

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Diabetes Melitus Tipe 2

##### 2.1.1 Definisi

Diabetes melitus (DM) adalah gangguan metabolisme yang secara genetik dan klinis termasuk heterogen dengan manifestasi berupa hilangnya toleransi karbohidrat, jika telah berkembang penuh secara klinis maka diabetes melitus ditandai dengan hiperglikemia puasa dan postprandial (Bennet, 2008 ; Sujaya, 2009). DM Tipe 2 merupakan penyakit hiperglikemi akibat resistensi sel terhadap insulin. Kadar insulin mungkin sedikit menurun atau berada dalam rentang normal. Karena insulin tetap dihasilkan oleh sel-sel beta pankreas, maka DM tipe 2 dianggap sebagai non insulin dependent diabetes melitus (Slamet, 2008 ; Wilds *et al*, 2000). DM Tipe 2 adalah penyakit gangguan metabolik yang ditandai oleh kenaikan gula darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan atau gangguan fungsi insulin (resistensi insulin) (Sugondo, 2006).

##### 2.1.2 Epidemiologi

International Diabetes Federation (IDF) dalam Rini, 2005 menyebutkan bahwa prevalensi DM di dunia adalah 1,9% dan telah menjadikan DM sebagai penyebab kematian urutan ke 7 di dunia, sedangkan tahun 2012 angka kejadian DM didunia adalah sebanyak 371 juta jiwa dimana proporsi kejadian DM tipe 2 adalah 95% dari populasi dunia yang menderita DM (Teixeria, 2011). Insiden kejadian DM tipe 2 lebih banyak terjadi di negara berkembang. Hal ini

disebabkan karena perubahan gaya hidup seperti “Western Style Diet” (Wild *et al*, 2006).

### 2.1.3 Faktor Resiko

Faktor resiko penyakit tidak menular dibedakan menjadi dua. Yang pertama adalah faktor resiko yang tidak dapat diubah misalnya umur, jenis kelamin, dan faktor genetik. Yang kedua adalah faktor resiko yang dapat diubah misalnya pola hidup dan status kesehatan (Bustan, 2000). Berdasarkan penelitian – penelitian yang telah dilakukan sebelumnya menyatakan bahwa sosiodemografi, faktor perilaku gaya hidup serta keadaan klinis atau mental berpengaruh terhadap kejadian Diabetes Melitus (Rini, 2005).

Faktor resiko DM Tipe 2 dikategorikan menjadi sosiodemografi, riwayat kesehatan, pola hidup, dan kondisi klinis serta mental. Faktor sosiodemografi terdiri dari umur, jenis kelamin, pendidikan, dan pekerjaan. Untuk faktor riwayat kesehatan terdiri dari riwayat DM keluarga dan berat lahir. Selain itu, faktor-faktor pola hidup terdiri dari aktivitas fisik, konsumsi sayur dan buah, terpapar asap rokok, dan konsumsi alkohol mempengaruhi terjadinya DM Tipe 2 (Rini, 2005).

### 2.1.4 Klasifikasi Etiologis DM

#### a. Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes Melitus tipe 1, sekitar 10% orang mengidap diabetes memiliki resiko terkena DM Tipe 1 atau diabetes yang bergantung pada insulin. Tubuh mereka tidak memproduksi insulin dan karenanya suntikan insulin secara

teratur dibutuhkan untuk memelihara gula darah yang normal (ADA, 2000).

Destruksi sel  $\beta$ , umumnya mengarah pada defisiensi insulin absolut.

- Autoimun
- Idiopatik

b. Diabetes Melitus Tipe 2

DM tipe 2, sekitar 85% orang yang mengidap DM Tipe 2 atau diabetes yang tidak bergantung pada insulin. Tubuh mereka memproduksi sejumlah insulin, tetapi itu tidak mencukupi (ADA, 2000). Penyebabnya bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relative sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.

d. Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes Melitus Gestasional adalah keadaan diabetes atau intoleransi glukosa yang timbul selama masa kehamilan, dan biasanya berlangsung hanya sementara (PERKENI, 2011).

c. Diabetes Melitus Tipe Lain (PERKENI, 2011).

- Malnutrisi
- Defek genetik fungsi sel beta
- Defek genetik kerja insulin
- Penyakit eksokrin pankreas
- Endokrinopati
- Karena obat atau zat kimia
- Infeksi

### 2.1.5 Patofisiologi

Dalam patofisiologi DM tipe 2 terdapat beberapa keadaan yang berperan yaitu resistensi insulin dan disfungsi sel  $\beta$  pankreas. DM tipe 2 bukan disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, namun karena sel sel sasaran insulin gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal. Keadaan ini lazim disebut sebagai “resistensi insulin” (Bennet, 2008 ; Teixeira, 2011). Resistensi insulin banyak terjadi akibat dari genetik, obesitas dan kurangnya aktivitas fisik serta penuaan. Pada penderita DM tipe 2 dapat juga terjadi produksi glukosa hepatic yang berlebihan namun tidak terjadi kerusakan sel-sel  $\beta$  langerhans secara autoimun seperti DM tipe 1. Defisiensi fungsi insulin pada penderita diabetes melitus tipe 2 hanya bersifat relatif dan tidak absolut (Botham, 2006).

Pada awal perkembangan diabetes melitus tipe 2, sel  $\beta$  menunjukkan gangguan pada sekresi insulin fase pertama, artinya sekresi insulin gagal mengkompensasi resistensi insulin. Apabila tidak ditangani dengan baik, pada perkembangan selanjutnya akan terjadi kerusakan sel-sel  $\beta$  pankreas. Kerusakan sel-sel  $\beta$  pankreas akan terjadi secara progresif seringkali akan menyebabkan defisiensi insulin, sehingga akhirnya penderita memerlukan insulin eksogen. Pada penderita DM tipe 2 memang umumnya ditemukan kedua faktor tersebut, yaitu resistensi insulin dan defisiensi insulin (Johansen *et al*, 2005).

### 2.1.6 Gejala Klinis

Gejala DM dapat digolongkan menjadi gejala akut dan kronik (PERKENI, 2011)

a. Gejala akut Diabetes Melitus

Gejala penyakit DM dari satu penderita ke penderita lain bervariasi bahkan, mungkin tidak menunjukkan gejala apapun sampai saat tertentu.

1. Pada permulaan gejala, yaitu:

- Banyak makan (polifagi)
- Banyak minum (polidpsi)
- Banyak kencing (poliuri)

2. Bila keadaan tersebut tidak segera diobati, akan timbul gejala:

- Gejala klasik DM
- Nafsu makan mulai berkurang/berat badan turun dengan cepat (turun 5-10kg dalam waktu 2-4 minggu)
- Mudah lelah

Bila tidak lekas diobati, akan timbul rasa mual, bahkan penderita akan jatuh koma, yang disebut koma diabetik.

b. Gejala kronik Dabetes Melitus

- Kesemutan
- Kulit terasa panas, atau seperti tertusuk-tusuk jarum
- Rasa tebal di kulit
- Kram
- Kelelahan
- Mudah mengantuk
- Mata kabur, biasanya sering ganti kaca mata
- Gatal di sekitar kemaluan terutama wanita (pruritus vulvae)

- Gigi mudah goyang dan mudah lepas, serta kemampuan seksual menurun bahkan impotensi (PERKENI, 2011).

### 2.1.7 Diagnosis

Diabetes Melitus dapat ditegakkan pemeriksaan glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa enzimatik dengan bahan darah plasma vena. Penggunaan darah utuh (wholeblood), vena ataupun angka kriteria diagnostik yang berbeda sesuai pembakuan oleh WHO. Sedangkan untuk tujuan pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glukometer. Kadar glukosa darah sewaktu dan puasa sebagai acuan diagnosis DM. Pemeriksaan HbA1c ( $\geq 6,5\%$ ) oleh ADA, 2011 sudah dimasukkan menjadi salah satu kriteria diagnostik DM, jika dilakukan pada sarana laboratorium yang telah terstandarisasi dengan baik (PERKENI, 2011).

**Tabel 2.1. Kadar Glukosa Darah Puasa dan Sewaktu (PERKENI, 2011).**

		Bukan DM	Belum pasti DM	DM
<b>Kadar glukosa darah sewaktu (mg/dL)</b>	Plasma vena	<100	100-199	$\geq 200$
	Darah kapiler	<90	90-199	$\geq 200$
<b>Kadar glukosa darah puasa (mg/dL)</b>	Plasma vena	<100	100-125	$\geq 126$
	Darah kapiler	<90	90-99	$\geq 100$

### 2.1.8 Tatalaksana Diabetes Melitus

Karena banyaknya komplikasi kronik yang dapat terjadi pada DM tipe 2, dan sebagian besar mengenai organ vital yang dapat fatal, maka tatalaksana DM tipe 2 memerlukan terapi agresif untuk mencapai kendali glikemik dan kendali faktor risiko kardiovaskular. Dalam Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan DM tipe 2 di Indonesia 2011, penatalaksanaan dan pengelolaan DM dititik beratkan pada 4 pilar penatalaksanaan DM, yaitu: edukasi, terapi gizi medis, latihan jasmani dan intervensi farmakologis (PERKENI, 2011).

#### a. Edukasi

Tim kesehatan mendampingi pasien dalam perubahan perilaku sehat yang memerlukan partisipasi aktif dari pasien dan keluarga pasien. Upaya edukasi dilakukan secara komprehensif dan berupaya meningkatkan motivasi pasien untuk memiliki perilaku sehat. Tujuan dari edukasi diabetes adalah mendukung usaha pasien penyandang diabetes untuk mengerti perjalanan alami penyakitnya dan pengelolaannya, mengenali masalah kesehatan/ komplikasi yang mungkin timbul secara dini atau saat masih reversible, ketaatan perilaku pemantauan dan pengelolaan penyakit secara mandiri, dan perubahan perilaku/kebiasaan kesehatan yang diperlukan (Piette, 2003). Edukasi pada penyandang diabetes meliputi pemantauan glukosa mandiri, perawatan kaki, ketaatan penggunaan obat-obatan, berhenti merokok, meningkatkan aktifitas fisik, dan mengurangi asupan kalori dan diet tinggi lemak (Piette, 2003).

b. Terapi Gizi Medis

Prinsip pengaturan makan pada penyandang diabetes yaitu makanan yang seimbang, sesuai dengan kebutuhan kalori masing-masing individu, dengan memperhatikan keteraturan jadwal makan, jenis dan jumlah makanan. Komposisi makanan yang dianjurkan terdiri dari karbohidrat 45%-65%, lemak 20%-25%, protein 10%-20%, Natrium kurang dari 3g, dan diet cukup serat sekitar 25g/hari (PERKENI, 2011).

c. Latihan Jasmani

Latihan jasmani secara teratur 3-4 kali seminggu, masing-masing selama kurang lebih 30 menit. Latihan jasmani dianjurkan yang bersifat aerobik seperti berjalan santai, jogging, bersepeda dan berenang. Latihan jasmani selain untuk menjaga kebugaran juga dapat menurunkan berat badan dan meningkatkan sensitifitas insulin (PERKENI, 2011).

d. Intervensi Farmakologis

Terapi farmakologis diberikan bersama dengan peningkatan pengetahuan pasien, pengaturan makan dan latihan jasmani. Terapi farmakologis terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan (PERKENI, 2011). Obat yang saat ini ada antara lain:

**1. OBAT HIPOGLIKEMIK ORAL (OHO)**

**Pemicu sekresi insulin:**

a. Sulfonilurea

- Efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pancreas
- Pilihan utama untuk pasien berat badan normal atau kurang
- Sulfonilurea kerja panjang tidak dianjurkan pada orang tua, gangguan faal hati dan ginjal serta malnutrisi (PERKENI, 2011).



**b. Glinid**

- Terdiri dari repaglinid dan nateglinid
- Cara kerja sama dengan sulfonilurea, namun lebih ditekankan pada sekresi insulin fase pertama.
- Obat ini baik untuk mengatasi hiperglikemia postprandial (PERKENI, 2011).

**Peningkat sensitivitas insulin****a. Biguanid (Sugondo, 2006)**

- Golongan biguanid yang paling banyak digunakan adalah Metformin.
- Metformin menurunkan glukosa darah melalui pengaruhnya terhadap kerja insulin pada tingkat seluler, distal reseptor insulin, dan menurunkan produksi glukosa hati.
- Metformin merupakan pilihan utama untuk penderita diabetes gemuk, disertai dislipidemia, dan disertai resistensi insulin.

**b. Tiazolidindion (Sugondo, 2006)**

- Menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa sehingga meningkatkan ambilan glukosa perifer.
- Tiazolidindion dikontraindikasikan pada gagal jantung karena meningkatkan retensi cairan.

**Penghambat glukoneogenesis:****Biguanid (Metformin) (Sugondo, 2006)**

- Selain menurunkan resistensi insulin, Metformin juga mengurangi produksi glukosa hati.

- Metformin dikontraindikasikan pada gangguan fungsi ginjal dengan kreatinin serum  $> 1,5$  mg/ dL, gangguan fungsi hati, serta pasien dengan kecenderungan hipoksemia seperti pada sepsis
- Metformin tidak mempunyai efek samping hipoglikemia seperti golongan sulfonilurea.
- Metformin mempunyai efek samping pada saluran cerna (mual) namun bisa diatasi dengan pemberian sesudah makan.

#### **Penghambat glukosidase alfa :**

##### **Acarbose**

- Bekerja dengan mengurangi absorpsi glukosa di usus halus.
- Acarbose juga tidak mempunyai efek samping hipoglikemia seperti golongan sulfonilurea.
- Acarbose mempunyai efek samping pada saluran cerna yaitu kembung dan flatulens.
- Penghambat dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) merupakan suatu hormone peptide yang dihasilkan oleh sel L di mukosa usus. Peptida ini disekresi bila ada makanan yang masuk. GLP-1 merupakan perangsang kuat bagi insulin dan penghambat glukagon. Namun GLP-1 secara cepat diubah menjadi metabolit yang tidak aktif oleh enzim DPP-4. Penghambat DPP-4 dapat meningkatkan pelepasan insulin dan menghambat pelepasan glukagon (PERKENI, 2011).

### 2.1.9 Komplikasi

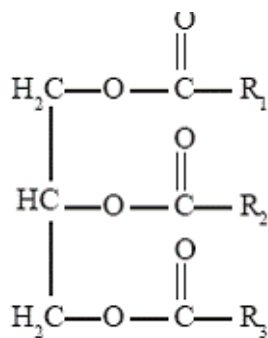
Berbagai komplikasi dapat diakibatkan oleh rendahnya kontrol diabetes. Komplikasi tersebut terbagi menjadi komplikasi akut dan kronis. Komplikasi akut antara lain berupa hipoglikemia, dan Ketoasidosis diabetes (KDA) (Unger, 2010). Sedangkan komplikasi kronis antara lain berupa vaskular sistemik (percepatan aterosklerosis), penyakit jantung, penyakit mikrovaskular pada mata sebagai penyebab kebutaan dan degenerasi retina (retinopati diabetik), katarak, kerusakan ginjal sebagai penyebab gagal ginjal serta kerusakan saraf tepi (neuropati diabetik), nefropati, stroke, dan rentan terhadap infeksi (Waspardji, 2006).

### 2.2 Triglisierida

Triglisierida merupakan lemak utama di dalam tubuh, disintesis di hepar yang terdiri dari satu molekul gliserol dan tiga asam lemak yang berasal dari makanan atau dari kelebihan kalori akibat makan berlebihan. Hampir seluruh triglisierida terutama yang bersifat jenuh dapat diserap oleh tubuh. Sehingga mengkonsumsi makanan yang mengandung lemak jenuh tinggi memberikan kontribusi besar dalam meningkatkan kadar triglisierida dalam darah, dimana akan terjadi peningkatan kilomikron dalam plasma. Pada kondisi normal lemak yang berasal dari makanan akan mengalami proses pencernaan di dalam usus menjadi asam lemak bebas, triglisierida, fosfolipid dan kolesterol yang diserap ke dalam bentuk kilomikron (Sari, 2012). Hipertriglisieridemia adalah suatu keadaan dimana kadar triglisierida melebihi batas normal. Kadar triglisierida normal yaitu antara 26-145 mg/dL. Kadar triglisierida dalam darah dipengaruhi oleh kadar lemak yang dicerna dalam makanan (Sudrajat, 2008). Rimadianti dalam Sudrajat

(2008) mengungkapkan bahwa naik turunnya kadar trigliserida darah dipengaruhi oleh jumlah lemak yang dikonsumsi. Trigliserida adalah lemak-lemak darah yang cenderung naik apabila sering mengkonsumsi alkohol, merokok, peningkatan berat badan, diet dengan kaya gula dan lemak serta gaya hidup yang senang untuk duduk saja. Terbukti bahwa orang-orang yang mempunyai trigliserida tinggi juga cenderung memiliki resiko lebih besar terjadinya peningkatan tekanan darah, dan penyakit diabetes (Ascalbiass. 2010).

Rumus kimia trigliserida adalah  $\text{CH}_2\text{COOR}-\text{CHCOOR}'-\text{CH}_2-\text{COOR}''$ , dimana R, R' dan R'' masing-masing adalah sebuah rantai alkil yang panjang. Ketiga asam lemak  $\text{RCOOH}$ ,  $\text{R}'\text{COOH}$  dan  $\text{R}''\text{COOH}$  bisa jadi semuanya sama, semuanya berbeda ataupun hanya dua diantaranya yang sama. Panjang rantai asam lemak pada trigliserida yang terdapat secara alami dapat bervariasi, namun panjang yang paling umum adalah 16, 18, atau 20 atom karbon. Biosintesis trigliserida secara singkat terlebih dahulu diawali dengan asam lemak diaktifkan menjadi asil-KoA oleh enzim asil-KoA sintase, memerlukan ATP dan KoA. Dua molekul asil-KoA dengan gliserol 3-fosfat yang dikatalisis enzim gliserol 3 fosfat asiltransferase kemudian enzim 1-asilgliserol-3-fosfatasiltransferase akan membentuk trigliserida (Murray, 2012).

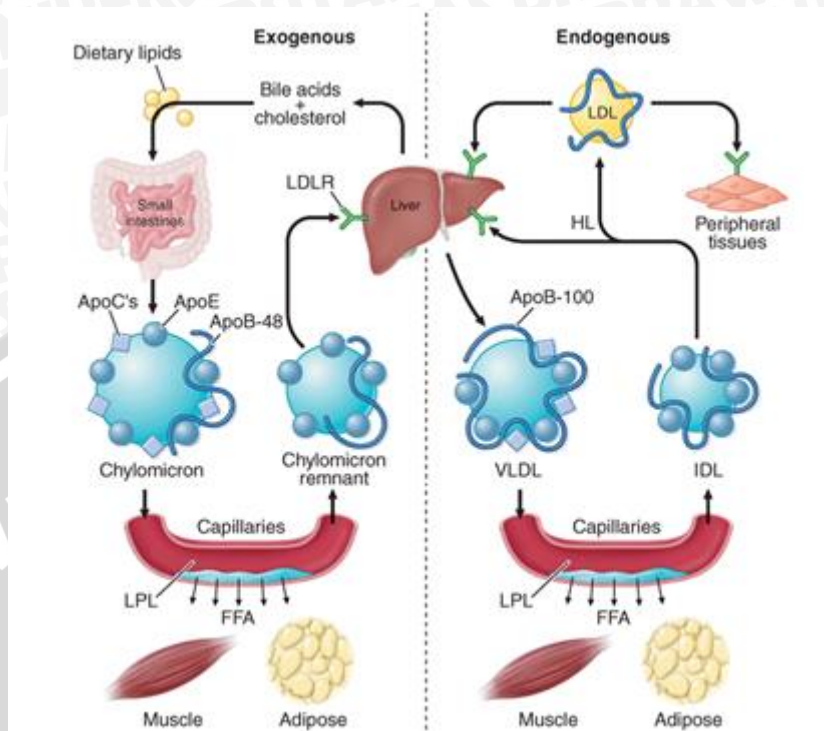


**Gambar 2.1.** Gambar Struktur Trigliserida (Murray,2012)

### 2.2.1 Metabolisme Trigliserida di Dalam Tubuh

Sebagian besar lemak dalam makanan berada dalam bentuk trigliserida, yaitu lemak netral yang terdiri dari satu molekul gliserol dengan tiga asam lemak melekat padanya (tri artinya “tiga”). Selama pencernaan, dua dari tiga molekul asam lemak tersebut terpisah, meninggalkan satu monogliserida, satu molekul gliserol dengan satu molekul asam lemak melekat padanya (mono artinya “satu”). Karena itu, produk akhir pencernaan lemak adalah monogliserida dan asam lemak bebas, yaitu satuan lemak yang dapat diserap (Murray, 2012).

Makanan yang dikonsumsi akan masuk ke dalam tubuh untuk diolah dalam sistem pencernaan. Dalam proses tersebut, makanan yang mengandung lemak dan kolesterol akan diurai secara alami menjadi trigliserida, kolesterol, asam lemak bebas, dan fosfolipid. Senyawa-senyawa di atas akan didistribusikan ke seluruh tubuh melalui sistem peredaran darah untuk memenuhi kebutuhan tubuh. Karena sifatnya yang sukar larut dalam cairan seperti darah, kolesterol bekerja sama dengan protein membentuk partikel yang bernama lipoprotein. Dalam bentuk inilah kolesterol dan lemak yang ada disalurkan ke seluruh tubuh. Pendistribusian lemak dan kolesterol dalam darah dilakukan melalui 2 jalur yakni jalur eksogen dan jalur endogen (Murray, 2012).



**Gambar 2.2.** Gambar Jalur Metabolisme Triglicerida dalam Tubuh (Murray, 2012).

**a. Jalur Eksogen**

Setelah makanan tersebut diurai oleh tubuh, uraian yang dihasilkan berupa trigliserida dan kolesterol dikemas lagi dalam usus dalam bentuk partikel besar lipoprotein, yang disebut Kilomikron. Kilomikron ini akan membawanya ke dalam aliran darah. Kemudian trigliserida dalam kilomikron tadi akan mengalami penguraian lebih lanjut oleh enzim lipoprotein lipase, sehingga terbentuk asam lemak bebas dan kilomikron remnan. Asam lemak bebas yang dihasilkan akan menembus jaringan lemak di bawah kulit dan sel otot untuk diubah menjadi trigliserida kembali sebagai cadangan energi. Sedangkan kilomikron remnan akan dimetabolisme dalam hati



sehingga menghasilkan kolesterol bebas. Sebagian kolesterol yang mencapai organ hati akan diubah menjadi asam empedu, yang akan dikeluarkan ke dalam usus, berfungsi seperti pembersih dan membantu proses penyerapan lemak dari makanan. Sebagian lagi dari kolesterol yang dikeluarkan melalui saluran empedu tanpa dimetabolisme lagi kemudian menjadi asam empedu yang oleh organ hati akan didistribusikan ke jaringan tubuh lainnya melalui jalur endogen (Murray, 2012).

#### **b. Jalur Endogen**

Makanan yang masuk ke dalam tubuh dengan kandungan karbohidrat yang banyak akan diolah oleh hati menjadi asam lemak yang akhirnya akan terbentuk trigliserida. Trigliserida tersebut akan ditransportasikan di dalam tubuh dalam bentuk lipoprotein yang bernama Very Low Density Lipoprotein (VLDL). VLDL ini akan dimetabolisme kembali oleh tubuh menjadi Intermedia Density Lipoprotein (IDL) yang akan diproses kembali oleh tubuh menjadi Low Density Lipoprotein (LDL) yang kaya akan kolesterol. LDL tersebut akan mendistribusikan kolesterol yang dimilikinya ke seluruh jaringan tubuh melalui sistem peredaran darah untuk digunakan tubuh dan sebagian lagi akan dilepaskan di dalam darah. Kolesterol yang dilepaskan tersebut kemudian akan berikatan dengan High Density Lipoprotein (HDL) yang akan membawa kelebihan kolesterol tersebut dalam darah menuju hati untuk diproses kembali (Murray, 2012).

Trigliserida adalah salah satu bentuk lemak yang diserap oleh usus setelah mengalami hidrolisis. Trigliserida kemudian masuk ke

dalam plasma dalam 2 bentuk yaitu sebagai kilomikron berasal dari penyerapan usus setelah makan lemak, dan sebagai VLDL yang dibentuk oleh hati dengan bantuan insulin. Triglisierid ini di dalam jaringan diluar hati (pembuluh darah, otot, jaringan lemak), dihidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase. Sisa hidrolisis kemudian oleh hati dimetabolisasikan menjadi LDL. Kolesterol yang terdapat pada LDL ini kemudian ditangkap oleh suatu reseptor khusus di jaringan perifer itu, sehingga LDL sering disebut sebagai kolesterol jahat. Kelebihan kolesterol dalam jaringan perifer akan diangkut oleh HDL ke hati untuk kemudian dikeluarkan melalui saluran empedu sebagai lemak empedu sehingga sering disebut sebagai kolesterol baik (Murray, 2012).

### 2.2.2 Pengaruh DM pada Triglisierida

Pada penderita DM tipe 2 ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah (hiperglikemia) yang diakibatkan kurangnya insulin yang diproduksi oleh sel  $\beta$  pankreas dan menyebabkan terjadinya resistensi insulin. Dalam keadaan resistensi insulin, *hormone sensitive lipase* (HSL) di jaringan adiposa menjadi aktif dan terjadi lipolisis triglisierida (TG) di jaringan adiposa meningkat pula. Normalnya insulin menghambat terjadinya lipolisis dengan menghambat aktivitas HSL di jaringan adiposa dan menghambat katabolisme triglisierida dalam darah oleh LPL tidak terjadi secara efisien dalam keadaan resistensi insulin. Dalam keadaan ini, jumlah asam lemak bebas akan meningkat di hepar sehingga terjadi peningkatan aktivitas sintesis triglisierida. Selain itu, kadar triglisierida darah juga



dipengaruhi oleh aktivitas enzim *Lipoprotein Lipase* (LPL) yang berfungsi untuk menghidrolisis trigliserida menjadi asam lemak dan gliserol. Menurunnya aktivitas LPL ini akan dapat meningkatkan kadar trigliserida darah (Murray *et al*, 2003).

Kandungan senyawa dalam buah tomat di antaranya solanin (0,007 %), saponin dan bioflavonoid (termasuk likopen,  $\alpha$  dan  $\beta$ -karoten), vitamin A, C, dan E dapat mengurangi terjadinya kerusakan sel  $\beta$  pankreas yang diakibatkan adanya *Reactive Oxygen Species* (ROS), menurunkan  $H_2O_2$ , sehingga meningkatkan konsentrasi insulin (Kumalaningsih dan Sri, 2006 ; Evans *et al*, 2002).

Stres oksidatif terjadi pada keadaan hiperglikemia pada penderita DM dapat disebabkan adanya autooksidasi glukosa dan aktivitas mitokondria.

#### 1. Autooksidasi Glukosa

Pada dasarnya ikatan glukosa dengan  $O_2$  akan menghasilkan ROS dalam batas normal dan masih terkompensasi dengan adanya antioksidan didalam tubuh. Namun dalam keadaan hiperglikemia yang terjadi pada penderita DM, ikatan glukosa dengan  $O_2$  meningkat sehingga antioksidan dalam tubuh tidak mampu mengkompensasi sehingga ROS dalam tubuh meningkat (Kariadi, 2001).

#### 2. Aktivitas Mitokondria

Pada keadaan normal aktivitas metabolisme mitokondria akan menghasilkan ROS yang masih dapat dikompensasi oleh mekanisme pertahanan tubuh, namun pada keadaan hiperglikemia terjadi kerusakan DNA yang diakibatkan oleh penurunan aktivitas enzim

glisosilase (memperbaiki DNA mitokondria) sehingga terjadi peningkatan ROS (Johansen *et al*, 2005).

### 2.3 Tomat

Tomat (*Solanum lycopersicum*) merupakan salah satu tanaman yang sangat dikenal oleh masyarakat Indonesia. Selain itu buah tomat dapat dengan mudah didapatkan dan harganya murah, namun pemanfaatannya hanya sebatas sebagai lalap dan bahan tambahan dalam masakan. Kandungan senyawa dalam buah tomat di antaranya solanin (0,007 %), saponin dan bioflavonoid (termasuk likopen,  $\alpha$  dan  $\beta$ -karoten) yang berfungsi sebagai antipiretik, antiinflamasi, anti alergi, anti trombosis, serta sebagai vasodilator. Selain itu, flavonoid juga merupakan antioksidan yang memberikan perlindungan terhadap agen oksidatif dan radikal bebas. Vitamin A, C dan E yang berfungsi sebagai antioksidan dan membantu mencegah terjadinya komplikasi akibat DM tipe 2 (Canene-Adam, 2005). Pada penderita DM disertai dengan obesitas terjadi peningkatan Retinol Binding Protein (RBP) yang menyebabkan terjadinya resistensi insulin. Sehingga diharapkan vitamin A mampu meningkatkan sensitivitas insulin pada penderita DM (Yang *et al*, 2005).

Likopen merupakan salah satu kandungan kimia paling banyak dalam tomat, dalam 100 gram tomat rata-rata mengandung likopen sebanyak 3-5 mg (Giovannucci, 1999 dalam Eduardo, *et al*, 2013). Likopen dapat mencegah terjadinya peroksidasi lipid dan mencegah terjadinya kerusakan sel  $\beta$  pankreas. Likopen sebagai antioksidan mempunyai kemampuan untuk melawan kerusakan sel-sel tubuh akibat radikal bebas di dalam aliran darah dengan mengurangi efek toksik dari spesies oksigen reaktif (ROS) (Muhsin *et al*, 2012). Pemberian

kombinasi antioksidan vitamin E dan C dosis 1g/kg dan 10 g/kg diet secara jangka panjang dapat menghambat tahap awal perkembangan retinopati diabetik. Selain itu, kandungan senyawa kuersetin yang terkandung dalam buah tomat dipercaya mampu meningkatkan aktivitas sekresi sel  $\beta$  pankreas (Mahmoud *et al*, 2013).

Dalam buah tomat terkandung gizi – gizi yang penting bagi tubuh seperti karbohidrat, protein, dan beberapa antioksidan seperti likopen (Musaddad, 2003, Wiryanta, 2002). Pada penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa kandungan likopen, polifenol, dan antioksidan pada kulit buah tomat lebih tinggi jika dibandingkan dengan daging dan biji buah tomat (Rahul *et al*, 2013 ; Eduardo *et al*, 2013). Pada kulit tomat mengandung likopen 417.97  $\mu\text{g/g}$ , sedangkan pada daging buah tomat mengandung 47.6  $\mu\text{g/g}$  (Rahul *et al*, 2013). Selain itu, pada kulit buah tomat mengandung polifenol  $36.9 \pm 0.8$  mg GAE/100g, sedangkan pada buahnya mengandung  $33.3 \pm 0.5$  mg GAE/100g, dan pada biji buah tomat mengandung  $17.6 \pm 0.9$  mg GAE/100g. Kandungan antioksidan pada kulit buah tomat sebanyak  $97.4 \pm 0.2\%$ , daging buah tomat  $94.5 \pm 0.3\%$ , dan bijinya  $79.2 \pm 0.2\%$  (Eduardo *et al*, 2012).

Bentuk, warna, rasa, dan tekstur buah tomat sangat beragam. Ada yang bulat, bulat pipih, keriting, atau seperti bola lampu. Warna buah masak bervariasi dari kuning, oranye, sampai merah, tergantung dari jenis pigmen yang dominan. Rasanya pun bervariasi, dari masam hingga manis. Buahnya tersusun dalam tandan-tandan. Keseluruhan buahnya berdaging dan banyak mengandung air. Secara taksonomi, tanaman tomat digolongkan sebagai berikut (Musaddad, 2003, Wiryanta, 2002).

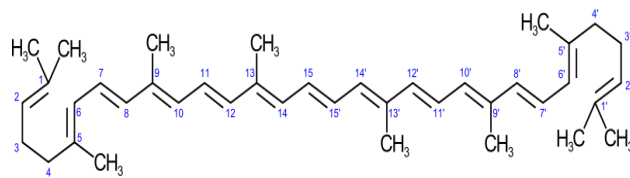


**Gambar 2.3.** Gambar Buah Tomat (Musaddad, 2003).

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Subkingdom	: <i>Trachebionta</i>
Divisio	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Subkelas	: <i>Asteridae</i>
Ordo	: <i>Solanales</i>
Famili	: <i>Solanaceae</i>
Genus	: <i>Solanum</i>
Species	: <i>Solanum Lycopersicum</i>

Kulit tomat mengandung likopen. Likopen merupakan pigmen alami yang disintesis oleh tanaman dan mikroorganisme, merupakan senyawa karotenoid, bentuk isomer asiklik dari  $\beta$ -karoten dan tidak memiliki aktivitas sebagai vitamin A (Muhsin, 2012). Likopen mempunyai rumus molekul  $C_{40}H_{56}$  dengan berat molekul 536,85 Da dan titik cair  $172^{\circ}C - 175^{\circ}C$ . Struktur kimia likopen merupakan rantai tak jenuh dengan rantai lurus hidrokarbon terdiri dari tiga belas ikatan rangkap, dua belas diantaranya ikatan rangkap terkonjugasi, sementara

dua ikatan rangkap sisanya tidak terkonjugasi (Agarwal dan Rao, 2000). Penelitian Agarwal dan Rao (2000) membuktikan bahwa dengan mengonsumsi olahan-olahan tomat yang mengandung minimal 40 mg likopen setiap hari adalah cukup untuk menurunkan oksidasi LDL. Selain aktivitas antioksidan, likopen juga mempunyai aktivitas nonoksidatif. Likopen menghambat kerja enzim HMG-CoA reductase yang berperan dalam sintesis kolesterol di hati sehingga berefek hipokolesterolemik, mengaktifkan reseptor LDL, serta dapat meningkatkan degradasi LDL.



**Gambar 2.4.** Gambar Struktur Likopen (Agarwal dan Rao, 2000).

#### 2.4 Tikus *Rattus norvegicus* Model DM Tipe 2

Spurr *et al* (2007) menjelaskan bahwa *Rattus norvegicus* merupakan tikus pertama yang digunakan dalam penelitian di laboratorium. Tikus jenis ini sering digunakan untuk keperluan laboratorium dan model penelitian. Tikus ini dapat digunakan karena dapat berkembang dengan cepat, mempunyai potensi reproduksi yang tinggi, dan dapat beradaptasi dengan baik.



**Gambar 2.4.** Gambar Tikus *Rattus norvegicus* (Szkudelski, 2001).

Klasifikasi tikus putih adalah sebagai berikut:

Kingdom	: <i>Animalia</i>
Filum	: <i>Chordata</i>
Kelas	: <i>Mammalia</i>
Ordo	: <i>Rodentia</i>
Subordo	: <i>Odontoceti</i>
Familia	: <i>Muridae</i>
Genus	: <i>Rattus</i>
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>

## 2.5 Streptozotocin (STZ)

STZ adalah suatu komponen derivat nitrourea yang berasal dari *Streptomyces achromogens*, yang juga digunakan sebagai antibiotik dan pengobatan pada penderita kanker. Streptozotocin (STZ) bekerja dengan cara masuk ke dalam sel beta pankreas melalui kanal transporter glukosa 2 (GLUT 2) yang terdapat pada membrane plasma pankreas. Hal ini menyebabkan terjadinya hipoinsulinemia dan hiperglikemia pada hewan coba (Szkudelski, 2001). Banyak penelitian menyatakan bahwa pemberian pakan tinggi lemak dapat memicu terjadinya resistensi insulin namun tidak sampai tahap terjadinya hiperglikemia atau DM. Pemberian pakan tinggi lemak merupakan salah satu tindakan yang disarankan untuk memicu terjadinya resistensi insulin pada DM tipe 2.

Pada waktu yang bersamaan, streptozotocin (STZ) banyak digunakan untuk memicu terjadinya kondisi *insulin-dependent* dan *noninsulin-dependent* dengan cara menginduksi kerusakan sel  $\beta$  pankreas melalui proses alkilasi DNA.

Meskipun pemberian dosis tinggi STZ menyebabkan kerusakan parah pada proses sekresi insulin yang terdapat pada DM Tipe 1, pemberian dosis rendah STZ telah diketahui dapat memicu terjadinya kerusakan yang ringan pada proses sekresi insulin yang mirip dengan fase *late* DM tipe 2 pada manusia. Sehingga banyak peneliti yang melakukan percobaan dengan memberi pakan tinggi lemak yang dikombinasikan dengan pemberian dosis rendah STZ pada tikus dapat menyebabkan timbulnya gejala (akibat terjadinya resistansi insulin karena kerusakan sel  $\beta$  pankreas) DM tipe 2 seperti pada manusia. Oleh sebab itu, pemberian kombinasi suntikan STZ dosis rendah dan pakan tinggi lemak diharapkan mampu membuat tikus percobaan dalam kondisi yang menyerupai DM tipe 2 (Zhang et al, 2008).

## 2.6 Pakan Tinggi Lemak

Komposisi diet tinggi lemak mengandung karbohidrat, protein (tepung terigu), lemak (kolesterol, minyak babi), air dan asam cholate. Asam cholate merupakan *ionic detergent* yang digunakan untuk persiapan liposome dan isolasi lipid. Asam cholate ini larut dalam air, digunakan untuk lisis sel oleh *bile-acid* (Zhang et al, 2008). Pemberian HFD sebelum injeksi STZ bertujuan untuk membuat kondisi tikus menjadi obesitas, hiperinsulinemia, dan resistensi insulin (Srinivasan et al, 2005). Selain itu, pemberian HFD akan menyebabkan resistensi insulin namun tidak sampai pada tahap hiperglikemia yang terjadi pada DM (Zhang et al, 2008). Asupan lemak berlebih yang diberikan pada tikus akan menyebabkan peningkatan trigliserida yang menyebabkan peningkatan asam lemak dan aktivitas oksidasi. Kondisi tersebut menyebabkan kurangnya sensitivitas hormon insulin yang diperantarai oleh terjadinya penurunan *output* glukosa oleh hati serta

berkurangnya distribusi glukosa ke otot rangka. Sebagai kompensasi dari terjadinya proses tersebut akan terjadi hiperinsulinemia yang merupakan ciri-ciri dari resistensi insulin (Belfiore *et al*, 1998; Iwanishi *et al*, 1993 dalam Srinivasan *et al*, 2005).

## 2.7 Radikal Bebas

ROS merupakan molekul oksidan relatif tinggi, bersifat sangat tidak stabil sehingga cepat bereaksi dengan molekul lain. ROS terjadi baik secara endogen maupun eksogen, melalui aktifitas metabolik reguler, aktifitas gaya hidup dan diet (Trilling *et al*, 1996). Antioksidan merupakan agen protektif yang menonaktifkan spesies oksigen reaktif (ROS) sehingga secara signifikan dapat mencegah kerusakan oksidatif. Antioksidan secara alami berada dalam sel manusia (endogen), diantaranya adalah superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT), dan glutathion peroksidase (GPx). Glutathion peroksidase merupakan salah satu antioksidan endogen yang berperan dalam perlindungan terhadap peroksidasi lipid. Pada keadaan stres oksidatif kerja glutathion peroksidase akan meningkat (Stiphanuk, 2000).

## 2.8 Peroksidase Lipid

Peroksidasi lipid merupakan proses yang bersifat kompleks akibat reaksi asam lemak tak jenuh ganda penyusun fosfolipid membran sel dengan senyawa oksigen reaktif (ROS), membentuk hidroperoksida (Robles *et al*, 2001). ROS ialah senyawa turunan oksigen yang lebih reaktif dibandingkan oksigen pada kondisi dasar (ground state) (Halliwell, 2004). ROS tidak hanya terdiri atas molekul oksigen tanpa pasangan elektron seperti radikal hidroksil ( $\cdot\text{OH}$ ), radikal



superoksida ( $\cdot\text{O}_2^-$ ), dan nitrit oksida ( $\text{NO}\cdot$ ), tetapi juga molekul reaktif yang memiliki elektron berpasangan. Molekul oksigen yang memiliki elektron berpasangan tersebut diantaranya, hidrogen peroksida ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), asam hipoklorous ( $\text{HOCl}$ ), dan anion peroksinitrit ( $\text{ONOO}^-$ ) (Hubel *et al*, 1999).

### 2.8.1 Mekanisme Peroksidasi Lipid

Peroksidasi lipid yang diperantarai SOR mempunyai tiga komponen utama reaksi, yaitu reaksi inisiasi, propagasi, dan terminasi (Uotila *et al*, 1994) ; (Schafer *et al*, 2000):

$\text{LH} + \text{oksidan} \rightarrow \text{L}\cdot + \text{oksidan-H}$  (inisiasi)

$\text{L}\cdot + \text{O}_2 \rightarrow \text{LOO}\cdot$  (propagasi)

$\text{LOO}\cdot + \text{LH} \rightarrow \text{L}\cdot + \text{LOOH}$  (propagasi)

$\text{L}\cdot + \text{L}\cdot \rightarrow \text{produk non radikal}$  (terminasi)

$\text{L}\cdot + \text{LOO}\cdot \rightarrow \text{produk non radikal}$  (terminasi)

#### a. Inisiasi

Lipid dinyatakan sebagai LH dan biasanya berupa asam lemak tak jenuh ganda. Peroksidasi asam lemak tak jenuh merupakan reaksi rantai radikal bebas yang diinisiasi oleh abstraksi atom hidrogen pada gugus metilen rantai asam lemak (Diedrich *et al*, 2001). Besi merupakan katalis peroksidasi lipid yang bersifat merusak. Besi dapat memicu dan memperkuat peroksidasi lipid. Tahap inisiasi dapat dipicu oleh dua mekanisme yang bergantung pada besi. Kedua mekanisme tersebut terdiri atas mekanisme yang bergantung dan yang tidak bergantung radikal hidroksil. Pada mekanisme yang bergantung radikal hidroksil, peroksidasi lipid dipicu oleh radikal hidroksil yang dibentuk pada reaksi Fenton dengan besi sebagai reaktan. Pada mekanisme yang tidak

bergantung radikal hidroksil, peroksidasi lipid dipicu oleh kompleks besi-oksigen, berupa ion perferil dan ferril (Schafer *et al*, 2000).

b. **Propagasi**

Kecepatan reaksi propagasi ditentukan oleh energi disosiasi ikatan karbon-hidrogen rantai lipid. Ikatan karbonhidrogen yang paling lemah terletak pada posisi metilen bisallylik, dengan energi ikatan karbon-hidrogen sebesar 75 kkal/mol dibandingkan energi pada posisi alkil C-H sebesar 101 kkal/mol.<sup>12</sup> Apabila radikal karbon bereaksi dengan oksigen, akan terbentuk radikal peroksil. Radikal peroksil dapat mengasbtraksi atom hidrogen pada lipid yang lain. Apabila terjadi abstraksi atom hidrogen lipid lain oleh radikal peroksil, akan terbentuk lipid hidroperoksida. Lipid hidroperoksida adalah produk primer peroksidasi yang bersifat sitotoksik. Melalui pemanasan atau reaksi yang melibatkan logam, lipid hidroperoksida akan dipecah menjadi produk peroksidasi lipid sekunder, yakni radikal lipid alkoksil dan peroksi lipid. Radikal lipid alkoksil dan lipid peroksil juga dapat menginisiasi reaksi rantai lipid selanjutnya. Selain itu, radikal lipid alkoksil akan melangsungkan reaksi beta cleavage membentuk aldehid sitotoksik dan genotoksik (Diedrich *et al*, 2001). Aldehid pada produk tersebut terlibat pada sebagian besar patofisiologi terkait stres oksidatif pada sel maupun jaringan dan merupakan produk akhir peroksidasi lipid. Meskipun sebagai produk akhir, secara kimiawi aldehid tersebut tetap aktif dan mempunyai kereaktifan terhadap berbagai biomolekul, termasuk protein dan fosfolipid (Uchida *et al*, 1998).

c. **Terminasi**

Radikal karbon yang terbentuk pada reaksi inisiasi cenderung menjadi stabil melalui reaksi dengan radikal karbon maupun radikal lain yang terbentuk pada tahap propagas (Schafer *et al*, 2000). Reaksi peroksidasi lipid, selain dipicu oleh katalis besi, juga dapat dipicu dan menghasilkan berbagai SOR. Apabila proses tersebut tidak diredam oleh scavenger alamiah, kerusakan akan terjadi pada berbagai struktur penting asam lemak tak jenuh pada membran fosfolipid. Selain itu, kerusakan peroksidatif tersebut dapat dirambatkan oleh reaksi rantai berulang (Uslu *et al*, 2003).

