

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Lipoprotein

Pada umumnya lemak tidak larut dalam air, yang berarti juga tidak larut dalam plasma darah. Agar lemak dapat diangkut ke dalam peredaran darah, maka lemak tersebut harus dibuat larut dengan cara mengikatkannya pada protein yang larut dalam air. Ikatan antara lemak (kolesterol, trigliserida, dan fosfolipid) dengan protein ini disebut *Lipoprotein* (dari kata Lipo=lemak, dan protein) (,2004).

Lipoprotein bertugas mengangkut lemak dari tempat pembentukannya menuju tempat penggunaannya. Ada beberapa jenis lipoprotein, antara lain:

- Kilomikron
- VLDL (Very Low Density Lipoprotein)
- IDL (Intermediate Density Lipoprotein)
- LDL (Low Density Lipoprotein)
- HDL (High Density Lipoprotein)

(Guyton & Hall, 1997).

VLDL mengandung ApoB-100 dan sejumlah ApoC. ApoC lebih banyak didapat dari dalam HDL plasma. Setelah meninggalkan hati, trigliserid dihidrolisis oleh lipoprotein lipase yang menghasilkan asam lemak bebas untuk disimpan dalam jaringan lemak dan untuk oksidasi di dalam jaringan seperti jantung dan otot rangka. Hasil penipisan trigliserid menghasilkan partikel yang lebih kecil atau sisa yang dinamakan lipoprotein berdensitas rendah (IDL). Sejumlah IDL diendositosis secara langsung oleh

kadar LDL dalam plasma dapat dihasilkan dari peningkatan sekresi prekursor VLDL-nya maupun dari penurunan katabolisme LDL (Katzung, 1997).

LDL mengandung 50 persen kolesterol dan 10 persen trigliserid. Ester kolesterol dari inti LDL akan dihidrolisis, menghasilkan kolesterol bebas untuk sintesis membran sel. Sel-sel yang mendapatkan kolesterol dengan jalan sintesis de novo melalui jalur yang melibatkan pembentukan asam mevalonat oleh HMG-KoA reduktase. Produksi enzim ini dan reseptor LDL diatur pada tingkat transisional oleh isi kolesterol dalam sel (Katzung, 1997).

Apolipoprotein HDL disekresi oleh hati dan usus kecil. Kebanyakan lipid di dalam HDL berasal dari permukaan lapisan tunggal kilomikron dan VLDL selama lipolisis. HDL yang membutuhkan kolesterol dari jaringan perifer yang melindungi kolesterol untuk perbaikan homeostatis sel. Dalam proses ini, kolesterol bebas diabsorpsi dari membran sel yang dibutuhkan oleh partikel kecil yang disebut pre- β HDL. Kolesterol kemudian diesterifikasi oleh LCAT (Lesitin Kolesterol Asil Transferase), menyebabkan pembentukan spesies HDL yang lebih besar (Katzung, 1997).

Lemak dalam darah diangkut dengan dua cara, yaitu:

a. Jalur eksogen

Trigliserida dan kolesterol yang berasal dari makanan dalam usus dikemas dalam bentuk partikel besar lipoprotein, yang disebut Kilomikron. Kilomikron akan membawanya ke dalam aliran darah. Kemudian trigliserid dalam kilomikron tadi mengalami penguraian oleh enzim lipoprotein lipase, sehingga terbentuk asam lemak bebas dan kilomikron remnan. Asam lemak bebas akan menembus jaringan lemak atau

kilomikron remnan akan dimetabolisme dalam hati sehingga menghasilkan kolesterol bebas.

Sebagian kolesterol yang mencapai organ hati diubah menjadi asam empedu, yang akan dikeluarkan ke dalam usus, berfungsi seperti detergen dan membantu proses penyerapan lemak dari makanan. Sebagian lagi dari kolesterol dikeluarkan melalui saluran empedu tanpa dimetabolisme menjadi asam empedu kemudian organ hati akan mendistribusikan kolesterol ke jaringan tubuh lainnya melalui jalur endogen. Pada akhirnya, kilomikron yang tersisa (yang lemaknya telah diambil), dibuang dari aliran darah oleh hati.

Kolesterol juga dapat diproduksi oleh hati dengan bantuan enzim yang disebut *HMG Koenzim-A Reduktase*, kemudian dikirimkan ke dalam aliran darah.

b. Jalur endogen

Pembentukan trigliserida dalam hati akan meningkat apabila makanan sehari-hari mengandung karbohidrat yang berlebihan.

Hati mengubah karbohidrat menjadi asam lemak, kemudian membentuk trigliserida, trigliserida ini dibawa melalui aliran darah dalam bentuk Very Low Density Lipoprotein (VLDL). VLDL kemudian akan dimetabolisme oleh enzim lipoprotein lipase menjadi IDL (Intermediate Density Lipoprotein). Kemudian IDL melalui serangkaian proses akan berubah menjadi LDL (Low Density Lipoprotein) yang kaya akan kolesterol. Kira-kira $\frac{3}{4}$ dari kolesterol total dalam plasma normal manusia mengandung partikel

Kolesterol yang tidak diperlukan akan dilepaskan ke dalam darah, pertama-tama akan berikatan dengan HDL (High Density Lipoprotein). HDL bertugas membuang kelebihan kolesterol dari dalam tubuh.

Itulah sebab munculnya istilah LDL-Kolesterol disebut lemak “jahat” dan HDL-Kolesterol disebut lemak “baik”. Sehingga rasio keduanya harus seimbang.

Kilomikron membawa lemak dari usus (berasal dari makanan) dan mengirim trigliserid ke sel-sel tubuh. VLDL membawa lemak dari hati dan mengirim trigliserid ke sel-sel tubuh. LDL yang berasal dari pemecahan IDL (sebelumnya berbentuk VLDL) merupakan pengirim kolesterol yang utama ke sel-sel tubuh. HDL membawa kelebihan kolesterol dari dalam sel untuk dibuang (<http://///>, 2004).

B. Hiperlipidemia atau Hiperlipoproteinemia

Hiperlipidemia adalah suatu keadaan yang ditandai oleh peningkatan kadar lipid/lemak darah. Berdasarkan jenisnya, hiperlipidemia dibagi menjadi 2, yaitu:

a. Hiperlipidemia Primer

Banyak disebabkan kelainan genetik. Biasanya kelainan ini ditemukan pada waktu pemeriksaan laboratorium secara kebetulan. Pada umumnya tidak ada keluhan, kecuali pada keadaan yang agak berat tampak adanya xantoma (penumpukan lemak di bawah jaringan kulit).

b. Hiperlipidemia Sekunder

Pada jenis ini, peningkatan kadar lipid darah disebabkan oleh suatu penyakit tertentu, misalnya : diabetes melitus, gangguan tiroid, penyakit hepar & penyakit ginjal. Hiperlipidemia sekunder bersifat reversible (berulang) (<http://///>, 2004).

1. Defisiensi LPL Familial, pada kelainan ini gambaran lipoprotein ialah pola tipe I. Sebab dasar ialah defisiensi LPL yang menyebabkan kilomikron tidak dapat dimetabolisme dengan sempurna.
2. Hiperkolesterolemia familial (tipe II), defeknya berupa cacat pada reseptor LDL dan kecenderungan VLDL untuk meningkat sehingga terjadi pengurangan laju bersihan LDL yang mengakibatkan peningkatan kadar LDL dan hiperkolesterolemia.
3. Penyakit Wolman, adalah penyakit penyimpanan ester kolesteril sehingga terjadi pengurangan laju bersihan LDL.
4. Hiperlipoproteinemia Familial Tipe III, disebabkan oleh defisiensi bersihan sisa oleh hati akibat kelainan apo E.
5. Hiperlipoproteinemia Familial Tipe IV, terjadi karena kelebihan produksi VLDL sering disertai dengan intoleransi glukosa dan hiperinsulinemia yang biasa menjadi penyebab kelabilan produksi.
6. Hiperlipoproteinemia Familial Tipe V, terjadi kenaikan kilomikron dan VLDL tetapi belum diketahui sepenuhnya, kemungkinan terdapat defek pada LPL atau Apo C-II.
7. Hiperalfalipoproteinemia Familial, defeknya berupa peningkatan konsentrasi HDL.
8. Defisiensi Lipase Hepatik, merupakan defisiensi enzim yang menyebabkan akumulasi HDL kaya triasilgliserol yang banyak dan sisa VLDL.
9. Defisiensi Lesitin, tidak adanya LCAT menyebabkan penyekatan

C. Penurun Kadar Lemak Darah

Tabel 1. Obat-obat yang digunakan untuk menurunkan kadar lemak

Jenis obat	Contoh	Cara kerja
Penyerap asam empedu	<ul style="list-style-type: none">▪ Kolestiramin▪ Kolestipol	<ul style="list-style-type: none">▪ Mengikat asam empedu di usus▪ Meningkatkan pembuangan LDL dari aliran darah
Penghambat sintesa lipoprotein	Niasin	Mengurangi kecepatan pembentukan VLDL (VLDL merupakan <i>prekursor</i> dari LDL)
Penghambat koenzim A reduktase	<ul style="list-style-type: none">▪ Fluvastatin▪ Lovastatin▪ Pravastatin▪ Simvastatin	<ul style="list-style-type: none">▪ Menghambat pembentukan kolesterol▪ Meningkatkan pembuangan LDL dari aliran darah
Derivat asam fibrat	<ul style="list-style-type: none">▪ Klofibrat▪ Fenofibrat▪ Gemfibrosil	Belum diketahui, mungkin meningkatkan pemecahan lemak

D. Diabetes Melitus

1. Definisi

Menurut American Diabetes Association (ADA), diabetes mellitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolic dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi dan kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, syaraf, jantung, dan pembuluh darah. Sedang sebelumnya WHO 1980 menyatakan bahwa diabetes mellitus merupakan suatu yang tidak dapat dituangkan dalam satu jawaban yang singkat dan jelas tetapi secara umum dapat dikatakan sebagai suatu kumpulan problema anatomik dan kimiawi yang merupakan akibat dari sejumlah faktor di mana didapat defisiensi insulin absolut atau

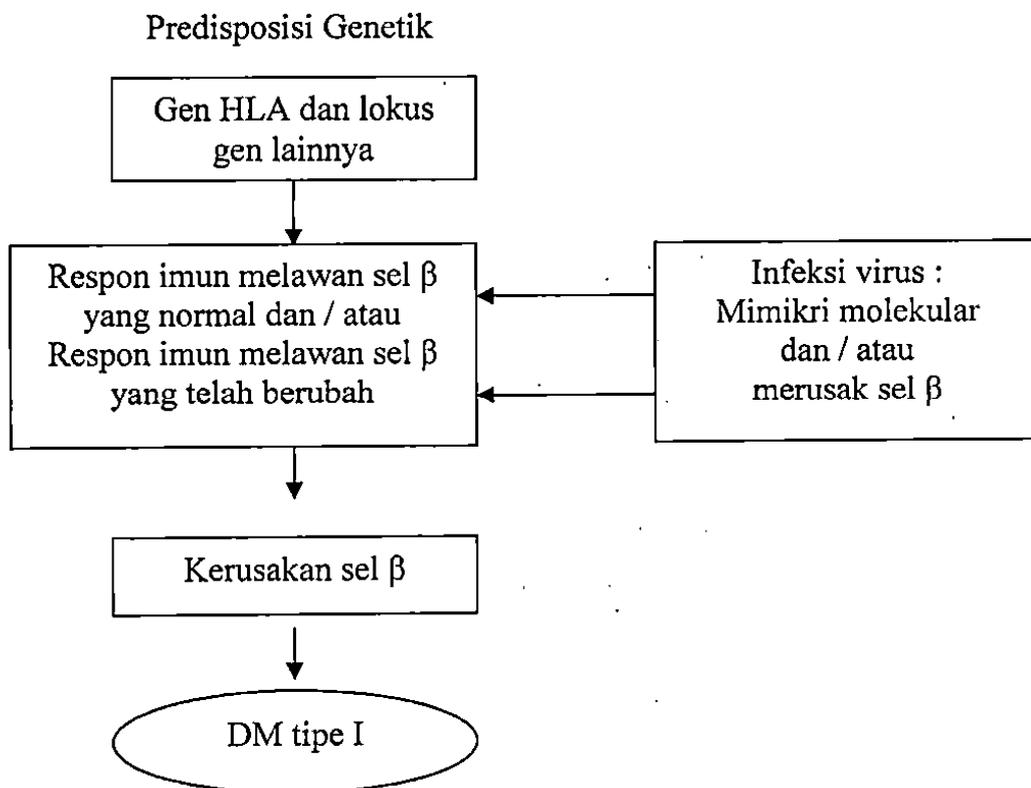
berhubungan dengan aterosklerosis yang dipercepat, dan merupakan predisposisi untuk terjadinya kelainan mikrovaskuler spesifik seperti retinopati, nefropati dan neuropati (Soegondo, 2005).

2. Klasifikasi

Klasifikasi etiologis diabetes mellitus:

a. Diabetes Mellitus Tipe 1

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



Gambar 1. Etiologi Terjadinya DM Tipe 1

c. Diabetes Mellitus tipe lain

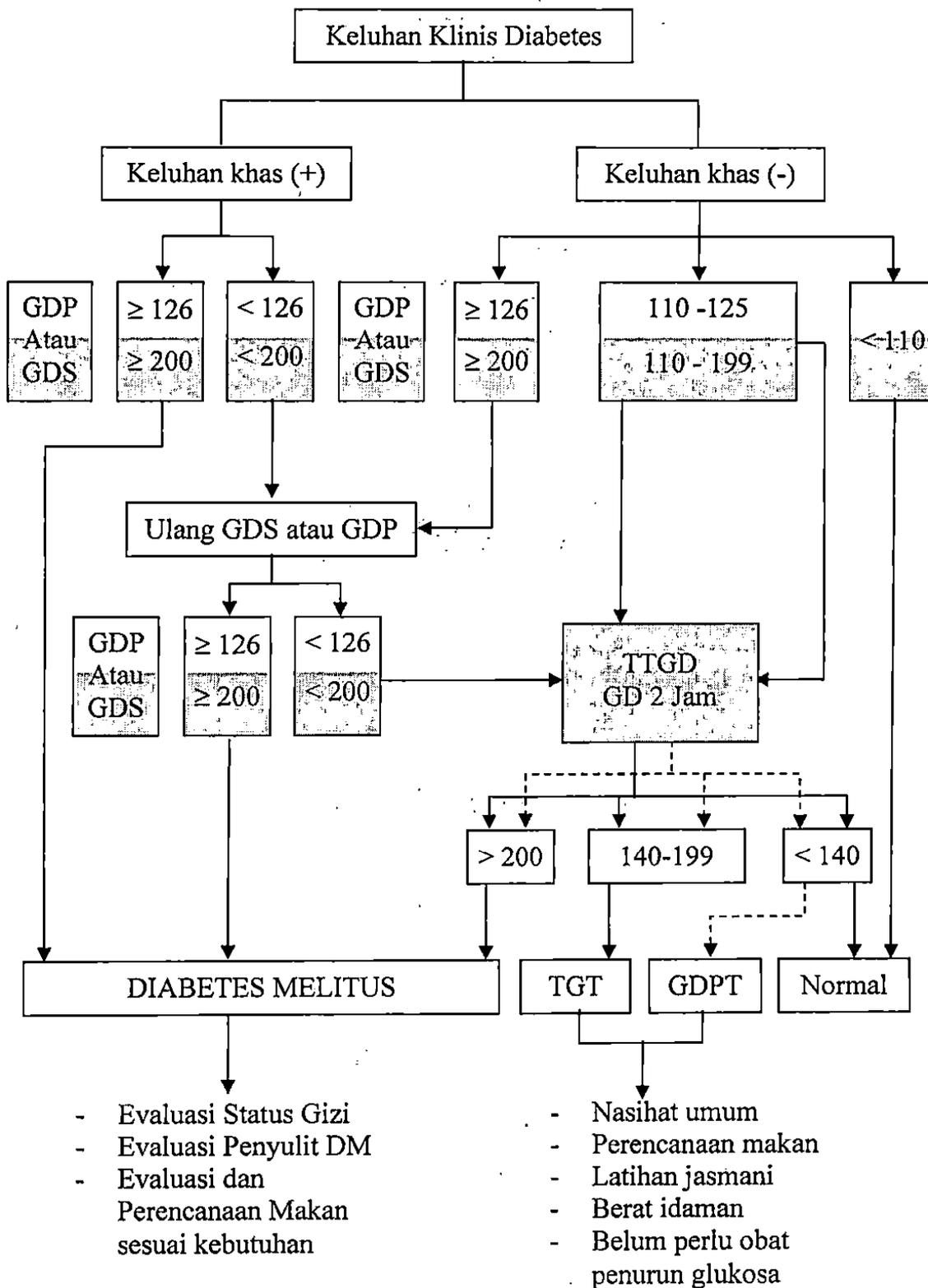
Defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, obat/zat kimia, infeksi, imunologi, dan sindrom genetik lain.

d. Diabetes Mellitus Gestational (kehamilan)

Wanita hamil yang mengalami intoleransi glukosa pertama kali terdeteksi saat hamil, tidak termasuk wanita yang sebelum kehamilan telah mengidap DM (Soegondo, 2005).

3. Diagnosa Diabetes Melitus

Diagnosis klinis DM umumnya akan dipikirkan bila ada keluhan khas DM berupa poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan. Keluhan lain yang mungkin dikemukakan pasien adalah lemah, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria serta keluhan pada organ wanita (DEPKEMH, 2002).



Gambar 2.1. Algoritma Langkah Awal untuk Menentukan Diabetes Mellitus (DM) dan Gangguan Toleransi Glukosa

4. Obat Hipoglikemik Oral

a. Pemicu sekresi insulin:

- Sulfonilurea

Golongan obat ini bekerja dengan menstimulasi pelepasan insulin yang tersimpan, menurunkan ambang sekresi insulin, dan meningkatkan sekresi insulin sebagai akibat rangsangan glukosa. Golongan ini tidak dapat dipakai pada DM Tipe I (Waspadji, 2005).

- Glinid

Glinid merupakan obat generasi baru yang cara kerjanya sama dengan sulfonilurea, dengan meningkatkan sekresi insulin fase pertama. Terdiri dari 2 macam obat : Repaglinid (derivat asam benzoate) dan Nateglinid (derivat fenilalanin) (Waspadji, 2005).

b. Penambah sensitifitas terhadap insulin:

- Biguanid

Saat ini golongan ini yang masih dipakai adalah metformin. Metformin menurunkan glukosa melalui pengaruhnya terhadap kerja insulin pada tingkat seluler, distal dari reseptor insulin serta menurunkan produksi glukosa hati (Waspadji, 2005).

- Tiazolidindon

Tiazolidindon adalah golongan obat baru yang mempunyai efek meningkatkan glukosa disposal pada sel dan mengurangi produksi glukosa di hati (Waspadji, 2005).

Obat ini bekerja secara kompetitif menghambat kerja enzim glukosidase alfa di dalam saluran cerna sehingga dapat menurunkan penyerapan glukosa dan menurunkan hiperglikemia postprandial (Waspadji, 2005).

E. Hubungan Diabetes dengan Kadar Profil Lipid Plasma

Diabetes akibat kurangnya insulin, mengakibatkan berkurangnya pemakaian glukosa oleh sel-sel tubuh sehingga terjadi kenaikan konsentrasi glukosa darah, meningkatnya mobilisasi lemak dari daerah penyimpanan lemak sehingga menyebabkan terjadinya metabolisme lemak yang abnormal disertai dengan endapan kolesterol pada dinding pembuluh darah dan berkurangnya protein dari jaringan tubuh (Guyton & Hall, 1997).

Efek insulin terhadap metabolisme lemak tidak sedramatis efeknya terhadap karbohidrat, insulin juga mempengaruhi metabolisme lemak dengan cara yang sama pentingnya, terutama adalah adanya pengaruh jangka panjang gangguan metabolisme lemak pada defisiensi insulin yang menyebabkan aterosklerosis (Guyton & Hall, 1997).

Jaringan adipose memberi respon terhadap insulin dalam beberapa menit. Hal ini menyebabkan penurunan yang nyata pada pelepasan asam lemak. Insulin meningkatkan pengangkutan dan metabolisme glukosa ke dalam adiposit yang menyiapkan substrat gliserol-3-fosfat untuk sintesis triasilgliserol. Insulin juga meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase dari jaringan adipose yang menyiapkan asam lemak untuk proses esterifikasi. Insulin merangsang masuknya asam amino ke dalam sel dan sintesis protein pada jaringan. Mekanisme pengangkutan di jaringan adiposa, otot jantung, dan otot

beredar dengan cara menghambat aktivitas *hormone-sensitive lipase* pada jaringan adiposa (Champe dan Harvey, 1994).

Bila tidak ada insulin atau fungsi dan kerjanya terganggu maka semua efek insulin yang awalnya menyebabkan penyimpanan lemak, akan berbalik. Enzim *lipase sensitif-hormon* yang terdapat didalam sel-sel lemak menjadi sangat aktif. Keadaan ini akan menyebabkan hidrolisis trigliserida yang disimpan, sehingga akan melepaskan banyak sekali asam lemak dan gliserol ke dalam sirkulasi darah (Guyton & Hall, 1997).

Terbentuknya asam lemak bebas yang berlebihan dalam plasma akibat proses lipolisis juga meningkatkan beberapa asam lemak menjadi fosfolipid dan kolesterol di dalam hati, yang merupakan dua bahan utama yang dihasilkan dari metabolisme lemak. Kemudian bersama dengan trigliserida berlebih dilepaskan ke dalam darah dalam bentuk lipoprotein. Lipoprotein plasma yang meningkat memberikan konsentrasi total dari lipid plasma yang lebih tinggi dari normal. Konsentrasi Lipid yang tinggi, khususnya kolesterol menyebabkan cepatnya perkembangan aterosklerosis pada penderita DM (Guyton & Hall, 1997).

Resistensi insulin/sindrom metabolik dan diabetes tipe 2 menimbulkan stres oksidatif yang terjadi akibat gangguan metabolisme lipoprotein yang sering disebut sebagai lipid triad, meliputi :

1. Peningkatan kadar VLDL/trigliserid
2. Penurunan kadar HDL kolesterol

Peningkatan kadar VLDL, trigliserida dan small dense LDL kolesterol serta penurunan kadar HDL kolesterol yang bersifat anti aterogenik, anti oksidan dan anti inflamasi akan mengurangi cadangan anti oksidan alamiah (Shahab, 2006).

Sel endotel sangat peka terhadap pengaruh stres oksidatif. Keadaan hiperglikemia akan meningkatkan tendensi untuk terjadinya stres oksidatif dan peningkatan lipoprotein teroksidasi, terutama small dense kolesterol-LDL (LDL teroksidasi) yang lebih bersifat aterogenik. Disamping itu peningkatan kadar asam lemak bebas dan keadaan hiperglikemia dapat meningkatkan oksidasi fosfolipid dan protein (Shahab,2006).

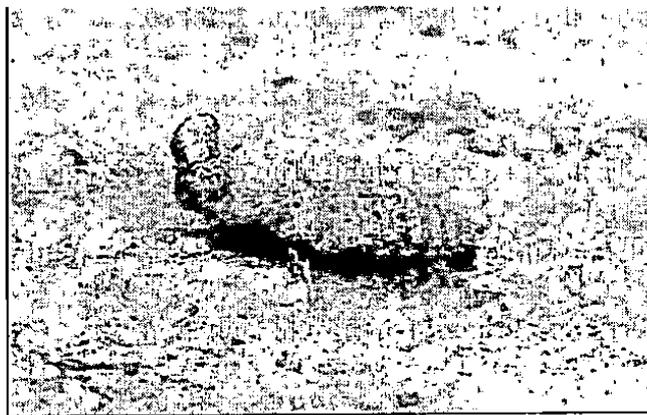
F. Alloxan

Alloxan ($C_4H_4N_2O_2$) merupakan asam urat teroksidasi yang dapat merusak sel pulau pancreas dan menimbulkan diabetes alloxan (Dorlan, 2002). Alloxan merupakan zat kimia yang stabil, hidrofilik, dan dapat bereaksi dengan thiol tertentu yang ditemukan oleh Brugnatelli pada tahun 1818. Zat ini memiliki selektivitas yang sangat tinggi sehingga penting dalam penelitian DM. Sifat diabetogenik alloxan telah diketahui dan dilaporkan oleh Dunn, et al. (1943), yang mempelajari pemberian alloxan pada kelinci dan melaporkan adanya mikrosis spesifik pada pulau langerhans. Mekanisme kerjanya membuat suatu siklus redoks dengan cara pembentukan radikal superoksida. Radikal ini mengalami dismutasi menjadi hydrogen peroksida (H_2O_2) kemudian melalui reaksi fenton terbentuklah radikal hidroksil yang sangat reaktif. Reaksi ini disertai dengan peningkatan konsentrasi kalsium sitosolik yang dapat merusak sel beta pancreas (Hansen

nukleat, lipid serta molekul lain untuk mengubah strukturnya serta menimbulkan kerusakan jaringan (Murray & Granner et all, 2003).

Dosis alloxan yang diberikan tergantung pada jenis, utrisi, dan rute pemberiannya. Injeksi alloxan akan menyebabkan hiperglikemi 1 – 4 jam setelah pemberian yang diikuti hipoglikemi antara 6 – 12 jam dan akhirnya hiperglikemi pada 12 – 20 jam setelah pemberian (Cooperstein dan Watkins, 1981).

G. Undur-undur Darat (*Myrmeleon sp*)



Gambar 4. Undur-undur Darat (*Myrmeleon sp*)

Phylum/ Divisio	: Arthropoda
Subphylum/ Subdivisio	: Uniramia
Kelas	: Insecta
Ordo	: Neuroptera
Familia	: Myrmeleontidae
Subfamilia	: Myrmeleontinae
Genus	: Myrmeleon
Suku/ Rumpun	: Myrmeleontini
Author	: Linnaeus
Nama lain	: Myrmeleon formicarius

Habitat Undur-undur Darat (*Myrmeleon sp*) adalah di tanah berpasir dengan membuat terowongan sebagai tempat hidup. Undur-undur Darat (*Myrmeleon sp*)

..... memiliki kepala dan dada

yang pendek dan tebal, badan berwarna coklat serta antenna yang khas dan tebal (Evans & Garrison et al, 2004)

Undur-undur Darat (*Myrmeleon sp*) menurut jurnal penelitian eksperimental biologi dengan immunohistochemistry mengandung sel inka endokrin berbentuk holometabola pada trakea. Sel inka ini dapat memproduksi hormone neuropeptida yang berkaitan dengan pre ecdysis dan ecdysis triggering hormone (PETH dan ETH) berupa factor esensial endokrin yang dibutuhkan untuk aktivasi ecdysis guna regenerasi sel (Zitnan & Zitnanova et al, 2003).



Gambar 5. Sel Inka

H. Glibenklamid

Glibenklamid merupakan derivat- klorometoksi yang merupakan obat pertama dari antidiabetika oral generasi ke-2 dengan khasiat hipoglikemiknya kira-kira 100x lebih kuat dari tolbutamid. Pola kerjanya dengan *single dose* pagi hari mampu menstimulasi pengeluaran insulin pada setiap pemasukan glukosa(selama makan). Dengan demikian selama 24 jam tercapai regulasi darah yang mirip pola normal(Tan Hoan Tjay, 2002). Resorpsi glibenklamid dari usus praktis lengkap, persentase pengikatan pada protein-nya diatas 99%, waktu paruhnya 10 jam, kerjanya dapat bertahan sampai 24 jam. Dalam hati

...half yang diekskresikan melalui ginjal dan

tinja. Dosis biasanya pada permulaan 1 kali sehari 2,5- 5 mg, bila perlu dinaikkan setiap minggu maksimum 2 kali sehari 10 mg. (Tan Hoan Tjay, 2002).

I. Kerangka konsep

Undur-undur Darat (*Myrmeleon sp*) mengandung sel inka untuk regenerasi sel dan senyawa seperti sulfonilurea untuk meningkatkan sekresi insulin. Pada Diabetes Melitus terjadi perubahan kadar profil lipid karena penurunan kadar insulin sehingga terjadi peningkatan mobilisasi lemak dari daerah penyimpanan lemak yang bertujuan sebagai sumber energi karena tubuh tidak mampu lagi memecah karbohidrat.

Karena Undur-undur Darat (*Myrmeleon sp*) mengandung sel inka dan senyawa seperti sulfonilurea, maka peningkatan kadar profil lipid darah karena penurunan kadar insulin pada Diabetes Melitus dapat diatasi.

J. Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini yaitu konsumsi Undur-undur Darat (*Myrmeleon sp*)

