

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus (DM)

2.1.1 Definisi

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit yang ditandai dengan terjadinya hiperglikemia dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, serta protein yang disebabkan karena kekurangan insulin pada target jaringan, kerja insulin atau keduanya. Gejala yang dikeluhkan pada penderita DM, yaitu polidipsia, poliuria, polifagia, penurunan berat badan, kesemutan (Fatimah, 2015). Beberapa proses patogenik terlibat dalam perkembangan diabetes. Hal ini termasuk proses gangguan sel β pankreas yang menyebabkan defisiensi insulin dan abnormalitas yang mengakibatkan resistensi terhadap aktivitas insulin (WHO, 2006).

2.1.2 Epidemiologi

World Health Organization (WHO) (2006) menyatakan bahwa DM merupakan masalah kesehatan utama pada gangguan metabolisme. DM akan meningkat dari 171 juta orang pada tahun 2000 menjadi 366 juta pada tahun 2030. *International Diabetes Federation* (IDF) (2014) menyatakan, tahun 2014 terdapat 387 juta orang terkena DM. Pada tahun 2030 akan meningkat menjadi 592 juta orang menderita DM. Penderita DM meninggal dunia diperkirakan mencapai 4.9 juta orang pada tahun 2014. Indonesia berada pada urutan ke-4 terbanyak kasus DM di dunia. DM di Indonesia telah meningkat secara signifikan, hal tersebut dipicu oleh faktor lingkungan dan gaya hidup (Wahdah, 2011).

2.1.3 Klasifikasi

Berdasarkan pada sekresi insulin endogen, DM dibagi menjadi dua jenis yaitu (1) *Insulin Dependent Diabetes Melitus* (IDDM) dan (2) *Non Insulin Dependent Diabetes Melitus* (NIDDM) (Lakshita, 2012). Menurut PERKENI (2011), DM terbagi menjadi beberapa klasifikasi yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional, dan DM tipe lain yang dirangkum pada **tabel 2.1**.

Tabel 2.1 Klasifikasi Diabetes (PERKENI, 2011)

Tipe DM	Keterangan
<ul style="list-style-type: none"> DM tipe 1 	Destruksi sel β , umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut. <ul style="list-style-type: none"> Autoimun Idiopatik
<ul style="list-style-type: none"> DM tipe 2 	Bervariasi, mulai yang dominan resisten insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.
<ul style="list-style-type: none"> Diabetes gestasional 	jenis diabetes yang dialami oleh wanita selama masa kehamilan. Hal ini ditunjukkan dengan kadar glukosa yang tinggi dalam darah selama masa kehamilan.
<ul style="list-style-type: none"> Tipe lainnya 	<ul style="list-style-type: none"> Defek genetik fungsi sel β Defek genetik kerja insulin Penyakit eksokrin pankreas Endokrinopati Karena obat atau zat kimia Infeksi Sebab imunologi yang jarang Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM.

2.1.4 Definisi DM Tipe 2

Diabetes Melitus Tipe 2 adalah penyakit gangguan metabolik yang ditandai oleh kenaikan glukosa darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel β pankreas atau gangguan fungsi insulin (resistensi insulin). Pada tahap awal, terjadi mekanisme kompensasi akibat berkurangnya sensitivitas insulin yang ditandai dengan meningkatnya kadar insulin di dalam darah. Namun,

semakin parahnya DM tipe 2, maka akan menyebabkan kegagalan dalam keseimbangan dan sekresi insulin, sehingga kadar gula darah tidak dapat terkontrol dengan baik (Lakshita, 2012; Fatimah, 2015).

2.1.4.1 Etiologi

Diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) disebabkan oleh kombinasi dari faktor genetik, gangguan sekresi insulin, serta faktor lingkungan seperti obesitas, makan berlebihan, kurangnya olahraga, stres, dan usia. Hal ini biasanya melibatkan beberapa penyakit multifaktorial genetik dan lingkungan (Kohei, 2010).

Menurut Wang, *et al.* (2008), etiologi DM tipe 2 muncul akibat interaksi kompleks antara faktor lingkungan dan genetik, yaitu:

- Gaya hidup diabetogenik yaitu asupan kalori yang berlebihan, pengeluaran kalori yang tidak memadai, obesitas.
- Penderita dengan riwayat hipertensi.
- Indeks massa tubuh (IMT) yang tinggi atau kelebihan berat badan meningkatkan risiko untuk menderita DM tipe 2.
- Diabetes sekunder dapat terjadi pada penderita yang menggunakan obat golongan glukokortikoid atau penderita yang memiliki respon antagonis terhadap insulin (sindrom cushing dan akromegali).

2.1.4.2 Patofisiologi

Diabetes melitus tipe 2 merupakan kondisi multifaktorial. Resistensi insulin terjadi beberapa dekade sebelum kejadian DM tipe 2. Secara fisiologis, tubuh dapat mengatasi resistensi insulin yang

terjadi dengan meningkatkan jumlah sekresi insulin agar hiperglikemia tidak terjadi. Resistensi insulin terjadi secara bertahap dan perlahan menyebabkan hiperglikemia yang tidak disertai keluhan khas (Priantono dan Sulistianingsih, 2014; Purnamasari, 2014).

Saat DM tipe 2 terdiagnosis, diperkirakan pasien tersebut sudah mengalami kehilangan 50% massa sel β pankreas, sehingga terjadi resistensi insulin. Sindrom metabolik merupakan sekumpulan kelainan metabolik yang mengarah pada risiko penyakit diabetes. Sindrom metabolik menurut *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) ditegakkan dengan adanya minimal tiga dari kriteria berikut, lingkar pinggang ≥ 90 cm untuk laki-laki atau ≥ 80 cm untuk perempuan (ras asia selain jepang); trigliserida plasma ≥ 150 mg/dL; tekanan darah $\geq 130/85$ mmHg atau sedang mengonsumsi obat antihipertensi; glukosa darah puasa ≥ 100 mg/dL (Priantono dan Sulistianingsih, 2014; Purnamasari, 2014).

2.1.4.3 Manifestasi Klinis

Penderita DM tipe 2 pada umumnya memiliki tanda dan gejala yang khas, meskipun tidak semua penderita mengalami tanda dan gejala yang sama, seperti: jumlah urin yang dikeluarkan lebih banyak (poliuria), lebih cepat merasa haus (polidipsi), lapar yang berlebihan atau makan banyak (polifagia), glukosa dalam urin (glikosuria), kehilangan berat badan yang tidak jelas penyebabnya, kesemutan atau mati rasa pada ujung saraf bagian telapak tangan dan kaki, cepat lelah, gangguan penglihatan secara tiba-tiba, proses penyembuhan luka yang lambat, dan mudah terkena infeksi terutama pada kulit.

Kondisi kadar glukosa yang menurun akan cepat menyebabkan seseorang tidak sadarkan diri bahkan memasuki tahap koma (Wahdah, 2011).

2.1.4.4 Faktor Risiko

Faktor risiko pada DM tipe 2 terdiri dari:

- Usia lebih dari 45 tahun
- Riwayat keluarga DM tipe 2 pada tingkat pertama relatif (misalnya, orang tua atau saudara)
- Riwayat diabetes gestasional atau melahirkan bayi dengan berat lahir > 4 kg
- Sindrom ovarium polikistik (yang menghasilkan resistensi insulin)
- Obesitas
- Hiperglikemia akibat asupan karbohidrat yang tidak terkontrol serta asupan natrium >1500 mg/d
- Tekanan darah >140/90 mmHg
- Kolesterol yang tak terkontrol (HDL < 35 mg/dL dan/atau trigliserida level >150 mg/dL)
- Kurang aktivitas fisik.

Penderita yang tidak dapat mengatur pola hidupnya dengan baik akan memiliki faktor risiko lebih tinggi mengalami DM tipe 2 (Wang, *et al.*, 2008; Fox *et al.*, 2015).

2.1.4.5 Diagnosa

Menurut PERKENI (2011), berbagai keluhan dapat ditemukan pada penderita diabetes. Kecurigaan adanya DM tipe 2 perlu diperhatikan apabila terdapat keluhan khas DM tipe 2 seperti poliuri, polidipsi, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak jelas penyebabnya. Keluhan lain dapat berupa lemah badan, kesemutan, mata kabur, gatal, disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulvae pada wanita. Diagnosis DM tipe 2 dapat ditegakkan dengan 3 cara:

1. Jika ditemukan keluhan khas DM tipe 2 dan glukosa plasma sewaktu >200 mg/dL sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DM.
2. Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL dengan adanya keluhan khas.
3. Tes toleransi glukosa oral (TTGO) lebih sensitif dan lebih spesifik dibanding dengan pemeriksaan glukosa darah plasma puasa, namun pemeriksaan ini memiliki keterbatasan tersendiri. TTGO sulit untuk dilakukan berulang-ulang dan dalam praktek sangat jarang dilakukan karena membutuhkan persiapan khusus.

2.1.4.6 Terapi

Berdasarkan PERKENI, 2011, Terapi pada DM tipe 2 terbagi menjadi 4 bagian yaitu:

- Edukasi

Pemberdayaan penderita DM tipe 2 memerlukan partisipasi aktif pasien, keluarga, dan masyarakat. Tenaga kesehatan mendampingi pasien dalam menuju perubahan gaya hidup atau

perilaku sehat. Untuk mencapai keberhasilan perubahan perilaku sehat, dibutuhkan edukasi yang komprehensif dan upaya peningkatan motivasi. Pengetahuan tentang pemantauan glukosa darah mandiri, tanda dan gejala hipoglikemia serta cara mengatasinya harus diberikan kepada pasien. Pemantauan kadar glukosa darah dapat dilakukan secara mandiri, setelah mendapat pelatihan khusus (PERKENI, 2011; Ndraha, 2014).

- Terapi Gizi Medis

- Terapi Nutrisi Medis (TNM) merupakan bagian dari penatalaksanaan diabetes secara total. Kunci keberhasilan TNM adalah keterlibatan secara menyeluruh dari tenaga kesehatan (dokter, ahli gizi, petugas kesehatan yang lain serta pasien dan keluarganya).
- Setiap penderita DM tipe 2 sebaiknya mendapat TNM sesuai dengan kebutuhannya guna mencapai sasaran terapi.
- Makanan yang seimbang dan sesuai dengan kebutuhan kalori dan zat gizi masing-masing individu. Pada pasien DM tipe 2 perlu ditekankan pentingnya keteraturan makan dalam hal jadwal makan, jenis, dan jumlah makanan, terutama pada mereka yang menggunakan obat penurun glukosa darah atau insulin.

- Latihan Jasmani

Kegiatan jasmani sehari-hari dan latihan jasmani secara teratur (3-4 kali seminggu selama kurang lebih 30 menit), merupakan

salah satu pilar dalam pengelolaan DM tipe 2. Kegiatan sehari-hari seperti berjalan kaki ke pasar, naik turun tangga, dan berkebun tetap harus dilakukan (lihat **tabel 2.2**). Latihan jasmani selain untuk menjaga kebugaran juga dapat menurunkan berat badan dan memperbaiki sensitivitas insulin, sehingga akan memperbaiki kondisi glukosa darah. Latihan jasmani sebaiknya disesuaikan dengan umur dan status kesehatan jasmani pasien (PERKENI, 2011).

Tabel 2.2 Aktivitas Fisik Sehari-hari (PERKENI, 2011)

Jenis Kegiatan	Keterangan
Kurangi aktivitas Hindari aktivitas pola hidup yang menetap	menonton televisi, menggunakan internet, main <i>game</i> computer
Perserang aktivitas Mengikuti olahraga, rekreasi, dan beraktivitas fisik tinggi pada saat liburan	jalan cepat, golf, olah otot, bersepeda, sepak bola, dan lain-lain
Aktivitas harian Kebiasaan bergaya hidup sehat	berjalan kaki ke pasar (tidak menggunakan kendaraan), naik turun tangga (tidak menggunakan lift), menemui langsung rekan kerja (tidak hanya menelepon internal), berjalan dari tempat parkir.

- Intervensi Farmakologis

Terapi farmakologis terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan.

- Obat hiperglikemik oral

Terdiri dari 5 bagian yaitu pemicu sekresi insulin (sufonilurea, glinid), peningkat sensitivitas terhadap insulin (tiazolidindion), penghambat glukoneogenesis (metformin), penghambat glukosidase alfa (acarbose), DPP-IV inhibitor.

- Suntikan
 - Insulin
 - Aonis GLP-1/*Incretin mimetic*

2.2 Glukosa Darah

2.2.1 Pengertian

Glukosa darah adalah gula yang terpenting bagi metabolisme tubuh, dikenal juga sebagai gula fisiologis (Lakshita, 2012). Glukosa merupakan suatu monosakarida dan merupakan gula yang paling banyak terdapat pada tubuh manusia. Glukosa merupakan bahan cadangan bagi sel manusia dan sumber sintesis sebagian senyawa lainnya. Glukosa juga merupakan pusat dari segala metabolisme (Marks *et al*, 2000).

2.2.2 Kadar Glukosa dalam Darah

Kadar glukosa dalam darah sewaktu normalnya pada manusia berkisar antara 70 – 130 mg/dL (milimoles/liter (satuan unit United Kingdom)) atau 4 – 8 mmol/l (milligram/liter (satuan United State)), dimana 1 mmol/l = 18 mg/dL. Namun, kadar glukosa darah mengalami peningkatan setelah makan dan penurunan diwaktu pagi hari saat bangun tidur. Seseorang dikatakan mengalami hiperglikemia apabila kadar glukosa darah jauh diatas nilai normal, sedangkan hipoglikemia adalah suatu kondisi dimana seseorang mengalami penurunan nilai gula darah dibawah normal (Wahdah, 2011).

Kadar glukosa darah sewaktu dan puasa pada manusia sebagai patokan penyaring dapat dilihat pada **tabel 2.3**.

Table 2.3 Tabel Kadar Glukosa Darah Puasa dan Sewaktu (mg/dL)

(PERKENI,2011)

		Bukan DM	Belum Pasti DM	DM
Kadar Glukosa Darah Sewaktu (mg/dL)	Plasma Darah	<100	100-199	≥200
	Darah Kapiler	<90	90-199	≥200
Kadar Glukosa Darah puasa(mg/dL)	Plasma Darah	<100	100-125	≥126
	Darah Kapiler	<90	90-99	≥100

2.2.3 Efek Insulin Terhadap Metabolisme Glukosa

Karbohidrat akan dihidrolisa di mulut dan lambung menjadi maltosa atau polimer kecil glukosa lainnya. Di duodenum, enzim amilase dari pankreas akan mengubah secara total karbohidrat yang tersisa menjadi maltosa untuk kemudian diserap ke dalam darah untuk diedarkan ke seluruh tubuh. Untuk menginisiasi efeknya pada sel target, insulin berikatan dan mengaktifkan protein reseptor membran. Reseptor insulin adalah kombinasi empat subunit yang terdiri dari dua subunit α yang berada di luar membran sel, dan dua subunit β yang menembus membran sel dan sitoplasma. Insulin berikatan dengan subunit α dan menyebabkan autofosforilasi pada subunit β . Autofosforilasi ini mengaktifkan tirosin kinase lokal, yang kemudian menyebabkan autofosforilasi dari enzim intraseluler lain yang disebut dengan *Insulin-Reseptor Substance* (IRS) yang berada diberbagai jaringan (Guyton dan Hall, 2006).

Di hepar, mekanisme insulin menyebabkan pengambilan glukosa terdiri dari beberapa langkah yang simultan (Guyton dan Hall, 2006):

1. Inaktivasi enzim fosforilase hepar yang menyebabkan glikogen hepar berubah menjadi glukosa.
2. Peningkatan aktivitas enzim glukokinase sehingga menyebabkan fosforilasi setelah masuk ke dalam sel hepar.
3. Peningkatan sintesis glikogen melalui enzim glikogen sintetase yang bertanggung jawab terhadap polimerisasi monosakarida menjadi molekul glikogen.

2.2.4 Glukosa Darah pada Diabetes Melitus

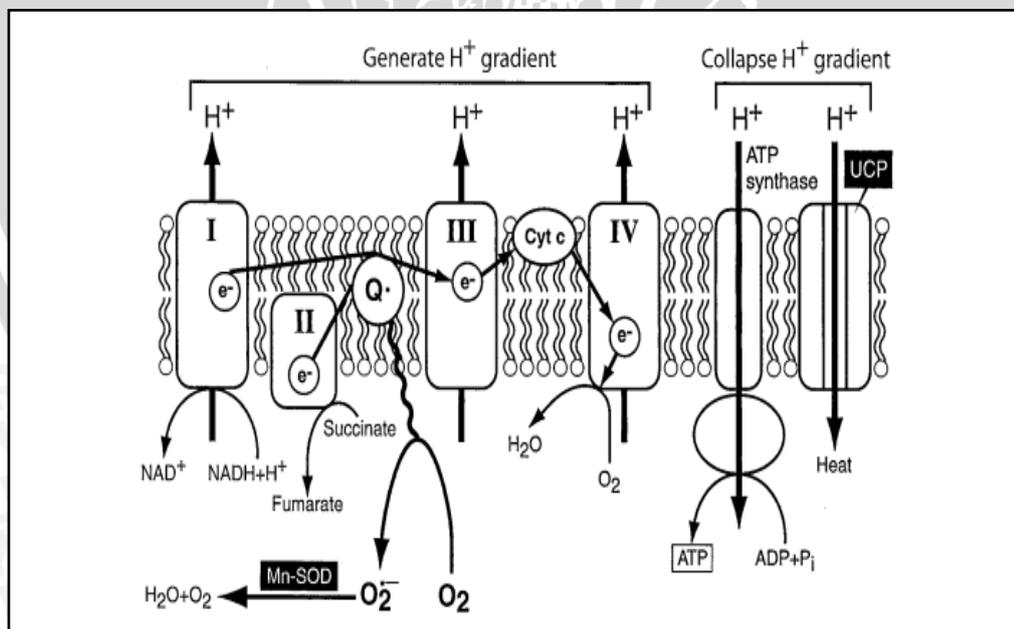
Tingkat glukosa darah normalnya bervariasi setiap hari. Glukosa tersebut akan mengalami peningkatan setelah makan dan kembali normal dalam waktu sekitar 2 jam setelah makan. Ketika glukosa darah sudah kembali normal, pankreas akan menurunkan sekresi insulinnya. Pada orang normal, variasi glukosa darah berkisar antara 80 – 90 mg/100 ml darah yang diukur sebelum makan pagi. Pada penderita DM tipe 2 yang mengalami peningkatan insulin plasma (hiperinsulinemia) yang merupakan upaya kompensasi oleh sel β pankreas akan mengalami penurunan sensitivitas jaringan terhadap metabolisme insulin. Penurunan sensitivitas insulin mengganggu penggunaan dan penyimpanan karbohidrat dan akan meningkatkan kadar glukosa darah (hiperglikemia), serta merangsang peningkatan sekresi insulin sebagai upaya kompensasi. Pada resistensi insulin yang berat dan berkepanjangan, akan terjadi kompensasi kenaikan kadar insulin, tetapi kompensasi tersebut tidak dapat mempertahankan kadar glukosa pada kondisi normal (Guyton dan Hall, 2006).

Hiperglikemia disebabkan gangguan dalam sekresi insulin dan/atau peningkatan resistensi sel terhadap insulin. Hiperglikemia kronik dan gangguan metabolik lain akibat diabetes melitus menyebabkan kerusakan jaringan dan organ dalam jangka panjang atau disfungsi mata, ginjal, dan sistem syaraf, dan sistem vaskuler (syamsudin, 2013). Kadar glukosa darah yang tinggi akan merangsang sekresi insulin. Insulin akan menurunkan kadar glukosa darah dengan cara mendorong pengambilan (*reuptake*) glukosa oleh jaringan. Pelepasan insulin oleh sel β pankreas diatur oleh kadar glukosa dalam darah melalui mekanisme umpan balik negatif. Jika kadar gula darah naik, biasanya sesaat setelah makan, sel β akan merespon dengan menaikkan sekresi insulin. Insulin akan diangkut ke jaringan oleh darah, mendorong pengambilan (*reuptake*) dan penggunaan glukosa. Mekanisme seluler dalam sel β yang menyertai sistem umpan balik, masih belum diketahui. Kadar glukosa darah yang tinggi akan meningkatkan aktivitas metabolisme dalam sel β (Mardiati, 2004).

2.2.5 Hiperglikemia Induksi Superoksida

Mitochondria memiliki empat protein kompleks dalam rantai transport elektron, yaitu kompleks I, II, III, dan IV. Ketika glukosa di metabolisme mitochondria melalui siklus asam trikarboksilat (TCA) akan menghasilkan donor elektron. Donor elektron utama pada TCA adalah NADH yang akan memberikan elektron untuk kompleks I, sedangkan donor elektron lainnya yang dihasilkan oleh TCA yaitu $FADH_2$ yang dibentuk oleh suksinat dehidrogenase untuk mendonorkan elektron untuk kompleks II. Elektron dari kedua kompleks tersebut akan melewati koenzim Q dan kemudian koenzim Q akan ditransfer ke kompleks III, sitokrom-C, dan kompleks IV. Sedangkan

pada kondisi DM tipe 2 dengan hiperglikemia akan menyebabkan glukosa yang teroksidasi dalam siklus TCA meningkat. Hal ini menyebabkan terjadi peningkatan donor elektron (NADH dan FADH_2) yang mendorong rantai transpor elektron di mitokondria hingga mencapai titik *critical threshold*. Pada titik ini terjadi hambatan transfer elektron di dalam kompleks III yang menyebabkan elektron kembali ke koenzim Q dan mendonorkan elektron pada molekul oksigen sehingga menghasilkan radikal superoksida. Mekanisme tersebut dapat dilihat pada **Gambar 2.1** (Brownlee, 2005). Selain itu, reaksi glukosa di mitokondria menyebabkan aktivitas xantin oksidase meningkat. Xantin oksidase mengkatalisis reaksi pembentukan anion superoksida aktif. Peningkatan superoksida menyebabkan terbentuknya hidrogen peroksida dan radikal superoksida yang mengakibatkan gangguan pada sel β pankreas (Szkuldelski, 2001).



Gambar 2.1 Hiperglikemia induksi superoksida (Brownlee, 2005).

Menurut Giacco dan Brownlee (2011) Proses hiperglikemia pada diabetes yang menyebabkan kerusakan pada jaringan tubuh yaitu sebagai berikut :

a. *Polyol pathway*

Jalur ini merupakan jalur alternatif pada proses glikolisis. Apabila jalur ini terhambat akan mengakibatkan stres oksidatif di dalam sel. Hal ini disebabkan karena proses glukosa menjadi sorbitol banyak mengkonsumsi NADPH yang merupakan unsur penting dalam proses pembentukan antioksidan glutathione di dalam sel.

b. Pembentukan AGE *precursors*

Pembentukan senyawa ini di dalam sel yang mengalami kondisi hiperglikemia akan mendatangkan kerusakan akibat terjadinya modifikasi pada protein di dalam sel. AGE *precursors* dapat memodifikasi protein yang berada dalam sirkulasi pembuluh darah dengan cara berikatan dengan AGE *receptors* sehingga ikatan ini menghasilkan berbagai sitokin inflamasi dan *growth factors* yang menyebabkan kerusakan vaskuler.

c. Aktivasi Protein Kinase C

Hiperglikemia menyebabkan peningkatan sintesis *Diacyl Glycerol* (DAG) yang menyebabkan ekspresi PKC dalam sel meningkat. Hal ini berdampak pada perubahan berbagai ekspresi gen secara keseluruhan dan merusak pembuluh darah.

d. *Hexosamine pathway*

Diawali oleh tingginya kadar glukosa intrasel, sebagian dari glukosa tidak mengikuti alur normal glikolisis. Beberapa bagian fruktosa-6-phosphate berubah menjadi glucosamine-6-phosphate, kemudian menjadi uridine diphosphate (UDP) N-acetylglucosamine dengan bantuan enzim GFAT (Glutamine Fructose-6-Amidotransferase). Modifikasi protein tersebut, mengakibatkan terjadinya peningkatan ekspresi dari PAI-1 dan *Transforming Growth Factors-B1* (TGF- β 1) yang menimbulkan kerusakan pada pembuluh darah.

e. *High Glucose Induced Cyclooxygenase-2 (COX-2) expression*

Enzim COX-2 berperan dalam proses inflamasi di jaringan sebagai katalisator perubahan asam arakhidonat menjadi prostaglandin. Ekspresi COX-2 mRNA dari monosit mengalami peningkatan pada kondisi hiperglikemia akibat meningkatnya proses transkripsi. Peningkatan ROS dari mitokondria menyebabkan peningkatan COX-2 pada jaringan mesangial dan endothelial disertai penurunan Nitrite Oxide (NO).

Mekanisme patogenik hiperglikemia pada DM tipe 2 disebabkan oleh kelebihan superoksida pada rantai transpor elektron mitokondria. Radikal superoksida merupakan oksigen radikal bebas yang dibentuk oleh mitokondria yang kemudian di konversi ke spesies lebih reaktif dan cepat bereaksi dengan DNA, protein, dan lipid sehingga menimbulkan kerusakan oksidatif. Bila jumlah radikal bebas meningkat dalam tubuh, sementara antioksidan tidak mencukupi untuk mengkompensasi, maka akan terjadi

ketidakseimbangan yang disebut sebagai stress oksidatif (Digest, 2009; Giacco dan Brownlee, 2011).

2.3 Radikal Bebas

Radikal bebas bersifat tidak stabil dan selalu mengikat elektron dari molekul di sekitarnya, sehingga radikal bebas bersifat toksik terhadap molekul biologi/sel. Radikal bebas dapat mengganggu produksi DNA, pembuluh darah, lapisan lipid pada dinding sel, produksi prostaglandin, dan protein lain seperti enzim yang terdapat dalam tubuh. Antioksidan dalam tubuh dapat menetralkan radikal bebas bila jumlahnya tidak berlebihan (Werddhasari, 2014).

Stres oksidatif merupakan kondisi patologis yang dihasilkan dari peningkatan produksi radikal bebas atau penurunan kadar antioksidan (Akbar *et al.*, 2011). Antioksidan sangat diperlukan oleh tubuh untuk mengatasi dan mencegah stres oksidatif. Berdasarkan sumbernya, antioksidan dibagi menjadi antioksidan endogen, yaitu enzim yang bersifat antioksidan, seperti: Superoksida Dismutase (SOD), katalase, dan glutathione peroksidase (Gpx); serta antioksidan eksogen, yaitu yang didapat dari luar tubuh (makanan). Berbagai bahan alam asli Indonesia banyak mengandung antioksidan dengan berbagai bahan aktifnya, antara lain vitamin C, E, pro vitamin A, organosulfur, α -tocopherol, flavonoid, thymoquinone, statin, niasin, phycocyanin, dan lain-lain. Antioksidan bersifat sangat mudah dioksidasi, sehingga radikal bebas akan mengoksidasi antioksidan dan melindungi molekul lain dalam sel dari kerusakan akibat radikal bebas (Werddhasari, 2014).

Beberapa tahun terakhir, peminatan masyarakat terhadap antioksidan alami, yang berasal dari tumbuhan seperti sayuran dan buah mengalami peningkatan. Antioksidan yang terdapat pada tumbuhan berkaitan dengan

polifenol yang terkandung didalamnya yang penting dalam makanan. Tomat (*Solanum lycopersicum*) terbukti memiliki senyawa kaya fenolik (flavonoid), phytoalexins, inhibitor protease, glycoalkaloids dan karotenoid, terutama likopen dan β -karoten. Selain itu, dalam tomat juga terdapat kandungan vitamin A, C, dan E telah ditentukan dalam tomat (Frusciante *et al.*, 2007).

2.4 Tomat (*Solanum lycopersicum*)

Tomat memiliki efek detoksifikasi dalam tubuh. Tomat merah yang matang memiliki antioksidan kuat karena zat warna merah pada buah tomat yaitu likopen (Bhowmik, 2012).



Gambar 2.2 Buah Tomat (Bhowmik, *et al.*, 2012)

2.4.1 Taksonomi Tanaman Tomat (*Solanum lycopersicum*)

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	: Solanales
Family	: Solanaceae
Genus	: Solanum L.
Spesies	: Solanum lycopersicum L
Variety	: Solanum lycopersicum L. var. lycopersicum

(US Departement of Agriculture, 2008).

2.4.2 Kandungan Tomat

Tomat banyak mengandung zat-zat yang berguna bagi tubuh, dapat dilihat pada **tabel 2.4**. Tomat merupakan salah satu jenis buah yang memiliki senyawa polifenol, karotenoid, β -karoten (yang mengandung vitamin A untuk aktivitas dalam tubuh), flavonoid (kuersetin), vitamin C, dan vitamin E yang bertindak sebagai antioksidan, sedangkan jenis karotenoid yang dominan adalah likopen (Suryanto dan Wehantouw, 2009; Bhowmik, 2012). Kandungan antioksidan pada tomat yaitu paling tinggi terdapat pada kulit tomat sebesar ($97.4 \pm 0.2\%$), dibandingkan biji tomat ($79.2 \pm 0.2\%$), dan daging buahnya ($94.5 \pm 0.3\%$) (Fuentes, 2013).

2.4 Tabel Nilai Gizi Buah Tomat (Per 100 gram) (Tugiyono, H., 2005)

Zat Gizi	Nilai Gizi
1. Karoten (Vit. A)	1.500 S.I
2. Thiamin (Vit. B 3)	60 μ g
3. Riboflavin (Vit. B2)	—
4. Asam askorbat (Vit. C)	40 mg
5. Protein	1 g
6. Karbohidrat	4,2 g
7. Lemak	0,3 g
8. Kalsium (Ca)	5 mg
9. Fosfor (P)	27 mg
10. Zat Besi (Fe)	0,5 mg
11. Bagian yang dapat dimakan (bdd)	95 %

2.4.2.1 Vitamin A

Vitamin A atau dikenal juga retinoid. Memiliki fungsi esensial untuk kesehatan tubuh (Frey dan Vogel, 2011). Vitamin A yang menurun berhubungan dengan resistensi insulin dan konsentrasi glukosa darah (Ylonen, *et al.*, 2003). Vitamin A berperan dalam metabolisme glukosa (Rhee dan Plutzky, 2012).

2.4.2.2 Likopen

Likopen adalah bahan fitokimia yang disintesis oleh tanaman. Manusia tidak dapat membuat likopen, oleh karena itu manusia harus mengonsumsi buah untuk menyerap dan mengolah likopen agar dapat digunakan oleh tubuh. Likopen paling dikenal sebagai antioksidan (Syamsudin, 2013). Berdasarkan studi yang dilakukan, diketahui bahwa likopen dapat berfungsi sebagai antioksidan yang kuat. Likopen dapat bereaksi dengan radikal bebas untuk mencegah kerusakan sel lebih lanjut (Giovannucci, 2002). Hasil penelitian di India, diketahui bahwa pada bagian kulit dan daging tomat mengandung kadar likopen yang berbeda. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa kulit tomat mengandung jumlah likopen tertinggi yaitu 417,97 $\mu\text{g/g}$, sedangkan pada tomat utuh 83,85 $\mu\text{g/g}$, dan daging tomat 47,6 $\mu\text{g/g}$ (Ranveer, *et al.*, 2013). Likopen sebagai antioksidan mempunyai kemampuan untuk melawan kerusakan sel tubuh akibat radikal bebas di dalam aliran darah dengan mengurangi efek toksik dari *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) (Sulistiyowati, 2006). Pemberian likopen kemungkinan dapat meningkatkan likopen di dalam tubuh dengan cara meningkatkan kemampuan antioksidan dan mengurangi

kerusakan oksidatif pada lipid, protein dan DNA, sehingga dapat mengurangi resiko terjadinya komplikasi pada diabetes (Bowen, *et al.*, 2002).

2.4.2.3 β -karoten

Aktivitas karotenoid seperti β -karoten berhubungan dengan kemampuannya untuk membentuk vitamin A di dalam tubuh (syamsudin, 2013). Kulit tomat memiliki konsentrasi karotenoid yang tinggi. Konsentrasi plasma β - karoten yang menurun berhubungan dengan resistensi insulin dan konsentrasi glukosa darah (Ylonen, *et al.*, 2003). Selain sebagai prekursor vitamin A, β -karoten juga berfungsi sebagai antioksidan sekunder. Antioksidan sekunder adalah antioksidan yang memiliki fungsi untuk menangkap radikal bebas dan mencegah reaksi berantai pada komplikasi DM tipe 2 (Sabuluntika dan Ayustaningwarno, 2013).

2.4.2.4 Vitamin C

Vitamin C (L-askorbat) adalah molekul hidrofilik, kebanyakan ditemukan di cairan tubuh dan dapat ditemukan di dalam buah dan sayuran. Vitamin C dapat melindungi tubuh dari radikal bebas yang merupakan penyebab terjadinya komplikasi DM tipe 2. Vitamin C di dalam tomat berperan dalam produksi neurotransmitter dan norepinefrin, serta berperan dalam pengolahan insulin dan glukosa sebagai inhibitor enzim aldose reduktase. Hal ini menyebabkan penggunaan ekuivalennya berkurang yang akan dapat mencegah

penumpukan sorbitol pada jaringan (Setiawan dan Suhartono, 2005; Bhowmik, 2012).

2.4.2.5 Vitamin E

Vitamin E dapat ditemukan dalam sayuran hijau, biji-bijian, kacang-kacangan, berbagai minyak nabati, telur dan susu. Vitamin E diketahui memiliki banyak sifat biologis, termasuk aktivitas antioksidan dan kemampuan untuk memodulasi fungsi protein dan ekspresi gen. (Farbstein *et al.*, 2010). Vitamin E juga dapat memperbaiki potensi sistem pertahanan radikal bebas, serta memiliki efek dalam perbaikan transpor glukosa dan sensitivitas insulin (Setiawan, dkk., 2005). Hasil penelitian terbaru menunjukkan kemampuan vitamin E dalam menurunkan kadar kreatin kinase yang merupakan salah satu indikator stres oksidatif (Upritchard, *et al.*, 2000).

2.4.2.6 Flavonoid (Kuersetin)

Kuersetin adalah flavonoid yang dapat ditemukan dalam buah dan sayuran, serta memiliki sifat biologis yang dapat mengurangi risiko infeksi. Kuersetin memiliki manfaat sebagai antioksidan serta mampu menghambat peroksidasi lipid yang merupakan penyebab komplikasi dari diabetes (Li, *et al.*, 2016). Kuersetin adalah flavonoid utama yang terdapat pada diet manusia yang diperkirakan mencapai 50-500 mg. Kuersetin memiliki efek penurunan peroksidasi lipid yang merupakan contoh kerusakan oksidatif, sehingga kuersetin memungkinkan memiliki efek sebagai antioksidan (Coskun, *et al.*, 2004).

2.4.3 Penentuan Dosis Kulit Tomat

Menurut Nyamthabad dan Umesh (2014), pada penelitian biji tomat sebagai antidiabetes dengan menggunakan dosis 50-200 mg/kgBB memberikan hasil yang signifikan sebagai antidiabetes pada dosis minimal yaitu 50 mg/kgBB. Penelitian ini menggunakan dosis minimal 50 mg/kgBB dikarenakan pada penelitian menggunakan biji tomat dengan dosis 50 mg/kgBB memberikan hasil yang signifikan. Dosis 100 mg/kgBB dan 150 mg/kgBB ditentukan berdasarkan deret bilangan 1n, 2n, 3n, oleh karena itu pada penelitian ini menggunakan dosis 50mg/kgBB, 100mg/kgBB, dan 150mg/kgBB.

2.5 Hewan Coba Model DM Tipe 2

2.5.1 Streptozotocin (STZ)

Streptozotocin (STZ) berasal dari sintesis *Streptomyces achromogenes* yang digunakan untuk menginduksi DM tipe 2 pada tikus. STZ dosis rendah 30mg/kgBB bekerja dengan cara masuk ke dalam sel β pankreas melalui kanal transporter glukosa 2 (GLUT 2) yang terdapat pada membran pankreas. Hal ini menyebabkan gangguan pada sel β pankreas sehingga terjadi penurunan sekresi insulin, sehingga terjadi kondisi hiperglikemia, hipoinsulinemia, polifagia, poliuria, dan polidipsi disertai dengan kehilangan berat badan setelah tiga hari pemberian STZ (Szkudelski, 2001; Akbarzadeh *et al*, 2007; Zhang *et al*, 2008).

2.5.2 Diet Tinggi Lemak

Diet tinggi lemak adalah diet aterogenik yang menginduksi terjadinya sindroma metabolik seperti obesitas, resistensi insulin, hipertensi, dan dislipidemia dengan mengintervensi melalui nutrisi yang berperan secara signifikan. Efek langsung dari diet aterogenik pada tikus dapat dilihat dari peningkatan berat badan tikus (Buetnner *et al*, 2006). Diet tinggi lemak bertujuan untuk menurunkan sensitivitas jaringan terhadap insulin. Diet tinggi lemak akan meningkatkan kadar asam lemak bebas dalam darah. Pada keadaan normal, otot akan menggunakan glukosa dalam darah untuk menghasilkan energi. Namun, karena banyaknya asam lemak bebas dalam darah, maka menyebabkan otot melakukan oksidasi asam lemak dan menyebabkan peningkatan kadar asetil KoA pada mitokondria. Kondisi ini akan menginaktivasi enzim piruvat dehidrogenase dan akan menginduksi peningkatan kadar sitrat intraseluler sehingga menghambat akumulasi fosfo-fruktokinase dan glukosa 6-fosfat. Kemudian akan terjadi hambatan pengambilan glukosa oleh otot sehingga terjadi hiperglikemia. Sel β pankreas pada awalnya akan melakukan kompensasi untuk merespon keadaan hiperglikemia tersebut dengan memproduksi insulin dalam jumlah banyak (hiperinsulinemia), sehingga terjadi abnormalitas jalur transduksi sinyal insulin pada sel β dan terjadi resistensi insulin (sensitivitas jaringan terhadap insulin menurun) (Jing *et al.*, 2005).

Diet tinggi lemak sering digunakan dalam pembuatan model hewan DM tipe 2 dan dikombinasi dengan STZ. Diet tinggi lemak terbukti dapat menurunkan sensitivitas insulin yang ditandai dengan meningkatnya jumlah

insulin serum akibat adanya gangguan kerja insulin dalam menstimulasi ambilan glukosa di otot skeletal (Sridhar, 2007).

2.5.3 Tikus *Rattus norvegicus* Model DM Tipe 2

Hewan coba sering digunakan dalam penelitian *in vivo*. Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) merupakan salah satu hewan coba yang sering digunakan. Menurut Sri Murwani, dkk (2011), diet atherogenik dapat dikembangkan pada tikus putih jenis *Rattus norvegicus* galur Wistar dapat dilakukan (Nitbani, 2014). Tikus memiliki kadar glukosa normal dalam darah berkisar 102 – 142 mg/dL dan kadar glukosa darah dalam keadaan puasa berkisar 71 – 112 mg/dL. Sedangkan tikus dikatakan mengalami DM tipe 2 apabila kadar glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dL dan pada keadaan puasa kadar glukosa darah ≥ 140 mg/dL (Wang *et al.*, 2010).

