

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi Diabetes/ Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes merupakan penyakit kronis yang terjadi ketika pankreas tidak mampu memproduksi cukup insulin atau ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang dihasilkan (WHO, 2015).

Insulin merupakan suatu hormon yang dihasilkan oleh sel β -pankreas, hormon insulin berperan dalam pengaturan kadar glukosa darah. Kadar hormon insulin akan meningkat jika didapatkan kadar glukosa yang tinggi dalam darah, kondisi tersebut akan meningkatkan ambilan glukosa untuk digunakan atau disimpan pada jaringan tubuh seperti otot, jaringan *adipose*, dan hati oleh hormon insulin (Guyton dan Hall, 2007).

2.1.1.1 Klasifikasi Diabetes Melitus

Menurut etiologi penyakit Diabetes Melitus, PERKENI 2011 membagi dalam 4 tipe utama yaitu :

a) Diabetes Tipe 1

Terjadi kerusakan pada sel β -pankreas akibat proses autoimun ataupun idiopatik. Insulin tidak dapat di produksi (insulin dependen) dan membutuhkan pemberian insulin setiap harinya.

b) Diabetes Tipe 2

Merupakan suatu gangguan metabolik, dimana tubuh tidak dapat menggunakan insulin secara adekuat atau berkurangnya sensitivitas jaringan target terhadap efek metabolik insulin (resistensi insulin). Pada tahap awal,

orang dengan Diabetes Melitus tipe 2 akan mengatasi peningkatan kadar gula darah (hiperglikemia) dengan produksi insulin yang ekstra (hiperinsulinemia) namun sering waktu kondisi tersebut tidak terkompensasi atau tubuh tidak mampu untuk membuat insulin yang cukup sehingga kadar gula darah tidak dapat di kontrol (ADA, 2015).

c) Diabetes Melitus Gestasional

Terjadi peningkatan kadar gula darah (*hiperglikemia*) selama masa kehamilan, namun kadar gula darah tersebut masih dibawah orang yang sudah terdiagnosa diabetes. Wanita dengan Diabetes Melitus gestasional meningkatkan resiko komplikasi yang serius pada ibu dan anak. Serta berhubungan dengan perkembangan dari Diabetes Melitus tipe 2 di masa depan (WHO, 2015).

d) Diabetes Melitus Tipe lain

Penyebab diabetes tipe lain ini meliputi defek genetik fungsi sel β , defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, karena obat atau zat kimia, infeksi, sebab imunolgi yang jarang, sindrom genetik lain yang berkaitan dengan Diabetes Melitus (PERKENI, 2011).

2.1.2 Epidemiologi Penyakit Diabetes

Angka kejadian penyakit Diabetes Melitus semakin meningkat dari tahun ke tahun. 90% diantaranya merupakan Diabetes Melitus tipe 2 (WHO, 2015). IDF memperkirakan, angka kejadian penyakit diabetes di dunia semakin mengalami peningkatan, tercatat kasus penyakit diabetes pada tahun 2015 pada usia 20-79 tahun di dunia sejumlah 415 juta jiwa dengan persebaran terbanyak berasal dari wilayah Pasifik Barat sejumlah 153.2 juta jiwa dimana negara Indonesia termasuk didalamnya. IDF memperkirakan jumlah tersebut akan terus

mengalami peningkatan pada tahun 2040, yang angkanya mencapai 642 juta jiwa dan pada wilayah pasifik barat diperkirakan sejumlah 241.8 juta jiwa.

WHO juga mengatakan 90% dari penyandang diabetes merupakan Diabetes Melitus Tipe 2, menurut laporan epidemiologi, di beberapa negara kasus Diabetes Melitus tipe 2 pada anak-anak dan remaja menyumbang hampir setengah dari kasus baru, padahal sebelumnya angka kejadian Diabetes Melitus tipe 2 pada usia tersebut diperkirakan jarang. Pada tahun 2012 didapatkan angka kematian sejumlah 1,5 juta untuk kasus Diabetes di dunia menurut WHO.

Di Indonesia sendiri, Menurut Riskesdas tahun 2013, estimasi jumlah penduduk Indonesia diatas 15 tahun sebanyak 176.689.336 juta jiwa didapatkan angka kejadian penderita Diabetes Melitus pada umur diatas 15 tahun sebanyak 12.191.564 juta jiwa dengan proporsi 6,9%, baik yang terdiagnosis oleh dokter maupun yang belum terdiagnosis tetapi memiliki gejala Diabetes. Sehingga dari data epidemiologi tersebut didapatkan angka kejadian Diabetes yang belum terdiagnosis sebanyak 8.485.329 dari 12.191.564 penderita diabetes dengan proporsi 30,4% dan yang sudah terdiagnosis sebanyak 3.706.236 dari 12.191.564 dengan proporsi 30,4% dan dalam hal ini Jawa barat menyumbang angka yang cukup tinggi untuk angka kejadian Diabetes di Indonesia sejumlah 32.162.328 juta jiwa.

2.1.3 Etiologi Penyakit Diabetes Melitus Tipe 2

Etiologi Diabetes Melitus Tipe 2 disebabkan oleh kombinasi faktor genetik, kegagalan sekresi insulin, resistensi insulin, faktor lingkungan (obesitas, makan berlebih dan kurangnya olahraga) dan stres (Kaku, 2010).

a). Faktor Genetik

Riwayat keluarga dengan Diabetes Melitus tipe 2 merupakan salah satu faktor pendukung terjadinya Diabetes Melitus tipe 2. Hal ini dikarenakan adanya gen abnormal yang mengatur metabolisme glukosa seperti pada mekanisme stimulasi sel β -pankreas untuk mengeluarkan insulin ketika kadar glukosa darah meningkat serta mekanisme aksi insulin termasuk gen pada glukokinase, mitokondria dan reseptor insulin (Kaku, 2010).

b). Faktor Lingkungan

Umur, obesitas, kurangnya berolahraga, konsumsi alkohol, merokok merupakan suatu faktor resiko terjadinya diabetes. Kurangnya berolahraga disertai penurunan masa otot menginduksi resistensi insulin dan resiko tersebut semakin meningkat seiring bertambahnya usia. Pada pasien obesitas dengan Diabetes Melitus tipe 2 akan terjadi gangguan dalam penyimpanan lemak akibat resistensi insulin. Sebab hormon insulin membantu penyimpanan lemak maupun sintesis lemak dalam jaringan adipose (Soegondo, S dan Purnamasari, D, 2009).

2.1.4 Faktor Resiko Diabetes Melitus Tipe 2

Menurut *American Heart Association* (2015), Faktor Resiko Diabetes dibagi menjadi faktor resiko yang dapat dimodifikasi dan faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi.

2.1.4.1 Faktor resiko yang Tidak Dapat Dimodifikasi

a. Umur

Resiko penyakit diabetes akan semakin meningkat seiring dengan meningkatnya usia. Namun Diabetes Melitus tipe 2 juga dapat terjadi pada individu muda.

b. Ras atau etnik

Ras amerika Afrika, mexico amerika, America indian, *native hawains* dan beberapa ras asia amerika mempunyai resiko peningkatan diabetes dan penyakit jantung. Hal ini disebabkan oleh tingginya tekanan darah, obesitas dan angka diabetes pada populasi tersebut.

c. Jenis kelamin

Lelaki lebih sering dibandingkan wanita, namun ketika wanita mengalami menopause resiko akan pengembangan penyakit juga akan semakin mengalami peningkatan.

d. Riwayat keluarga

Riwayat keluarga dengan Diabetes Melitus tipe 2, relative terjadi pada keluarga tingkat pertama seperti orang tua atau saudara (Kumar *et al*, 2007).

2.1.4.2 Faktor Resiko yang Dapat Dimodifikasi

a. Obesitas

Obesitas dapat menyebabkan gangguan sindroma metabolik seperti hipertensi, *dyslipidemia*, insulin resisten (IR), kegagalan glukosa toleran (IGT) dan gangguan metabolik sindrom lainnya. Obesitas sangat erat kaitanya dengan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular dari Diabetes Melitus tipe 2 (Fazeli Farsani *et al*. 2015).

b. Hipertensi

Hipertensi akan semakin meningkatkan resiko terjadinya penyakit stroke, infark miokard, mata dan penyakit ginjal pada penderita diabetes. pengecekan tekanan darah harus selalu dilakukan secara rutin dan konfirmasi tekanan darah tinggi dilakukan pada hari terpisah. Target Sistol

<140 mmHg dan target diastol < 80 mmHg (*American Diabetes Association, 2015*).

c. Tingginya Glukosa Darah

American Diabetes Association (ADA) merekomendasikan tiga metode pengukuran, sebagai berikut:

Tabel 2.1 Kadar Glukosa darah Menurut ADA 2014

	A1c	Fasting plasma Glucose (FPG)	Oral Glucose Tolerance Test (OGTT)
Normal	< 5.7%	< 100 mg/dl	<140 mg/dl
Prediabetes	5.7% - 6.4%	100 mg/dl - 125 mg/dl	140 mg/dl - 199 mg/dl
Diabetes	≥6.5%	≥126 mg/dl	≥200 mg/dl

d. Metabolisme abnormal lipid

Pengaturan lipid profil dapat dilakukan dengan melakukan aktivitas fisik dan mengontrol berat badan. Pengaturan diet atau modifikasi gaya hidup sangat diperlukan seperti peningkatan konsumsi serat, mengurangi makanan yang banyak mengandung kolesterol, lemak trans dan lemak jenuh. Target profil lipid untuk penderita diabetes adalah LDL-C <100 mg/dl (2.60 mmol/l), HDL >50mg/dl, *triglyserida (TG)* <150 mg/dl (*ADA, 2015*).

e. Kurangnya Aktivitas

Aktivitas fisik memegang peranan penting dalam peningkatan sensitivitas insulin, menjaga profil lipid, menurunkan tekanan darah, menurunkan resiko penyakit kardiovaskular dan membantu menjaga berat badan.

2.1.5 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2

Penyakit Diabetes Melitus tipe 2 merupakan suatu kompleks multifaktorial. Faktor gaya hidup dan genetik merupakan salah satu faktor penyebab dari Diabetes Melitus tipe 2. Riwayat keluarga dekat dengan penyakit diabetes memberikan resiko lebih besar terkena Diabetes Melitus tipe 2, namun hal tersebut juga dipengaruhi oleh faktor lingkungan termasuk gaya hidup yang berperan (Kumar *et al.*, 2007).

Diabetes Melitus tipe 2 merupakan suatu sindroma metabolik, yang diakibatkan oleh gangguan pada sel β -pankreas dalam mensekresi insulin dan kurangnya sensitifitas organ target terhadap efek dari insulin atau disebut juga dengan resistensi insulin (Kaku, 2010).

Tahap awal perjalanan Diabetes Melitus tipe 2, sekresi insulin masih dalam tahap yang normal untuk mengatasi resistensi insulin, ditandai dengan normalnya kadar insulin plasma, namun terjadi ketidaknormalan dari pola pengeluaran insulin yang berdenyut dan osilatif dimana respon sekresi insulin yang cepat akibat glukosa menurun. Fase awal ini disebut dengan gangguan sekresi insulin bukan defisiensi sintesa insulin (Kumar *et al.*, 2007).

Pada tahap perkembangan selanjutnya, terjadi defisiensi absolut insulin yang ringan sampai sedang. Menurut penelitian defisiensi insulin tersebut diakibatkan oleh berkurangnya massa sel β -pankreas. Pada awalnya resistensi insulin menyebabkan peningkatan kompensasi dari massa sel β dan produksi insulinnya. Pada tahap perkembangan selanjutnya, terjadi kehilangan massa sel β sekitar 20% hingga 50% sel β , tetapi belum cukup menyebabkan kegagalan dalam sekresi insulin yang dirangsang glukosa namun terjadi gangguan dalam pengenalan glukosa oleh sel β -pankreas. Menurut penelitian terdapat suatu

protein yang disebut sebagai *uncoupling protein 2* (UCP2) yang diekspresikan sel β , dimana meningkatnya protein tersebut akan menumpulkan respon insulin terhadap glukosa (Kumar *et al.*, 2007).

Selain itu, resistensi insulin pada fase awal Diabetes Melitus tipe 2 juga menyebabkan peningkatan produksi amilin, yang kemudian mengendap sebagai amiloid di islet. Amiloid pada sel β -pankreas ini menyebabkan sel β agak refrakter dalam menerima sinyal glukosa selain itu amiloid bersifat toksik bagi sel β karena dapat memicu kerusakan sel pada tahap lebih lanjut. Normalnya sel β -pankreas menghasilkan amilin komponen utama dari amiloid yang disekresikan bersama insulin (Kumar *et al.*, 2007).

Insulin merupakan suatu hormon dengan tiga target utama sasaran yaitu jaringan lemak, otot dan hati. Pada jaringan lemak dan otot insulin akan meningkatkan intake dari glukosa, sedangkan di hati insulin meredam pembentukan glukosa (Kumar *et al.*, 2007).

Insulin akan bekerja jika dia berikatan dengan reseptornya, sehingga akan mengaktifkan serangkaian respon intraselular yang mempengaruhi transport glukosa kedalam membran. Resistensi insulin dapat terjadi pada tingkat reseptor insulin atau pada salah satu jalur sinyal (*pascareseptor*) setelah pengaktifan reseptor oleh insulin (Kumar *et al.*, 2007).

Resistensi insulin merupakan suatu hal yang kompleks, sehingga resistensi insulin tidak hanya didapatkan pada orang dengan sindroma diabetes, pada obesitas sering didapatkan resistensi insulin sehingga obesitas sering dikaitkan dengan Diabetes Melitus tipe 2 (Kumar *et al.*, 2007).

Menurut penelitian aktifitas jaringan adiposa tidak semata-mata untuk penyimpanan TG, dikatakan dalam penelitian, adipose merupakan suatu

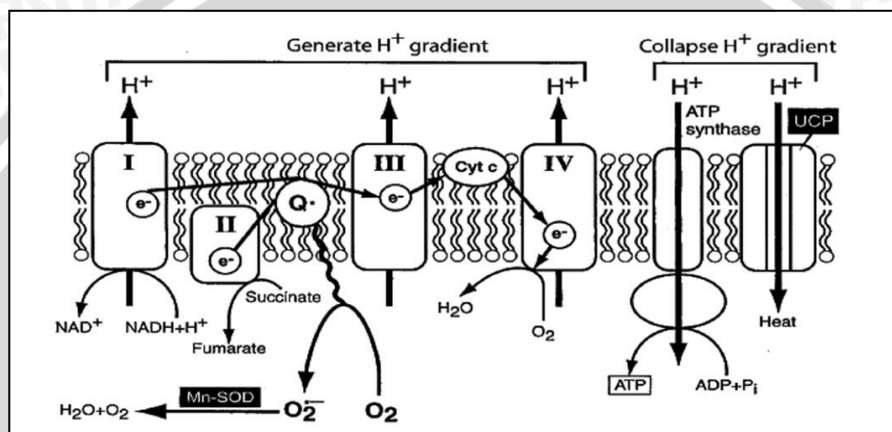
endokrin yang aktif melakukan hubungan dengan organ hati dan otot yang merupakan target utama dari kerja insulin. Hal ini dapat terjadi akibat adanya perantara seperti *Tumor Nekrosis Faktor* (TNF), asam lemak, leptin, dan resitin. Pada orang dengan obesitas, aktivitas TNF (peradangan dan imunitas) akan bereksprei berlebihan. TNF memberikan pengaruh terhadap insulin terhadap jalur sinyal pascareseptor. Resitin dihasilkan dalam lemak dan dapat meningkatkan resistensi insulin. Sedangkan Leptin merupakan suatu hormon adiposit yang dapat memperbaiki resistensi insulin (Kumar *et al.*, 2007).

2.1.6 Stres Oksidatif pada Diabetes Melitus Tipe 2

Hiperglikemia saja tidak mampu menyebabkan komplikasi dari diabetes, toksisitas glukosa akibat hiperglikemia kronik merupakan penyebab dari suatu komplikasi dan komplikasi dari stres oksidatif (Tiwari dan Rao, 2002). Hiperglikemia kronik yang terjadi pada penyakit diabetes melitus dapat menyebabkan perubahan patologis pada pembuluh darah kecil, arteri dan saraf perifer. Sel endotel pembuluh darah sangat rentan terhadap kondisi hiperglikemia, karena dapat meningkatkan produksi ROS pada sel endotel aorta (Tiwari dan Rao, 2002). Stres oksidatif yang terjadi pada kondisi Diabetes Melitus menyebabkan produksi berlebihan dari superoksida (O_2^-) pada mitokondria di sel endotel, baik pada pembuluh darah besar, pembuluh darah kecil dan miokard (Tiwari *et al.*, 2013).

Kondisi hiperglikemia menyebabkan terjadinya peningkatan siklus *Tricarboxylic acid* (TCA) sehingga NADH dan $FADH_2$ yang merupakan donor elektron utama juga mengalami peningkatan, kondisi tersebut menyebabkan terjadinya peningkatan ketegangan dari membran mitokondria sehingga membran mencapai titik *critical threshold*, kondisi tersebut menyebabkan

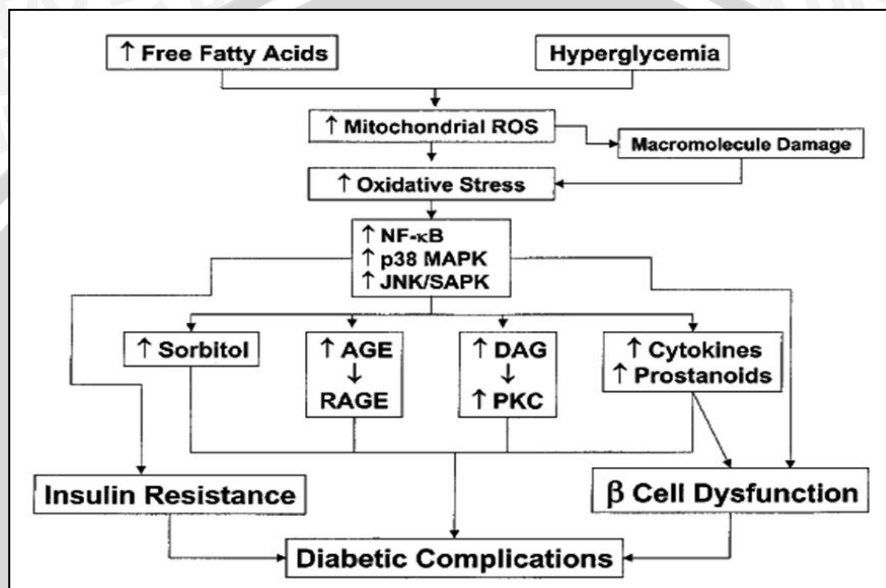
blockade pada kompleks III. Elektron pada kompleks III akan kembali pada koenzim Q, sehingga pelepasan elektron. Elektron tersebut akan berikatan dengan molekul oksigen (O_2) membentuk suatu radikal superoksida ($O_2^{\cdot-}$), pada kondisi fisiologis antioksidan endogen Mn-SOD akan mendegradasi radikal superoksida (Brownlee 2005).



Gambar 2.1 Rantai transport elektron mitokondria (Brownlee 2005).

Peningkatan ROS diikuti oleh peningkatan dari stres oksidatif. Kondisi hiperglikemia akan menginduksi aktivasi dari jalur utama *stres sensitive* yaitu jalur *nuklear faktor- κ B* (NF- κ B), jalur *p38 Mitogen-Activated Protein Kinases* (p38 MAPK) dan jalur *Stress-activated protein kinases* (SAPK)/*Jun amino-terminal kinases* (JNK), ketiga jalur tersebut akan mengaktifkan jalur dibawahnya seperti *Protein Kinase C* (PK-C) isoforms, peningkatan pembentukan glukosa yang diturunkan dari proses glikasi tahap akhir (*glucose-derived advanced glycation end product*) dan peningkatan fluks dari glukosa melalui jalur aldose reduktase atau pembentukan dari sorbitol (Evans et al. 2002). Proses tersebut diketahui sebagai hiperglikemia yang akan menginduksi kerusakan organ, perburukan dari resistensi insulin dan komplikasi dari Diabetes melitus. Selain itu, kondisi diatas akan semakin diperparah dengan peningkatan dari asam lemak bebas (Tiwari dan Rao, 2002; Evans et al. 2002).

Pembentukan ROS akan semakin nyata, jika efek toksik yang diakibatkan oleh hiperglikemia terjadi pada sel β -pankreas. Sel β -pankreas akan mengalami perubahan ekspresi gen insulin dan sintesa insulin, yang akan merujuk pada percepatan stres oksidatif kronis (Tiwari dan Rao., 2002).



Gambar 2.2 Mekanisme stres oksidatif menginduksi jalur stres sensitif (Evans et al, 2002)

Faktor transkripsi NF- κ B merupakan target intraselular dari kondisi hiperglikemia dan stres oksidatif. Pada kondisi *resting cells* NF- κ B terdiri dari inaktif kompleks sub unit p50, p65 dan protein inhibitor yaitu I κ B. I κ B kinase (IKK) merupakan enzim yang menyebabkan fosforilasi dari I κ B. NF- κ B akan teraktifasi akibat mekanisme fosforilasi yang di induksi oleh proteasome sehingga memediasi degradasi dari inhibitor sub unit I κ B sehingga inaktif kompleks NF- κ B yang ada di sitoplasma akan mengalami translokasi menuju nukleus, menyebabkan regulasi beberapa gen seperti *vascular endothelial growth factor (VEGF)*, *proinflammatory cytokines* (e.g., TNF- α and IL- β), *RAGE*, *adhesion molecules* (e.g., *vascular cell adhesion molecule-1*). Produk yang dihasilkan dari

aktivasi NF- κ B akan menyebabkan perburukan dari diabetes mellitus yang mengarah ke komplikasi seperti pembentukan VEGF yang merupakan insisiator utama dalam terjadinya *diabetic retinopati* (Evans *et al.* 2002).

JNK/SAPK dan p38 MAPKs merupakan jalur stress yang diaktivasi oleh kinase dimana aktivitas dari enzim tersebut dimediasi oleh stimulasi stress eksogen dan endogen seperti pada kondisi hiperglikemia, ROS, stres oksidatif, *osmotic stress*, sitokin pro inflamasi, *heat shock*, radiasi UV. Aktivasi dari p38 MAPK merupakan suatu respon dari kondisi hiperglikemia dan diabetes yang menyebabkan peningkatan dari mediator inflamasi, imunitas, pertumbuhan sel, apoptosis dan respon jaringan terhadap stress melalui regulasi dari ekspresi gen dan jalur sinyal lainnya seperti NF- κ B, insulin, *cytokine*, *arachidonat*. Aktivasi kronik atau aktivasi p38 MAPK dalam waktu yang lama berhubungan dengan kondisi patologi, iskemia, inflamasi dan penonngkatan ROS (Evans *et al.* 2002). Pada jalur JNK/SAPK teraktivasi akibat kondisi hiperglikemai yang di induksi oleh stress oksidatif sehingga menyebabkan apoptosis pada sel endotel.

Menurut penelitian Murakami *et al* (1989), eritrosit pada penderita Diabetes Melitus mengandung sedikit *Glutation* (GSH), yang merupakan antioksidan utama intraselular, dan mengandung GSSH yang tinggi, yang merupakan suatu molekul teroksidasi serta terdapat pengurangan rasio dari GSH/GSSH sebanyak 51%. Secara fisiologis reaksi glutathione reduktase dikendalikan ke arah GSH dengan perbandingan GSH terhadap GSSG secara normal > 90% (Candra *et al.*, 2007). Penelitian Sharma *et al* (2000) juga mengatakan penderita diabetes dengan kontrol glikemik yang buruk menunjukan level GSH yang rendah pada eritrosit (Robertson *et al.*, 2004).

Diabetes Melitus telah dikenal sebagai penyakit stres oksidatif (*Stress Oxydative Disorders*), hal ini diakibatkan oleh ketidakseimbangan oksidan dan antioksidan. Perkembangan lebih lanjut dari penyakit ini akan menyebabkan gangguan oksidatif komponen sel seperti lipid, protein, asam nukleat yang memainkan peranan penting dalam perkembangan komplikasi pada penyakit diabetes melitus (Zatalia dan Sanusi, 2013).

Stres oksidatif berperan dalam inflamasi sistemik, disfungsi endotel, gangguan sekresi sel β -pankreas dan gangguan utilisasi glukosa pada jaringan perifer. Stres Oksidatif merupakan pembentukan berlebihan dari molekul reaktif seperti *Reaktif Oksigen Spesies (ROS)* dan *Reaktif Nitrogen Spesies (RNS)* (Zatalia dan Sanusi, 2013).

Reaktif Oksigen Spesies (ROS) seperti superoksida ($\bullet\text{O}_2$), hidroksil ($\bullet\text{OH}$), peroksil ($\bullet\text{RO}_2$), hidroperoksil ($\bullet\text{HRO}_2$) dan spesies non radikal seperti hidrogen peroksida (H_2O_2), Asam *hidrochlorous* (HOCl). Sedangkan *Reaktif Nitrogen Spesies (RNS)* seperti oksida nitrat ($\bullet\text{NO}$), nitrogen dioksida ($\bullet\text{NO}_2$) dan spesies non radikal seperti peroksinitrit (ONOO), nitrous oksida (HNO_2) serta peroksi nitrit alkil (RONOO). Dalam komplikasi diabetes melitus dan *Cardiovascular Disease (CVD)* molekul superoksida ($\bullet\text{O}_2$), oksida nitrat ($\bullet\text{NO}$), peroksinitrit (ONOO) paling banyak dipelajari dalam memainkan peranan komplikasi tersebut (Zatalia dan Sanusi, 2013).

Peningkatan ROS dapat memicu peningkatan TNF dan *Interleukin (IL)* yang semakin memperburuk oksidatif stres, peningkatan tersebut terlibat dalam patogenesis terjadinya resistensi insulin. TNF merupakan suatu inhibitor dari fosforilasi tirosin pada reseptor insulin dan *post reseptor signaling intermediet* (Tiwari dan Rao, 2002).

TNF α menyebabkan resistensi insulin melalui mekanisme penurunan autofosforilasi pada reseptor insulin, perubahan insulin reseptor substrat-1 menjadi inhibitor dari insulin reseptor pada aktivitas tirosin kinase, penurunan transporter GLUT-4 pada sel otot, peningkatan asam lemak pada sirkulasi, gangguan fungsi sel β -pancreas dan peningkatan trigliserida (TG) serta penurunan *High Density Lipoprotein* (HDL). TNF memiliki peran sentral dalam terjadinya obesitas, modulasi pengeluaran enzim penumpukan lemak dan resistensi insulin (Tiwari dan Rao, 2002).

2.1.7 Komplikasi Penyakit Diabetes

Komplikasi dari penyakit diabetes sering kali dihubungkan dengan hiperglikemia yang persisten (Kumar *et al.*, 2015). Secara umum, komplikasi diabetes diabagi menjadi komplikasi mikrovaskular (diabetes retinopati, nefropati, neuropati) dan komplikasi makrovaskular (*coronary artery disease, peripheral arteri disease dan stroke*) (Fowler, 2008).

Glikosilasi non enzimatik dan hiperglikemia intrasel disertai gangguan pada jalur poliol merupakan mekanisme yang dianggap penting dalam perkembangan komplikasi diabetes akibat hiperglikemia (Kumar *et al.*, 2007).

Glikosilasi non enzimatik merupakan suatu proses perlekatan glukosa secara kimiawi ke dalam gugus asam amino bebas pada protein tanpa bantuan enzim. Produk glikosilasi ini nantinya akan menghasilkan AGEs (*irreversible advanced glycosylation end product*) yang bersifat patologis (Kumar *et al.*, 2007). AGEs berhubungan dengan komplikasi dan mikroaneurysma dan hilangnya perisit (Fowler, 2008).

Derajat glikosilasi berhubungan dengan kadar glukosa darah. Glikosilasi pada protein akan menghasilkan AGEs yang dapat menyebabkan ikatan-silang

diantara polipeptida, sehingga dapat menyebabkan terperangkapnya protein interstisium dan plasma yang tidak terlikoasilasi. Seperti pada lipoprotein densitas rendah (LDL), jika LDL terperangkap maka akan menyebabkan pengendapan kolesterol pada tunika intima. Selain itu AGEs juga dapat mempengaruhi struktur dan fungsi kapiler (Kumar *et al.*, 2007).

AGEs dapat berikatan dengan berbagai reseptor pada banyak tipe sel seperti endotel, monosit, makrofag, limfosit dan sel mesangium, terikatnya AGEs akan menimbulkan berbagai mekanisme seperti emigrasi monosit, pengeluaran sitokin dan faktor pertumbuhan dari makrofag, peningkatan permeabilitas endotel, peningkatan proliferasi fibroblas serta otot polos serta sintesis matriks ekstrasel (Kumar *et al.*, 2007).

Selain proses glikosilasi non enzimatis, hiperglikemia juga dapat menyebabkan gangguan pada jalur poliol. Peningkatan glukosa darah akan meningkatkan transport insulin pada jaringan yang sebenarnya tidak membutuhkan transport glukosa seperti pada saraf, lensa, ginjal dan pembuluh darah. Kondisi hiperglikemia akan menyebabkan peningkatan metabolisme glukosa menjadi sorbitol (glukosa alkohol) yang merupakan suatu poliol dan pada akhirnya akan menjadi fruktosa, proses ini diperantarai oleh enzim aldose reduktase. Penimbunan sorbitol dan fruktosa akan menyebabkan osmolaritas intrasel dan influx air dan pada akhirnya terjadi stres osmotik. Jika hal tersebut terjadi pada lensa mata, maka peningkatan osmotik oleh air akan pembengkakan dan opasitas. Akumulasi sorbitol akan menyebabkan gangguan pompa ion dan dapat menyebabkan gangguan sel schwan dan perisit retina sehingga dapat menyebabkan neuropati perifer dan mikroaneurisma retina (Kumar *et al.*, 2007).

Growth factor seperti VEGF, hormon pertumbuhan merupakan suatu hal yang dapat dipertimbangkan untuk terjadinya komplikasi). Peningkatan produksi VEGF akan meningkatkan resiko diabetik retinopati (Fowler, 2008).

Komplikasi makrovaskular diabetes seringkali dihubungkan dengan proses aterosklerosis, aterosklerosis merupakan suatu hasil dari inflamasi kronik dan kerusakan pada dinding arteri pada arteri perifer maupun arteri koronaria. Proses tersebut merupakan suatu respon akibat kerusakan endotel, inflamasi, oksidasi lipid dari partikel endotel yang terakumulasi pada dinding endotel (Fowler, 2008).

Diabetes Melitus tipe 2 merupakan suatu sindroma metabolik dengan diikuti oleh obesitas, hipertensi, hiperlipidemia dan peningkatan koagulabilitas. Dimana semua faktor tersebut dapat menyebabkan *cardiovascular disease* (CVD) (Fowler, 2008).

Menurut *American Diabetes Association* (ADA) penyakit Diabetes Melitus tipe 2 banyak menimbulkan beberapa komplikasi kesehatan yang serius, jika penyakit diabetes ini tidak mendapatkan penanganan pengobatan dan perubahan gaya hidup yang sudah direkomendasikan. Menurut onset terjadinya komplikasi diabetes dibagi menjadi mikroangiopati dan makroangiopati. Mikroangiopati terdiri dari retinopati, yang merupakan suatu gangguan retina yang disebabkan oleh diabetes. Penderita diabetes yang menjaga kadar gula darah mereka mendekati angka normal cenderung memiliki resiko terkena retinopati yang lebih ringan, *neuropathy*, yang merupakan kerusakan saraf akibat diabetes. sering terjadi pada penderita dengan penyakit diabetes bertahun-tahun dan *nephropaty*. Sedangkan komplikasi makroangiopati terdiri dari CAD (*Coronary Arterial Disease*), PVD (*Peripheral Vascular Disease*) dan Stroke.

2.2 Peroksidasi Lipid Sebagai Sumber Radikal Bebas

Seperti yang diketahui, Diabetes Melitus merupakan suatu penyakit dengan karakteristik hiperglikemia dan berhubungan dengan peningkatan radikal bebas (Kalaivanam *et al.*, 2006). Kondisi Hiperglikemia kronik pada Diabetes Melitus dapat menginduksi produksi ROS melalui beberapa jalur yaitu, autoksidasi, oksidasi fosfolirilasi, glikosilasi, dan *glucosamine pathway* (Baynes., 1991; Wolff dan Dean.,1987; Hunt *et al.*,1988; Nishikawa *et al.*,2000; Kaneto *et al.*, 2002 **dalam** Robertson *et al.*, 2004). Selain itu beberapa jalur seperti glikasi protein, pembentukan dari AGEs dan peningkatan jalur poliol juga dapat menghasilkan stres oksidatif di berbagai jaringan (Atalay dan Laaksonen, 2002 **dalam** Kalaivanam *et al.*, 2006).

Mitokondria, membran plasma, endoplasma retikulum, dan peroksisom merupakan sumber utama ROS endogen (Moldovan, L dan Moldovan N. I., 2004 **dalam** Ayala *et al.*, 2014). Sedangkan secara eksogen produksi ROS dapat dipicu oleh radiasi pengion, sinar ultraviolet (UV), asap tembakau, infeksi patogen, racun lingkungan, dan paparan herbisida atau insektisida (Ayala *et al.*, 2014). Peningkatan ROS yang persisten akan menyebabkan kerusakan jaringan sampai kematian jaringan (Panthula *et al.*, 2015).

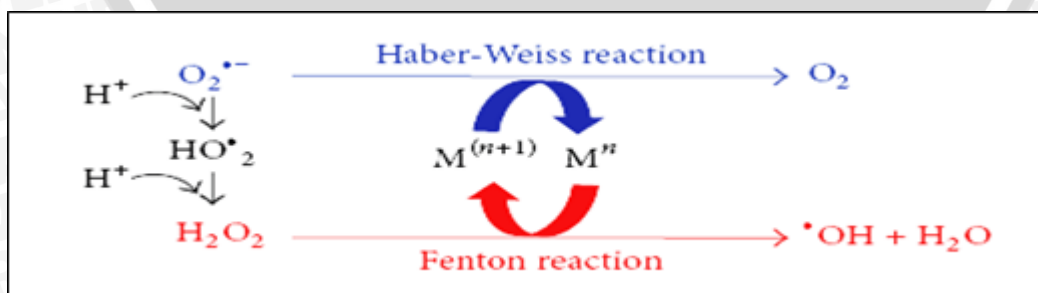
Peningkatan produksi ROS dapat berkembang pada kerusakan langsung pada lipid, protein dan DNA (Kalaivanam *et al.*, 2006). Peroksidasi lipid merupakan suatu mekanisme atau reaksi berantai yang menghasilkan radikal bebas secara terus menerus dan peroksidasi lipid lebih lanjut (Murray *et al.*, 2009).

Peroksidasi lipid, banyak terjadi pada lipid yang mengandung karbon ikatan rangkap terutama pada asam lemak tak jenuh ganda atau *polyunsaturated*

fatty acids (PUFAs). *Glycolipids*, *phospholipids* (PLs), dan *cholesterol* (Ch) diketahui sebagai target dari kerusakan dan berpotensi dalam modifikasi peroksidatif letal (*Lethal Peroxidative Modification*) (Ayala *et al.*, 2014).

Proses Peroksidasi lipid melibatkan perebutan (abstraksi) hidrogen dari karbon (Ayala *et al.* 2014). Hidroksil ($\bullet\text{HO}$) dan hidroperoksil (HO_2^\bullet) merupakan ROS utama yang mampu memberikan efek mendalam pada lipid (Ayala *et al.* 2014). Radikal hidroksil ($\text{HO}\bullet$) merupakan radikal yang kecil, mobilitasnya tinggi, larut air, dan secara kimia merupakan spesies reaktif yang diaktifkan oksigen dari metabolisme sel dan beberapa kondisi dibawah stres (Ayala *et al.* 2014). Sel memproduksi sekitar 50 radikal hidroksil setiap detik, dalam satu hari penuh, setiap sel akan menghasilkan 4 juta radikal hidroksil, yang dapat dinetralkan atau serangan terhadap biomolekul (Lane, 2002 **dalam** Ayala *et al.*, 2014). Sebab radikal hidroksil mempunyai target utama kerusakan oksidatif pada biomelekul sel (Halliwell dan Gutteridge,1984 **dalam** Ayala *et al.* 2014).

Radikal hidroksil ($\text{HO}\bullet$) dalam system biologi terbentuk melalui siklus redoks oleh reaksi Fenton. Dimana Logam seperi Free iron (Fe^{2+}) akan bereaksi dengan hidrogen peroksida (H_2O_2) dan reaksi Haber Weiss yang menghasilkan Free iron (Fe^{2+}) ketika superoksida bereaksi dengan ferric iron (Fe^{3+}) (Ayala *et al.* 2014).



Gambar 2.3 Reaksi Fenton dan Reaksi Haber Weiss (Ayala *et al.* 2014)

Logam transisi yang tereduksi ($\text{M}^{(n)}$) bereaksi dengan hidrogen peroksida melalui reaksi fenton yang mengarah ke pembentukan radikal hidroksil ($\text{OH}\bullet$). Sedangkan radikal

superoksida bereaksi dengan bentuk teroksidasi dari logam transisi yang mengarah ke reaksi Haber Weiss dengan produksi M^{\cdot} yang dapat berpengaruh ke siklus redoks

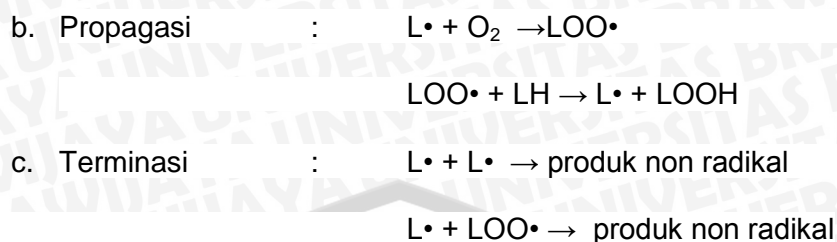
Beberapa logam Transisi yang dapat berpengaruh dalam pembentukan radikal hidroksil ($\text{OH}\cdot$) adalah Cu, Ni, Co. Selain radikal hidroksil ($\text{OH}\cdot$), radikal hidroperoksil ($\text{HO}_2\cdot$) juga berperan penting dalam proses peroksidasi lipid (Ayala *et al.*, 2014).

Kondisi fisiologis atau peroksidasi lipid tingkat rendah (kondisi sub toksik), sel akan menstimulasi suatu pertahanan dengan pemeliharaan dan kelangsungan hidup melalui pertahanan antioksidan atau aktivasi antioksidan melalui sinyal jalur *up regulate* protein menghasilkan respon adaptive sedangkan pada peroksidasi medium atau peroksidasi lipid tingkat tinggi (kondisi toksik) tingkat kerusakan oksidatif akan terjadi, sel-sel akan menginduksi apoptosis dan nekrosis, proses tersebut akan semakin memperburuk kondisi dengan perkembangan kerusakan molekul sel-sel dan dapat mengakibatkan kondisi patologis lebih lanjut serta mempercepat proses penuaan (Ayala *et al.*, 2014).

Seperti halnya pada kondisi Diabetes Melitus tipe 2, menurut penelitian di South Karnataka pada penderita diabetes mengalami penurunan dari Glutathione (GSH) pada eritrosit dan terjadi sedikit peningkatan dari oksida Glutathione (GST), sejalan dengan hal tersebut menurut penelitian Duman *et al* (2003) terjadi penurunan yang signifikan dari antoksidan pada populasi dengan Diabetes Melitus (Rani dan Mythili, 2014).

Proses peroksidasi lipid diperantarai oleh ROS yang mempunyai tiga komponen utama reaksi, yaitu inisiasi, propagasi dan terminasi (Setiawan dan Suhartono 2007)

a. Inisiasi : Lipid/L + oksidan \rightarrow L \cdot + oksidan-H



Lipid biasanya berupa asam lemak tak jenuh ganda, Peroksidasi asam lemak *diinisiasi* oleh abstraksi atom hidrogen pada gugus metilen rantai asam lemak (Diedrich et al, 2001 **dalam** Setiawan dan Suhartono 2007). Besi merupakan katalis peroksidasi lipid yang bersifat merusak. Besi memicu dan memperkuat peroksidasi lipid. Tahap inisiasi dapat dipicu oleh dua mekanisme yang bergantung pada besi. Kedua mekanisme tersebut terdiri atas mekanisme yang bergantung radikal hidroksil 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 per ferril (Fe^{5+}) dan ferril (Fe^{2+}) (Schafer et al., 2000 **dalam** Setiawan dan Suhartono, 2007).

Tahap selanjutnya adalah *propagasi*. Apabila radikal karbon bereaksi dengan oksigen, akan terbentuk radikal peroksil. Radikal peroksil dapat mengabstraksi atom hidrogen pada lipid yang lain. Apabila terjadi abstraksi atom hidrogen lipid lain oleh radikal peroksil, akan terbentuk lipid hidroperoksida (Setiawan dan Suhartono, 2007).

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 **dalam** Setiawan dan Suhartono, 2007). 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 (Setiawan dan Suhartono 2007).

Tahap terminasi, dimana cenderung terjadi kestabilan radikal karbon yang terbentuk pada reaksi inisiasi akibat reaksi dengan radikal karbon maupun radikal lain pada tahap propagasi (Schafer *et al.*, 2000 **dalam** Setiawan dan Suhartono, 2007).

Produk primer peroksidasi lipid adalah *lipid hidroperoksida* (LOOH), sedangkan produk sekunder dari peroksidasi lipid adalah *Malondialdehid* (MDA), *propanal*, *hexanal*, dan *4-hydroxynonenal* (*4-HNE*). MDA merupakan produk yang sangat mutagenik sedangkan 4-HNE merupakan produk yang toksik (Ayala *et al.*, 2014).

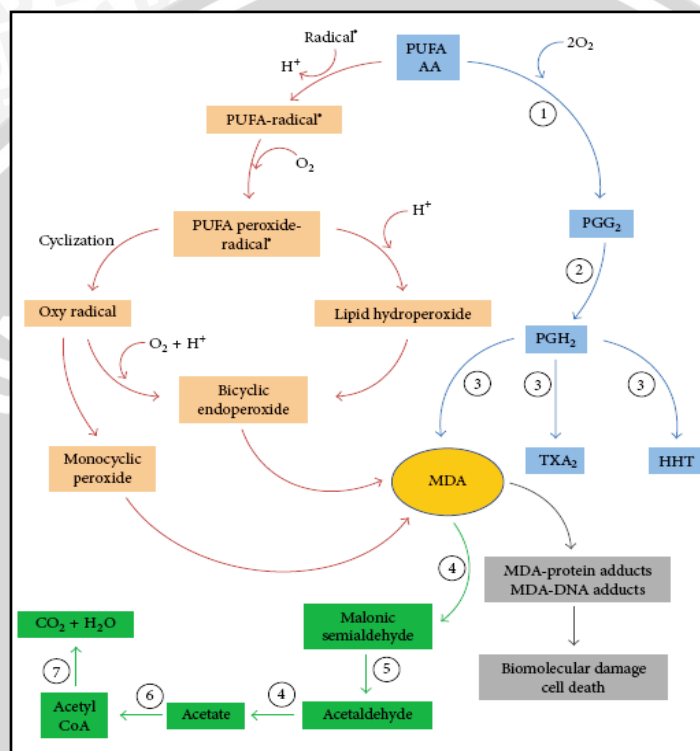
2.3 Malondialdehid (MDA)

2.3.1 Definisi Malondialdehid

MDA merupakan produk akhir yang dihasilkan dari dekomposisi asam arakidonat dan *polyunsaturated fatty acids* (PUFAs), baik melalui reaksi enzimatik maupun non enzimatik. MDA yang dibentuk melalui proses enzimatik merupakan suatu fungsi biologis (Ayala *et al.*, 2014).

MDA mempunyai sifat kimia yang stabil dan lebih membrane permeable jika dibandingkan dengan ROS serta sedikit kurang toksik dari pada *4-HNE* dan

methylglyoxal (MG). Sedangkan MDA yang dibentuk melalui reaksi non enzimatis diyakini berasal dari kondisi dibawah stres dan mempunyai kemampuan untuk bereaksi dengan biomolekul seperti protein dan DNA dan berperan dalam beberapa kondisi patologis (Ayala *et al.*, 2014).



Gambar 2.4 Pembentukan MDA dan metabolime MDA (Ayala *et al.*, 2014)

Melalui proses enzimatis, MDA dibentuk sebagai produk samping dari biosintesis dari *tromboxan A₂* (TXA₂). TXA₂ merupakan metabolit aktif dari asam arachidonat. Yang dibentuk dari mekanisme *thromboxane A₂ synthase* pada *prostaglandin endoperoxidase* atau *prostaglandin H₂* (PGH₂). *Prostaglandin H₂* sebelumnya dihasilkan oleh *cyclooxygenases* di asam arachidonat. Produk MDA dari reaksi non enzimatis merupakan campuran dari lipid hidroperksida yang terbentuk selama proses peroksidasi lipid (Ayala *et al.*, 2014).

Proses Pembentukan dan metabolime MDA dapat dilihat pada **gambar**

2.2. Asam arakhidonat (AA) dan PUFAs merupakan asal dari pembentukan

MDA. Pada reaksi non enzimatis diawali dengan penghilangan atom hidrogen pada PUFA atau AA oleh suatu radikal *hidroksil* ($\text{OH}\bullet$), sehingga lipid bersifat radikal. Selanjutnya radikal lipid akan bereaksi dengan oksigen membentuk *radikal peroksil* ($\text{ROO}\bullet$) dan pada akhir proses akan menghasilkan MDA. Meningkatnya kadar MDA ini merupakan suatu karakteristik dari stres oksidatif (Ayala *et al.*, 2014).

Kompleks oksidasi lipid sebagian besar disebabkan radikal hidroksil ($\text{OH}\bullet$) (Slatter *et al.*, 2000). Malondialdehid juga berperan utama dalam modifikasi *Low Density Lipoprotein* (LDL) menjadi LDL teroksidasi (*ox*-LDL) yang nantinya berujung pada proses aterosklerosis (Nakhjavani *et al.*, 2010).

2.3.2 MDA pada Penyakit Diabetes

Diabetes Melitus tipe 2 merupakan suatu sindroma metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang disebabkan oleh resistensi insulin. Hiperglikemia yang terjadi terus menerus akan menyebabkan peningkatan produk radikal bebas terutama ROS yang berasal dari autooksidasi glukosa dan glikosilasi protein, kedua proses tersebut juga menghasilkan superoksida yang ditemukan dalam plasma penderita diabetes (Aydin *et al.*, 2001).

Meningkatnya kadar glukosa darah dan asam lemak akan menyebabkan berbagai kerusakan pada jaringan atau disebut juga dengan *glucolipotoxicity*. Ketidaknormalan profil lipid pada penderita diabetes, akan semakin meningkatkan proses peroksidasi lipid dan stres oksidatif dengan peningkatan radikal bebas (Nakhjavani *et al.*, 2010).

Malondialdehid (MDA) merupakan suatu produk yang dihasilkan dari peroksidasi lipid (*asam arachidonat*, *eicosapentanoic* dan *docosahexaenoic acids*) sebagai marker terjadinya stres oksidatif. MDA memiliki peranan dalam

modifikasi dari *low density lipoprotein* (LDL), modifikasi dari LDL akan menghasilkan *oxidized*-LDL (ox-LDL) (Nakhjavani *et al.*, 2010).

Ox-LDL merupakan hasil interaksi antara MDA (aldehida) dengan residu lysine pada apo B-100 pada LDL. LDL teroksidasi ini memberikan efek patologis, sebab teroksidasinya LDL akan menyebabkan terjadinya aterosklerosis dengan menstimulasi monosit dan otot polos untuk migrasi dan proliferasi, aterosklerosis dengan menstimulasi apoptosis sel endotel serta erosi dari plak dengan mengganggu keseimbangan antikoagulan. Sehingga proses tersebut akan semakin mengarah pada komplikasi Diabetes Melitus baik secara mikrovaskular maupun makrovaskular (Nakhjavani *et al.*, 2010).

2.4 Tomat (*Solanum lycopersicum L.*)

2.4.1 Taksonomi dan Kandungan Tomat

Tingginya konsumsi dan manfaat kesehatan yang diberikan oleh tomat (*Solanum lycopersicum L.*), menjadikan tomat sebagai salah satu sayuran buah yang berpengaruh di dunia. Menurut penelitian pemanfaatan tomat untuk konsumsi sehari-hari dapat mengurangi resiko dari beberapa penyakit kronis kardiovaskular dan beberapa tipe dari kanker terutama kanker prostat, selain itu konsumsi tomat dapat menurunkan kadar serum lipid dan oksidasi dari LDL (Mohajeri dan Sefidan, 2013).

Tomat (*Solanum lycopersicum L.*) merupakan sayuran buah yang tergolong tanaman semusim berbentuk perdu dan termasuk ke dalam famili Solanacea. Tomat sangat potensial dibudidayakan di Indonesia (PUSDATIN, 2014). Spesiesnya berasal dari Andes Amerika selatan, dan penggunaannya sebagai makanan pertama kali diperkenalkan di Mexico kemudian menyebar

keseluruh dunia melalui penjajahan Spanyol di Amerika (Nyamthabad, S. dan Umesh, 2014). Berikut merupakan taksonomi dari tanaman tomat.

Tabel 2.2 Taksonomi tomat

Tomat



Gambar 2.5 Tomat (Bhowmik et al., 2012)

Klasifikasi Ilmiah

Kingdom : *Plantae* (Tumbuhan)
 (unranked) : *Angiosperms*
 (unranked) : *Eudicots*
 (unranked) : *Asterids*
 Ordo : *Solanales*
 Famili : *Solanaceae* (suku terung-terungan)
 Genus : *Solanum*
 Spesies : *Solanum lycopersicum L.*

Nama Binominal

Solanum lycopersicum L.

Sinonim

Lycopersicon lycopersicum
Lycopersicon esculentum

Di Indonesia Tomat (*Solanum lycopersicum L.*) ditanam secara luas mulai dari dataran rendah sampai dataran tinggi. Menurut *Food and Agriculture Organization* (FAO) tahun 2007-2011 Indonesia merupakan negara dengan panen dan produksi terbanyak di ASEAN. Diperkirakan konsumsi rumah tangga pada tahun 2015 dalam jumlah penduduk 255.461.700 juta jiwa sebanyak 461.714 ton (PUSDATIN, 2014).

Tomat merupakan sayuran buah yang kaya akan antioksidan. Beberapa kandungan antioksidan dalam Tomat (*Solanum lycopersicum L.*) antara lain seperti *lycopene*, *tocopherols*, *phenolics*, *glycoalkaloids*, *flavonoids*, selain

sumber antioksidan tomat merupakan sumber *kalium, asam folat, vitamin A, C, E*. Penelitian di Selandia Baru mengatakan bahwa kadar antioksidan tertinggi terdapat pada kulit buah tomat (Toor *et al.*, 2006).

Kandungan antioksidan tertinggi dalam tomat adalah *Lycopene* (Nyamthabad, S. dan Umesh, 2014). Rerata kandungan *lycopene* dalam 100 g tomat utuh adalah 10.7 mg, sedangkan rerata kandungan *lycopene* dalam 100 g tomat tanpa kulit adalah 2.1 mg. Pengupasan kulit tomat menyebabkan kehilangan kandungan antioksidan *lycopene* sebesar 71% (Grace, 2014). Menurut Elbadrawy (2011), selain kandungan antioksidan dalam 100 gram kulit buah tomat terdapat berbagai komponen kimia, mineral, asam lemak serta asam amino. **Tabel 2.3** dan **tabel 2.4** merupakan komposisi dalam 100 gram kulit buah tomat.

Tomat mengandung begitu banyak antioksidan seperti *lycopene, β -carotene, lutein, phytoene, phytofluene, γ -carotene, Vitamin C, vitamin E* dan *phenol* (Dumas *et al.*, 2003). Kandungan antioksidan dalam tomat dipengaruhi oleh faktor lingkungan seperti suhu dan paparan cahaya (Dumas *et al.*, 2003). Menurut Dumas *et al* (2003) pada suhu 30-35 °C terdapat penurunan drastis dari kadar *lycopene* tetapi tidak untuk *β -carotene* pada tomat segar. Biosintesis dari karotene juga dipengaruhi oleh suhu yang rendah menurut penelitian yang dilakukan oleh Koskitalo dan Ormrod (1972) kadar *lycopene* dalam tomat segar akan semakin menurun seiring dengan penurunan suhu (Dumas *et al.*, 2003).

Lycopene akan terbentuk pada kisaran 12 °C dan 32 °C. Produksi dari *lycopene* dihambat oleh paparan sinar matahari yang berlebihan dan yang paling baik adalah ketika pada suhu yang cukup tinggi bersama dengan dedaunan yang cukup padat untuk melindungi tomat dari kontak langsung dengan matahari

(Dumas *et al.*, 2003). Pada suhu menguntungkan (22-25°C), sintesis *Lycopene* dan karoten dapat ditingkatkan dengan menyinari tanaman tomat selama pematangan buah, tetapi jika *lycopene* terpapar langsung dengan radiasi (650Wm⁻²) maka akumulasi dari *lycopene* akan terhambat. Penyinaran dengan red-light pada buah berwarna hijau yang sudah matang dan di panen mampu meningkatkan 2-3 kali produksi karotenoid. Sedangkan kandungan flavonoid pada tomat semakin tinggi jika terpapar langsung dengan radiasi sinar UV (Toor *et al.*, 2006).

Tabel 2.3 Komponen kimia dan mineral dalam 100 gram dalam kulit tomat

Komponen Kimia	(g/100g)	Komponen Mineral	(mg/100g)
Protein	10.50	Ca	160
Lemak	4.04	Mg	149
Abu (Ash)	5.90	Fe	1.50
Karbohidrat	78.56	Cu	1.10
Asam Lemak (%)		Cr	0.06
Asam Miristat	0.34	Co	0.01
Asam Palmitat	15.19	Ni	0.66
Asam stearate	6.84	Zn	3.12
Total Lemak jenuh (Total Saturated)	22.37	Mn	1.40
Asam palmiloeat	1.82	Na	73.6
Asam oleat	19.14	Se	0.01
Asam linoleate	52.41	Pb	0.05
Asam linolenat	4.26	Cd	0.02
Total lemak tidak jenuh (Total Unsaturated)	77.63	K	1097

Tabel 2.4 Komposisi asam amino esensial dan non esensial dalam 100 gram kulit buah tomat

Asam amino esensial	g/100 g protein	Nonesensial asam amino	g/100g protein
<i>Threonine</i>	2.34	<i>Aspartic</i>	0.70
<i>Valine</i>	4.58	<i>Serine</i>	3.08
<i>Methionine</i>	1.02	<i>Glutamic</i>	14.56
<i>Isoleucine</i>	3.86	<i>Proline</i>	2.78
<i>Leucine</i>	5.07	<i>Glycine</i>	4.29
<i>Phenylalanine</i>	3.12	<i>Alanine</i>	5.02
<i>Histidine</i>	3.64	<i>Cystine</i>	0.39
<i>Lysine</i>	4.40	<i>Tyrosine</i>	3.42
<i>Arginine</i>	4.34	<i>Ammonia</i>	1.42

2.5 Antioksidan

2.5.1 Definisi Antioksidan

Antioksidan merupakan senyawa pendonor elektron (*electron donor*) atau reduktan. Antioksidan memiliki kemampuan dalam mencegah terbentuknya radikal. Pengikatan radikal bebas dan molekul yang sangat reaktif oleh radikal bebas mampu menghambat reaksi oksidasi sehingga kerusakan sel oleh radikal dapat dihambat (Winarsih, 2007).

2.5.2 Antioksidan dalam Tomat

2.5.2.1 *Lycopene*

Kandungan *lycopene* utamanya didapatkan pada sayuran atau buah yang mengandung pigmen berwarna merah. *Lycopene* tidak disintesa oleh hewan maupun tubuh manusia, secara alamiah *lycopene* di sintesa oleh mikroorganisme dan beberapa jenis tanaman (Bhowmik *et al.*, 2012). *Lycopene* tidak memiliki sifat provitamin A (Susan *et al.*, 2015).

Lycopene merupakan pigmen karotenoid utama yang bertanggung jawab untuk warna merah khas pada buah tomat matang. Semua jenis *carotenoid* memiliki sifat larut dalam lemak. Struktur kimia *lycopene* terdiri dari 40 karbon rantai *acyclic*, dengan rantai terbuka *polyisoprenoid* dan 11 ikatan ganda terkonjugasi sehingga, didapatkan rumus molekul *lycopene* $C_{40}H_{56}$ (Bhowmik *et al.*, 2012). Banyaknya jumlah diena terkonjugasi tersebut menjadikan *lycopene* mampu untuk menetralkan radikal bebas (oksigen singlet) dari pada antioksidan lain, penelitian mengatakan bahwa *lycopene* dua kali lebih baik dari pada β -*carotene* dan 10 kali lebih baik dari vitamin E (Burton-Freeman dan Reimers., 2011).

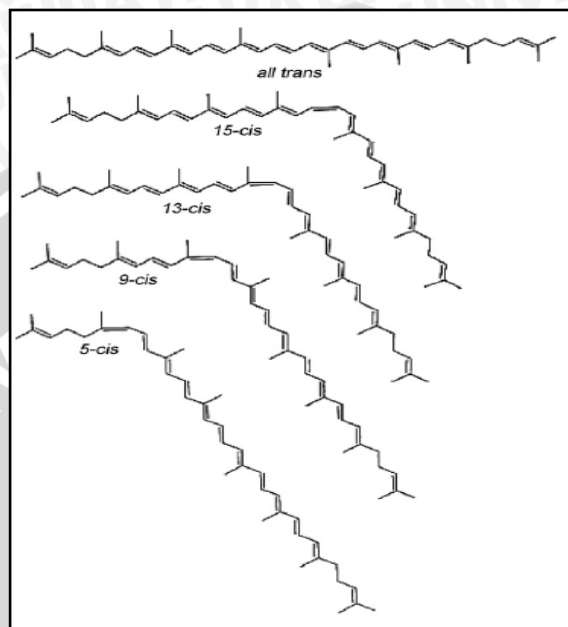
Disisi lain ikatan ganda pada struktur *lycopene* menjadikan *lycopene* mempunyai bentuk isomerik yaitu *trans* dan *cis*. Struktur *lycopene* di alam berupa transisomer namun dapat mengalami mono atau polisomerasi yang disebabkan oleh cahaya, panas, reaksi kimia untuk menjadi bentuk *cis-isomer* (Rao dan Rao, 2007).

Beberapa penelitian mengatakan perubahan *lycopene* menjadi *cis-isomers* menjadikannya molekul yang lebih stabil terhadap proses oksidatif, suhu dan *photodegradation*, utamanya dalam bentuk *5-cis lycopene* dan mempunyai aktivitas antioksidan yang tertinggi dari pada bentuk lainnya seperti *all-trans*, *9-cis*, *13-cis*, *15-cis*, *7-cis* dan *11-cis* (Rao dan Rao, 2007).

Lycopene disistribusikan keseluruh tubuh melalui sistem sirkulasi tubuh, *lycopene* merupakan *carotenoid* yang dominan ditemukan dalam plasma manusia dengan waktu paruh 2-3 hari. Dalam proses penyerapan *lycopene* banyak dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti suhu saat memasak, adanya lipid atau senyawa larut lipid lainnya termasuk jenis *carotenoid* lain (Rao dan Rao., 2007).

Absorpsi *lycopene* sama dengan senyawa larut lipid lainnya, yaitu diproses melalui organ pencernaan dengan diperantarai oleh kilomikron. Proses absorpsi oleh tubuh manusia banyak dalam bentuk *cis-isomer*, kebanyakan *cis-isomer* didapatkan dari tomat yang sudah di proses. *Lycopene* dalam tubuh manusia banyak ditemukan di bagian testis, kelenjar adrenal, prostat, payudara dan hati. Di jaringan, *Lycopene* juga mengalami oksidasi dan metabolisme penelitian mengatakan pada plasma manusia ditemukan metabolit *lycopene* berupa *5,6-dihydroxy-5,6-dihydro lycopene* (Rao dan Rao, 2007). Karotenoid

utama dalam darah meliputi β -karoten, α -karoten, β -kriptoxantin, *lutein*, *zeaxantin* (Susan *et al.*, 2015).



Gambar 2.6 All trans dan cis isomer dari *lycopene* (Rao dan Rao., 2007).

2.5.2.2 β -Carotene

β -carotene merupakan salah satu jenis *carotenoid*, suatu komponen organik yang memberikan pigmen merah-oranye pada tanaman dan buah, dan sebagai prekursor vitamin A, β -carotene merupakan senyawa *carotenoid* yang bersifat labil ketika mengalami pemanasan (Charles N. *et al.*, 2014).

Menurut penelitian, selain *lycopene*, β -carotene merupakan salah satu jenis *carotenoid* yang banyak ditemukan di dalam plasma dengan konsentrasi yang tinggi (Burrows *et al.*, 2015). Karotenoid lain yang juga ditemukan dalam konsentrasi tinggi pada serum manusia adalah α -karoten, β -cryptoxanthin, *lutein*, dan *zeaxanthin* (Holick, 2002).

Tubuh tidak mampu mensintesa β -carotene. Absorpsi karotenoid di transporasikan oleh tubuh melalui transport dengan kilomikron dan nantinya

akan didistribusikan ke jaringan adipose dan hati sebagai kilomikron sisa dan akan di distribusikan ke VLDL dan LDL. Karotenoid mempunyai dua fungsi utama yaitu sebagai sintesa retinoid dan sebagai antioksidan. β -carotene merupakan karotenoid utama dalam sintesa retinoid (*retinaldehyde*, *retinol* dan *retinoicacid*), retinoid berperan dalam pengaturan metabolisme dan mitogenik pada sel dan jaringan (Östh *et al.*, 2014).

2.5.2.3 Quercetin

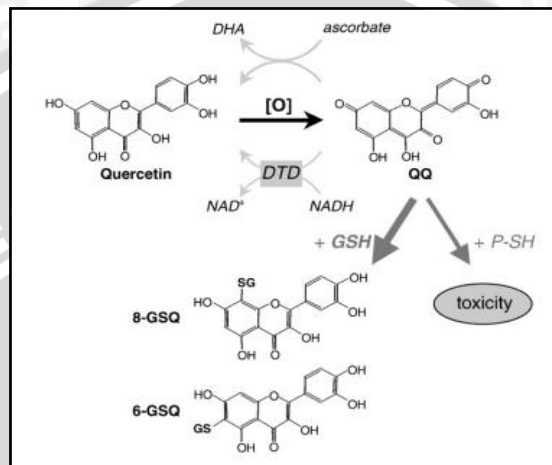
Quercetin merupakan family dari flavonoid. *Quercetin* banyak ditemukan di bawang, brokoli, apel dan bery (Lakhanpal dan Rai 2007). *Quercetin* diyakini sebagai antioksidatif, anti inflamasi, anti apoptosis. *Quercetin* juga diyakini dapat melindungi hati dari hepatoxin (Alrawaiq dan Abdullah 2014).

Quercetin mempunyai kelarutan dengan air yang rendah (*poor water solubility*), memiliki waktu paruh yang pendek dan mempunyai *bioavailability* yang rendah jika dikonsumsi secara oral, hal tersebut menjadi penghambat *quercetin* sebagai agen penyembuhan (Alrawaiq dan Abdullah 2014).

Quercetin merupakan antioksidan yang kuat karena kemampuannya dalam mengikat radikal bebas dan transisi ion logam, tetapi disisi lain *quercetin* juga menghasilkan senyawa oksidan *semiquinone* atau *quercetin-quinone* (QQ) yang merupakan sebuah radikal. Radikal semiquinon bersifat labil. Pro-oksidan dari *quercetin* mampu bereaksi dengan biomolekul seperti lipid, protein dan DNA sehingga dapat menimbulkan kerusakan (Boots *et al.*, 2008).

Produk oksidan yang dihasilkan *quercetin* berupa radikal *semiquinone* dan *quinone* menyebabkan reaksi toksisitas dan dapat bereaksi dengan protein thiol (Kalyanaraman *et al.*, 1987; Ito *et al.*, 1988; Monks *et al.*, 1992; Metodiewa *et al.*, 1999 **dalam** Boots *et al.*, 2008). QQ sangat reaktif terhadap thiol, QQ dapat

melakukan adisi dengan GSH yang merupakan *thiol* endogen (Galati *et al.*, 2001; Awad *et al.*, 2002 **dalam** Boots *et al.*, 2008). Hasil dari adisi tersebut dinamakan *glutathionyl quercetin* (GSQ) (Boots *et al.*, 2005).



Gambar 2.7 Reaksi dari *quercetin* (Boots *et al.*, 2008)

GSQ merupakan produk yang tidak stabil dan cepat terdisosiasi menjadi GSH dan QQ dalam waktu paruh 2 menit (Boots *et al.*, 2005). Konsentrasi GSH yang tinggi akan memberikan perlindungan terhadap QQ melalui pembentukan GSQ (Boots *et al.*, 2005). Ketika konsentrasi GSH rendah, QQ akan bereaksi dengan kelompok thiol lainnya, misalnya *protein sulfhydryls*. Pengikatan QQ dengan tiol lainnya dapat menyebabkan efek toksik seperti peningkatan permeabilitas membran (Yen *et al.*, 2003) atau mengganggu kelompok enzim yang memiliki komponen thiol (-SH) (Kalyanaraman *et al.*, 1987; Boots *et al.*, 2002). QQ menginduksi toksisitas telah terbukti dalam berbagai penelitian *in vitro* (Boots *et al.*, 2008).

2.5.3 Pengaruhnya antioksidan kulit tomat terhadap kadar MDA

Proses peroksidasi lipid terdiri dari 3 tahap yaitu tahap inisiasi, propagasi dan terminasi. Tahap terminasi merupakan tahap kestabilan dari radikal dimana

terjadi reaksi dengan radikal karbon maupun radikal lainnya, pada tahap ini merupakan tahap dimana antioksidan berperan pada proses peroksidasi lipid, diperlukan suatu scavenger alamiah untuk meredam proses peroksidasi lipid, sehingga MDA sebagai hasil peroksidasi lipid mengalami penurunan (Setiawan dan Suhartono 2007).

Beberapa penelitian mengatakan, kulit tomat mengandung senyawa yang kaya akan antioksidan seperti *phenolics*, *flavonoids*, *lycopene* dan asam askorbat, sehingga tomat dinilai mempunyai aktivitas antioksidan yang tinggi (Vinha *et al.*, 2014).

Kapasitas antoksidan merupakan kemampuan antioksidan dalam menghambat proses oksidasi. Menurut penelitian, tomat diyakini sebagai sayuran buah yang kaya akan antioksidan terutama *lycopene*. Mekanisme penetralan radikal bebas dilakukan dengan donor hidrogen dan sebagai *free radical scavengers*. Pengupasan kulit serta pengambilan biji pada tomat mengurangi kemampuan untuk menangkap radikal bebas (Vinha *et al.*, 2014).

Pemberian antioksidan eksogen dapat memberikan mekanisme proteksi dengan menyeimbangkan oksidan-antioksidan endogen dalam tubuh dan stres yang menginduksi produksi VEGF. VEGF merupakan suatu produk yang dihasilkan dalam proses spesifik mitogen pada endotel yang menandakan adanya angiogenesis. Proses angiogenesis menandakan adanya suatu mekanisme kompensasi yang kadang berhubungan dengan penyakit tumor dan retinopati. Pada penyakit diabetes VEGF dihubungkan dengan penyakit retinopati. Antioksidan menghambat ekspresi VEGF yang diinduksi oleh AGEs di pembuluh darah retina sel endotel (Vinha *et al.*, 2014).

Ekstrak kulit tomat memiliki komponen mineral seperti Fe, Ni, Cu, Co (Elbadrawy, 2011). Komponen mineral dalam tomat diyakini dapat berperan sebagai kofaktor dalam proses pembentukan radikal hidroksil melalui reaksi fenton, sedangkan radikal hidroksil merupakan radikal dengan mobilitas yang tinggi dan dapat berpengaruh terhadap proses peroksidasi lipid yang sangat mendalam sehingga dapat menyebabkan peningkatan dari MDA (Ayala *et al.*, 2014). Selain itu komponen *quercetin* dalam tomat dapat membentuk senyawa *quercetin-quinone* (QQ) yang bersifat toksik dan dapat menyebabkan peningkatan dari stres oksidatif melalui gangguan terhadap GSH yang merupakan antioksidan endogen (Boots *et al.*, 2008).

