

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Diabetes Melitus

##### 2.1.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes Melitus adalah sekelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia yang menyebabkan kerusakan pada sekresi insulin, aksi insulin, atau keduanya. Hiperglikemia yang kronis dari diabetes berkaitan erat dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kegagalan dari beberapa organ, terutama pada mata, ginjal, jantung, dan pembuluh darah (Saul, 1997).

##### 2.1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Menentukan jenis diabetes untuk seseorang bergantung pada keadaan yang ada pada saat proses diagnosis, dan banyak penderita diabetes yang tidak mudah untuk dimasukkan pada tipe diabetes tertentu. Mengetahui patogenesis dari hiperglikemia dan mengobatinya secara efektif lebih penting bagi dokter dan pasien dibandingkan dengan menggolongkan pasien tersebut kepada tipe diabetes tertentu (Saul, 1997).

##### 2.1.2.1 Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes Melitus tipe 1 hanya menyumbang hanya 5-10% dari keseluruhan penderita diabetes yang ada, Diabetes Melitus tipe 1 disebut juga *insulin-dependent diabetes* yang terjadi sejak penderita masih kecil dan merupakan hasil dari destruksi autoimun yang dimediasi oleh sel dari sel- $\beta$  pankreas. Penanda kerusakan imun pada sel- $\beta$  diantaranya adalah autoimun

dari sel langerhans, autoantibodi terhadap insulin, autoantibodi terhadap GAD (GAD65), dan autoantibodi terhadap Fosfatase Tirosin IA-2 dan IA-2 $\beta$ . Biasanya autoantibodi dijumpai 85-90% dari penderita ketika hiperglikemia puasa pertama kali dideteksi (Saul, 1997).

### 2.1.2.2 Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes Melitus tipe 2 menyumbang 90-95% dari keseluruhan jumlah penderita diabetes, DM tipe 2 disebut juga diabetes *onset dewasa non insulin-dependent diabetes*. Penderita Diabetes Melitus tipe 2 yang memiliki resistensi insulin dan biasanya kekurangan insulinnya tidak mutlak. Meskipun etiologi spesifik tidak diketahui, kerusakan autoimun dari sel- $\beta$  tidak terjadi, dan penderita tidak memiliki penyebab diabetes lainnya seperti yang telah dijelaskan pada Diabetes Melitus tipe 1 (Saul, 1997).

Kebanyakan penderita Diabetes Melitus tipe 2 adalah individu yang obesitas, dan obesitas itu sendiri menyebabkan beberapa derajat resistensi insulin. Pasien yang tidak obesitas dengan kriteria berat tradisional memiliki persentase peningkatan lemak tubuh didistribusikan terutama di daerah perut. Penderita Diabetes Melitus tipe 2 sering tidak terdiagnosis karena hiperglikemia yang berkembang secara bertahap dan pada tahap awal tidak cukup berat bagi pasien untuk melihat salah satu gejala khas dari diabetes. Meskipun demikian, penderita tersebut mengalami peningkatan risiko komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular. Sedangkan penderita dengan diabetes tipe 2 memiliki tingkat insulin yang normal atau sedikit meningkat. Kadar glukosa darah yang lebih tinggi diperkirakan akan menghasilkan nilai insulin yang lebih tinggi pula dan fungsi sel- $\beta$  yang normal. Sekresi insulin akan rusak pada penderita DM tipe 2 dan tidak cukup untuk mengkompensasi resistensi insulin. Resistensi insulin

dapat meningkat dengan adanya pengurangan berat badan dan atau pengobatan farmakologis hiperglikemia tapi jarang dapat kembali normal. Faktor resiko Diabetes Melitus tipe 2 adalah penambahan usia, obesitas, dan kurangnya aktivitas fisik dan lebih sering terjadi pada wanita dengan GDM sebelumnya dan pada individu dengan hipertensi atau dislipidemia, dan pada subkelompok ras / etnis yang tertentu. Diabetes Melitus tipe 2 sering dikaitkan dengan kecenderungan genetik yang kuat, lebih kuat daripada autoimun pada Diabetes Melitus tipe 1. Namun, kelainan genetika pada Diabetes Melitus tipe 2 sangat kompleks dan belum sepenuhnya terbukti (Saul, 1997).

#### **2.1.2.3 Diabetes Melitus tipe Lain**

Diabetes Melitus tipe lain terjadi karena berbagai faktor selain etiologi dari Diabetes Melitus tipe 1 dan tipe 2, misalnya defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, penyakit metabolik endokrin lain, iatrogenik, infeksi virus, penyakit autoimun dan kelainan genetik lain (Ndraha, 2014).

#### **2.1.2.4 Diabetes Melitus Gestasional**

*Gestational Diabetes Mellitus* terjadi saat masa kehamilan terutama dua hingga tiga bulan pertama saat kehamilan. Penderita akan mengalami intoleransi glukosa saat masa kehamilan, namun memiliki potensi tinggi untuk memiliki diabetes yang menetap 5-10 tahun mendatang (Ndraha, 2014).

#### **2.1.3 Etiologi Diabetes Melitus Tipe 2**

Etiologi dari Diabetes Melitus tipe 2 adalah kombinasi dari perlawanan terhadap aksi insulin dan kompensasi respon sekresi insulin yang tidak adekuat. Tingkat hiperglikemia dapat menyebabkan perubahan patologis dan fungsional

dalam berbagai jaringan target, tetapi tanpa gejala klinis, dapat hadir untuk jangka waktu yang panjang sebelum terdeteksi diabetes. Selama periode asimtomatik terjadi kelainan pada metabolisme karbohidrat dengan pengukuran glukosa plasma dalam keadaan puasa atau setelah tantangan dengan beban glukosa oral (Saul, 1997).

Tingkat hiperglikemia dapat berubah dari waktu ke waktu, tergantung pada sejauh mana proses penyakit yang mendasari. Sebuah proses penyakit mungkin telah terjadi di dalam tubuh tapi mungkin belum berkembang cukup jauh untuk menyebabkan hiperglikemia. Proses penyakit yang sama dapat menyebabkan Glukosa Darah Puasa (GDP) dan atau gangguan toleransi glukosa (IGT) tanpa memenuhi kriteria untuk diagnosis diabetes. Kontrol glikemik pada penderita DM tipe 2 yang memadai dapat dicapai dengan pengurangan berat badan, olahraga, dan atau agen penurun glukosa oral. Beberapa penderita DM tipe 2 memiliki sisa sekresi insulin namun memerlukan insulin eksogen untuk kontrol glikemik yang memadai agar dapat bertahan hidup tanpa insulin endogen. Penderita DM tipe 2 dengan kerusakan sel- $\beta$  yang luas tidak memiliki sekresi insulin tersisa, dibutuhkan insulin untuk bertahan hidup. Tingkat keparahan kelainan metabolik dapat berkembang, mundur, atau tetap sama. Tingkat hiperglikemia mencerminkan tingkat keparahan dari proses metabolisme yang mendasari dan pengobatan yang diperlukan (Saul, 1997).

#### **2.1.4 Patogenesis Diabetes Melitus Tipe 2**

Beberapa proses patogenesis sangat berperan penting terhadap terjadinya diabetes, diantaranya adalah kerusakan sel  $\beta$  pankreas yang berakibat pada kecacatan pada insulin yang menyebabkan insulin yang abnormal dan berujung pada resistensi kinerja dari insulin. Penyebab dari abnormalitas pada

metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein pada penderita diabetes adalah kinerja insulin yang tidak sempurna pada jaringan target, dimana kinerja insulin yang tidak sempurna disebabkan oleh tidak adekuatnya sekresi insulin dan atau kurangnya respon jaringan terhadap kinerja insulin pada jalur kinerja hormon. Insulin yang abnormal dan kinerja insulin yang tidak kuat sering menyebabkan kerancuan yang menyebabkan hiperglikemia pada penderita Diabetes Melitus tipe 2 (Saul, 1997).

#### **2.1.5 Gejala Diabetes Melitus Tipe 2**

Gejala khas dari hiperglikemia adalah poliuri, polidipsi, penurunan berat badan, terkadang polifagia, dan menurunnya ketajaman penglihatan. Ketidakseimbangan pertumbuhan dan beberapa infeksi khusus sering menyertai hiperglikemia kronis. Konsekuensi akut dari diabetes yang tidak terkontrol yang mengancam jiwa adalah terjadinya hiperglikemia dengan ketoasidosis dan *sindroma hiperosmolar nonketosis* (Saul, 1997).

#### **2.1.6 Komplikasi Diabetes Melitus Tipe 2**

Komplikasi jangka panjang dari diabetes adalah retinopati dengan hilangnya penglihatan, nefropati, neuropati perifer, dan abnormalitas dari metabolisme lipoprotein (Saul, 1997).

#### **2.1.7 Diagnosis Diabetes Melitus Tipe 2**

Diagnosis klinis DM tipe 2 ditegakkan bila ada gejala khas DM berupa polifagia, polidipsi, poliuria dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya. Bila ditemukan gejala khas dan pemeriksaan Glukosa Darah Sewaktu (GDS)  $\geq 200$  mg/dl, diagnosis DM sudah dapat ditegakkan. Hasil pemeriksaan GDP  $\geq 126$  mg/dl juga dapat digunakan untuk pedoman diagnosis

DM. Untuk pasien tanpa gejala khas DM, hasil pemeriksaan glukosa darah abnormal satu kali saja belum cukup kuat untuk menegakkan diagnosis DM oleh karena itu diperlukan investigasi lebih lanjut yaitu GDP  $\geq$  126 mg/dl, GDS  $\geq$  200 mg/dl pada hari yang lain atau hasil Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO)  $\geq$  200 mg/dl (Ndraha, 2014).

### 2.1.8 Tatalaksana Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes Melitus memiliki komplikasi yang banyak bila dibiarkan tidak terkontrol dan dapat bersifat fatal, oleh karena itu pengobatan Diabetes Melitus harus dilakukan secara agresif dan didasarkan pada 4 pilar. Keempat pilar tersebut adalah edukasi, terapi gizi, latihan jasmani dan intervensi farmakologis (Ndraha, 2014).

#### 2.1.8.1 Edukasi

Tenaga kesehatan dan keluarga penderita berperan penting untuk melancarkan jalannya pilar edukasi penderita Diabetes Melitus tipe 2. Edukasi sebaiknya dilakukan secara komprehensif dan bertujuan agar penderita memiliki motivasi yang kuat untuk merubah gaya hidup menjadi gaya hidup yang sehat (Ndraha, 2014).

Disamping untuk memotivasi penderita untuk memiliki gaya hidup yang sehat, edukasi pada penderita juga bertujuan untuk memberi pengertian terhadap pasien tentang diabetes dan mengenali perjalanan penyakit diabetes, komplikasi dini yang mungkin saja timbul dan *reversible*, pentingnya ketaatan pasien dalam terapi, serta pentingnya perubahan gaya hidup dari penderita (Ndraha, 2014).

Edukasi penderita DM tipe 2 meliputi pemantauan glukosa mandiri, perawatan kaki, ketaatan penggunaan obat-obatan, berhenti merokok, meningkatkan aktifitas fisik, dan mengurangi asupan kalori dan diet tinggi lemak (Ndraha, 2014).

#### **2.1.8.2 Terapi Gizi**

Terapi gizi pada penderita diabetes disesuaikan dengan kebutuhan karbohidrat setiap individu, namun komposisi dari asupan makanan penderita disarankan untuk terdiri dari 45%-65% karbohidrat, 20%-25% lemak, 10%-20% protein, natrium yang kurang dari 3g, dan diet cukup serat sekitar 25 g/ hari (Ndraha, 2014).

#### **2.1.8.3 Latihan Jasmani**

Latihan jasmani dilakukan agar berat badan dapat turun, meningkatkan sensitifitas insulin, dan menjaga kebugaran tubuh penderita. Latihan jasmani yang dianjurkan adalah latihan sebanyak 3-4 kali seminggu dengan durasi setiap latihan kurang lebih 30 menit dan bersifat *aerobik*. Latihan jasmani yang bersifat *aerobik* misalnya adalah bersepeda statis, berjalan santai, *jogging*, dan berenang (Ndraha, 2014).

#### **2.1.8.4 Intervensi Farmakologis**

Intervensi farmakologis yang diberikan kepada penderita DM tipe 2 sangat penting untuk mengontrol diabetes, namun akan lebih berguna bila diselaraskan dengan ketiga pilar yang lainnya. Terdapat dua jenis intervensi farmakologi, yaitu oral dan suntikan (Ndraha, 2014).

##### **I. OBAT HIPOGLIKEMIK ORAL (OHO)**

###### **1. Pemicu sekresi insulin:**

- a. Sulfonilurea
  - b. Glinid
2. Peningkat sensitivitas insulin:
    - a. Biguanid
    - b. Tiazolidindion
  3. Penghambat glukoneogenesis:
    - a. Biguanid (Metformin)
  4. Penghambat glukosidase alfa :
    - a. Acarbose

## II. OBAT SUNTIKAN

### 1. Insulin:

- a. Insulin kerja cepat
  - b. Insulin kerja pendek
  - c. Insulin kerja menengah
  - d. Insulin kerja panjang
  - e. Insulin campuran tetap
2. Agonis GLP-1/incretin mimetik

### 2.2 Radikal Bebas

Radikal bebas adalah suatu molekul yang memiliki elektron tidak berpasangan dalam orbital terluarnya sehingga sangat reaktif. Radikal bebas cenderung mengadakan reaksi berantai yang apabila terjadi di dalam tubuh akan dapat menimbulkan berbagai kerusakan yang berlanjut. Tubuh manusia memiliki sistem pertahanan endogen terhadap serangan radikal bebas terutama terjadi melalui peristiwa metabolisme sel normal dan peradangan. Jumlah radikal bebas dapat mengalami peningkatan yang diakibatkan faktor stress, radiasi,



asap rokok dan polusi lingkungan menyebabkan sistem pertahanan tubuh yang ada tidak memadai, sehingga tubuh memerlukan tambahan antioksidan dari luar yang dapat melindungi dari serangan radikal bebas (Wahdaningsih *et al.*, 2011).

Radikal bebas terdiri dari nukleus, proton, dan elektron. Elektron pada atom mengelilingi nukleus sebanyak satu hingga dua lebih lapisan. Bila lapisan terluar dari orbit elektron tidak penuh, akan terjadi reaksi kimia. Karena atom akan berusaha untuk mencapai keadaan stabilitas maksimum dengan cara:

- Menambah atau mengurangi elektron untuk mengisi maupun mengosongkan lapisan luarnya.
- Membagi elektron-elektronnya dengan cara bergabung bersama atom lain dalam rangka melengkapi lapisan luarnya (Droge, 2002).

Radikal bebas yang reaktif tidak dapat mempertahankan bentuk asli dalam waktu lama dan segera berikatan dengan bahan sekitarnya dan juga memiliki spesifitas kimia yang rendah sehingga dapat bereaksi dengan berbagai molekul lain, seperti protein, lemak, karbohidrat, dan DNA (Araujo *et al.*, 1998).

Berikut tipe Radikal Bebas dalam tubuh:

**Tabel 2.1 Kelompok Oksigen Reaktif**

KELOMPOK OKSIGEN REAKTIF	
$O_2^{\cdot-}$	Radikal Superoksida ( <i>Superoxide radical</i> )
$\cdot OH$	Radikal Hidroksil ( <i>Hydroxyl radical</i> )
$ROO\cdot$	Radikal Peroksil ( <i>Peroxyl radical</i> )
$H_2O_2$	Hidrogen peroksida ( <i>Hydrogen peroxide</i> )
$^1O_2$	Oksigen tunggal ( <i>Singlet Oxygen</i> )
$NO\cdot$	Nitrit oksida ( <i>Nitric Oxide</i> )
$ONOO^{\cdot}$	Nitrit peroksida ( <i>Peroxynitrite</i> )
$HOCl$	Asam hipoklor ( <i>Hypochlorous Acid</i> )

Keadaan hiperglikemia pada penderita Diabetes Melitus tipe 2 akan mengakibatkan stres oksidatif, autooksidasi glukosa, penurunan konsentrasi antioksidan berat molekul rendah di jaringan, dan gangguan aktivitas pertahanan antioksidan enzimatik, hal-hal tersebut lah yang menyebabkan peningkatan dari produksi radikal bebas (Kowluru *et al.*, 2001). Radikal bebas adalah atom atau senyawa yang kehilangan pasangan elektronnya, sehingga radikal bebas memiliki kecenderungan untuk bersifat reaktif dan mengikat elektron dari sel-sel lainnya bila melebihi batas kemampuan proteksi antioksidan seluler. Terlebih lagi pada penderita Diabetes Melitus tipe 2 yang mengalami gangguan aktivitas pertahanan antioksidan enzimatik dan penurunan konsentrasi antioksidan berat molekul rendah di jaringan, sehingga radikal bebas cenderung untuk berikatan dengan elektron pada sel-sel yang ada. Kerusakan sel beta pankreas juga terjadi yang kemudian akan berakibat pada peningkatan resistensi insulin (Sauriasari, 2006).

Hepar adalah organ utama yang diserang oleh radikal bebas. Sel parenkim adalah sel utama yang diserang oleh kerusakan stres oksidatif di hepar. Sel parenkim dapat menghasilkan radikal bebas, meregulasi PPAR $\alpha$  yang sangat berhubungan dengan ekspresi gen oksidasi asam lemak pada hepar. Asam lemak adalah penyusun pada HDL, asam lemak yang teroksidasi akan menghilangkan fungsi dari HDL untuk membawa kolesterol dari organ (Sha Li, 2015).

### **2.3 High-Density Lipoprotein (HDL)**

HDL yang disebut juga dengan *High-Density Lipoprotein* adalah salah satu jenis lipoprotein yang memiliki kandungan lemak lebih sedikit dibandingkan dengan lipoprotein lainnya. Lipoprotein disebut juga dengan lemak baik karena

sifatnya yang mengangkut kolesterol dari berbagai tempat yang tidak seharusnya menuju ke Hepar (Daniel *et al.*, 2004).

Secara struktur, HDL memiliki komposisi protein yang lebih banyak dibandingkan dengan lipoprotein lainnya. Alipoprotein yang paling banyak terkandung dalam HDL adalah apoA-I dan apo A-II. Ukuran partikel dari HDL dapat bertambah besar saat berada dalam sirkulasi darah tubuh dan mengikat banyak lemak jahat yang kemudian akan diangkut menuju hepar (Daniel *et al.*, 2004).

Apo A-I dan Apo A-II merupakan turunan langsung dari sekresi hepar. Apo A-I dibutuhkan untuk produksi HDL. Kelebihan dari Apo A-I dapat melindungi tikus model dari *atherogenesis* (Daniel *et al.*, 2004).

Unsur lipid yang paling dominan dalam HDL ialah kolesterol dan fosfolipid. Komponen HDL adalah 20% kolesterol, <5% trigliserida, 30% fosfolipid dan 50% protein. HDL ialah protein lipid yang memiliki inti dominan ester kolesterol dan terdiri atas Apo – AI, Apo-AII, Apo C, Apo E, dan Apo D (Daniel *et al.*, 2004).

HDL berfungsi sebagai pengangkut kolesterol dalam jalur *cholesterol transport* dari ekstra hepar ke dalam hepar. HDL berfungsi sebagai penyimpan apo C dan E yang menjadi bahan dalam metabolisme kilomikron dan VLDL. HDL dalam plasma memiliki banyak macam ukuran, bentuk, komposisi dan muatan listrik. HDL memiliki beberapa macam bentuk yaitu HDL-1, HDL-2 dan HDL-3. HDL dalam mikroskop elektron tampak sebagai partikel *sferis* yang terdapat dalam plasma normal atau berbentuk *diskoidal*. HDL merupakan hasil produksi dari hepar dan usus yang membentuk HDL dalam limfe dan plasma. Katabolisme kilomikron dan VLDL juga menghasilkan HDL, karena HDL memberikan Apo C

dan Apo E untuk kilomikron dan VLDL yang membentuk HDL. HDL berperan dalam proses *Reverse Cholesterol Transport* (RCT) sehingga HDL dapat meningkatkan pengangkutan kolesterol dari jaringan untuk dikembalikan ke hepar dan diekskresikan lewat empedu. HDL dibentuk di hepar dengan pembentukan Apo A-1 yang kemudian berinteraksi dengan hepatic *ATP-Binding Cassette Transporter A1* (ABCA 1) Hepar lalu tersekresi dalam plasma dengan bentuk *Lipid poor* Apo A1 yang berinteraksi dengan ABCA 1 yang mengambil kolesterol berlebih dari sel dan membentuk pre- $\beta$ -HDL (*nascent*). Kolesterol bebas dari HDL diesterifikasi enzim LCAT untuk merubah pre- $\beta$ -HDL (*nascent*) menjadi  $\alpha$ -HDL. LCAT adalah enzim yang bertugas mengikat lipoprotein atau lemak bebas dalam plasma dan disekresi oleh hepar. LCAT diduga dapat mempertahankan gradien kolesterol yang tak teresterifikasi antara sel perifer dan HDL (Mayes, 2003).

Pemecahan HDL berada di dalam hepar. HDL mengalami 2 jalur transpor ke hepar. Pertama melalui reseptor *scavenger*, kelas B, tipe 1 (SR-B1) yang merupakan reseptor *scavenger* hepar. Kedua, dengan berinteraksi melalui VLDL dan LDL dengan enzim CETP yang merupakan glikoprotein plasma yang berguna untuk pertukaran ester kolesterol pada HDL dengan TG pada LDL. Partikel HDL kemudian menjadi lebih kaya akan TG dan kembali ke hepar. Fungsi HDL yang lain, HDL diduga dapat memiliki efek anti-aterogenik, seperti menghambat oksidasi LDL, meningkatkan produksi Nitrit Oksida dalam Endotel, menghambat inflamasi dalam endotel, meningkatkan bioavailabilitas protasiklin, menghambat koagulasi serta agregasi platelet (Daniel *et al.*, 2004).

Lipoprotein yang berperan penting dalam pendistribusian kolesterol ialah HDL dan LDL. Fungsi HDL yaitu mengangkut kolesterol kembali ke hepar untuk

proses metabolisme. Fungsi LDL ialah sebagai pembawa kolesterol ke berbagai sel yang mengandung reseptor LDL guna dimanfaatkan sel tersebut. Lipoprotein mengalami metabolisme melalui 3 jalur, yakni jalur metabolisme eksogen, endogen, dan *reverse cholesterol transport* (Suyatana, 2007).

Kadar normal dari HDL adalah 40-50mg/dL pada laki-laki dan 50-60mg/dL pada wanita. HDL dapat menurun akibat dari beberapa faktor, faktor-faktor tersebut antara lain adalah adanya penyakit baru-baru ini, kelaparan, stress, merokok, obesitas, kadar insulin, kurangnya olahraga, dan terapi obat-obatan seperti tiazid, steroid, dan beta-blockers. Sedangkan kenaikan dari HDL dapat dipengaruhi oleh konsumsi ethanol, dan kadar esterogen (Daniel *et al.*, 2004).

### 2.3.1 Diabetes Melitus Tipe 2 dan Kadar Serum HDL

Awal terjadinya Diabetes Melitus tipe 2 adalah terdapatnya resistensi dari sel target insulin. Resistensi dapat berupa berkurangnya reseptor pada membran sel yang responsif terhadap insulin, atau kelainan pada sinyaling insulin pada reseptor insulin. Di jaringan tepi, resistensi insulin menyebabkan reseptor *glucose transporter-4* (GLUT4) menjadi tidak terekspresi di membran sel. Sehingga glukosa tidak dapat memasuki jaringan dan bertahan di plasma darah yang mengakibatkan konsentrasi glukosa plasma menjadi tinggi meskipun dalam keadaan puasa (pada Tikus > 140 mg/dL) yang disebut dengan keadaan hiperglikemia dan menyebabkan penyakit Diabetes Melitus tipe 2 (Powers, 2005).

Normalnya, insulin bekerja pada *hormone-induced lipolytic activity* dengan cara mengaktifkan cGMP, cGMP kemudian akan menghambat *cAMP-dependent* protein kinase yang merupakan enzim kunci dari hidrolisis lipid

intrasel dan menyebabkan penurunan dari proses lipolisis. Namun pada keadaan patologis, dimana terjadi resistensi insulin, sel akan menggunakan sumber energi lain, yaitu glikogen, sedangkan cadangan glikogen di hepar menurun akibat terjadinya hiperglikemia, sehingga pemecahan lemak dilakukan guna menghasilkan energi dengan cara pengaktifan dari hormon sensitif Lipase di dalam sel lemak sehingga terjadi hidrolisis TG yang melepaskan asam lemak dan gliserol ke dalam darah. Asam lemak yang berlebihan juga meningkatkan pengubahan beberapa asam lemak menjadi trigliserida dan kolesterol lain (VLDL dan LDL) di Hepar (Rahn *et al.*, 1994).

Bertambahnya jumlah lipoprotein yang kaya akan TG pada lipolisis akan menyebabkan pertukaran kolesterol ester dari HDL ke TG di dalam VLDL dan LDL. Terlebih lagi, lipolisis dari HDL yang kaya akan TG oleh lipase hepar akan menyebabkan HDL kecil dengan penurunan afinitas terhadap apo A-I, yang kemudian akan menyebabkan diasosiasi apo A-I dari HDL. Hal tersebut yang menyebabkan penurunan kadar HDL di dalam tubuh. Proses penurunan HDL, peningkatan TG dan LDL ini yang disebut dengan dislipidemia (Klop *et al.*, 2013).

Keadaan hiperglikemia pada Diabetes Melitus tipe 2 akan menyebabkan terjadinya stres oksidatif dan peningkatan produksi radikal bebas. Hepar adalah organ utama yang diserang oleh radikal bebas. Sel parenkim adalah sel utama yang diserang oleh kerusakan stres oksidatif di hepar. Sel parenkim dapat menghasilkan radikal bebas, meregulasi PPAR $\alpha$  yang sangat berhubungan dengan ekspresi gen oksidasi asam lemak pada hepar. Asam lemak adalah penyusun pada HDL, asam lemak yang teroksidasi akan menghilangkan fungsi dari HDL untuk membawa kolesterol dari organ (Sha Li, 2015).

## 2.4 Kandungan Kulit Tomat

Tomat (*Solanum lycopersicum*) merupakan tanaman *hortikultura* yang berpotensi, menyehatkan, dan memiliki potensi tinggi di pasaran. Sayuran yang sering dimasukkan dalam golongan buah ini memiliki sifat panen tahunan (*annual*) dan memiliki tanaman yang bisa tumbuh hingga 2 meter dengan bentuk tanaman seperti semak. Sayur tomat bila dikeringkan maka dagingnya hanya memiliki berat 5-10% saja dari berat keseluruhan dan berat kulit dan bijinya hanya mencapai 1% dari berat total (Giovannucci *et al.*, 2002).

Bentuk buah tomat bervariasi tergantung pada jenisnya. Ada yang bulat, lonjong, oval. Ukurannya juga bervariasi, dengan berat terkecil 8 gram dan dapat mencapai berat 180 gram. Saat muda tomat berwarna hijau dengan rasa yang getir dan aroma yang tidak sedap karena masih mengandung zat *lycopersicin* yang berbentuk lender. Sedangkan bila sudah matang, tomat memiliki warna kemerahan dengan rasa yang manis keasaman dan bau tidak sedap akan hilang seiring dengan proses pematangan dari buah. Tomat memiliki kulit yang sangat tipis dan dapat dikelupas bila sudah matang (Fitriani, 2012)

Tomat memiliki taksonomi sebagai berikut:

- Kingdom : *Plantae*
- Subkingdom : *Virdiplantae*
- Infrakingdom : *Streptophyta*
- Superdivisi : *Embryophyta*
- Divisio : *Tracheophyta*
- Subdivisi : *Spermatophytina*
- Kelas : *Magnoliopsida*
- Superorder : *Asteranae*

- Ordo : *Solanales*
- Famili : *Solanaceae*
- Genus : *Solanum*
- Species : *Solanum lycopersicum* (*Interagency Taxonomic Information System*, 2011).

Buah tomat dan kulitnya merupakan suatu kesatuan yang nilai gizinya tidak bisa dipisahkan oleh karena kandungannya yang hampir sama. Buah dan kulit tomat kaya akan berbagai macam nutrisi seperti karbohidrat, protein, antioksidan, dan vitamin. Berikut kandungan gizi dari buah dan kulit tomat yang masih segar:

**Tabel 2.2 Kandungan Kulit Tomat (Supriati et al., 2015)**

Nutrien	Jumlah	Kepadatan
<b>Vitamin C</b>	34,38 mg	27,3
<b>Likopen</b>	1121,40 IU	10,7
<b>Kuersetin</b>	14,22 mcg	8,5
<b>Serat</b>	1,98 g	3,8
<b>Kromium</b>	9,00 mcg	3,6
<b>Vitamin B1 (thiamine)</b>	0,11 mg	3,5
<b>Vitamin B6 (pyridoxine)</b>	0,14 mg	3,3
<b>Vitamin A</b>	27,00 mcg	3,2
<b>Tembaga</b>	0,13 mg	3,1
<b>Vitamin B3 (niacin)</b>	1,13 mg	2,7
<b>Vitamin B2 (riboflavin)</b>	0,09 mg	2,5
<b>Vitamin E</b>	0,68 mg	1,6



### 2.4.1 Likopen

Likopen merupakan salah satu jenis antioksidan yang kaya pada berbagai macam buah terutama tomat. Likopen yang disebut juga dengan  $\alpha$ -*carotene* adalah suatu karotenoid pigmen merah terang, suatu fitokimia yang banyak ditemukan dalam buah tomat dan buah lain yang berwarna merah. Karotenoid telah dipelajari secara ekstensif dan merupakan sebuah antioksidan yang sangat kuat dan memiliki kemampuan anti-kanker. Nama likopen diambil dari penggolongan buah Tomat, yaitu *Solanum lycopersicum* (Regina *et al.*, 2008).

Sebagai suatu ikatan, likopen memiliki 11 ikatan rangkap dua yang terkonjugasi dan lebih tidak jenuh dibandingkan dengan karotenoid lainnya. Likopen mengalami isomerasi *cis-trans* yang diinduksi oleh cahaya, energi panas, dan reaksi kimia. Likopen yang diproduksi oleh tanaman lebih bersifat –*trans*, yakni bentuk yang paling stabil secara termodinamik. Antioksidan jenis likopen tidak dapat diproduksi sendiri oleh manusia, sehingga manusia perlu mengkonsumsinya dari buah terutama yang berwarna merah (Regina *et al.*, 2008).

Berdasarkan berbagai jenis antioksidan, likopen menurut fungsinya termasuk dalam golongan *primary antioxidants*, yaitu senyawa fenol yang mampu memutus rantai reaksi pembentukan radikal bebas asam lemak. Dalam hal ini memberikan atom hidrogen yang berasal dari gugus hidroksi senyawa fenol sehingga terbentuk senyawa yang stabil (Regina *et al.*, 2008).

Likopen yang terkandung di dalam ekstrak kulit tomat merupakan salah satu jenis antioksidan yang penting dalam mencegah kerusakan dari sel  $\beta$  pankreas. Keadaan hiperglikemia pada penderita Diabetes Melitus tipe 2 akan

mengakibatkan autooksidasi glukosa, penurunan konsentrasi antioksidan berat molekul rendah di jaringan, dan gangguan aktivitas pertahanan antioksidan enzimatik, hal tersebut yang menyebabkan peningkatan dari produksi radikal bebas (Kowluru *et al.*, 2001). Radikal bebas adalah atom atau senyawa yang kehilangan pasangan elektronnya, sehingga radikal bebas memiliki kecenderungan untuk bersifat reaktif dan mengikat elektron dari berbagai sel lainnya bila melebihi batas kemampuan proteksi antioksidan seluler. Terlebih pada penderita Diabetes Melitus tipe 2 yang mengalami gangguan aktivitas pertahanan antioksidan enzimatik dan penurunan konsentrasi antioksidan berat molekul rendah di jaringan, sehingga radikal bebas cenderung untuk berikatan dengan elektron pada sel-sel yang ada. sel beta pankreas juga akan mengalami kerusakan yang berakibat pada peningkatan resistensi insulin. Likopen sebagai antioksidan dapat berikatan dengan radikal bebas sehingga radikal bebas tidak lah reaktif lagi dan kerusakan dari sel beta pankreas dapat dihambat, sehingga penderita tidak jatuh pada kondisi lipolisis dan juga dislipidemia (Sauriasari, 2006).

#### **2.4.2 Beta Karoten**

Beta karoten sama dengan karotenoid yang lain, yaitu pigmen alami yang larut lemak yang secara umum ditemukan pada tomat dan sintesis mikroorganisme. Beta karoten memiliki peran yang menguntungkan bagi kesehatan salah satunya mempunyai aktivitas sebagai antioksidan, meningkatkan “komunikasi” interselular, immunomodulator, dan anti-karsinogenik. Kemampuan beta karoten sebagai antioksidan ditunjukkan dalam mengikat oksigen ( $O_2$ ), mengurangi radikal peroksil dan menghambat oksidasi lipid (Sunita, 2002).

### 2.4.3 Vitamin A

Vitamin A merupakan salah satu vitamin yang larut dalam lemak atau minyak. Vitamin A stabil terhadap panas, asam dan alkali tetapi sangat mudah teroksidasi oleh udara dan akan rusak pada suhu tinggi. Vitamin A merupakan komponen penting dari retina (selaput jala), maka fungsi utama adalah untuk penglihatan. Disamping itu vitamin A juga membantu pertumbuhan dan mempunyai peranan penting dalam jaringan epitel (Sunita, 2002).

Secara garis besar, fungsi vitamin A di dalam tubuh mencakup tiga golongan besar, yaitu fungsi vitamin A dalam proses melihat, fungsi dalam metabolisme umum, dan juga fungsi dalam proses reproduksi.

*Retinol-Binding Protein (RBP/ RBP4)* adalah protein pengikat vitamin A. RBP disintesis dan disekresi dari jaringan adiposa. Terdapat hubungan antara kenaikan kadar serum RBP4 dan angka kejadian dari Diabetes Melitus tipe 2 dan resistensi insulin. Percobaan Yang *et al.* (2005) menunjukkan bahwa pada tikus dengan GLUT4 yang terutama di jaringan adiposa ditemukan resistensi insulin. Menariknya, kekurangan GLUT4 di jaringan adiposa berkaitan dengan kenaikan dari ekspresi RBP4 di jaringan adiposa, namun tidak dengan RBP4 di jaringan Hepar (Yang *et al.*, 2005). Keadaan defisiensi vitamin A akan menyebabkan RBP bentuk inaktif terakumulasi di dalam hepar (Gibson, 2005).

Selanjutnya *Retinaldehyde Dehydrogenase, type 1 (RALDH1)* adalah enzim yang bertugas untuk melakukan oksidasi dari retinaldehyde menjadi *retinoic acid* (Frey, Vogel, 2011). Zhai Y. *et al.* (2001) mengatakan bahwa kekurangan vitamin A di dalam tubuh akan menyebabkan kenaikan dari kadar RALDH1. RALDH1 yang berlebih akan menyebabkan bertambahnya pembentukan adiposit melalui jalur PPAR dan RXR. (Frey, Vogel, 2011).

#### 2.4.4 Vitamin C

Vitamin C atau asam askorbat adalah suatu senyawa beratom karbon 6 yang dapat larut dalam air. Vitamin C merupakan vitamin yang disintesis dari glukosa dalam hati dari semua jenis mamalia, kecuali manusia. Manusia tidak memiliki enzim gulonolaktone oksidase, yang sangat penting untuk sintesis dari prekursor vitamin C, yaitu 2-keto-1-gulonolaktone, sehingga manusia tidak dapat mensintesis vitamin C dalam tubuhnya sendiri (Padayatty *et al.*, 2003).

#### 2.4.5 Kuersetin

Flavonoid adalah antoksidan alami yang diturunkan dari tanaman dan pada umumnya ditemukan pada buah dan sayuran dan memiliki kemampuan untuk menyita radikal bebas. Kuersetin merupakan salah satu jenis dari flavonoid yang disebut flavonols, telah diperhatikan oleh banyak peneliti oleh karena ketersediaannya yang melimpah pada makanan. Kuersetin telah terbukti memiliki kemampuan untuk mencegah oksidasi dari LDL dengan cara menangkap radikal bebas dan menjadi *chelating agent* terhadap transisi ion metal. Sebagai hasilnya, kuersetin dapat mencegah beberapa penyakit seperti kanker, aterosklerosis, dan inflamasi kronis (Hollman dan Katan, 1997).