

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Diabetes Mellitus Tipe 2

a. Definisi

Diabetes mellitus tipe 2 (DM-2) atau *Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM) merupakan salah satu tipe DM dimana terjadi defisiensi insulin relatif atau resistensi insulin yang menyebabkan peningkatan glukosa darah. DM-2 ini membentuk 90-95% dari semua kasus diabetes (*American Diabetes Association, 2012*). Kebanyakan pasien yang menderita DM tipe ini mengalami obesitas (*American Diabetes Association, 2004*).

b. Etiologi

DM-2 mempunyai pola familial yang kuat. Jika orangtua menderita DM-2, rasio diabetes dan nondiabetes pada anak adalah 1:1, dan sekitar 90% pasti membawa (*carrier*) DM-2 (Price, S. 2006). DM-2 ini biasanya terjadi pada usia paruh baya (>40 tahun) dengan puncak onset pada usia 60 tahun. Sekitar 80% pasien DM-2 mengalami obesitas (Gustaviani, 2006).

Patofisiologi pada NIDDM disebabkan oleh dua hal yaitu penurunan respon jaringan perifer terhadap insulin (resistensi insulin)

sebagai respon terhadap beban glukosa (defisiensi insulin) (Gustaviani, 2006). Pada DM-2 ini terjadi kelainan dalam pengikatan insulin dengan reseptor yang disebabkan oleh berkurangnya jumlah tempat reseptor pada membran sel yang selnya tidak responsif terhadap insulin atau akibat ketidaknormalan reseptor insulin intrinsik. Akibatnya, terjadi penggabungan abnormal antar kompleks reseptor insulin dengan sistem transport glukosa. Ketidaknormalan postreseptor dapat mengganggu kerja insulin. Pada akhirnya timbul kegagalan sel β dengan menurunnya jumlah insulin yang beredar dan tidak lagi memadai untuk mempertahankan gula darah normal (Price, 2006).

c. Faktor Resiko

Menurut Ehsa (2010) faktor resiko tertentu yang berhubungan dengan dengan proses terjadinya diabetes mellitus tipe 2 dibagi menjadi dua, yaitu:

1) Faktor resiko yang tidak dapat diubah

a) Usia

Resistensi insulin cenderung meningkat pada usia >40 tahun.

Bertambahnya usia menyebabkan penurunan fisiologis yang mengakibatkan penurunan fungsi endokrin pankreas untuk memproduksi insulin. DM-2 biasanya terjadi pada usia ≥ 40 tahun. Menurut penelitian Handayani di R.S Dr. Sardjito

Menurut Handayani (2005) jumlah kasus DM yang paling banyak

terjadi pada umur 61-70 tahun (48%). Menurut hasil penelitian Renova di R.S Santa Elisabeth tahun 2007 terdapat 239 orang (96%) pasien DM berusia ≥ 40 tahun.

b) Riwayat keluarga Diabetes

Faktor genetik memberi peluang besar timbulnya penyakit DM. Anggota keluarga penderita DM memiliki kemungkinan lebih besar menderita DM dibandingkan dengan anggota keluarga yang tidak menderita DM. Apabila ada orangtua atau saudara kandung yang menderita DM, maka orang tersebut memiliki resiko 40 % menderita DM (Smeltzer & Bare, 2001). Pada penderita DM-2 sekitar 3-5% yang mempunyai orangtua menderita DM (Nadzifa, Ima. 2010).

c) Jenis Kelamin

Perempuan memiliki resiko lebih besar untuk menderita DM gestasional atau kehamilan. Dalam penelitian Martono dengan desain *cross sectional* di Jawa Barat tahun 1999, menunjukkan bahwa penderita DM lebih banyak pada perempuan (63%) dibandingkan laki-laki (37%). Demikian pula pada penelitian Media tahun 1998 di seluruh rumah sakit di Kota Bogor, proporsi pasien DM lebih tinggi pada perempuan (61,8%)

d) Rasa atau latar belakang etnis

Resiko DM-2 lebih besar pada hispanik, kulit hitam, penduduk asli Amerika, dan Asia.

e) Riwayat diabetes pada kehamilan

Mengalami diabetes selama kehamilan atau melahirkan bayi lebih dari 4,5 kg dapat meningkatkan resiko DM-2.

2) Faktor resiko yang dapat diubah

a) Pola Makan dan Obesitas

Kegemukan termasuk salah satu faktor resiko yang dapat meningkatkan angka kejadian DM-2. Delapan dari sepuluh penderita DM-2 adalah orang-orang yang memiliki kelebihan berat badan. Konsumsi kalori lebih dari yang dibutuhkan tubuh menyebabkan kalori ekstra akan disimpan dalam bentuk lemak. Lemak ini akan memblokir kerja insulin sehingga glukosa tidak dapat diangkut ke dalam sel dan menumpuk dalam peredaran darah. Orang dengan IMT (Indeks Massa Tubuh) 30 kg/m^2 mempunyai resiko 30 kali lebih mudah terkena DM dari pada seseorang dengan IMT normal (22 kg/m^2). Bila $\text{IMT} \geq 35 \text{ kg/m}^2$, kemungkinan mengidap DM menjadi 90 kali lipat.

b) Gaya Hidup

Melakukan aktivitas fisik seperti olahraga secara teratur dapat

obesitas dan kemungkinan untuk menderita DM. Saat tubuh melakukan aktivitas, maka sejumlah gula akan dibakar untuk dijadikan tenaga, sehingga gula dalam tubuh dan kebutuhan hormon insulin akan berkurang.

c) Hipertensi

Tekanan darah $>140/90$ mmHg dapat menimbulkan resiko DM-2 (Wijayakusuma, 2004).

d) Bahan Kimia dan Obat-obatan

Bahan kimiawi tertentu dapat mengiritasi pankreas yang menyebabkan radang pankreas. Peradangan pada pankreas dapat menyebabkan pankreas tidak berfungsi secara optimal dalam mensekresikan hormon yang diperlukan untuk metabolisme dalam tubuh, termasuk hormon insulin. Segala jenis residu obat yang terakumulasi dalam waktu yang lama dapat mengiritasi pankreas (Wijayakusuma, 2004).

e) Penyakit dan Infeksi pada Pankreas

Mikroorganisme seperti bakteri dan virus dapat menginfeksi pankreas sehingga menimbulkan radang pankreas. Hal itu menyebabkan sel β pada pankreas tidak bekerja secara optimal dalam mensekresi insulin (Wijayakusuma, 2004). Virus yang menyebabkan DM adalah rubella, mumps, dan human coxsackievirus B4. Diabetes mellitus akibat bakteri masih belum

bisa dideteksi. Namun, para ahli kesehatan menduga bakteri cukup berperan menyebabkan DM (Maulana, 2008).

d. Patofisiologi Diabetes Mellitus Tipe 2

Homeostasis glukosa diatur oleh tiga proses yang berhubungan yaitu produksi glukosa di hati, penggunaan glukosa oleh jaringan perifer (otot), dan sekresi insulin. Kadar glukosa darah yang meningkat akan memicu sekresi insulin. Insulin akan berinteraksi dengan sel target dan berikatan dengan reseptor insulin di permukaan sel target. Insulin dibutuhkan oleh otot, lemak, dan hati agar jaringan-jaringan tersebut mendapat asupan glukosa dari darah. Kekurangan insulin atau penurunan kerja insulin akan meningkatkan akumulasi glukosa dalam cairan jaringan dan darah (Subekti, 2005).

Menurut Smeltzer & Bare (2002), DM-2 dapat disebabkan oleh resisten insulin atau defisiensi insulin akibat kegagalan relatif sel β . Resistensi insulin adalah turunnya kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan untuk menghambat produksi glukosa oleh hati.

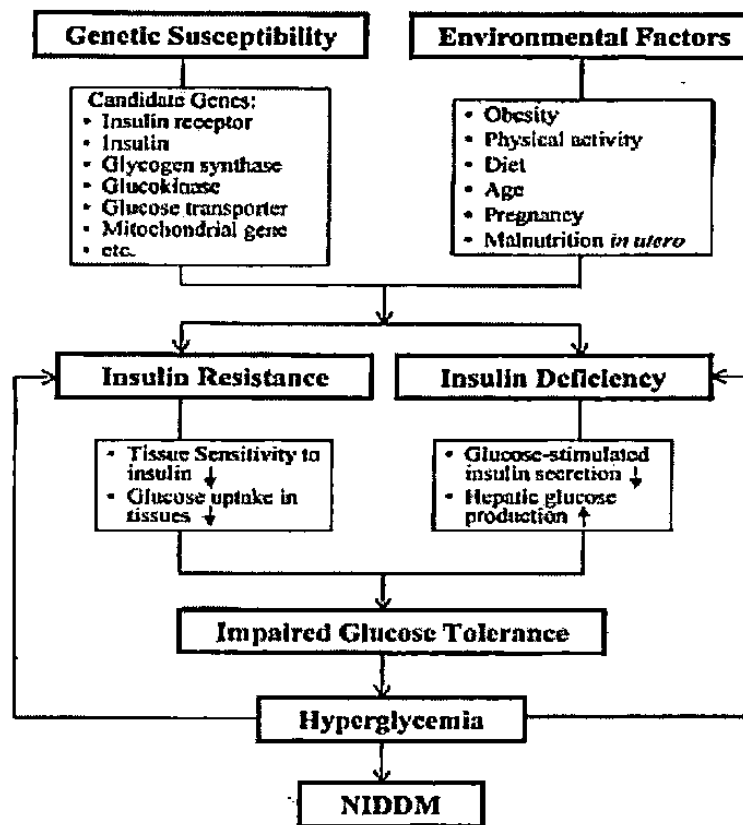
Penurunan kemampuan insulin ini merupakan ciri yang menonjol pada DM-2 dan merupakan kombinasi dari kerentanan genetik dan obesitas. Resistensi insulin mengganggu pengambilan glukosa oleh jaringan yang sensitif insulin dan meningkatkan keluaran

glukosa hati, keduanya menyebabkan hiperglikemia (Dawson

2005). Pada prinsipnya, resistensi insulin dapat terjadi di tingkat reseptor insulin atau disalah satu jalur sinyal pascareseptor.

Patogenesis resistensi insulin berfokus pada defek sinyal PI-3-kinase yang menurunkan translokasi GLUT 4 pada membran plasma (Powers, 2005). Asam lemak bebas (*Free Fatty Acid*) juga memberikan kontribusi pada patogenesis DM-2. Asam lemak bebas menurunkan ambilan glukosa pada adiposit dan otot serta meningkatkan keluaran glukosa hepatic yang terkait dengan resistensi insulin (Thévenod, 2008).

Sekresi insulin dipicu oleh kenaikan kadar glukosa dalam darah. Pada awal perjalanan penyakit DM-2, sekresi insulin tampak normal dan kadar insulin plasma tidak berkurang. Namun pada perjalanan penyakit berikutnya, terjadi defisiensi absolut yang ringan sampai sedang. Penyebab defisiensi insulin pada DM-2 ini masih belum sepenuhnya jelas. Berdasarkan data dari hewan percobaan dengan DM-2, diperkirakan mula-mula resistensi insulin menyebabkan peningkatan kompensatorik massa sel β dan produksi insulinnya. Pada penderita DM-2 dengan riwayat genetik tidak terjadi kompensasi tersebut. Pada perjalanan penyakit selanjutnya terjadi kehilangan 20-50% sel β , penurunan jumlah sel β ini belum dapat menyebabkan kegagalan sekresi insulin yang dirangsang oleh glukosa,



Gambar 1. Patofisiologi Diabetes Mellitus Tipe 2. (dikutip dari Hee-Sook Jun, *et al.*, *Pathogenesis of non-insulin-dependent (type II) diabetes mellitus (NIDDM) – genetic predisposition and metabolic abnormalities*)

Mekanisme lain kegagalan sel β pada DM-2 dilaporkan berkaitan dengan pengendapan amiloid di sel islet pankreas. Pada 90% pasien DM-2 ditemukan endapan amiloid pada autopsi. Amiloid adalah substansi protein yang diendapkan di ekstraseluler pada banyak jaringan atau organ. Amilin, komponen utama amiloid yang mengendap ini, secara normal dihasilkan oleh sel β pankreas dan disekresikan bersama dengan insulin sebagai respon terhadap pemberian glukosa. Hiperinsulinemia yang disebabkan oleh resistensi insulin pada fase awal DM-2 menyebabkan peningkatan produksi amilin yang kemudian mengendap sebagai amiloid di sel islet pankreas. Amiloid yang mengelilingi sel β menyebabkan terganggunya penerimaan sinyal glukosa. Amiloid juga bersifat toksik bagi sel β sehingga dapat menyebabkan kerusakan sel β yang

e. Mekanisme Stres Oksidatif pada Diabetes Mellitus

Kelainan metabolisme pada penderita DM menyebabkan terjadinya hiperglikemi dan dapat meningkatkan konsentrasi radikal bebas dalam tubuh (Wijayakusuma, 2004). Keadaan hiperglikemi berkepanjangan pada penderita DM dapat menyebabkan terjadinya stres oksidatif. Peningkatan stres oksidatif secara bertahap berupa disfungsi endothel, lipid, dan oksidasi lipoprotein, dan kerusakan protein (Buettner, 2011).

Pada metabolisme glukosa penderita DM, glukosa dapat teroksidasi sebelum maupun setelah berikatan dengan protein (*glycated protein*) menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Kombinasi glikasi dan oksidasi glukosa akan menghasilkan pembentukan AGEs (*advanced glycogen end-products*). Proses pembentukan AGEs merupakan proses *irreversible* yang berlangsung lama dan dapat menimbulkan kerusakan jaringan (Widowati, 2008).

Glycated protein dan *AGEs modified protein* pada DM ini dapat mengakibatkan stres oksidatif, keduanya dapat melepaskan $O_2^{\cdot-}$ (radikal anion superoksida), H_2O_2 secara langsung, dan dapat mengaktifkan fagosit. Berbagai sel seperti makrofag, monosit, dan endotel mampu mengenal AGEs melalui *cell-surface receptor* (RAGE=*receptor for AGE*). Dalam keadaan normal RAGE menyebabkan makrofag mampu mengenali dan menelan sel-sel yang mengalami glikosilasi (*AGEs-modified erythro-cytes*) (Widowati, 2008).

Hiperglikemia pada DM akan memperburuk dan memperparah pembentukan ROS. Peningkatan pembentukan ROS ini akan meningkatkan pembentukan ekspresi *Tumour necrosis factor- α* (TNF- α) dan memperparah stres oksidatif. TNF- α dapat mengakibatkan resistensi insulin melalui penurunan autofosforilasi (*auto-phosphorylation*) dari reseptor insulin, perubahan reseptor insulin, penurunan *insuline-sensitive glucose transporter* (GLUT-4),

meningkatkan sirkulasi asam lemak, merubah fungsi sel β , meningkatkan kadar trigliserida, dan menurunkan kadar HDL (Widowati, 2008).

f. Diagnostik Diabetes Mellitus

Diagnosis DM ditegakkan berdasarkan gejala klinik yang khas dan ditunjang dengan pemeriksaan laboratorium. Diagnosis klinis ditegakkan jika terdapat gejala-gejala khas seperti *poliuria*, *polidipsi*, *polifagi*, dan penurunan berat badan yang tidak diketahui penyebabnya. Gejala tidak khas pada DM meliputi lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi pada pria, dan pruritus vulvae pada wanita (Suyono, 2009).

Menurut *American Diabetes Assosiation* (ADA) (2012), diagnosis DM dapat ditegakkan melalui empat cara yang disajikan dalam tabel berikut.

Tabel 1. Kriteria Diagnosis DM (ADA, 2012)

Kriteria Diagnosis DM (ADA, 2012)	
1.	AIC \geq 6.5 %
2.	Glukosa plasma puasa \geq 126 mg/dl (7.0 mmol/l). Puasa selama 8 jam
3.	Glukosa plasma 2 jam postprandial \geq 200 mg/dl (11.1 mmol/l) selama TTGO. TTGO dilakukan dengan standar WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 gram glukosa anhidrus yang dilarutkan ke dalam air
4.	Gejala klasik DM + glukosa plasma sewaktu \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l)

Tabel 2 Kriteria Diagnosis DM Tipe 2 menurut World Health Organization (2006)

Diabetes Mellitus Tipe 2	
Glukosa plasma puasa	\geq 7,0 mmol/L atau
Glukosa plasma 2 jam postprandial	\geq 11,0 mmol/L

g. Penatalaksanaan Diabetes Mellitus Tipe 2

Tujuan utama pada penatalaksanaan DM adalah menormalkan aktivitas insulin dan kadar glukosa darah untuk mengurangi terjadinya

Penanganan DM dapat di kelompokkan dalam empat pilar, yaitu edukasi, perencanaan makan, latihan jasmani dan intervensi farmakologis (Utomo, 2011).

1) Edukasi

Keberhasilan pengelolaan diabetes mandiri membutuhkan partisipasi aktif pasien, keluarga dan masyarakat. Untuk mencapai keberhasilan perubahan perilaku, dibutuhkan edukasi yang komprehensif yang meliputi pemahaman tentang :

- a) Penyakit DM
- b) Makna dan perlunya pengendalian dan pemantauan DM
- c) Penyulit DM
- d) Intervensi farmakologis dan nonfarmakologis
- e) Hipoglikemia
- f) Masalah khusus yang dihadapi
- g) Cara mengembangkan sistem pendukung dan mengajarkan keterampilan
- h) Cara mempergunakan fasilitas perawatan kesehatan

2) Perencanaan Makanan

Standar yang diajukan adalah makanan dengan komposisi :

- a) Karbohidrat : 60 – 70 %
- b) Protein : 10 – 15 %
- c) Lemak : 20 – 25 %

Makanan dengan komposisi karbohidrat sampai 70 – 75 % masih memberikan hasil yang baik. Jumlah kandungan kolesterol disarankan <300 mg/hari. Diusahakan lemak berasal dari sumber asam lemak tidak jenuh (MUFA, Mono Unsaturated Fatty Acid), dan membatasi PUFA (Poly Unsaturated Fatty Acid) dan asam lemak jenuh. Jumlah kandungan serat \pm 25 g/hari, diutamakan serat larut. Jumlah kalori disesuaikan dengan pertumbuhan, status gizi, umur, ada tidaknya stres akut, dan kegiatan jasmani.

3) Latihan Jasmani

Latihan jasmani teratur (3-4 kali seminggu selama kurang dari 30 menit) merupakan salah satu pilar dalam pengelolaan DM tipe 2. Latihan jasmani (jalan, bersepeda santai, jogging, berenang) sebaiknya disesuaikan dengan umur dan status kesegaran jasmani.

4) Intervensi Farmakologis

Intervensi farmakologik ditambahkan jika sasaran glukosa darah belum tercapai dengan pengaturan makan dan latihan jasmani.

a) Obat Hipoglikemik Oral (OHO)

Berdasarkan cara kerjanya dibagi menjadi 3 golongan:

- i. Pemicu sekresi insulin (insulin secretagogue) : sulfonilrea dan glinid.
- ii. Penambah sensitivitas terhadap insulin : metformin, tiazolidindion.
- iii. Penambah absorpsi glukosa : penambah absorpsi glukosa

b) Terapi Insulin

Penderita DM-2 hampir 30% memerlukan terapi insulin disamping terapi hipoglikemik oral (Muchid, *et al.*, 2005).

h. Komplikasi

1) Komplikasi Akut

Komplikasi metabolik diabetes disebabkan oleh perubahan yang relatif akut dari konsentrasi glukosa plasma. Komplikasi akut pada DM meliputi hipoglikemik, ketoasidosis diabetik (KAD), hiperglikemia hiperosmolar non-ketotik (Soeparman, 2009).

2) Komplikasi Kronik

Komplikasi menahun DM didasari oleh kelainan vaskuler meliputi pembuluh darah kecil (mikroangiopati) dan pembuluh darah besar (makroangiopati) (Soeparman, 2009). Komplikasi pada mikroangiopati meliputi retinopati diabetik, nefropati diabetik, dan neuropati diabetik, sedangkan komplikasi pada makroangiopati meliputi penyakit vaskuler otak, penyakit arteri koronaria, dan penyakit vaskuler perifer (Arif, 2010).

3. Dislipidemia

a. Definisi

Dislipidemia adalah suatu kelainan dimana terjadi peningkatan atau penurunan kadar satu atau lebih lipid atau lipoprotein plasma. Kelainan fraksi lipid yang sering terjadi adalah kenaikan kadar kolesterol total, kadar trigliserida (TG), *Low Density Lipoprotein*

(LDL), dan penurunan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) (Gandha, 2009).

Di Indonesia, prevalensi dislipidemia pada penelitian MONICA (*Multinational Monitoring of Trends Determinants in Cardiovascular Diseases*) I sebesar 13,4% untuk wanita dan 11,4% untuk pria (Anwar, 2004).

Dislipidemia merupakan bagian dari sindroma metabolik atau yang disebut juga sindroma resistensi insulin atau sindroma X yang mencakup obesitas sentral, gangguan metabolisme lipid, resistensi insulin, dan gangguan metabolisme glukosa (glukosa darah puasa terganggu, toleransi glukosa terganggu, atau DM), dan hipertensi (Perkeni, 2006).

Lipid dalam darah terdiri dari beberapa jenis, yaitu kolesterol, trigliserida, fosfolipid, dan asam lemak bebas. Tiga jenis pertama disebut lipoprotein yang terbagi menjadi 4 bagian kilomikron, yakni *very low density lipoprotein* (VLDL), *intermediate density lipoprotein* (IDL), *low density lipoprotein* (LDL), dan *high density lipoprotein* (HDL) (Wiryowidagno, 2002).

b. Metabolisme Lipoprotein

Masruki, Arief (2010) lipoprotein pada diabetes mellitus akan

Menyebabkan peningkatan lipoprotein yang terlikosilasi dengan akibat mempunyai sifat lebih toksik terhadap endotel serta menyebabkan katabolisme lipoprotein menjadi lebih lambat.

2) Proses Oksidasi

Mengakibatkan peningkatan *oxidized lipoprotein*. Peningkatan kadar lipoprotein khususnya LDL, mempermudah rusaknya sel dan terjadinya aterosklerosis. Lipid peroksida pada DM cenderung berlebihan dan akan menghasilkan beberapa aldehid (malondialdehid) yang memiliki daya perusak tinggi terhadap sel tubuh.

3) Karbamilasi

Residu lisin apoprotein LDL akan mengalami karbamilasi dan mengakibatkan terhambatnya katabolisme LDL. Perubahan lipoprotein pada DM-2 yang paling sering adalah hipertrigliseridemia dan penurunan kadar kolesterol HDL. Sedangkan kadar LDL biasanya tidak berbeda dengan non-DM, perubahan yang terjadi pada LDL adalah meningkatnya LDL lebih kecil dan padat (LDL-pk) atau disebut juga LDL tipe B yang memungkinkan timbulnya aterosklerosis.

c. Profil Lipid

Profil lipid meliputi pengukuran kolesterol total, HDL, LDL, dan trigliserida (Landis, 2008). Profil lipid ini digunakan untuk mendiagnosa dislipidemia yang dapat disebabkan oleh diabetes terutama diabetes tidak terkontrol, selain itu dapat digunakan untuk

mengetahui ada atau tidaknya resiko penyakit jantung koroner (Kaufman, 2010).

d. Hubungan Dislipidemia dengan Diabetes Mellitus tipe 2

Pada DM-2 terjadi resistensi insulin atau defisiensi insulin yang menyebabkan penurunan sekresi insulin dan hiperglikemia. Defek insulin dan hiperglikemia ini melatarbelakangi terjadinya abnormalitas lipoprotein atau dislipidemia yang meliputi peningkatan kadar trigliserida (TG), *Low Density Lipoprotein* (LDL), dan penurunan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) (Gandha, 2009).

Kadar insulin yang tinggi dan resistensi insulin yang terkait dengan DM-2 memiliki beberapa efek pada metabolisme lemak. Pada resistensi insulin, hormon sensitif lipase di jaringan adiposa akan menjadi aktif sehingga lipolisis trigliserida di jaringan adiposa semakin meningkat. Keadaan ini akan menghasilkan asam lemak bebas yang berlebihan. Asam lemak bebas akan memasuki aliran darah, sebagian akan digunakan sebagai sumber energi dan sebagian akan dibawa ke hati sebagai bahan baku pembentuk trigliserida. Di hati asam lemak bebas akan kembali menjadi trigliserid kembali dan menjadi bagian dari VLDL. Oleh karena itu, VLDL yang dihasilkan pada keadaan resistensi insulin akan sangat kaya dengan trigliserid, disebut VLDL kaya trigliserid atau VLDL besar. Dalam sirkulasi, trigliserid yang terdapat di VLDL akan bertukar dengan kolesterol

akan trigliserid tetapi kurang kolesterol ester (*cholesterol ester depleted LDL*). Trigliserid yang dikandung oleh LDL akan dihidrolisis oleh enzim lipase hepatic (yang biasanya meningkat pada resistensi insulin) sehingga menghasilkan LDL kecil tetapi padat, yang dikenal dengan *small dense LDL*. Partikel ini sifatnya mudah teroksidasi, oleh karena itu sangat aterogenik. Trigliserid VLDL besar juga dipertukarkan dengan kolesterol ester dari HDL dan menghasilkan HDL yang miskin kolesterol ester tapi kaya trigliserid. Kolesterol HDL tersebut lebih mudah dikatabolisme oleh ginjal, sehingga jumlah HDL serum menurun. Oleh karena itu, pada resistensi insulin terjadi kelainan profil lipid serum yang khas yaitu kadar trigliserida tinggi, kolesterol HDL rendah, dan meningkatnya subfraksi LDL kecil padat (Gandha, 2009).

Beberapa penelitian menunjukkan hubungan antara resistensi insulin dengan dislipidemia. Selby *et al.*, (1993) dalam penelitian *Kaiser Permanente Women Twins Study*, melaporkan bahwa ada hubungan antara *small dense LDL* dengan resistensi insulin pada wanita dengan sindroma metabolik. Haffner *et al.* (1995) dalam penelitian yang dinamakan *San Antonio Heart Study*, melaporkan bahwa ada hubungan antara *small dense LDL* dengan resistensi insulin dan defek sel β selektif pada sindroma metabolik. Groop *et al.* (1993) menunjukkan adanya hubungan resistensi insulin dengan tingginya tekanan darah dan dislipidemia pada penderita DM-2. *The*

Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) melaporkan bahwa setelah disesuaikan untuk umur, jenis kelamin, etnik, dan klinis, resistensi insulin secara bermakna berhubungan dengan kadar trigliserida, VLDL, fibrinogen, PAI-1, dan glukosa puasa dan mempunyai hubungan terbalik dengan kadar kolesterol HDL dan ukuran LDL pada penderita DM-2 (Gandha, 2009).

Tabel 3. Klasifikasi kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, dan trigliserid menurut NCEP ATP III 2001 (mg/dl)

Profil Lipid	Interpretasi
Kolesterol Total	
< 200	Optimal
200-239	Diinginkan
≥240	Tinggi
Kolesterol LDL	
<100	Optimal
100-129	Mendekati optimal
130-159	Diinginkan
160-189	Tinggi
≥190	Sangat tinggi
Kolesterol HDL	
<40	Rendah
≥60	Tinggi
Trigliserid	
<150	Optimal
150-199	Diinginkan
200-499	Tinggi
≥500	Sangat tinggi

3. Low Density Lipoprotein

a. Definisi

Low Density Lipoprotein (LDL) adalah salah satu lipoprotein yang mengangkut paling banyak kolesterol dan lemak di dalam darah,

Sumber LDL adalah untuk mengangkut kolesterol dari hati ke

jaringan dengan menggabungkannya ke dalam membran sel. Kadar LDL yang tinggi dan pekat akan menyebabkan kolesterol lebih banyak melekat pada dinding-dinding pembuluh darah pada saat transportasi dilakukan. Kolesterol yang melekat itu perlahan-lahan akan membentuk plak. Akibatnya saluran darah terganggu dan dapat meningkatkan resiko penyakit pada tubuh seseorang seperti stroke, jantung koroner, dan lain sebagainya (Graha, 2010).

Austin dkk (1987) membagi fenotip LDL menjadi dua, yaitu fenotip A dan B. Fenotip A mengandung ukuran partikel yang lebih besar sedangkan fenotip B lebih ditandai dengan dominasi *small dense* LDL yang berperan pada aterosklerosis karena lebih mudah teroksidasi oleh radikal bebas dan afinitasnya terhadap proteoglikan dari dinding arteri lebih besar.

Kadar lipoprotein, terutama kolesterol LDL, meningkat sejalan dengan bertambahnya usia. Dalam keadaan normal, pria memiliki kadar yang lebih tinggi, tetapi setelah menopause, kadarnya pada wanita mulai meningkat. Menurut Gandha (2009), faktor lain yang menyebabkan tingginya kadar lemak tertentu (misalnya VLDL dan

- 5) Konsumsi alkohol
- 6) Merokok
- 7) Diabetes yang tidak terkontrol dengan baik
- 8) Hipotiroid

b. Metabolisme LDL

Data dari *National Health and Nutrition Survey* (NHNES II), peningkatan kadar kolesterol LDL (> 160 mg/dl) lebih sering dijumpai pada DM-2 daripada non DM. LDL merupakan partikel dengan spektrum yang heterogen yang berbeda dalam hal ukuran, densitas, komposisi kimia dan aterogenisitasnya. Kunci variannya ditentukan oleh rasio kandungan kolesterol dan trigliserid dimana trigliserid menurun pada partikel yang lebih kecil (LDL-pk atau LDL subklas B). Sekitar 40-50% penderita DM-2 mempunyai partikel LDL subklas B, hal ini dipengaruhi oleh kadar trigliserid yang tinggi. Terbentuknya LDL subklas B ini berasal dari pemecahan remnant VLDL oleh enzim *hepatic triglyceride lipase* (HTGL). LDL-pk ini menjadi aterogenik karena beberapa hal, secara umum partikel yang lebih kecil serta padat akan lebih mudah menerobos endotel pembuluh darah, penetrasi ke intima, transport LDL transvaskuler juga meningkat, hal ini mungkin karena peningkatan permeabilitas transvaskuler. LDL-pk lebih mudah mengalami oksidasi dan glikasi, dan LDL teroksidasi ini yang memicu

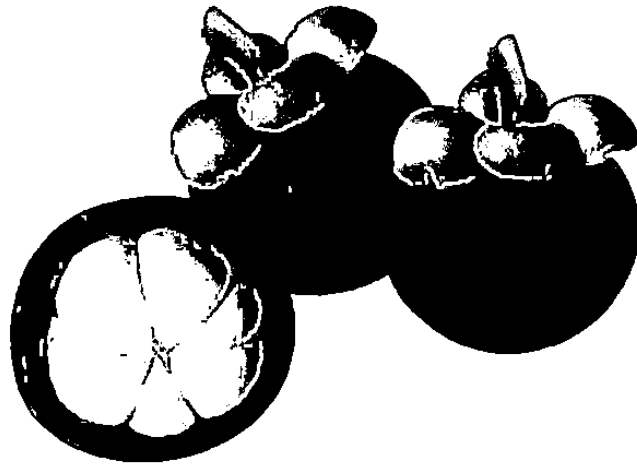
4. Manggis "*Garcinia mangostana* L"

a. Definisi

Manggis merupakan tanaman buah yang berasal dari hutan tropis yang teduh di kawasan Asia Tenggara, yaitu hutan belantara Malaysia atau Indonesia. Dari Asia Tenggara, tanaman ini menyebar ke daerah Amerika Tengah dan daerah tropis lainnya seperti Srilanka, Malagasi, Karibia, Hawaii, dan Australia Utara. Di Indonesia manggis disebut dengan berbagai macam nama lokal seperti Manggu (Jawa Barat), Manggis (Jawa), Manggusto (Sulawesi Utara), Mangustang (Maluku) dan Manggih (Sumatera Barat) (Prihatman, 2000).

Secara fisiologis manggis memiliki cabang yang teratur, berkulit cokelat tebal, dan bergetah. Bentuk buahnya khas, kulitnya berwarna merah keunguan ketika matang. Buah manggis memiliki beberapa ruang atau segmen dengan satu biji pada tiap segmennya. Setiap biji diselubungi oleh selaput buah berwarna putih bersih, halus, dan disertai rasa segar. Daging buah manggis berwarna putih, bertekstur halus dan rasanya manis bercampur asam sehingga menimbulkan rasa khas dan segar.

Secara taksonomi, manggis diklasifikasikan sebagai berikut:



Gambar 2. Manggis (*Garcinia Mangostana* L.)

Kingdom : Plantae

Divisi : Spermatophyta

Subdivisi : Angiospermae

Kelas : Dicotyledonaceae

Ordo : Guttiferales

Famili : Guttiferae

Genus : *Garcinia*

Spesies : *Garcinia mangostana* L.

Di beberapa negara sudah sejak lama manggis dijadikan sebagai obat dan bahan terapi, terutama bagian kulitnya. Berbagai hasil penelitian menunjukkan kulit buah manggis kaya akan antioksidan terutama antosianin, *xanthone*, tannin dan asam fenolat yang berguna sebagai anti diabetes, anti kanker, anti peradangan, hepatoprotektif, meningkatkan kekebalan tubuh, aromatase inhibitor, anti bakteri, anti fungi, antiparasit, dan aktivitas sitotoksik

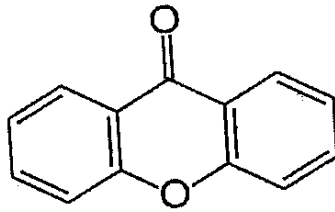
b. Komposisi

Berdasarkan hasil penelitian Du dan Francis (1977) dikutip Budiarto (1991), komponen utama kulit manggis yang berperan dalam memberikan warna coklat-ungu adalah *cyanidin-3-sophoroside* dan *cyanidin glukoside*, sedangkan buahnya mengandung sukrosa, dekstrosa dan levulosa.

Menurut Permana (2010), kulit buah manggis yang dikategorikan sebagai limbah mengandung 62,05% air, 1,01% abu, 0,63% lemak, 0,71% protein, 1,17% gula, dan 35,61% karbohidrat. Kulit manggis yang dahulu dibuang ternyata mengandung banyak senyawa yang bermanfaat, terutama *xanthone* dan *tannin* (Martin, 1980 cit Budiarto, 1991).

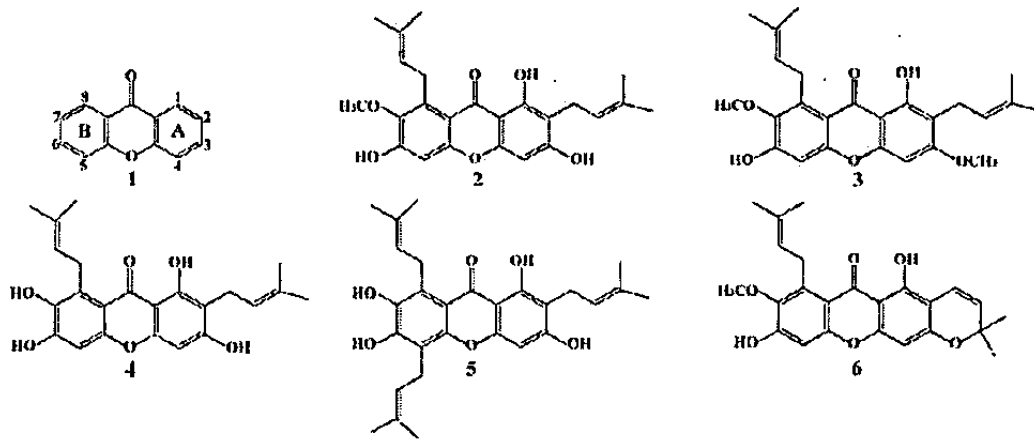
Xanthone adalah bioflavonoid yang memiliki struktur cincin enam karbon dan kerangka karbon rangkap sehingga sangat stabil. *Xanthone* mengandung antioksidan yang sangat tinggi, kadarnya mencapai 17.000 – 20.000 ORAC per 100 ons (sekitar 2.835 g kulit manggis), lebih besar dari wortel dan jeruk yang kadarnya hanya 300 ORAC dan 2.400 ORAC. ORAC adalah *Oxygen Radical Absorbance Capacity*, kemampuan antioksidan untuk menetralkan radikal bebas. *Xanthone* memiliki gugus hidroksi (OH) yang efektif mengikat radikal bebas dalam tubuh (Mardiana, 2011).

Antioksidan merupakan senyawa yang dapat menunda atau mencegah terjadinya reaksi oksidasi radikal bebas dalam oksidasi lipid dalam konsentrasi yang lebih rendah dari substrat yang dapat dioksidasi. Antioksidan bereaksi dengan radikal bebas sehingga mengurangi kapasitas radikal bebas untuk menimbulkan kerusakan. Antioksidan ini dapat membantu memperbaiki kerusakan sel akibat oksidasi radikal bebas, menghambat proses penuaan, dan mencegah penyakit degeneratif (Mardiana, 2011).



Gambar 3. Struktur Molekul *Xanthone*

Menurut Nugroho (2009), kulit manggis mengandung sekitar 50 senyawa *xanthone*, beberapa diantaranya adalah *mangostin*, *mangostenol*, *mangostinon A*, *mangostenon B*, *trapezifolixanthone*, *tovophylin B*, α -*mangostin*, β -*mangostin*, γ -*mangostin*, *garcinon B*, *mangostanol*, *flavonoid epicatechin*, *epikatekin*, dan *gartanin*. Daun manggis mengandung α -*mangostin*, sedangkan ekstrak kulit batang mengandung α -*mangostin* dan β -*mangostin*. Dua jenis *xanthone* yang paling bermanfaat ialah α -*mangostin* dan γ -*mangostin* (Iswari, 2007).



Gambar 4. *Xanthone* Dari Kulit Buah Manggis (1: inti *xanthone*; 2: α -mangostin; 3: β -mangostin; 4: γ -mangostin; 5: *garcinone E*; 6: *9-hydroxycalabaxanthone*) (Kosem *et al.*, 2007: 286)

Menurut Mardawati (2008), kulit buah manggis diketahui mengandung senyawa *xanthone* sebagai antihistamin, antioksidan, antiinflamasi, dan antimikrobial yang tidak ditemui pada buah-buahan lainnya.

1) Aktivis antihistamin

Komponen utama yang mengambil peranan penting dalam proses alergi adalah sel mast beserta mediator-mediator yang dilepaskannya yaitu histamin dan serotonin. Alergi disebabkan oleh respon imun terhadap suatu antigen ataupun alergen yang berinteraksi dengan limfosit B yang dapat memproduksi imunoglobulin E (IgE). Imunoglobulin E yang diproduksi kemudian menempel pada reseptor FcεRI pada permukaan membran sel mast. Setelah adanya interaksi kembali antara antigen-antibodi, akan merangsang sel mast untuk melepaskan

histamin (Kosana, 2001). Berhubungan dengan reaksi alergi atau

pelepasan histamin tersebut, Chairungsrilerd *et al.* (1996a, 1996b, 1998) melakukan pengujian ekstrak metanol kulit buah manggis terhadap kontraksi aorta dada kelinci terisolasi yang diinduksi oleh histamin maupun serotonin. Dari penelitian tersebut disimpulkan bahwa α -mangostin sebagai pengeblok reseptor histaminergik khususnya H1, sedangkan γ -mangostin sebagai pengeblok reseptor serotoninergik khususnya 5-hidroksitriptamin 2A atau 5HT2A.

2) Antiinflamasi

Hasil penelitian di *Department of Pharmaceutical Molecular Biology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, Jepang* (2002) menunjukkan bahwa γ -mangostin pada kulit manggis mempunyai aktivitas antiinflamasi dengan cara menghambat perubahan asam arakhidonat menjadi PGE2 yang akan mengganggu induksi enzim *cyclooxygenase* (COX) 2 yang memicu timbulnya nyeri pada proses inflamasi.

3) Antioksidan

Moongkarndi *et al.* (2004) melaporkan bahwa ekstrak kulit buah manggis berpotensi sebagai antioksidan. Weecharangsan *et al.* (2006) juga melakukan penelitian mengenai aktivitas antioksidan beberapa ekstrak kulit buah manggis yaitu ekstrak air, etanol 50% dan 95%, serta etil asetat. Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa semua ekstrak mempunyai potensi sebagai penangkal radikal bebas.

4) Antikanker

Salah satu tanaman obat yang menjadi objek kajian dalam pengobatan kanker adalah kulit buah manggis. Ho *et al.* (2002) berhasil mengisolasi beberapa senyawa *xanthone* dan menguji efek sitotoksitas pada sel kanker hati. Berdasarkan penelitian tersebut, senyawa garsinon E menunjukkan aktivitas sitotoksitas paling poten. Sementara itu, Moongkarndi *et al.* (2004) melaporkan bahwa ekstrak metanol kulit buah manggis menunjukkan aktivitas sangat poten dalam menghambat proliferasi sel kanker payudara dan menimbulkan apoptosis pada sel kanker.

5) Antimikroorganisme

Selain memiliki beberapa aktivitas farmakologi seperti di atas, kulit buah manggis juga menunjukkan aktivitas antimikroorganisme. Suksamrarn *et al.* (2003) bersama kelompoknya asal Thailand, melakukan penelitian potensi antituberkulosa dari senyawa *xanthone* terprenilasi yang diisolasi dari kulit buah manggis. Seperti pada hasil penelitian sebelumnya, α -mangostin, γ -mangostin, dan garsinon B juga menunjukkan aktivitas paling poten pada percobaan ini. Ketiga senyawa tersebut menghambat bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Hasil temuan tersebut ditindaklanjuti peneliti asal Osaka Jepang, Sakagami *et al.* (2005).

Gopalakrishnan *et al.* (1997) juga melaporkan bahwa senyawa *xanthone* dari kulit buah manggis mampu menghambat

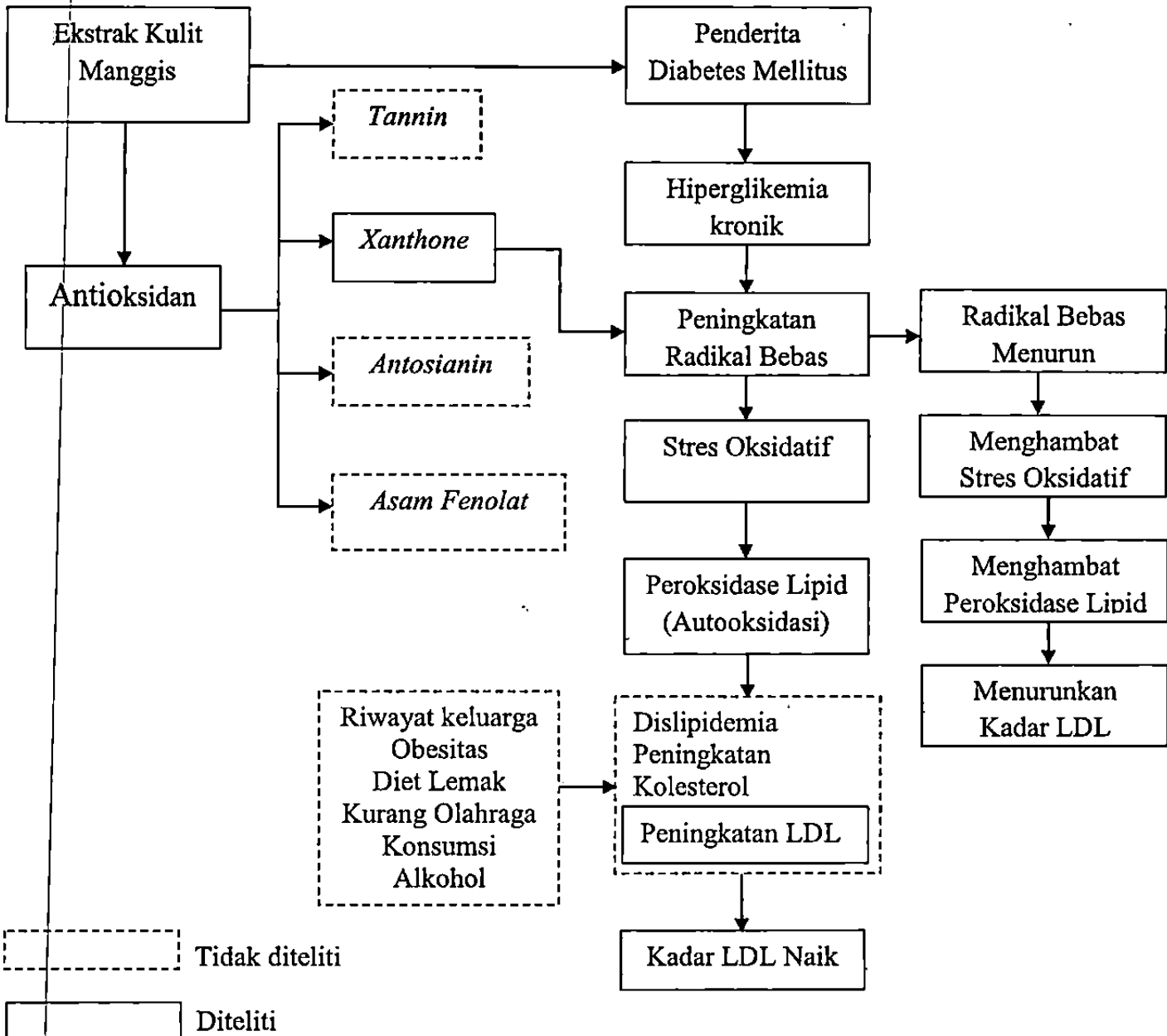
penderita diabetes (Setiawan, 2005). Pada kondisi normal, pembentukan ROS dinetralkan oleh antioksidan di dalam tubuh (Scheede-Bergdahl *et al.*, 2005). Tubuh memproduksi ROS melalui metabolisme sel, proses peradangan, dan proses lain. Pada individu yang sehat terdapat antioksidan di dalam sel maupun cairan ekstraseluler yang berfungsi untuk melawan efek radikal bebas. Namun terkadang jumlah antioksidan yang dihasilkan tubuh tidak seimbang dengan jumlah radikal bebas yang meningkat, seperti pada keadaan DM. Kelebihan radikal bebas yang tidak ternetralkan ini akan merusak protein, lipid, dan asam nukleat sehingga dapat menurunkan fungsi seluler (Sreemantula *et al.*, 2005). Akumulasi dari berbagai kerusakan tersebut mengakibatkan kematian sel (apoptosis) (Vincent *et al.*, 2004). Oleh karena itu tubuh perlu mengkonsumsi antioksidan dari luar untuk mengatasi jumlah radikal bebas yang berlebih tersebut (Setiawan, 2005).

Penderita diabetes memerlukan asupan antioksidan dalam jumlah besar karena peningkatan radikal bebas akibat hiperglikemia (Setiawan, 2005). Antioksidan dari luar tubuh bisa didapatkan dari kulit buah manggis yang mengandung *xanthone*. *Xanthone* pada ekstrak kulit manggis ini mengandung kadar antioksidan yang sangat tinggi yang dapat menetralkan oksidan (radikal bebas) yang terbentuk pada DM-2. Antioksidan dalam *xanthone* ini dapat menunda atau mencegah terjadinya reaksi oksidasi radikal bebas dalam oksidasi lipid dalam konsentrasi yang

dengan radikal bebas sehingga mengurangi kapasitas radikal bebas untuk menimbulkan kerusakan (Mardiana, 2012).

Oleh karena itu peneliti ingin mempelajari pengaruh serta hubungan pemberian ekstrak kulit manggis yang mengandung *xanthone*, yang memiliki kadar antioksidan yang sangat tinggi, terhadap kadar LDL pada penderita diabetes mellitus tipe 2

B. Kerangka Konsep



C. Hipotesis

1. Terdapat perbedaan kadar LDL (penurunan kadar) sebelum dan setelah pemberian ekstrak kulit manggis pada penderita diabetes mellitus tipe 2.
2. Terdapat perbedaan proporsi individu yang mengalami penurunan LDL antara kelompok uji dibanding kelompok kontrol setelah pemberian ekstrak kulit manggis (*xanthone*) pada penderita diabetes mellitus tipe 2.