

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Minyak Zaitun

2.1.1 Definisi

Virgin olive oil atau minyak zaitun murni adalah minyak yang didapatkan dari buah pohon zaitun (*Olea europaea L*) dengan cara mekanik atau secara fisik lainnya dengan kondisi tertentu, khususnya dalam suhu tertentu, yang tidak menyebabkan perubahan pada minyak, dan tidak melalui perlakuan apapun selain pencucian, dekantasi, sentrifugasi dan penyaringan (*International Olive Council, 2013*).



(*International Olive Council, 2013*)

Gambar 2.1
Minyak Zaitun

Jenis-jenis minyak zaitun murni yang dapat dikonsumsi antara lain:

1. *Extra Virgin Olive Oil* (EVOO)

Minyak zaitun murni yang mengandung asam oleat tidak lebih dari 0,8 gram tiap 100 gram minyak.

2. *Virgin Olive Oil*

Minyak zaitun murni yang mengandung asam oleat tidak lebih dari 2 gram tiap 100 gram minyak.

3. *Ordinary Virgin Olive Oil*

Minyak zaitun murni yang mengandung asam oleat tidak lebih dari 3,3 gram tiap 100 gram minyak.

2.1.2 Taksonomi Tanaman Zaitun

Wikipedia (2015) mengklasifikasikan ilmiah zaitun sebagai berikut:

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Ordo	: <i>Lamiales</i>
Famili	: <i>Oleoceae</i>
Genus	: <i>Olea</i>
Species	: <i>O. Europaea</i>
Nama Binomial	: <i>Olea Europaea L.</i>

2.1.3 Kandungan

Extra virgin olive oil terdiri dari fraksi gliserol (90-99% dari buah zaitun) dan non-gliserol (0,4-5% dari buah zaitun) yang mengandung senyawa fenolik. Fraksi gliserol EVOO terdiri dari *Monounsaturated Fatty Acid* (MUFA),

Polyunsaturated Fatty Acid (PUFA), dan *Saturated Fatty Acid* (SFA), sedangkan fraksi non gliserol diantaranya terdiri dari senyawa fenolik (hydroxytyrosol, oleuropein, caffeic acid, coumaric acid, vanillic 13 acid), α -tokoferol, squalene, klorofil (pigmen warna), dan β -karoten yang berfungsi sebagai antioksidan (Tripoli E *et al*, 2005; Ghanbari R *et al*, 2012).

Minyak zaitun ekstra virgin merek Bertoli memiliki kandungan antara lain SFA sebesar 2g, PUFA sebesar 2g, dan MUFA sebesar 10g. Kandungan tersebut sama dengan kandungan minyak zaitun ekstra virgin merek Vigo yang digunakan pada penelitian oleh Madigan C *et al*.

2.2 Diabetes Mellitus

2.2.1 Etiologi Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus merupakan gangguan metabolic yang ditandai dengan hiperglikemia bersamaan dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang mengakibatkan penurunan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya (*World Health Organization*, 1999).

Gejala klinis dari diabetes mellitus adalah rasa haus, polyuria, penglihatan kabur, dan penurunan berat badan. Hal ini dapat menimbulkan ketoacidosis atau hyperosmolar non-ketotic coma. Gejalanya umumnya ringan atau bahkan tidak ada gejala dan hiperglikemia ringan dapat bertahan hingga setahun dengan ditemukannya kerusakan jaringan meskipun seseorang tersebut tidak merasakan gejala apapun (George K, 2010).

Diabetes dapat dibagi menjadi 4 klasifikasi: tipe 1 diabetes, tipe 2 diabetes, diabetes mellitus gestational, dan diabetes tipe spesifik akibat penyebab lain (*American Diabetes Association*, 2015).

1. Diabetes Mellitus Tipe 1 (Diabetes Juvenile)

Kebanyakan kasus penyebab diabetes tipe 1 adalah diakibatkan kerusakan sel- β pankreas yang dimediasi oleh sel-T, dan dapat muncul pada kecepatan yang berbagai macam. Pada diabetes tipe 1 ini seringkali didapatkan marker serologi dari proses patologi autoimun, melibatkan *islet cell antibodies* (ICA), *insulin autoantibodies* (IAA), *glutamic acid decarboxylase* (GAD), *the insulinoma-associated 2 molecule* (IA-2), dan *zinc transporter 8* (ZnT-8) (*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*, 2011).

2. Diabetes Mellitus Tipe 2

Diabetes tipe 2 disebabkan akibat resistensi insulin pada liver dan otot kerangka, peningkatan produksi glukosa pada liver, produksi asam lemak bebas yang berlebihan oleh sel lemak, dan defisiensi insulin. Peningkatan kadar glukosa darah dapat ditangani dengan pengurangan konsumsi makanan, meningkatkan aktivitas fisik, dan terapi oral atau insulin (Loghmani E, 2005).

3. Diabetes mellitus gestational

Diabetes mellitus gestational adalah hiperglikemia yang pertama terdeteksi saat kehamilan. Hal ini berbeda dari seorang wanita penderita diabetes yang sedang hamil, yang lebih mengarah kepada diabetes saat hamil daripada diabetes mellitus gestational. Kadar glukosa plasma, baik saat puasa maupun setelah makan, lebih rendah daripada kadar normal pada awal kehamilan, sehingga kenaikan kadar glukosa pada tahap ini memiliki arti hampir pasti disebabkan oleh tipe 2 diabetes mellitus yang tidak terdeteksi sebelumnya. Diabetes mellitus gestational memiliki efek yang berarti yang dapat berupa kematian janin

intrauterine, malformasi kongenital, hipoglikemia pada neonatal, jaundice, lahir prematur, dan macrosomia (George K, 2010).

4. Diabetes akibat penyebab lain

Berdasarkan penyebab lain, diabetes mellitus dapat dibagi menjadi delapan jenis:

- a. Defek genetik fungsi sel- β
- b. Defek genetik pada kerja insulin
- c. Penyakit endokrin pankreas
- d. Endokrinopati
- e. Akibat obat atau bahan kimia
- f. Infeksi
- g. Bentuk tidak biasa dari penyakit akibat imun
- h. Sindrom genetik lain (*World Health Organization, 1999*)

2.2.2 Patogenesis Diabetes Mellitus

2.2.2.1 Patogenesis Diabetes Mellitus Tipe 1

Tipe 1 diabetes mellitus adalah penyakit autoimun kronis yang berkaitan dengan kerusakan dari sel- β pankreas penghasil insulin. Terdapat beberapa ciri dari diabetes mellitus tipe 1 sebagai penyakit autoimun:

- a. Adanya immuno-competent dan sel aksesoris pada pulau pankreas yang terinfiltrasi;
- b. Asosiasi dari kerentanan penyakit dengan gen kelas II (respon imun) terhadap *major histocompatibility complex* (MHC; *human leucocyte antigens* HLA);
- c. Adanya antibodi spesifik sel islet

- d. Perubahan imunoregulasi yang dimediasi sel T, pada kompartemen sel T CD4+;
- e. Terlibatnya monokin dan sel TH1 yang memproduksi interleukin selama penyakit berlangsung;
- f. Respon dari imunoterapi
- g. Sering timbulnya penyakit organ spesifik autoimun pada penderita atau anggota keluarga (Ozougwu, et al., 2013).

2.2.2.2 Patogenesis Diabetes Mellitus Tipe 2

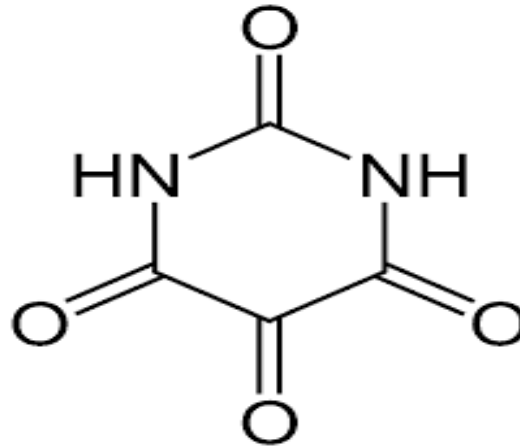
Pada diabetes tipe 2 terdapat kelainan terhadap pasokan dan permintaan kadar glukosa plasma yang diregulasi berdasarkan interaksi dinamis antara sensitifitas jaringan terhadap insulin (terutama pada hepar) dan sekresi insulin. Kelainan utama pada diabetes tipe 2 adalah berasal dari gangguan sekresi insulin akibat dari disfungsi sel- β pankreas, dan gangguan kerja insulin akibat resistensi insulin. Diabetes mellitus tipe 2 lebih berhubungan dengan genetik bila dibandingkan dengan diabetes mellitus tipe 1.

2.2.3 Diabetes Akibat Aloksan

Aloksan sangat sering digunakan sebagai bahan kimia diabetogenic di beberapa penelitian terutama mengenai diabetes. Aloksan merupakan analog dari glukosa yang dapat terakumulasi di sel β pankreas melalui transporter glukosa (GLUT2).

Nama lain dari aloksan adalah 2,4,5,6-Tetraoxypyrimidine; 2,4,5,6-pyrimidinetetrone. Aloksan memiliki rumus kimia $C_4H_2N_2O_4$ dan merupakan turunan asam barbiturat. Aloksan termasuk asam lemah yang bersifat hidrofilik,

tidak stabil dan waktu paruh aloksan pada pH 7,4 dan suhu 37°C adalah 1,5 menit. (Lenzen S, 2008).



(Lenzen S, 2008)

Gambar 2.2
Struktur Kimia Aloksan

Aloksan memiliki bentuk molekul yang mirip dengan glukosa (glukomimetik). Sehingga ketika aloksan diinduksikan ke tubuh tikus, maka glukosa transpoter GLUT 2 pada sel β pankreas akan mengenali aloksan sebagai glukosa dan aloksan akan dibawa menuju sitosol. Mekanisme kerja aloksan adalah menghambat glukokinase dan membentuk radikal bebas. Glukokinase merupakan enzim thiol dalam sel β yang paling sensitif untuk proses induksi insulin. Inhibisi pada glukokinase akan menurunkan oksidasi glukosa dan pembentukan ATP, di mana ATP merupakan pemicu untuk produksi insulin. Inhibisi ini dapat terjadi sangat cepat yaitu satu menit setelah pemaparan aloksan. Berbagai enzim thiol seperti glutathione (GSH), cysteine dan dithiothreitol akan menghambat kerja aloksan dengan cara mereduksi aloksan menjadi *dialuric acid* yang dapat direoksida menjadi aloksan kembali (Reaksi redoks). Proses redoks

tersebut akan menghasilkan radikal bebas yaitu ROS (Reactive Oxygen Species), radikal superoksida dan hidrogen peroksidase. Keberadaan ROS, radikal superoksida dan hidrogen peroksidase akan mengakibatkan nekrosis pada sel β pankreas sehingga sel β pankreas menjadi rusak (Lenzen S, 2008)

2.3 Profil Lipid

Lipid merupakan sekelompok senyawa heterogen, meliputi lemak, minyak, steroid, malam (*wax*), dan senyawa terkait. Lipid memiliki sifat umum: (1) tidak larut dalam air dan (2) larut dalam pelarut nonpolar (Botham, 2009).

Kombinasi lipid dan protein (lipoprotein) adalah konstituen sel yang penting, yang terdapat baik di membrane sel maupun di mitokondria, dan juga berfungsi sebagai alat pengangkut lipid dalam darah (Botham, 2009).

2.3.1 Klasifikasi Lipid

2.3.1.1 Lipid Sederhana

Ester asam lemak dengan berbagai alkohol:

- a. Lemak (*fat*) : ester asam lemak dengan gliserol
Minyak (*oil*) : adalah lemak dalam keadaan cair
- b. Wax (malam): Ester asam lemak dengan alkohol monohidrat berberat molekul tinggi (Botham, 2009).

2.3.1.2 Lipid Kompleks

- a. Fosfolipid:

Lipid yang mengandung suatu residu asam fosfor, selain asam lemak dan alkohol. Lipid ini sering memiliki basa yang mengandung nitrogen dan substituent lain.

b. Glikolipid (glikosfingolipid):

Lipid yang mengandung asam lemak, sfingosin, dan karbohidrat.

c. Lipid kompleks lain:

Lipid seperti sulfolipid dan aminolipid. Lipoprotein juga termasuk dalam kelompok ini (Botham, 2009).

2.3.1.3 Prekursor dan Lipid Turunan

Kelompok ini mencakup asam lemak, gliserol, steroid, alkohol lain, aldehida lemak, badan keton, hidrokarbon, vitamin larut lemak, dan hormon (Botham, 2009).

2.3.2 Lipoprotein

Lipoprotein merupakan partikel bulat yang memiliki permukaan luar larut air dan permukaan dalam yang tidak larut air. Bagian luar lipoprotein terdiri dari fosfolipid, protein dan kolesterol, dengan intinya yang terbentuk dari trigliserida dan kolesterol ester. Lipoprotein dibagi menjadi 4 kelompok utama yang setiap kelompok memiliki proporsi trigliserida dan kolesterol yang berbeda. Kelompok tersebut diklasifikasikan berdasarkan massa jenisnya, semakin rendah massa jenisnya maka semakin tinggi kandungan lemaknya (Heart UK, 2015).

2.3.2.1 Kilomikron

Kilomikron merupakan lipoprotein terbesar dan memiliki massa jenis terkecil. Kilomikron terbentuk di sel dinding usus halus yang berasal dari lemak dan kolesterol makanan. Tugas utama dari kilomikron adalah untuk membawa trigliserida dari usus menuju jaringan dimana mereka dibutuhkan sebagai sumber energi. Di dalam sirkulasi, trigliserida dikeluarkan dari kilomikron melalui aksi dari lipoprotein lipase (LPL) (Heart UK, 2015).

2.3.2.2 *Very Low Density Lipoprotein (VLDL)*

VLDL disintesis di hepar. VLDL memiliki fungsi yang mirip dengan kilomikron yaitu untuk mendistribusikan trigliserida menuju tempat target seperti jaringan adipose dan otot skelet dimana mereka digunakan sebagai penyimpanan dan energi. Seperti halnya kilomikron, trigliserida pada VLDL dikeluarkan oleh aksi dari enzim LPL. Secara bertahap, selama proses pengeluaran trigliserida dan protein, VLDL berubah menjadi LDL. Kadar VLDL plasma yang tinggi dapat ditemukan pada *hypertriglyceridaemia*, diabetes mellitus, tiroid yang kurang aktif dan pada orang yang meminum banyak alkohol (Heart UK, 2015).

2.3.2.3 *Low Density Lipoprotein (LDL)*

LDL adalah partikel yang kaya akan kolesterol. Sekitar 70% kolesterol plasma tampil dalam bentuk LDL. LDL terutama terlibat pada transport kolesterol yang dihasilkan di hepar menuju ke jaringan dimana akan digunakan. Penyerapan kolesterol kedalam sel terjadi apabila lipoprotein menempel pada reseptor LDL di permukaan sel. LDL-kolesterol (LDL-C) diambil masuk menuju sel dan dipecah menjadi kolesterol bebas dan asam amino. Kondisi dimana kurangnya reseptor LDL biasanya ditandai dengan kadar kolesterol plasma yang tinggi (Heart UK, 2015).

2.3.2.4 *High Density Lipoprotein (HDL)*

HDL terutama terbentuk di hepar yang tersusun atas 50% protein dan sisanya terdiri dari fosfolipid dan kolesterol. Tugas dari HDL adalah untuk mentransport kelebihan kolesterol dari jaringan (termasuk dinding arteri) menuju pembuangan liver (Heart UK, 2015).

2.3.3 Metabolisme Lipoprotein

Lipoprotein mengandung lemak dan protein (dikenal sebagai apolipoprotein [apo]), yang memiliki fungsi utama mentransport lemak tidak larut air seperti kolesterol atau trigliserida. Selain berkontribusi terhadap struktur dan stabilitas makromolekul, apolipoprotein juga mengontrol metabolisme lipoprotein dengan mengaktivasi atau menghambat enzim dan interaksi dengan reseptor lipoprotein (Kwan *et al*, 2007).

2.3.3.1 Jalur Metabolisme Eksogen

Pada jalur eksogen, kilomikron mengtransport lemak makanan yang diserap di usus melalui sirkulasi sistemik. Kilomikron kaya akan trigliserida dan normalnya teroksidasi selama beberapa menit oleh lipoprotein lipase (LPL), sehingga membentuk *free fatty acids* (FFA) yang akan diambil oleh hepar, otot, dan jaringan adiposa. Selama proses katabolisme, kilomikron akan mengecil dan menjadi sisa-sisa kilomikron yang akan diambil oleh hepar melalui reseptor LDL dan *LDL receptor-related protein* (LRP) (Kwan *et al*, 2007).

2.3.3.2 Jalur Metabolisme Endogen

Pada jalur endogen, hepar menyusun dan mensekresikan partikel *very low density lipoprotein* (VLDL) yang kaya akan trigliserida. VLDL ini akan mentransport trigliserida dari hepar menuju jaringan perifer. Setelah LPL menghidrolisis trigliserida, partikel VLDL akan berubah menjadi *intermediate density lipoprotein* (IDL), yang akan diambil oleh hepar atau dihidrolisis menjadi partikel LDL. Selama konversi ini berlangsung, kandungan trigliserida akan berkurang tetapi kandungan kolesterol masih cukup banyak (Kwan *et al*, 2007).

2.3.3.3 Jalur *Reverse Cholesterol Transport*

Hepar dan usus halus akan mensintesis HDL yang kemudian keluar berupa partikel kecil miskin kolesterol mengandung apo A, C dan E. HDL dalam bentuk ini disebut dengan HDL *nascent*. HDL *nascent* mengandung apo A1 berbentuk discoid. HDL *nascent* akan mendekati sel makrofag untuk mengambil kolesterol didalamnya dan kemudian kolesterol akan dibawa menuju permukaan sel makrofag dibantu oleh transporter *adenosine triphosphate-binding cassette transporter* (ABC-1). Setelah kolesterol diambil oleh HDL maka HDL akan berubah menjadi HDL dewasa berbentuk sferis. Setelah pengambilan kolesterol di sel makrofag kemudian kolesterol bebas akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim *lactin cholesterol acyltransferase* (LCAT). Kemudian HDL yang membawa kolesterol ester akan melalui dua jalur. Jalur pertama HDL tersebut akan masuk ke hepar dan ditangkap oleh *scavenger reseptor class B type 1* (SR-B1). Jalur kedua kolesterol ester dalam HDL akan ditukar dengan triasilgliserol pada VLDL dan IDL. Pertukaran ini diperantai oleh *cholesterol ester transfer protein* (CETP) (Adam, 2009).

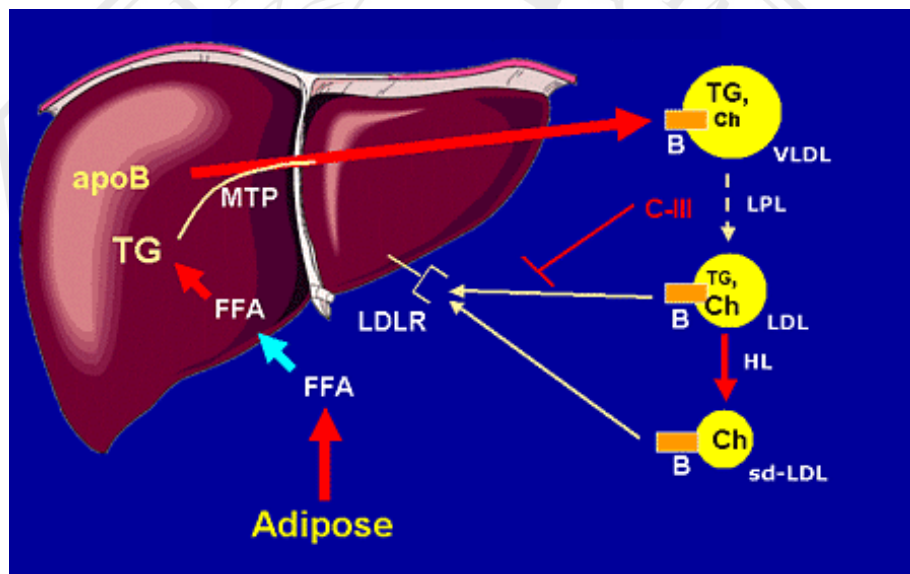
2.4 Dislipidemia

Dislipidemia didefinisikan sebagai peningkatan kadar LDL kolesterol atau rendahnya kadar HDL kolesterol. Dislipidemia merupakan salah satu faktor penting terjadinya *Cardiovascular Disease* (CVD) dan stroke (*American Family Physician*, 2011).

2.4.1 Mekanisme Dislipidemia

Peningkatan *free fatty acid* (FFA) pada penderita diabetes mellitus menyebabkan peningkatan dari kadar *very low density lipoprotein* (VLDL) yang

kaya akan trigliserida dan juga mengandung kolesterol. Selain itu, seseorang dengan gangguan insulin memiliki produksi Apo B yang berlebih dari orang normal. Apo B gen yang dihasilkan oleh hepar dan berfungsi untuk meregulasi insulin. Apo B juga memiliki fungsi untuk menghambat pengambilan sisa kilomikron oleh hepar melalui mekanisme hubungan sisa kilomikron dengan reseptor LDL, sehingga peningkatan dari kadar Apo B menyebabkan meningkatnya kadar dari sisa kilomikron. Pada akhirnya hal tersebut menyebabkan peningkatan ekspresi dari lipase hepar yang berujung pada peningkatan kadar LDL (Yusuf *et al*, 2006).



(Yusuf *et al*, 2006)

Gambar 2.3
Mekanisme Peningkatan LDL pada Dislipidemia

2.5 Peran Minyak Zaitun Terhadap penurunan kadar LDL

Minyak zaitun mengandung hidroksitirosol, tirosol, dan oleuropein yang merupakan suatu antioksidan (Ghanbari, *et al.*, 2012). Sebagai antioksidan, oleuropein, tirosol, hydroxytyrosol, dapat menurunkan peningkatan

reactive oxidative stress (ROS) yang memiliki efek merusak sel beta pankreas (Carolina E *et al*, 2014).

MUFA sebagai komponen utama dari minyak zaitun (Ghanbari, et al, 2012) sangat baik untuk pemenuhan kebutuhan lemak penderita DM (PERKENI, 2011). MUFA, terutama asam oleat, meningkatkan sekresi hormon antidiabetik yaitu GLP-1 (Iakoubov, et al, 2011). Aktivasi GLP-1R oleh GLP-1 mencegah apoptosis sel beta, meningkatkan proliferasi sel beta, meningkatkan sekresi insulin, dan memelihara sensitivitas glukosa terhadap sel beta (Doyle dan Egan, 2007).

Pemberian minyak zaitun dapat mencegah kerusakan lebih lanjut dari sel beta pankreas, sehingga dapat meningkatkan produksi insulin. Insulin memiliki peran penting dalam regulasi apolipoprotein B. Insulin mengurangi sekresi apolipoprotein B dengan cara menstimulasi degradasi apolipoprotein B dan pembersihan sirkulasi apolipoprotein di hepar. (Haas, 2013). Menurunnya kadar apolipoprotein B dapat menyebabkan penurunan dari jumlah VLDL sehingga berujung pada menurunnya jumlah LDL. (Adiels, *et al.*, 2008).