

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Pasien diabetes melitus (DM) tipe 2 mengalami penurunan kemampuan fagositosis yang diperankan oleh monosit/makrofag dan neutrophil [1–6]. Makrofag adalah bagian dari sistem imun bawaan yang memiliki banyak fungsi. Kemampuan makrofag dalam membunuh mikroorganisme dapat dilihat dari aktivitas fagositosis[7]. Ditemukan aktivitas fagositosis pasien DM 14,53% lebih rendah jika dibandingkan dengan yang bukan DM. Kontrol glikemia yang buruk yang ditandai dengan peningkatan gula darah puasa dan HbA1c menurunkan aktivitas fagositosis [6,8].

Terjadinya gangguan aktivitas fagositosis pada pasien DM diawali dengan adanya proses hiperglikemia [2,5,9,10]. Semakin tinggi gula darah dan HbA1c, maka fungsi fagositosis akan semakin rendah [6,11]. Hiperglikemia menyebabkan peningkatan *nitric oxida* (NO) [11], *reactive oxygen species* (ROS) dan *advanced glycation end-products* (AGEs) [12]. Pasien DM memiliki kadar NO 43,82% [13], kadar ROS 64,28% [14], dan kadar AGEs 41,69% lebih tinggi dibandingkan dengan yang bukan pasien DM [15]. Proses pembentukan NO, ROS dan AGEs pada pasien DM akan terus berlanjut meskipun gula darah sudah terkontrol karena adanya fenomena memori metabolik [16]. Peningkatan NO, ROS dan AGEs ini mengakibatkan gangguan fungsi fagositosis pada pasien DM tipe 2 [2].

Gangguan fungsi fagositosis berdampak terhadap penurunan imunitas pasien DM sehingga mudah mengalami infeksi [17]. Sebanyak 3,6% pasien DM yang mengalami infeksi membutuhkan perawatan di rumah sakit. Kondisi ini menyebabkan peningkatan kematian pada pasien DM [18,19].

Sejauh ini standar penanganan permasalahan fungsi fagositosis secara langsung belum ada. Terapi yang diberikan pada pasien diabetes melitus tipe 2 (DMT2) adalah metformin sebagai pengobatan lini pertama [17,20], dimana metformin memiliki dampak langsung terhadap pengontrolan gula darah, dan dampak tidak langsung sebagai antioksidan [21,22], dengan cara menurunkan produksi NO [23] dan ROS [21,24]. menghambat pembentukan AGEs dan reseptor AGEs (RAGE) [25]. Penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa penggunaan metformin dapat menurunkan kadar NO 33,3% [26], kadar ROS 35,13% [27], dan kadar AGEs 33,3% [28].

Bagaimanapun efek dari metformin ini, secara tidak langsung diharapkan dapat memperbaiki fungsi fagositosis, kombinasi metformin dengan obat lain dapat meningkatkan fungsi dari makrofag [29], namun sejauh penelusuran pustaka penelitian kombinasi metformin dengan likopen terhadap fungsi fagositosis belum ada. Beberapa hasil penelitian merekomendasikan perlu penambahan antioksidan pada pasien DM untuk menurunkan stres oksidatif akibat memori metabolik [28], sehingga untuk menambah besar efek metformin terhadap stres oksidatif pada DM tipe 2 perlu menambah antioksidan lagi. Pemberian dua antioksidan memberi efek yang lebih baik daripada pemberian secara tunggal..

Likopen merupakan salah satu jenis antioksidan yang masuk dalam karotenoid. Karotenoid dapat meningkatkan fungsi fagositosis neutrofil [30]. Likopen merupakan antioksidan paling kuat diantara karotenoid lainnya. Pemberian likopen pada tikus malaria dapat meningkatkan indeks fagositosis makrofag [31]. Hasil penelitian mengatakan penambahan likopen dengan terapi konvensional dapat mengurangi dampak dari memori metabolik dan menurunkan stres oksidatif [28]. Likopen memiliki kemampuan meningkatkan enzim antioksidan [32,33], menghilangkan radikal bebas 10 kali lebih baik dari tokoferol, 100 kali lebih efektif dari β karoten dan vitamin E serta 125 kali lebih baik dari glutathione [34]. Sifat likopen yang hidrofobik membuat efektif dalam memperbaiki sel yang tidak dapat diperbaiki oleh vitamin C yang larut dalam air.

Likopen memiliki struktur polien dengan jumlah ikatan rangkap yang banyak dan dapat menyediakan elektron [35,36]. Ikatan rangkap ini membuat likopen sebagai antioksidan pemutus rantai, menghasilkan radikal yang berpusat pada karbon yang mudah bereaksi dengan oksigen untuk membentuk rantai baru, dan membuat radikal peroksil yang lebih stabil daripada ROS. Likopen dengan dosis yang berbeda mampu menurunkan kadar NO [37] dan ROS makrofag yang diinduksi lipopolisakarida (LPS) sebesar 30-90% [38], dan menurunkan AGEs sebesar 33,3% [28,39]. Hasil penelitian yang sudah ada sampai sekarang, mengatakan bahwa penggunaan likopen sebagai terapi tunggal mampu memperbaiki status glikemik dengan menurunkan glukosa darah puasa sebesar 31% dan HbA1c sebesar 41% [40], memperbaiki tingkat resistensi insulin dan meningkatkan sensitivitas insulin [41]. Dampak imunomodulator likopen dapat meningkatkan jumlah limfosit dan rasio CD4-CD8 [42], dan imunoglobulin G (IgG) [3,4], menurunkan jumlah neutrofil, rasio neutrofil-limfosit dan kadar *C-reactive protein*

(CRP). Sejauh peneliti melakukan penelusuran pustaka, penelitian tentang dampak kombinasi metformin dan likopen terhadap fungsi fagositosis pada DMT2 masih memerlukan penelitian.

Standar penggunaan antioksidan secara rutin termasuk karoten memang tidak dianjurkan karena bukti tentang kemanfaatan dan kenyamanan jangka panjang masih sangat kurang [17], namun penggabungan senyawa bioaktif alami dengan agen terapi klasik untuk DM sangat berpotensi untuk mengatasi memori metabolik [28]. Sampai saat ini penelitian tentang pengaruh kombinasi likopen dan metformin masih sangat sedikit. Hasil penelitian mengatakan kombinasi likopen dan metformin sinergis dalam menurunkan glukosa, ROS dan AGEs [28,43].

Pemberian kombinasi suplemen likopen dan metformin dapat menurunkan kadar AGEs sebesar 55,5% , sedangkan pemberian likopen atau metformin dosis tunggal hanya mampu menurunkan AGEs sebesar 33,3% [28]. Perbaikan kadar gula darah, ROS, NO dan AGEs kemungkinan dapat juga memberi dampak terhadap fungsi fagositosis, sayangnya sejauh penelusuran pustaka hingga saat ini penelitian ini belum ditemukan, sehingga kebaruan penelitian ini adalah melihat bagaimana dampak sinergitas kombinasi metformin dengan likopen terhadap fungsi fagositosis, rerata kadar gula darah, ROS, NO dan AGEs pada DM tipe 2.

Peran perawat dalam meningkatkan imunitas pasien DM adalah melakukan edukasi. Salah satu edukasi yang diberikan adalah mengkonsumsi makanan yang memiliki dampak sebagai pendamping terapi farmakologi yang dapat dikonsumsi sehari hari dengan aman. Likopen banyak ditemukan dalam buah berwarna merah terutama tomat yang dapat dikonsumsi setiap hari. Selama ini perawat banyak memberikan edukasi

dalam pemanfaatan tomat sebagai sumber likopen yang kaya antioksidan dan dapat meningkatkan imun pasien, namun bagaimana dampaknya terhadap perbaikan fungsi fagositosis pasien DM masih memerlukan penelitian.

Penelitian menggunakan hewan coba dikarenakan sulitnya mendapatkan populasi DM tipe 2 terdiagnosis (*new onset*) yang mendapatkan terapi awal metformin sebagai terapi tunggal, penelitian kombinasi terapi likopen dan metformin yang masih minim, sehingga belum diketahui bagaimana dampak atau efektivitas langsung terhadap manusia. Penelitian tentang terapi yang masih baru perlu dilakukan pada hewan coba dengan memperhatikan etika penelitian hewan coba, sehingga lebih mudah mengontrol adanya faktor perancu hasil penelitian, dan dapat melihat adanya efek toksisitas akibat pemberian terapi.

B. Perumusan Masalah

Fungsi fagositosis pasien DM terganggu akibat hiperglikemia dan terus berlanjut meskipun gula darah sudah terkontrol karena dampak memori metabolik. Fungsi fagositosis pada pasien DM terganggu yang ditandai dengan penurunan indeks dan aktivitas fagositosis. Aktivitas fagositosis pasien DM memiliki rata-rata 14,53 lebih rendah dibandingkan dengan yang bukan DM. Penurunan fungsi fagositosis menyebabkan pasien DM mudah mengalami infeksi.

Standar perbaikan fungsi fagositosis pasien DM sampai saat ini belum ada. Terapi yang diberikan adalah metformin, dengan dampak utamanya adalah menurunkan gula darah, dimana gula darah sangat berhubungan dengan fungsi fagositosis. Metformin sebagai obat lini pertama pada pasien DM tipe 2 belum efektif memperbaiki stres

oksidatif karena besar efek metformin terhadap NO, ROS dan AGEs masih dibawah 50% , padahal stres oksidatif tersebut sangat berpengaruh dengan fungsi fagositosis.

Hasil penelitian mengatakan pemberian likopen dan metformin dosis tunggal dan kombinasi sudah dapat menurunkan stres oksidatif dengan menurunkan ROS, NO dan AGEs dan memperbaiki memori metabolik hiperglikemia, namun penelitian tentang pengaruh kombinasi likopen dan metformin terhadap fungsi fagositosis belum pernah dilakukan. Diharapkan penggabungan ekstrak likopen dengan metformin sinergis memberi dampak yang lebih baik terhadap fungsi fagositosis, rerata kadar gula darah, kadar ROS, NO dan AGEs pada DM tipe 2

1. Rumusan masalah umum

Bagaimana efektivitas kombinasi ekstrak likopen dengan metformin terhadap fungsi fagositosis pada tikus DM tipe 2?

2. Rumusan masalah khusus

- a. Apakah kombinasi ekstrak likopen dengan metformin selama 28 hari efektif menghasilkan kadar rerata yang lebih rendah pada tikus DM tipe 2 dibandingkan dengan kelompok kontrol?
- b. Apakah kombinasi ekstrak likopen dengan metformin selama 28 hari efektif menghasilkan indeks fagositosis makrofag yang lebih tinggi pada tikus DM tipe 2 dibandingkan dengan kelompok kontrol?
- c. Apakah kombinasi ekstrak likopen dengan metformin selama 28 hari efektif menghasilkan kadar ROS yang lebih rendah pada tikus DM tipe 2 dibandingkan dengan kelompok kontrol?

- d. Apakah kombinasi ekstrak likopen dengan metformin selama 28 hari efektif menghasilkan kadar NO yang lebih rendah pada tikus DM tipe 2 dibandingkan dengan kelompok kontrol?
- e. Apakah kombinasi ekstrak likopen dengan metformin selama 28 hari efektif menghasilkan kadar AGEs yang lebih rendah pada tikus DM tipe 2 dibandingkan dengan kelompok kontrol?
- f. Bagaimana korelasi kadar gula darah, ROS, NO dan AGEs dengan fungsi fagositosis?

C. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian penelitian

No	Judul	Objek dan Desain	Hasil	Perbedaan dengan Penelitian
1.	Evaluation of anti-diabetic activity of Lycopene and its synergistic effect with Metformin hydrochloride and Glipizide in Alloxan induced diabetes in rat [43]. Haribabu T, <i>et.al.</i>	Desain RCT Metformin 300 mg likopen 2 dan 4 mg/ kg 21 hari pada tikus DM	Menurunkan gula darah Menurunkan kolesterol serum	1. Populasi Tikus DM tipe 2 (beda induksi) 2. Variabel yang diukur kadar gula darah (HbA1c), indeks fagositosis, NO, ROS, dan AGEs 3. Beda dosis (dosis 10, 20 dan 40 mg/Kg selama 28 hari
2.	Combined Effects of Lycopene and Metformin on Decreasing Oxidative Stress by Triggering Endogenous Antioxidant Defenses in Diet-Induced Obese Mice [44] Motta, <i>et al.</i>	Desain RCT Metformin 250 mg/kg likopen 45 mg/ kg 8 minggu pada tikus Obesitas dengan diit tinggi lemak	Menurunkan berat badan Meningkatkan sensitivitas insulin dan toleransi glukosa Menurunkan AGEs Menurunkan TBARS plasma, liver dan ginjal Meningkatkan PON-1	1. Populasi Tikus DM tipe 2 (beda induksi) 2. Variabel yang diukur rerata kadar gula darah (HbA1c), indeks fagositosis, kadar NO, ROS, dan AGEs 3. Beda dosis (dosis 10 , 20 dan 40 mg/Kg selama 28 hari

No	Judul	Objek dan Desain	Hasil	Perbedaan dengan Penelitian
3.	Lycopene improves on basic hematological and immunological parameters in diabetes mellitus [3]. Eze ED, <i>et.al.</i>	RCT, sampel Tikus Likopen 10, 20, 40 mg/kg BB selama 28 hari dibandingkan dengan tikus DM dan gibenclamid.	Penurunan rasio neutrofil–lymphocyte Peningkatan volume packed cell, Hb dan Eritrosit Peningkatan jumlah leukosit dan lymfosit	1. Populasi Tikus DM tipe 2 (beda induksi) 2. Variabel yang diukur kadar 3. Rerata gula darah (HbA1c), indeks fagositosis, kadar NO, ROS, dan AGEs 4. Beda dosis (dosis 10 , 20 dan 40 mg/Kg selama 28 hari
4.	The role of lycopene for the amelioration of glycaemic status and peripheral antioxidant capacity among the Type II diabetes mellitus patients: a case–control study [40]. Hui Eng, <i>et al</i>	Case control Sampel DM tipe 2 : 87 Kontrol : 122 data diambil dengan <i>food frequency questionnaire.</i>	Korelasi positif konsumsi likopen meningkatkan kadar GPx, SOD, CAT konsumsi likopen menurunkan HbA1c, gula darah puasa	1. Populasi Tikus DM tipe 2 (beda induksi) 2. Variabel yang diukur rerata kadar gula darah indeks fagositosis, NO, ROS, dan AGEs 3. Beda dosis (dosis 10 , 20 dan 40 mg/Kg selama 28 hari
5.	Meta-analysis on the Role of Lycopene in Type 2 Diabetes Mellitus [45]. Valero MA, <i>et al.</i>	Meta analysis 10 artikel, dengan 2 artikel RCT (ekstrak tomat, suplemen 10 mg/hari selama 8 minggu)	menurunkan malonyldialdehyde Menurunkan peroksidasi lipid	1. Populasi Tikus DM tipe 2 (beda induksi) 2. Variabel yang diukur reata kadar gula darah, indeks fagositosis, NO, ROS, dan AGEs 3. Beda dosis (dosis 10 , 20 dan 40 mg/Kg selama 28 hari

No	Judul	Objek dan Desain	Hasil	Perbedaan dengan Penelitian
6.	Lycopene affects the immune responses of finishing pigs [4]. Fachinello MR, <i>et.al.</i>	Desain RCT five lycopene levels (0, 12.5, 25.0, 37.5, 50.0 mg/kg of diet) selama 24 hari	Meningkatkan albumin Meningkatkan limfosit Meningkatkan anti-BSA IgG Meningkatkan konsentrasi Neutrofil dan NLRC	1. Populasi Tikus DM tipe 2 (beda induksi) 2. Variabel yang diukur rerata kadar gula darah (HbA1c), indeks fagositosis, NO, ROS, dan AGEs 3. Beda dosis (dosis 10 , 20 dan 40 mg/Kg selama 28 hari

Penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya karena adanya perbedaan variabel, dimana variabel terikatnya yaitu fungsi fagositosis yang belum pernah diteliti. Kebaharuan dari penelitian ini adalah melihat dampak dari kombinasi ekstrak likopen dan metformin terhadap fungsi fagositosis, rerata kadar gula darah (HbA1c), NO, ROS dan AGEs pada DM tipe 2

D. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk membuktikan efektivitas kombinasi ekstrak likopen dengan metformin selama 28 hari terhadap fungsi fagositosis melalui kajian rerata kadar gula darah (HbA1c), indeks fagositosis, kadar ROS, NO dan AGEs dan tikus DM tipe 2.

2. Tujuan khusus :

- a. Membuktikan efektivitas pemberian kombinasi ekstrak likopen dengan metformin terhadap rerata kadar gula darah pada tikus DM tipe 2.
- b. Membuktikan efektivitas pemberian kombinasi ekstrak likopen dengan metformin terhadap indeks fagositosis makrofag pada tikus DM tipe 2.
- c. Membuktikan efektivitas pemberian kombinasi ekstrak likopen dengan metformin terhadap kadar ROS pada tikus DM tipe 2.
- d. Membuktikan efektivitas pemberian kombinasi ekstrak likopen dengan metformin terhadap kadar NO pada tikus DM tipe 2.
- e. Membuktikan efektivitas pemberian kombinasi ekstrak likopen dengan metformin terhadap kadar AGEs pada tikus DM tipe 2.
- f. Menganalisis korelasi rerata kadar gula darah (HbA1c), kadar ROS, NO, dan AGEs dengan fungsi fagositosis.

E. Manfaat Penelitian

1. Manfaat bagi pengembangan ilmu

Penelitian ini diharapkan dapat membuktikan manfaat likopen sebagai imunomodulator yang dapat meningkatkan kinerja metformin dalam meningkatkan fungsi fagositosis pada pasien DM dan sebagai dasar penelitian lainnya yang berkaitan dengan dampak kombinasi ekstrak likopen dan metformin.

2. Manfaat bagi praktisi

Memberikan informasi kepada praktisi bahwa pemberian antioksidan likopen pada pasien DM dapat digunakan sebagai pendamping atau adjuvan dan dapat meningkatkan kinerja metformin dalam meningkatkan fungsi fagositosis pasien DM tipe 2.

3. Manfaat bagi pasien pasien DM

Memberi informasi kepada pasien DM terkait pemanfaatan likopen sebagai pendamping metformin untuk meningkatkan fungsi fagositosis.

4. Manfaat bagi keperawatan

Memberikan informasi bagi perawat dan institusi keperawatan dalam memberikan edukasi kepada pasien DM tipe 2 tentang dampak likopen yang banyak ditemukan pada tomat untuk peningkatan fungsi fagositosis.