

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. LDL – KOLESTEROL

1. Lipoprotein

Kolesterol merupakan lipid amfipatik, maka dia dapat menjadi komponen penting struktural pembentuk membran sel dan lipoprotein. Kolesterol sekitar 50% berasal dari diet yang meliputi hati, daging, telur, otak. Sedangkan 50% yang lain berasal dari sintesis, yakni di hepar sekitar 50%, usus 15%, kulit, korteks adrenal, otak, testis, mikrosom, dan sitosol (Mayes, 2003).

Senyawa lipid dalam plasma dapat berupa triasilgliserol, fosfolipid, kolesterol, ester kolesteril, serta terdapat asam lemak bebas yang secara metabolik paling aktif. Lipoprotein yang utama ada 4 kelompok berdasarkan densitasnya dengan metode sentrifugasi. Makin tinggi proporsi lipid dalam lipoprotein, makin rendah densitasnya. 4 kelompok tersebut adalah:

- Kilomikron, berasal dari penyerapan triasil gliserol di usus
- Very Low Density Lipoprotein (VLDL), disintesis di hepar, unsur lipid dominannya triasil gliserol
- Low Density Lipoprotein (LDL), lipid dominannya kolesterol
- High Density Lipoprotein, dominannya fosfolipid yaitu lesitin

(Mayes, 2003).

Tiga lipoprotein, yaitu VLDL, IDL, dan LDL, berpengaruh terhadap pengaturan transpor kolesterol ke tempat penimbunan di dalam sel jaringan. Dari

ketiga lipoprotein ini, hanya satu yang dibentuk terlebih dahulu di dalam hati, VLDL. Lipoprotein ini mengandung sejumlah besar trigliserida yang dibentuk oleh hati sebagai tambahan terhadap kurangnya kolesterol dan fosfolipid. Akan tetapi, sewaktu lipoprotein ini bersirkulasi dalam darah, *lipoprotein lipase* di dalam dinding kapiler jaringan (terutama dalam jaringan adiposa) menghidrolisa sejumlah besar trigliserida menjadi gliserol dan asam lemak, melepaskan zat-zat tersebut untuk disimpan di dalam jaringan lemak atau untuk digunakan sebagai energi (Guyton, 1997).

Setelah pemindahan VLDL dari sebagian besar trigliserida, densitas dari sisa lipoprotein meningkat sedikit, disebut *intermediate-density lipoprotein* (IDL). Pada tahap ini banyak IDL ditarik kembali ke sel hati karena adanya reseptor pada membran sel hati untuk suatu protein permukaan pada lipoprotein, yang disebut *apoprotein B-100*. Biasanya, hati memindahkan sekitar setengah IDL ini. Lipoprotein yang tersisa di dalam darah terus kehilangan hampir semua sisa trigliseridanya melalui hidrolisis lebih lanjut di dalam kapiler di bawah pengaruh lipoprotein lipase kapiler. Sebagai hasilnya, densitas lipoprotein menjadi semakin besar, kadar kolesterol dan fosfolipidnya mencapai konsentrasi terbesar. Lipoprotein ini kemudian disebut LDL (Guyton, 1997).

Pusat dari LDL ini hampir semuanya terdiri dari kolesterol teresterifikasi yang larut dalam lemak. Sebaliknya, sebagian besar permukaan lipoprotein, terdiri atas *fosfolipid* dan *kolesterol yang tidak mengalami esterifikasi*. Kedua zat permukaan ini mempunyai gugus bermuatan listrik buatan yang menonjol keluar dan menyediakan suatu muatan listrik negatif di atas permukaan lipoprotein;

muatan listrik negatif ini membuat lipoprotein ini tetap larut dalam plasma. Pada suatu kutub dari LDL terdapat satu molekul apoprotein B-100 besar (berat molekul 400.000), merupakan protein yang menyediakan suatu sisi pengenalan terhadap reseptor LDL pada membran sel dari semua sel di dalam tubuh. Perlekatan protein ini ke reseptor menyebabkan seluruh lipoprotein ditranspor ke dalam sel melalui proses pinositosis; kemudian protein ini dicernakan secara internal untuk melepaskan unsur lipoproteinnnya. Dengan cara ini, LDL mengantar kolesterol dan fosfolipid ke hampir seluruh sel tubuh untuk digunakan dalam kepentingan struktur seluler (Guyton, 1997).

Saat konsentrasi kolesterol di dalam sel menjadi sangat besar, terjadi penurunan produksi dari reseptor sel LDL; keadaan ini sekarang mengurangi absorpsi tambahan LDL. Sel-sel hati turut membantu dalam penarikan dan pencernaan LDL. Sel hati juga mencernakan sekitar setengah dari IDL. Kembalinya kedua jenis lipoprotein ini ke dalam sel hati mempertahankan konsentrasi kolesterol yang tinggi di dalam sel-sel hati; semakin besar kembalinya, semakin besar konsentrasinya. Sebaliknya, kelebihan kolesterol menghambat sistem enzim hati untuk membentuk kolesterol baru. Oleh karena itu, bila sel-sel jaringan di seluruh tubuh tidak menggunakan kolesterol, sisanya akan kembali ke hati dan sintesis lanjut dari kolesterol akan berkurang (Guyton, 1997).

2. Biosintesis Kolesterol

a. Asetil-Ko-A \rightarrow HMG-Ko-A \rightarrow mevalonat

Dua molekul asetil-Ko-A berkondensasi membentuk aseto-asetil-Ko-A dengan katalisator enzim sitosol tiolase. Asetoasetil Ko-A berkondensasi

dengan molekul asetil-Ko-A berikutnya membentuk HMG-Ko-A dengan katalisator HMG-Ko-A sintasa. HMG-Ko-A diubah menjadi mevalonat melalui reduksi 2 tahap oleh NADPH dikatalisasi HMG-Ko-A reduktase. Reaksi ini dihambat oleh mevastatin dan lovastatin.

b. Mevalonat → isoprenoid aktif

Mevalonat mengalami fosforilasi dan dengan bantuan reaksi dekarboksilasi terbentuk isopentenil pirofosfat.

c. 6 unit isoprenoid → skualen

Kondensasi 3 molekul isopentenil pirofosfat membentuk farnesil pirofosfat. Senyawa iso-pentenil pirofosfat mengalami pergeseran ikatan rangkap sehingga membentuk molekul dimetilalil pirofosfat. Proses itu kemudian diikuti oleh kondensasi dimetilalil pirofosfat dengan molekul iso-pentenil pirofosfat yang lain sehingga membentuk geranil pirofosfat—suatu senyawa-antara dengan sepuluh atom karbon. Kondensasi geranil pirofosfat dengan molekul iso-pentenil pirofosfat akan membentuk molekul farnesil pirofosfat. Farnesil pirofosfat sendiri selain berperan sebagai senyawa-antara pada alur sintesis kolesterol, juga berperan sebagai precursor bagi sintesis berbagai isoprenoid non-steroid. Dua molekul farnesil pirofosfat selanjutnya berkondensasi pada ujung pirofosfat dan membentuk senyawa praskualena pirofosfat. Setelah melalui serangkaian proses reduksi oleh NADPH yang disertai eliminasi radikal pirofosfat sisa, terbentuklah senyawa skualena.

d. Skualena → lanosterol

Skualene diubah menjadi skualene epoksid oleh enzim skualene epoksidase. Kemudian skualene epoksid tersebut mengalami siklasi dengan enzim skualene oksidosiklase sebagai katalisatornya. Di sini enzim skualene oksidosiklase mengkatalisis serangkaian pergeseran electron, diawali dengan protonasi epoksid, yang menghasilkan suatu mekanisme siklasi. Produknya adalah suatu senyawa sterol yang dikenal sebagai lanosterol.

e. Lanosterol → kolesterol

Konversi lanosterol menjadi kolesterol ini bukanlah reaksi yang sederhana, melibatkan setidaknya 19 reaksi biokimiawi yang dikatalisis oleh pelbagai enzim pada membrane reticulum endoplasma. Kelompok enzim yang terlibat dalam tahap ini dikenal sebagai enzim-enzim isomerase.

(Mayes, 2003)

Sintesis kolesterol ini dikendalikan oleh pengaturan HMG-Ko-A reduktase. Ketika dalam keadaan puasa, terjadi penurunan HMG-Ko-A yang akan mengakibatkan penurunan sintesis kolesterol. Terdapat mekanisme umpan balik dimana HMG-Ko-A dihambat mevalonat dan kolesterol. Sintesis kolesterol dapat dihambat oleh LDL-kolesterol. Pemberian hormon insulin atau tiroid meningkatkan aktivitas HMG-Ko-A, sedangkan glukagon atau glukokortikoid menurunkannya (Mayes, 2003).

3. Metabolisme Kolesterol

Ester kolesterol dalam makanan akan dihidrolisis menjadi kolesterol bebas dan bercampur dengan kolesterol empedu serta kolesterol bebas yang berasal dari makanan, diserap usus kemudian bercampur dengan kolesterol yang disintesis

usus dan disatukan dalam kilomikron. Ketika kilomikron bereaksi dengan lipoprotein lipase sekitar 5% ester kolesterol hilang. Sisanya diambil hepar dan dihidrolisis menjadi kolesterol bebas. VLDL mengangkut kolesterol kedalam plasma, sebagian besar kolesterol dalam VLDL sisa (IDL) diambil oleh hati atau diubah menjadi LDL (Mayes, 2003).

4. Meningkatnya Pemakaian Metabolisme Lemak Akibat Kurangnya Insulin

Status nutrisi merupakan faktor utama yang mengendalikan lipogenesis. Diit mengandung karbohidrat dengan proporsi tinggi akan menyebabkan kenaikan kecepatan lipogenesis, sedangkan diit tinggi lemak sebaliknya. Defisiensi insulin juga menyebabkan penurunan kecepatan lipogenesis, seperti pada penyakit DM. Semua ini berkaitan dengan peningkatan konsentrasi asam lemak bebas (Mayes, 2003).

Peningkatan oksidasi asam lemak merupakan ciri khas kelaparan dan diabetes melitus, yang mengakibatkan produksi badan keton (keton bodies) oleh hepar (ketosis). Badan keton ini bersifat asam dan kalau diproduksi dalam jumlah yang berlimpah untuk periode waktu yang lama, seperti pada penyakit diabetes, akan menyebabkan ketoasidosis yang berakibat fatal (Mayes, 2003).

Asam lemak merupakan prekursor badan keton di dalam hati. Sehingga, ketosis tidak terjadi secara *in vivo* kecuali secara bersamaan terdapat kenaikan kadar asam lemak bebas dalam darah yang dihasilkan dari proses lipolisis triasilgliserol di dalam jaringan adiposa.

Insulin mempunyai dua efek penting yang dibutuhkan untuk menyimpan lemak di dalam sel-sel lemak:

- a. Insulin menghambat kerja lipase sensitif-hormon. Enzim inilah yang menyebabkan hidrolisis trigliserida yang sudah disimpan dalam sel-sel lemak. Oleh karena itu, pelepasan asam lemak dari jaringan adiposa ke dalam sirkulasi darah akan terhambat (Guyton, 1997).
- b. Insulin meningkatkan pengangkutan glukosa melalui membran sel ke dalam sel-sel lemak dengan cara yang sama seperti insulin meningkatkan pengangkutan glukosa ke dalam sel-sel otot. Beberapa bagian glukosa ini lalu dipakai untuk mensintesis sedikit asam lemak, tetapi yang lebih penting adalah, glukosa ini dipakai untuk membentuk sebagian besar α -gliserol fosfat. Bahan ini menyediakan gliserol yang akan berikatan dengan asam lemak membentuk trigliserida yang merupakan bentuk lemak yang disimpan dalam sel-sel lemak. Oleh karena itu, bila tidak ada insulin, bahkan penyimpanan sejumlah besar asam-asam lemak yang diangkut dari hati dalam bentuk lipoprotein hampir dihambat (Guyton, 1997).

Bila tidak ada insulin, maka semua aspek pemecahan lemak dan yang digunakan untuk menyediakan energi akan sangat meningkat. Keadaan ini bahkan secara normal terjadi di antara waktu makan saat sekresi insulin minimum, tetapi menjadi sangat berlebihan pada keadaan diabetes melitus saat sekresi insulin hampir nol. Dengan kata lain, terjadi pergeseran metabolisme karbohidrat ke metabolisme lemak (Guyton, 1997).

Bila tidak ada insulin, semua efek insulin menyebabkan proses lipolisis dari lemak cadangan dan pelepasan asam lemak bebas. Efek yang paling penting adalah efek dari enzim lipase sensitif-hormon yang terdapat didalam sel-sel lemak

akan menjadi sangat aktif. Keadaan ini akan menyebabkan hidrolisis trigliserida yang disimpan, sehingga akan melepaskan banyak sekali asam lemak dan gliserol ke dalam sirkulasi darah. Akibatnya konsentrasi asam lemak bebas plasma, dalam beberapa menit akan meningkat (Guyton, 1997).

Asam lemak yang berlebihan di dalam plasma juga meningkatkan perubahan beberapa asam lemak menjadi fosfolipid dan kolesterol, di dalam hati, yang merupakan dua bahan utama yang dihasilkan dari metabolisme lemak. Kedua bahan ini, bersama-sama dengan kelebihan trigliserida yang dibentuk pada waktu yang sama di dalam hati, kemudian dilepaskan ke dalam darah dalam bentuk lipoprotein. Kadang-kadang lipoprotein plasma meningkat sebanyak tiga kali lipat bila tidak ada insulin, yang memberikan konsentrasi total dari lipid plasma lebih tinggi beberapa persen daripada konsentrasi normalnya sebesar 0,6%. Konsentrasi lipid yang tinggi ini khususnya konsentrasi kolesterol yang tinggi menyebabkan cepatnya perkembangan aterosklerosis pada penderita dengan diabetes yang parah (Guyton, 1997).

Kekurangan insulin juga menyebabkan terbentuknya *asam asetoasetat* secara berlebihan di dalam sel-sel hati. Keadaan ini timbul akibat dari efek berikut: bila tidak ada insulin namun terdapat kelebihan asam lemak di dalam sel-sel hati, maka mekanisme pengangkutan karnitin yang dipakai untuk mengangkut asam lemak ke dalam mitokondria menjadi sangat aktif. Di dalam mitokondria, proses oksidasi beta asam lemak selanjutnya berjalan sangat cepat, sehingga melepaskan banyak sekali asetil-KoA. Sebagian besar kelebihan asetil-KoA ini dipadatkan untuk membentuk asam asetoasetat yang selanjutnya dilepaskan ke

dalam sirkulasi darah. Sebagian asam asetoasetat ini akan melewati sel-sel perifer, tempat asam asetoasetat diubah lagi menjadi asetil-KoA dan dengan cara yang biasa dapat digunakan lagi sebagai energi (Guyton, 1997).

Pada waktu yang sama, tidak adanya insulin, juga menekan pemakaian asam aetoasetat dalam jaringan perifer. Jadi, begitu banyaknya asam asetoasetat yang dilepaskan dari hati sehingga tidak semuanya dapat dimetabolisme oleh jaringan. Selama beberapa hari sesudah hilangnya sekresi insulin, konsentrasinya dapat meningkat 10mEq/liter atau lebih, yang merupakan suatu keadaan asidosis cairan tubuh yang berat. Sebagian asam asetoasetat ini juga diubah menjadi asam β -hidroksibutirat dan aseton. Kedua bahan ini, bersama dengan asam asetoasetat disebut sebagai *badan-badan keton*, dan bila terdapat dalam jumlah besar dalam cairan tubuh, maka disebut *ketosis*.

B. DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Hiperglikemi kronik pada DM berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah. World Health Organization (WHO) sebelumnya telah merumuskan bahwa DM merupakan sesuatu yang tidak dapat dituangkan dalam satu jawaban yang jelas dan singkat tetapi secara umum dapat

dikatakan sebagai suatu kumpulan problema anatomik dan kimiawi akibat dari sejumlah factor di mana didapat defisiensi insulin absolut atau relatif dan gangguan fungsi insulin. Tampaknya terdapat dalam keluarga tertentu, berhubungan dengan arteriosklerosis yang dipercepat, dan merupakan predisposisi untuk terjadinya kelainan mikrovaskular spesifik seperti retinopati, nefropati, dan neuropati (Gustaviani, 2006).

1. Patofisiologi

Tubuh memerlukan bahan untuk membentuk sel baru dan mengganti sel yang rusak. Di samping itu tubuh juga memerlukan energi supaya sel tubuh dapat berfungsi dengan baik. Energi itu berasal dari bahan makanan yang kita makan sehari-hari, yang terdiri dari karbohidrat, protein dan lemak. Pengelolaan bahan makanan dimulai di mulut kemudian ke lambung dan selanjutnya ke usus. Di dalam saluran pencernaan itu makanan dipecah menjadi bahan dasar dari makanan itu. Karbohidrat menjadi glukosa, protein menjadi asam amino dan lemak menjadi asam lemak. Ketiga zat makanan tersebut akan diserap oleh usus kemudian masuk ke dalam pembuluh darah dan diedarkan ke seluruh tubuh untuk dipergunakan oleh organ-organ di dalam tubuh sebagai bahan bakar. Supaya dapat berfungsi sebagai bahan bakar, zat makanan tersebut harus masuk dulu ke dalam sel supaya dapat diolah. Di dalam sel, zat makanan terutama glukosa dibakar melalui proses kimia yang hasil akhirnya adalah timbulnya energi. Proses ini disebut metabolisme. Dalam proses metabolisme itu insulin memegang peran yang sangat penting yang bertugas memasukkan glukosa ke dalam sel, untuk selanjutnya dapat digunakan sebagai bahan bakar (Suyono, 2007)

Insulin merupakan polipeptida yang mempunyai berat molekul sebesar 5808. Insulin terdiri atas dua rantai asam amino yang dihubungkan oleh ikatan disulfida. Insulin disintesis oleh sel-sel beta kelenjar pankreas yang diawali dengan translasi RNA insulin oleh ribosom yang melekat pada retikulum endoplasma untuk membentuk proinsulin yang mempunyai berat molekul 90000. Pro insulin kemudian akan melekat pada golgi dan mengalami pemecahan peptide yang spesifik sehingga terbentuk insulin yang matur dan peptide C dengan jumlah equimolar. Namun seperenam dari hasilnya tidak mempunyai aktifitas seperti insulin (Guyton&Hall, 1997). Sebagian makanan kita diubah menjadi glukosa, bentuk gula yang digunakan untuk energi. Insulin membantu untuk memperoleh glukosa dari makanan, masuk sel-sel tubuh untuk mendapat energi. Tanpa insulin glukosa meningkat didalam darah tapi tidak dapat masuk ke sel (Price, 2006).

2. Klasifikasi etiologis DM

Diabetes terjadi jika tubuh tidak menghasilkan insulin yang cukup untuk mempertahankan kadar gula darah yang normal atau jika sel tidak memberikan respon yang tepat terhadap insulin (Suyono, 2007).

a. Diabetes mellitus tipe 1 (IDDM/diabetes yang tergantung pada insulin)

DM tipe 1 disebabkan timbulnya reaksi autoimun yang disebabkan adanya peradangan pada sel beta insulin. Ini menyebabkan timbulnya anti bodi terhadap sel beta yang disebut ICA (*Islet Cell Antibody*). Reaksi antigen (sel beta) dengan anti bodi (ICA) yang ditimbulkannya menyebabkan hancurnya sel beta. Insulitis bisa disebabkan macam-macam di antaranya virus, seperti virus cocksakie, rubella, CMV,

herpes dan lain-lain. Yang diserang pada insulitis itu hanya sel beta, biasanya sel alfa dan delta tetap utuh (Suyono, 2007).

b. Diabetes mellitus tipe 2 (NIDDM/diabetes yang tidak tergantung insulin)

Pada DM tipe 2 jumlah insulin normal, malah mungkin lebih banyak tetapi jumlah reseptor insulin yang terdapat pada permukaan sel yang kurang. Reseptor insulin ini dapat diibaratkan sebagai lubang kunci pintu masuk ke dalam sel. Pada keadaan tadi jumlah lubang kuncinya yang kurang, sehingga meskipun anak kuncinya (insulin) banyak, tetapi karena lubang kuncinya (reseptor) kurang, maka glukosa yang masuk sel akan sedikit, sehingga sel akan kekurangan bahan bakar (glukosa) dan glukosa di dalam pembuluh darah meningkat. Keadaan ini disebut resistensi insulin. Penyebab resistensi insulin disebabkan oleh beberapa faktor, antara lain obesitas terutama yang bersifat sentral, diet tinggi lemak dan rendah karbohidrat, kurang gerak badan, faktor keturunan (Suyono, 2007).

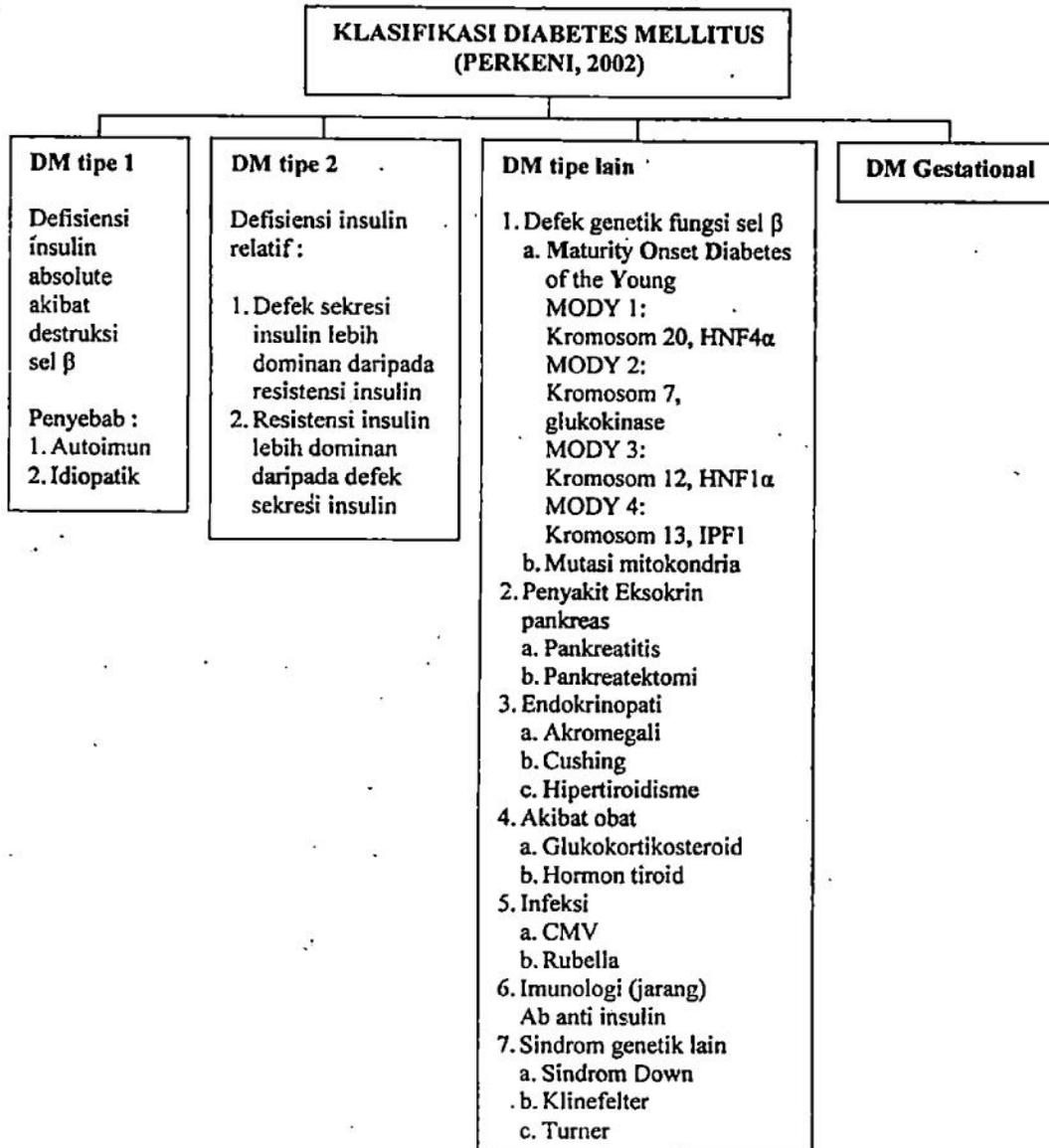
Pada DM tipe 2 jumlah sel beta berkurang sampai 50-60% dari normal. Jumlah sel alfa meningkat. Yang mencolok adalah adanya peningkatan jumlah jaringan amiloid pada sel beta yang disebut amilin (Suyono, 2007).

c. Diabetes Gestasional

Diabetes Gestasional (DG) didefinisikan sebagai gangguan toleransi glukosa berbagai tingkat yang diketahui pertama kali saat hamil tanpa membedakan apakah penderita perlu mendapat insulin atau tidak. Pada kehamilan trimester pertama kadar glukosa akan turun antara 55-65% dan hal ini merupakan respon terhadap transportasi glukosa dari ibu ke janin. Sebagian besar DG asimtomatis sehingga diagnosis

ditentukan secara kebetulan pada saat pemeriksaan rutin. Ini meliputi 2-5% dari seluruh diabetes (Suyono, 2007).

Secara Umum, klasifikasi DM dapat dilihat seperti pada gambar 1 dibawah.



Gambar 1. Bagan Klasifikasi DM Menurut PERKENI (2002)

3. Manifestasi klinis

a. Gejala diabetes

Manifestasi DM dikaitkan dengan konsekuensi metabolik defisiensi insulin. Pasien-pasien dengan defisiensi insulin tidak dapat mempertahankan kadar glukosa plasma puasa yang normal, atau toleransi glukosa setelah makan karbohidrat. Jika hiperglikemiknya berat dan melebihi ambang ginjal untuk zat ini, maka timbul glikosuria. Glikosuria ini akan mengakibatkan diuresis osmotik yang meningkatkan pengeluaran urine (poliuria) sehingga timbul rasa haus yang berlebihan (polidipsia). Karena glukosa hilang bersama urine, maka pasien mengalami keseimbangan kalori negatif dan berat badan berkurang. Rasa lapar semakin besar (polifagia) mungkin akan timbul akibat kehilangan kalori (Sylvia, 2006). Di samping itu kadang-kadang ada keluhan lemah, mengantuk, kesemutan pada jari tangan dan kaki, cepat lapar, gatal-gatal, penglihatan jadi kabur, gairah seks menurun, luka sukar sembuh, dan pada ibu-ibu serung melahirkan bayi diatas empat kg (Suyono, 2007).

b. Perbedaan antara DM tipe 1 dengan DM tipe 2

Pasien dengan DM tipe 1 sering memperlihatkan awitan gejala yang eksplosif dengan polidipsia, poliuria, polifagia, turunnya berat badan, mengantuk, lemah yang terjadi selama beberapa hari atau beberapa minggu. Pasien dapat menjadi sakit berat dan timbul ketoasidosis, serta dapat meninggal kalau tidak mendapatkan pengobatan segera. Terapi insulin biasanya diperlukan untuk mengontrol metabolisme dan umumnya penderita peka terhadap insulin (Price, 2006).

Pasien dengan DM tipe 2 sama sekali tidak memperlihatkan gejala apapun, diagnosis hanya dibuat berdasarkan pemeriksaan darah dan tes toleransi glukosa. Pada hiperglikemia yang lebih berat, pasien tersebut mungkin menderita polidipsia, poliuria, lemah dan mengantuk. Biasanya tidak mengalami ketoasidosis karena pasien ini tidak defisiensi insulin secara absolut namun hanya relatif, sejumlah insulin masih bisa disekresi dan masih cukup untuk menghambat ketoasidosis. Kalau hiperglikemik berat dan pasien tidak berespon terhadap terapi diet, atau obat-obat hipoglikemik oral, mungkin perlu terapi insulin untuk menormalkan kadar glukosanya (Price, 2006).

4. Diagnosis

Diagnosis DM harus didasarkan atas pemeriksaan kadar glukosa darah dan tidak dapat ditegakkan hanya atas dasar glukosuria saja. Dalam menentukan diagnosis DM harus diperhatikan asal bahan darah yang diambil dan cara pemeriksaan yang dipakai. Untuk pemantauan hasil pengobatan dapat diperiksa glukosa darah kapiler (Tabel 1).

Tabel 1. Kadar glukosa darah sewaktu dan puasa sebagai patokan penyaring dan diagnosis DM (mg/dl)

		Bukan DM	Belum pasti DM	DM
Kadar glukosa darah sewaktu (mg/dl)	Plasma vena	<100	100-199	≥200
	Darah kapiler	<90	90-199	≥200
Kadar glukosa darah puasa (mg/dl)	Plasma vena	<100	100-125	≥126
	Darah kapiler	<90	90-99	≥100

Selain dengan menggunakan uji diagnostik DM, juga digunakan pemeriksaan penyaring yang bertujuan mengidentifikasi mereka yang tidak bergejala, yang mempunyai risiko DM. Serangkaian diagnostik akan dilakukan kemudian pada mereka yang hasil pemeriksaan penyaringnya positif, untuk memastikan diagnosis definitif (Soegondo, 2007)

Pemeriksaan penyaring dikerjakan pada kelompok dengan salah satu risiko DM sebagai berikut:

- a. Usia ≥ 45 tahun
- b. Usia lebih muda, terutama dengan indeks masa tubuh (IMT) $> 23 \text{ kg/m}^2$ yang disertai dengan faktor risiko:
 - Kebiasaan tidak aktif
 - Turunan pertama dari orang tua dengan DM
 - Riwayat melahirkan bayi dengan BB lahir bayi > 4000 gram, atau riwayat diabetes gestasional
 - Hipertensi ($\geq 140/90$ mmHg)
 - Kolesterol HDL ≤ 35 mg/dl dan atau trigliserida ≥ 250 mg/dl
 - Menderita polycystic ovarial syndrome (PCOS) atau keadaan klinis lain yang terkait dengan resistensi insulin
 - Adanya riwayat toleransi glukosa yang terganggu (TGT) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT) sebelumnya
 - Memiliki riwayat penyakit kardiovaskular

5. Pengobatan

Tujuan utama dari pengobatan diabetes adalah untuk mempertahankan kadar gula darah dalam kisaran yang normal. Kadar gula darah yang benar-benar normal sulit untuk dipertahankan, tetapi semakin mendekati kisaran yang normal, maka kemungkinan terjadinya komplikasi sementara maupun jangka panjang adalah semakin berkurang (Soegondo, 2007).

a. Terapi sulih insulin

Pemberian insulin hanya dapat dilakukan melalui suntikan, insulin dihancurkan di dalam lambung sehingga tidak dapat diberikan peroral (ditelan). Bentuk insulin yang baru (semprot hidung) sedang dalam penelitian. Pada saat ini, bentuk insulin yang baru ini belum dapat bekerja dengan baik karena laju penyerapannya yang berbeda menimbulkan masalah dalam penentuan dosisnya. Insulin disuntikkan dibawah kulit ke dalam lapisan lemak, biasanya di lengan, paha atau dinding perut. Digunakan jarum yang sangat kecil agar tidak terasa terlalu nyeri (Soegondo 2007).

b. Obat-obat hipoglikemik per-oral

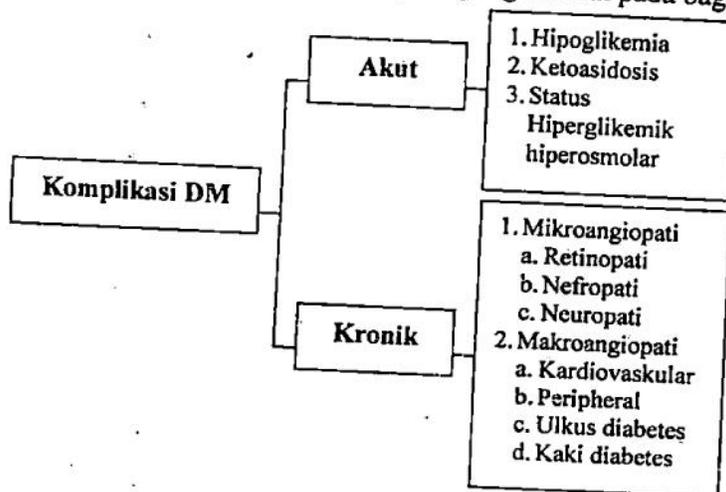
Obat hipoglikemik per-oral biasanya diberikan pada penderita diabetes tipe II jika diet dan olah raga gagal menurunkan kadar gula darah secara adekuat. Obat ini kadang bisa diberikan hanya satu kali (pagi hari), meskipun beberapa penderita memerlukan 2-3 kali pemberian. Jika obat hipoglikemik per-oral tidak dapat mengontrol kadar gula darah dengan baik, mungkin perlu diberikan suntikan insulin (Soegondo,2007).

c. Pemantauan pengobatan

Pemantauan kadar gula darah merupakan bagian yang penting dari pengobatan diabetes. Adanya glukosa bisa diketahui dari air kemih, tetapi pemeriksaan air kemih bukan merupakan cara yang baik untuk memantau pengobatan atau menyesuaikan dosis pengobatan. Saat ini kadar gula darah dapat diukur sendiri dengan mudah oleh penderita di rumah. Penderita diabetes harus mencatat kadar gula darah mereka dan melaporkannya kepada dokter agar dosis insulin atau obat hipoglikemiknya dapat disesuaikan (Soegondo, 2007).

6. Komplikasi

Secara garis besar komplikasi DM seperti yang terlihat pada bagan berikut:

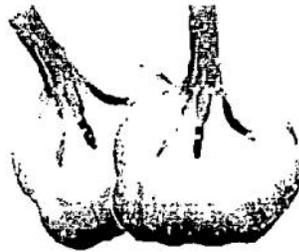


Gambar 2. Bagan Komplikasi DM (PERKENI, 2002)

C. BAWANG PUTIH (*Allium Sativum* L)

1. Klasifikasi tanaman

Kingdom	: Plantae
Divisio	: Spermatophyta
Sub divisio	: Angiospermae
Class	: Dicotyledonae
Ordo	: Liliales
Family	: Liliaceae
Genus	: <i>Allium</i>
Species	: <i>Allium sativum</i> Linn.



Gambar 1. Bawang Putih (*Allium Sativum* L)

2. Deskripsi tanaman

Bawang putih diduga berasal dari Asia Tengah dan termasuk ke dalam family Liliaceae. Sesuai dengan namanya baik kulit maupun daging umbi berwarna putih atau putih pink. Berbeda dengan tanaman bawang merah, bawang putih tidak membentuk rumpun, akan tetapi berbentuk rumput dan mempunyai siung. Tinggi herba semusim ini sekitar 50-60 cm. Batangnya merupakan batang semu, beralur dan berwarna hijau. Siungnya terbentuk dibagian bawah batang, yang sebenarnya siung ini merupakan bagian pangkal batang yang telah berubah bentuk

dan fungsinya. Beberapa siung bergabung dalam balutan kuat menjadi sebuah umbi yang besar dan berwarna putih. Bunganya pun berwarna putih. Tanaman bawang putih berakar serabut. Daunnya pipih memanjang (Dalimartha, 2005).

3. Kandungan kimia

Tanaman bawang putih paling banyak mengandung vitamin C, mineral, fosfor, kalsium, kalium, besi dan vitamin B. Umbi bawang putih mengandung zat aktif awcin, awn, enzim alinase, germanium, sativine, sinistrine, selenium, scordinin, nicotinic acid (Dalimartha, 2005).

Bawang putih memiliki beberapa properti kimiawi seperti sulfur (tertinggi pada genus *Allium*), germanium, selenium, asam-asam amino (allin dan allicin). Administrasi bawang putih menunjukkan aktivitas antioksidan, anti-aterogenik, anti-thrombotik, anti-hipertensi, dan anti microbial.

Kandungan allicin dalam bawang putih ditengarai dapat meningkatkan kinerja enzim katalase dan peroksidase glutasi, keduanya berperan sebagai antioksidan. Selain itu allicin sendiri menawarkan perlindungan bagi kerusakan oksidatif yang dapat ditimbulkan oleh nikotin.

4. Efek farmakologis

Kandungan minyak atsiri bersifat antibakteri juga antiseptik. Sedangkan adanya allicin dan aliin berkaitan dengan daya antikolesterol. Yang membuatnya bias mencegah penyakit jantung koroner dan tekanan darah tinggi. Glikosida aliin yang oleh allisin dapat terurai menjadi minyak atsiri dan fruktosa. Bahan ini digunakan untuk pembuatan sirop yang bekerja sebagai diaforetikum, diuretikum, dan ekspektorans.

D. SIRIH (*Piper betle* L)

1. Klasifikasi tanaman

Kingdom	: Plantae
Divisio	: Spermathophyta
Sub division	: Angiospermae
Class	: Dicotyledonae
Ordo	: Urticales
Family	: Piperaceae
Genus	: Piper
Species	: <i>Piper betle</i> Linn.



Gambar 2. Sirih (*Piper betle* L)

2. Deskripsi tanaman

Nama *betel* berasal dari bahasa Portugis - *betle*, sebelumnya berasal dari bahasa Malayalam di negeri Malabar yang disebut *vettila*. Dalam bahasa Hindi lebih dikenali *pan* atau *paan* dan dalam bahasa Sanskrit disebut sebagai *tambula*. Dalam bahasa Sinhala Sri Lanka disebut *bulat*. Sedangkan dalam Bahasa Thai

disebut sebagai *plu*. Tanaman ini sudah dikenal sejak tahun 600 SM sebagai antiseptik yang mampu membunuh kuman (Gambar 2) (Dalimartha, 2005).

Sirih merupakan tanaman yang tumbuh merambat dan bersandar pada batang pohon lain, tingginya dapat mencapai 5 – 15 m. Batang sirih berkayu lunak, berbentuk bulat, beruas-ruas, beralur-alur, berwarna hijau keabuabuan. Daun sirih merupakan daun tunggal, tumbuh berseling. Pangkal daun berbentuk jantung atau agak bundar asimetris, ujung daun runcing, tepi dan permukaan daun rata, pertulangan menyirip. Warna daun bervariasi, dari kuning, hijau sampai hijau tua. Daun sirih berbau aromatis. Bunga tersusun dalam bentuk bulir, merunduk, panjang 5 – 15 cm, sendirid sendiri di ujung cabang dan di ketiak daun. Buahnya adalah buah buni, bulat, berdaging, berwarna kuning hijau, menyambung menjadi bulat panjang. Biji berbentuk bulat. Tanaman sirih dibedakan atas beberapa jenis berdasarkan bentuk daun, aroma dan rasa. Jenis-jenis tersebut adalah sirih jawa (berdaun hijau tua dan rasanya kurang tajam), sirih banda (berdaun besar, berwarna hijau tua dengan warna kuning di beberapa bagian, dan rasa dan bau lebih kuat), sirih cengke (daun kecil, lebih kuning dan rasanya seperti cengkeh), sirih hitam (rasanya sangat kuat dan digunakan sebagai campuran berbagai obat), dan sirih kuning. Jenis sirih yang dikunyah dengan pinang biasanya berwarna hijau muda dan rasanya kurang pedas (Dalimartha, 2005).

3. Kandungan kimia

Kandungan kimia sirih yaitu minyak atsiri (eugenol, methyl eugenol, karvakrol, kavikol, alil katekol, kavibetol, sineol, estragol), karoten, tiamin, riboflavin, asam nikotinat, vitamin C, tanin, gula, pati, dan asam amino.

Beberapa senyawa aktif yang terkandung dalam daun sirih, antara lain alkaloid, flavonoid, polevenolad, tannin, dan minyak asiri. Senyawa flavonoid dan polevenolad selain bersifat antioksidatif juga memiliki properti antidiabetik. Diduga senyawa-senyawa itu berkerja dengan meningkatkan produksi insulin oleh sel-sel beta. Sedangkan alkaloid memiliki karakteristik antineoplasmik.

Namun, disamping pelbagai khasiat yang dipercaya dimiliki oleh daun sirih, baru-baru ini dilaporkan adanya korelasi positif antara kebiasaan mengunyah daun sirih dengan risiko karsinoma sel skuamus pada mulut dan esophagus.

4. Efek Farmakologis

Khasiat : astringen, ekspektoran, sialagoga, hemostatik, dan antiseptik.

Kegunaan : batuk, bau badan, demam, difteri, disentri, keputihan, sariawan, sakit gigi, sakit tenggorokan, wasir, borok (obat luar), gatal (obat luar), mengurangi asi (obat luar), mimisan (obat luar), napas atau mulut bau (obat kumur), reumatik (obat luar), radang mulut, sakit mata, eksim, menghilangkan jerawat, pendarahan gusi, bronkhitis, batuk dan asma, luka, sakit jantung, sifilis, alergi/biduren, dan diare.

Zat antiseptik di dalam sirih dapat digunakan sebagai obat kumur dan menjaga kesehatan alat kelamin wanita. Sirih juga umum digunakan untuk mengatasi bau badan dan mulut, sariawan, mimisan, gatal-gatal, dan koreng, serta mengobati keputihan pada wanita. Daun sirih juga dapat memperbanyak keluarnya air susu ibu (ASI) untuk ibu yang baru melahirkan dengan banyak meminum air rebusan daun sirih.

E. ALLOXAN

Induksi DM menggunakan bahan kimia yang selektif merusak sel beta pankreas, merupakan cara yang paling mudah dan sering digunakan. Bahan kimia yang umum digunakan adalah alloxan dan streptozosin (Rini Kesenja, 2005).

Alloxan merupakan suatu produk asam urat teroksidasi yang jika diberikan pada hewan percobaan yang cenderung merusak sel pulau pankreas, dan menimbulkan diabetes alloxan (Dorlan 2002). Alloxan (2,4,5,6-tetraoxypyrimidina ; 5,6-dioxyuracyl) merupakan zat kimia yang tidak stabil, hidrofilik, dan dapat bereaksi dengan thiol tertentu yang ditemukan oleh Brugnatelli pada tahun 1818. Zat ini memiliki tingkat selektifitas 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 terjadinya nekrosis spesifik pada Pulau Langhans (Nazmiansyah, 2007).

Dosis alloxan yang diberikan tergantung pada jenis, nutrisi, dan rute pemberiannya. Injeksi alloxan menyebabkan hiperglikemia 1-4 jam setelah pemberian yang diikuti hipoglikemia antara 6-12 jam dan akhirnya hiperglikemia permanen pada 12-24 jam. Pengaruh alloxan tergantung pada kadar ion dalam darah (semakin tinggi thiol, semakin rendah efek alloxan), faktor genetik, tempat dan cara pemberian, lama pemberian, serta umur hewan percobaan.

F. GLIBENKLAMID

Derivat klormektoksi ini adalah obat pertama dari antidiabetika oral generasi ke-2 dengan khasiat hipoglikemiknya yang kira-kira 100x lebih kuat daripada tolbutamida. Sering kali ampuh di mana obat-obat lain tidak efektif. Pola kerjanya berlainan dengan sulfonilurea, yaitu dengan single dose pagi harimampu menstimulasi sekresi insulin pada setiap pemasukan glukosa (selama makan). Dengan demikian selama 24 jam tercapai regulasi gula darah optimal yang mirip pola makan (Tjay & Rahardja, 2002).

Secara umum, keterangan obat glibenklamid dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 2. Keterangan Glibenklamid

Mekanisme aksi	Glibenklamida adalah hipoglikemik oral derivat sulfonil urea yang berpengaruh pada pankreas dan ekstra-pankreas, dan bekerja aktif menurunkan kadar gula darah. Glibenklamida bekerja dengan merangsang sekresi insulin dari sel- β pankreas. Oleh karena itu glibenklamida hanya bermanfaat pada penderita diabetes dewasa yang pankreasnya masih mampu memproduksi insulin. Obat ini menurunkan glukoneogenesis hepar dan glikoogenolisis.
	Selain itu juga meningkatkan pengambilan glukosa di hepar dan penggunaan pada otot rangka. Pada penggunaan per oral glibenklamida diabsorpsi sebagian secara cepat dan tersebar ke seluruh cairan ekstrasel, sebagian besar terikat dengan protein plasma. Pemberian glibenklamida dosis tunggal akan menurunkan kadar gula darah dalam 3 jam dan kadar ini dapat bertahan selama 15 jam. Glibenklamida diekskresikan bersama feses dan sebagai metabolit bersama urin.

Indikasi	Pengobatan DM tipe 2
Dosis	Dewasa : dosis awal, 2.5-5 mg sehari, dinaikkan secara bertahap 2.5 mg sehari setiap 7 hari, sampai dengan 15 mg sehari (kontrol metabolit optimal tercapai). Dosis maksimal : 20 mg sehari; dosis >10 mg dapat diberikan dengan dosis yang terbagi.
Kategori kehamilan (US FDA)	Kategori C : Studi pada hewan menunjukkan adanya efek samping pada fetus (teratogenik atau embriosisidal atau yang lainnya) dan tidak ada studi terkontrol pada wanita dan hewan. Obat dapat diberikan hanya jika terdapat manfaat yang potensial terhadap resiko potensial pada fetus.
Kontraindikasi	Hiperglikemia berat atau hiperglikemia yang mengancam hidup, penyakit hati berat atau gagal ginjal, diabetes tipe I, diabetes ketoasidosis dengan atau tanpa koma, pasien dengan infeksi berat atau trauma. Kehamilan dan menyusui.
Perhatian	Overdosis; orang tua; kurang gizi; gangguan ginjal dan hepar derajat ringan sampai sedang. Gangguan kesadaran. Hindari alkohol. Monitor dengan hati-hati konsentrasi gula darah. Adrenocortical insufficiency. Perubahan pola makan dan latihan yang lama mungkin dapat menimbulkan hipoglikemia. Peningkatan resiko hipoglikemia karena waktu paruh yang lama.

Efek samping yang berpotensi mengancam kehidupan	Hipoglikemia berkepanjangan pada orang tua atau pasien yang lemah dengan penyakit hepar maupun ginjal.
Efek samping	Hipoglikemia; cholestatic jaundice; agranulosis; anemia aplastik; anemia hemolitik. Blood dyscrasias (reversibel), disfungsi liver, hypoglycaemia, gangguan saluran cerna, reaksi alergi pada kulit.

Interaksi obat	Adrenalin, aminoglutethimide, klorpromazin, kortikosteroid, diazoxide, OC, dan diuretik thiazide mengurangi efek hipoglikemik dari glibenclamide. ACE-inhibitor, alkohol, beberapa analgesik, antijamur azole, coumarin, MAOIs, octreotide, tetrasikline, dan antidepresan trisiklik meningkatkan efek hipoglikemik dari glibenclamide. β -blockers menutupi gejala awal dari hipoglikemia.
----------------	---

H. KERANGKA KONSEP

1. DM merupakan penyakit dengan prevalensi yang tinggi di Indonesia
2. DM dengan berbagai gejalanya memiliki efek sekunder berupa peningkatan kadar LDL
3. Daun sirih dan bawang putih memiliki sifat antidiabetik
4. Gabungan keduanya diharapkan mampu memperbaiki (menurunkan) kadar LDL pada penderita DM

J. HIPOTESA

Campuran bawang putih (*Allium Sativum* L) dan sirih (*Piper Betle* L) dapat menurunkan kadar LDL pada Diabetes Melitus tipe II.