

## BAB II

## TINJAUAN PUSTAKA

## 2.1 Diabetes Melitus Tipe 2

## 2.1.1 Definisi

Diabetes melitus berasal dari dua kata, *diabainein* dari bahasa Yunani yang berarti tembus atau pancuran air dan *mellitus* dari bahasa Latin yang berarti rasa manis. Diabetes melitus (DM) adalah kelainan metabolis yang disebabkan oleh banyak faktor, dengan sindroma klinis berupa hiperglikemia kronis dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Hal ini diakibatkan oleh defisiensi sekresi hormon insulin, defisiensi transporter glukosa, atau keduanya (Lakshita, 2012).

DM tipe 2 merupakan satu dari dua golongan utama DM yang ditandai dengan puncak onset usia 50-60 tahun, onset yang bertahap dengan beberapa gejala gangguan metabolik (glukosuria dan konsekuensinya), dan tidak memerlukan insulin eksogen, kontrol diet dengan atau tanpa hipoglikemik oral (Dorland, 2006).

DM tipe 2 adalah keadaan dimana hormon insulin dalam tubuh tidak dapat berfungsi dengan semestinya. Biasa dikenal dengan sebutan *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM). Hal ini dikarenakan berbagai kemungkinan, seperti kecacatan dalam produksi insulin, resistensi terhadap insulin, atau berkurangnya sensitivitas (respon) sel dan jaringan tubuh terhadap insulin (Wahdah, 2011).

### 2.1.2 Tanda dan Gejala

Tanda awal yang dapat diketahui bahwa seseorang menderita DM adalah dilihat dari peningkatan kadar glukosa darah sewaktu, yakni  $\geq 200\text{mg/dL}$ . Penderita DM umumnya menunjukkan tanda dan gejala seperti di bawah ini.

- Jumlah urine yang dikeluarkan lebih banyak (Polyuria)
- Cepat atau sering merasa lapar (Polyphagia)
- Cepat atau sering merasa haus (Polydipsia)
- Frekuensi urine meningkat (Glycosuria)
- Penurunan berat badan tanpa penyebab yang jelas
- Kesemutan atau mati rasa pada ujung saraf di telapak tangan atau kaki
- Cepat lelah dan lemah setiap waktu
- Mengalami rabun secara tiba-tiba
- Luka yang sulit sembuh
- Mudah terkena infeksi

(Wahdah, 2011).

### 2.1.3 Patofisiologi

DM tipe 2 ditandai dengan gangguan sekresi insulin, resistensi insulin, produksi glukosa hepar yang berlebihan, dan metabolisme lemak yang abnormal. Obesitas umumnya terjadi pada pasien DM tipe 2 ini. Pada tahap awal, nilai toleransi glukosa mendekati normal meskipun terjadi resistensi insulin karena sel  $\beta$  pankreas mengkompensasi dengan meningkatkan sekresi insulin. Pada saat resistensi insulin dan selama kompensasi hiperinsulinemia, sel pankreas pada tiap individu tertentu sulit untuk mempertahankan status hiperinsulinemia. Selanjutnya pada sekresi

insulin yang menurun dan peningkatan produksi glukosa hepar menyebabkan diabetes yang jelas dengan hiperglikemia dan akhirnya kerusakan sel  $\beta$  akan terjadi (Stumvoll, 2008).

#### 2.1.4 Radikal Bebas pada DM Tipe 2

Keadaan hiperglikemia pada DM Tipe 2 memicu terjadinya autooksidasi glukosa yang dapat menghasilkan *reactive oxygen* spesies (ROS). Keberadaan ROS yang berlebihan menyebabkan terjadinya stress oksidatif akibat ketidakseimbangan antara radikal bebas yang dihasilkan antioksi, sehingga terjadi kerusakan membran sel yang ditandai dengan penurunan kadar antioksidan tubuh. Radikal bebas dapat merusak berbagai jaringan tubuh (Retno dkk, 2013). Radikal bebas juga dapat merusak biomakromolekul, seperti: lipid, fosfolipid, dan karbohidrat yang merupakan komponen dinding sel, serta DNA yang berada dalam inti sel (Dewanti dkk, 2015).

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 disebut stres oksidatif (Febrinda dkk, 2013).

Antioksidan merupakan senyawa yang dapat menetralkan radikal bebas (Purboyo, 2009). Antioksidan merupakan senyawa yang bertindak sebagai *inhibitor* yang bekerja menghambat oksidasi dengan cara bereaksi dengan radikal bebas reaktif membentuk radikal bebas tak reaktif yang

relatif stabil. Mengenai radikal bebas yang berkaitan dengan penyakit, akan lebih sesuai jika antioksidan didefinisikan sebagai senyawa yang melindungi sel dari efek berbahaya radikal bebas oksigen reaktif yang dapat menyebabkan kerusakan dan peradangan (Gunawan dkk, 2015).

#### 2.1.5 Faktor Resiko

- 1) Usia > 45 tahun
- 2) Berat badan lebih
- 3) Hipertensi ( $\geq 140/90$ mmHg)
- 4) Riwayat DM dalam garis keturunan
- 5) Riwayat abortus berulang, melahirkan bayi cacat atau berat badan bayi lahir > 4000 gram
- 6) Kolesterol HDL  $\leq 35$  mg/dL dan/atau trigliserida  $\geq 250$ mg/dL (Sudoyo, 2006).

#### 2.1.6 Diagnosis

Diagnosis DM harus didasarkan atas pemeriksaan kadar glukosa darah. Dalam menentukan diagnosis DM, pemeriksaan yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa dengan cara enzimatis dengan bahan darah plasma vena. Untuk pemantauan hasil pengobatan dapat diperiksa glukosa darah kapiler (Sudoyo, 2006).

Ada perbedaan antara uji diagnostik DM dan pemeriksaan penyaring. Uji diagnostik DM dilakukan pada mereka yang menunjukkan gejala/tanda DM, sedangkan pemeriksaan penyaring bertujuan untuk mengidentifikasi mereka yang tidak bergejala, yang mempunyai risiko DM. serangkaian uji diagnostik akan dilakukan pada mereka yang hasil

pemeriksaan penyaringnya positif, untuk memastikan diagnosis definitif (Sudoyo, 2006).

Diagnosis klinis DM umumnya akan dipikirkan bila ada keluhan khas DM berupa poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Jika keluhan khas sudah ada, pemeriksaan glukosa darah sewaktu  $\geq 200$ mg/dL sudah cukup untuk menegaskan diagnosis DM. Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/dL juga digunakan sebagai patokan diagnosis DM. Untuk kelompok tanpa keluhan khas DM, hasil pemeriksaan glukosa darah yang baru satu kali saja abnormal, belum cukup kuat untuk menegaskan diagnosis DM. diperlukan pemastian lebih lanjut dengan mendapat sekali lagi angka abnormal, baik kadar glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/dL, kadar glukosa darah sewaktu  $\geq 200$  mg/dL pada hari yang lain, atau dari hasil tes toleransi glukosa oral (TTGO) didapatkan kadar glukosa darah pasca pembebanan  $\geq 200$  mg/dL (Sudoyo, 2006).

### 2.1.7 Terapi

Prinsipnya terapi diabetes melitus bertujuan sebagai berikut (Waluyo, 2009).

- 1) Mengembalikan metabolisme gula dalam darah sehingga menjadi normal
- 2) Menginformasikan dan memotivasi penderita agar dapat merawat sendiri penyakitnya
- 3) Mencegah atau memperlambat timbulnya komplikasi

Langkah pertama dalam mengelola DM selalu dimulai dengan pendekatan non-farmakologis, yaitu berupa perencanaan makan/terapi

nutrisi medik, kegiatan jasmani, dan penurunan berat badan bila didapatkan berat badan lebih atau obesitas. Bila dengan langkah tersebut sasaran pengendalian DM belum tercapai, maka dilanjutkan dengan penggunaan obat atau intervensi farmakologis. Dalam melakukan pemilihan intervensi farmakologis perlu diperhatikan titik kerja obat sesuai dengan macam-macam penyebab terjadinya hiperglikemia (Sudoyo, 2006).

Macam-macam obat tersebut sebagai berikut (Sudoyo, 2006)..

1) Golongan *Insulin Sensitizing*, yakni salah satu contohnya adalah metformin. Mekanisme kerja metformin adalah dengan menurunkan kadar glukosa darah melalui pengaruhnya terhadap kerja insulin pada tingkat selular, distal reseptor insulin, dan menurunkan produksi glukosa hati. Metformin meningkatkan pemakaian glukosa oleh usus sehingga menurunkan glukosa darah dan diduga juga menghambat absorbs glukosa di usus sesudah asupan makan.

2) Golongan Sekretagog Insulin, meliputi sulfonilurea dan glinid. Golongan ini mempunyai efek hipoglikemik dengan cara menstimulasi sekresi insulin oleh sel  $\beta$  pankreas.

3) Penghambat Alfa Glukosidase. Obat ini bekerja secara kompetitif menghambat kerja enzim alfa glukosidase di dalam saluran cerna sehingga dengan demikian dapat menurunkan penyerapan glukosa dan menurunkan hiperglikemia postprandial. Obat ini bekerja di lumen usus dan tidak menyebabkan hipoglikemia dan juga tidak berpengaruh pada kadar insulin. Contohnya obat golongan ini adalah acarbose.

## 2.2 Insulin

### 2.2.1 Definisi

Insulin merupakan hormon yang dihasilkan oleh sel  $\beta$  pankreas yang berfungsi sebagai isyarat hormonal pada keadaan makan. Insulin disekresi sebagai respon terhadap peningkatan kadar glukosa dalam darah serta memacu penyimpanan yang efisien, serta penggunaan molekul ini melalui pengendalian jalur biosintesis intraseluler. Insulin meningkatkan pemasukan glukosa, asam lemak, dan menghambat glukoneogenesis, pemecahan glikogen, protein, dan lipolisis. Sekresinya juga dipengaruhi oleh hormon pencernaan dan aktivitas saraf autonom (Dorland, 2006).

### 2.2.2 Mekanisme Kerja

Insulin adalah hormon yang diproduksi dan dimasukkan ke aliran darah oleh pankreas. Fungsi utama insulin adalah mengatur kadar glukosa dalam darah. Selain itu, insulin membawa asam amino dan nutrisi lain kepada sel-sel otot, oleh karena memfasilitasi sintesa protein serta memungkinkan anabolisme. Tanpa insulin, mengkonsumsi karbohidrat dapat bersifat fatal karena glukosa darah akan menjadi terlalu tinggi yang dapat menyebabkan koma dan kematian. Glukosa darah yang tinggi dapat menyebabkan kematian, walau dengan cara yang lebih lambat melalui gagal jantung, diabetes, dan kanker terlebih dahulu (Faigin, 2001).

Di samping itu, kerja insulin adalah memfasilitasi dan mempromosi transpor glukosa melalui membran plasma sel dalam jaringan khusus tertentu, terutama jaringan otot (jantung, rangka, polos) dan adiposa. Jika

insulin tidak tersedia, maka membran sel ini tidak tertembus oleh glukosa meski kadar glukosa dalam darah tinggi. Kadar glukosa darah normal berkisar antara 70-110mg/100 cc darah dan cenderung konstan sepanjang kehidupan. Jika seseorang habis makan, terutama makanan tinggi karbohidrat, maka kadar glukosa akan naik. Kenaikan kadar glukosa darah ini akan ditangkap oleh detektor glukosa dalam sel  $\beta$  pulau-pulau Langerhans yang menyebabkan insulin dilepaskan ke dalam darah. Insulin ditransportasikan darah ke jaringan target, diikat oleh reseptor insulin pada membran plasma sel target glukosa, akibatnya terjadi peningkatan ambilan glukosa (Mardiati, 2004).

Insulin juga mendorong masuknya glukosa dalam sel lemak jaringan adiposa. Disini pasokan glukosa bukan untuk menghasilkan energi, tetapi dijadikan gliserol. Gliserol bersama asam lemak akan membentuk trigliserida untuk disimpan. Insulin juga menghambat enzim lipase khusus (*hormone sensitive-lipase*) hadir dalam sel lemak. Kerja ini penting untuk mencegah agar lemak tidak pecah (Mardiati, 2004).

### 2.2.3 Sekresi

Pelepasan insulin oleh sel  $\beta$  diatur oleh kadar glukosa dalam darah melalui mekanisme umpan balik negatif. Jika kadar glukosa darah naik, biasanya setelah makan, sel  $\beta$  merespon dengan menaikkan sekresi insulin. Insulin diangkut ke jaringan oleh darah, mendorong pengambilan (*reuptake*) dan penggunaan glukosa. Karena glukosa diambil dan digunakan, maka kadarnya kemudian menurun dalam darah (Mardiati, 2004).

#### 2.2.4 Fungsi

Adapun fungsi insulin adalah sebagai berikut (Lanywati, 2006).

- Meningkatkan penyimpanan glukosa dalam bentuk glikogen
- Meningkatkan biosintesis asam nukleat dan protein
- Meningkatkan ambilan glukosa di jaringan otot dan jaringan adiposa

#### 2.2.5 Hubungan Insulin dengan DM Tipe 2

Apabila ada gangguan pada mekanisme kerja insulin mengakibatkan timbulnya hambatan dalam pemanfaatan glukosa serta peningkatan kadar glukosa darah. Pada penderita DM tipe 2 terjadi hiperinsulinemia tetapi insulin tidak bisa membawa glukosa masuk ke dalam jaringan karena terjadi resistensi insulin yang merupakan turunnya kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer (ADA, 2010).

Penelitian menunjukkan adanya hubungan antara kadar glukosa darah puasa dengan kadar insulin puasa. Pada kadar glukosa darah puasa 80-140 mg% kadar insulin puasa akan meningkat tajam. Akan tetapi, jika kadar glukosa darah puasa melebihi 140 mg%, maka kadar insulin tidak mampu untuk meningkat lebih tinggi lagi. Pada tahap ini mulai terjadi kelelahan sel  $\beta$  yang menyebabkan fungsinya menurun. Pada saat kadar insulin puasa dalam darah mulai menurun, maka efek penekanan insulin terhadap produksi glukosa hati khususnya glukoneogenesis mulai berkurang sehingga produksi glukosa hati makin meningkat dan mengakibatkan hiperglikemia (Enrico, 2006).

### 2.2.6 Resistensi Insulin pada DM Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 cenderung terjadi pada individu usia lanjut dan biasanya didahului oleh keadaan sakit atau stress yang membutuhkan kadar insulin tinggi dan juga kehadiran insulin tidak cukup untuk mencegah glukosuria. Sebagian DM tipe 2 diawali dengan kegemukan karena kelebihan makan. Sebagai kompensasi, sel  $\beta$  pankreas merespon dengan mensekresi insulin lebih banyak sehingga kadar insulin meningkat (hiperinsulinemia). Konsentrasi insulin yang tinggi mengakibatkan reseptor insulin berupaya melakukan penguatan sendiri (*self regulation*) dengan menurunkan dampak pada penurunan respon reseptornya dan lebih lanjut mengakibatkan terjadinya resistensi insulin. Di sisi lain, kondisi hiperinsulinemia juga dapat mengakibatkan desensitisasi reseptor insulin pada tahap postreseptor yang juga mengakibatkan resistensi insulin (Nugroho, 2006)

Secara patologis, pada permulaan DM tipe 2 terjadi peningkatan kadar glukosa plasma dibanding normal, namun masih diiringi dengan sekresi insulin yang berlebihan (hiperinsulinemia). Hal tersebut mengindikasikan telah terjadi defek pada reseptor maupun postreseptor insulin. Pada resistensi insulin, terjadi peningkatan produksi glukosa dan penurunan penggunaan glukosa sehingga mengakibatkan peningkatan kadar gula darah (hipergikemia). Seiring dengan kejadian tersebut, sel  $\beta$  pankreas mengalami adaptasi diri sehingga responnya untuk mensekresi insulin menjadi kurang sensitif dan pada akhirnya membawa akibat pada defisiensi insulin (Nugroho, 2006).

### 2.2.7 Sensitivitas Insulin

Diabetes melitus tipe 2 diawali dengan resistensi insulin. Resistensi insulin adalah kondisi dimana terjadinya penurunan sensitivitas jaringan terhadap kerja insulin (Wang *et al*, 2013). Pada penderita DM tipe 2 terdapat peningkatan asam lemak bebas dalam darah dan kadar asam lemak tersebut paralel dengan naik turunnya kadar glukosa darah. Peningkatan kadar asam lemak bebas dalam darah dapat mengurangi sensitivitas jaringan terhadap insulin (Triplitt *et al*, 2008).

Sensitivitas terhadap insulin dan sekresi insulin merupakan dua kondisi yang berlawanan dan berkaitan secara proporsional. Makin rendah sensitivitas insulin (makin tinggi resistensi insulin), makin banyak insulin yang disekresi. Hasil dari keseimbangan antara sensitivitas insulin dan sekresi insulin adalah konstan dan digunakan sebagai standar dari *glucose disposition index*. Apabila sensitivitas insulin menurun, sekresi sel  $\beta$  pankreas harus meningkat untuk mempertahankan *glucose disposition index*. Kegagalan sel  $\beta$  pankreas menyebabkan sekresi insulin tidak adekuat. Hal ini menyebabkan terjadinya transisi dari kondisi resistensi insulin ke diabetes yang manifes secara klinis. Sebagai akibatnya proses awal penyakit ini berlangsung tanpa gejala, sampai terjadi kegagalan fungsi sel  $\beta$  pankreas dan pasien memerlukan terapi dengan obat atau insulin (Pusparini, 2007).

Sensitivitas insulin dapat diketahui dengan menggunakan rumus QUICKIE =  $1/[\log(I(0)) + \log(G(0))]$ . Pada penggunaan rumus tersebut dibutuhkan kadar serum insulin yang disimbolkan dengan  $I(0)$  dan kadar

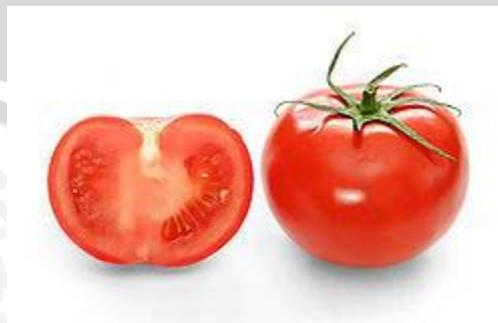
glukosa darah yang disimbolkan dengan (G(0)) pada tikus (Katz *et al.*, 2011). Pengukuran kadar glukosa darah menggunakan *Glucose Check Test*, sedangkan pengukuran kadar serum insulin menggunakan metode ELISA.

## 2.3 Tomat

### 2.3.1 Taksonomi

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)



Gambar 2.1 Buah Tomat (Bhowmik, 2012)

### 2.3.2 Morfologi

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).

Batang bulat, menebal pada buku-bukunya, berambut kasar, warnanya hijau keputihan. Daun majemuk menyirip, letak berseling, bentuknya bundar telur sampai memanjang, ujung runcing, pangkal membulat, helaian daun yang besar tepinya berlekuk, helaian yang lebih kecil tepinya bergerigi, panjang 10-40 cm, warnanya hijau muda. Bunga majemuk, 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

#### 2.3.3.1 Buah Tomat

Tomat (*Solanum lycopersicum*) mengandung 93 – 95 % air dan sedikit bahan solid. Tomat relatif banyak mengandung antioksidan, diantaranya vitamin C, provitaminic A karoten, dan komposisi phenolik : flavonoid dan *phenolic acid*. Selain itu, juga

terdapat vitamin E, flavonoid, dan *trace element* seperti *copper*, *manganese*, dan *zinc* yang terdapat pada berbagai enzim antioksidan. Kandungan  $\beta$ -karoten dan likopen pada tomat secara keseluruhan sebesar 4 - 59 mg/kg. (Grolier, 1997). Kandungan lainnya di antaranya solanin (0,007 %), saponin dan bioflavonoid (termasuk likopen,  $\alpha$  dan  $\beta$  - karoten) yang berfungsi sebagai antipiretik, antiinflamasi, anti alergi, anti trombosis, serta sebagai vasodilator. Selain itu, flavonoid juga merupakan antioksidan yang memberikan perlindungan terhadap agen oksidatif dan radikal bebas. Vitamin A, C dan E yang berfungsi sebagai antioksidan (Canene-Adam , 2005).

#### 2.3.3.2 Kulit Tomat

Kulit buah tomat memberikan kontribusi yang banyak terhadap konsentrasi karotenoid, antara lain  $\beta$  karoten, likopen, lutein, dan  $\beta$  cryptoxanthin. Menurut sebuah penelitian dari Marseille, Perancis, jumlah karotenoid yang diserap oleh usus manusia jauh lebih besar pada tomat dengan kulit tomat dibandingkan dengan tomat tanpa kulitnya (Bhowmik, 2012). Kulit tomat mengandung likopen yang sangat tinggi (Ranveer, 2013). Likopen merupakan pigmen yang memberikan warna merah pada tomat (Siagian, 2010).

Beberapa studi menunjukkan bahwa likopen dapat mengurangi oksidasi *low density lipoprotein* (LDL) dan membantu menurunkan kadar kolesterol darah. Peran antioksidan likopen adalah yang tertinggi diantara karotenoid lainnya. Likopen memiliki kemampuan untuk menetralkan radikal bebas, terutama yang

dihasilkan oleh reaksi metabolisme selular (suatu jenis radikal bebas yang sangat reaktif di dalam tubuh). Sebagai antioksidan, likopen memiliki kemampuan mencegah reaksi oksidasi oleh radikal bebas masing-masing dua kali sampai sepuluh kali kemampuan  $\beta$ -karoten (vitamin A) dan alpha-tokoferol (vitamin E) (Siagian, 2010).

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 dipanen). Tanaman tomat yang terekspos cahaya matahari langsung menghasilkan buah tomat yang memiliki warna yang menunjukkan kandungan likopen di dalamnya lebih sedikit. Terkait dengan suhu penanaman, akumulasi likopen dihambat pada suhu berkisar antara 30 - 35°C akibat stimulasi terhadap perubahan likopen menjadi  $\beta$ -karoten. Mineral yang memberi pengaruh adalah fosfor, nitrogen, potassium, dan kalsium. Kematangan tomat juga berpengaruh terhadap kandungan likopen. Semakin meningkatnya kadar likopen berpengaruh terhadap pigmen warna tomat (Grolier *et al*, 1997).

Tomat yang diproses menjadi jus, saus, dan pasta memiliki kandungan likopen yang lebih tinggi dibanding dalam bentuk segar. Sebagai contoh, jumlah likopen dalam jus tomat bisa mencapai lima kali lebih banyak dibanding tomat segar. Kandungan paling tinggi ditemukan pada pasta tomat (Kun dan Sunarmani, 2008). Hal ini dikarenakan sifat *bioavailability* likopen meningkat setelah dihancurkan atau dimasak (Shi, 2000). Likopen pada buah yang belum diproses lebih banyak dalam bentuk *trans*, yang merupakan

bentuk yang tidak mudah diserap oleh tubuh (Kun dan Sunarmani, 2008). Likopen dapat diperoleh dari tanaman karena manusia tidak dapat membuat likopen, jadi manusia harus mengonsumsi buah dan sayur untuk menyerap likopen dan mengolahnya untuk digunakan oleh tubuh (Syamsudin, 2013).

Konfigurasi yang dimiliki likopen membuatnya mampu menonaktifkan radikal bebas. Radikal bebas merupakan molekul yang tidak seimbang secara elektrokimia, maka radikal bebas sangat agresif, mudah beraksi dengan komponen-komponen sel dan menyebabkan kerusakan permanen. Radikal bebas yang berasal dari oksigen adalah spesies yang paling reaktif. Likopen bersifat lipofilik, likopen terkonsentrasi dalam fraksi lipoprotein dengan LDL dan VLDL di dalam serum (Syamsudin, 2013).

## **2.4 Model DM Tipe 2**

### **2.4.1 Diet Tinggi Lemak**

Diet tinggi lemak biasa digunakan pada penelitian laboratorium yang terdiri dari 32-60% kalori dari lemak. Pada perspektif nutrisi, makanan sejumlah 60kcal% lemak sudah dapat menginduksi obesitas pada tikus akibat kenaikan berat badan yang lebih cepat (Gajda, 2008). Komposisi diet tinggi lemak mengandung karbohidrat, protein (tepung terigu), lemak (kolesterol, minyak babi), air, dan asam cholate (Zhang, 2008).

Diet tinggi lemak sering digunakan untuk pembuatan model hewan coba DM Tipe 2 dikombinasi dengan STZ. Pada penelitian yang dilakukan oleh

Shridar, 2007, diet tinggi lemak terbukti dapat menurunkan sensitifitas insulin yang ditandai dengan meningkatnya jumlah insulin serum karena diet tinggi lemak mengganggu kerja insulin dalam menstimulasi ambilan glukosa di otot skeletal (Shridar, 2007).

## 2.4.2 Streptozotocin

### 2.4.2.1 Definisi

*Streptozotocin (Streptozocin, STZ, Zanolcar)* adalah zat kimia yang mengandung toksin bagi sel  $\beta$  penghasil insulin dari pankreas pada mamalia. Zat ini digunakan pada bidang kesehatan untuk mengobati kanker pada pulau langerhans dan membuat hewan percobaan model DM. Hal ini dikarenakan pada pertengahan tahun 1960, hasil penelitian menemukan bahwa STZ adalah zat toksin yang merusak sel  $\beta$  pankreas secara selektif. (Brentjens, 2001).

### 2.4.2.2 Penggunaan

STZ diakui oleh *Food and Drug Administration (FDA)* di Amerika untuk mengobati kanker yang telah metastase dari sel langerhans pankreas. Sejak zat ini diketahui berbahaya karena mengandung toksin tersebut, zat ini jarang digunakan lagi untuk mengobati kanker dan terbatas. Pada pasien yang menderita kanker tersebut, STZ dapat mengurangi ukuran tumor dan gejalanya (hipoglikemia karena terlalu banyak produksi insulin oleh insulinomas). Dosis yang diberikan sebesar  $500\text{mg}/\text{m}^2/\text{hari}$  dengan intravena selama 5 hari dan diulangi setiap 4-6 minggu (Brentjens, 2001).

STZ adalah senyawa *glucosamine-nirosourea* yang mengandung toksin untuk sel-sel dengan cara merusak DNA. STZ bersifat toksin pada sel  $\beta$ , karena kadar *glucose transport* (GLUT 2) menjadi tinggi di dalam sel  $\beta$  (Brentjens, 2001).

STZ umumnya banyak digunakan untuk menginduksi terjadinya DM tipe 1 atau DM tipe 2 pada hewan coba. STZ dosis tinggi menyebabkan gangguan yang berat pada sekresi insulin sehingga terjadi DM tipe 1, sedangkan suntikan STZ dosis rendah (30mg/kgBB) menyebabkan gangguan ringan sekresi insulin sehingga terjadi kelelahan sel  $\beta$  pankreas dan akhirnya mengakibatkan terjadinya DM tipe 2 (Zhang, 2008).

