II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Jengkol (*Pithecellobium lobatum* Benth.)

1. Uraian Tumbuhan

Tumbuhan jengkol atau lebih dikenal dengan tumbuhan Jering adalah termasuk dalam famili Fabaceae (suku biji-bijian). Tumbuhan ini memiliki nama latin *Pithecellobium jiringa* dengan nama sinonimnya yaitu *A.Jiringa*, *Pithecellobium lobatum* Benth., dan *Archindendron pauciflorum* (Hutauruk, 2010).

Tumbuhan jengkol merupakan tumbuhan yang menjadi salah satu obat tradisional di Indonesia. Tumbuhan ini banyak dibudidayakan di daerah Jawa dan Sumatera. Selain itu, tumbuhan ini juga tumbuh dengan baik pada musim kemarau sedang, dan tidak tahan pada musim kemarau yang terlalu panjang (Heyne, 1987).

2. Sistematika Tumbuhan

Sistematika tumbuhan jengkol :

Divisi : Spermatophyta

Subdivisi : Angiospermae

Kelas : Dicotyledoneae

Bangsa : Fabales

Suku : Mimosaceae

Marga : Pithecellobium

Spesies : *Pithecellobium lobatum* Benth (Pandey, 2003).

3. Morfologi Tumbuhan Jengkol

Tumbuhan ini merupakan tumbuhan khas di wilayah Asia Tenggara dengan ukuran pohon yang tinggi yaitu ± 20 m, tegak bulat berkayu, licin, percabangan simpodial, cokelat kotor. Bentuk majemuk, lonjong, berhadapan, panjang 10 – 20 cm, lebar 5 – 15 cm, tepi rata, ujung runcing, pangkal membulat, pertulangan menyirip, tangkai panjang 0,5 – 1 cm, warna hijau tua. Bentuk buah menyerupai kelopak mangkok, benang sari kuning, putik silindris, kuning mahkota lonjong, putih kekuningan. Bulat pipih berwarna coklat kehitaman, berkeping dua dan berakar tunggang. (Hutauruk, 2010).

Gambar 3. Jengkol (*Pithecellobium lobatum* Benth.)

4. Kandungan Kimia

Buah jengkol mengandung karbohidrat, protein, vitamin A, vitamin B, vitamin C, fosfor, kalsium, zat besi, alkaloid, steroid, glikosida, tanin, flavonoid dan saponin (Eka, A, 2007). Adapun kandungan yang terdapat pada 100 gram jengkol yaitu 80 mg vitamin C, 23,3 mg protein, 4,7 mg zat besi, 140 mg kalsium, dan 166,7 mg fosfor (Setiono, 2011).

Menurut Nurussakinah (2010) menyatakan bahwa kandungan senyawa bioaktif pada jengkol yaitu alkaloid, flavonoid, steroid, tanin, saponin, triterpenoid, yang berfungsi sebagai pelindung gangguan hama tumbuhan itu sendiri dan lingkungannya. Biji, kulit batang dan daun jengkol mengandung saponin, flavonoida dan tanin (Depkes RI, 1994).

1. Saponin

   Penelitian mengenai saponin menunjukkan bahwa saponin dapat menghambat reabsorbsi asam empedu (yang disintesa dari kolesterol oleh sel usus) sehingga asam empedu akan segera diekskresikan bersama feses. Untuk mengompensasi kehilangan asam empedu kolesterol dalam serum akan dikonversi oleh hepar menjadi asam empedu sehingga akan terjadi penurunan kadar kolesterol dalam darah (Hedges, 2007).

2. Flavonoid

   Flavonoid mampu bekerja sebagai antioksidan pada sel beta pankreas yang diinduksi aloksan (Song, *et* al., 2005). Flavonoid juga berperan sebagai antioksidan yang dapat menekan pelepasan radikal

O2 yang reaktif sehingga menekan terjadinya kerusakan endotel dengan menghambat inisiasi atau propagasi dari reaksi rantai oksidasi dan sebagai anti inflamasi yang dapat menghambat reaksi inflamasi, sehingga mencegah makin banyaknya makrofag (Carvajall-Zarrabal *et al*., 2005 dan Lamson *et al*., 2000).

3. Tanin

Senyawa tanin mampu meningkatkan metabolisme kolesterol menjadi asam empedu dan meningkatkan ekskresi asam empedu melalui feses. Rendahnya kolesterol dalam hati akan meningkatkan pengambilan kolesterol dari darah ke hati yang selanjutnya berperan sebagai prekursor asam empedu, dengan demikian kadar kolesterol total dalam darah akan berkurang. Polifenol sebagai antioksidan mempunyai efek yang menguntungkan pada fungsi endotel yaitu menurunkan oksidasi LDL dan meningkatkan produksi *nitric oxide* (NO) (Vita 2005).

B. Diabetes Melitus

1. Definisi

Diabetes Mellitus (DM) adalah penyakit yang ditandai dengan hiperglikemia (peningkatan kadar gula darah). DM merupakan keadaan hiperglikemia kronik disertai berbagai kelainan metabolik akibat

gangguan hormonal, yang menimbulkan berbagai komplikasi kronik pada mata, ginjal, dan pembuluh darah (Bilous, 2002).

2. Klasifikasi

Klasifikasi DM dibagi berdasarkan etiologinya. Klasifikasi yang dipakai di Indonesia sesuai dengan klasifikasi menurut *American Diabetes Association* (ADA) terbagi dalam empat kategori, yaitu:

a. DM tipe 1 (destruksi sel beta, biasanya menjurus ke defisiensi insulin absolut):
   - Autoimun (*immune mediated*)
   - Idiopatik

b. DM tipe 2 (biasanya berawal dan resistensi insulin yang predominan dengan defisiensi insulin relatif menuju ke defek sekresi insulin yang predominan dengan resistensi insulin)

c. DM tipe lain-lain
   - Defek genetik fungsi sel beta
   - Defek genetik kerja insulin
   - Penyakit eksokrin pancreas
   - Endokrinopati
   - Karena obat/zat kimia
   - Infeksi
   - Imunologi
   - Sindroma genetik lain

d. Diabetes Melitus Gestasional (Soegondo, 2004).

3. Patogenesis

Pada kedua tipe DM, terjadi defisiensi insulin. Jika pada DM tipe 1, defisiensi insulin disebabkan karena proses autoimun, pada DM tipe 2 disebabkan beberapa faktor, yaitu berkurangnya massa sel B pankreas, kadar asam lemak yang tinggi (lipotoksisitas), hiperglikemi kronik, amilin, kelelahan sel B pankreas dan faktor genetik.

Berkurangnya massa sel B pankreas banyak terjadi pada penderita DM tipe 2. Pada studi *post-mortem* telah dilaporkan terjadi pengurangan sel B pankreas sebanyak 40-60%. Hiperglikemi kronik selalu diikuti dengan menurunnya respon sekresi dan kerja insulin. Hal ini disebabkan akibat terjadi gangguan pada hidrolisis membran prospoinositida yang mengakibatkan penurunan konsentrasi diasilgliserol dan inositofosfat dalam sel B dan pada akhirnya mengurangi sekresi insulin. Hiperglikemi kronik menyebabkan resistensi insulin sebagai akibat *down regulation* dari sistem transport glukosa dengan adanya konversi *fruktosa-6-fosfat* menjadi *glukosamin-6-fosfat* yang menurunkan sensitivitas insulin di perifer.

Resistensi insulin banyak ditemukan pada penderita DM tipe 2. Resistensi insulin terjadi bila kemampuan insulin untuk meningkatkan ambilan dan disposal glukosa di jaringan perifer (otot dan jaringan adiposa) terganggu atau kadar insulin normal menghasilkan efek biologis yang kurang dari normal. Faktor-faktor yang dapat menyebabkan resistensi insulin antara

lain, obesitas, diet, kurang gerak badan, hiperglikemi kronik, dan faktor genetik (Sugiyanto, 2004).

4. Diagnosis dan Gejala Klinis

Gejala klinis DM yang kiasik: mula-mula polifagi, polidipsi, poliuri, dan berat badan naik (Fase Kompensasi). Apabila keadaan ini tidak segera diobati, maka akan timbul gejala Fase Dekompensasi (Dekompensasi Pankreas), yang disebut gejala klasik DM, yaitu poliuria, polidipsi, dan berat badan turun (Tjokroprawiro, 2007).

Langkah-langkah diagnostik DM dan TGT (toleransi glukosa terganggu). Pemeriksaan penyaring perlu dilakukan pada kelompok tersebut di bawah ini (ADA 2006):

1. Kelompok usia dewasa tua (> 45 tahun)
2. Obesitas BB (kg) > 110% BB ideal atau IMT > 25 (kg/rn2).
3. Tekanan darah tinggi (> 140/90 mmHg)
4. Riwayat DM dalam garis keturunan
5. Riwayat keharnilan dengan: BB lahir bayi> 4000 gram atau abortus berulang
6. Riwayat DM pada kehamilan
7. Dislipidemia (HDL <35 mg/dl dan atau Trigliserida >250 mg/dl)
8. Pernah TGT (toleransi glukosa terganggu) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT)

5. Terapi dan Pencegahan

Tanda klinik bagi setiap tahap terutama adalah hiperglikemia, hipertensi, dan selalu dijumpai hiperlipidemia. Keseluruhan tanda klinik ini sekaligus merupakan faktor risiko untuk progresivitas ke tahap berikutnya sampai ke tahap akhir. Faktor risiko lainnya adalah konsumsi rokok. Dengan demikian maka terapi di tiap tahapan pada umumnya sama dan adalah juga merupakan tindakan pencegahan untuk memperlambat progresivitas dimaksud. Terapi dasar adalah kendali kadar gula darah, kendali tekanan darah dan kendali lemak darah. Di samping itu perlu pula dilakukan upaya mengubah gaya hidup seperti pengaturan diet, menurunkan berat badan bila berlebih, latihan fisik, menghentikan kebiasaan merokok, dll, juga tindakan preventif terhadap penyakit kardiovaskular (Suwitra, 2006).

Pasien DM sendiri cenderung mangalami keadaan dislipidemia. Keadaan ini perlu diatasi dengan diet dan obat. Bila diperlukan dislipidemia diatasi dengan statin dengan target LDL kolesterol <100 mg/dl pada pasien DM dan <70 mg/dl bila sudah ada kelainan kardiovaskular (Suwitra, 2006).

C. LDL (*Low Density Lipoprotein*)

1. Pengertian LDL

Low Density Lipoprotein (LDL) merupakan senyawa lipoprotein yang berat jenisnya rendah. Lipoprotein ini membawa lemak dan mengandung kolesterol yang sangat tinggi, dibuat dari lemak endogenus di hati. LDL ini diperlukan tubuh untuk mengangkut kolesterol dari hati ke seluruh

jaringan tubuh. LDL berinteraksi dengan reseptor pada membran sel membentuk kompleks LDL-reseptor. Kompleks LDL-reseptor masuk ke dalam sel malalui proses yang khas, yaitu dengan pengangkutan aktif atau dengan endositosis. LDL merupakan kolesterol jahat karena memiliki sifat arterogenik (mudah melekat pada dinding sebelah dalam pembuluh darah dan mengurangi pembentukan reseptor LDL). Hal ini akan menyebabkan terjadinya kenaikan kadar kolesterol-LDL. Kelebihan kolesterol dalam pembuluh darah akan dikembalikan oleh HDL ke hati dan mengeluarkannya bersama empedu. Oleh karena itu, pada pengobatan penurunan kandungan lemak difokuskan untuk menurunkan kadar LDL. (Heslet, 1997).

2. Mekanisme LDL

Reseptor LDL merupakan glikoprotein yang merentangkan membran sel dan daerah pengikatan B-100 terletak pada ujung terminal yang tersusun. LDL akan berikatan dengan reseptor dalam keadaan utuh melalui endositosis. Kemudian LDL dipecah di dalam lisosom yang melibatkan hidrolisis apoprotein dan ester kolesterol yang diikuti oleh translokasi kolesterol ke dalam sel. Reseptor tersebut tidak dihancurkan tetapi kembali ke permukaan sel. Aliran masuk kolesterol ini menghambat kerja enzim *3-hydroxi-3-methilglutaril Coenzim A* (HMG-KoA) sintase serta HMG-KoA reduktase dengan cara yang terkoordinasi, dan dengan menghambat sintesis kolesterol serta menstimulasi aktivitas *acyl-CoA: cholesterol O-acyltransferase* ACAT dan mengurangi sintesis reseptor LDL. Peningkatan konsentrasi lipid peroksida dalam tubuh dapat

disebabkan oleh kondisi hiperkolesterolemia. Saat kondisi tersebut jumlah LDL meningkat sehingga dapat memperbesar kemungkinan terjadinya oksidasi, sebab ketersediaan substrat yang dapat dioksidasi lebih banyak.

Fungsi kolesterol salah satunya sebagai prekursor pembentukan asam empedu yang disintesis di dalam hati. Tahap pertama dari biosintesis asam empedu adalah reaksi 7α-hidroksilasi terhadap kolesterol yang dikatalisis oleh enzim mikrosomal, yaitu 7α-hidroksilase. Reaksi ini memerlukan oksigen, *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* (NADPH), dan sitokrom P-450 oksidase. Semakin besar konsentrasi kolestrol plasma dalam tubuh hiperkolesterolemia, maka semakin banyak asam empedu yang disintesis, sehingga semakin meningkat pula oksigen dan NADPH yang dibutuhkan serta peningkatan aktivitas sitokrom P-450 oksidase (Murray et al. 2009).

Sitokrom P-450 oksidase merupakan enzim yang berperan dalam memperantarai metabolisme retikulum endoplasmik yang menghasilkan radikal superoksida (O^{2-}) (Dhaunsi et al.1992 dalam Wresdiyati 2005). Oleh sebab itu, semakin meningkatnya sitokrom P-450 oksidase, maka radikal bebas yang dihasilkan semakin meningkat pula. Jika produksi radikal bebas terjadi secara berlebihan maka enzim antioksidan dalam tubuh khususnya di organ hati seperti superoksida dismutase (SOD) tidak mampu mengatasinya. Hal ini akan menimbulkan kondisi stres oksidatif, yaitu suatu keadaan yang dapat menyebabkan terjadinya beberapa

kerusakan atau kelainan baik proses biokimia maupun fisiologi di dalam sel akibat dari proses peroksidasi lipid.

D. Dislipidemia

1. Definisi

Dislipidemia merupakan salah satu faktor resiko mayor untuk terjadinya penyakit-penyakit kardiovaskular. Dari berbagai penelitian epidemiologis pada populasi, baik di Indonesia maupun dinegara lain, didapatkan bukti bahwa profil lipid penyandang diabetes memang berbeda dengan non-diabetes. Di samping LDL yang berbeda, tampak perbedaan adanya kadar HDL yang lebih rendah dan trigliserida yang lebih tinggi daripada populasi non-diabetes keadaan ini dikenal juga dengan nama triad dislipidemia (Adiwijono,1993; Waspadji,2008).

Pada penyandang diabetes, walaupun didapatkan kadar LDL yang sama dengan non-diabetes, tetapi LDL pada penyandang diabetes didapatkan lebih kecil dan padat serta lebih aterogenik. Demikian HDL penyandang diabetes, disamping lebih sedikit juga *less protective* dibandingkan dengan HDL pada populasi non-diabetes. Dengan demikian dapat dimengerti bahwa pada diabetes didapatkan resiko yang lebih besar untuk terjadinya aterosklerosis, dan penentuan diabetes sebagai faktor setara dengan sudah ada kelainan kardiovaskular (*cardiovascular risk equivalent*) merupakan keputusan yang sangat tepat ditinjau dari pengelolaan untuk kelainan kardiovaskular (Waspadji, 2008).

2. Metabolisme Lipoprotein

Untuk lebih mengetahui patogenesis dislipidemia diabetik, sebelumnya akan dibahas mengenai metabolisme lipoprotein. Metabolisme lipoprotein dapat dibagi atas tiga jalur utama yaitu:

a. Jalur metabolisme eksogen
b. Jalur metabolisme endogen
c. Jalur *reverse cholesterol transport*

Kedua jalur pertama berhubungan dengan metabolisme kolesterol-LDL dan trigliserida, sedang jalur yang ketiga khusus mengenai metabolisme kolesterol-HDL (Adam, 2010).

a. Jalur metabolisme eksogen

Makanan berlemak yang kita makan terdiri atas trigliserida dan kolesterol. Selain kolesterol yang berasal dari makanan, dalam usus juga terdapat kolesterol dari hati yang diekskresi bersama empedu ke usus halus. Baik lemak di usus halus yang berasal dari makanan maupun yang berasal dari hati disebut lemak eksogen. Trigliserida dan kolesterol dalam usus halus akan diserap ke dalam enterosit mukosa usus halus. Trigliserida akan diserap sebagai asam lemak bebas sedang kolesterol sebagai kolesterol. Di dalam usus halus asam lemak bebas akan dirubah lagi menjadi trigliserida, sedang kolesterol akan mengalami esterifikasi menjadi kolesterol ester dan keduanya bersama dengan fosfolipid dan apolipoprotein akan membentuk lipoprotein yang dikenal dengan kilomikron (Sudoyo, 2006; Adam, 2010).

Kilomikron ini akan masuk ke saluran limfe dan akhirnya melalui duktus torasikus akan masuk ke dalam aliran darah. Trigliserida dalam kilomikron akan mengalami hidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase yang berasal dari endotel menjadi asam lemak bebas (*free fatty acid*). Asam lemak bebas dapat disimpan sebagai trigliserida kembali di jaringan lemak, tetapi bila terdapat dalam jumlah yang banyak sebagian akan diambil oleh hati menjadi bahan untuk pembentukan trigliserida hati. Kilomikron yang sudah kehilangan sebagian besar trigliserida akan menjadi kilomikron *remnant* yang mengandung kolesterol ester dan akan dibawa ke hati (Sudoyo, 2006; Adam, 2010).

b. Jalur metabolisme endogen.

Trigliserida dan kolesterol yang disintesis di hati dan disekresi ke dalam sirkulasi sebagai *very low density lipoprotein* (VLDL). Apoliproprotein yang terkandung dalam VLDL adalah apolipoprotein B100. Dalam sirkulasi, trigliserida di VLDL akan mengalami hidrolisis oleh enzim *lipoprotein lipase* (LPL), dan VLDL berubah menjadi *intermediate density lipoprotein* (IDL) yang juga akan mengalami hidrolisis dan berubah menjadi LDL. Sebagian dari VLDL, IDL, dan LDL akan mengangkut kolesterol ester kembali ke hati. LDL adalah lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol. Sebagian kolesterol di LDL akan dibawa ke hati dan jaringan steroidogenik lainnya seperti kelenjar adrenal, testis, dan ovarium yang mempunyai reseptor untuk kolesterol-LDL. Sebagian

lain dari kolesterol-LDL akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh reseptor *scavenger-A* (SR-A) di makrofag dan akan menjadi sel busa (*foam cell*). Makin banyak kadar kolesterol-LDL dalam plasma makin banyak yang akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh sel makrofag. Jumlah kolesterol yang akan teroksidasi tergantung dari kadar kolesterol yang terkandung di LDL. Beberapa keadaaan mempengaruhi tingkat oksidasi seperti:

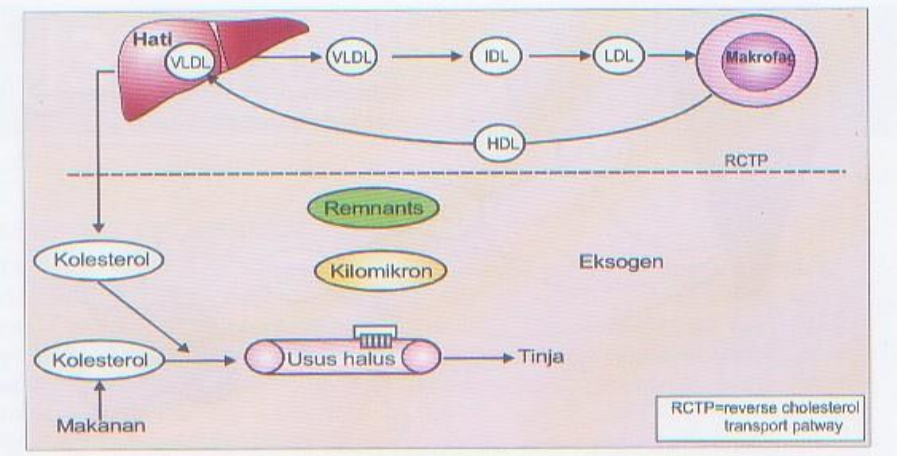
- Meningkatnya jumlah LDL kecil padat seperti pada diabetes melitus dan sindroma metabolik.
- Kadar kolesterol-HDL, makin tinggi kadar kolesterol-HDL akan bersifat protektif terhadap oksidasi LDL (Sudoyo, 2006; Adam, 2010).

c. Jalur *reverse cholesterol transport*

High densiy lipoprotein (HDL) dilepaskan sebagai partikel kecil miskin kolesterol yang mengandung apolipoprotein (apo) A,C,E dan disebut HDL nascent. HDL *nascent* berasal dari usus halus dan hati, mempunyai bentuk gepeng dan mengandung apolipoprotein A1. HDL *nascent* akan mendekati makrofag untuk mengambil kolesterol yang tersimpan di makrofag. Setelah mengambil kolesterol dari makrofag, Kemudian HDL *nascent* berubah menjadi HDL dewasa yang berbentuk bulat. Agar dapat diambil oleh HDL *nascent*, kolesterol (kolesterol bebas) di bagian dalam dari makrofag harus dibawa ke permukaan membran sel makrofag oleh suatu tranporter yang disebut

adenosin triphosphate-binding cassate tranporter-1 atau disingkat ABC-1(Sudoyo, 2006; Adam, 2010).

Setelah mengambil kolesterol bebas dari sel makrofag, kolesterol bebas akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim *lechitin cholesterol acyotranferase* (LCAT). Selanjutnya sebagian kolesterol ester yang dibawa oleh HDL akan mengambil dua jalur. Jalur pertama ialah ke hati dan ditangkap oleh *scavenger reseptor class B type 1* dikenal dengan SR-B1. Jalur kedua adalah kolesterol ester dalam HDL akan dipertukarkan dengan trigliserid dari VLDL dan IDL dengan bantuan *cholesterol ester transfer protein* (CETP). Dengan demikian fungsi HDL sebagai penyerap kolesterol dari makrofag mempunyai dua jalur yaitu langsung ke hati dan jalur tidak langsung melalui VLDL dan IDL untuk membawa kolesterol kembali ke hati (Sudoyo, 2006; Adam, 2010).



Gambar 4. Jalur metabolisme lipoprotein (Sudoyo, 2006).

3. Metabolisme lipoprotein pada penderita diabetes mellitus

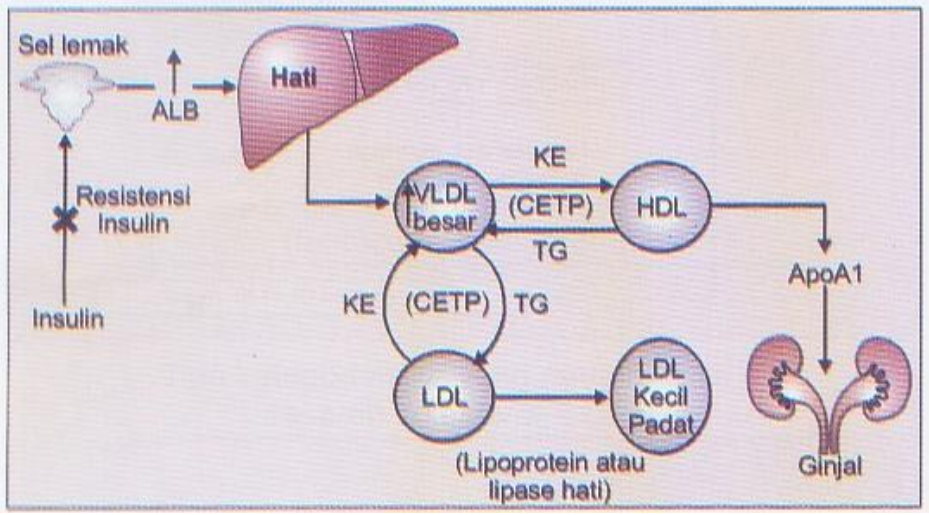
Trigliserida dalam jaringan lemak (adiposa) maupun dalam darah (VLDL dan IDL) akan mengalami hidrolisis menjadi asam lemak bebas dan gliserol. Proses hidrolis ini terjadi oleh karena adanya enzim trigliserid lipase. Terdapat tiga jenis enzim trigliserid lipase yaitu *lipoprotein lipase* (LPL) yang terdapat pada endotelium vaskular, *hormone sensitive lipase* (HSL) di sel adiposa, dan *hepatic lipase* (HL) di hati. Kerja enzim lipase tersebut sangat tergantung dari jumlah insulin. Di jaringan adiposa, insulin menekan kerja enzim HSL, makin rendah kadar insulin makin aktif kerja hormon tersebut (Sudoyo, 2006; Adam, 2010).

Dalam keadaan normal tubuh menggunakan glukosa sebagai sumber energi. Pada keadaan resistensi insulin, hormon *sensitive lipase* akan menjadi aktif sehingga lipolisis trigliserida di jaringan adiposa semakin meningkat. Keadaan ini akan menghasilkan asam lemak bebas yang berlebihan. Asam lemak bebas akan memasuki aliran darah, sebagian akan digunakan sebagai sumber energi dan sebagian akan dibawa ke hati sebagai bahan baku pembentukan trigliserida. Di hati asam lemak bebas akan menjadi trigliserida kembali dan menjadi bagian dari VLDL. Oleh karena itu VLDL yang dihasilkan pada keadaaan resistensi insulin akan sangat kaya trigliserid, disebut VLDL kaya trigliserida atau VLDL besar (Sudoyo, 2006; Adam, 2010).

Trigliserida yang banyak di VLDL akan bertukar dengan kolesterol ester dari kolesterol-LDL di dalam sirkulasi. Hal ini akan menghasilkan LDL yang

kaya trigliserida tetapi kurang kolesterol ester. Trigliserida yang dikandung oleh LDL akan dihidrolisis oleh enzim *hepatic lipase* (yang biasanya meningkat pada resistensi insulin) sehingga menghasilkan LDL yang kecil padat, yang dikenal dengan LDL kecil padat. Partikel LDL kecil padat ini sifatnya mudah teroksidasi, oleh karena itu sangat aterogenik (Sudoyo, 2006; Adam, 2010).

Trigliserida VLDL besar juga dipertukarkan dengan kolesterol ester dari HDL dan dihasilkan HDL miskin kolesterol ester tapi kaya trigliserida. Kemudian HDL dengan bentuk demikian menjadi lebih mudah dikatabolisme oleh ginjal sehingga jumlah HDL serum menurun. Oleh karena itu pada pasien-pasien dengan diabetes terjadi kelainan profil lipid serum yang khas yaitu kadar trigliserida yang tinggi, kolesterol–HDL rendah dan meningkatnya subfraksi LDL kecil padat, dikenal dengan nama fenotipe lipoprotein aterogenik atau lipid triad (Sudoyo, 2006; Adam, 2010).



Gambar 5. Metabolisme lipoprotein pada pasien diabetes (Sudoyo, 2006).

4. Diagnosis

Keadaan lipid normal sulit untuk dipatok satu angka, oleh karena normal untuk seseorang belum tentu normal untuk orang lain yang disertai faktor risiko koroner multipel. Walaupun demikian *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) telah membuat satu batasan yang dapat dipakai secara umum untuk diagnostik dislipidemia tanpa melihat faktor resiko koroner seseorang (Sudoyo, 2006).

Pemeriksaan untuk kadar lipid setidaknya dilakukan setahun sekali dan harus dilakukan lebih sering jika ada target tertentu. Pada pasien dengan kadar lipid beresiko rendah (LDL < 100 mg/dl, HDL > 50 mg/dl, dan trigliserida < 150 mg/dl), pemeriksaan kadar lipid dapat dilakukan tiap 2 tahun (ADA, 2004).

5. Penatalaksanaan Dislipidemia Diabetik

Walaupun kelainan lipid pada dislipidemia diabetik disifati oleh hipertrigliseridemi, dan kadar kolesterol-HDL rendah sedang kolesterol-LDL umumnya normal, sasaran yang harus dicapai pada dislipidemia diabetik adalah kolesterol-LDL (Adam, 2010). Dari berbagai penelitian, didapatkan bahwa penentu utama keberhasilan pengelolaan lipid dalam mencegah kelainan kardiovaskular adalah kadar kolesterol-LDL karena mempunyai peran yang sangat nyata dan kuat dalam proses aterosklerosis, melebihi peran fraksi lipid yang lain (Trigliserida dan HDL-kolesterol) (Waspadji, 2008).

Menurut *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* pada tahun 2001, kadar kolesterol LDL pasien dengan diabetes haruslah < 100

mg/dl. Pada pasien-pasien diabetes dengan penyakit kardiovaskular di harapkan kadar kolesterol LDL harus lebih rendah lagi yaitu < 70 mg/dl (kol-total < 175 mg/dl (*Canadian Diabetes Association*, 2006).

Penatalaksanaan dislipidemia diabetik terdiri atas :

a. Penatalaksanaan non farmakologik

   Penatalaksanaan non farmakologik meliputi terapi nutrisi medik, aktivitas fisik serta beberapa upaya lain seperti berhenti merokok, menurunkan berat badan bagi yang gemuk dan mengurangi asupan alkohol. Penurunan berat badan dan peningkatan aktivitas fisik dapat menurunkan kadar trigliserida dan meningkatkan kadar HDL kolesterol serta sedikit menurunkan kadar LDL kolesterol (Alwi, 2006; Sudoyo, 2006; Adam, 2010).

b. Penatalaksanaan farmakologi

   Berbagai studi klinis menunjukkan bahwa terapi farmakologik dengan obat-obat penurun lipid memberi manfaat perbaikan profil lipid dan menurunkan komplikasi kardiovaskular pada pasien-pasien diabetes. Pada saat ini dikenal sedikitnya 6 jenis obat yang dapat memperbaiki propil lipid serum yaitu:

   1. *HMG-CoA reduktase inhibitor*
   2. Derivat asam fibrat
   3. Sekuestran asam empedu
   4. Asam nikotinat

5. Ezetimibe
6. Asam lemak omega-3 (Alwi, 2006; Sudoyo, 2006).

E. Aloksan

Aloksan (2,4,5,6-tetraoksipirimidin; 5,6-dioksiurasil) merupakan senyawa hidrofilik dan tidak stabil. Waktu paruh pada suhu 37°C dan pH netral adalah 1,5 menit dan bisa lebih lama pada suhu yang lebih rendah. Sebagai diabetogenik, aloksan dapat digunakan secara intravena, intraperitoneal dan subkutan. Dosis intravena yang digunakan biasanya 65 mg/kg BB, sedangkan intraperitoneal dan subkutan adalah 2-3 kalinya (Nugroho, 2006).

Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada binatang percobaan. Pemberian aloksan adalah cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada binatang percobaan (Watkins *et* al., 2008). Aloksan dapat menyebabkan Diabetes melitus tergantung insulin pada binatang tersebut (aloksan diabetes) dengan karakteristik mirip dengan Diabetes Melitus tipe 1 pada manusia (Filipponi *et al*., 2008).

Aloksan, dengan adanya Thiol intraselular seperti *glutathione* pada aloksan akan membentuk *reactive oxygen species* (ROS) pada reaksi siklik bersama dengan produk hasil reduksinya, asam dialurik. Toksisitas yang disebabkan oleh aloksan dimulai dengan terbentuknya radikal bebas dari reaksi redoks. Autooksidasi dari asam dialurik akan membentuk radikal superoksida (O^{2-}),

hidrogen peroksida (H2O2), dan radikal hidroksil (OH^-). Radikal hidroksil inilah yang memiliki peran penting pada kerusakan sel beta pankreas. Aloksan juga secara selektif menghambat sekresi insulin pada sel beta pankreas melalui penghambatan pada glukokinase, yang merupakan sensor adanya glukosa pada sel beta pankreas, melalui oksidasi thiol pada enzim sehingga merusak metabolisme oksidatif dan fungsi sensor glukosa pada sel beta pankreas (Lenzen, 2007).

F. Tikus (*Rattus novergicus)*

Tikus dipilih sebagai objek penelitian karena memiliki homogenisitas yang mirip manusia, tikus memiliki organ dan fisiologi sistemik yang sama, serta memiliki gen yang mirip dengan manusia. Kemiripan inilah yang menjadi salah satu alasan mengapa tikus digunakan dalam meneliti penyakit maupun proses penuaan pada manusia (Demetrius, 2005).

Tikus (*Rattus novergicus*) diklasifikasikan sebagai berikut:

Kingdom	:	Animalia
Phylum	:	Chordata
Sub Phylum	:	Vertebrata
Class	:	Mammalia
Sub Class	:	Theria
Ordo	:	Rodentia
Sub Ordo	:	Myomorpha

Family	:	Muridae
Sub Family	:	Murinae
Genus	:	Rattus
Spesies	:	*Rattus novergicus* (Depkes, 2013).

Tikus (*Rattus norvegicus*) adalah hewan percobaan yang mudah dipelihara, relatif sehat, dan cocok untuk berbagai penelitian. Ciri-ciri morfologi *Rattus norvegicus* antara lain memiliki berat 150-600 gram, hidung tumpul dan badan besar dengan panjang 18-25 cm, kepala dan badan lebih pendek dari ekornya, serta telinga kecil dan tidak lebih dari 20-23 mm (Depkes, 2013). Tikus putih berjenis kelamin betina tidak digunakan, karena memiliki kondisi hormonal yang tidak stabil, sehingga dikhawatirkan mempengaruhu hasil penelitian (Harkness dan Wagner, 1983).

Gambar 6. Tikus (*Rattus norvegicus*)