

## II. TINJAUAN PUSTAKA

### A. Diabetes Melitus

#### 1. Definisi

Diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya (ADA, 2010).

#### 2. Klasifikasi

*American Diabetic Association* (ADA) memperkenalkan sistem klasifikasi berbasis etiologi dan kriteria diagnosis untuk diabetes yang diperbaharui pada tahun 2010. Sistem klasifikasi ini menjelaskan tipe diabetes, diantaranya :

##### 1. Diabetes Melitus Tipe 1 (IDDM)

Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut. Terjadi melalui proses imunologik dan idiopatik.

##### 2. Diabetes Mellitus Tipe 2 (NIDDM)

Bervariasi mulai yang predominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang predominan gangguan sekresi insulin bersama resistensi insulin.

### 3. Diabetes Melitus tipe lain :

- a. Defek genetik fungsi sel beta
- b. Defek genetik kerja insulin: resistensi insulin tipe A, leprechaunism, sindrom Rabson Mendenhall, diabetes lipoatrofik, lainnya.
- c. Penyakit eksokrin pankreas: pankreatitis, trauma/ pankreatektomi, neoplasma, fibrosis kistik, hemokromatosis, pankreatopati fibro kalkulus, lainnya.
- d. Endokrinopati: akromegali, sindroma cushing, feokromositoma, hipertiroidisme somatostatinoma, aldosteronoma, lainnya.
- e. Karena obat/zat kimia
- f. Infeksi: rubella kongenital, CMV, lainnya.
- g. Imunologi (jarang): sindrom "Stiff-man", antibodi anti reseptor insulin, lainnya.

Sindrom genetik lain: sindrom Down, sindrom Klinefelter, sindrom Turner, sindrom Wolfram's, ataksia Friedreich's, chorea Huntington, sindroma Laurence-Moon-Biedl, distrofi miotonik, porfiria, sindroma Prader Willi, lainnya.

### 4. Diabetes Melitus Kehamilan/gestasional

Secara tradisional diabetes kehamilan merupakan istilah yang digunakan untuk wanita yang menderita diabetes selama kehamilan dan kembali normal sesudah hamil.

Tabel 1. Klasifikasi Etiologis diabetes melitus

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Tipe 1                       | Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut<br>a) Autoimun<br>b) Idiopatik  |
| Tipe 2                       | Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan gangguan sekresi insulin disertai resistensi insulin   |
| Tipe Lain                    | a) Defek genetik fungsi sel beta<br>b) Defek genetik kerja insulin<br>c) Penyakit eksokrin pancreas<br>d) Endokrinopati<br>e) Karena obat atau zat kimia<br>f) Infeksi<br>g) Sebab imunologi yang jarang<br>h) Sindrom genetik lain yang berhubungan dengan DM |
| Diabetes melitus gestasional |  |

Sumber: Perkeni 2011

### 3. Diagnosis

Diagnosis 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. Penggunaan bahan darah utuh (*whole blood*), vena, ataupun kapiler tetap dapat dipergunakan dengan memperhatikan angka-angka kriteria diagnostik yang berbeda sesuai pembakuan oleh WHO (Perkeni, 2011)

Berbagai keluhan dapat ditemukan pada penyandang diabetes. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan klasik DM seperti :

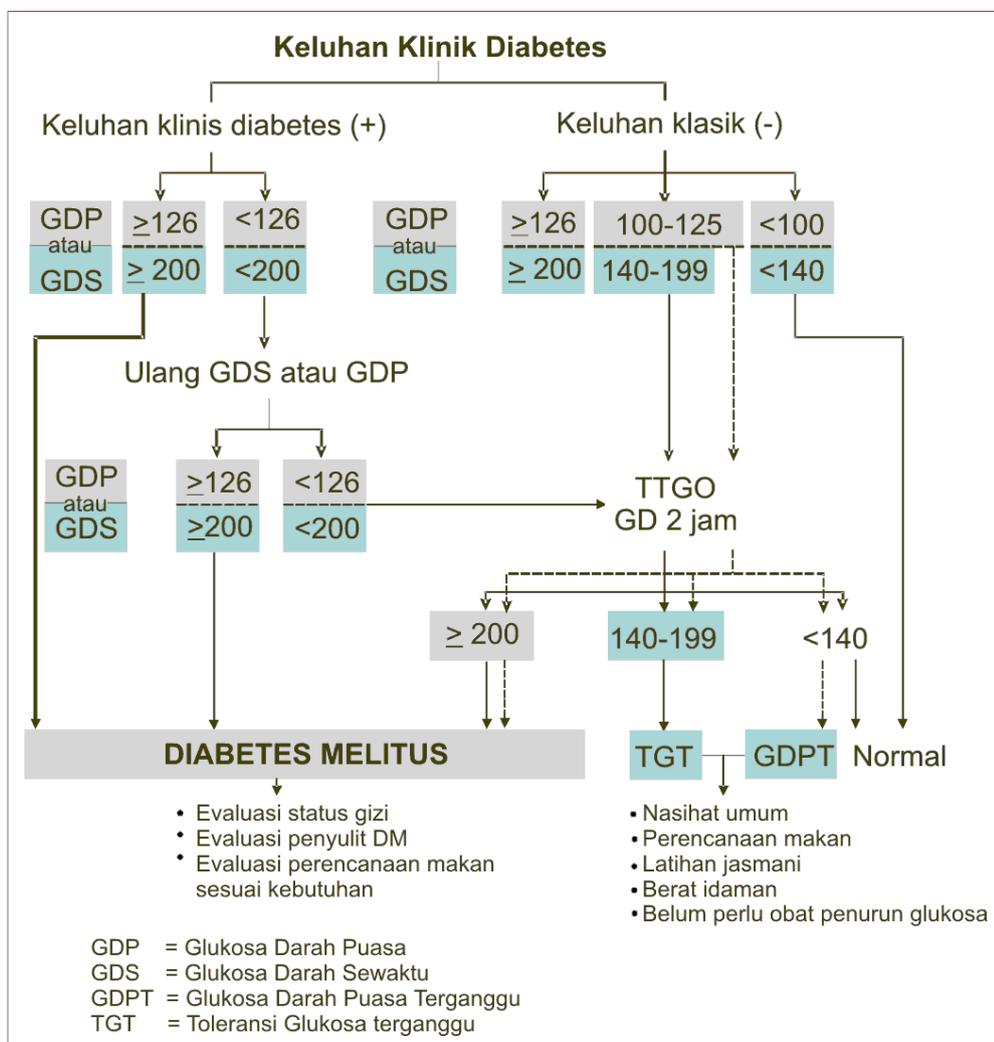
- a. Keluhan klasik DM berupa: poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
- b. Keluhan lain dapat berupa: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulvae pada wanita (Perkeni, 2011).

Diagnosis DM dapat ditegakkan melalui tiga cara:

1. Jika keluhan klasik ditemukan, maka pemeriksaan glukosa plasma sewaktu  $>200$  mg/dL sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DM.
2. Pemeriksaan glukosa plasma puasa  $\geq 126$  mg/dL dengan adanya keluhan klasik.
3. Tes toleransi glukosa oral (TTGO). Meskipun TTGO dengan beban 75 g glukosa lebih sensitif dan spesifik dibanding dengan pemeriksaan glukosa plasma puasa, namun pemeriksaan ini memiliki keterbatasan tersendiri. TTGO sulit untuk dilakukan berulang-ulang dan dalam praktek sangat jarang dilakukan karena membutuhkan persiapan khusus (Perkeni, 2011).

Apabila hasil pemeriksaan tidak memenuhi kriteria normal atau DM, maka dapat digolongkan ke dalam kelompok toleransi glukosa terganggu (TGT) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT).

1. TGT: Diagnosis TGT ditegakkan bila setelah pemeriksaan TTGO didapatkan glukosa plasma 2 jam setelah beban antara 140–199 mg/dL (7,8-11,0 mmol/L).
2. GDPT: Diagnosis GDPT ditegakkan bila setelah pemeriksaan glukosa plasma puasa didapatkan antara 100–125 mg/dL (5,6–6,9 mmol/L) dan pemeriksaan TTGO gula darah 2 jam kurang dari 140 mg/dL (Perkeni, 2011).



Gambar 3. Langkah-langkah diagnostik DM dan gangguan toleransi glukosa (Perkeni, 2011)

#### **4. Faktor Resiko**

Beberapa faktor penyebab terjadinya diabetes melitus adalah:

1) Faktor keturunan

Menurut penelitian faktor keturunan menjadi penyebab dari 10-20% dari semua kasus diabetes tipe 2 (Johnson, 2005).

2) Kelebihan berat badan

Sekitar 80% penderita diabetes melitus tipe-2 adalah mereka yang tergolong gemuk (Tim Redaksi Vitahealth, 2004). Hal ini disebabkan karena insulin tidak bisa bekerja dengan sempurna bilamana tubuh kelebihan lemak (Johnson, 2005).

3) Kurang olah raga

Kurang aktivitas menyebabkan berkurangnya metabolisme di dalam tubuh, sehingga peningkatan deposit lemak tidak mampu ditoleransi insulin (Johnson, 2005).

4) Umur

Individu yang beresiko menderita diabetes adalah individu yang berumur > 40 tahun (Soeatmadji, 2000).

#### **5. Penatalaksanaan**

Pengelolaan DM dimulai dengan pengaturan makan dan latihan jasmani selama beberapa waktu (2-4 minggu). Apabila kadar glukosa darah belum mencapai sasaran, dilakukan intervensi farmakologis dengan obat hipoglikemik oral (OHO) dan atau suntikan insulin. Pada keadaan tertentu,

OHO dapat segera diberikan secara tunggal atau langsung kombinasi, sesuai indikasi. Dalam keadaan dekompensasi metabolik berat, misalnya ketoasidosis, stres berat, berat badan yang menurun dengan cepat, dan adanya ketonuria, insulin dapat segera diberikan (Perkeni, 2011).

a. Edukasi

Diabetes melitus tipe 2 umumnya terjadi pada saat pola gaya hidup dan perilaku telah terbentuk dengan mapan. Pemberdayaan penyandang diabetes memerlukan partisipasi aktif pasien, keluarga dan masyarakat. Tim kesehatan mendampingi pasien dalam menuju perubahan perilaku sehat. Untuk mencapai keberhasilan perubahan perilaku, dibutuhkan edukasi yang komprehensif dan upaya peningkatan motivasi. Pengetahuan tentang pemantauan glukosa darah mandiri, tanda dan gejala hipoglikemia serta cara mengatasinya harus diberikan kepada pasien. Pemantauan kadar glukosa darah dapat dilakukan secara mandiri, setelah mendapat pelatihan khusus (Perkeni, 2011).

b. Terapi Nutrisi Medis

Terapi Nutrisi Medis (TNM) merupakan bagian dari penatalaksanaan diabetes secara total. Kunci keberhasilan TNM adalah keterlibatan secara menyeluruh dari anggota tim (dokter, ahli gizi, petugas kesehatan yang lain serta pasien dan keluarganya). Setiap penyandang diabetes sebaiknya mendapat TNM sesuai dengan kebutuhannya guna mencapai sasaran terapi. Prinsip pengaturan makan pada penyandang diabetes hampir sama dengan anjuran makan untuk masyarakat umum

yaitu makanan yang seimbang dan sesuai dengan kebutuhan kalori dan zat gizi masing-masing individu. Pada penyandang diabetes perlu ditekankan pentingnya keteraturan makan dalam hal jadwal makan, jenis, dan jumlah makanan, terutama pada mereka yang menggunakan obat penurun glukosa darah atau insulin (Perkeni, 2011).

c. Latihan Jasmani

Kegiatan jasmani sehari-hari dan latihan jasmani secara teratur (3-4 kali seminggu selama kurang lebih 30 menit), merupakan salah satu pilar dalam pengelolaan DM tipe 2. Kegiatan sehari-hari seperti berjalan kaki ke pasar, menggunakan tangga, berkebun harus tetap dilakukan. Latihan jasmani selain untuk menjaga kebugaran juga dapat menurunkan berat badan dan memperbaiki sensitivitas insulin, sehingga akan memperbaiki kendali glukosa darah. Latihan jasmani yang dianjurkan berupa latihan jasmani yang bersifat aerobik seperti jalan kaki, bersepeda santai, jogging, dan berenang. Latihan jasmani sebaiknya disesuaikan dengan umur dan status kesegaran jasmani. Untuk mereka yang relatif sehat, intensitas latihan jasmani bisa ditingkatkan, sementara yang sudah mendapat komplikasi DM dapat dikurangi. Hindarkan kebiasaan hidup yang kurang gerak atau bermalas-malasan (Perkeni, 2011).

d. Terapi farmakologis

Terapi farmakologis diberikan bersama dengan pengaturan makan dan latihan jasmani (gaya hidup sehat). Terapi farmakologis terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan (Perkeni, 2011).

## 1. Obat hipoglikemik oral

Berdasarkan cara kerjanya, OHO dibagi menjadi 5 golongan:

### a) Pemicu sekresi insulin/ *insulin secretagogue* (sulfonilurea dan glinid)

#### 1) Sulfonilurea

Obat golongan ini mempunyai efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas, dan merupakan pilihan utama untuk pasien dengan berat badan normal dan kurang. Namun masih boleh diberikan kepada pasien dengan berat badan lebih. Untuk menghindari hipoglikemia berkepanjangan pada berbagai keadaan seperti orang tua, gangguan faal ginjal dan hati, kurang nutrisi serta penyakit kardiovaskular, tidak dianjurkan penggunaan sulfonilurea kerja panjang.

#### 2) Glinid

Glinid merupakan obat yang cara kerjanya sama dengan sulfonilurea, dengan penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari 2 macam obat yaitu Repaglinid (derivat asam benzoat) dan Nateglinid (derivat fenilalanin). Obat ini diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian

secara oral dan diekskresi secara cepat melalui hati. Obat ini dapat mengatasi hiperglikemia *post prandial*.

- b) Peningkat sensitivitas terhadap insulin (metformin dan tiazolidindion)

Tiazolidindion (pioglitazon) berikatan pada *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma* (PPAR-g), suatu reseptor inti di sel otot dan sel lemak. Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di perifer. Tiazolidindion dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung kelas I-IV karena dapat memperberat edema/retensi cairan dan juga pada gangguan faal hati. Pada pasien yang menggunakan tiazolidindion perlu dilakukan pemantauan faal hati secara berkala. Golongan rosiglitazon sudah ditarik dari peredaran karena efek sampingnya.

- c) Penghambat glukoneogenesis (metformin)

Obat ini mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis), di samping juga memperbaiki ambilan glukosa perifer. Terutama dipakai pada penyandang diabetes gemuk. Metformin

dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (serum kreatinin >1,5 mg/dL) dan hati, serta pasien-pasien dengan kecenderungan hipoksemia (misalnya penyakit serebro-vaskular, sepsis, renjatan, gagal jantung). Metformin dapat memberikan efek samping mual. Untuk mengurangi keluhan tersebut dapat diberikan pada saat atau sesudah makan. Selain itu harus diperhatikan bahwa pemberian metformin secara titrasi pada awal penggunaan akan memudahkan dokter untuk memantau efek samping obat tersebut.

- d) Penghambat absorpsi glukosa/penghambat glukosidase alfa (akarbose)

Obat ini bekerja dengan mengurangi absorpsi glukosa di usus halus, sehingga mempunyai efek menurunkan kadar glukosa darah sesudah makan. Acarbose tidak menimbulkan efek samping hipoglikemia. Efek samping yang paling sering ditemukan ialah kembung dan flatulens.

- e) DPP-IV inhibitor

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) merupakan suatu hormon peptida yang dihasilkan oleh sel L di mukosa usus. Peptida ini disekresi oleh sel mukosa usus bila ada makanan yang masuk ke dalam saluran pencernaan. GLP-1 merupakan perangsang kuat

penglepasan insulin dan sekaligus sebagai penghambat sekresi glukagon. Namun demikian, secara cepat GLP-1 diubah oleh enzim dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), menjadi metabolit GLP-1-(9,36)-amide yang tidak aktif. Sekresi GLP-1 menurun pada DM tipe 2, sehingga upaya yang ditujukan untuk meningkatkan GLP-1 bentuk aktif merupakan hal rasional dalam pengobatan DM tipe 2. Peningkatan konsentrasi GLP-1 dapat dicapai dengan pemberian obat yang menghambat kinerja enzim DPP-4 (penghambat DPP 4), atau memberikan hormon asli atau analognya (analog incretin=GLP-1 agonis). Berbagai obat yang masuk golongan DPP-4 inhibitor, mampu menghambat kerja DPP-4 sehingga GLP-1 tetap dalam konsentrasi yang tinggi dalam bentuk aktif dan mampu merangsang penglepasan insulin serta menghambat penglepasan glukagon (Perkeni, 2011).

## 2. Injeksi

### a) Insulin

Insulin diperlukan pada keadaan:

- 1) Penurunan berat badan yang cepat
- 2) Hiperglikemia berat yang disertai ketosis
- 3) Ketoasidosis diabetik

- 4) Hiperglikemia hiperosmolar non ketotik
- 5) Hiperglikemia dengan asidosis laktat
- 6) Gagal dengan kombinasi OHO dosis optimal
- 7) Stres berat (infeksi sistemik, operasi besar, IMA, stroke)
- 8) Kehamilan dengan DM atau diabetes melitus gestasional yang tidak terkendali dengan perencanaan makan
- 9) Gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat
- 10) Kontraindikasi dan atau alergi terhadap OHO

Berdasar lama kerja, insulin terbagi menjadi empat jenis, yakni:

- 1) Insulin kerja cepat (*rapid acting insulin*)
- 2) Insulin kerja pendek (*short acting insulin*)
- 3) Insulin kerja menengah (*intermediate acting insulin*)
- 4) Insulin kerja panjang (*long acting insulin*)
- 5) Insulin campuran tetap, kerja pendek dan menengah (*premixed insulin*).

Efek samping terapi insulin:

- 1) Efek samping utama terapi insulin adalah terjadinya hipoglikemia.

2) Efek samping yang lain berupa reaksi imunologi terhadap insulin yang dapat menimbulkan alergi insulin atau resistensi insulin.

b) Agonis GLP-1/incretin mimetic

Pengobatan dengan dasar peningkatan GLP-1 merupakan pendekatan baru untuk pengobatan DM. Agonis GLP-1 dapat bekerja sebagai perangsang pelepasan insulin yang tidak menimbulkan hipoglikemia ataupun peningkatan berat badan yang biasanya terjadi pada pengobatan dengan insulin ataupun sulfonilurea. Agonis GLP-1 bahkan mungkin menurunkan berat badan. Efek agonis GLP-1 yang lain adalah menghambat pelepasan glukagon yang diketahui berperan pada proses glukoneogenesis. Pada percobaan binatang, obat ini terbukti memperbaiki cadangan sel beta pankreas. Efek samping yang timbul pada pemberian obat ini antara lain rasa sebah dan muntah.

3. Terapi Kombinasi

Pemberian OHO maupun insulin selalu dimulai dengan dosis rendah, untuk kemudian dinaikkan secara bertahap sesuai dengan respons kadar glukosa darah. Bersamaan dengan

pengaturan diet dan kegiatan jasmani, bila diperlukan dapat dilakukan pemberian OHO tunggal atau kombinasi OHO sejak dini. Terapi dengan OHO kombinasi (secara terpisah ataupun fixed-combination dalam bentuk tablet tunggal), harus dipilih dua macam obat dari kelompok yang mempunyai mekanisme kerja berbeda. Bila sasaran kadar glukosa darah belum tercapai, dapat pula diberikan kombinasi tiga OHO dari kelompok yang berbeda atau kombinasi OHO dengan insulin. Pada pasien yang disertai dengan alasan klinis di mana insulin tidak memungkinkan untuk dipakai, terapi dengan kombinasi tiga OHO dapat menjadi pilihan. Untuk kombinasi OHO dan insulin, yang banyak dipergunakan adalah kombinasi OHO dan insulin basal (insulin kerja menengah atau insulin kerja panjang) yang diberikan pada malam hari menjelang tidur. Dengan pendekatan terapi tersebut pada umumnya dapat diperoleh kendali glukosa darah yang baik dengan dosis insulin yang cukup kecil. Dosis awal insulin kerja menengah adalah 6-10 unit yang diberikan sekitar jam 22.00, kemudian dilakukan evaluasi dosis tersebut dengan menilai kadar glukosa darah puasa keesokan harinya. Bila dengan cara seperti di atas kadar glukosa darah sepanjang hari masih tidak terkendali, maka OHO dihentikan dan diberikan terapi kombinasi insulin.

## **6. Komplikasi**

Menurut Schteingart (2006), komplikasi-komplikasi DM dapat dibagi menjadi dua kategori mayor, yaitu:

- 1) Komplikasi metabolik akut, meliputi ketoasidosis diabetik (DKA), hiperglikemia, hiperosmolar, koma nonketotik, dan hipoglikemia.
- 2) Komplikasi vaskular jangka panjang, meliputi mikroangiopati dan makroangiopati.

Komplikasi mikrovaskular antara lain retinopati, nefropati, dan neuropati. Tiga jenis komplikasi makrovaskular yang umum berkembang pada penderita diabetes adalah penyakit jantung koroner, penyakit pembuluh darah otak, dan penyakit pembuluh darah perifer (Depkes, 2005)

## **B. Trigliserida**

### **1. Definisi dan Klasifikasi Trigliserida**

Trigliserida merupakan lemak netral yang masing-masing terdiri dari kombinasi gliserol dengan tiga molekul asam lemak melekat padanya (Sherwood, 2010). Tiga asam lemak yang paling sering terdapat dalam trigliserida adalah:

- i. Asam stearat, mempunyai 18 rantai karbon dan sangat jenuh dengan atom hidrogen.
- ii. Asam oleat, mempunyai 18 rantai karbon tetapi mempunyai satu ikatan ganda di bagian tengah rantai.

- iii. Asam palmitat, mempunyai 16 atom karbon dan sangat jenuh  
(Guyton (2007))

Tabel 2. Klasifikasi Triglisierida menurut ATP III (*Adult Treatment Panel III*)

| Total triglisierida (mg/dl) | Kategori      |
|-----------------------------|---------------|
| < 150 mg/dl                 | Normal        |
| 150-199                     | Batas tinggi  |
| 200-499                     | Tinggi        |
| ≥ 500                       | Sangat tinggi |

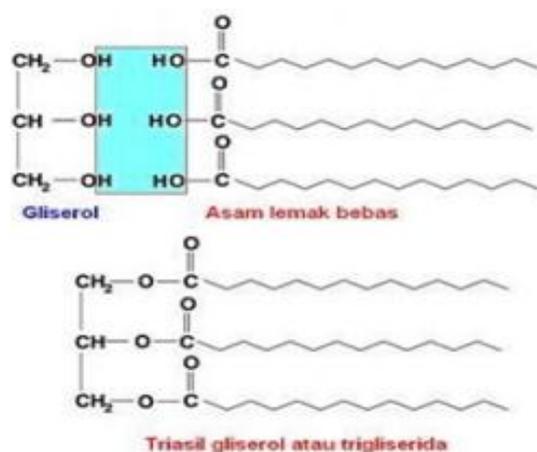
(Bersot *et al.*, 2006)

## 2. Sifat dan Fungsi Triglisierida

Ketika sel membutuhkan energi, enzim lipase dalam sel lemak akan memecah triglisierida menjadi gliserol dan asam lemak serta melepaskannya ke dalam pembuluh darah. Oleh sel-sel yang membutuhkan, komponen-komponen tersebut kemudian dibakar dan menghasilkan energi, karbondioksida ( $\text{CCO}_2$ ), dan air ( $\text{H}_2\text{O}$ ) (Nutracare, 2008). Keberadaan kolesterol dan triglisierida dalam darah sangat dibutuhkan oleh tubuh, namun konsumsi makanan yang mengandung lemak jenuh berlebihan akan meningkatkan triglisierida dalam plasma darah sehingga menyebabkan hipertriglisieridemia (Mayo Clinic, 2008; *American Heart Association*, 2010). Triglisierida banyak didapatkan dalam sel-sel lemak, dan merupakan 99% komponen dari volume sel. Sel-sel lemak akan berkumpul menjadi jaringan lemak, yang berfungsi sebagai bantalan tulang dan organ vital, melindungi organ-organ tersebut dari guncangan atau kerusakan (Linder, 1992)

### 3. Struktur Kimia Triglicerida

Triglicerida merupakan ester dari alkohol gliserol dan tiga asam lemak (Mayes, 2003). Rumus kimia dari triglicerida adalah sebagai berikut:



Gambar 4. Rumus kimia triglicerida (Zulfikar, 2010)

### 4. Metabolisme dan Absorpsi Triglicerida

Lemak yang paling banyak dalam makanan adalah triglicerida, yang tersusun dari sebuah inti gliserol dan tiga rantai panjang asam lemak (Guyton *and* Hall, 2007; Mayes, 2003). Sejumlah kecil triglicerida (10%) dicerna dalam lambung oleh enzim lipase yang disekresi oleh kelenjar ludah dan ditelan bersama dengan saliva. Sedangkan sejumlah besar lemak akan dicerna di dalam usus halus. Tahap awal pencernaan lemak adalah emulsifikasi lemak, yaitu memecah gumpalan lemak menjadi ukuran yang sangat kecil sehingga enzim pencernaan yang larut air dapat bekerja pada permukaan gumpalan lemak yang lebih kecil. Emulsifikasi tersebut terjadi dalam duodenum dengan pengaruh empedu yang mengandung garam empedu dan lesitin (Guyton *and* Hall, 2007).

Enzim yang paling penting untuk pencernaan trigliserida adalah lipase pankreas (Horton *et al.*, 2002). Hasil pencernaan trigliserida yang berupa asam lemak dan monogliserida akan diserap sel mukosa intestinal dengan cara difusi pasif ke bagian dalam sel epitel (Linder, 1992). Setelah memasuki sel epitel, asam lemak dan monogliserida diambil oleh retikulum endoplasma halus, yang selanjutnya akan digunakan untuk membentuk trigliserida baru. Trigliserida baru tersebut kemudian dilepaskan dalam bentuk kilomikron, yang kemudian mengalir melalui duktus limfe toraksikus dan menuju aliran darah (Guyton *and* Hall, 2007). Kilomikron tidak langsung diambil oleh hati. Senyawa ini akan dimetabolisme oleh jaringan ekstrahepatik yang mempunyai enzim lipoprotein lipase, yang akan menghidrolisis trigliserida, dan kemudian disatukan ke dalam lipid jaringan atau dioksidasi sebagai bahan bakar (Mayes, 2003).

Trigliserida yang berlebihan baik dari hasil lipogenesis maupun dari asam lemak bebas akan disekresikan ke dalam darah sebagai *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) yang akan mengalami siklus yang serupa dengan kilomikron (Mayes, 2003).

a. Jalur eksogen

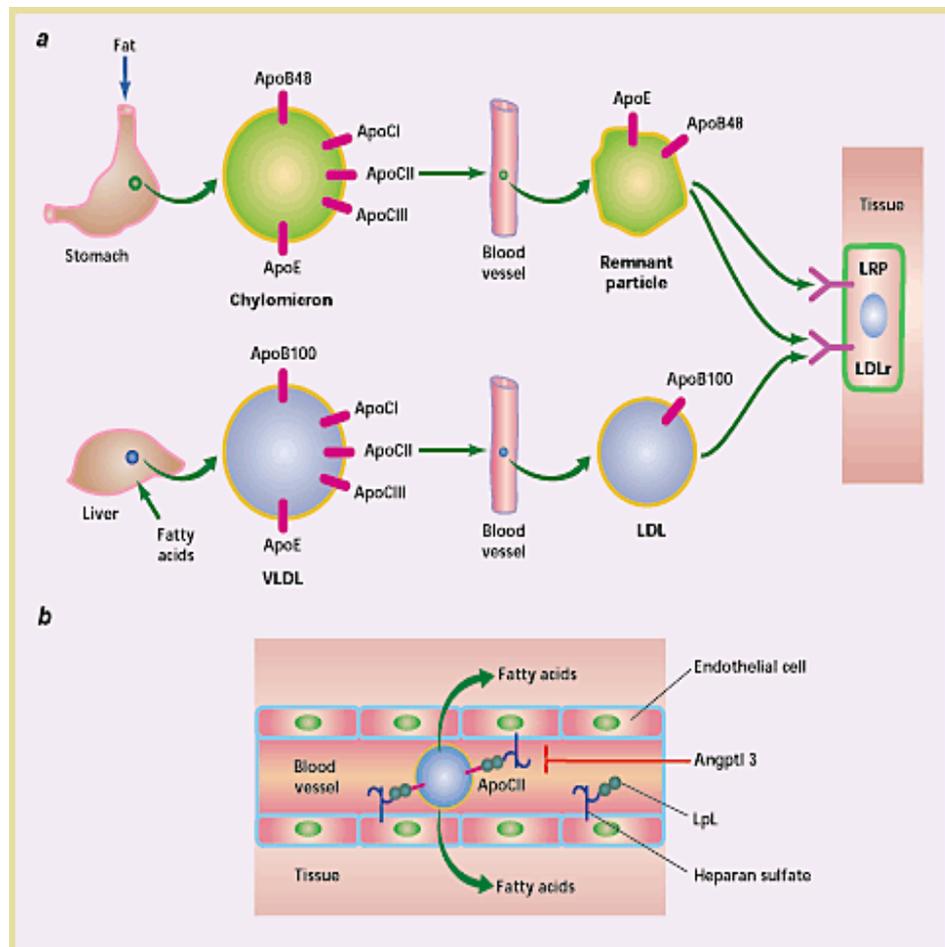
Kolesterol dan *free fatty acid* yang masuk ke dalam tubuh lewat asupan akan diserap di intestinal mikrovili dimana kolesterol dan *free fatty acid* tersebut kemudian diubah menjadi kolesterol ester dan trigliserida (Ontoseno, 2004). Trigliserida yang berasal dari makanan dalam usus dikemas sebagai kilomikron. Kilomikron ini akan diangkut dalam darah

melalui duktus torasikus. Dalam jaringan lemak, trigliserida dan kilomikron mengalami hidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase yang terdapat pada permukaan sel endotel. Akibat hidrolisis ini maka akan terbentuk asam lemak dan *kilomikron remnant*. Asam lemak bebas akan menembus endotel dan masuk ke dalam jaringan lemak atau sel otot untuk diubah menjadi trigliserida kembali atau dioksidasi (Suyatna, 2007). Trigliserida disimpan kembali di jaringan lemak adiposa, 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 (Adam, 2007).

b. Jalur endogen

Trigliserida dan kolesterol disintesis di hati dan diekskresi ke dalam sirkulasi sebagai lipoprotein 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 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 lagi 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 (Sudoyo, 2009).



Gambar 5. Metabolisme Triglicerida (Rosseti & Goldberg, 2002)

## 5. Hipertrigliseridemia

Hipertrigliseridemia adalah penumpukan kadar trigliserida dalam darah yang disebabkan oleh peningkatan sintesis trigliserida di hati atau gangguan pemecahan kilomikron dan VLDL, yang terjadi akibat defisiensi lipoprotein lipase atau Apo C-II. Keadaan ini menimbulkan berbagai predisposisi, misal pankreatitis. Selain itu, *High Density Lipoprotein* (HDL) juga berkurang dan risiko aterosklerosis menjadi meningkat karena berkurangnya pembuangan kolesterol dari dinding pembuluh darah (Silbernagel, 2007).

## 6. Pemeriksaan Kadar Trigliserida

Terdapat tiga metode pemeriksaan trigliserida, yaitu ultrasentrifus, elektroforesis, dan enzimatis kolorimetri.

### 1) Ultrasentrifus

Metode ini merupakan pemisahan fraksi-fraksi lemak. Lemak akan bergabung dengan protein membentuk lipoprotein. Berat jenis lipoprotein ditentukan dari perbandingan antara banyaknya lemak dan protein. Semakin tinggi perbandingan antara lemak dan protein maka semakin rendah berat jenisnya. Berat jenis lemak murni lebih rendah daripada berat jenis air.

### 2) Elektroforesis

Metode ini dapat memisahkan kilomikron, betalipoprotein, prebetalipoprotein, dan alfalipoprotein. Serum diteteskan pada selaput

dari selulosa atau kertas saring yang diletakkan pada medan listrik kemudian intensitas warna yang terbentuk diukur dengan densimeter.

### 3) Enzimatik kolorimetrik

Trigliserida akan dihidrolisis secara enzimatik menjadi gliserol dan asam bebas. Kompleks warna yang terbentuk diukur kadarnya menggunakan spektrofotometer, intensitas warna yang terbentuk dapat ditentukan dengan mengukur absorbansinya pada rentang panjang gelombang 480-550 nm (Dewi, 2011).

Pada penelitian ini, tes trigliserida dilakukan dengan metode kolorimetrik enzimatik dimana intensitas warna yang terbentuk dapat ditentukan dengan mengukur absorbansinya pada rentang panjang gelombang 480-550 nm dan intensitas warna yang terbentuk ditentukan dengan fotometri (Hardjoeno, 2003). Untuk pemeriksaan ini pasien disuruh untuk puasa minimal 12 jam atau maksimal 14 jam, sampel darah diperoleh melalui vena punksi pada vena mediana cubiti dengan menggunakan *disposable syringe* 10 cc. Diambil darah sebanyak 5 mL tanpa antikoagulan agar darah dapat membeku kemudian disentrifus 3000 rpm selama 10 menit untuk mendapatkan serum. Setelah itu serum dipisahkan dari bekuan darah dan siap untuk dilakukan pemeriksaan kadar kolesterol total dan kadar trigliserida (Dewi, 2011).

### C. Triglicerida pada Diabetes Melitus

Diabetes melitus tipe 2 dicirikan dengan keadaan resistensi insulin dan atau defisiensi insulin, keadaan ini akan mengaktifkan hormon *sensitive lipase* di jaringan adiposa sehingga lipolisis triglicerida di jaringan adiposa juga semakin meningkat. Keadaan ini akan menghasilkan asam lemak bebas (*free fatty acid*) yang berlebihan. *Free fatty acid* yang berlebihan ini akan memasuki aliran darah, sebagian digunakan sebagai sumber energi, dan sebagian akan dibawa ke hati sebagai bahan baku pembentukan triglicerida (Sudoyo, 2009). Keadaan resistensi insulin dan atau defisiensi insulin yang terus-menerus akan semakin meningkatkan sintesis triglicerida di hati, yang disebut sebagai hipertrigliceridemia (dislipidemia) (Palinmuthu, 2011).

Resistensi insulin adalah keadaan di mana terjadi gangguan respon metabolik terhadap kerja insulin, akibatnya dibutuhkan kadar insulin lebih banyak untuk mempertahankan keadaan normoglikemia. Kompensasi hiperinsulinemia merupakan keadaan dimana sekresi insulin masih dapat mempertahankan kadar glukosa darah normal meskipun terjadi resistensi insulin. Daerah utama terjadinya resistensi insulin adalah skelet dan hepar. Pembesaran depot lemak visceral yang aktif secara lipolitik akan meningkatkan keluaran asam lemak bebas ke sirkulasi porta dan menurunkan pengikatan dan ekstraksi insulin di hati, sehingga menyebabkan hiperinsulinemia sistemik (Pranoto, 2005).

Abnormalitas lipoprotein yang secara umum terdapat pada pasien diabetes tipe 2 meliputi hipertriglisideremia dan penurunan kadar kolesterol HDL plasma. Juga LDL berubah ke bentuk densitas yang lebih kecil yang lebih bersifat aterogenik. Pasien diabetes terutama diabetes tipe 2 juga mengalami peningkatan produksi VLDL (Goldberg, 2001). Hipertriglisideremia dan penurunan kolesterol HDL pada pasien diabetes melitus tipe 2 disebabkan oleh produksi lipoprotein kaya trigliserida yang berlebihan oleh hati dan penurunan aktivitas lipoprotein lipase pada jaringan lemak dan otot (Abbate *and* Brunzell, 1990)

Lemak visceral memiliki densitas reseptor adrenergik yang tinggi sehingga akan menurunkan peranan anti-lipolisis insulin yang diinduksi katekolamin yang pada akhirnya akan meningkatkan kadar asam lemak bebas dalam darah. Peningkatan asam lemak bebas tersebut akan mengakibatkan ketidakseimbangan antara pemakaian dan produksi asam lemak. Sehingga terjadi penumpukan lemak di berbagai organ, antara lain jantung, hepar, otot skelet, pankreas, dan ginjal (Siregar, 2011).

Pada otot skelet, terjadinya peningkatan kadar asam lemak dalam darah akan menyebabkan penumpukan lemak di dalam otot, metabolit asam lemak akan menginduksi *threonin kinase* yang mengakibatkan menurunnya jumlah reseptor insulin dan gangguan translokasi transporter glukosa 4 sehingga jika terjadi stimulasi insulin, glukosa akan gagal masuk ke sel otot. Hal tersebut ditengarai memainkan peranan penting penyebab terjadinya resistensi insulin yang merupakan salah satu patogenesis terjadinya DM tipe 2 (Rahayu, 2011). GLUT-4

yang dikenal sebagai *insulin sensitive glukose transporter* terutama diekspresikan di otot skelet dan jaringan lemak jika terdapat stimulasi insulin, GLUT-4 ditranslokasikan mendekati membran sel dan mentranspor glukosa ke dalam sel. TNF alfa dan IL-6 akan mengganggu fosforilasi reseptor insulin sehingga akan mengganggu translokasi GLUT-4 ke membran sel yang menyebabkan glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel dan menyebabkan resistensi insulin (Rindiastuti, 2011).