ditempatkan di dalam kotak plastik persegi empat dengan tebal 15 cm, lebar 33 cm dan panjang 40 cm. Kotak plastik ditutup dengan kawat kasa sehingga tikus bebas mendapatkan oksigen. Kawat kasa diguna-

kan juga sebagai jalan memberikan minuman ke dalam kotak. Pada dasar kotak ditempatkan sejumlah sekam padi secukupnya, guna menyerap air kencing tikus. Di antara sekam dan tikus ditempatkan kawat kasa sesuai dengan ukuran kawat kasa yang digunakan sebagai penutup tikus, agar tidak didapatkan hubungan langsung antara tubuh tikus dan sekam. Sehingga tubuh tikus relatif tidak bersentuhan langsung dengan air kencing yang membasahi sekam. Tinggi kawat kasa tersebut dari dasar kotak plastik  $\pm$  3 cm. Sekam diganti setiap pagi hari.

Untuk terapi laser digunakan laser jenis semikonduktor Al Ga In P, mempunyai panjang gelombang 650 nm. *Probe* laser ditempelkan pada tubuh tikus. Sinar laser diarahkan tegak lurus pada titik *pishu* secara *bilateral* sampai masing-masing titik mencapai energi sebesar 0,3 *joule*. Kadar gula darah puasa diperiksa pada hari ke-13 sejak dilakukannya terapi. Sampel darah diperoleh dengan jalan melakukan pemotongan ujung ekor tikus menggunakan pisau bedah. Pankreas tikus diangkat segera setelah tikus dikorbankan (keterangan selanjutnya bisa dilihat pada lampiran 15, teknik pengambilan jaringan).

#### **4.7 Pengolahan dan Analisis Data**

Data hasil penelitian dibandingkan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan menggunakan uji statistik *independent-samples t-test*. Untuk menguji korelasi antara satu variabel dengan yang lain dilakukan uji korelasi dari Pearson.

## BAB 5 ANALISIS HASIL PENELITIAN

### 5.1 Data Penelitian

Variabel bebas pada penelitian ini adalah jumlah sel  $\beta$ , luas pulau Langerhans dan fungsi sel  $\beta$ , sedangkan variabel kendalinya adalah: tikus galur yang sama, umur, berat badan, asupan makanan dan minuman, jenis kelamin, dosis STZ. Berikut deskripsi data yang diperoleh menggunakan bantuan program komputer.

#### 5.1.1 Deskripsi kadar gula darah puasa awal

Pada kelompok perlakuan didapatkan kadar gula darah awal minimum adalah 367 mg/dl, maksimum 560 mg/dl, rata-rata 470.63 mg/dl dan deviasi standar 61.88 mg/dl. Pada kelompok kontrol didapatkan kadar gula darah minimum 376 mg/dl, maksimum 556 mg/dl, rata-rata 467.72 mg/dl dan deviasi standar 59.41 mg/dl (Tabel 5.1).

Tabel 5.1 Deskripsi GDP awal

Kelompok	n	$\bar{X}$	SD	Minimum	Maksimum	<i>t</i> -test (2 sampel bebas)
Perlakuan	11	470.64	61.884	367	560	<i>t</i> = 0.112
Kontrol	11	467.73	59.416	376	556	<i>p</i> = 0.912

Tabel 5.1 menunjukkan nilai rata-rata gula darah puasa awal yang hampir sama antara kelompok perlakuan (470.63 mg/dl) dan kelompok kontrol (467.72 mg/dl).

Pada uji statistik t-test (2 sampel bebas) terhadap GDP awal tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara perlakuan dan kontrol ( $p = 0.912$ ). Hasil tersebut menunjukkan bahwa status kadar gula darah puasa awal perlakuan tidak berbeda dibandingkan kontrol.

### 5.1.2 Deskripsi kadar gula darah puasa akhir

Pada kelompok perlakuan ditemukan perubahan kadar GDP minimum 97 mg/dl, maksimum 413 mg/dl, rata-rata 263.63 mg/dl dan deviasi standar 91.51 mg/dl. Pada kelompok kontrol ditemukan perubahan kadar GDP minimum, 287 mg/dl, maksimum 599 mg/dl, rata-rata 395.09 dan deviasi standar 87.26 mg/dl (Tabel 5.2).

Tabel 5.2 Deskripsi GDP akhir

Kelompok	n	$\bar{X}$	SD	Minimum	Maksimum	t-test (2 sampel bebas)
Perlakuan	11	263.63	91.51	97	413	$t = -3.448$
Kontrol	11	395.09	87.26	287	599	$p = 0.003$

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata GDP perlakuan (263.63 mg/dl) termasuk normal, sedangkan rata GDP kontrol masih di atas 300 mg/dl (395.09 mg/dl).

Pada uji statistik t-test (2 sampel bebas) terhadap GDP akhir didapatkan perbedaan yang bermakna antara perlakuan dan kontrol ( $p = 0.003$ ). Hasil tersebut menunjukkan bahwa status kadar gula darah puasa akhir perlakuan berbeda dibandingkan kontrol.



### 5.1.3 Deskripsi persentase sel $\beta$ pankreas

Pada kelompok perlakuan ditemukan persentase sel  $\beta$  minimum 0%, maksimum 79.2%, rata-rata 29.96% dan deviasi standar 21.42%. Pada kelompok kontrol persentase minimum 0% dan maksimum 60.7%, rata-rata 12.3% dan deviasi standar 15.77% (Tabel 5.3).

Tabel 5.3 Deskripsi persentase sel  $\beta$

Kelompok	n	$\bar{X}$	SD	Minimum	Maksimum	<i>t-test</i> (2 sampel bebas)
Perlakuan	11	29.96	21.42	0	79.2	$t = 3.813$
Kontrol	11	12.3	15.77	0	60.7	$p = 0.000$

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terjadi perbedaan persentase sel  $\beta$  lebih dua kali lipat perlakuan dibandingkan kontrol. Hal ini terlihat dari nilai rata-rata persentase sel  $\beta$  perlakuan (29.96%) dibandingkan kontrol (12.3%), jauh lebih besar perlakuan dengan selisih 17.66%.

Pada uji statistik *t-test* (2 sampel bebas) terhadap persentase sel  $\beta$  didapatkan perbedaan yang bermakna antara perlakuan dan kontrol ( $p = 0.000$ ). Hasil tersebut menunjukkan bahwa persentase sel  $\beta$  perlakuan berbeda dibandingkan kontrol.

### 5.1.4 Deskripsi luas pulau Langerhans

Pada kelompok perlakuan ditemukan luas pulau Langerhans (pixel<sup>2</sup>) minimum 5023, maksimum 49875, rata-rata 18364.69 dan deviasi standar 10351.56. Pada kelompok kontrol luas minimum 18.64, maksimum 24941, rata-rata 5881.69 dan deviasi standar 4888.24 (Tabel 5.4).

Tabel 5.4 Deskripsi luas pulau Langerhans

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terjadi perbedaan lebih tiga kali luas pulau Langerhans perlakuan dibandingkan kontrol. Hal ini terlihat dari nilai rata-rata luas pulau Langerhans perlakuan 18364.69 dibandingkan rata-rata kontrol 5881.69.

Pada uji statistik t-test (2 sampel bebas) terhadap luas pulau Langerhans didapatkan perbedaan yang bermakna antara perlakuan dan kontrol ( $p = 0.000$ ). Hasil tersebut menunjukkan bahwa luas pulau Langerhans perlakuan berbeda dibandingkan kontrol.

## 5.2 Hubungan Antar Variabel

Pada hasil uji korelasi Pearson, diperoleh hasil seperti pada tabel 5.6 sebagai berikut:

Tabel 5.5 Hasil uji korelasi dari Pearson antara variabel (GDP dan persentase sel  $\beta$ ), antara (GDP dan luas pulau Langerhans) dan antara (persentase sel  $\beta$  dan luas pulau Langerhans)

Kelompok	n	$\bar{X}$	SD	Minimum	Maksimum	t-test (2 sampel bebas)
Perlakuan	11	18364.69	10351.56	5023	49875	$t = 6.264$
Kontrol	11	5881.69	4888.24	1864	24941	$p = 0.000$

\*\* = Korelasi bermakna pada  $p < .01$

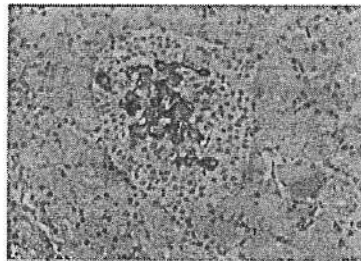
\* = Korelasi bermakna pada  $p < .05$

Dari tabel 5.6 diketahui bahwa:

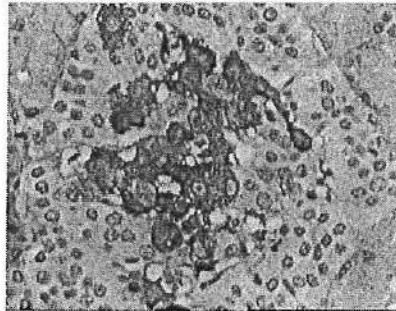
1. Terdapat korelasi antara variabel kadar gula darah puasa dan persentase sel  $\beta$  ( $r = -0.604$ ;  $p < 0.00$ ). Nilai korelasi negatif menunjukkan bahwa semakin tinggi persentase sel  $\beta$  semakin besar hormon insulin yang dihasilkan, semakin rendah nilai kadar GDP-nya.
2. Terdapat korelasi antara variabel gula darah puasa dengan luas pulau Langerhans ( $r = -0.459$ ;  $p < 0.05$ ). Nilai korelasi negatif menunjukkan bahwa semakin tinggi kadar GDP-nya semakin sempit pulau Langerhans-nya.
3. Terdapat korelasi antara persentase sel  $\beta$  dengan luas pulau Langerhans ( $r = 0.253$ ;  $p < 0.05$ ). Korelasi positif menunjukkan bahwa semakin tinggi persentase sel  $\beta$ , semakin luas pulau Langerhans-nya.
4. Di antara korelasi antar variabel, korelasi yang terkuat ( $p < 0.00$ ) terlihat antara variabel kadar gula darah puasa dan persentase sel  $\beta$ .

### 5.3 Pemeriksaan Mikroskopis

Hasil pengamatan mikroskop dalam penelitian ini dilakukan terhadap jaringan pankreas menggunakan teknik pewarnaan khusus imunohistokimia.



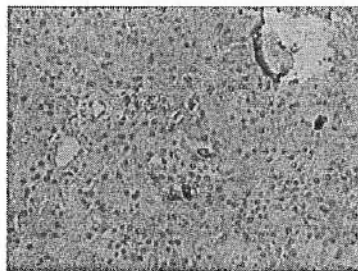
A



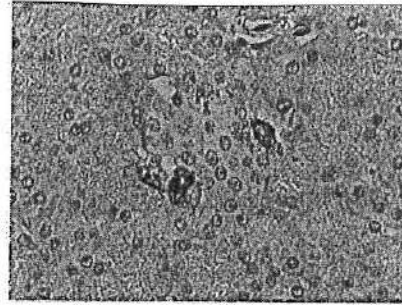
B

Gambar 5.1 Dengan reaksi imunohistokimia (A) insulin memberikan reaksi positif terhadap antibodi monoklonal untuk insulin. Anak panah putih merupakan batas luar pulau Langerhans, anak panah hitam adalah sel  $\beta$  pancreas (B) kelompok perlakuan.  
A: pembesaran 200X B: pembesaran 400X

Pada Gambar 5.1 (B) tampak bentukan sel  $\beta$  (anak panah berwarna hitam), terlihat coklat dengan teknik pewarnaan khusus imunohistokimia, menggunakan monoklonal antibodi terhadap hormon insulin. Hal tersebut berarti bahwa sel  $\beta$  yang ada, positif menghasilkan insulin. Tampak juga pada Gambar 5.1 (anak panah berwarna putih) batas tepi pulau Langerhans pada kelompok perlakuan. Batas tepi pulau Langerhans menggambarkan luas pulau tersebut.



A



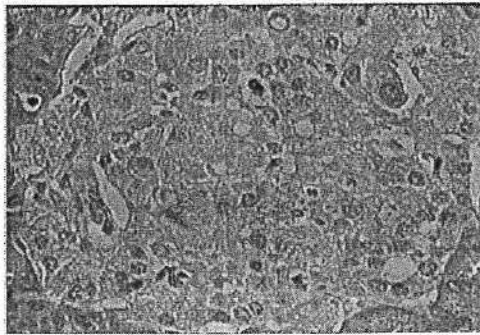
B

Gambar 5.2 Dengan reaksi imunohistokimia (A) insulin memberikan reaksi positif terhadap antibodi monoklonal untuk insulin. Anak panah putih merupakan batas luar pulau Langerhans, anak panah hitam adalah sel  $\beta$  pancreas (B) kelompok kontrol. A: pembesaran 200X B: pembesaran 400X

1. Pada Gambar 5.2 dapat dilihat jumlah sel  $\beta$  yang jauh lebih sedikit jika dibandingkan dengan jumlah sel  $\beta$  pada perlakuan.
2. Juga tampak pewarnaan terhadap hormon insulin yang tidak begitu kuat, terlihat luas area yang terwarnai tidak seluas pada kelompok perlakuan.
3. Dari ukuran luas pulau Langerhans, pada perlakuan (Gambar 5.7) tampak ukuran pulau yang jauh lebih luas dibandingkan dengan kontrol (Gambar 5.8).

Dua Gambar tersebut di atas (Gambar 5.7 dan 5.8) dipotret menggunakan program WinFast PVR setelah mengalami pembesaran yang sama 200x dan 400X pada mikroskop Olympus. Dilakukan sebanyak tiga kali pengamatan pulau Langerhans pada masing-masing sediaan.

Terapi Sederhana Menggunakan *Hitech*



Gambar 5.11 Gambar pulau Langerhans menggunakan pewarnaan rutin Haematoxylin and Eosin (H&E), pembesaran 400X pada kelompok perlakuan. Sangat sulit membedakan antara sel  $\beta$  dengan sel-sel tipe lain.

## BAB 6

### PEMBAHASAN

#### 6.1 Pengaruh Bahan Toksik STZ

Glukosa menstimulasi sekresi insulin melalui serangkaian langkah pengaturan yang dimulai dari transpor ke dalam sel  $\beta$  oleh *transporter* glukosa 2 (GLUT2) seperti pada gambar Gambar 2.6 (Harrison's, 2001). STZ memasuki sel  $\beta$  pankreas juga melalui GLUT2 lalu menyebabkan alkilasi DNA (Thulesen, 1997). Oleh karena itu STZ memiliki afinitas yang tinggi terhadap sel  $\beta$  (Kroncke dkk., 1995)

STZ yang diinjeksikan ke dalam tubuh tikus secara *intraperitoneal* dengan dosis 60mg/Kg BB, akan menyebabkan toksisitas pada tikus, khususnya terhadap sel  $\beta$  pulau Langerhans pankreas. STZ merupakan senyawa yang diketahui mempunyai potensi kuat untuk menimbulkan alkilasi secara langsung pada DNA melalui mekanisme metilasi, sangat bersifat genotoksik. STZ menyebabkan pecahnya rantai DNA, menimbulkan sintesis DNA bukan pada waktunya, aberasi kromosom dan menyebabkan kematian sel. Beberapa percobaan menunjukkan peran STZ sebagai donor radikal bebas yang menyebabkan DNA dan kromosom mengalami kerusakan yang fatal (Bolzan dan Bianchi, 2002). Kerusakan DNA menyebabkan aktivasi dari *poly ADP-ribosylation*, suatu proses diabetogenik penting yang dimiliki senyawa STZ daripada hanya sekedar rusaknya rantai DNA. *Poly ADP-ribosylation* menyebabkan penurunan kadar NAD<sup>+</sup> dan ATP intrasel.

Peningkatan defosforilasi dari ATP setelah pemberian STZ menyediakan bahan bagi enzim *xanthine oxidase* sehingga mengakibatkan terbentuknya gugus-gugus radikal superoksida. Sebagai akibatnya adalah, senyawa hidrogen peroksida dan gugus-gugus radikal hidroksil juga terbentuk. Selanjutnya, STZ juga melepaskan sejumlah bahan toksik yaitu nitrogen oksid (NO). NO bekerja menghambat aktivitas enzim *aconitase*, dengan demikian juga turut berpartisipasi pada kerusakan rantai DNA. Sebagai akibat keseluruhan dari kerja STZ tersebut adalah, rusaknya sel  $\beta$  pankreas melalui mekanisme nekrosis (Szkudelski, 2001).

Kerusakan sel  $\beta$  yang terjadi sampai mencapai lebih dari 90% (Allison, 2000), sehingga menimbulkan kondisi hiperglikemia di dalam tubuh tikus. Hiperglikemia yang terjadi ditunjukkan dengan peningkatan kadar gula darah puasa tikus sampai mencapai sama dengan atau lebih 300mg/dl (Jang dkk., 2003). Kondisi ini sama dengan kriteria *diabetes mellitus* (DM) tipe 1 (Harrison's, 2001).

## **6.2 Perubahan Sel $\beta$ dan Pulau Langerhans**

### **6.2.1 Perubahan Jumlah dan Fungsi Sel $\beta$**

Kerusakan sel  $\beta$  pada organ pankreas, akan mengurangi jumlah dan fungsinya. Secara morfologis pengurangan tersebut bisa diamati menggunakan teknik pewarnaan anatomis mikroskopis. Salah satu cara khusus dalam teknik pewarnaan anatomis mikroskopis adalah teknik pewarnaan secara imunohistokimia. Teknik pewarnaan secara imunohistokimia, merupakan teknik pewarnaan yang sangat spesifik. Di samping melihat morfologis sel  $\beta$  secara spesifik, dengan demikian dapat menentukan jumlah sel tersebut, teknik imunohistokimia merupakan teknik pewarnaan yang juga mencerminkan fungsi sel  $\beta$ . Oleh karena pada teknik ini yang ditampilkan adalah warna spesifik dari insulin, sedangkan



insulin merupakan tanda berfungsinya sel  $\beta$  secara normal. Menurut Halban (2001) kekhasan dari sel  $\beta$  adalah, secara eksklusif dia dapat menghasilkan hormon insulin. Fungsi tersebut, dalam kondisi normal, tidak dapat diambil alih oleh selain sel  $\beta$  dalam satu tubuh organisme. Selanjutnya kadar glukosa ekstra sel, bisa menggambarkan fungsi metabolisme sel  $\beta$  secara langsung (Grupe, 1995).

Sesuai dengan data yang diperoleh dari hasil penelitian, pengaruh perlakuan terhadap persentase sel  $\beta$  dapat dilihat pada tabel 5.3. Hasil uji statistik menunjukkan bahwa perlakuan memberikan pengaruh yang bermakna ( $p < 0.05$ ) terhadap persentase sel  $\beta$ . Peningkatan jumlah sel  $\beta$  mencapai lebih dari dua kali lipat (29.96% dibandingkan 12.3%) terdeteksi secara langsung dalam kaitannya dengan fungsi sel tersebut sebagai penghasil hormon insulin.

Peningkatan hormon insulin yang terlihat dalam sel  $\beta$ , belum bisa menjamin bahwa hormon tersebut sudah berfungsi secara normal (Oidkk., 1997). Salah satu fungsi tersebut adalah peran insulin dalam menurunkan kadar gula darah. Oleh karena itu untuk dapat memastikan bahwa hormon insulin yang telah dihasilkan oleh sel  $\beta$  pankreas telah mempunyai fungsi yang sesuai, perlu diukur parameter kadar gula darah. Kadar gula darah perlu diukur dalam keadaan puasa untuk menghilangkan pengaruh faktor jumlah asupan makanan.

Sesuai dengan hasil analisis statistik (tabel 5.2) didapatkan bahwa kadar gula darah pada kelompok perlakuan, secara bermakna ( $p < 0.05$ ) jauh lebih rendah dari GDP kelompok kontrol. Penurunan kadar gula darah dalam hal ini sesuai dengan peningkatan fungsi sel  $\beta$  pankreas mencapai 42%.

### 6.2.2 Perubahan luas pulau Langerhans

Secara logis, kerusakan sel  $\beta$  akibat nekrosis yang jumlahnya mencapai lebih dari 90%, pasti akan menurunkan massa sel  $\beta$  secara keseluruhan. Akibat selanjutnya adalah, ruang yang ditempati sel  $\beta$  di dalam pulau Langerhans jauh mengalami pengurangan. Secara keseluruhan luas pulau Langerhans akan berkurang. Pengurangan luas pulau Langerhans ini akan sangat bermakna, oleh karena sel  $\beta$  pankreas menempati sampai sekitar 80% luas seluruh pulau Langerhans (Eisenbarth, 2002).

Di dalam penelitian ini walaupun perlakuan pemberian laser pada titik BL-20 mampu meningkatkan jumlah sel  $\beta$  pankreas, namun masih perlu dipertanyakan apakah peningkatan sel  $\beta$  tersebut berasal dari sel  $\beta$  yang masih tersisa (kurang dari 10%) atau dari sumber lain (*ductus pancreaticus*). Jika peningkatan jumlah sel  $\beta$  berasal dari sel  $\beta$  yang masih tersisa, yaitu merupakan hasil proses mitosis akibat rangsangan padanya, dengan asumsi bahwa setiap sel  $\beta$  yang ada mengalami duplikasi, maka dapat diduga bahwa peningkatan luas pulau Langerhans yang terjadi tidak akan lebih dari dua kali sisa sel-sel  $\beta$  yang masih ada, mengingat perubahan sel tersebut menuju sel  $\beta$  matang membutuhkan waktu paling tidak selama 11 hari (Zulewski, 2001). Sehingga peningkatan luas pulau Langerhans yang akan teramati tidak akan mencapai lebih dari 30%.

Pengaruh perbaikan terapi di dalam penelitian ini, yang dilakukan terhadap kelompok perlakuan dapat dilihat pada Gambar 5.7A dan 5.7B, (bandingkan dengan kelompok kontrol pada Gambar 5.8A dan 5.8B). Pada kelompok kontrol terlihat gambaran pulau Langerhans yang lebih sempit. Setelah dilakukan pengukuran luas menggunakan *ImageTool*

antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol didapatkan bukti bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ( $p < 0.05$ ). Hasil uji statistiknya dapat dilihat pada tabel 5.4. Peningkatan yang terjadi mencapai lebih dari tiga kali lipat ( $> 300\%$ ). Hasil tersebut lebih menguatkan dugaan bahwa sel  $\beta$  baru yang terbentuk memang merupakan hasil proliferasi *stem cell* (sel induk) yang berada pada *ductus pankreaticus*.

### 6.3 Perubahan Profil Gelombang

Kerusakan sel pada organ pankreas, di samping menampilkan perubahan jumlah dan fungsi sel  $\beta$ , juga akan menampilkan perubahan profil gelombangnya. Oleh karena sel  $\beta$  termasuk sel-sel penyusun organ pankreas maka perubahan profil gelombangnya secara logis mempengaruhi profil gelombang pankreas secara keseluruhan. Hal tersebut pernah dibuktikan oleh Sagiran pada tahun 2001. Sagiran melakukan perusakan sel  $\beta$  pankreas tikus *Wistar* jantan menggunakan bahan toksik *alloxan*. Diperoleh hasil bahwa terdapat perbedaan yang bermakna, pada pemeriksaan profil tegangan listrik titik akupunktur organ pankreas, antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Artinya terjadi perbedaan bermakna profil tegangan listrik antara pankreas yang dirusak sel  $\beta$ -nya dengan pankreas yang masih normal. Penelitian Sagiran merupakan hasil inspirasi dari penemuan Suhariningsih dua tahun sebelumnya (1999). Suhariningsih membuktikan adanya perbedaan profil tegangan listrik titik akupunktur untuk *liver*, antara penderita sirosis hepatitis dibandingkan dengan profil tegangan listrik titik akupunktur untuk *liver* pada orang normal.

Secara mekanika kuantum, organ sakit menimbulkan deformasi gelombang pada profil gelombang normalnya. Deformitas tersebut akan mempengaruhi pula profil gelombang *meridian*

organ yang bersangkutan. Perubahan profil gelombang tersebut bisa dideteksi pada titik akupunktur yang sesuai untuk organ tersebut (Rakovic, 2001).

Secara biofisika diketahui bahwa setiap molekul, baik yang hanya terdiri dari tiga atom, seperti molekul air ( $H_2O$ ) maupun yang lebih banyak, seperti molekul glukosa ( $C_6H_{12}O_6$ ) mempunyai profil gelombang tertentu. Masing-masing atom mempunyai profil gelombang yang khas, demikian halnya dengan senyawa, sel, jaringan organ dan bahkan sistem organ.

Menurut Wirya (1998), profil gelombang yang khusus merupakan hasil dari keseluruhan jumlah gerak dari masing-masing partikel, baik partikel penyusun sel, atau partikel penyusun organ maupun partikel penyusun sebuah kelenjar di dalam tubuh. Oleh karena itu, setiap organ di dalam tubuh mempunyai profil gelombang yang khas untuk dirinya sendiri. Setiap penyimpangan dari profil gelombang yang khas tersebut dan setiap perubahan dari nilai frekuensinya akan memaparkan informasi, suatu indikasi kelainan organ tersebut.

Profil gelombang suatu organ dikatakan sehat bila sesuai dengan rentang nilai frekuensi gelombang sehat dari organ tersebut. Bila suatu saat, profil gelombang dari suatu organ menyimpang dari nilai sehatnya, bisa dipastikan organ tersebut akan sakit atau bahkan sudah sakit. Menurut Oschman (2001), perubahan ke arah patologis profil gelombang suatu organ, mendahului perubahan ke arah patologis morfologi anatomis-mikroskopis organ tersebut.

Bila suatu organ diketahui telah mengalami perubahan profil gelombangnya ke arah patologis, maka secepat mungkin perubahan tersebut bisa dihambat, diantisipasi bahkan bisa dikembalikan kepada keadaan normal melalui pemberian gelombang yang sesuai dengan yang dibutuhkan (Köhler, 1997). Gelombang yang

dibutuhkan ini sesuai dengan kekurangan gelombang yang ada. Hal tersebut secara kuantitatif bisa dilihat dari nilai frekuensi atau panjang gelombang dari gelombang yang mengalami gangguan (Wirya, 1988).

Terapi untuk mengembalikan deformitas profil gelombang organ tersebut bisa dilakukan melalui titik akupunktur yang sesuai dengan organ tersebut (Rakovic, 2001). Dalam teknik akupunktur, titik akupunktur BL-20 dinyatakan sebagai sumber *chi* dari organ pankreas (Yanfu dkk., 2002). Dari titik akupunktur tersebut, gelombang yang sesuai, dirambatkan menuju organ pankreas melalui jalur komunikasi *meridian* (Wirya, 1998). Sesampainya di pankreas, gelombang tersebut diolah sebagai informasi untuk membangun kerjasama di tingkat antar sel (Kim dan Hebrok, 2001), subseluler maupun pada tingkat inti, untuk mengatasi gangguan. Informasi tersebut antara lain diterjemahkan ke dalam bentuk reaksi molekuler, sehingga organ yang bersangkutan dapat melakukan beberapa tahapan mekanisme perbaikan (Oschman, 2001)

#### 6.4 Perbaikan Sel $\beta$ Pankreas

Sesampainya rangsangan (foton) pada organ pankreas, informasi yang diperoleh sampai juga pada sel-sel induk prekursor sel  $\beta$  yang ada di dalam *ductus pancreaticus*. Sel-sel di dalam duktus ini secara normal amat peka terhadap rangsangan yang sesuai (Zulewski, 2001). Reseptor pada permukaan sel merupakan titik tangkap kerja utama medan elektromagnetik berfrekuensi rendah. Pada reseptor itulah respons seluler dipicu oleh berbagai macam sinyal elektromagnetik antara lain foton. Protein membran yang terkait erat dengan reseptor misalnya, adenilat siklase dan protein G, merangkai satu peristiwa molekuler pada permukaan sel dengan influks sejumlah besar ion kalsium (Oschman,

2001). Salah satu efek peningkatan ion kalsium di dalam sitoplasma sel adalah terjadinya diferensiasi ulang sel induk melalui mekanisme mitosis dan proliferasi. Untuk itu ion kalsium yang bebas di dalam sel akan berikatan dengan *second messenger* yang lain, begitu juga dengan reseptor protein spesifik yaitu "*calcium binding protein*". Ikatan ion kalsium dengan *phospholipase C* (PLC) antara lain menyebabkan fosforilasi *phosphatidylinositol diphosphate* ( $IP_2$ ) menjadi *phosphatidylinositol triphosphate* ( $IP_3$ ). Selanjutnya  $IP_3$  merangsang pengeluaran ion kalsium intrasel. Peningkatan ion kalsium intrasel antara lain membentuk *calsineurin complex* guna mengaktifkan ( $NF\kappa\beta$ ). Proses berikutnya adalah masuknya  $NF\kappa\beta$  ke dalam inti sel guna merangsang DNA melakukan replikasi, diferensiasi dan proliferasi (Gambar 2.17).

Replikasi, diferensiasi dan proliferasi terjadi pada epitel *ductus pancreaticus* oleh karena sel  $\beta$  di dalam pulau Langerhans memang berasal dari epitel tersebut. Secara anatomi perkembangan epitel *ductus pancreaticus* berasal dari lapisan *entoderm* jaringan embrional.

Sel  $\beta$  baru yang dihasilkan tersebut tepat sama dengan sel-sel  $\beta$  yang telah mengalami nekrosis, sehingga secara morfologis maupun fisiologis sel  $\beta$  baru tersebut sama dengan sel  $\beta$  yang rusak akibat pemberian senyawa toksik STZ. Secara keseluruhan, sel  $\beta$  pankreas yang ada mengalami peningkatan jumlah maupun fungsinya.

### 6.5 Korelasi Antara Beberapa Variabel

Di dalam penelitian ini perlu dibuktikan adanya korelasi antara beberapa variabel. Pembuktian tersebut perlu dilakukan dengan alasan, bahwa walaupun terjadi peningkatan jumlah sel  $\beta$ , belum tentu akan didapatkan peningkatan secara bermakna (sampai 300%) pada luas pulau Langerhans. Peningkatan jumlah

sel  $\beta$  bisa saja disebabkan oleh mitosis dari sel-sel  $\beta$  yang masih tersisa sehingga peningkatan jumlah sel  $\beta$  yang akan diperoleh maksimal hanya sampai 30%.

Demikian halnya dengan adanya peningkatan luas pulau Langerhans, belum bisa memastikan adanya peningkatan jumlah sel  $\beta$ . Bisa saja luas pulau Langerhans bertambah disebabkan oleh terjadinya hipertrofi sel-sel  $\beta$  yang masih tersisa. Bila luas pulau Langerhans meningkat oleh karena terjadi hipertrofi sel-sel  $\beta$ , bisa diduga bahwa peningkatan luas pulau Langerhans yang ada tidak akan sampai mencapai 300% atau lebih.

Begitu juga halnya dengan peningkatan jumlah hormon insulin yang terlihat pada pewarnaan imunohistokimia, peningkatan tersebut belum bisa menjamin bahwa meningkatnya fungsinya hormon tersebut secara normal dan hormon tersebut bisa saja meningkat akibat proses hipertrofi sel  $\beta$  yang masih ada, sehingga bisa disimpulkan bahwa harus dilakukan uji korelasi antara variabel jumlah sel  $\beta$ , luas pulau Langerhans dan fungsi sel  $\beta$ .

Untuk dapat membuktikan bahwa apakah terdapat korelasi antara luas pulau Langerhans dan peningkatan persentase sel  $\beta$ , dilakukan uji statistik sesuai dengan tabel 5.5. Dari tabel tersebut didapatkan hasil korelasi positif dengan nilai  $r = 0.464$ , pada  $p < 0.05$ . Nilai tersebut membuktikan bahwa bila jumlah sel  $\beta$  meningkat maka terjadi pula peningkatan luas pulau Langerhans-nya. Peningkatan yang terjadi mencapai lebih dari 300%.

Sebaliknya, pada uji korelasi antara luas pulau Langerhans dengan penurunan kadar GDP (lihat pada tabel 5.5), koefisien korelasinya bernilai negatif ( $r = -0.464$ ;  $p < 0.05$ ). Nilai korelasi negatif menunjukkan bahwa semakin luas pulau Langerhans, akibat bertambahnya jumlah sel  $\beta$ , semakin turun kadar GDP-nya. Hasil tersebut sejalan dengan hasil uji korelasi luas pulau Langerhans dengan peningkatan jumlah sel  $\beta$ . Jumlah sel  $\beta$  yang semakin

meningkat, berarti hormon insulin meningkat dan pulau Langerhans semakin luas. Hasil akhirnya adalah penurunan kadar GDP.

Pada uji korelasi antara penurunan kadar gula darah dengan peningkatan hormon insulin dapat dilihat pada tabel 5.5. Dari tabel tersebut, didapatkan bukti bahwa memang benar peningkatan hormon insulin berkorelasi dengan penurunan kadar GDP ( $r = -0.607$ ;  $p < 0.01$ ). Koefisien korelasinya bernilai negatif. Nilai negatif memberikan makna bahwa peningkatan hormon insulin diikuti oleh penurunan GDP. Data tersebut memberikan makna bahwa hormon insulin yang dihasilkan memang benar berfungsi secara normal, yaitu menurunkan kadar GDP. Kesimpulan keseluruhan dari hasil korelasi tersebut adalah, terjadi perubahan kondisi DM menuju normal akibat peningkatan jumlah dan fungsi sel  $\beta$ . Hasil tersebut sangat mendukung dugaan bahwa pemberian laser pada titik BL-20 meningkatkan jumlah dan fungsi sel  $\beta$  melalui rangsangan pada sel-sel induk yang berada pada *ductus pancreaticus* untuk mengadakan proliferasi dan diferensiasi menuju sel  $\beta$  normal.

Selanjutnya dari tabel 5.4 dapat diketahui bahwa luas pulau Langerhans perlakuan lebih tiga kali luas kontrol ( $18364.69 \text{ pixel}^2$  dibandingkan dengan  $5881.69 \text{ pixel}^2$ ), sedangkan persentase sel  $\beta$ , seperti yang tampak pada tabel 5.3, peningkatan persentase sel  $\beta$  pada kelompok perlakuan mencapai lebih dari dua kali (29.96% dibandingkan 12.3%). Secara logis, semestinya peningkatan yang terjadi pada persentase sel  $\beta$  sejalan nilainya jika dibandingkan dengan peningkatan luas pulau Langerhans. Apalagi jika dilihat dari hasil peningkatan kadar gula darah puasa akhir, nilai GDP perlakuan hanya meningkat sampai 42% terhadap kontrol.

Beberapa peningkatan nilai variabel tersebut di atas terlihat tidak sejalan antara luas pulau Langerhans, nilai persentase sel  $\beta$  maupun nilai GDP akhir. Hal tersebut sangat mungkin terjadi oleh karena:



1. Jumlah sel  $\beta$  pankreas di dalam penelitian ini, dihitung berdasarkan fungsinya sebagai penghasil hormon insulin, sehingga sel  $\beta$  yang masih belum menghasilkan hormon insulin yaitu sel  $\beta$  yang belum matang (Larsen, 2002; Moore, 2003; Sadler, 2004) tidak terhitung. Akibatnya, sangat mungkin terjadi bahwa jumlah sel  $\beta$  yang belum matang, banyak yang belum terhitung.
2. Kemudian dari sejumlah insulin yang terlihat di dalam sel  $\beta$ , belum semuanya berfungsi aktif, sehingga peningkatan jumlah insulin dalam sel  $\beta$  belum menunjukkan fungsi aktifnya dalam menurunkan kadar gula darah puasa.
3. Perlakuan pemberian laser pada titik BL-20 dalam penelitian ini, walaupun hanya dilakukan dalam 12 hari (Hou, 1993) tetapi telah menunjukkan peningkatan yang bermakna. Akan tetapi peningkatan fungsi sel  $\beta$  secara keseluruhan masih belum optimum.
4. Jumlah sel  $\beta$  di dalam satu pulau Langerhans mencapai 80% (Eisenbarth, 2002). Jika pada kasus DM tipe 1 terdapat paling tidak kurang dari 10% jumlah sel  $\beta$  normal (Harrison's, 2001), maka setidaknya hanya ada sisa 30% dari luas pulau Langerhans yang bisa diamati. Kemudian jika sel  $\beta$  yang nekrosis akibat pengaruh STZ bisa dikembalikan separuhnya saja dari jumlah seluruh sel  $\beta$  yang ada, maka luas pulau Langerhans berubah menjadi sekitar 70% (jumlah tersebut dihasilkan dari asumsi, masing-masing sel di dalam pulau Langerhans mempunyai ukuran luas yang hampir sama). Luas tersebut sudah lebih dua kali dari luas pulau Langerhans pada kasus DM tipe 1. Selanjutnya bila di dalam penelitian ini didapatkan luas pulau Langerhans mencapai tiga kali lipat lebih (tabel 5.4) maka hal tersebut seharusnya sesuai dengan peningkatan jumlah sel  $\beta$  mencapai hampir 80%.

5. Dari penelitian ini dapat juga diambil kesimpulan bahwa variabel gula darah puasa merupakan variabel yang sangat penting, bisa menggambarkan fungsi sekaligus jumlah sel  $\beta$ . Oleh karena dengan kenaikan GDP sampai 42%, telah terjadi kenaikan jumlah sel  $\beta$  sebanyak lebih dua kali dan peningkatan luas pulau Langerhans sampai lebih tiga kali, pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol.

Namun begitu, hasil penelitian tersebut barulah pada tikus *Wistar*, sedangkan pada manusia belum tentu menghasilkan data yang sama. Berdasarkan alasan tersebut, maka sangat diperlukan penelitian serupa yang dilakukan pada manusia yang menderita DM tipe 1 untuk mendapatkan verifikasi data.

## BAB 7

### PENUTUP

#### 7.1 Kesimpulan

1. Pemberian laser pada titik BL-20 mampu meningkatkan jumlah sel  $\beta$  pankreas akibat diinjeksi STZ pada tikus *Wistar* jantan.
2. Pemberian laser pada titik BL-20 dapat meningkatkan luas pulau Langerhans pankreas yang menyempit akibat rusaknya sel  $\beta$  pankreas karena diinjeksi STZ pada tikus *Wistar* jantan.
3. Pemberian laser pada titik BL-20 mampu meningkatkan fungsi sel  $\beta$  pankreas akibat diinjeksi STZ pada tikus *Wistar* jantan.
4. Terdapat hubungan positif antara peningkatan jumlah sel  $\beta$ , peningkatan luas pulau Langerhans dan peningkatan fungsi sel  $\beta$  pankreas akibat diinjeksi STZ pada tikus *Wistar* jantan setelah pemberian sinar laser pada titik BL-20.

#### 7.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian pada manusia, apakah peningkatan jumlah dan fungsi sel  $\beta$  pada tikus *Wistar* DM tipe 1 oleh karena pemberian laser pada titik BL-20 akan memperoleh hasil yang serupa. Hal tersebut perlu dibuktikan meskipun beberapa peneliti antara lain Chen pernah menghasilkan perbaikan status DM pada manusia.

#### Terapi Sederhana Menggunakan Hitech

Namun perlu diperhatikan bahwa Chen dkk. (1994), melakukan terapi akupunktur menggunakan jarum dan hanya memeriksa data laboratoris (bahan pemeriksaan berupa darah dan urin), tidak sampai membuktikan perubahan sel  $\beta$  pada organ pankreas.

2. Perlu dikaji terus mekanisme yang lebih mendalam tentang mekanisme rangsang pada titik akupunktur sehingga menimbulkan hasil yang diharapkan.
3. Pemberian laser pada titik BL-20 dapat merupakan terapi komplementer pada kasus DM tipe 1.

## DAFTAR PUSTAKA

- ADA, 2005. American Diabetes Association. [http://www.diabetes.org/diabetesdictionary.jsp?WTLPromo=FOOTER\\_dictionary&vms=178391064957](http://www.diabetes.org/diabetesdictionary.jsp?WTLPromo=FOOTER_dictionary&vms=178391064957). Accessed 17/1/2005.
- Ambrogi LP, 1960. Manual of Histologic and Special Staining Technics. McGraw-Hill Book Company, Inc., New York, pp 1-5.
- Agur AMR, Dalley AF, 2005. Grant's Atlas of Anatomy. Lippincott Williams & Wilkins, USA, pp 288-290.
- Bancroft JD, Cook HC, 1994. Manual of Histological Techniques and Their Diagnostic Application. Churchill Livingstone, London, pp 263-288.
- Becker RO, Selden G, 1985. The Body Electric: Electromagnetism and the Foundation of Life. William Morrow, New York.
- BL-20 acupoint, 2003. West Boulevard Veterinary Clinic. [http://www.wbvc.bc.ca/images/ACU\\_STSP\\_Canine.gif](http://www.wbvc.bc.ca/images/ACU_STSP_Canine.gif)
- BL-20 acupoint, 2003. West Boulevard Veterinary Clinic. [http://www.wbvc.bc.ca/images/CU\\_STSP\\_EQU\\_copy.gif](http://www.wbvc.bc.ca/images/CU_STSP_EQU_copy.gif)
- Blahnik J, 1997. Laser Acupuncture in Clinical Practice. IAMA, April 12<sup>th</sup>.
- Bolzan AD, Bianchi MS, 2002. Genotoxicity of streptozotocin Mutat. Res 512: p 121
- CancerWEB. <http://www.trocaire.edu/library/Dictionaries%20etc.htm>. Accessed 4/4/2005
- Cambridge University Press, 2000. <http://www.Insulin-FreeWorldattheDiabetesPortal.htm>. Accessed 4/4/2005
- Capra F, 2000. The Turning Point . Science, Society and The Rising Culture, Bantam, New York.

- Carlson BM, 1994. Human Embryology and Developmental Biology. Mosby, USA, pp 323-324.
- Chen DC, Gong, DQ, Zhai Y, 1994. Clinical and experimental studies in treating diabetes mellitus with acupuncture, *Journal of Traditional Chinese Medicine* 14(3): pp 163-166.
- Clemente CD, 1997. A Regional Atlas of the Human Body. 4<sup>th</sup> ed. Williams and Wilkins, Philadelphia, pp 210-211.
- Choi Y, Ta Ma, Atouf F, Lumelsky N, 2004. Adult Pancreas Generates Multipotent Stem Cells and Pancreatic and Nonpancreatic Progeny. *Stem Cells*, 22: pp 1070-1084.
- Cocilovo A, 1999. New Developments in Color Therapy: Acupuncture Meridians Facilitate the Body's Absorption of Light. *Light Therapy*, Volume 9, Number 2.
- Darras JC, Vernejoul P, Albarerdè P, 1992. Nuclear Medicine and Acupuncture: A Study on the Migration of Radioactive Tracers After Injection at Acupoint. *American Journal of Acupuncture* Vol. 20, No. 3.
- Departemen Kesehatan RI, 1996. Pemanfaatan Akupunktur di Sarana Pelayanan Kesehatan. Permenkes No. 1186/Menkes/Per/XI/1996.
- Departemen Kesehatan RI, 2003. Keputusan Menteri Kesehatan RI No. 1076/MENKES/SK/VII/2003 Tentang Penyelenggaraan Pengobatan Tradisional. Jakarta.
- Drake RL, Vogt W, Mitchell AWL, 2003. *Gray's Anatomy for Students*. Churchill Livingstone, New York, pp 288-290.
- Eisenbarth GS, 2002. *Type I Diabetes: Molecular, Cellular, and Clinical Immunology*. Barbara Davis Center for Childhood Diabetes. Oxford, USA.
- Fawcett DW, 2002. *Buku Ajar Histologi*, 12/E. Alih Bahasa: Jan Tambayong. EGC, Jakarta, hlm 616-624.
- Fawcett DW, Jensch RP, 2002. *Bloom & Fawcett's Consist Histology*. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford University Press, USA, pp 217-224.

- Faiz O, Moffat D, 2002. *Anatomy at a Glance*. Blackwell Science Inc., USA, pp 46-47.
- Fishman J, 2000. *The History of Acupuncture*. <http://acupuncture.com/Acup/history.htm>
- Gad SC, Chengelis CP, 1992. *Animal Models in Toxicology*. Marcel Dekker, Inc., New York.
- Gage FH, 2003. *Repair Yourself. The Human Brain Has the Capability to Rewire Itself to Some Extent*. *Scientific American* 289(3): pp 29-35.
- Gardner, Gray O, 1960. *Anatomy*. WB Saunders Company, Philadelphia, London, p 178.
- Gartner LP, Hiatt JL, 2001. *Color Textbook of Histology 2<sup>nd</sup> ed.* W.B. Saunders Company, USA.
- Gellman H, 2002. *Acupuncture Treatment for Musculoskeletal Pain. A Textbook for Orthopedics, Anesthesia, and Rehabilitation*. Taylor & Francis, New York.
- Ghosh R, Sharatchandra K, Rita S, Thokchom IS, 2004. Hypoglycemic activity of *Ficus hispida* (bark) in normal and diabetic albino rats. *Indian J Pharmacol* 36: pp 222-225.
- Grupe A et al., 1995. Transgenic knockouts reveal a critical requirement for pancreatic beta-cell glucokinase in maintaining glucose-homeostasis. *Cell* 83(1): p -69.
- Gray FRSH, 1956. *Anatomy of The Human Body*. Lea & Febiger, Philadelphia, pp 664-666.
- Guz Y, Nasir I, Teitelman G, 2001. Regeneration of Pancreatic  $\beta$  Cells from Intra-Islet Precursor Cells in an Experimental Model of Diabetes *Endocrinology* Vol. 142, No. 11, pp 4956-4968
- Halban PA, Kahn SE, Lernmark A, Rhodes CJ, 2001. Gene and cell-replacement therapy in the treatment of type 1 diabetes: how high must the standards be set? *Diabetes* Oct; 50(10): pp 2181-2191.
- Halloway M, 2003. *The Mutable Brain*. *Scientific American* 289(3): pp 59-65.

- Harrison's, 2001. Harrison's Principles of Internal Medicine CD-ROM for Windows & Macintosh. Harrison's on CD-ROM, Part XIII: Endocrinology and Metabolism. McGraw-Hill, New York.
- Hartono, 2002. Bagaimana Menulis Tesis? UMM Press, Malang, hlm 61-94.
- Hendromartono, 2004. Diabetes Mellitus. Recent Advances in Metabolic Syndrome. Symposium. Surabaya.
- Hilman N, 2002. Akupunktur, Teknik Pengobatan Berbagai Penyakit. Pikiran Rakyat.
- Hill DJ, Duville B, 2000. Pancreatic Development and Adult Diabetes. *Pediatric Research* 48: pp 269-274.
- Hou AL, 1993. Blood sugar response of diabetes to acupuncture of sanyinjiao, *International Journal of Clinical Acupuncture*; 4(4): pp 361-364
- Hualing G, 1999. The Atlas of Layered Anatomy of Acupoints. Foreign Languages Press, Beijing.
- Jang MH et al., 2003. Acupuncture increases nitric oxide synthase expression in hippocampus of streptozotocin-induced diabetic rats. *American Journal of Chinese Medicine*.
- Jansen, 2002. Type I Diabetes: Molecular, Cellular, and Clinical Immunology, Chapter 2A Cell Therapy of Diabetes. Barbara Davis Center for Childhood Diabetes. Oxford, USA.
- Junquiera LC, Cameiro J, 1992. Histologi Dasar (Basic Histology) Edisi ke-3. Diterjemahkan oleh : Adji Dharma, EGC, Jakarta.
- Jones PH, Harper S, Watt FM, 1995. Stem cell patterning and fate in human epidermis. *Cell* 80(1): pp 83-93.
- Kendall DE, 1989. A scientific model for acupuncture. *Am J Acupuncture*. 17/4: pp 343-355.
- Kim SK, Hebrok M, 2001. Intercellular signals regulating pancreas development and function *Sata Cruz Biotechnology* Vol. 15, No. 2, pp 111-127.



- Köhler B, 1997. *Biophysicalische Informations-Therapie, Einführung in die Quantenmedizin*. Gustav Fischer Ulm Stuttgart Jena Lübeck
- Krane KS, 1999. *Fisika Modern*. Penerjemah: Hans J Wospakrik. Cetakan I. Universitas Indonesia (UI-Press), Jakarta, pp 88-110.
- Kroncke KD et al., 1995. Nitric oxide generation during cellular metabolization of the diabetogenic N-methyl-N-nitroso-urea streptozotocin contributes to islet cell DNA damage. *Biol. Chem* 376: p 179.
- Kusumawati, 2004. *Bersahabat dengan Hewan Coba*. Gajah Mada University Press, Yogyakarta.
- Larsen WJ, 2002. *Anatomy, Development, Function, Clinical Correlation*. Saunders, USA, pp 214-256.
- Larsson L, 1993. *Tissue Preparation Methods for Light Microscopic Immunohistochemistry*. *Applied Immuno* 1(1): p 2.
- Lazoura H, Cosic I, 1999. Low Level Laser Radiation as a Stimulant in acupuncture. Dept. Electrical and Computer System Engineering, Monash University, Australia.
- Li L, Seno M, Yamada H, Kojima I, 2001. Insulin-Glucagon-GI Peptides-Diabetes Mellitus. Promotion of  $\beta$ -Cell Regeneration by Betacellulin in Ninety Percent-Pancreatectomized Rats. *Endocrinology* Vol. 142, No. 12 pp 5379-5385
- Ling LJ et al., 2002. Analysis on the effect of spinal cord in electroacupuncture improving myocardial ischemia. *WFAS International Symposium On Acupuncture*, Rome, November 7-9, pp 127-128.
- Low Level Laser Facts, Therapeutic Technologies, 2004. <http://www.theraptech.com/facts.html>. Accessed 18/10/2004.
- Mahay S et al., 2004. Streptozotocin-induced type 1 diabetes mellitus alters the morphology, secretory function and acyl lipid contents in the isolated rat parotid salivary gland. *Molecular and Cellular Biochemistry* vol. 261, no. 1, pp 175-181(7)

- Mann F, 1974. *The Meridians of acupuncture*. William Heinemann Med Books Ltd., London.
- Mayfield J, 1998. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: New Criteria*. American Academy of Family Physicians Vol. 58/No. 6.
- McCarty D, Zimmet P.,1994. *Diabetes 1994 to 2010: Global Estimate Projection*. International Diabetes Institute, Melbourne-Australia.
- Moal P, 2002. Search of Magnetosomes type magnetite grains in the dermis layer at acupuncture points. Visualisation via Photonic and Electronic Microscopes (SEM & TEM). Microprobe Bombardments. WFAS International Symposium On Acupuncture, Rome, November 7-9, pp 127-128.
- Moldovan CI, 1996. *Low Energy Laser-Acupuncture: A Novel Model of Energetic Interaction*. Acupuncture. Com, December.
- Monkhouse S, 2004. *Clinical Anatomy*. Churchill Livingstone, New York, pp 115-116.
- Moore KL, Persaud IV IN, 2003. *The developing human: clinically oriented embryology*. 7<sup>th</sup> ed. WB Saunders, USA.
- Murtiwi S, 2004. *Insulin. Recent Advances in Metabolic Syndrome*. Symposium, Surabaya.
- Myers TW, 2001. *Anatomy Trains. Myofascial Meridians for Manual and Movement Therapists*. Churchill Livingstone, London.
- Naeser MA, Hahn KA, Lieberman BE, Branco KF, 2002. Carpal tunnel syndrome pain treated with low-level laser and micro-amperes transcutaneous electric nerve stimulation: A controlled study. *Arch Phys Med Rehabil*. Jul 83(7): pp 978-88
- Nathan DM, dalam Kahn CR, 2000. *Atlas of Diabetes*. USA, Science Press, pp 59-70.
- Nissel H, Vienna A, 2000. *Chaos Theory, Quantum Physics and Acupuncture. Computer-Controlled Acupuncture*. Pabst Science Publishers. Lengerich, Berlin, Rom, Riga, Wien, Zagreb ; pp 65-77.

- Oi K, Komori H, Kajinuma H, 1997. Changes in plasma glucose, insulin, glucagons, catecholamine, and glycogen contents in tissues during development of alloxan diabetes mellitus in rats. *Biochem.Mol.Med* 62(1): pp 70-5.
- Oschman JL, 2001. *Energy Medicine, The Scientific Basis*, Churchill Livingstone, USA.
- Palmer JP et al., 2004. *C-Peptide Is the Appropriate Outcome Measure for Type 1 Diabetes Clinical Trials to Preserve beta-Cell Function*. *Diabetes* 1;53(1): pp 250-264.
- Panduro A, Kim Y J, 2004. [http://www.baa.duke.edu/companat/BAA\\_289L\\_2004/Digestive\\_system/Rat/ratgut.htm](http://www.baa.duke.edu/companat/BAA_289L_2004/Digestive_system/Rat/ratgut.htm). Accessed 23/8/2005.
- PERKENI, 2002. *Konsensus Pengelolaan Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Indonesia 2002*. Jakarta, hlm 1.
- Porterfield SP, 2001. *Endocrine Physiology*. 2<sup>nd</sup> ed. Mosby, USA, pp 85-105.
- Portha B, Blondel O, Serradas P, McEvoy R, Giroix MH, Kergoat M, 1989. The rat models of non-insulin dependent diabetes induced by neonatal streptozotocin. *Diabetes Metab.* 15(2): pp 61-75.
- Pittenger MF et al., 1999. Multilineage potential of adult human mesenchymal Stem cells. *Science* 284(5411): pp 143-147.
- Rakovic D, 2001. *Biophysical Bases of the Acupuncture and Microwave Resonance Stimulation*. *Physics of the Alive* Vol 9, No.1: pp 23-32.
- Rietze RL et al., 2001. Purification of a pluripotent neural Stem cell from the adult mouse brain. *Nature* 412(6848): pp 736-739.
- Robertson RP, 2001. *Pancreatic islet transplantation for Diabetes: Successes, limitations, and challenges for the future*. *Mol. Gen. Metabolism* Vol 74: pp 200-205.
- Rubiyanto A, 2004. *Low Level Laser Technology*. Meridian. Indonesian Journal of Acupuncture Vol XI, No. 2: pp 99-112.

- Sadler TW, 2004. Langman's medical embryology. 9<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins, USA.
- Sagiran, 2001. Pengaruh kerusakan sel  $\beta$  pankreas terhadap beda tegangan listrik titik Akupunktur. Tesis, Program Pascasarjana Universitas Gajah Mada, Yogyakarta.
- San TC dkk., 1985. Ilmu Akupunktur. Jakarta: Unit Akupunktur Rumah Sakit Dr.Ciptomangunkusumo.
- Saputra K, 2000. Akupunktur dalam Pendekatan Ilmu Kedokteran. Airlangga University Press, Surabaya.
- Saputra K, 1999. Profil transduksi stimulasi titik akupunktur oryctolagus cuniculus. Disertasi, Program Pascasarjana Universitas Airlangga, Surabaya.
- Saputra K dkk., 2002. Akupunktur Klinik. Airlangga University Press ix, Surabaya.
- Saputra K, 2004. Pemanfaatan Laser Untuk Akupunktur. Meridian. Indonesian Journal of Acupuncture, Vol XI, No. 2: hlm 113-119.
- Schneideman I, 1988. Medical acupuncture. Acupuncture and the inner healer. Hongkong. Everbest Print. Co.Ltd. pp 130-147.
- Shafei AM et al., 2002. Magnetic resonance imaging analysis of cardiac cycle events in diabetic rats: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition. *Journal of Physiology* 538 2: pp 555-572.
- Shanmugasundaram ERB, Gopinath KL, Shanmugasundaram R and Rajenran VM, 1990. Possible Regeneration of the Islets of Langerhans in Streptozotocin-Diabetic Rats Given *Gymnema sylvestre* Leaf Extracts, Journal of Ethnopharmacology 30: pp 265-279.*
- Shang C, 2001. The Past, Present, and Future of Meridian System Research. Clinical Acupuncture. Scientific Basic. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, pp 69-82.
- Shang C, 2002. The mechanism of Acupuncture. Acupuncture.com. School of Medicine, Boston University.

- Shang C, 2004. The Mechanism of Acupuncture - Beyond neuro-humoral theory. Acupuncture.com.
- Shapiro AM, Ryan EA, Lakey JR, 2001. Pancreatic islet transplantation in the treatment of diabetes mellitus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 15(2): pp 241-264.
- Slack JMW, 1995. Developmental biology of the pancreas. *Development* 121: pp 1569-1580.
- Spectrum electromagnetic wave. <http://www.lbl.gov/Micro-Worlds/ALSTool/EMSpec/EMSpec2.html> Accessed 10/11/2004
- Starwynn D, 2001. Electrophysiology And The Acupuncture Systems. *Medical Acupuncture* vol. 13, Number 1.
- Steel RGD, Torrie H, 1993. Prinsip dan Prosedur Statistika. Suatu Pendekatan Biometrik. Alih Bahasa Ir. Bambang Sumantri. Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, hlm 139-146.
- Stevens A, Lowe JS, Young B, 2003. Basic Histopatology. Elsevier Science, Churchill Livingstone, p 164.
- Strathern<sup>a</sup> P, 2003. Einstein dan Relativitas. Alih bahasa: Fransisca Patrajani. Erlangga, Jakarta.
- Strathern<sup>b</sup> P, 2003. Bohr dan Teori Kuantum. Alih bahasa: Fransisca Patrajani. Erlangga, Jakarta.
- Strathern<sup>c</sup> P, 2003. Openhemer dan Bom Atom. Alih bahasa, Fransisca Patrajani. Erlangga, Jakarta.
- Suhariningsih, 1999. Profil tegangan listrik titik akupunktur sebagai indikator kelainan Fungsional Organ. Disertasi, Program Pascasarjana Universitas Airlangga, Surabaya.
- Suhariningsih, 2004. Kajian Biofisika Tentang Keamanan dan Efektifitas Terapi Akupunktur. Peran Perguruan Tinggi Dalam Pengobatan Tradisional. Diluncurkan dalam Peringatan 50 Tahun Universitas Airlangga Surabaya.
- Suhariningsih, Tirtakusumah F, 1995. Karakteristik Profil Beda Tegangan Listrik Titik *Pishu* dan *Ming Men* Terhadap Kadar Gula Tikus *Wistar*, *Meridian* 2/2: pp 114-117.

- Szkudelski T, 2001. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol. Res* 50; p 537.
- Tikus *Wistar*. <http://io.uwinnipeg.ca/~simmons/16labman05/lb7pg3.htm>. Accessed 26/4/2004.
- Thu NT, Thanh NH, 1999. Researching on the Mechanism of the Painful preventive of Electro-Acupuncture. *Acupuncture 1999. Congress of the World Federation of Acupuncture-Moxibustion Societies. Hanoi-Vietnam, November 9-11th*; p 55.
- Tjokronegoro A, Sudarsono S, 1999. *Metodologi Penelitian Bidang Kedokteran*. Cetakan ke-3, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, hlm 39-57.
- Tjokroprawiro A, 2002. *Diabetes Mellitus: Capita Selecta-2002 B (Recent Advances-from Basic to Clinical Practice)*. Naskah Lengkap Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XVII Ilmu Penyakit Dalam. RSU Dr. Soetomo. Surabaya.
- Tsuei JJ et al, 1989. Study on bioenergy in diabetes mellitus patients. *American Journal of Acupuncture* 17: pp 31-38.
- Tsuei JJ, 1995. The Past, Present, and Future of the Electrodermal Screening System (EDSS). *Journal of Advancement in Medicine* Volume 8, Number 4, Winter.
- Upham BL, Deocampo ND, Wurl B, Trosko JE, 1998. Inhibition of gap junctional intercellular communication by perfluorinated fatty acids is dependent on the chain length of the fluorinated tail. *Int J Cancer* 78(4): pp 491-495.
- Varani J et al., 2002. All-trans Retinoic Acid Improves Structure and Function of Diabetic Rat Skin in Organ Culture. *Diabetes* 51: pp 3510-3516.
- Waguri M et al., 1997. Demonstration of two different processes of beta-cell regeneration in a new diabetic mouse model induced by selective perfusion of alloxan. *Diabetes* 46(8): pp 1281-90.
- Wensel MD, 1980. *Acupuncture for Americans*. Virginia: Reston Publ. Comp. Inc. A Prentice Hall Company.

- Williams PL et al., 1995. Gray's Anatomy. 38<sup>th</sup> Ed. Churchill Livingstone, London, pp1790-1795.
- Wirya RIGD, 1988. Bioquantum mechanical theory of the mechanism of acupuncture and related modalities. *Am J Acupuncture* 16-3 : pp 235-240.
- Widodo AM, 2002. Metabolisme/Regulasi Ion Kalsium Intra Sel dan perannya pada Fisiologi Sel dan Patologi. *Kursus Dasar Metabolisme Kalsium dan Tulang*. Laboratorium Biomedik, Fakultas kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, hlm 1-22.
- World Health Organization, 1991. A proposed standard international acupuncture nomenclature: Report of a WHO Scientific Group. World Health Organization, Geneva. Swiss.
- Wough A, Grant A, 2005. *Ross and Wilson Anatomy and Physiology in Health and Illness*. Elsevier, Churchill Livingstone, pp 306-307.
- Yanfu Z et al., 2002. *Chinese Acupuncture and Moxibution*. Publishing House of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine. Shanghai. China.
- Yanfu Z et al., 2002. *Basic Theory of Traditional Chinese Medicine*. Publishing House of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine. Shanghai. China.
- Young B et al., 2004. *Weather's Functional Histology. A Text and Color Atlas*, 4<sup>th</sup>ed. Churchill Livingstone, pp 324-325.
- Zulewski H, 2001. Multipotential Nestin-Positive Stem Cells Isolated From Adult Pancreatic Islets Differentiate Ex Vivo Into Pancreatic Endocrine, Exocrine, and Hepatic Phenotypes. *Diabetes*, 50: pp 521-533.

Terapi Sederhana Menggunakan *Hitech*