

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kolesterol

1. Definisi

Kolesterol adalah sejenis lipid yang merupakan molekul lemak, suatu substansi seperti lilin yang berwarna putih (*waxy alcohol*) ditemukan dalam membran sel dan ditransportasikan dalam plasma darah. Kolesterol merupakan jenis khusus lipid yang disebut steroid. Steroid yaitu lipid yang memiliki struktur kimia khusus. Struktur ini terdiri atas 4 cincin atom karbon. Steroid lain termasuk hormon steroid seperti kortisol, estrogen, dan testosteron. Keseluruhan hormon steroid terbuat dari perubahan struktur dasar kimia kolesterol yang disebut sintesis. Kolesterol merupakan suatu komponen selaput sel (*cell membranes*) yang diperlukan untuk menstabilkan permeabilitas (daya serap) dan fluiditas membran (Pearson *et al.*, 2003).

Istilah kolesterol berasal dari bahasa Yunani yaitu *chole-*(empedu) dan *stereo* (padat), dan bahan kimia akhiran *-ol* merujuk pada alkohol. Kolesterol pertama kali dikenali dalam format padat di dalam batu empedu oleh François Poulletier de la Salle pada tahun 1769. Pada tahun 1815 ahli kimia Eugène Chevreul menamakannya *cholesterine* (Olson, 1998).

2. Fungsi Kolesterol

Fungsi kolesterol diperlukan untuk membangun dan memelihara selaput sel, mengatur fluiditas selaput sel (membran sel) pada interval temperatur yang lebih luas. Kolesterol memainkan peranan penting dalam

membentuk ester dengan asam lemak. Sekitar 70 persen kolesterol dalam lipoprotein plasma berada dalam bentuk kolesterol ester (Guyton & Hall, 1997).

Ada dua jenis kolesterol yaitu kolesterol endogen dan kolesterol eksogen. Kolesterol eksogen adalah kolesterol yang diabsorpsi dari saluran pencernaan. Sedangkan kolesterol endogen adalah kolesterol yang disintesis dalam tubuh manusia. Pada dasarnya semua kolesterol endogen yang beredar dalam lipoprotein plasma disintesis di hepar, walaupun semua sel di dalam tubuh juga dapat membentuk kolesterol dalam jumlah yang kecil (Guyton & Hall, 1997).

Tahapan sintesis kolesterol sendiri dapat dibagi menjadi lima tahap. Tahap pertama, asetil-KoA membentuk HMG-KoA yang pada akhirnya akan membentuk mevalonat. Tahap kedua, mevalonat mengalami defosforilasi oleh ATP dan membentuk beberapa senyawa-antara terfosforilasi aktif. Iso-pentenil pirofosfat suatu unit isoprenoid aktif terbentuk melalui pelepasan CO₂. Tahap ketiga, tiga molekul iso-pentenil pirofosfat mengalami kondensasi dan membentuk molekul farnesil pirofosfat. Tahap keempat, terjadi proses perubahan skualena menjadi lanosterol. Pada tahap kelima, yang merupakan tahap terakhir dari serangkaian proses biosintesis kolesterol ini, lanosterol diubah menjadi kolesterol. Konversi lanosterol menjadi kolesterol ini bukanlah reaksi yang sederhana, melibatkan setidaknya 19 reaksi biokimiawi yang dikatalisis oleh pelbagai enzim pada membran

retikulum endoplasma. Kelompok enzim yang terlibat dalam tahap ini dikenal sebagai isomerase (Mayes, 2003).

Regulasi biosintesis kolesterol terjadi di tahap pertama rangkaian reaksi sintesis tersebut, tepatnya dengan mengatur aktivitas enzim HMG-KoA reduktase. Dalam penelitian pada hewan yang dipuasakan, terjadi penurunan aktivitas HMG-KoA reduktase secara signifikan. Hal ini menjelaskan fenomena penurunan sintesis kolesterol dalam keadaan puasa. Dalam jaringan hepar, HMG-KoA reduktase dihambat oleh suatu mekanisme umpan-balik negatif (*negative feed-back mechanism*) oleh mevalonat, yang merupakan produk-antara, dan juga kolesterol, yang dalam hal ini merupakan produk utama. Sintesis kolesterol juga dihambat oleh LDL-kolesterol yang diambil melalui reseptor LDL. Selain itu juga dijumpai variasi diurnal pada aktivitas enzim HMG-KoA reduktase yang pada akhirnya menimbulkan variasi pada biosintesis kolesterol. Lebih lanjut, pemberian hormon insulin dan tiroid ternyata meningkatkan aktivitas HMG-KoA reduktase, sementara hormon glukagon dan glukokortikoid justru menurunkan aktivitas enzim tersebut (Mayes, 2003).

Peningkatan kadar kolesterol dari diet yang diserap setiap harinya hanya sedikit saja meningkatkan kadar kolesterol total dalam plasma. Hal ini disebabkan peningkatan kadar kolesterol dari asupan kolesterol eksogen yang dicerna akan menghambat aktivitas enzim 3-hidroksi-3-metil glutaryl reduktase. Suatu enzim yang penting dalam sintesis kolesterol endogen. Mekanisme penghambatan ini menyediakan suatu sistem regulasi umpan-

balik negatif intrinsik untuk mencegah peningkatan kolesterol plasma yang berlebihan. Maka dari itu, perubahan asupan kolesterol dalam diet biasanya hanya menimbulkan fluktuasi tidak lebih dari 15 % pada kadar kolesterol total dalam plasma, walau memang respon tiap individu bisa berbeda dengan nyata (Guyton & Hall, 1997).

Namun, diet lemak jenuh (*saturated fat*) yang tinggi akan menimbulkan elevasi kadar kolesterol darah yang signifikan mencapai 15-25 %. Diet tinggi lemak jenuh akan mengakibatkan peningkatan penimbunan lemak dalam jaringan hepar. Hal ini kemudian akan menimbulkan peningkatan kadar asetil-KoA dalam sel hepar yang pada akhirnya akan meningkatkan proses biosintesis kolesterol.

Dalam perspektif endokrinologi, profil hormon insulin dan tiroid berpengaruh secara nyata pada konsentrasi kolesterol dalam darah. Kekurangan hormon insulin atau hormon tiroid menimbulkan peningkatan kadar kolesterol dalam darah, sedangkan kelebihan hormon tiroid akan menimbulkan penurunan konsentrasi kolesterol dalam darah (Guyton & Hall, 1997).

4. Metabolisme Kolesterol

Metabolisme kolesterol dalam bentuk kolesterol ester merupakan perpaduan kolesterol bebas dengan satu molekul asam lemak. Kolesterol ester tersebut kemudian dihidrolisis oleh enzim lipase pankreas, yaitu enzim kolesterol ester hidrolase, menjadi kolesterol bebas. Miselus garam empedu mempunyai peranan yang sangat penting dalam absorpsi kolesterol. Pada

dasarnya tidak ada satu pun kolesterol yang dapat diabsorpsi tanpa adanya misèlus garam empedu (Guyton & Hall, 1997).

Kolesterol bebas hasil hidrolisis kolesterol ester itu selanjutnya akan bercampur dengan kolesterol bebas yang didapatkan dari diet beserta kolesterol empedu sebelum diserap dari dalam usus. Senyawa ini kemudian bercampur dengan kolesterol yang disintesis usus untuk kemudian disatukan dan membentuk kilomikron (Mayes, 2003).

5. Lipoprotein

Lipoprotein merupakan senyawa biokimiawi yang mengandung baik protein dan lipid. Lipid dan derivat-derivatnya terikat pada protein baik secara kovalen maupun non-kovalen. Banyak enzim, transporter, protein struktural, antigen, adhesin, dan senyawa toksin yang merupakan lipoprotein.

Lipoprotein mempunyai peranan penting pada transport lemak dalam darah. Pada umumnya lemak tidak larut dalam air (hidrofob), sehingga tentunya juga tidak dapat larut dalam plasma darah. Agar lemak dapat diangkut dalam sirkulasi darah, maka lemak itu harus dibuat larut dalam air (hidrofil) dengan cara mengikatkannya pada protein yang merupakan senyawa hidrofil. Struktur lipid yang terikat protein inilah yang disebut sebagai lipoprotein (Guyton & Hall 1997).

Berikut adalah Klasifikasi lipoprotein berdasarkan urutan dari yang terbesar dan kurang padat (fraksi lipid lebih besar dari fraksi protein) hingga yang terkecil dan lebih padat (fraksi protein lebih besar dari fraksi lipid) meliputi :

a. Kilomikron

Kilomikron merupakan partikel lipoprotein berukuran besar (dengan diameter 75-1200 nm) yang dibentuk oleh sel-sel absorbtif usus kecil. Kilomikron mengangkut lipid-lipid eksogen menuju jaringan hepar, jaringan adiposa, jantung, serta jaringan otot rangka. Pada jaringan-jaringan itu komponen trigliserid dipisahkan dari kilomikron oleh aktivitas enzim lipoprotein lipase. Kilomikron yang telah terpisah dari komponen trigliseridnya tersebut dikenal sebagai kilomikron remnant yang nantinya akan di-uptake oleh jaringan hati.

b. Very Low Density Lipoprotein (VLDL)

VLDL adalah lipoprotein yang dibentuk di jaringan hati dari kolesterol dan apolipoprotein. VLDL mengandung ApoB-100 dan sejumlah ApoC. Dalam aliran darah VLDL kemudian akan diubah menjadi Low Density Lipoprotein (LDL). Partikel VLDL memiliki diameter 30-80 nm. VLDL berfungsi untuk mengangkut lipid-lipid endogen sementara kilomikron berfungsi mengangkut lipid-lipid eksogen.

c. Intermediate Density Lipoprotein (IDL)

IDL adalah partikel lipoprotein yang terbentuk dari degradasi Low Density Lipoprotein (LDL). Setiap molekul IDL terdiri dari protein yang menyelubungi berbagai bentuk asam lemak, terutama triasilgliserol dan kolesterol ester. IDL pada umumnya memiliki diameter 25-35 nm. Dari

plasma, IDL ditangkap oleh jaringan hati melalui mekanisme endositosis. Di sini IDL mengalami degradasi lebih lanjut dan menjadi partikel LDL.

d. Low Density Lipoprotein (LDL)

LDL adalah lipoprotein yang berperan dalam transpor kolesterol dan trigliserida dari hati menuju jaringan perifer maupun sebagai regulator sintesis kolesterol pada tempat-tempat tersebut. LDL memiliki inti yang sangat hidrofob, terdiri dari linoleat dan sekitar 1500 molekul kolesterol ester. Setiap partikel LDL memiliki satu molekul apolipoprotein B-100 (sebuah protein dengan 4536 residu asam amino) yang melingkupi intinya yang sangat hidrofob tersebut. Partikel LDL biasanya memiliki diameter 22 nm dan massa 3 juta Dalton. Namun karena jumlah asam lemak yang dikandung partikel LDL selalu berubah, LDL memiliki massa dan ukuran yang beragam.

Kolesterol ester dari inti LDL akan dihidrolisis menjadi kolesterol bebas yang digunakan dalam proses sintesis membran sel. LDL berperan dalam mekanisme transport kolesterol menuju jaringan arteri. LDL bisa jadi tertahan oleh proteoglikan arterial dan mulai membentuk plak-plak. Peningkatan kadar LDL dalam darah memiliki korelasi positif dengan aterosklerosis, serangan jantung, stroke, dan berbagai penyakit kardiovaskular perifer.

e. High Density Lipoprotein (HDL)

HDL adalah lipoprotein dengan diameter 8-11 nm. HDL merupakan lipoprotein yang terpadat dan terkecil karena memiliki

proporsi protein yang terbesar. HDL membawa asam-asam lemak dan kolesterol dari berbagai jaringan tubuh ke hepar. Sekitar 30 persen kolesterol dalam darah diangkut oleh HDL.

HDL mengandung apolipoprotein kelas A. HDL disintesis di hepar sebagai suatu kompleks apolipoprotein dan fosfolipida yang menyerupai partikel lipoprotein sferis pipih yang bebas kolesterol. HDL mampu mengambil kolesterol dari sel-sel yang berinteraksi dengannya, untuk selanjutnya ia angkut. Sebuah enzim plasma yang dikenal sebagai Lesitin-Kolesterol Asil Transferase (LCAT) mengubah kolesterol bebas menjadi kolesterol ester dan menyebabkan pembentukan spesies HDL yang lebih besar (Guyton and Hall, 1997 ; Katzung, 1997).

Ada hipotesis yang mengatakan bahwa HDL mampu memindahkan kolesterol dari ateroma pada arteri dan membawanya kembali ke jaringan hepar untuk kemudian diekskresikan atau digunakan kembali (Mayes, 2003).

6. Transpor Lipid

Ada 2 jalur lipid dalam sirkulasi darah, yaitu :

a. Jalur Eksogen

Trigliserida dan kolesterol yang berasal dari makanan dalam usus dikemas dalam suatu struktur lipoprotein yang besar yaitu kilomikron. Kilomikron selanjutnya akan membawa trigliserida dan kolesterol tersebut ke dalam aliran darah. Kemudian, trigliserida dalam kilomikron tersebut akan diurai oleh enzim lipoprotein lipase menjadi asam lemak

bebas. Kini kilomikron telah menjadi kilomikron remnant. Asam lemak bebas menembus jaringan lemak dan sel otot untuk kembali diubah menjadi trigliserida dan berperan sebagai cadangan energi. Sedangkan kilomikron remnant akan dimetabolisme dalam jaringan hati dan menghasilkan kolesterol bebas.

Sebagian kolestrol di jaringan hati akan dikonversi menjadi asam empedu. Asam empedu ini kemudian akan disekresikan ke dalam usus, dan berfungsi selayaknya detergen untuk membantu proses absorpsi lemak dari makanan.

Sebagian kolesterol yang tidak dikonversi menjadi asam empedu akan didistribusikan ke berbagai jaringan tubuh melalui jalur transport lipid endogen. Hati sendiri dapat mensintesis kolesterol dengan menggunakan enzim HMG-KoA reduktase (Kolesterol dan Asam Lemak Jenuh, 2008).

b. Jalur Endogen

Pembentukan trigliserida di hati akan mengalami peningkatan apabila makanan yang dikonsumsi mengandung karbohidrat dan asam lemak jenuh yang berlebihan.

Hati akan mengkonversi karbohidrat menjadi asam lemak yang kemudian membentuk trigliserida. Trigliserida dibawa melalui aliran darah di dalam VLDL. VLDL kemudian akan dimetabolisme oleh enzim lipoprotein lipase dan membentuk struktur IDL. Melalui serangkaian proses biokimiawi, IDL akan diubah menjadi LDL yang kaya akan

kolesterol. Sekitar 75 % dari kolesterol total dalam plasma normal manusia dibawa oleh partikel LDL. Partikel LDL inilah yang berperan dalam transport kolesterol ke berbagai jaringan dalam tubuh.

Kolesterol yang tidak diperlukan akan dilepaskan kembali ke sirkulasi darah oleh jaringan tubuh. Pertama-tama kolesterol-kolesterol tersebut akan berikatan dengan HDL. Dalam hal ini HDL merupakan subklas lipoprotein yang berperan dalam mengangkut kelebihan kolesterol dari berbagai jaringan tubuh ke hati (Kolesterol dan Asam Lemak Jenuh, 2008).

7. Hiperlipidemia atau Hiperlipoproteinemia

Hiperlipidemia dapat dikelompokkan menjadi 2 kelompok besar, yaitu:

a. Hiperlipidemia Primer

Pada dasarnya disebabkan karena kelainan genetik. Biasanya ditemukan pada saat pemeriksaan laboratorium. Seringkali tidak dijumpai adanya keluhan, kecuali pada kasus-kasus yang cukup berat bisa jadi tampak adanya xantoma (penumpukan deposit lemak subkutan).

b. Hiperlipidemia Sekunder

Pada kelompok ini, peningkatan kadar lipid dalam darah ditimbulkan oleh penyakit tertentu, misalnya: diabetes mellitus, gangguan hormon tiroid, penyakit hepar, dan penyakit renal. Hiperlipidemia sekunder pada umumnya bersifat *reversible* (Gardner *et al*, 2008).

B. Diabetes Mellitus

1. Definisi

Diabetes mellitus merupakan suatu kumpulan gejala yang timbul pada seseorang yang disebabkan oleh karena adanya peningkatan kadar glukosa darah akibat kekurangan insulin baik absolut maupun relatif. Glukosa yang berlebihan itu akan dikeluarkan bersama dengan kemih. Diabetes terjadi jika tubuh tidak menghasilkan insulin yang cukup untuk mempertahankan kadar gula darah yang normal atau jika sel beta tidak memberikan respon yang tepat terhadap insulin (Diabetes Mellitus, 2008).

Berdasarkan definisi *American Diabetes Association* (ADA), diabetes mellitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang disebabkan oleh penurunan sekresi dan kinerja insulin. Keluasan spektrum diabetes mellitus menyebabkan *World Health Organization* (WHO) mengatakan bahwa definisi diabetes tidak dapat diformulasikan dalam satu jawaban yang ringkas dan jelas. Namun, secara umum diabetes mellitus dapat didefinisikan sebagai kumpulan permasalahan anatomis dan kimiawi yang merupakan akibat dari sejumlah faktor di mana didapati defisiensi insulin, baik absolut maupun relatif, maupun gangguan fungsi insulin. Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kegagalan beberapa organ tubuh seperti mata, ginjal, sistem syaraf, dan sistem kardiovaskular (Soegondo, 2004).

2. Klasifikasi Diabetes Mellitus

a. Diabetes Mellitus Tipe I (IDDM/diabetes tergantung insulin)

Diabetes mellitus tipe I disebabkan karena timbul reaksi autoimun yang disebabkan adanya peradangan pada sel β (beta) pankreas. Ini menyebabkan timbulnya antibodi terhadap sel beta yang disebut ICA (*Islet Cell Antibody*). Reaksi antigen sel β (beta) dengan anti bodi (ICA) yang ditimbulkannya, menyebabkan hancurnya sel β (beta) pankreas. Hal ini bisa disebabkan oleh infeksi virus, seperti virus cocksakie, rubella, CMV, herpes dan lain-lain. Sel yang diserang pada insulitis itu hanya sel β (beta), biasanya sel α (alfa) dan δ (delta) tetap utuh (Diabetes Mellitus, 2008).

Reaksi autoimun ini menyebabkan penghancuran sel-sel β (beta) yang pada akhirnya akan menimbulkan insufisiensi atau defisiensi sekresi insulin yang bersifat absolut (Kumar & Cotran *et al*, 2003).

b. Diabetes Melitus Tipe II

Pada diabetes mellitus tipe II jumlah insulin dalam keadaan tinggi atau normal, 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 tersebut jumlah lubang kuncinya yang kurang, hingga 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 akan meningkat. Dengan demikian keadaan ini sama dengan pada diabetes mellitus tipe I. Perbedaannya adalah pada diabetes

mellitus tipe II selain kadar glukosa tinggi, juga kadar insulin tinggi atau normal. Keadaan ini disebut resistensi insulin. Pada DM tipe II jumlah sel β (beta) berkurang sampai 50-60% dari normal dan jumlah sel α (alfa) meningkat. Yang menyolok adalah adanya peningkatan jumlah jaringan amiloid pada sel beta yang disebut amilin (Diabetes Mellitus, 2008).

Pada diabetes mellitus tipe II etiologinya bervariasi, mulai dari yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi sekresi insulin relatif hingga yang dominan gangguan sekresi insulin relatif disertai resistensi insulin. Pada diabetes tipe ini pankreas mampu menghasilkan insulin, terkadang kadarnya lebih tinggi dari normal. Tetapi tubuh mempunyai resistensi terhadap insulin sehingga menimbulkan defisiensi insulin relatif (Waspadji, 2006).

Resistensi insulin pada diabetes mellitus tipe II menimbulkan hiperinsulinemia. Resistensi insulin ini dapat ditimbulkan oleh faktor genetik maupun gaya hidup. Dalam hal ini resistensi tersebut masih dapat dikompensasi. Meski begitu mekanisme kompensasi ini dalam jangka panjang akan menimbulkan kelelahan sel beta sehingga pada akhirnya akan menimbulkan insufisiensi sekresi insulin (Waspadji, 2006).

c. Diabetes Mellitus Gestasional (Kehamilan)

Terdapat pada sekitar 2-5 % kehamilan. Diabetes mellitus gestasional menghilang dengan sendirinya bila masa kehamilannya sudah lewat. Tetapi, dalam beberapa kasus memang justru dijumpai kondisi yang semakin buruk. Sekitar 20-50 % wanita hamil dengan diabetes mellitus gestasional akan

menderita diabetes mellitus tipe II ada kemudian hari (*Definitions, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications*, 1999).

d. Diabetes Mellitus Tipe Lain

Ada beberapa kasus diabetes mellitus yang jarang terjadi, sehingga tidak dapat dimasukkan kepada diabetes mellitus tipe I, tipe II, maupun gestasional. Berbagai upaya untuk mengklasifikasikan kasus-kasus marjinal ini tetap mengundang kontroversi. Adapun etiologi diabetes mellitus tipe yang lain ini begitu beragam, mulai dari defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kinerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, efek substansi kimiawi dan obat-obatan, infeksi, reaksi imunologis, dan pelbagai sindrom genetik yang lain (*Definitions, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications*, 1999).

3. Diagnosa Diabetes Melitus

Diagnosa klinis kasus diabetes mellitus pada umumnya terpikirkan bila dijumpai 3 gejala khas diabetes mellitus berupa Poliuria, Polifagia, dan Polidipsia. Adapun tanda dan gejala yang dikemukakan oleh pasien yaitu penurunan berat badan, perasaan lemah, kesemutan, gatal, pandangan kabur, disfungsi ereksi pada pria, serta proritus vulvae pada wanita (PERKENI, 2002).

Tabel 1. kriteria kadar glukosa darah (PERKENI, 2002).

	Normal	Belum dipastikan DM	Diabetes
Gula darah puasa	< 100 mg/dl	≥100 -126 mg/dl	≥ 126 mg/dl
Gula darah 2 jam setelah makan	< 140 mg/dl	≥140- 200 mg/dl	≥ 200 mg/dl

4. Pengobatan Diabetes

Tujuan utama dari pengobatan diabetes adalah untuk mempertahankan kadar gula darah dalam batas 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 semakin berkurang.

Untuk itu diperlukan pemantauan kadar gula darah secara teratur baik dilakukan secara mandiri dengan alat tes kadar gula darah sendiri di rumah atau dilakukan di laboratorium terdekat (Diabetes Mellitus, 2008).

Pengobatan diabetes meliputi pengendalian berat badan, olah raga dan diet. Seseorang yang obesitas yang menderita diabetes tipe II tidak akan memerlukan pengobatan jika mereka menurunkan berat badannya dan memerlukan olah raga teratur. Karena itu biasanya diberikan terapi sulih insulin atau obat hipoglikemik per-oral (Yunir&Soebardi, 2006).

5. Komplikasi Diabetes

Penderita diabetes dapat menyebabkan komplikasi jangka panjang jika diabetesnya tidak dikelola dengan baik. Komplikasi yang sering terjadi yaitu serangan jantung dan kerusakan pembuluh darah besar seperti otak dan pembuluh darah kaki (*makroangiopati*). Sedangkan pada pembuluh darah kecil (mikro) dapat melukai mata, ginjal, saraf dan kulit serta memperlambat penyembuhan luka (*mikroangiopati*). Kerusakan pada pembuluh darah mata dapat menyebabkan gangguan kebutaan akibat kerusakan pada retina mata (*retinopati diabetikum*) dan kelainan fungsi ginjal yang dapat menyebabkan gagal ginjal (Waspadji, 2006).

Tabel 2. Komplikasi Diabetes Mellitus (Waspadji, 2006).

Organ/Jaringan yang Terkena	Patofisiologi	Komplikasi
Pembuluh darah	Plak aterosklerotik yang terbentuk dan menyumbat arteri yang berukuran besar dan sedang di jantung, otak, tungkai maupun penis. Dinding pembuluh darah yang berukuran kecil mengalami kerusakan sehingga pembuluh tidak dapat mentransfer oksigen secara normal dan mengalami kebocoran	Sirkulasi darah yang buruk menyebabkan penyembuhan luka yang buruk dan dapat menyebabkan beberapa penyakit seperti: jantung, stroke, gangrene kaki dan tangan, impotent maupun infeksi
Ginjal	<ul style="list-style-type: none"> • Penebalan pembuluh darah ginjal • Protein yang bocor ke dalam air kemih • Darah yang tidak disaring secara normal 	Fungsi ginjal memburuk, yang mengakibatkan gagal ginjal
Saraf dan Sistem saraf otonom	Kerusakan pada saraf, karena glukosa darah tidak dimetabolisir sempurna yang mengendalikan tekanan dan aliran darah, maupun saluran pencernaan	<ul style="list-style-type: none"> • Kelemahan tungkai yang terjadi secara tiba-tiba atau secara perlahan • Tekanan darah yang tidak stabil • Berkurangnya sensasi rasa, kesemutan, nyeri di tangan dan kaki • Kesulitan menelan dan perubahan fungsi pada pencernaan yang disertai dengan serangan diare
Kulit	Berkurangnya aliran darah ke kulit dan hilangnya rasa yang menyebabkan cedera yang berulang	<ul style="list-style-type: none"> • Luka, infeksi dalam (<i>ulkus diabetikum</i>) • Penyembuhan luka yang buruk
Jaringan ikat	Glukosa tidak dimetabolisir secara sempurna sehingga jaringan menebal atau berkontraksi	Sindroma terowongan karpal (<i>Kontraktur Dupuytren</i>)
Mata	Terjadi kerusakan pada pembuluh darah kecil retina	Gangguan penglihatan yang menyebabkan kebutaan

Berkurangnya aliran darah ke kulit juga dapat menyebabkan *ulkus* (borok) dan semua penyembuhan luka berjalan lambat. Ulkus di kaki bisa sangat dalam dan mengalami infeksi serta masa penyembuhannya lama sehingga sebagian tungkai harus diamputasi (*Complication of diabetes*, 2008).

C. Hubungan Diabetes dan kadar Kolesterol Total

Pada diabetes mellitus, baik tipe I maupun II, terjadi defisiensi insulin. Pada diabetes mellitus tipe I defisiensi ini terjadi kerusakan sel-sel β (beta) karena reaksi autoimun. Sedangkan pada diabetes mellitus II, penurunan sekresi insulin terjadi secara relatif akibat ketidakmampuan sel β (beta) dalam mengkompensasi resistensi insulin. Defisiensi insulin ini pada akhirnya dapat menimbulkan peningkatan kadar kolesterol dalam total darah.

Hormon insulin adalah salah satu hormon efektor yang berperan menghambat aktivitas enzim HMG-KoA pada alur biosintesis kolesterol. Jika kadar insulin rendah, maka hambatan itu pun tentunya berkurang, sehingga berpotensi terjadi peningkatan sintesis kolesterol yang menimbulkan hiperkolesterolemia (Mayes, 2003).

Maka dari itu, dislipidemia adalah suatu komplikasi yang kerap menyertai keadaan resistensi insulin dan sindroma metabolik pada diabetes mellitus tipe II. Pada kasus diabetes mellitus tipe II, dislipidemia terjadi akibat adanya gangguan metabolisme lipoprotein meliputi (Shahab, 2006) :

1. Peningkatan kadar VLDL dan trigliserida
2. Penurunan kadar HDL-Kolesterol
3. Terbentuknya *small dense* LDL-Kolesterol yang bersifat aterogenik.

Sel-sel endotel arteri sangat peka pada stress oksidatif. Keadaan hiperglikemia pada kasus diabetes mellitus akan meningkatkan kecenderungan terjadinya suatu stress oksidatif dan peningkatan lipoprotein teroksidasi terutama *small dense* LDL yang aterogenik tersebut (Shahab, 2006). Berbagai studi menunjukkan bahwa *lipid triad* berperan sebagai faktor risiko Penyakit Jantung Koroner pada kasus diabetes mellitus tipe II. Keadaan dislipidemia ini selanjutnya akan memicu akumulasi jaringan adiposa di berbagai kompartemen tubuh. Jaringan adiposa abdominal, terutama lemak visceral diduga mempunyai dampak langsung pada timbulnya aterosklerosis (Soegondo, 2004).

D. Alloxan

Alloxan (2,4,5,6-tetraoxypyrimidina ; 5,6-dioxyuracyl) merupakan asam urat teroksidasi yang dapat merusak sel pankreas dan menimbulkan diabetes alloxan (Dorland, 2002). Mempunyai mekanisme kerja dengan cara membentuk siklus redoks dengan susunan radikal superoksida. Radikal ini kemudian mengalami dismutasi menjadi hydrogen peroksida. Kemudian, terbentuklah radikal hidroksil yang sangat reaktif melalui reaksi fenton. Pada reaksi ini, disertai dengan peningkatan konsentrasi kalsium sitosolik yang dapat merusak sel β (beta) pankreas. Akumulasi alloxan dalam tubuh akan menyebabkan penyakit jantung, arthritis, kanker payudara dan kolon, maupun *multiple* sklerosis (Szkudelski, 2001).

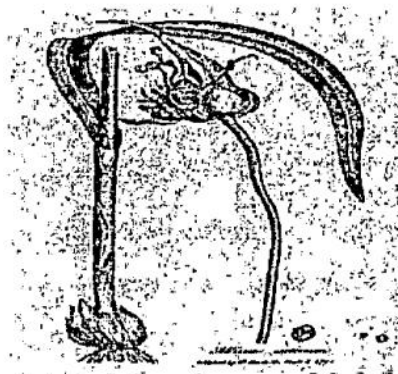
Alloxan mengandung zat kimia yang tidak stabil, hidrofilik, dan dapat bereaksi dengan thiol tertentu yang ditemukan oleh Brugnatelli pada tahun 1818. Zat ini memiliki tingkat selektifitas yang sangat tinggi sehingga penting dalam

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 langerhans.

E. Glibenklamid

Glibenklamid adalah turunan sulfonil urea yang merupakan derivat-klorometoksi dari obat antidiabetika oral generasi ke-2 dengan khasiat hipoglikemisnya kira-kira 100x lebih kuat dari tobutamida. Mempunyai pola kerja dengan *single dose* pada pagi hari yang mampu menstimulasi sekresi insulin setiap pemasukan glukosa (selama makan). Obat ini mempunyai resiko 'hipo' yang jauh lebih besar dan lebih sering terjadi. Resorbsinya dari usus praktis lengkap, persentase pengikatan pada proteinnya mencapai 99%, waktu paruhnya 10 jam, dan dapat bertahan selama 24 jam sehingga tercapai regulasi darah seperti pola normal. Dalam hati zat ini dirombak menjadi metabolik yang kurang aktif dan disekresikan melalui kemih dan tinja. Pemberian glibenclamid biasanya dengan dosis permulaan 1 kali sehari 2,5-5 mg, bila perlu dinaikkan setiap minggu sampai maksimum 2 kali sehari 10 mg (Tan hoen Tjay, 2002).

F. Bawang Putih (*Allium sativum* L.)



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

Kingdom : Plantae
Divisi : Magnoliophyta
Kelas : Liliopsida
Ordo : Asparagales
Famili : Alliaceae
Subfamili : Allioideae
Suku : Allieae
Genus : *Allium*
Spesies : *Allium sativum L.*

Bawang putih (*allium sativum L.*) telah digunakan selama berabad-abad dalam pengobatan herbal. Bawang putih (*Allium sativum L.*) secara tradisional digunakan untuk mengatasi berbagai keluhan seperti masalah pernafasan, gangguan pencernaan dan rasa letih (*Garlic*, 2008).

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

Kandungan allicin dalam bawang putih (*Allium sativum L.*) diketahui dapat meningkatkan kinerja enzim katalase dan peroksidase glutasi keduanya berperan sebagai antioksidan. Selain itu allicin sendiri menawarkan perlindungan bagi kerusakan oksidatif yang dapa ditimbulkan oleh nikotin (*Gardner*, 2007).

Sementara itu, kandungan disulfida organik dalam bawang putih (*Allium sativum* L.) ternyata mampu menghambat aktivitas enzim HMG-KoA reduktase dalam alur biosintesis kolesterol. Sehingga bawang putih diketahui juga mampu menurunkan kadar kolesterol dalam darah (Garlic, 2008).

G. Sirih (*Piper betle* L.)



Gambar 2. Sirih (*Piper betle* L.)

Kingdom : Plantae

Divisio : Magnoliophyta

Kelas : Magnoliopsida

Ordo : Piperales

Famili : Piperaceae

Genus : Piper

Spesies : *Piper betle* L.

Sirih (*Piper betle* L.) adalah rempah-rempah yang dipercaya sejak lama memiliki manfaat medis. Tanaman sirih (*Piper betle* L.) dapat dijumpai di Asia Selatan (India dan Srilanka) serta Asia Tenggara (Indonesia, Malaysia, dan Vietnam).

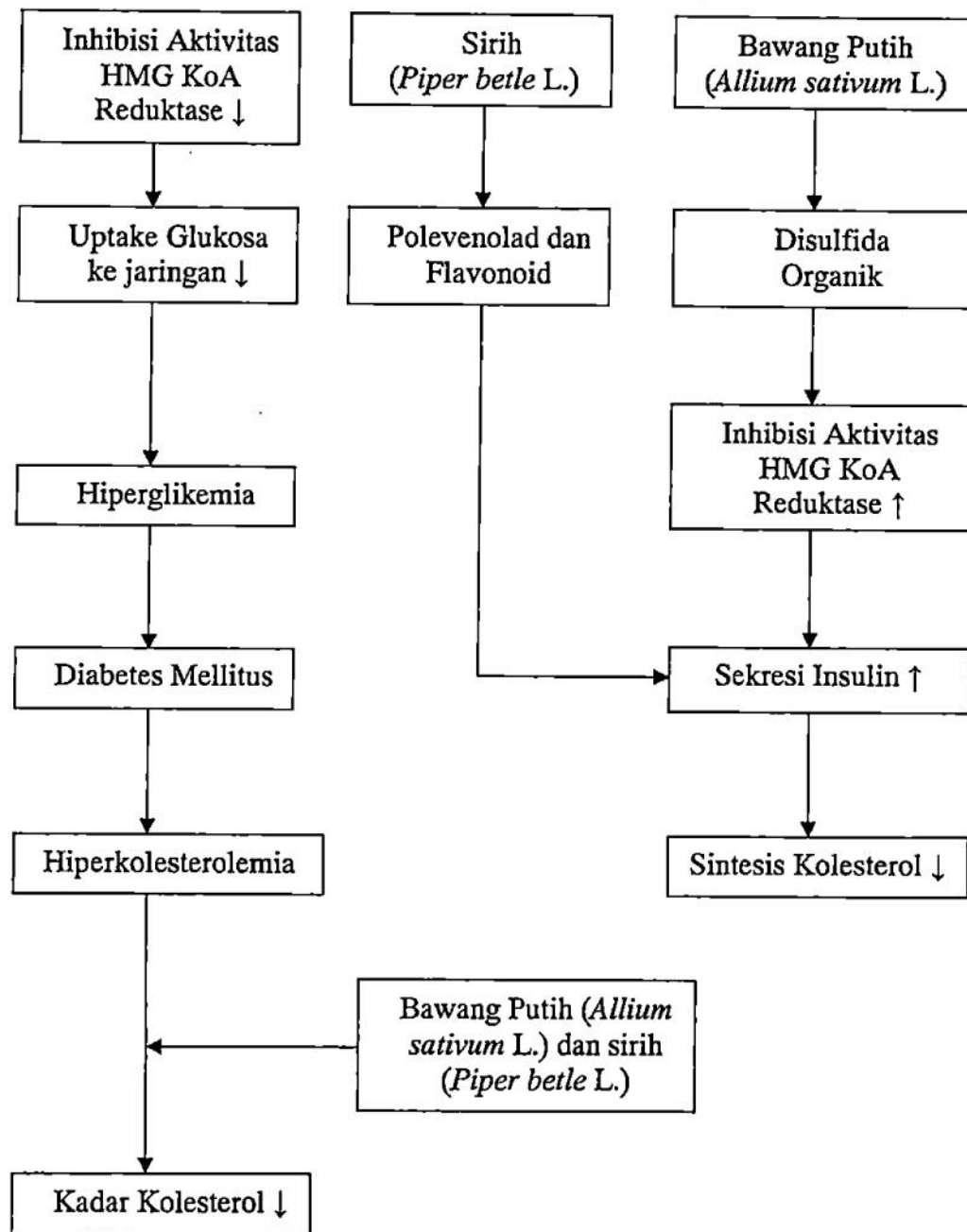
Penggunaan sirih (*Piper betle* L.) dalam pengobatan, dapat kita jumpai pada berbagai macam budaya. Sirih (*Piper betle* L.) secara luas telah digunakan sebagai stimulant, antiseptik, bahkan penyegar mulut. Di Malaysia, sirih (*Piper betle* L.) digunakan untuk mengobati sakit kepala dan arthritis. Di Filipina, Cina, dan Thailand, sirih (*Piper betle* L.) digunakan untuk mengobati sakit gigi. Di Indonesia, selain digunakan sebagai pengobatan dalam kasus epitaxis (mimisan), sirih (*Piper betle* L.) juga digunakan sebagai antibiotik. Dan masih banyak contoh penggunaan sirih (*Piper betle* L.) dalam khasanah etnoterapi.

Penelitian yang dilakukan terhadap sirih (*Piper Betle* L.) memang belum sebanyak penelitian terhadap bawang putih (*Allium Sativum* L.). Tetapi, beberapa penelitian telah mengidentifikasi beberapa senyawa aktif yang terkandung dalam sirih (*Piper Betle* L.), antara lain alkaloid, flavonoid, polevenolad, tannin, dan minyak asitiri. Senyawa flavonoid dan polevenolad selain bersifat antioksidatif juga memiliki sifat antidiabetik. Senyawa-senyawa itu bekerja dengan meningkatkan produksi insulin oleh sel-sel beta. Sedangkan alkaloid memiliki karakteristik antineoplastmik (Betel, 2006).

H. Kerangka Konsep Penelitian

1. Pada kasus diabetes mellitus terjadi penurunan sekresi insulin. Karena hormon insulin berperan sebagai efektor yang menghambat aktivitas hormon HMG-KoA Reduktase, maka penurunan kadar insulin menyebabkan penurunan hambatan aktivitas tersebut. Pada akhirnya penurunan hambatan itu akan menyebabkan peningkatan sintesis kolesterol yang berujung pada hiperkolesterolemia.

2. Senyawa-senyawa disulfida organik pada bawang putih (*Allium sativum* L.) dapat menghambat aktivitas enzim HMG-KoA reduktase.
3. Polevenolad dan flavonoid pada sirih (*Piper betle* L.) dapat meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas.



Gambar 3. Kerangka Konsep Penelitian

A. Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah campuran bawang putih (*Allium sativum* L.) dan sirih (*Piper betle* L.) dapat secara efektif menurunkan kadar kolesterol total pada penderita diabetes mellitus tipe II.