

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan suatu penyakit yang disebabkan oleh ketidakseimbangan kadar glukosa darah karena terjadi penurunan kadar hormon insulin. Ada tiga tipe penyebab terjadinya diabetes, yang pertama yaitu jumlah sekresi hormon insulin berkurang, sehingga tidak mampu mengambil glukosa dari sirkulasi darah dan tidak mampu mengontrol kadar glukosa sehingga kadar glukosa tetap tinggi dan terbuang melalui urin. Penyebab kedua adalah resistensi insulin, jumlah insulin cukup tetapi insulin tersebut tidak sensitif lagi sehingga tidak mampu bekerja secara optimal dan glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel mengakibatkan penggunaan glukosa sebagai energi terhambat sehingga menyebabkan kekurangan energi pada sel. Hal seperti itu kemudian akan menimbulkan respon tubuh untuk mencari energi dari sumber lain seperti *glikogenolisis* dan *glukoneogenesis*. Diabetes melitus juga dapat terjadi akibat kombinasi dari kedua penyebab tersebut (McClug *et al.* 2004). Gejala umum yang sering dialami oleh penderita adalah banyak makan, berat badan turun dan badan lemah.

2.1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Klasifikasi Diabetes melitus menurut *American Diabetes Association* 2010, dibagi dalam 4 jenis berdasarkan penyebabnya, yaitu: (Ndraha, 2014)

- a. Diabetes melitus Tipe 1 atau *Insulin Dependent Diabetes Mellitus*/IDDM, terjadi oleh karena destruksi β pankreas karena sebab autoimun maupun idiopatik. Tipe ini umumnya mengarah pada defisiensi insulin (absolut). Biasanya muncul pada usia anak/dewasa muda (<25 tahun) dan gejala muncul secara mendadak, berat dan perjalanannya sangat progresif, dan jika tidak diawasi, dapat berkembang menjadi ketoasidosis dan koma (Arisman, 2011).
- b. Diabetes melitus Tipe 2 atau *Insulin Non-dependent Diabetes Mellitus*/NIDDM, terjadi hiperinsulinemia ,dan resistensi insulin dimana kemampuan insulin mengalami penurunan untuk merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan untuk menghambat produksi glukosa oleh hati. Hal tersebut akan mengakibatkan defisiensi relatif insulin. Biasanya muncul setelah usia pertengahan (>40 tahun), gejala muncul secara perlahan (kronis) dan progresif. Gejala yang muncul dapat berupa koma hiperosmolar pada kasus-kasus berat, sedangkan ketoasidosis jarang muncul, kecuali pada kasus yang disertai stress (Arisman, 2011).
- c. Diabetes melitus Tipe Lain, terjadi karena penyebab lain, misalnya pada defek genetik fungsi sel beta, endokrinopati, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, infeksi virus, karena obat atau zat kimia, iatrogenik, penyakit autoimun dan kelainan genetik lain yang berkaitan dengan Diabetes melitus.
- d. Diabetes melitus Gestasional, terjadi selama masa kehamilan, dimana intoleransi glukosa pada pertama kali masa kehamilan, biasanya pada trimester kedua dan ketiga. Tipe ini berhubungan dengan

meningkatnya komplikasi perinatal dan memiliki risiko lebih besar untuk menderita Diabetes melitus yang menetap dalam jangka waktu 5-10 tahun setelah melahirkan.

2.1.3 Etiologi dan Faktor Resiko Diabetes Melitus

Diabetes melitus tipe 2 terjadi ketika tubuh menjadi resisten terhadap insulin atau ketika pankreas berhenti memproduksi cukup insulin. Beberapa faktor utama dibawah ini akan meningkatkan resiko terjadinya Diabetes Melitus tipe 2 (Khardori, 2015):

- Usia, resiko lebih tinggi pada usia lebih dari 45 tahun
- Obesitas dan berat badan yang lebih besar dapat menyebabkan semakin resistennya insulin. Faktor ini juga terkait dengan faktor stress; dengan terlalu banyak makan terutama mengkonsumsi glukosa sederhana (glukosa, sukrosa, dan fruktosa), merokok, konsumsi alkohol yang berlebih, serta gangguan sistem saraf dan endokrin, seperti peningkatan kortisol dan kelainan sekresi hormon seks (Kohei, 2010)
- Riwayat keluarga Diabetes melitus tipe 2, pada tingkat pertama hubungan (misalnya, orang tua atau saudara)
- Ras, keturunan penduduk asli Amerika, Afrika-Amerika, Asia-Amerika, atau Kepulauan Pasifik
- Kurangnya aktivitas fisik
- Riwayat gula darah sebelumnya (kadar glukosa darah puasa/GDP dan kadar glukosa darah acak/GDA)

- Hipertensi (> 140/90 mm Hg) atau dislipidemia (kadar kolesterol HDL <40 mg / dL atau trigliserida > 150 mg / dL)
- Riwayat Diabetes Gestasional atau melahirkan bayi dengan berat lahir lebih dari 4 kg
- Sindrom ovarium polikistik (yang menyebabkan resistensi insulin), kondisi umum yang ditandai dengan periode menstruasi yang tidak teratur, pertumbuhan rambut berlebih dan obesitas dapat meningkatkan risiko Diabetes melitus.

2.1.4 Patofisiologi Diabetes Melitus

DM tipe 2 sering disebut sebagai Diabetes melitus onset dewasa. Sekarang, karena meningkatnya insiden obesitas dan ketidakaktifan seseorang menyebabkan DM tipe 2 dapat terjadi pada umur yang lebih muda. Walaupun DM tipe 2 sering kali mengenai seseorang di atas umur 40 tahun, namun dapat terjadi pada anak berumur 2 tahun yang memiliki riwayat DM pada keluarga (Scott Votey, 2009).

DM tipe 2 ditandai oleh adanya resistensi perifer insulin disertai dengan defek sekresi insulin dengan kerusakan yang bervariasi. Untuk menimbulkan DM tipe 2 kedua kerusakan tersebut harus terjadi. Semua orang dengan obesitas mempunyai resistensi insulin, namun DM hanya terjadi pada yang tidak mampu meningkatkan produksi insulin oleh sel β . Dalam perkembangan dari toleransi glukosa yang normal menjadi toleransi glukosa abnormal, kadar glukosa postprandial yang pertama meningkat. Pada akhirnya, hiperglikemia puasa (terjadi pada saat tidak ada asupan makanan) terjadi karena inhibisi *gluconeogenesis hepatic* menurun sekitar 90%. Karena pasien dengan DM tipe 2

mempertahankan kemampuan untuk mengsekresikan insulin endogen, maka mereka yang mengkonsumsi insulin umumnya tidak terjadi *Diabetic ketoacidosis* (DKA) jika penggunaan insulin dihentikan. Sehingga mereka dikatakan membutuhkan insulin namun tidak bergantung kepada insulin (Scott R Votey,2009).

2.1.5 Diagnosis Diabetes Melitus

Pemeriksaan kadar glukosa darah merupakan dasar penegakkan diagnosis DM. Pemeriksaan glukosa darah yang disarankan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan darah plasma vena dengan menggunakan bahan darah utuh (*whole blood*). Sedangkan untuk tujuan pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler (PERKENI, 2011).

Langkah-langkah untuk menegakkan diagnosa DM adalah (PERKENI, 2006) :

- a. Didahului dengan adanya keluhan-keluhan khas yang dirasakan; seperti keluhan klasik yang berupa poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Dapat pula berupa keluhan lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulvae pada wanita.
- b. Pemeriksaan glukosa darah menunjukkan hasil : pemeriksaan glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl (sudah cukup menegakkan diagnosis), pemeriksaan glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl (patokan diagnosis DM)

Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis DM (PERKENI, 2006)

1	<p>Gejala klasik DM + glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L)</p> <p>Glukosa plasma sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir</p> <p>atau</p>
2	<p>Gejala klasik DM</p> <p>+</p> <p>Kadar glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/L)</p> <p>Puasa diartikan pasien tak mendapat kalori tambahan sedikitnya 8 jam.</p> <p>Atau</p>
3	<p>Kadar glukosa plasma 2 jam pada TTGO ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L)</p> <p>TTGO dilakukan dengan standart WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75gr glukosa anhidrus yang dilarutkan ke dalam air.</p>

2.1.6 Resistensi Insulin pada Diabetes Melitus tipe 2

Resistensi insulin adalah suatu keadaan terjadinya gangguan respon metabolik terhadap kerja insulin, akibatnya untuk kadar glukosa plasma tertentu dibutuhkan kadar insulin yang lebih banyak daripada “normal” untuk mempertahankan keadaan normoglikemi (euglikemi). Resistensi insulin dapat disebabkan oleh gangguan *preresepor*, *resepor* dan *postresepor*. Gangguan *preresepor* dapat disebabkan oleh antibodi terhadap insulin. Gangguan resepor dapat disebabkan oleh jumlah resepor yang kurang atau kepekaan resepor yang menurun. Sedangkan gangguan *postresepor* disebabkan oleh gangguan

pada fosforilasi dan pada sinyal transduksi di dalam sel otot. Daerah utama terjadinya resistansi insulin adalah pada *postreseptor* sel target di jaringan otot rangka dan sel hati. Kerusakan postreseptor ini menyebabkan kompensasi peningkatan sekresi insulin oleh sel beta, sehingga terjadi hiperinsulinemi pada keadaan puasa maupun *postprandial* (Encrico, 2006).

Resistensi insulin menurunkan kemampuan insulin untuk beraksi secara efektif pada target jaringan (khususnya otot, hati, dan lemak). Resistansi insulin merupakan gambaran umum dari Diabetes melitus tipe 2 dan hasil dari kombinasi kelainan genetik dan obesitas. Resistansi insulin mengganggu fungsi glukosa pada jaringan *insulin-sensitive* dengan meningkatkan pengeluaran glukosa hepar, kedua efek tersebut memicu terjadinya hiperglikemia. Peningkatan pengeluaran glukosa hepar dihitung pada peningkatan FPG (*fasting plasma glucose levels*). Pada otot skeletal, terjadi gangguan yang lebih besar pada penggunaan glukosa non-oksidatif (pembentukan glikogen) dari pada metabolisme glukosa oksidatif melalui glikolisis (Stumvoll, 2008).

Resistensi insulin pada hati juga menyebabkan kegagalan dari hiperinsulinemia yang cepat dan menurunnya penyimpanan glikogen oleh hati pada *postprandial*. Sebagian akibat dari resistansi insulin pada jaringan adiposa dan obesitas, asam lemak bebas dari adiposit meningkat, menyebabkan meningkatnya sintesis lipid *Very low density lipoprotein (VLDL)* dan *trigliserida (TG)* di hepatosit. Hal ini juga menyebabkan terjadinya dislipidemia pada DM tipe 2, peningkatan trigliserida, penurunan *high-density lipoprotein (HDL)*, dan peningkatan partikel *small dense low-density lipoprotein (LDL)* (Stumvoll, 2008).

Resistensi insulin sangat sulit diukur. Cara yang dianggap baku adalah pengukuran dengan teknik klem insulin pada binatang percobaan dengan cara

mengukur jumlah rata-rata glukosa yang diberikan intravena untuk mempertahankan normoglikemi bila insulin diinfuskan. Dikatakan resisten insulin jika dibutuhkan insulin lebih banyak untuk mencapai kadar glukosa darah normal, tetapi cara ini sulit dilakukan. Cara yang umum yang dilakukan untuk mengukur sensitivitas insulin dengan memeriksa kadar insulin puasa atau kadar insulin sebagai respon terhadap pemberian glukosa (Enrico, 2006).

2.1.7 Penatalaksanaan Diabetes Mellitus

a. Edukasi

Penting untuk mempunyai perawatan mandiri secara optimal dengan peranan aktif dari pasien Diabetes melitus itu sendiri. Sementara itu, tim kesehatan juga mendampingi pasien dalam perubahan perilaku sehat yang memerlukan partisipasi aktif juga dari keluarga pasien. Upaya edukasi dilakukan secara komprehensif dan meningkatkan motivasi pasien untuk memiliki perilaku hidup sehat (PERKENI, 2011; Piette, 2003).

Tujuan dari edukasi ini adalah mendukung usaha pasien untuk mengerti perjalanan alami penyakitnya, mengelolaannya, mengenali masalah kesehatan/ komplikasi yang mungkin timbul, ketaatan perilaku, pemantauan, pengelolaan penyakit secara mandiri, dan perubahan perilaku/ kebiasaan kesehatan yang diperlukan. Edukasi pada pasien Diabetes melitus berupa pemantauan glukosa mandiri, perawatan kaki, ketaatan penggunaan obat-obatan, berhenti merokok, meningkatkan aktifitas fisik, dan mengurangi asupan kalori dan diet tinggi lemak (PERKENI, 2011).

b. Terapi Nutrisi Medis

Prinsip pengaturan makan pada pasien Diabetes melitus 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

Waktu yang disarankan adalah secara teratur 3-4 kali seminggu, masing-masing selama kurang lebih 30 menit. Latihan lebih baik yang bersifat aerobik seperti *jogging*, bersepeda dan berenang. Selain untuk menjaga kebugaran, latihan ini juga dapat menurunkan berat badan dan meningkatkan sensitivitas insulin (PERKENI, 2011).

d. Penilaian Klinis

Setelah menegakkan diagnosis DM, lakukan terapi komplikasi metabolik akut dan terapi hipoglikemik seumur hidup, pemeriksaan untuk mencari kerusakan *end-organ* setiap 6-12 bulan seperti pemeriksaan penglihatan (retinopati dan katarak), sistem kardiovaskuler (denyut nadi perifer, tanda-tanda gagal jantung, hipertensi), sistem saraf (neuropati system saraf otonom dan/atau saraf sensoris perifer), dan kaki (ulkus, gangrene, dan infeksi, serta fungsi ginjal (kreatinin dan albuminuria) juga disarankan untuk diperiksa (Davey, 2005).

e. Terapi Farmakologis

Terapi ini diberikan kepada pasien bersamaan dengan edukasi terhadap pasien, pengaturan makan dan latihan jasmani. Terapi farmakologis terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan (PERKENI, 2011)

- Obat Hipoglikemik Oral (OHO)
 - Pemicu sekresi insulin : sulfonilurea, glinid
 - Peningkat sensitivitas insulin : biguanid, tiazolidindion
 - Penghambat gluconeogenesis : biguanid (metformin)
 - Penghambat glukosidase alfa : acarbose
- Obat Suntikan
 - Insulin
 - Agonis GLP-1/incretin mimetic

2.1.8 Perubahan Histopatologi Pankreas Setelah Terapi



Gambar 2.1 Perbandingan Histopatologi Pankreas Normal, DM dan Setelah Terapi Dengan Pengecatan HE. Perbesaran 200x. (Yue Han *et.al* 2017)

Pada gambar 2.1 memperlihatkan percobaan yang telah dilakukan dan di temukan bahwa terdapat infiltrasi sel-sel inflamasi pada pulau Langerhans setelah di injeksi dengan STZ. Stimulasi STZ menginduksi produksi dari IL-1 β and TNF- α dalam jumlah yang sangat besar, kedua substansi tersebut dapat menginduksi inflamasi dari pulau Langerhans dan menyebabkan disfungsi dari sel β pankreas (Eguchi et al., 2012). Hyun *et al* mendemonstrasikan bahwa metformin dapat mengurangi sekresi dari TNF- α and IL-1 β yang merupakan agen pro inflamasi. (Hyun *et al.*, 2013; Zhou *et al.*, 2015).

Perubahan pada histopatologi pulau Langerhans pankreas sangat signifikan dengan pemberian metformin. Pulau penghasil insulin juga kembali melebar secara signifikan setelah pemberian metformin di lihat dengan pengecatan fluorescence. Pada penelitian juga menunjukkan infiltrasi IL-1 β TNF- α pro inflamasi mengalami penurunan setelah pemberian metformin.

2.1.9 Efek Samping Terapi

a. Metformin

Laktat asidosis merupakan salah satu efek samping yang paling sering terjadi pada penggunaan metformin dengan gejala seperti pusing, kantuk, nyeri otot, lelah, tampak kebiruan dan dingin, susah bernafas, bernafas cepat, detak jantung tidak teratur, sakit perut, diare, perasaan mual dan muntah (Scheen AJ *et al*).

b. Sulfonilurea

Efek samping paling sering terjadi pada penggunaan sulfonilurea adalah hipoglikemi pada penggunaan *long-acting sulfonylureas* seperti chlorpopamide

dan glibenklamide (Gangji AS *et al*). Efek samping lain yang jarang terjadi seperti mual, eritematus dan eksfoliatif dermatitis.

2.1.10 Mekanisme Kerusakan Jaringan Pada Diabetes melitus

Kadar glukosa darah yang tinggi akan meningkatkan aktivitas fosforilasi oksidatif dan glikasi protein intraseluler serta memicu disfungsi mitokondria yang akan mengakibatkan terbentuknya *reactive oxygen species* (ROS) secara berlebihan sehingga terjadi stress oksidatif pada sel β . (Feillet-Coudray C, *et al* 1999). Stres oksidatif adalah suatu keadaan ketika kandungan oksidan atau radikal bebas di dalam tubuh lebih banyak dibandingkan antioksidan. Tubuh memiliki enzim antioksidan alami yang bekerja mengatasi radikal bebas. Namun, bila jumlah radikal bebas yang terbentuk sangat banyak, sehingga melampaui kemampuan enzim antioksidan untuk mengatasinya maka, akan terjadi ketidakseimbangan yang di sebut stres oksidatif (Febrinda dkk, 2013)

2.2 Pankreas

Miyaki *et al* (1994) menyatakan bahwa pankreas tikus terletak di mesoduodenum dan terdiri dari bagian tubuh dengan lobus kanan dan kiri. Tubuh pankreas terletak di sepanjang bagian kranial dari duodenum. Lobus kanan diperluas sampai ke ligamentum duodenum, sedangkan lobus kiri memanjang ke arah limpa. Elayat *et al*. (1995) mengungkapkan bahwa pankreas tikus dibagi menjadi beberapa regio yaitu duodenal dengan lobus dorsal dan ventral, regio *gastric* dan regio *splenic* (lien).

Pankreas memiliki permukaan yang membentuk lobulasi, berwarna putih keabuan hingga kemerahan (Frandsen, 1992). Organ ini merupakan kelenjar

majemuk yang terdiri atas jaringan eksokrin yang menghasilkan enzim-enzim pankreas (amylase, peptidase, dan lipase) dan jaringan endokrin yang menghasilkan hormon-hormon (insulin, glukagon, dan somatostatin).

Sel asini merupakan komponen utama dari bagian eksokrin. Inti sel asini berbentuk bulat dan mengandung banyak kromatin. Sitoplasma bagian basal bersifat basofilik dan memiliki banyak mitokondria yang berbentuk memanjang. Sitoplasma bagian apikal mengandung granula atau sekret asidofilik (zimogen). Asinus atau alveolus berbentuk tubular seperti buah apokat, dikelilingi lamina basal dan terdiri atas lima sampai delapan sel asini berbentuk piramid yang tersusun mengelilingi lumen sempit. Jaringan ikat halus, pembuluh darah, pembuluh limfe, saraf dan duktus sekretori yang terdapat diantara sel asini memberikan celah pada asinus dengan tambahan sel sentroasinar pada lumen. Hasil sekresi dari sel asinus disekresikan ke duodenum melalui duktus dengan urutan dimulai dari lumen sentroasinar atau sentroduktular, duktus interkalatus, duktus intralobularis, duktus interlobularis dan duktus asesoris (Leeson *et al.*, 1996; Junqueira dan Carneiro, 1992).

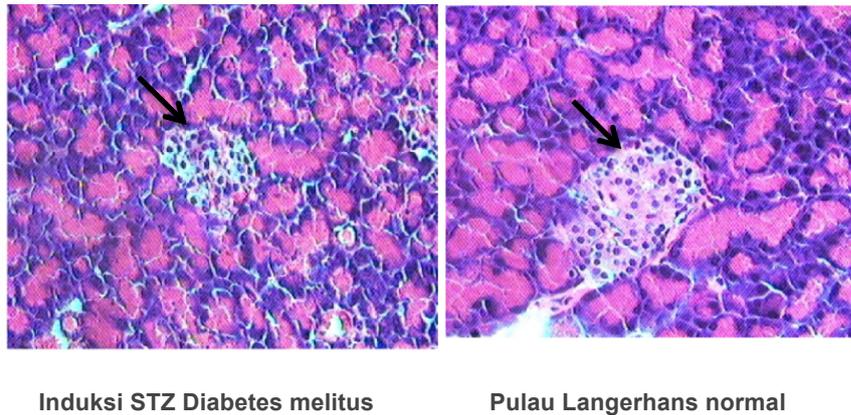
Fungsi endokrin pankreas terdapat pada sekelompok sel yang ditemukan oleh Langerhans di tahun 1869, sehingga sekelompok sel tersebut dinamakan sebagai pulau Langerhans. Endokrin pankreas (pulau Langerhans) tersebar di seluruh pankreas. Pulau Langerhans tampak sebagai kelompok sel berbentuk bulat, pucat, dikelilingi serabut halus, tidak memiliki saluran, dengan banyak pembuluh darah untuk penyaluran hormon kelenjar pankreas (Johnson, 1993; Subowo, 1992; Tambajong, 1995). Pulau-pulau kecil sel endokrin ditemukan berselang-seling diantara sel eksokrin pankreas (Ganong, 1995; Subowo, 1992). Serabut retikuler halus mengelilingi setiap pulau Langerhans dan

memisahkannya dari eksokrin pankreas yang berdekatan. Sel-sel parenkim dan pembuluh darah di invasi oleh serat saraf autonom (Junqueira dan Carneiro , 1992). Pulau Langerhans kebanyakan berdiameter 100-200 μm . Pulau Langerhans merupakan kumpulan sel berbentuk ovoid, berukuran 76 x 0,2 μm yang tersebar di seluruh pankreas (Ganong, 1995). Semua sel dalam pulau berbentuk poligonal tidak beraturan dengan inti bundar di tengah, mitokondria kecil berbentuk batang dan aparatus golgi kecil (Leeson *et al.*, 1996). Menurut Paulsen (2000), sel-sel dalam pulau Langerhans dapat dibagi berdasarkan sifat pewarnaannya. Metode pewarnaan imunohistokimia bisa menunjukkan 4 jenis sel yang berbeda *pada* pulau Langerhans, yaitu sel A, B, D dan F yang juga dinamai sel α , β , δ , dan PP (Polipeptida Pankreas).

Empat tipe sel yang ditemukan di pulau Langerhans tikus, masing-masing memiliki kemampuan sekresi hormon yang berbeda-beda, yaitu :

1. Sel alpha, yaitu sel yang menghasilkan hormon glukagon. Sel ini merupakan sel terbanyak kedua yang di temukan di pulau Langerhans setelah sel beta (20%)
2. Sel beta, yaitu sel yang menghasilkan hormon insulin. Sel beta terletak di dalam pulau Langerhans dan memenuhi sekitar 80% dari volume pulau Langerhans.
3. Sel delta, sel ini menghasilkan somatostatin
4. Sel F, sel ini menghasilkan *pancreatic polypeptide* yang belum diketahui jelas fungsinya

2.2.1 Perubahan Histopatologi Pulau Langerhans Diabetes Melitus



Gambar 2.2 Histopatologi Pulau Langerhans DM dan Normal Dengan Pengecatan HE. Perbesaran 400x. (Nidal *et.al* 2015).

Pada penderita Diabetes melitus tipe 1 ditemukan perubahan-perubahan pada pankreas berupa pengecilan ukuran dari pankreas, atrofi pada bagian eksokrin pankreas, dan atrofi sel-sel asinar di sekitar pulau Langerhans yang mengalami degenerasi. Sedangkan pada Diabetes melitus tipe 2 tahap akhir ditandai dengan penurunan massa sel β , deposisi intra-islet amyloid (IIA), dan deposisi lemak dalam pulau Langerhans serta ketidakseimbangan dari sekresi eksokrin pankreas dan gangguan kontrol glukosa darah (Sandberg & Philip, 2008). Pada keadaan diabetes yang mengakibatkan terbentuknya ROS berlebihan akan mengaktifkan kegiatan NF- κ B sebagai agen proinflamasi yang akan memicu disfungsi sel beta pankreas sehingga terjadi apoptosis yang progresif pada sel tersebut serta peningkatan glukosa darah akan menghambat proses proliferasi sel beta (Patel S *et al.* 2009). Reaksi oksidasi dapat menyebabkan kerusakan dan kematian sel. Hal ini di sebabkan oleh senyawa radikal bebas yang mengoksidasi dan menyerang komponen lipid membran sel. Reaksi ini juga dapat menyerang komponen penyusun sel seperti protein, lipoprotein dan DNA (Winarsi, 2007).

2.3 Tanaman Tomat

2.3.1 Taksonomi Tanaman Tomat

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Subkingdom	: <i>Tracheobionta</i>
Superdivision	: <i>Spermatophyta</i>
Division	: <i>Magnoliophyta</i>
Class	: <i>Magnoliopsida</i>
Subclass	: <i>Asteridae</i>
Order	: <i>Solanales</i>
Family	: <i>Solanaceae</i>
Genus	: <i>Solanum L.</i>
Species	: <i>Solanum lycopersicum L</i>
Variety	: <i>Solanum lycopersicum L. var. lycopersicum</i>

(US Departement of Agriculture, 2008)

2.3.2 Morfologi Tanaman Tomat

Tomat berasal dari Amerika tropis, ditanam sebagai tanaman buah di ladang, pekarangan, atau ditemukan liar pada ketinggian 1-1600 meter di atas permukaan laut. Tanaman ini tidak tahan hujan, sinar matahari terik, serta menghendaki tanah yang gembur dan subur. Tanaman ini tumbuh tegak atau bersandar pada tanaman lain, tinggi 0,5-2,5 m, bercabang banyak, berambut dan berbau kuat (Yuniarti,2008)

Morfologi dari tanaman tomat adalah batang bulat, menebal pada buku-bukunya dan daun menjemuk menyirip, letak berseling, bentuknya bundar telur sampai memanjang. Bunga menjemuk, berkumpul dalam rangkaian berupa

tandan, bertangkai, mahkota berbentuk bintang, warna kuning. Buahnya buah buni, berdaging, kulitnya tipis licin mengkilap. Beragam dalam bentuk maupun ukurannya, warnanya kuning atau merah. Bijinya banyak, pipih, warnanya kuning kecoklatan (Yuniarti,2008).

2.3.3 Kandungan Tomat

Tomat (*Lycopersicon esculatum*) mengandung 93-95% air dan sedikit bahan solid. Tomat relatif banyak mengandung antioksidan, diantaranya adalah Likopen (59 mg/kg), vitamin C (160-240 mg/kg), provitaminic A carotenes (6-9 mg/kg) dan komposisi phenolic : flavonoid (5-50 mg/kg), *phenolic acid* (10-50 mg/kg). Selain itu, terdapat sedikit vitamin E (5-20 mg/kg), *trace element seperti cooper* (0.1-0.9 mg/kg), manganese (1-1,5 mg/kg) dan zinc (1-2,4 mg/kg) yang terdapat pada berbagai enzim antioksidan. Sumardiono *et al*, menjelaskan likopen merupakan karotenoid yang sangat dibutuhkan oleh tubuh dan merupakan salah satu antioksidan yang sangat kuat. Dari hasil penelitian menyatakan bahwa kulit tomat mengandung likopen yang lebih tinggi di banding buah dan isinya. Kemampuannya mengendalikan radikal bebas 100 kali lebih efisien daripada vitamin E atau 12.500 kali dari pada gluthation. Selain sebagai *anti skin aging*, likopen juga memiliki manfaat untuk mencegah penyakit kardiovaskular. Selain likopen, flavonoid dan *phenolic acid* juga lebih terkonsentrasi pada kulit tomat sedangkan vitamin E lebih spesifik terletak pada bijinya (Grolier *et al.*, 1997). Kekurangan vitamin C juga merupakan salah satu penyebab penyakit Diabetes melitus. Kandungan vitamin C pada tomat dapat membantu proses pengobatan pasien Diabetes melitus sebagai fungsinya untuk memproses insulin. Selain itu tomat juga kaya serat yang larut dalam air dan

kandungan pektin terutama dibagian kulitnya sehingga dapat mengganggu penyerapan lemak dan glukosa yang berasal dari makanan. Tomat juga mengandung kromium yang dapat membantu penderita Diabetes melitus untuk mengontrol kadar gula darah.

Tabel 2.2 Perbandingan Kandungan Buah Tomat (Toor *et al*, 2004)

Bagian	Total phenolics (mg GAE/100 g)		Total Flavonoid (mg rutin eq/100g)	Likopen (mg/100g)	Asam askorbat (mg/100g)	Aktivitas Antioksidan (μ M TEAC/100g)	
	Hydrophilic	Lipophilic				Hydrophilic	Lipophilic
Kulit	29.1 \pm 1.12 ^a	5.6 \pm 0.21 ^a	20.4 \pm 0.61 ^a	8.7 \pm 1.12 ^a	16.9 \pm 0.89 ^a	212.6 \pm 14.83 ^a	18.5 \pm 0.72 ^a
Daging	12.7 \pm 2.03 ^c	2.3 \pm 0.12 ^c	8.2 \pm 0.37 ^c	2.8 \pm 0.14 ^b	8.9 \pm 0.59 ^b	81.8 \pm 9.49 ^c	7 \pm 0.35 ^c
Biji	22.0 \pm 3.76 ^b	3.5 \pm 0.33 ^b	12.1 \pm 1.18 ^b	1.6 \pm 0.10 ^c	8.4 \pm 0.78 ^b	114.0 \pm 20.12 ^b	9.4 \pm 1.16 ^b

Tomat termasuk buah yang memiliki kadar likopen tinggi (Kumalaningsih, 2006). Warna merah pada tomat sangat penting tergantung pada besarnya kandungan likopen termasuk bentuk cis dan trans. Konsentrasi likopen 32-43 mg/kg mengubah warna tomat yang orange menjadi merah dan untuk mendapatkan warna merah yang cukup memuaskan setidaknya dibutuhkan konsentrasi karoten lebih dari 55 mg/kg dimana 90%-nya merupakan likopen. Meskipun kolerasi antara warna tomat dan kandungan likopen lebih spesifik ditunjukkan oleh warna bagian dalam tomat, namun kulit tomat merupakan indikator kematangan tomat yang lebih sensitif dan signifikan (Grolier *et al.*, 1997).

Banyak faktor yang mempengaruhi konsentrasi likopen dalam tomat, diantaranya faktor lingkungan (cahaya, suhu) dan proses kultur (varietas, nutrisi, mineral, kandungan air, dan tingkat kematangan saat di panen). Tanaman tomat yang terpapar cahaya matahari secara langsung menghasilkan buah tomat yang memiliki warna yang menunjukkan kandungan likopen yang lebih sedikit.

Paparan cahaya secara langsung efektif jika dilakukan sebelum klorofil menghilang. Sedangkan terkait dengan suhu saat penanaman, akumulasi likopen dihambat pada suhu 30⁰ - 35⁰ C akibat stimulasi terhadap perubahan likopen menjadi β -karoten. Mineral yang memberi pengaruh adalah nitrogen, fosfor, potassium, dan kalsium. Sementara itu, sebagaimana tingkat kematangan tomat sangat berpengaruh terhadap tomat secara umum, kematangan tomat juga berpengaruh terhadap kandungan likopen. Semakin meningkatnya kadar likopen akan mengubah pigmen warna tomat. Terdapat 6 tahap pematangan tomat yaitu *mature green*, *breakers*, *turning*, *pink*, *light red* dan *red*. Selain itu saat penyimpanan setelah panen juga dapat meningkatkan kandungan likopen (Groiler *et al.*, 1997).

Diantara berbagai kandungan tomat, likopen adalah antioksidan yang paling dominan dan ditemukan dalam jumlah besar sehingga dikatakan sebagai senyawa utama dari buah tomat (kun dan sunarmi, 2008). Likopen merupakan 90% dari kandungan total karotenoid dan fitokimia lainnya dalam tomat (khachik *et al.*,2002). Kadar likopen dalam 240 ml larutan tomat adalah 22,9 mg (USDA, 1988).

Konsumsi tomat bermanfaat bagi kesehatan khususnya pada proses penyakit degeneratif. Hal ini terkait dengan kandungan tomat yang memberi efek antioksidan, salah satunya adalah likopen (gerber and corbert, 1997). Tomat merupakan sumber likopen yang poten, namun tomat juga merupakan sumber flavonoid dan polifenol, yang dapat menurunkan resiko kanker. Selain itu, tomat mengandung folat, vitamin C, potassium, vitamin A, dan vitamin E yang signifikan. Berbagai penelitian terkait dengan konsumsi tomat, terutama tomat yang sudah diolah, menunjukkan adanya pengaruh terhadap penurunan resiko

penyakit kronik, diantara manfaat dari tomat yang sudah diteliti adalah membantu menurunkan resiko kanker (prostat, pankreas, kulit, paru, dan payudara), mengurangi inflamasi, dan melindungi dari penyakit kardiovaskular (menurunkan kolesterol dan tekanan darah), serta mencegah osteoporosis (Agarwal & Rao, 2000).

2.3.4 Peranan Tomat Sebagai Antioksidan

Di dalam sistim biokimia terdapat keseimbangan antara prooksidan dan antioksidan, sehingga jaringan tubuh terhindar dari kerusakan akibat ROS. *Reactive oxygen species* (ROS) adalah molekul yang tidak berpasangan dan oleh karena itu sangat tidak stabil dan sangat reaktif. Ketika terjadi peningkatan kadar ROS, tubuh akan merespon dengan memproduksi enzim katalase (CAT), hidroperoksidase (HPx), dan superoksida dismutase (SOD) untuk menetralkan ROS. Namun demikian tetap ada sebagian ROS yang masih tersisa, terutama bila produksi ROS berlebihan. Untuk meredam ROS yang masih tersisa perlu disediakan anti oksidan tambahan seperti vitamin C, vitamin E, asam urat, polyfenol (flavonoid), Likopen, dll untuk meminimalisir efek ROS tersebut. (Widayati,-). Mekanisme kerja antioksidan adalah meredam radikal bebas dengan memberikan satu atau lebih elektronnya pada radikal bebas sehingga menjadi bentuk molekul yang normal kembali. (Windono dkk., 2004). Menurut Sulistyorini *et al* (2015), antioksidan merupakan senyawa yang mampu meregenerasi sel beta pankreas. Antioksidan mampu menstimulasi sel-sel progenitor pada saluran pankreas untuk berdiferensiasi membentuk sel pulau Langerhans baru atau sel endokrin pada tikus Diabetes melitus.

2.4 Jenis Ekstrak

2.4.1 Ekstrak Aseton

Proses ekstraksi dalam penelitian ini menggunakan pelarut aseton. Aseton merupakan pelarut yang banyak digunakan untuk mengekstraksi senyawa karotenoid (Rodríguez-Bernaldo de Quirós & Costa, 2006). Pelarut ini memiliki polaritas menengah (semipolar) sehingga dapat melarutkan baik senyawa polar maupun non polar.

2.4.2 Ekstrak Etanol

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Pramono dan Ajiastuti (2004). Menunjukkan bahwa etanol 70% paling banyak melarutkan antioksidan sehingga digunakan pada pembuatan ekstrak. Etanol merupakan suatu pelarut yang bersifat semipolar dan hampir semua zat dapat larut di dalamnya, sehingga diharapkan senyawa aktif yang terkandung dalam subyek penelitian dapat tersari dalam pelarut etanol.

2.5 Hewan Coba Model Diabetes Melitus Tipe 2

Pada penelitian ini menggunakan hewan tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar. Untuk mendapatkan hewan dengan model Diabetes melitus tipe 2, hewan tersebut diberi makan diet tinggi lemak dan diinjeksi dengan streptozotocin (STZ). Beberapa penelitian melaporkan bahwa tikus yang diberi makan dengan diet tinggi lemak akan mengalami resistensi insulin tetapi tidak hiperglikemia ataupun Diabetes melitus. Diet tinggi lemak digunakan untuk memulai resistensi insulin dimana merupakan salah satu fitur penting dari Diabetes melitus tipe 2. Bersamaan dengan itu, streptozotocin (STZ) secara luas

digunakan untuk menyebabkan Diabetes melitus dengan menginduksi kematian sel β melalui alkilasi DNA (Zhang *et al.*, 2008).

Reed *et al.* melakukan penelitian dengan memberi makan tikus Sprague Dawley-7-minggu-tua diet dengan 40% lemak kkal selama 2 minggu. Resistensi insulin ditunjukkan melalui pengamatan profil glukosa, dengan peningkatan respon insulin yang diinduksi glukosa pada tikus lemak-makan. Setelah itu, hewan dipuasakan semalam kemudian diinjeksi (i.v) sekali dengan STZ dosis rendah (50 mg/kg). Setelah 3 hari injeksi STZ, tikus telah mencapai peninggian glukosa darah (Skovso, 2014).



Gambar 2.3 Tikus *Rattus norvegicus* (Machado *et al.*,)

Klasifikasi tikus putih adalah sebagai berikut (Pascal and Lorvelec, 2006):

Kingdom	: <i>Animalia</i>
Filum	: <i>Vertebrata</i>
Kelas	: <i>Mammalia</i>
Ordo	: <i>Rodentia</i>
Subordo	: <i>Odontoceti</i>

Familia : *Muridae*
Genus : *Rattus*
Spesies : *Rattus norvegicus*

Pada umumnya, tikus *Rattus norvegicus* sering digunakan untuk hewan coba pada penelitian experimental, terutama dengan galur Wistar. Penelitian sebelumnya menyatakan hewan tersebut dipilih dalam laboratorium dengan alasan kemudahan penanganan, tingkat kesuburan tinggi, periode kehamilan pendek, rendah pemeliharaan, serta model penyakit untuk berbagai gangguan dan penyakit manusia (Vinerean,).

2.5.1 Streptozotocin

STZ dengan struktur (2-deoksi-2- (3-metil-3-nitroso-urea) - 1-D-glukopiranos) adalah senyawa alami, yang diproduksi oleh bakteri *Streptomyces achromogenes*. STZ menunjukkan spektrum yang luas dari sifat antibakteri. Sifat kimia dari STZ adalah glukosa beracun (Glu) dan N-asetil glukosamin (GlcNAc) analog yang terakumulasi dalam β -sel pankreas melalui GLUT 2 serapan transporter. STZ dan memiliki waktu paruh biologis 5-15 menit. Ketika dilarutkan ke dalam larutan, STZ dapat disimpan lemari es atau pada suhu kamar tetapi harus digunakan dalam 12 jam jika disimpan pada suhu kamar dan terhindar dari sinar matahari. Toksisitas sel beta pankreas selektif pada kondisi Diabetes melitus, didapatkan dari induksi STZ, dan terkait dengan gugus glukosa dalam struktur kimia yang memungkinkan STZ untuk memasuki sel beta melalui glukosa transporter afinitas rendah di membran plasma karena sel β pankreas lebih aktif dalam mengambil glukosa daripada sel lainnya, sehingga lebih sensitif terhadap aksi STZ (Eleazu *et al.*, 2013).

2.5.2 Alloxan

Zat kimia ini merupakan suatu zat yang diberikan untuk menghasilkan Diabetes melitus eksperimental pada berbagai vertebrata. Alloxan memberikan suatu cara yang cepat untuk memberikan hasil yang positif terhadap timbulnya Diabetes melitus (Walde et al. 2002).

Szkudelski (2001) mengemukakan bahwa alloxan merusak sel β pankreas melalui pembentukan spesies oksigen reaktif yang diawali oleh reduksi alloxan. Alloxan akan bereaksi dengan agen-agen pereduksi seperti sistein dan enzim-enzim yang bergugus SH-. Glukokinase merupakan enzim yang berperan penting atas sekresi insulin dan memiliki gugus SH-, maka alloxan memiliki afinitas yang tinggi terhadap enzim glukokinase. Alloxan akan bereaksi dengan dua gugus SH- dari enzim glukokinase membentuk ikatan dimer dan menyebabkan inaktivasi enzim sehingga sekresi insulin terganggu dan terjadi kerusakan pada sel β dan kemudian timbul keadaan Diabetes melitus.