

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Mellitus

1. Definisi

Diabetes mellitus (DM) merujuk kepada sekumpulan kelainan metabolik yang berkongsi *phenotype* yang sama yaitu hiperglikemia. Terdapat beberapa jenis DM yang penyebabnya merupakan interaksi yang kompleks antara faktor genetik dan faktor lingkungan. Bergantung pada masing-masing etiologi, faktor-faktor yang menyebabkan keadaan hiperglikemia adalah kurangnya sekresi insulin, kurang utilisasi glukosa dan peningkatan produksi glukosa. Disregulasi metabolik yang berkaitan dengan DM menyebabkan perubahan patofisiologi sekunder kepada berbagai sistem organ seperti pada jantung, ginjal, mata, saraf dan berbagai organ lain serta menyebabkan komplikasi metabolik seperti hiperlipidemia, ketonemia dan ketonuria (Fauci, *et al.*, 2008).

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
 - Immunologi
 - Sindroma genetik lain
- d. Diabetes Melitus Gestasional (Soegondo, 2006).

3. Gejala klinis dan simptom

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/m²).
3. Tekanan darah tinggi (> 140/90 mmHg)
4. Riwayat DM dalam garis keturunan
5. Riwayat kehamilan 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)

4. Komplikasi

a. Diabetik dislipidemia

Dislipidemia adalah kelainan lipid (lemak) dalam aliran darah. Lipid ini meliputi kolesterol, kolesterol ester (senyawa), fosfolipid dan trigliserida. Bahan-bahan ini diangkut dalam darah sebagai bagian dari molekul besar yang disebut lipoprotein. Lipoprotein bersirkulasi yang hanya bergantung pada insulin adalah hanya pada glukosa plasma. Pada DM tipe 1, kurangnya kontrol hiperglikemia hanya menyebabkan sedikit kenaikan kolesterol *low density lipoprotein* (LDL) dan trigliserida serta sedikit perubahan kolesterol *high density lipoprotein* (HDL). Sekali hiperglikemia diperbaiki, tingkat lipoprotein umumnya kembali normal.

Namun pasien dengan DM tipe 2 dikenali dengan “dislipidemia diabetes” adalah karakteristik dari sindroma resistansi insulin, gejala-gejalanya adalah kadar trigliserida tinggi (100-300 mg/dL), kadar HDL rendah (<30 mg/dL) dan terdapat perubahan kualitatif pada partikel LDL, yaitu menghasilkan partikel padat kecil yang lebih rentan terhadap oksidasi membuat mereka lebih aterogenik (McPhee, *et al.*, 2011).

Karakteristik diabetik dislipidemia adalah:

- Peninggian trigliserida
- Penurunan kolesterol HDL
- Pergeseran kolesterol LDL kepada partikel yang padat dan kecil
- Risiko terhadap postprandial lipaemia

Profil lipid puasa dianjurkan setiap tahun untuk pasien dengan tingkat lipid yang optimal. Profil lipid harus mencakup pengukuran kolesterol total, kolesterol HDL dan kadar trigliserida. Kolesterol LDL dapat dihitung selama trigliserida dibawah 400 mg/dL menggunakan rumus:

· **kolesterol LDL= total kolesterol- kolesterol HDL- (1/3 x trigliserida)**

Jika ditemukan peningkatan dari LDL kolesterol dan trigliserida, penilaian klinis dan laboratorium harus dilakukan untuk menyingkirkan penyebab dislipidemia sekunder (Khatib, 2006).

b. Penyakit kardiovaskular

Penyakit kardiovaskular jangka panjang termasuk penyakit jantung, stroke dan semua penyakit lain dari jantung dan sirkulasi, seperti pengerasan dan penyempitan pembuluh darah memasok darah ke kaki, yang dikenal sebagai

penyakit pembuluh darah perifer. Namun, penyakit jantung dan stroke merupakan dua bentuk paling umum dari penyakit kardiovaskular. Orang dengan diabetes memiliki risiko lima kali lipat peningkatan penyakit kardiovaskular dibandingkan dengan mereka yang tidak menderita diabetes. Tubuh membutuhkan pasokan darah segar untuk bekerja dengan baik. Sirkulasi darah melalui arteri dari tubuh transfer oksigen dan bahan bakar ke jaringan dan membawa pergi produk yang tidak diinginkan dan limbah yang tubuh tidak perlu. Jika tidak mengikuti gaya hidup sehat atau memiliki sejarah keluarga penyakit kardiovaskular, diabetes, dapat menyebabkan menumpuknya bahan lemak pada dinding arteri. Ini dikenal sebagai aterosklerosis. Jika arteri menjadi terlalu sempit, bahkan tertutup sepenuhnya, itu dapat menyebabkan daerah-daerah tertentu tubuh yang kekurangan oksigen dan nutrisi yang mereka butuhkan (Diabetes UK, 2011).

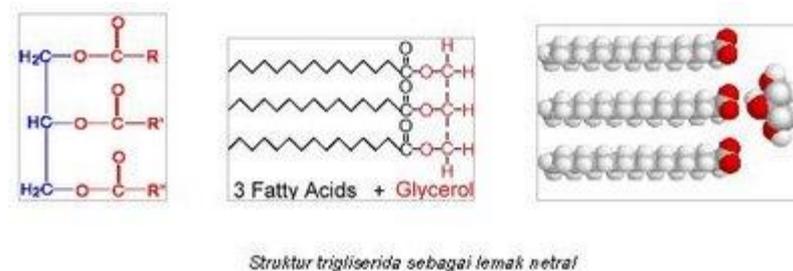
B. Trigliserida

1. Definisi

Trigliserida adalah ester alkohol gliserol dan asam lemak. Trigliserida terdiri dari tiga molekul asam lemak teresterifikasi menjadi gliserol; zat ini adalah lemak netral yang disintesis dari karbohidrat untuk disimpan dalam sel lemak (Dorland, 2002). Asam lemak yang muncul secara alamiah mengandung jumlah atom karbon yang genap. Ia bisa dijenuhkan (tanpa ikatan ganda) atau tak jenuh (dehidrogenasi dengan jumlah ikatan ganda bervariasi) (Murray *et al.*, 2009).

Trigliserida merupakan gliserol yang berikatan dengan 3 asam lemak. Ketiga asam lemak yang berikatan dengan gliserol dapat sama maupun berbeda. Rumus

kimia trigliserida adalah $\text{RCOO-CH}_2\text{CH(-OOCR')-OOCR''}$, dimana R, R', R'' adalah rantai alkil (Nugroho, 2008).



Gambar 3. Struktur Kimia Trigliserida (Nugroho, 2008).

Pada tubuh manusia, lemak yang paling sering terdapat dalam trigliserida adalah (1) *asam stearat*, yang mempunyai rantai karbon-18 yang sangat jenuh dengan atom hydrogen, (2) *asam oleat*, yang juga mempunyai rantai karbon-18 tetapi mempunyai satu ikatan ganda dibagian tengah rantai, dan (3) *asam palmitat*, yang mempunyai 16 atom karbon dan sangat jenuh (Guyton, 2007).

2. Metabolisme Trigliserida

Metabolisme trigliserida dalam tubuh terutama terjadi pada hepar. Jalur metabolisme trigliserida dibagi menjadi 2, yaitu jalur eksogen dan jalur endogen.

Pada jalur eksogen, trigliserida yang berasal dari makanan dalam usus dikemas sebagai kilomikron. Kilomikron ini akan diangkut dalam darah melalui ductus torasikus. Dalam jaringan lemak, trigliserid dan kilomikron mengalami hidrolisis oleh lipoprotein lipase yang terdapat pada permukaan sel endotel. Akibat hidrolisis ini maka akan terbentuk asam lemak dan kilomikron remnan. Asam lemak bebas akan menembus endotel dan masuk ke dalam jaringan lemak atau sel otot untuk diubah menjadi trigliserida kembali atau dioksidasi (Sulistia, 2005).

Sedangkan pada jalur endogen trigliserida yang disintesis oleh hati diangkut secara endogen dalam bentuk *Very Low Density Lipoprotein (VLDL)* kaya trigliserida dan mengalami hidrolisis dalam sirkulasi oleh lipoprotein lipase yang juga menghidrolisis kilomikron menjadi partikel lipoprotein yang lebih kecil yaitu *Intermediate Density Lipoprotein (IDL)* dan *Low Density Lipoprotein (LDL)*. *LDL* merupakan lipoprotein yang mengandung kolesterol paling banyak (60-70%) (Sulistia, 2005).

3. Faktor yang Mempengaruhi Kadar Trigliserida

Kadar trigliserida dalam darah dapat dipengaruhi oleh berbagai sebab, diantaranya: Diet tinggi karbohidat (60% dari intake energi) dapat meningkatkan kadar trigliserida (*U.S. Department of Health and Human Services, 2001*); Faktor genetik, misalnya pada hipertrigliseridemia familial dan disbetalipoproteinemia familial (*Widiharto, 2008*); Usia, semakin tua seseorang maka terjadi penurunan berbagai fungsi organ tubuh sehingga keseimbangan kadar trigliserida darah sulit tercapai akibatnya kadar trigliserida cenderung lebih mudah meningkat; Stres mengaktifkan sistem saraf simpatis yang menyebabkan pelepasan epinefrin dan norepinefrin yang akan meningkatkan konsentrasi asam lemak bebas dalam darah, serta meningkatkan tekanan darah. Selain yang tersebut di atas, kadar trigliserida darah juga sangat dipengaruhi kadar hormone dalam darah. Hormon-hormon yang mempengaruhi kadar trigliserida dalam darah antara lain: Hormon tiroid menginduksi peningkatan asam lemak bebas dalam darah, namun menurunkan kadar trigliserida darah. Hormon insulin menurunkan kadar trigliserida darah, karena insulin akan mencegah hidrolisis trigliserida (*Guyton, 2007*).

C. Hiperlipidemia

1. Definisi

Hiperlipidemia adalah peningkatan kolestrol dan trigliserida dalam darah. Kelainan lipid ini boleh menyebabkan keadaan seperti artherosklerosis atau penyakit jantung. Antara jenis kolestrol adalah kolestrol total, *high density lipoprotein* (HDL) dan *low density lipoprotein* (LDL) (McPhee, et al., 2011).

2. Etiologi

Hiperlipidemia boleh disebabkan oleh genetik antaranya adalah (Fauci, *et al.*, 2008):

Tabel 1. Penyebab Genetik Hiperlipidemia (Fauci, *et al.*, 2008).

Kelainan Genetik	Defek pada gene	Peningkatan lipoprotein	Gambaran klinis	Transmisi genetik	Insiden
<i>1. Lipoprotein lipase Deficiency</i>	LPL (LPL)	<i>Chylomicron</i>	Erupsi xanthoma, hepatosplenomegali, pankreatitis	Autosomal resesif	1/1,000,000
<i>2. Familial apolipoprotein C-II deficiency</i>	ApoCII (APOC2)	<i>Chylomicron</i>	Erupsi xanthoma, hepatosplenomegali, pankreatitis	Autosomal resesif	<1/1,000,000
<i>3. ApoA-V</i>	ApoAV	<i>Chylomicron</i>	Erupsi	Autosomal	<1/1,000,

<i>deficiency</i>	(APOA _v)	dan <i>very low density lipoprotein</i> (VLDL)	xanthoma, hepatosplenomegali, pankreatitis	dominan	000
4. Familial hepatic lipase deficiency	Lipase hepar (LIPC)	VLDL remnants	Artherosklerosis prematur, pankreatitis	Autosomal resesif	<1/1,000,000
5. Familial dysbetalipoproteinemia	apoE (APOE)	<i>Chylomicron</i> dan VLDL remnant	Palmar dan tuberoerupsi xantoma, penyakit jantung koroner, dan kelainan vaskular	Autosomal resesif dan dominan	1/10,000
6. Familial hypercholesterolemia	Reseptor LDL (LDLR)	<i>Low density lipoprotein</i> (LDL)	Xanthoma tendon, penyakit jantung koroner	Autosomal dominan	1/500

7. Familial defective apoB-100	apoB (APOB)	LDL	Xanthoma tendon, penyakit jantung koroner	Autosomal dominan	<1/ 1000
---------------------------------------	----------------	-----	---	-------------------	----------

Selain itu kelainan dari kolesterol dan trigliserida juga boleh disebabkan oleh (McPhee, *e. al.*, 2011):

Tabel 2. Penyebab Kelainan Kolesterol dan Trigliserida (McPhee, *et. al.*, 2011).

Penyebab	Kelainan berhubung lipid
Berat badan berlebihan atau obesitas	Peningkatan trigliserida, penurunan kolesterol HDL
Kurang aktifitas	Penurunan kolesterol HDL
Diabetes mellitus	Peningkatan trigliserida, peningkatan kolesterol total
Konsumsi alcohol	Peningkatan trigliserida dan kolesterol HDL
Hypothyroidism Peningkatan kolesterol total	Peningkatan kolesterol total
Oral contraceptives	Peningkatan trigliserida dan kolesterol total
Diuretik	Peningkatan kolesterol total dan trigliserida
Beta blocker	Peningkatan kolesterol total dan penurunan kolesterol HDL
Cushing disease	Peningkatan kolesterol total

3. 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. 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 VLDL. Apolipoprotein 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 keadaan mempengaruhi tingkat oksidasi seperti:

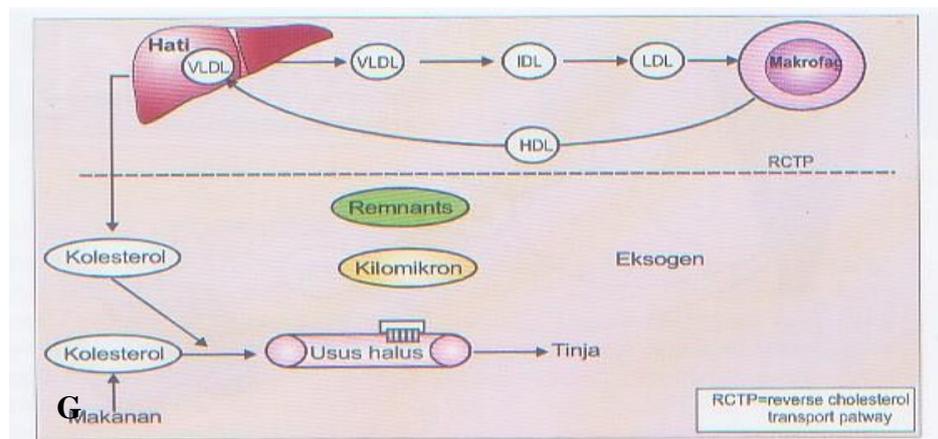
- Meningkatnya jumlah LDL kecil padat seperti pada diabetes melitus dan sindroma metabolik.
- Kadar kolesterol-HDL, makin tinggi kadar kolesterol-HDL akan bersifat protektif terhadap oksidasi LDL (Sudoyo, 2006; Adam, 2010).

c. Jalur *reverse cholesterol transport*

High density 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 cassette 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 *lecithin 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).

4. Metabolisme Lipoprotein pada Diabetes Melitus

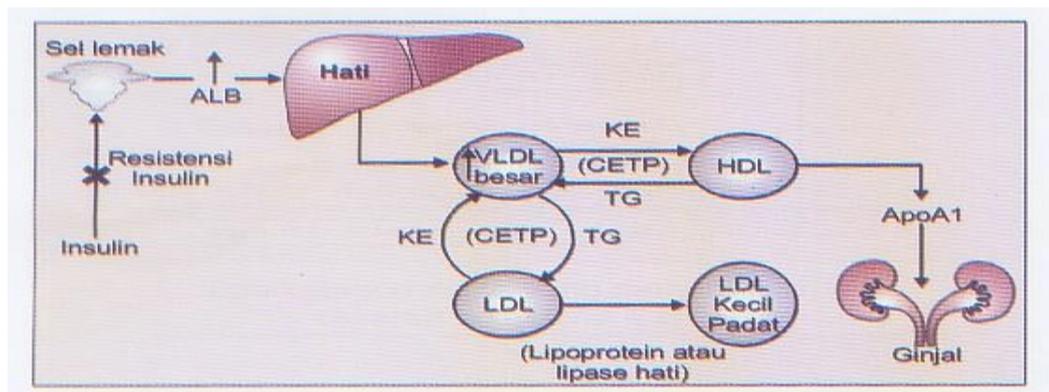
Trigliserida dalam jaringan lemak (adiposa) maupun dalam darah (VLDL dan IDL) akan mengalami hidrolisis menjadi asam lemak bebas dan gliserol. Proses hidrolisis ini terjadi oleh karena adanya enzim trigliserid lipase. Terdapat tiga jenis enzim trigliserid lipase yaitu LPL yang terdapat pada endotelium 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 keadaan 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 diabetes (Sudoyo, 2006).

5. Pemeriksaan laboratorium

Antara pemeriksaan yang dilakukan adalah tes kolesterol total, LDL, HDL dan trigliserida. Berikut adalah nilai-nilai dalam mengidentifikasi jumlah trigliserida dalam darah (Khatib, 2006):

Tabel 3. Identifikasi Jumlah Trigliserida dalam Darah (Khatib, 2006).

Trigliserida (mmol/l)	Trigliserida (mg/dl)	Klasifikasi
<1.69	<150	Optimal
1.69-2.25	150-159	Menghampiri batas tinggi
2.26-5.63	200-499	Tinggi
>5.64	>500	Sangat tinggi

6. Hiperlipidemia dan Diabetes Mellitus

Pasien DM tipe 1 selalunya tidak mempunyai masalah hiperlipidemia jika melakukan kontrol glukosa dengan baik. Namun begitu, seperti yang diketahui

penurunan produksi insulin mengakibatkan kerja beberapa enzim untuk melakukan metabolisme lemak yaitu enzim lipoprotein lipase dan *lipase sensitive hormone* terganggu. Enzim lipoprotein lipase yang menghidrolisis trigliserida dalam sirkulasi tidak terinduksi, sedangkan enzim *lipase sensitive hormone* yang menghidrolisis trigliserida dalam jaringan tidak terhambat. Akibatnya, kadar lemak dalam sirkulasi darah meningkat dan kadar lemak dalam jaringan adipose menurun. Hiperglikemia juga bersangkutan dengan perubahan transport trigliserida dan kolesterol total. Keadaan juga mengatakan kondisi hiperkolesterolemia terjadi bersamaan hipertrigliserida (Inawati, Syamsudin dan Winarno, 2006).

Sedangkan bagi pasien DM tipe 2 selalunya mempunyai komplikasi metabolik hiperlipidemia walaupun menjalani kontrol glukosa dengan baik. Peningkatan insulin resistensi pada DM tipe 2 mempunyai beberapa efek pada metabolisme lipid yaitu; penurunan aktivitas LPL yang menyebabkan penurunan katabolisme kilomikron dan VLDL. Selain itu terdapat peningkatan perlepasan dari asam lemak bebas dari tisu adipose dan peningkatan sintesa asam lemak di hati serta peningkatan produksi VLDL hati. Pasien dengan DM tipe 2 sering mempunyai kelainan lipid termasuk peningkatan trigliserida dan penurunan HDL (Fauci, *et al.*, 2008).

7. Penatalaksanaan Hiperlipidemia

Berdasarkan ADA dan *American Heart Association*, penatalaksanaan adalah untuk menurunkan kolesterol LDL, meningkatkan kolesterol HDL, menurunkan trigliserida. Penatalaksanaan dilakukan mengikut jenis abnormalitas yang dialami

pasien. Terapi awal merupakan perubahan diet dan cara hidup pasien yakni menurunkan konsumsi saturasi lemak dan kolesterol, meningkatkan pengambilan lemak tidak saturasi dan karbohidrat, kurangkan merokok dan konsumsi alkohol dan memperbanyak aktifitas. Pembaikan dalam kontrol glukosa juga dapat member penurunan yang signifikan pada kadar trigliserida dan peningkatan bagi kadar kolesterol HDL. Antara obat- obatan yang digunakan untuk menurunkan kadar lipid adalah HMG- CoA reduktase inhibitor (Statin) merupakan agen yang bagus dalam menurunkan kolesterol LDL dimana mekanisme kerjanya adalah menginhibisi enzim yang berkerja dalam memproduksi kolesterol. Terdapat juga fibrate berfungsi dalam menurunkan trigliserida dan meningkatkan kolesterol HDL. Selain itu, tedapat asam nikotink (Niasin) yang dapat menurunkan kadar VLDL, LDL dan meningkatkan kolesterol HDL (Fauci, *et al.*, 2008).

D. Jengkol (*Pithecellobium lobatum* Benth.)

1. Definisi

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 *Archidendron pauciflorum*. 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. Struktur majemuk, berbentuk seperti tandan, diujung dan ketiak daun, tangkai bulat, panjang ± 3 cm, berwarna ungu kulitnya, 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. Pohon Jengkol sangat bermanfaat dalam konservasi air di suatu tempat hal ini dikarenakan ukuran pohonnya yang sangat tinggi (Hutauruk, 2010).



Gambar 6: Jengkol (*Pithecellobium lobatum* Benth.)

2. **Klasifikasi**

Divisi : Spermatophyta

Subdivisi : Angiospermae

Kelas : Dicotyledoneae

Bangsa : Fabales

Suku : Mimosaceae

Marga : *Pithecellobium*

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

3. Kandungan

Kandungan senyawa kimia aktif pada biji, kulit batang, dan daun jengkol adalah alkaloid, steroid/triterpenoid, glikosida, saponin, flavonoid, dan tannin (Nurussakinah, 2010), yang berkhasiat menurunkan kadar glukosa darah.

- a. Saponin, menghambat absorpsi glukosa sehingga dapat berguna sebagai agen terapi diabetes mellitus sebagai agen preventif diabetes (Mikito *et al.*, 1995).
- b. Flavonoid, sebagai antioksidan, dapat melindungi kerusakan progresif sel β pankreas oleh karena stress oksidatif, sehingga dapat menurunkan kejadian diabetes mellitus tipe 2 (Song *et al.*, 2005).
- c. Tanin, senyawa ini diketahui memacu *uptake* glukosa dengan meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin dan mencegah adipogenesis (Muthusamy *et al.*, 2008) sehingga timbunan kedua sumber kalori ini dalam darah dapat dihindari.

Berdasarkan percobaan analisis fitokimia oleh Elysa pada tahun 2011, didapatkan bahwa terdapat kandungan senyawa saponin, flavonoids dan tanin dari biji jengkol.

Tabel 4. Hasil Skrining Fitokimia Simplisia Biji Jengkol (Elysa, 2011).

No	Skrining	Hasil
1.	Alkaloid	+
2.	Flavonoid	+
3.	Glikosida	+
4.	Saponin	+

5.	Tanin	+
6.	Triterpenoid/ steroid	+
Keterangan :		
	+	= mengandung golongan senyawa
	-	= tidak mengandung golongan senyawa

Sumber : Elysa (2011)

E. Kaitan Flavonoid dengan Metabolisme dalam Tubuh

Winarsi (2007), menerangkan bahwa flavonoid dapat mencegah oksidasi LDL 20 kali lebih kuat daripada vitamin E. Flavonoid terbukti mempunyai efek biologis yang sangat kuat sebagai antioksidan, menghambat penggumpalan keping-keping sel darah, merangsang produksi oksidasi nitrit yang dapat melebarkan pembuluh darah, dan juga menghambat pertumbuhan sel kanker. Flavonoid memiliki berbagai potensi bagi kesehatan. Penelitian yang dilakukan pada tahun 1996 di Finland menyebutkan bahwa flavonoid dapat menurunkan angka kejadian penyakit kardiovaskular. Flavonoid meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase sehingga berpengaruh terhadap kadar trigliserida serum (Halliwell, *et al.*, 2005).

F. Aloksan Untuk Induksi Diabetes

Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk induksi diabetes pada binatang percobaan. Efek diabetogeniknya bersifat antagonis dengan glutathion yang bereaksi dengan gugus SHnya (*sulphydril*). Mekanisme aksi dalam menimbulkan kerusakan yang selektif belum diketahui dengan jelas. Beberapa hipotesis tentang mekanisme aksi yang telah diajukan antara lain : pembentukan khelat terhadap Zn, interferensi dengan enzim-enzim sel, serta deaminasi dan dekarboksilasi asam amino (Suharmiati, 2003).

Aloksan menimbulkan pengaruh diabetogenik secara mendadak dan selektif merusak sel, dengan demikian mengurangi atau mencegah produksi insulin (Turner, 1976). Suharmiati (2003) menambahkan, bahwa penelitian terhadap mekanisme kerja aloksan secara *in vitro* menunjukkan bahwa aloksan menginduksi pengeluaran ion kalsium dari mitokondria yang mengakibatkan proses oksidasi sel terganggu. Keluarnya ion kalsium dari mitokondria ini mengakibatkan gangguan homeostasis yang merupakan awal dari matinya sel. Aloksan menjalankan aksi diabetogeniknya ketika obat ini diberikan secara parenteral, intravena, intraperitonium dan subkutan. Dosis aloksan yang dibutuhkan untuk menginduksi diabetes tergantung pada jenis spesiesnya karena tidak semua spesies peka terhadap aloksan. Tikus misalnya sangat peka terhadap aloksan sedangkan marmot nampaknya tidak sensitif terhadap zat yang sama (Djojosoebagio, 1996 dalam Anggarani, 2005).

G. Tikus putih (*R. norvegicus*)

Hewan percobaan yang umum digunakan dalam penelitian ilmiah adalah tikus. Tikus (*Rattus norvegicus*) telah diketahui sifat-sifatnya secara sempurna, mudah dipelihara, dan merupakan hewan yang 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 relatif kecil dan tidak lebih dari 20-23 mm (Depkes 2011).

Tikus putih merupakan salah satu hewan percobaan yang paling banyak digunakan dalam penelitian. Berikut adalah klasifikasi taksonomi tikus putih (*Rattus norvegicus*) menurut Suckow *et al.*(2006):

Kingdom : Animalia

Filum : Chordata

Subfilum : Vertebrata

Kelas : Mamalia

Ordo : Rodentia

Subordo : Myomorpha

Family : Muridae

Superfamily : Muroidea

Subfamily : Murinae

Genus : *Rattus*

Spesies : *Rattus norvegicus*

Galur/Strain : Sprague Dawley