

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Mellitus

Diabetes Melitus (DM) adalah keadaan yang muncul pada seseorang yang mengalami peningkatan kadar gula pada darah akibat kekurangan hormon insulin secara mutlak atau relatif (Almatsier, 2006).

Diabetes melitus adalah suatu penyakit metabolisme yang memiliki sifat hiperglikemia yang terjadi karena adanya gangguan sekresi pada insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya (American Diabetes Association, 2010).

Diabetes mellitus (DM) merupakan sekelompok gangguan metabolik dengan gejala umum hiperglikemia. Terdapat beberapa tipe diabetes yang merupakan akibat dari interaksi kompleks antara faktor genetik dan faktor lingkungan. Beberapa proses patologis terlibat dalam terjadinya diabetes, mulai dari kerusakan sel β pada pankreas dengan konsekuensi defisiensi insulin, sampai abnormalitas yang berujung pada resistensi insulin (Putra dan Berawi, 2015).

B. Klasifikasi

Penyakit Diabetes Mellitus di klasifikasikan sebagai berikut:

1. Diabetes Tipe 1

Diabetes tipe I adalah akibat dari defisiensi insulin seluruhnya atau defisiensi insulin mendekati total. DM Tipe 1 atau juga disebut (*insulin dependent diabetic mellitus*) merupakan penyakit yang penderitanya menggunakan insulin oleh karena tubuh tidak dapat menghasilkan insulin. Pada DM tipe 1, sel beta mengalami kerusakan oleh virus atau autoimunitas. Selain itu juga dapat disebabkan karena faktor genetik dan faktor lingkungan. Injeksi insulin diperlukan setiap hari untuk pasien DM tipe 1 (American Diabetes Association, 2010).

2. Diabetes Tipe 2

Diabetes Tipe 2 adalah sekelompok gangguan heterogen dengan karakteristik derajat resistensi insulin yang bervariasi, gangguan sekresi insulin, dan peningkatan produksi glukosa. Diabetes tipe 2 atau (*non insulin dependent diabetic mellitus*) diawali dengan suatu periode

abnormalitas homeostasis glukosa, yang dikenal sebagai *impaired fasting glucose* (IFG) atau *impaired glucose tolerance* (IGT) (Putra dan Berawi, 2015).

Diabetes tipe 2 ini merupakan penyakit yang penderitanya membutuhkan insulin sementara atau seterusnya. Pankreas tidak cukup menghasilkan cukup insulin agar kadar gula darah normal, oleh karena badan tidak dapat respon terhadap insulin. Penyebabnya tidak hanya satu yaitu akibat resistensi yaitu banyaknya jumlah insulin tapi tidak berfungsi namun bisa juga terjadi karena kekurangan insulin atau karena gangguan sekresi atau produksi insulin (Hasdianah, 2012).

C. Etiologi

Etiologi pada DM tipe 1 ialah terjadi kerusakan sel-sel beta pankreas pulau Langerhans yang disebabkan oleh reaksi autoimun. Rusaknya sel pembuat insulin terjadi melalui mekanisme imunologik menyebabkan hilangnya hampir seluruh insulin endogen. Selain untuk menurunkan kadar glukosa darah, pemberian insulin endogen mempunyai tujuan agar terhindar dari ketoasidosis diabetika. Virus yang dapat menyebabkan kerusakan sel beta diantaranya virus Rubella, CMVirus, Herpes, dan lain sebagainya. Antibodi yang dihubungkan dengan DM tipe 1 yaitu, ICCA (*Islet Cell Cytoplasmic Antibodies*), antibodi terhadap GAD (*Glutamic Acid Decarboxylase*), dan ICSA (*Islet Cell Surface Antibodies*) (Hapsoro, 2009).

Sedangkan pada DM tipe 2 terjadi akibat kurangnya produksi dan ketersediaan insulin dalam tubuh atau terjadi gangguan fungsi insulin, yang sebenarnya jumlah produksinya cukup. Karena kemampuan sel beta yang masih mampu mengimbangi resistensi insulin dengan memproduksi atau mensekresi insulin yang banyak, maka hiperglikemia belum terjadi.

Seiring berjalannya waktu akhirnya kemampuan sel beta pankreas untuk mensekresi insulin menurun yang menyebabkan pelepasan insulin tidak mencukupi untuk mengimbangi glukosa yang berlebihan setelah makan (glukosa darah puasa meningkat). Kekurangan insulin disebabkan terjadi kerusakan sebagian kecil atau sebagian besar sel-sel beta pulau Langerhans dalam kelenjar pankreas yang berfungsi menghasilkan insulin. DM tipe 2 menjadi semakin umum oleh karena faktor risikonya yaitu obesitas dan kurangnya aktivitas fisik (*American Diabetes Association*, 2010).

D. Patofisiologi DM Tipe 2

Pada penyakit DM tipe 2, disebabkan karena dua hal yaitu resistensi insulin atau penurunan respon jaringan perifer terhadap insulin dan penurunan kemampuan sel β pankreas untuk mensekresi insulin sebagai respon terhadap beban glukosa (Kaku, 2010). Resistensi insulin disebabkan karena adanya penurunan kemampuan insulin untuk bekerja secara efektif pada organ target perifer (terutama otot dan hepar). Sel β pankreas merespon dengan mensekresi insulin lebih banyak sehingga kadar insulin meningkat (hiperinsulinemia).

Hiperinsulinemia mengakibatkan reseptor insulin berupaya melakukan pengaturan sendiri (sel regulation) dengan menurunkan jumlah reseptor atau down regulation sehingga berdampak pada penurunan respon reseptornya dan mengakibatkan resistensi insulin. Terjadi peningkatan produksi glukosa dan penurunan penggunaan glukosa pada resistensi insulin, sehingga mengakibatkan peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia). Sel β pankreas menjadi kurang sensitif untuk mensekresi insulin karena mengalami adaptasi diri dan berakhir pada akibat defisiensi insulin. Kemampuan sel β pankreas yang menurun untuk mensekresi insulin menyebabkan kadar insulin plasma turun dan diiringi kadar glukosa plasma yang meningkat dibandingkan normal (Vitriani, 2016).

E. Gejala Penyakit DM

Gejala akut penyakit DM meliputi poliuria, polidipsia, dan polyphagia. Poliuria berkaitan dengan kadar glukosa darah yang tinggi diatas 160-180 mg/dl maka glukosa akan sampai ke urin tetapi jika lebih tinggi lagi, ginjal akan membuang air tambahan untuk mengencerkan sejumlah besar glukosa yang hilang. Gula mempunyai sifat yang menarik air, sehingga bagi penderitanya akan mengalami poliuria atau kencing dalam jumlah banyak. Sedangkan polidipsia diawali dari banyaknya urin yang keluar maka tubuh mengadakan mekanisme lain untuk menyeimbangkannya yakni dengan banyak minum. Diabetisi akan selalu merasa ingin minum untuk menghindari dari dehidrasi. karena insulin yang bermasalah, pemasukan gula ke dalam sel-sel tubuh kurang akhirnya energi yang dibentuk pun kurang. Diabetisi akan merasa kekurangan tenaga akhirnya melakukan kompensasi yakni dengan banyak makan yang disebut polyphagia (Perkeni, 2011).

Gejala kronik penyakit DM meliputi: a) sering mengantuk, b) pandangan mata kabur, c) mati rasa atau rasa sakit pada bagian tubuh bagian bawah, d) infeksi kulit, terasa disayat, gatal-gatal khususnya kaki, e) sangat lemah atau cepat lelah, f) peningkatan kadar gula dalam darah, g) terdapat gula pada air seni, h) cepat naik darah, i) mual-mual dan muntah-muntah, j) gigi mudah goyah dan mudah lepas, k) kemampuan seksual menurun bahkan impotensi, l) kesemutan (Novitasari, 2012).

F. Diagnosa DM

Kriteria diagnostik DM yang dianjurkan *American Diabetes Association* yakni bila terdapat salah satu atau lebih hasil pemeriksaan gula darah yaitu: kadar gula darah sewaktu ≥ 200 mg/dl, kadar gula darah puasa ≥ 126 mg/dl, kadar glukosa plasma ≥ 200 mg/dl pada 2 jam sesudah beban glukosa 75 gram pada tes toleransi glukosa oral (Tes TTGO). Tes TTGO ini dapat digunakan untuk mengetahui seseorang menderita DM atau tidak. Adapun cara melakukan tes TTGO sebagai berikut:

- 1) Puasa 10 jam, misalnya dari pukul 22.00 sampai dengan pukul 07.00
- 2) Pagi hari dilakukan pengambilan darah
- 3) Minum larutan glukosa 75 gram dengan syarat tidak diperbolehkan makan atau minum apapun
- 4) Tunggu selama 2 jam kemudian dilakukan pengambilan darah yang kedua.

Gula darah yang tinggi tidak selamanya terdiagnosa DM. IFG (*impaired fasting tolerance*) adalah glukosa darah puasa yang terganggu yakni gula darah setelah puasa 8-10 jam antara 100 mg /dl sampai kurang dari 126 mg/dl. Sedangkan IGT (*impaired glucose tolerance*) adalah toleransi glukosa terganggu yakni apabila TTGO, 2 jam sesudah minum 75 gram glukosa, gula darah berada antara 140 mg/dl sampai kurang dari 200 mg/dl (Novitasari, 2012).

G. Penatalaksanaan DM

Tujuan penatalaksanaan secara umum adalah meningkatkan kualitas hidup penyandang diabetes, yang meliputi:

1. Tujuan jangka pendek: menghilangkan keluhan DM, memperbaiki kualitas hidup, dan mengurangi risiko komplikasi akut.

2. Tujuan jangka panjang: mencegah dan menghambat progresivitas penyulit mikroangiopati dan makroangiopati.
3. Tujuan akhir pengelolaan adalah turunya morbiditas dan mortalitas DM.

Untuk mencapai tujuan tersebut perlu dilakukan pengendalian glukosa darah, tekanan darah, berat badan, dan profil lipid, melalui pengelolaan pasien secara komprehensif.

Langkah-langkah Penatalaksanaan Umum:

1. Evaluasi medis yang lengkap pada pertemuan pertama:
 - a. Riwayat Penyakit
 - Gejala yang dialami oleh pasien.
 - Pengobatan lain yang mungkin berpengaruh terhadap glukosa darah.
 - Faktor risiko: merokok, hipertensi, riwayat penyakit jantung koroner, obesitas, dan riwayat penyakit keluarga (termasuk penyakit DM dan endokrin lain).
 - Riwayat penyakit dan pengobatan.
 - Pola hidup, budaya, psikososial, pendidikan, dan status ekonomi.
 - b. Pemeriksaan Fisik
 - Pengukuran tinggi dan berat badan.
 - Pengukuran tekanan darah, nadi, rongga mulut, kelenjar tiroid, paru dan jantung.
 - Pemeriksaan kaki secara komprehensif.
 - c. Evaluasi Laboratorium
 - HbA1c diperiksa paling sedikit 2 kali dalam 1 tahun pada pasien yang mencapai sasaran terapi dan yang memiliki kendali glikemik stabil. dan 4 kali dalam 1 tahun pada pasien dengan perubahan terapi atau yang tidak mencapai sasaran terapi.
 - Glukosa darah puasa dan 2 jam setelah makan.
 - d. Penapisan Komplikasi

Penapisan komplikasi harus dilakukan pada setiap penderita yang baru terdiagnosis DM Tipe 2 melalui pemeriksaan :

 - Profil lipid dan kreatinin serum.
 - Urinalisis dan albumin urin kuantitatif.
 - Elektrokardiogram.

- Foto sinar-X dada
- Funduskopi dilatasi dan pemeriksaan mata secara komprehensif oleh dokter spesialis mata atau optometris.
- Pemeriksaan kaki secara komprehensif setiap tahun untuk mengenali faktor risiko prediksi ulkus dan amputasi: inspeksi, denyut pembuluh darah kaki, tes monofilamen 10 g, dan Ankle Brachial Index (ABI).

Langkah-langkah Penatalaksanaan Khusus:

Penatalaksanaan DM dimulai dengan pola hidup sehat, dan bila perlu dilakukan intervensi farmakologis dengan obat antihiperqlikemia secara oral dan/atau suntikan.

1. Edukasi

Edukasi dengan tujuan promosi hidup sehat, perlu selalu dilakukan sebagai bagian dari upaya pencegahan dan merupakan bagian yang sangat penting dari pengelolaan DM secara holistik.

2. Terapi Nutrisi Medis (TNM)

Penyandang DM perlu diberikan penekanan mengenai pentingnya keteraturan jadwal makan, jenis dan jumlah makanan, terutama pada mereka yang menggunakan obat penurun glukosa darah atau insulin.

3. Latihan Jasmani

Kegiatan jasmani sehari-hari dan latihan jasmani secara teratur (3-5 hari seminggu selama

sekitar 30-45 menit, dengan total 150 menit perminggu, dengan jeda antar latihan tidak lebih dari 2 hari berturut-turut. Latihan jasmani yang dianjurkan berupa latihan jasmani yang bersifat aerobik dengan intensitas sedang (50-70% denyut jantung maksimal) seperti jalan cepat, bersepeda santai, jogging, dan berenang. Denyut jantung maksimal dihitung dengan cara = 220-usia pasien (PERKENI, 2015).

H. Kadar Gula Darah

Pengaturan fisiologis kadar glukosa darah sebagian besar tergantung dari sintesis glikogen, ekstraksi glukosa, dan glikogenolisis dalam hati. Glukosa juga dipergunakan sebagai sumber energi oleh jaringan perifer otot dan adipose. Jaringan-jaringan ini memiliki peran dalam mempertahankan

kadar glukosa darah. Jaringan-jaringan perifer yang menggunakan jumlah glukosa yang diambil dan dilepaskan oleh hati tergantung dari keseimbangan fisiologis berupa hormon-hormon. Hormon tersebut ada yang berupa hormon menurunkan kadar glukosa darah dan hormon meningkatkan kadar glukosa darah. Hormon yang menurunkan glukosa darah adalah insulin. Sedangkan hormon yang meningkatkan glukosa darah akan membentuk mekanisme counter regulator yang mencegah timbulnya hipoglikemia akibat pengaruh insulin. Hormon yang meningkatkan kadar glukosa darah yaitu glukagon, glukokortikoid, growth hormone, dan epinefrin (Qurratuaeni, 2009).

DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan darah plasma vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glukometer.

1. Pemeriksaan glukosa plasma puasa >126 mg/dl. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.
2. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik (PERKENI, 2015).

I. Perhitungan kebutuhan Energi dan Zat Gizi pada Penderita DM

Cara menentukan kebutuhan energi dan zat gizi pada penderita DM ialah :

- 1) Menghitung kebutuhan kalori yaitu dengan memperhitungkan kebutuhan kalori basal yang besarnya 25-30 kalori/kgBB ideal, ditambah atau dikurangi bergantung pada beberapa faktor seperti: jenis kelamin, umur, aktivitas, berat badan, dll. Perhitungan berat badan ideal (BBI) dengan rumus Brocca yang dimodifikasi adalah sbb:

a) Berat badan ideal = $90\% \times (\text{TB dalam cm} - 100) \times 1 \text{ kg}$

b) Bagi pria dengan tinggi badan di bawah 160 cm dan wanita di bawah 150 cm, rumus dimodifikasi menjadi:

Berat Badan ideal (BBI) = $(\text{TB dalam cm} - 100) \times 1 \text{ kg}$

BB Normal : $\text{BB ideal} \pm 10\%$

Kurus : $\text{BBI} - 10\%$

Gemuk : $\text{BBI} + 10\%$

(Perkeni, 2011)

Faktor-faktor yang menentukan kebutuhan kalori antara lain:

a) Jenis Kelamin

Kebutuhan kalori pada wanita lebih kecil daripada pria. Yaitu kebutuhan kalori wanita sebesar 25 kal/kg BB dan untuk pria sebesar 30 kal/kg BB.

b) Umur

Untuk pasien usia di atas 40 tahun, kebutuhan kalori dikurangi 5% untuk dekade antara 40 dan 59 tahun, di kurangi 10% untuk dekade antara 60 dan 69 tahun dan dikurangi 20%, di atas usia 70 tahun.

c) Aktivitas Fisik atau Pekerjaan

Istirahat : + 10%

Aktivitas ringan: +20%

Aktivitas sedang: +30%

aktivitas sangat berat: 50%.

d) Berat Badan

Apabila terdapat kegemukan, dikurangi sekitar 20-30% tergantung kepada tingkat kegemukan. Apabila kurus ditambah sekitar 20-30% sesuai dengan kebutuhan untuk meningkatkan BB. Untuk tujuan penurunan berat badan jumlah kalori yang diberikan paling sedikit 1000-1200 kkal perhari untuk wanita dan 1200-1600 kkal perhari untuk pria. Makanan sejumlah kalori terhitung dengan komposisi tersebut di atas dibagi dalam 3 porsi besar untuk makan pagi (20%), siang (30%), dan sore (25%), serta 2-3 porsi makanan ringan (10-15%) di antaranya, untuk meningkatkan kepatuhan pasien, sejauh mungkin perubahan dilakukan sesuai dengan kebiasaan. Untuk penyandang diabetes yang mengidap penyakit lain, pola pengaturan makan disesuaikan dengan penyakit penyertanya (Perkeni, 2011).

- 2) Kebutuhan protein normal, yaitu 10-15% dari kebutuhan energi total.
- 3) Kebutuhan lemak sedang, yaitu 20-25% dari kebutuhan energi total, dalam bentuk <10% dari kebutuhan energi total berasal dari lemak jenuh, 10% dari lemak tidak jenuh ganda, sedangkan sisanya dari lemak tidak jenuh tunggal. Asupan kolesterol makanan dibatasi yaitu ≤ 300 mg per hari.

- 4) Kebutuhan karbohidrat adalah sisa dari kebutuhan energi total yaitu 55-60%.
- 5) Penggunaan gula murni dalam minuman dan makanan tidak diperbolehkan kecuali jumlahnya sedikit sebagai bumbu. Bila kadar glukosa darah sudah terkendali, diperbolehkan mengonsumsi gula murni sampai 5% dari kebutuhan energi total.
- 6) Penggunaan gula alternatif dalam jumlah terbatas. Gula alternatif adalah bahan pemanis selain sakarosa. Ada dua jenis gula alternatif yaitu yang bergizi dan tidak bergizi. Gula alternatif adalah fruktosa, mannitol, silitol, dan gula alkohol berupa sorbitol. Sedangkan gula alternatif tak bergizi adalah sakarin dan aspartam. Di anjurkan penggunaan alternatif dalam jumlah terbatas. Fruktosa dalam jumlah 20% dari kebutuhan energi total dapat meningkatkan kolesterol dan low density lipoprotein (LDL), sedangkan gula alkohol dalam jumlah berlebihan mempunyai pengaruh laksatif.
- 7) Pasien DM dengan tekanan darah normal diperbolehkan mengonsumsi natrium dalam bentuk garam dapur seperti orang sehat, yaitu 3000 mg/hari. Asupan garam harus dikurangi, apabila mengalami hipertensi.
- 8) Asupan serat 25 g/hari dengan mengutamakan serat larut air yang terdapat di dalam sayur dan buah.

J. Radikal Bebas

1. Pengertian

Radikal bebas adalah atom atau molekul yang mengandung satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan pada orbital luarnya. Hal tersebut mengakibatkan atom atau molekul menjadi tidak stabil dan sangat reaktif mencari pasangan dengan cara menyerang atau mengikat elektron molekul yang berada di sekitarnya (Gutowski dan Kowalczyk, 2013). Di dalam tubuh, radikal bebas akan terus melakukan regenerasi melalui reaksi berantai yang pada akhirnya jumlahnya akan terus bertambah. Serangan radikal bebas akan menyebabkan gangguan membran, metabolisme, dan fungsi gen serta kerusakan sel secara langsung (Purboyo, 2009).

2. Hubungan Radikal Bebas dan DM

Penyakit DM menyebabkan stres oksidatif meningkat. Kerusakan sel oksidatif disebabkan oleh radikal bebas yang dapat menyebabkan peningkatan risiko penyakit DM. Enzim antioksidan menangkap reaktivitas oksigen secara umum yang ada pada sel. Radikal bebas yang meningkat menyebabkan gangguan fungsi sel dan kerusakan oksidatif pada membran. Antioksidan mempertahankan sistem perlindungan tubuh melalui efek penghambat pembentukan radikal bebas pada kondisi tertentu. Kerusakan jaringan dapat disebabkan oleh penangkapan radikal bebas yang tidak efektif. Kerusakan pankreas menyebabkan peningkatan kadar glukosa dalam darah sehingga tidak dapat menghasilkan insulin. Kerusakan pankreas ini dapat disebabkan oleh senyawa radikal bebas yang merusak sel-sel pada pankreas sehingga tidak dapat berfungsi (Hapsoro, 2009). Mekanisme peningkatan stres oksidatif akibat kadar glukosa darah yang meningkat terjadi melalui beberapa jalur seperti jalur poliol-sorbitol, jalur peningkatan produksi *Advanced Glycation End Products* (AGE), jalur hexosamine, dan autooksidasi glukosa (Puroboyo, 2009).

a) Jalur poliol pada saraf perifer

Pada normoglikemia, sebagian besar glukosa seluler mengalami fosforilasi menjadi glukosa-6-fosfat oleh enzim heksokinase. Bagian kecil dari glukosa yang tidak mengalami fosforilasi memasuki jalur poliol, yakni jalur alternatif metabolisme glukosa. Melalui jalur ini terdapat enzim aldose reductase (AR) yaitu enzim yang membantu merubah glukosa dalam sel menjadi sorbitol. Peningkatan sorbitol terjadi pada keadaan hiperglikemia. Sorbitol mempunyai sifat menarik air sehingga jika adanya sorbitol yang berlebihan akan menyebabkan cairan aqueous masuk ke dalam sel mengakibatkan peningkatan tekanan osmotik lalu dapat mengalami nekrosis sel (Puroboyo, 2009).

Enzim sorbitol dehidrogenase (SDH) membantu merubah sorbitol menjadi fruktosa. Jalur poliol mengubah glukosa dan produk metabolit yang dihasilkan seperti fruktosa 3-fosfat (F-3-P) dan 3-deoksiglukosa (3-DG) bersifat lebih poten untuk mengalami reaksi glikasi nonenzimatik dibandingkan fruktosa, sehingga produksi AGE

meingkat, AGE yang berikatan dengan reseptornya akan mengakibatkan stres oksidatif meningkat (Panut, 2012).

Jalur poliol menyebabkan kadar sorbitol dan fruktosa intraseluler meningkat serta menurunkan rasio NADPH/NADP⁺. Enzim SDH yang merubah sorbitol menjadi fruktosa menyebabkan terbentuknya NADH yang merupakan substrat untuk membentuk ROS oleh NADH oksidase (NO_x). Aktivitas antioksidan seluler glutation (GSH) juga terhambat karena disebabkan oleh penurunan NADPH sel oleh aldose reduktase yang merupakan sebagai kofaktor. Adanya persaingan antara glutation reduktase dan AR dalam menggunakan NADH sebagai kofaktor menyebabkan deplesi glutation tereduksi yang akan meningkatkan produksi radikal bebas oksigen (Panut, 2012).

b) Jalur peningkatan produksi *Advanced Glycation End Products* (AGE)

Produk akhir dari glikasi non enzimatis yaitu AGE. AGE merupakan salah satu produk sebagai penanda modifikasi protein sebagai akibat reaksi gula pereduksi. Glukosa sebagai gula pereduksi dapat menjadi toksik. Kemampuan kimiawi gugus karbonil aldehyd yang dimiliki glukosa tersebut menyebabkan adanya toksik. Aldehyd merupakan senyawa yang mampu berikatan secara kovalen sehingga terjadi modifikasi protein. Reaksi glikasi dikenal sebagai reaksi pengikatan aldehyd pada protein. Reaksi secara non enzimatis glukosa darah dengan protein di dalam tubuh akan berlanjut sebagai reaksi browning dan oksidasi. Hasil reaksi tersebut menyebabkan adanya akumulasi modifikasi kimia protein jaringan. Pada diabetes, akumulasi AGE di berbagai jaringan merupakan sumber utama radikal bebas sehingga mampu berperan dalam peningkatan stres oksidatif dan mempercepat terjadinya retinopati, nefropati, neuropati, katarak, serta aterosklerosis (Zidny, 2010).

Pada jaringan syaraf, seperti sel schwann akan mengekspresikan *Receptor for Advanced Glycation End Product* (RAGE) terbentuk reaksi stres oksidatif melalui aktivasi NADPH oksidase ketika AGE berikatan dengan RAGE. Komplek ik-β-

Nuclear Factors akan berpisah pada masing-masing fraksi $\text{ik}\beta$ dan $\text{NF}\kappa\beta$ kemudian bertranslokasi ke nukelus sebagai faktor transkripsi untuk mengaktivasi gen yang berhubungan dengan kematian atau kehidupan sel. Akibatnya akan terjadi disfungsi saraf yang menyebabkan perlambatan konduksi saraf atau nyeri (Darsana, 2014).

c) Autooksidasi Glukosa

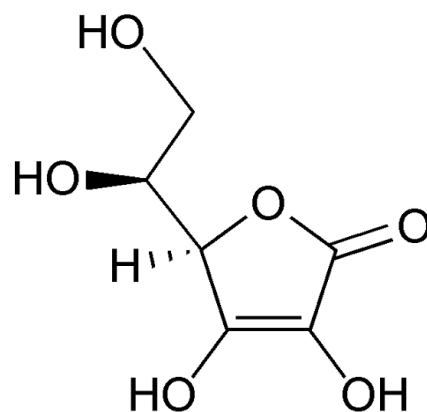
Pada keadaan terdapat ion metal transisi, glukosa dalam bentuk enediol dioksidasi menjadi radikal anion anediol. Radikal anion yang terbentuk dikonversi menjadi senyawa reaktif ketoaldehid dan radikal anion superoksida. Kerusakan lipid dan protein disebabkan oleh hidrogen peroksida (H_2O_2) yang juga dihasilkan oleh proses autooksidasi glukosa tersebut (Panut, 2012).

d) Jalur hexosamine

Pada keadaan hiperglikemia, fruktosa 6-fosfat melalui glutamine: fruktosa 6-fosfat aminotransferase (GFAT) akan membentuk glucosamine 6-fosfat dan asetilglukosamine yang dapat mensintesis glikoprotein. Hal ini dapat meningkatkan produksi hidrogen peroksida dan menyebabkan resistensi insulin (Liang, 2014).

K. Vitamin C

1. Pengertian



Gambar 1. Struktur Kimia Vitamin C

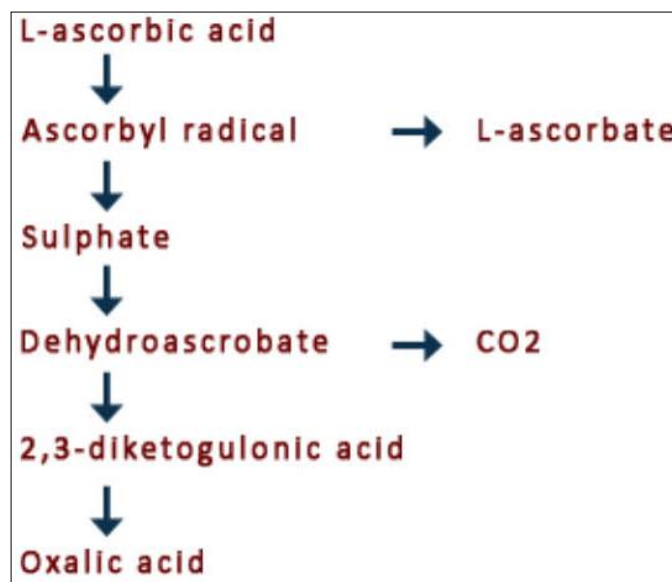
Vitamin C (asam askorbat) merupakan vitamin larut air. Vitamin C diabsorpsi usus halus, dan hampir seluruh asam askorbat dari makanan

terabsorpsi sempurna. Vitamin C masuk sirkulasi untuk didistribusikan ke sel-sel tubuh. Vitamin C bersifat asam, hidrofilik, dan mudah teroksidasi (Istiqomah, 2015). Vitamin C berfungsi membantu penyerapan besi sehingga absorpsi akan lebih banyak dalam usus. Selain itu, vitamin C akan optimal pada lingkungan air sehingga merupakan antioksidan utama dalam plasma terhadap serangan radikal bebas dan juga berperan dalam sel. Fungsi Vitamin C sebagai zat yang menangkal radikal bebas, vitamin C dapat langsung bereaksi dengan superoksida dan anion hidroksil, serta berbagai hidroperoksida lemak. Vitamin C melakukan regenerasi bentuk vitamin E sebagai antioksidan pemutus-reaksi berantai (Sulistiyawati, 2006).

2. Metabolisme Vitamin C

Vitamin C dapat masuk ke peredaran darah melalui vena porta dengan cara diabsorpsi secara aktif dan mungkin pula secara difusi pada bagian atas usus halus. Konsumsi di antara 20 mg/hari dan 120 mg/hari mempunyai rata-rata absorpsi 90%. Kemudian vitamin C dibawa semua ke jaringan. Konsentrasi tertinggi adalah di dalam jaringan adrenal, pituitari, dan retina (Almatsier, 2008).

Gambar 2. Metabolisme Vitamin C



Sumber data : *google.com*

Asam dehidroaskorbat merupakan bentuk oksidasi dari vitamin C yang selanjutnya akan di hidrolisis menjadi asam diketogluconic dan kemudian dioksidasi menjadi asam oksalat dan threonic. Vitamin C yang

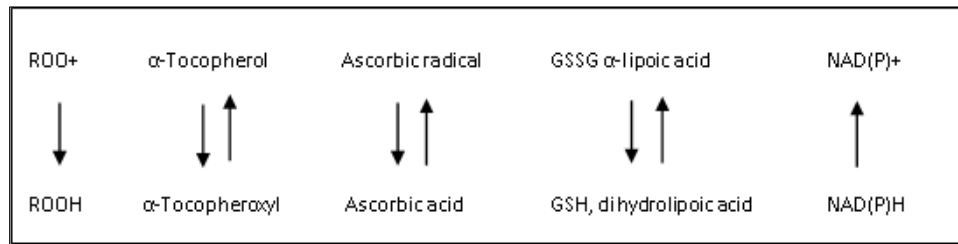
digunakan dengan dosis tinggi akan dioksidasi menjadi karbondioksida. Vitamin C diekskresi dari dalam tubuh menjadi bentuk unmetabolised dan metabolit vitamin C, seperti oksalat yang sebagian besar diekskresikan melalui urin. Proses ekskresi tidak mengalami perubahan bentuk jika vitamin C dikonsumsi dengan dosis yang tinggi (Wulandari, 2014). Vitamin C mudah rusak oleh suhu.

3. Hubungan Vitamin C dengan DM

Pada pembuluh darah, vitamin C akan bekerja secara ekstraseluler di bawah 1 jam setelah infus, selebihnya akan memasuki sel endotel dan bekerja intraselular. Secara ekstraseluler, pada proses autooksidasi glukosa dan sintesis nitrit oksida dihasilkan radikal superoksida yang dapat diredam oleh vitamin C. Akan terjadi reaksi dengan nitrit oksida menghasilkan radikal peroksinitrit yang bersifat sitotoksik jika terdapat radikal superoksida yang berlebih. Penghambatan pembentukan radikal peroksinitrit akan menjaga fungsi vasodilatasi pembuluh darah yang diperankan oleh nitrit oksida. Radikal superoksida sebagai produk samping pembentukan nitrit oksida dapat ditekan karena adanya pengaruh asam askorbat terhadap enzim nitrit oksida sintase.

Peran vitamin C pada DM adalah sebagai inhibitor enzim aldose reduktase. Dengan adanya inhibitor ini penggunaan ekuivalen pereduksi berkurang. Ekuivalen pereduksi memiliki fungsi untuk konversi glutathion teroksidasi (GSSG) menjadi glutathion tereduksi (GSH) yang memiliki efek bagus yaitu mencegah penumpukkan sorbitol pada jaringan (Ismail, 2012). Meminimalisasi pembentukan AGE termasuk manfaat dari penggunaan antioksidan. Mekanisme nya tidak terlepas dari peran vitamin C pada jalur poliol sorbitol. Sorbitol di jaringan yang berkurang akan menekan fruktosa sehingga proses glikasi nonenzimatik juga ditekan (Puroboyo, 2009).

Gambar 3. Hubungan Sinergisme Antioksidan



Sumber data : Sabila, (2017)

Vitamin C yang dapat menghambat enzim AR dan produksi AGE secara tidak langsung akan menghambat terjadinya stres oksidatif yang diakibatkan hiperglikemia. Kadar gula darah akan terkontrol jika tidak terjadi hiperglikemia. Penelitian yang dilakukan oleh Arkadekani (2007) menemukan hasil bahwa setelah pemberian vitamin C 500 mg selama 3 bulan terjadi penurunan yang signifikan terhadap glukosa darah puasa pada 84 pasien DM tipe 2 di Iran. Vitamin C bentuk tereduksi maupun teroksidasi dapat menghambat masuknya glukosa melalui GLUT transporter ke dalam sel sehingga mampu mengurangi gangguan vasodilatasi tergantung sel endotel (Puroboyo, 2009).