

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Mellitus

1. Definisi Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan kadar glukosa darah melebihi normal. Insulin yang dihasilkan oleh kelenjar pankreas sangat penting untuk menjaga keseimbangan kadar glukosa darah yaitu untuk orang normal (non diabetes) waktu puasa antara 60-120 mg/dL dan dua jam sesudah makan dibawah 140 mg/dL. Bila terjadi gangguan pada kerja insulin, keseimbangan tersebut akan terganggu sehingga kadar glukosa darah cenderung naik. Gejala bagi penderita Diabetes Mellitus adalah dengan keluhan banyak minum (polidipsi), banyak makan (poliphagia), banyak buang air kecil (poliuri), badan lemas serta penurunan berat badan yang tidak jelas penyebabnya, kadar gula darah pada waktu puasa < 126 mg/dL dan kadar gula darah sewaktu < 200 mg/dL (Badawi, 2009).

Menurut Oxford Concise Medical Dictionary, diabetes mellitus merupakan gangguan metabolisme karbohidrat dimana glukosa di dalam tubuh tidak dioksidasi untuk memproduksi tenaga, akibat kekurangan hormon insulin (Martin, 2007).

2. Klasifikasi Diabetes Mellitus

Klasifikasi DM yang dianjurkan oleh Perkeni adalah yang sesuai dengan anjuran klasifikasi DM *American Diabetes Association (ADA)*, klasifikasi etiologi Diabetes Mellitus, menurut ADA (2007) adalah dapat dilihat pada tabel dibawah ini:

Tabel 2.1. Klasifikasi Etiologis Diabetes Mellitus

Tipe	Klasifikasi
Diabetes Tipe 1	Sangat tergantung dengan insulin disebabkan oleh kerusakan sel-sel beta dalam pankreas sejak masa anak-anak atau remaja.
Diabetes Tipe 2	Mulai dari yang dominan resistensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin .
Diabetes Tipe lain	<ol style="list-style-type: none"> 1. Defek genetik fungsi insulin 2. Defek genetik kerja insulin 3. Karena obat 4. Infeksi 5. Sebab imunologi yang jarang : antibody insulin 6. Resistensi Insulin 7. Sindroma genetik lain yang berkaitan dengan DM (<i>Klinefelter, sindrom Turner</i>)
Diabetes Gestasional (DMG)	Karena dampak kehamilan

Sumber: Perkeni 2006

3. Etiologi Diabetes Mellitus

Penyebab Diabetes Mellitus menurut Smeltzer & Bare (2001) Penyakit diabetes mellitus biasanya disebabkan oleh beberapa faktor diantaranya adalah :

a. Kelainan genetik

Faktor keturunan sangat memungkinkan seseorang menderita diabetes mellitus karena jika ada riwayat keluarga yang ada salah satu anggotanya menderita diabetes mellitus dimungkinkan akan menurunkan kepada anaknya.

b. Usia

Faktor usia memungkinkan pada orang dewasa yang berusia 45 tahun keatas atau orang – orang yang berusia dibawah 45 tahun tetapi mengalami kegemukan.

c. Stres

Stres kronis cenderung membuat seseorang makan makanan yang manis-manis untuk meningkatkan kadar lemak serotonin otak. Serotonin ini mempunyai efek penenang sementara untuk meredakan stresnya. Tetapi gula dan lemak berbahaya bagi mereka yang beresiko mengidap penyakit diabetes mellitus.

d. Pola makan yang salah

Pola makan yang cenderung mengkonsumsi makanan yang mengandung gula dan bersifat manis akan cepat meningkatkan kadar gula darah seseorang sehingga pola makan yang salah harus dikendalikan dengan cara mengendalikan mengkonsumsi makanan yang bersifat manis.

4. Gejala Diabetes Mellitus

a. Gejala akut

Gejala penyakit DM dari satu penderita ke penderita lain bervariasi bahkan mungkin tidak menunjukkan gejala apa pun sampai saat tertentu.

- 1) Pada permulaan gejala yang ditunjukkan meliputi serba banyak (*Poli*), yaitu:
 - a) Banyak makan (*poliphagia*).
 - b) Banyak minum (*polidipsia*).
 - c) Banyak kencing (*poliuria*).
- 2) Bila keadaan tersebut tidak segera diobati, akan timbul gejala:
 - a) Banyak minum.
 - b) Banyak kencing.
 - c) Nafsu makan mulai berkurang/ berat badan turun dengan cepat (turun 5 – 10 kg dalam waktu 2-4 minggu).
 - d) Mudah lelah.
 - e) Bila tidak segera diobati, akan timbul rasa mual, bahkan penderita akan jatuh koma .

b. Gejala kronik

Gejala kronik yang sering dialami oleh penderita Diabetes Mellitus adalah sebagai berikut:

- 1) Kesemutan.
- 2) Kulit terasa panas, atau seperti tertusuk-tusuk jarum.

- 3) Rasa tebal di kulit.
- 4) Kram.
- 5) Kelelahan.
- 6) Mudah mengantuk.
- 7) Mata kabur, biasanya sering ganti kacamata.
- 8) Gatal di sekitar kemaluan terutama wanita.
- 9) Gigi goyah mudah lepas, kemampuan seksual menurun, impotensi.
- 10) Para ibu hamil sering mengalami keguguran atau kematian janin dalam kandungan, atau dengan berat lahir lebih dari 4 kg (Jhonson, 1998).

5. Penegakan Diagnosis Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus dapat ditegakkan melalui tiga cara dengan melihat dari tabel dibawah-ini:

Tabel 2.2 Tabel Kriteria Diagnostik Diabetes Mellitus

Kriteria Diagnostik Diabetes Mellitus
Gejala klasik DM + Glukosa plasma sewaktu >200mg/dl
Gejala klasik DM + Glukosa plasma puasa >126 mg/dl atau
Glukosa plasma 2 jam pada TTGO (Test Toleransi Glukosa Oral) >200 mg dl, menggunakan beban glukosa 75 g anhidrus yang dilarutkan dalam air

Sumber, Perkeni 2006.

Cara pemeriksaan TTGO (Test Toleransi Glukosa Oral) sesuai dengan Perkeni (2006)

- a. Tiga hari sebelum pemeriksaan tetap makan seperti kebiasaan sehari-hari (dengan karbohidrat yang cukup) dan tetap melakukan kegiatan jasmani seperti biasa.
 - b. Berpuasa paling sedikit 8 jam (mulai malam hari) sebelum pemeriksaan minum air putih tanpa gula tetap diperbolehkan.
 - c. Diperiksa kadar glukosa puasa
 - d. Diberikan glukosa, 75 gram pada orang dewasa atau 1,75 gram/kg BB anak-anak, dilarutkan dalam 250ml dan diminum dalam waktu 5 menit.
 - e. Berpuasa kembali sampai pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan 2 jam setelah minum larutan glukosa selesai.
 - f. Diperiksa kadar glukosa 2 jam sesudah beban glukosa.
 - g. Selama proses pemeriksaan tidak merokok (Perkeni, 2006):
6. Komplikasi Diabetes Mellitus

Komplikasi diabetes mellitus dapat terjadi secara akut dan kronik. Komplikasi akut yang paling sering adalah reaksi hipoglikemia dan koma diabetik. Reaksi hipoglikemia adalah gejala yang timbul akibat tubuh kekurangan glukosa akibat obat antidiabetes yang diminum dengan dosis tinggi, atau penderita terlambat makan atau latihan fisik yang berlebihan. Koma diabetik terjadi karena kadar glukosa dalam darah yang terlalu tinggi. (Diary, 2006). Komplikasi komplikasi kronik pada organ-organ tubuh, misalnya:

- a. Gagal ginjal ringan sampai berat.
- b. Mata kabur karena adanya katarak atau kerusakan retina.
- c. Gangguan pada saraf tepi yang ditandai dengan gejala kesemutan, mengalami baal pada anggota tubuh.
- d. Gangguan saraf pusat yang dapat menimbulkan gangguan peredaran darah otak sehingga memudahkan terserang stroke.
- e. Gangguan pada jantung berupa penyakit jantung koroner.
- f. Gangguan pada hati berupa perlemakan hati dan sirosis hati.
- g. Gangguan pada pembuluh darah berupa penyakit hipertensi dan penebalan dinding pembuluh darah.
- h. Gangguan pada saraf dan pembuluh darah dapat menimbulkan impotensi.
- i. Paru-paru mudah terserang penyakit tuberkolosis (Santoso,2008)

7.--Patofisiologi Diabetes Mellitus

Pengelolaan bahan makanan dimulai dari mulut kemudian kelambung dan selanjutnya ke usus. Didalam saluran pencernaan makanan dipecah menjadi bahan dasar makanan karbohidrat menjadi glukosa, protein menjadi asam amino dan lemak menjadi asam lemak. Ketiga zat makanan itu akan diserap oleh usus kemudian masuk kedalam pembuluh darah dan diedarkan keseluruh tubuh untuk dipergunakan oleh organ-organ dalam tubuh sebagai bahan bakar. Agar dapat berfungsi sebagai bahan bakar, makanan itu harus masuk dulu kedalam sel supaya dapat diolah yang akhirnya adalah timbulnya energi yang disebut dengan proses

metabolisme. Dalam proses metabolisme itu insulin memegang peran yang sangat penting, yaitu bertugas memasukkan glukosa ke dalam sel untuk selanjutnya dapat digunakan sebagai bahan bakar. Insulin ini adalah suatu zat atau hormon yang dikeluarkan oleh sel beta di pankreas. Insulin yang dikeluarkan oleh sel beta tadi dapat diibaratkan sebagai anak kunci yang dapat membuka pintu masuknya glukosa ke dalam sel, kemudian di dalam sel glukosa itu dimetabolisme menjadi tenaga. Bila insulin tidak aktif glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel yang berakibat kadar glukosa akan tetap berada di dalam pembuluh darah, ini berarti kadar glukosa darah di dalam sel meningkat. Dalam keadaan seperti itu badan akan menjadi lemah karena tidak ada sumber energi di dalam sel. Insulin diibaratkan sebagai anak kunci dan reseptor diibaratkan sebagai lubang kuncinya. Apabila anak kuncinya (insulin) tersedia dalam jumlah banyak tetapi lubang kuncinya (reseptor) kurang, maka glukosa yang masuk sel akan sedikit, sehingga akan kekurangan bahan bakar (glukosa) dan glukosa di dalam pembuluh darah meningkat (Waspadji, 2002).

8. Terapi Diabetes Mellitus

a. Obat Hipoglikemik Oral

Obat hipoglikemik peroral biasanya diberikan kepada penderita Diabetes Mellitus tipe II jika diet dan olahraga gagal menurunkan kadar glukosa. Obat ini kadang biasa diberikan hanya satu kali (pagi hari), meskipun beberapa penderita memerlukan 2-3 kali pemberian. Jika obat hipoglikemik per-oral tidak dapat

mengontrol kadar glukosa dengan baik maka penderita akan memerlukan suntikan insulin.

b. Terapi Insulin

Pada penderita Diabetes Mellitus tipe I, pankreas tidak dapat menghasilkan insulin sehingga harus disuntikkan insulin pengganti. Pemberian insulin hanya dapat dilakukan melalui suntikan. Insulin disuntikkan dibawah kulit kedalam lapisan lemak, biasanya dilengan atau dipaha. (Ramadhan, 2008).

c. Insulin

Insulin adalah salah satu hormon didalam tubuh manusia yang dihasilkan atau diproduksi oleh sel beta pulau langerhans di dalam kelenjar pankreas, Insulin merupakan suatu polipeptida (protein) dalam keadaan normal, jika kadar glukosa darah naik, kelenjar pankreas akan mengeluarkan insulin dan masuk ke dalam aliran darah, oleh darah insulin disalurkan ke reseptor hati sebesar 50 % ginjal 10-20%, sel darah, otot, dan jaringan lemak 30-40%, apabila kadar insulin cukup atau fungsinya tidak terganggu, kelebihan gula dalam darah akan segera diubah dan disimpan untuk metabolisme tubuh (Soewondo, 2006).

Gula darah merupakan bahan bakar utama yang akan diubah menjadi energi dan akan merangsang sel beta pulau langerhans untuk mengeluarkan insulin, selama tidak ada insulin, gula darah tidak dapat masuk kedalam sel-sel jaringan tubuh lainnya seperti otot dan jaringan

lemak, insulin merupakan kunci yang membuka pintu sel jaringan, memasukkan gula ke dalam sel dan menutup pintu kembali, di dalam sel, gula dibakar menjadi energi yang berguna untuk aktivitas (Soegondo, 2004).

B. Lemak

1. Definisi Lemak

Istilah lemak digunakan pada suatu golongan senyawa yang dapat larut dalam pelarut organik dan tidak mudah larut dalam air. Klasifikasi lemak :

a. Derivatif sterol atau kolesterol

Derivatif sterol atau kolesterol memiliki peranan yang kritis sebagai komponen utama dari membran sel dan sebagai prekursor hormon steroid. Selain itu juga sebagai prekursor asam empedu yang akan dibentuk di hati, disimpan di kandung empedu dan disekresi di usus yang nantinya akan ikut berpartisipasi dalam penyerapan lemak (Larsen, 2003).

Sebagian besar absorpsi kolesterol terjadi di usus kecil (*middle* dan *internal* ileum) dan ketika absorpsi lemak dan kolesterol terjadi di usus kecil, terjadi pemecahan misel yang akan mengurangi absorpsi kolesterol lebih jauh (Burtis, 2006).

b. Asam lemak

Asam lemak adalah salah satu molekul sederhana yang membentuk lemak. Kadar normal asam lemak bebas dalam darah adalah 0,30 sampai

1,10 mmol/l. Oksidasi lengkap dari satu molekul asam lemak dapat memproduksi kuantitas energi yang besar. Energi kimiawi yang disimpan di asam lemak dapat dilepaskan untuk proses metabolik atau disimpan dalam bentuk kumpulan energi tinggi seperti ATP (Burtis, 2006).

c. Ester gliserol atau trigliserida

Trigliserida mengandung tiga molekul asam lemak sehingga efisien untuk penyimpanan bentukan dari energi metabolik (Burtis, 2006). Terdiri dari tiga molekul asam lemak yang diesterifikasi menjadi molekul gliserol. Bertujuan untuk menyimpan asam lemak dan membentuk droplet lemak yang besar di jaringan adiposa.

Trigliserida yang disimpan di jaringan adiposa merupakan simpanan energi utama tubuh. Untuk menjadi tersedia sebagai sebuah substrat energi, ketika trigliserida disimpan di jaringan adipose maka akan dihidrolisa oleh hormone yang sensitif lipase menjadi asam lemak (Larsen, 2003).

d. Derifat sfingosin

Pada sfingosin terdapat bentuk sempurna yaitu gangliosid pada gray matter otak dimana membran glikosfingolipid mempunyai peran utama terhadap interaksi selular, pertumbuhan, dan perkembangan (Burtis, 2006).

2. Metabolisme Lemak

Rata-rata asupan lemak perhari untuk orang dewasa yaitu sekitar 81g dimana lebih dari 90% adalah triasilgliserol (TAG) atau trigliserida.

Pencernaan lemak dimulai dari lambung dimana lemak akan dikatalisa oleh *lingual lipase* yang dikeluarkan dari kelenjar yang berada di belakang lidah. Molekul TAG merupakan target utama dari enzim ini, TAG juga akan didegradasi oleh *gastric lipase* yang disekresikan oleh mukosa lambung.

Pencernaan ini berlanjut ke usus kecil, dimana akan terjadi emulsifikasi lemak di duodenum. Emulsifikasi meningkat pada area permukaan *droplet* lemak yang hidrofobik sehingga enzim pencernaan dapat bekerja secara efektif. Proses ini juga dibantu dengan garam empedu yang terkandung di dalam empedu sehingga terjadi motilitas lambung.

Akibat molekul TAG yang terlalu besar maka molekul ini akan diesterasi oleh *pancreatic lipase* dan akan menghasilkan 2-monoasilgliserol, kolesterol dan asam lemak bebas. Ketiga bahan ini merupakan produk utama dari pencernaan lemak di jejunum dan akan membentuk *micelles* dengan bantuan garam empedu dan vitamin yang larut lemak. *Micelles* ini bersifat hidrofobik atau dapat larut dalam suasana encer seperti di dinding usus sehingga mudah untuk diabsorpsi melalui enterosit (sel mukosa). *Micelles* perlu untuk dikemas sebagai partikel droplet lemak yang dikelilingi oleh lapisan tipis yang dibentuk dari fosfolipid dan apolipoprotein B-48 (apo B-48). Lapisan-lapisan ini akan menstabilisasi partikel tersebut dan meningkatkan kelarutannya.

Partikel ini akan dilepaskan melalui eksositosis ke dalam pembuluh limfa dalam bentuk kilomikron yang akan disekresikan ke dalam sistem

limfatik. Sistem limfatik ini akan membawa partikel-partikel tersebut ke dalam darah dan jaringan periferall kecuali otak (Champe,2008).

3. Lipoprotein

Lipid yang disintesis di hati dan usus harus ditransportasikan ke berbagai jaringan untuk menyelesaikan fungsi metabolik, oleh karena sifatnya yang tidak mudah larut, lipid diangkut di dalam plasma dalam bentuk makromolekul kompleks yang disebut Lipoprotein. Lipoprotein dikategorikan sebagai kilomikron, Very Low Density Lipoproteins (VLDL), Intermediate Density Lipoproteins (IDL), Low Density Lipoproteins (LDL), High Density Lipoproteins (HDL) dan Lipoprotein A (Burtis, 2006).

Lipoprotein juga mengangkut vitamin larut lemak (A dan E), obat-obatan (sefalosporin), beberapa virus dan enzim antioksidan tertentu. Dalam lipoprotein terdapat juga apolipoprotein yang menentukan nasib dari lipoprotein. Lipoprotein mempunyai inti yang hidrofobik yaitu trigliserida dan kolesteril ester, dengan permukaan yang hidrofilik seperti protein, kolesterol bebas, dan fosfolipid (Larsen, 2003).

Kilomikron adalah partikel besar yang diproduksi oleh usus, yang kaya akan trigliserida (85% sampai 95%), secara relatif memiliki sedikit kolesterol bebas dan fosfolipid, dan mengandung 1% sampai 2% protein. Karena ratio lipid/proteinnya sangat tinggi, kilomikron tidak lebih padat dari air, dan bahkan mengapung walaupun tidak disentrifuge (Henry, 2001).

VLDL disintesis oleh hati, dan produksinya distimulasi oleh peningkatan dari pengiriman asam lemak bebas ke hepatosit baik karena asupan yang tinggi akan makanan rendah lemak ataupun karena perpindahan asam lemak dari jaringan adiposa akibat puasa atau diabetes melitus yang tidak terkontrol, sedangkan IDL umumnya terdapat pada plasma dengan konsentrasi rendah (Larsen, 2003).

Pada keadaan puasa, kebanyakan plasma trigliserida ada pada VLDL. Pada saat tidak puasa, terdapat kilomikron dan berkontribusi secara signifikan terhadap level plasma trigliserida total (Burtis, 2006).

LDL merupakan 50% dari masa total lipoprotein di plasma. Partikel-partikelnya lebih kecil dari trigliserida yang kaya akan lipoprotein, dan bahkan konsentrasi LDL yang meningkat dengan hebat tidak mengubah kejernihan dari plasma.

Jenis LDL yang lebih kecil mengandung jumlah kolesterol ester yang lebih sedikit. Meningkatnya jumlah dari partikel yang lebih kecil ditemukan pada pasien dengan beberapa bentuk umum dari dislipoproteinemia yang sering dihubungkan dengan penyakit arteri koroner (Henry, 2001).

LDL adalah kolesterol utama yang membawa lipoprotein di dalam plasma. Peningkatan LDL terjadi oleh karena penurunan dari katabolisme LDL ataupun peningkatan dari biosintesis dan sekresi dari VLDL yang disebabkan oleh tingginya masukan asam lemak bebas ke dalam hati (Larsen, 2003).

HDL merupakan partikel kecil yang mengandung 50% protein, 20% kolesterol, 30% fosfolipid, dan trigliserida (Henry, 2001). HDL memperoleh kolesterol dari sel dan mengirimnya ke hati untuk ekskresi atau ke sel lain yang membutuhkan kolesterol (Larsen, 2003).

Lipoprotein A [Lp(a)] ditemukan terutama pada jarak densitas 1,055 sampai 1,085 kg/L. Terdiri dari 27% protein, 65% lemak dan 8% karbohidrat dan mempunyai komposisi yang sama dengan LDL tetapi dengan konsentrasi yang lebih rendah. Konsentrasi Lp(a) pada orang normal bervariasi dari 0,05 sampai 1,09 mmol/L (<20 sampai 500 mg/L) atau lebih (Henry, 2001).

4. Metabolisme Lipoprotein

Terdapat dua sistem enzim yang terlibat dalam metabolisme lipoprotein yaitu, lipoprotein lipase (LPL) yang berperan dalam pelepasan asam lemak bebas dan gliserol dari kilomikron dan VLDL ke dalam jaringan serta lecithin cholesterol acyl transferase (LCAT) yang membentuk ester kolesterol dari kolesterol bebas dan asam lemak.

Menurut Gaw (2001) metabolisme lipoprotein dapat terjadi melalui dua siklus, eksogen dan endogen, yang kedua-duanya berpusat pada hati.

a. Siklus lemak eksogen

Makanan yang mengandung lemak diserap di usus kecil dan bergabung dengan kilomikron yang disekresikan ke dalam limfa dan mencapai aliran darah melalui *thoracic duct*.

Di dalam sirkulasi, trigliserida dipindahkan dari lipoprotein ini melalui aksi dari LPL. Enzim ini berada di tiap kapiler-kapiler jaringan tubuh, dan paling dominan berada di jaringan adiposa dan muskuloskeletal.

Ketika kilomikron kehilangan trigliserida, maka kilomikron menjadi lebih kecil dan rata, kemudian sisa-sisa kilomikron akan berpindah ke hati. Kolesterol akan digunakan oleh hati untuk membentuk komponen membran sel atau asam empedu, atau diekskresi ke dalam empedu.

b. Siklus lemak endogen

Hati mensintesa partikel VLDL yang mengalami pembentukan lemak yang sama seperti kilomikron melalui aksi dari LPL. Hal ini akan mengakibatkan pembentukan dari intermediate density lipoprotein (IDL) yang nantinya akan menjadi low density lipoprotein (LDL). LDL masuk ke dalam sirkulasi oleh karena afinitas reseptor LDL yang tinggi.

Partikel High density lipoprotein (HDL) diperoleh dari hati dan usus. HDL diperoleh secara langsung dari hati, atau secara tidak langsung ditransfer ke lipoprotein yang bersirkulasi, yang nantinya akan kembali ke hati

5. Pemeriksaan Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida

Pada prinsip tes kolesterol total dan tes trigliserida dilakukan metode kolorimetrik enzimatis dimana intensitas warna yang terbentuk dapat ditentukan dengan mengukur absorbansnya pada rentang panjang

gelombang 480-550 nm dan intensitas warna yang terbentuk ditentukan dengan fotometri (Hardjoeno, 2003).

Untuk pemeriksaan ini pasien disuruh untuk puasa minimal 12 jam atau maksimal 14 jam, sampel darah diperoleh melalui vena punksi pada vena mediana cubiti dengan menggunakan disposable syringe 10 cc.

Diambil darah sebanyak 5 mL tanpa antikoagulan agar darah dapat membeku kemudian disentrifuge 3000 rpm selama 10 menit untuk mendapatkan serum. Setelah itu serum dipisahkan dari bekuan darah dan siap untuk dilakukan pemeriksaan kadar kolesterol total dan kadar trigliserida.

Interpretasi hasil laboratorium untuk tes trigliserida, dikatakan normal jika nilainya <150 mg/dL dan dikatakan tinggi jika nilainya adalah >200-499 mg/dL, sedangkan untuk tes kolesterol total, pada orang dewasa dikatakan normal jika nilainya 140-199 mg/dL dan tinggi jika nilainya >240 mg/dL. Nilai-nilai normal sangat bervariasi tergantung pada usia dan jenis kelamin (Fischbach, 2004).

Trigliserida berada di VLDL sebanyak 80% dan 15% berada di LDL. Adanya variasi dari ritme biologis mengakibatkan kadar trigliserida rendah pada pagi hari dan mencapai kadar tertinggi pada tengah hari.

Kadar trigliserida meningkat pada orang yang menderita *Diabetes Mellitus*, hipotiroidisme, gagal ginjal kronik dan obat-obatan tertentu. Pada orang yang mengalami malnutrisi atau baru mengalami kehilangan berat badan, kadar trigliserida menurun (Wallach, 2007).

Sementara pada kolesterol, terjadi peningkatan pada penderita gagal ginjal kronik, alkoholik, hipotiroidism, obesitas, dan *Diabetes Mellitus* yang tidak terkontrol. Terjadi penurunan pada hipertiroidisme, malnutrisi, penyakit akut seperti infeksi dan infalamasi (Fiscbach, 2004).

6. Dislipidemia pada Diabetes Mellitus

Pasien dengan DM Tipe II biasanya mengalami dislipidemia. Kadar insulin yang tinggi dan resistensi insulin yang terkait dengan DM Tipe II memiliki beberapa efek pada metabolisme lemak. Pada keadaan resistensi insulin, hormon sensitive 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 banyak di VLDL akan bertukar dengan kolesterol ester dari kolesterol LDL, yang mana akan menghasilkan LDL yang kaya akan trigliserid tetapi kurang kolesterol ester (*cholesterol ester depleted LDL*). Trigliserid yang dikandung oleh LDL akan dihidrolisis oleh enzim lipase hepatik (yang biasanya meningkat pada resistensi insulin) sehingga menghasilkan LDL kecil tetapi padat,

yang dikenal dengan *small dense LDL* . Partikel LDL kecil padat ini sifatnya mudah teroksidasi, oleh karena itu sangat aterogenik. Trigliserid VLDL besar juga dipertukarkan dengan kolesterol ester dari HDL dan menghasilkan HDL miskin kolesterol ester tapi kaya trigliserid. Kolesterol HDL bentuk demikian lebih mudah dikatabolisme oleh ginjal sehingga jumlah HDL serum menurun. Oleh karena itu pada pada resistensi insulin terjadi kelainan profil lipid serum yang khas yaitu kadar trigliserida tinggi, kolesterol HDL rendah dan meningkatnya subfraksi LDL kecil padat, dikenal dengan nama fenotipe lipoprotein aterogenik atau *lipid triad* (Adam, 2006).

C. *Garcinia mangostana* L

Radikal bebas merupakan molekul yang tidak stabil karena kehilangan elektronnya. Untuk menjadi stabil, radikal bebas akan mengambil elektron dari molekul atau sel lain dalam tubuh manusia. Dan proses pengambilan elektron dari sel-sel tubuh manusia menyebabkan kerusakan sel sehingga memicu penyakit-penyakit generatif seperti kanker, diabetes, jantung koroner dan lainnya (Webb, 2006).

Reaksi kimia antara radikal bebas dan molekul dalam tubuh dapat menyebabkan kerusakan sel yang disebut dengan stress oksidatif. Pada penderita diabetes biasanya mengalami stress oksidatif. Bahan diabetik seperti alloxan dapat menyebabkan stress oksidatif pada sel β langerhans

(Halliwell, 1999). Komplikasi diabetes juga berkaitan dengan stress oksidatif khususnya pembentukan radikal bebas superoksida (Oberley, 1988). Sumber stress oksidatif pada diabetes diantaranya perpindahan keseimbangan reaksi redoks karena perubahan metabolisme karbohidrat dan lipid yang akan meningkatkan pembentukan ROS dari reaksi glikasi dan oksidasi lipid, sehingga menurunkan sistem pertahanan antioksidan diantaranya GSH (Halliwell, 1999).

Antioksidan adalah molekul yang dapat dengan aman saling berhubungan dengan radikal bebas dan menangkai reaksi berantai sebelum molekul-molekul penting dirusakkan. Untuk melawan bahaya radikal bebas, tubuh telah mempersiapkan penangkal melalui sistem antioksidan (Soobratte, 2005). Pemberian antioksidan berupa vitamin dapat juga mengurangi stress oksidatif pada penderita DM tipe 1 baik kronis maupun akut (Lee, 2002). Sebagian besar antioksidan dalam plasma dapat berkurang pada penderita DM tipe 2 dikarenakan komplikasi diabetes diantaranya aterosklerosis dan penyakit jantung koroner (Tiwari, 2002). Pemberian antioksidan dan komponen senyawa polifenol menunjukkan dapat menangkap radikal bebas, mengurangi stress oksidatif, menurunkan ekspresi TNF- α . Senyawa fitokimia ternyata mampu memanipulasi dengan berbagai mekanisme, sehingga dapat mengurangi komplikasi diabetes melalui pengurangan stress oksidatif, ROS dan TNF- α (Tiwari, 2002).

Ekstrak kulit *Garcinia mangostana* berpotensi sebagai antioksidan (Moongkarndi *et al.*, 2004). Setelah dilakukan penelitian tentang aktivitas

antioksidan beberapa ekstrak kulit *Garcinia mangostana* seperti ekstrak air, etanol 50 dan 95%, serta etil asetat, didapatkan hasil bahwa semua ekstrak mempunyai potensi sebagai penangkal radikal bebas, dan ekstrak air dan etanol mempunyai potensi lebih besar. Berkaitan dengan aktivitas antioksidan tersebut, kedua ekstrak tersebut juga mampu menunjukkan aktivitas neuroprotektif pada sel NG108-15. Pada penelitian ini menggunakan metode penangkapan radikal bebas 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (Weecharangsan *et al.*,2006).

— Berdasarkan hasil uji statistik didapatkan perbedaan bermakna rata-rata trigliserida dan rasio kolesterol LDL/HDL menurut kuartil konsumsi flavonoid pada responden lakilaki tetapi tidak pada responden perempuan.

Tabel 2.3 Rata-rata Kadar Trigliserida dan Rasio Kolesterol LDL/HDL Menurut Konsumsi Flavonoid dan Jenis Kelamin

Konsumsi flavanoid	Trigliserida		Rasio kol LDL/HDL	
	Laki-laki	Perempuan	Laki-laki	Perempuan
Kuartil rendah	102,4 + 68,5	106,5 + 58,1	2,7 + 1,0	2,7 + 1,2
Kuartil tinggi	54,3 + 31,3	102,8 + 49,4	1,7 + 0,4	2,8 + 1,6
	p=0,03	p=0,6	p=0,05	p=0,7

(Helmizar *et al.*,2010)

D. Alloxan

Alloxan (2,3,4,5-tetraoxypyrimidine;5,6-dioxyuracyl) atau mesoxalyurea adalah senyawa organik yang tidak stabil, memiliki afinitas tinggi terhadap air oleh karenanya tersedia dalam bentuk monohidrat. Zat ini memiliki selektifan yang sangat tinggi sehingga penting dalam penelitian diabetes mellitus. Alloxan di gunakan sebagai obat untuk induksi diabetes

eksperimental pada hewan percobaan. Alloxan bekerja dengan merusak secara selektif sel β pancreas pulau langherhans, sehingga produksi insulin di hambat.

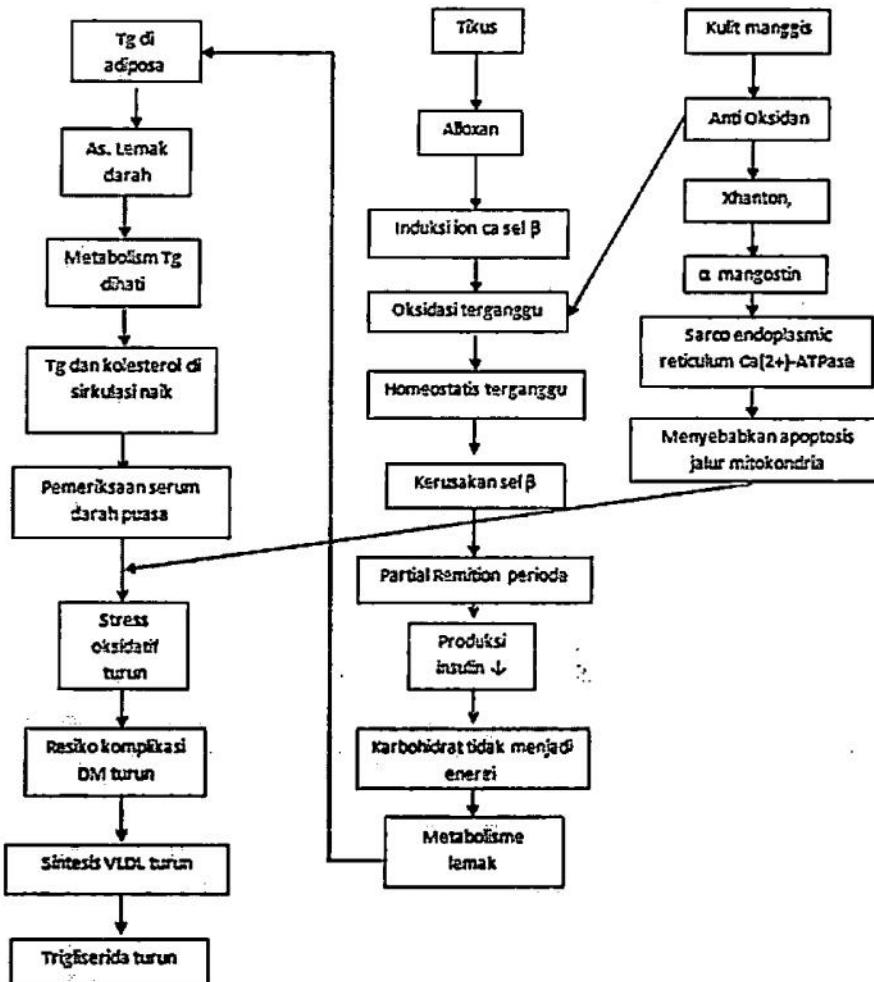
Alloxan dan produk reduksinya, dialuric acid, membentuk sebuah rantai redox dengan formasi radikal superoksida. Radikal ini dapat berdismutasi menjadi hydrogen peroksida. Setelah itu radikal hidrosil dengan reaktivitas tinggi terbentuk melalu reaksi fenton. Aksi dari oksigen reaktif di sertai dengan peningkatan kalsium di sitosol secara serental dan massif akan mengakibatkan pengrusakan sel β yang cepat (Szkudelski, 2001).

Pada uji farmakologi/bioaktivitas pada hewan percobaan, keadaan diabetesmelitus dapat diinduksi dengan cara pankreatomi dan pemberian zat kimia. Zat kimia sebagai induktor (diabetogen) bisa digunakan aloksan, streptozotzin, dioksida, adrenalin, glukagon, EDTA yang diberikan secara parenteral. Diabetogen yang lazim digunakan adalah aloksan karena obat ini cepat menimbulkan hiperglikemi yang permanen dalam waktu dua sampai tiga hari. Aloksan (2,4,5,6-tetraoxypyrimidin) secara selektif merusak sel dari pulau Langerhans dalam pankreas yang mensekresi hormon insulin. Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada binatang percobaan (Suharmiati, 2003). Aloksan adalah komponen hidrofilik dan substansi yang tidak stabil. Waktu paruh pada pH netral dengan suhu 35° C adalah sekitar 1,5 menit. Penelitian terhadap mekanisme kerja aloksan secara invitro menunjukkan bahwa aloksan menginduksi pemasukan ion kalsium ke dalam mitokondria sel beta pancreas yang mengakibatkan proses

oksidasi sel terganggu. Penghambatan keluarnya ion kalsium dari mitokhondria, penginduksian masuknya ion Ca dan penghambatan eliminasi Ca dari sitoplasma sel beta ini mengakibatkan gangguan homeostasis dan depolarisasi berlebih yang merupakan awal dari matinya sel (Szkudelski, 2001).

Aloksan dapat bereaksi dengan glutation dan membuat siklus oksidasi reduksi, reaksi oksidasi menjadi dialuric acid dan sebaliknya. Reaksi ini membebaskan peroksida, superoksida dan hidroksi radikal (Mc Letchie, 2002). Reactive oxygen spesies yang terbentuk dapat mengakibatkan kerusakan sel beta pankreas. Kerusakan sel beta pankreas ini dapat mengakibatkan sekresi insulin menurun (Rho *et al*, 2000; Ji Su Kim *et al*, 2006).

E. Kerangka Konsep



Gambar 2.1 Kerangka konsep

F. Hipotesis

Ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L*) dapat menurunkan kadar trigliserida pada tikus putih (*Rattus novergicus*) diabetik yang diinduksi alloxan