

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit metabolik kronik yang ditandai dengan jumlah produksi insulin yang tidak mencukupi kebutuhan tubuh atau tubuh tidak mampu menggunakan insulin (resistensi insulin) sehingga dapat mengakibatkan hiperglikemia. Keluhan umum pada pasien DM seperti polyuria, polidipsi, polifagia, dan gangguan penglihatan (Misnadiarly, 2006). Menurut WHO (2006), dikatakan diabetes jika memenuhi kriteria kadar glukosa plasma puasa $\geq 7,0$ milimol/liter (126 mg/dl) atau kadar glukosa plasma 2 jam setelah makan $\geq 11,1$ mmol/l (200mg/dl). Indonesia memiliki 8,5 juta kasus diabetes dengan prevalensi 5,55% pada orang dewasa. Diabetes menyebabkan kematian sebesar 2,01% (*International Diabetes Federation*, 2013). Diperkirakan pada tahun 2030 terdapat diabetisi sebanyak 21,3 juta orang (Wild, Roglic, Green, Sicree, dan King, 2004).

2.1.2 Etiologi Diabetes Melitus

Penyebab diabetes mellitus dibedakan berdasarkan klasifikasinya.

A. Diabetes Tipe 1

Diabetes tipe 1 ditandai oleh adanya penghancuran sel-sel beta pancreas. Kombinasi factor genetic, imunologi, dan mungkin pula lingkungan diperkirakan turut menimbulkan destruksi sel beta.

1) Faktor-faktor Genetik

Penderita diabetes tidak mewarisi diabetes tipe 1 itu sendiri, tetapi mewarisi suatu predisposisi atau kecenderungan genetik ke arah terjadinya diabetes tipe 1. Kecenderungan genetik ini ditemukan pada individu yang memiliki tipe antigen *Human Leucocyte Antigen* (HLA) tertentu.

2) Faktor-faktor Imunologi

Pada diabetes tipe 1 terbukti adanya suatu respons autoimun. Respon ini merupakan respon abnormal di mana antibodi terarah pada jaringan normal tubuh dengan cara bereaksi terhadap jaringan tersebut yang dianggapnya seolah-olah sebagai jaringan asing. Autoantibodi terhadap sel-sel pulau Langerhans dan insulin endogen (internal) terdeteksi pada diagnosis dibuat dan bahkan beberapa tahun sebelum timbulnya tanda-tanda klinis diabetes tipe 1.

3) Faktor-faktor Lingkungan

Penyelidikan juga sedang dilakukan terhadap kemungkinan faktor-faktor eksternal yang dapat memicu destruksi sel beta. Faktor-faktor yang diduga berperan memicu serangan terhadap sel beta, antara lain virus (mumps, rubella, coxsackie), toksin kimia, sitotoksin, dan konsumsi susu sapi pada masa bayi.

B. Diabetes Tipe 2

Faktor genetik diperkirakan memegang peranan dalam proses terjadinya resistensi insulin. Selain itu terdapat pula faktor-faktor risiko tertentu yang berhubungan dengan proses terjadinya diabetes tipe 2. Faktor-faktor tersebut adalah:

- Faktor yang tidak dapat diubah
 1. Riwayat diabetes pada kehamilan

Mendapatkan diabetes selama kehamilan atau melahirkan bayi lebih dari 4,5 kg dapat meningkatkan risiko diabetes mellitus tipe 2

2. Riwayat keluarga

Seorang anak dapat diwarisi gen penyebab diabetes mellitus orang tua. Biasanya seseorang yang menderita diabetes mellitus mempunyai anggota keluarga yang juga terkena penyakit tersebut.

3. Kelompok etnik

Risiko diabetes mellitus tipe 2 lebih besar pada hispanik, kulit hitam, penduduk asli Amerika dan Asia dibandingkan dengan golongan Afro-Amerika

- Faktor yang dapat diubah

1. Usia

Resistensi insulin cenderung meningkat pada usia di atas 65 tahun

2. Pola makan

Makan secara berlebihan dan melebihi jumlah kadar kalori yang dibutuhkan oleh tubuh dapat memicu timbulnya diabetes mellitus tipe 2, hal ini pankreas mempunyai kapasitas disebabkan jumlah atau kadar insulin oleh sel maksimum untuk diekskresikan. Oleh karena itu, mengonsumsi makanan secara berlebihan dan tidak diimbangi oleh sekresi insulin dalam jumlah memadai dapat menyebabkan kadar gula dalam darah meningkat dan menyebabkan diabetes mellitus tipe 2

3. Gaya hidup

Makanan cepat saji dan olah raga yang tidak teratur merupakan salah satu gaya hidup di jaman sekarang yang dapat menyebabkan diabetes mellitus

4. Obesitas

Seseorang dikatakan obesitas apabila indeks massa tubuh (BMI) lebih besar dari 25. HDL di bawah 35 mg/dl dan/atau tingkat trigliserida lebih dari 250 mg/dl dapat meningkatkan resiko diabetes mellitus tipe 2

5. Hipertensi

Tekanan darah >140/90 mmHg dapat menimbulkan diabetes mellitus tipe 2

6. Dislipidemia

Keadaan yang ditandai dengan kenaikan lemak darah (Trigliserida > 250 mg/dl). Terdapat hubungan antara kenaikan plasma insulin dengan rendahnya HDL (<35 mg/dl) sering didapat pada pasien diabetes

C. Diabetes Gestasional

Hiperglikemia terjadi selama kehamilan dikarenakan oleh sekresi hormone-hormon plasenta. Sesudah melahirkan bayi, kadar glukosa dalam darah akan kembali normal

(Smeltzer dan Bare, 2002; Gibney *et al*, 2008).

2.1.3 Klasifikasi Diabetes Melitus

Klasifikasi Diabetes Melitus meliputi berbagai stadium klinis dan tipe etiologi penyakit DM serta kategori hiperglikemia lainnya.

A. Diabetes Tipe 1

DM Tipe 1 ditandai oleh penurunan kadar insulin (insulinopenia) yang disebabkan oleh destruksi sel-sel β . Pasien DM tipe 1 memerlukan insulin untuk tetap bertahan hidup. Tanpa adanya insulin dari luar, pasien tersebut akan mengalami ketoasidosis, koma, dan kematian. Prevalensi DM tipe 1

meningkat pada penyakit autoimun. Faktor-faktor yang diduga berperan memicu serangan terhadap sel beta, antara lain virus (mumps, rubella, coxsackie), toksin kimia, sitotoksin, dan konsumsi susu sapi pada masa bayi. Selain akibat autoimun, sebagian kecil DM tipe 1 terjadi akibat proses yang idiopatik. Tidak ditemukan antibodi sel beta atau aktivitas HLA. DM tipe 1 yang bersifat idiopatik ini, sering terjadi akibat faktor keturunan, misalnya pada ras tertentu Afrika dan Asia (Gibney *et al*, 2008).

B. Diabetes Tipe 2

DM tipe 2 merupakan bentuk DM yang paling sering ditemukan dan ditandai oleh gangguan pada sekresi serta kerja insulin. DM tipe 2 juga memiliki perubahan multifactorial. Mayoritas pasien DM tidak bergantung pada insulin dan kebanyakan di antara mereka menderita diabetes pada usia dewasa. Faktor-faktor yang memiliki peranan penting terjadinya DM tipe 2, yaitu obesitas, diet tinggi lemak dan rendah karbohidrat, kurang gerak (olahraga) dan factor keturunan. DM tipe 2 ini bervariasi mulai dari yang predominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif, sampai yang predominan gangguan sekresi insulin bersama resistensi insulin. Pada DM tipe 2 resistensi insulin terjadi pada otot, lemak dan hati serta terdapat respons yang inadekuat pada sel beta pankreas. Terjadi peningkatan kadar asam lemak bebas di plasma, penurunan transpor glukosa di otot, peningkatan produksi glukosa hati dan peningkatan lipolysis (Gibney *et al*, 2008).

C. Diabetes Melitus Tipe Lain

- Defek genetik fungsi sel beta

Beberapa bentuk diabetes dihubungkan dengan defek monogen pada fungsi sel beta, dicirikan dengan onset hiperglikemia pada usia yang relatif muda (<25 tahun) atau disebut *maturity-onset diabetes of the*

young (MODY). Terjadi gangguan sekresi insulin namun kerja insulin di jaringan tetap normal. Saat ini telah diketahui abnormalitas pada 6 lokus di beberapa kromosom, yang paling sering adalah mutasi kromosom 12, juga mutasi di kromosom 7p yang mengkode glukokinase. Selain itu juga telah diidentifikasi kelaian genetik yang mengakibatkan ketidakmampuan mengubah proinsulin menjadi insulin.

- Defek genetik kerja insulin

Terdapat mutasi pada reseptor insulin, yang mengakibatkan hiperinsulinemia, hiperglikemia dan diabetes. Beberapa individu dengan kelainan ini juga dapat mengalami akantosis nigricans, pada wanita mengalami virilisasi dan pembesaran ovarium.

- Penyakit eksokrin pankreas

Meliputi pankreatitis, trauma, pankreatektomi, dan carcinoma pankreas.

- Endokrinopati

Beberapa hormon seperti GH, kortisol, glukagon dan epinefrin bekerja mengantagonis aktivitas insulin. Kelebihan hormon-hormon ini, seperti pada sindroma Cushing, glukagonoma, feokromositoma dapat menyebabkan diabetes. Umumnya terjadi pada orang yang sebelumnya mengalami defek sekresi insulin, dan hiperglikemia dapat diperbaiki bila kelebihan hormon-hormon tersebut dikurangi.

- Karena obat/zat kimia

Beberapa obat dapat mengganggu sekresi dan kerja insulin. Vacor (racun tikus) dan pentamidin dapat merusak sel beta. Asam nikotinat dan glukokortikoid mengganggu kerja insulin.

- Infeksi

Virus tertentu dihubungkan dengan kerusakan sel beta, seperti rubella, coxsackievirus B, CMV, adenovirus, dan mumps.

- Imunologi

Ada dua kelainan imunologi yang diketahui, yaitu sindrom stiffman dan antibodi antiinsulin reseptor. Pada sindrom stiffman terjadi peninggian kadar autoantibodi GAD di sel beta pankreas

- Sindroma genetik lain

Down's syndrome, Klinefelter syndrome, Turner syndrome, dll (Gibney *et al*, 2008).

D. Diabetes Gestasional

DM gestasional merupakan intoleransi karbohidrat yang mengakibatkan hiperglikemia dengan keparahan yang beragam dan onset atau deteksi pertama kali pada saat hamil. Definisi ini berlaku tanpa memandang apakah hormone insulin digunakan atau tidak dalam penanganannya atautkah keadaan tersebut tetap bertahan setelah kehamilan berakhir. Intoleransi glukosa dapat mendahului kehamilan tetapi keadaan ini tidak diketahui sebelumnya (Gibney *et al*, 2008).

2.1.4 Manifestasi Diabetes Melitus

Manifestasi Diabetes Melitus dapat dijabarkan seperti di bawah ini:

- A. Poliuria (peningkatan pengeluaran urine) karena air mengikuti glukosa yang keluar melalui urine
- B. Polydipsia (peningkatan rasa haus) akibat volume urine yang sangat besar dan keluarnya air yang menyebabkan dehidrasi ekstrasel. Dehidrasi intrasel mengikuti dehidrasi ekstrasel karena air intrasel akan berdifusi keluar sel mengikuti penurunan gradient konsentrasi ke plasma yang hipertonik

(konsentrasi tinggi). Dehidrasi intrasel menstimulasi pengeluaran hormone anti-diuretik dan menimbulkan rasa haus

- C. Rasa lelah dan kelemahan otot akibat katabolisme protein di otot dan ketidakmampuan sebagian besar sel untuk menggunakan glukosa sebagai energy. Aliran darah yang buruk pada pasien diabetes kronis juga berperan menyebabkan kelelahan
 - D. Polifagia (peningkatan rasa lapar) akibat keadaan pascaabsorptif yang kronis, katabolisme protein dan lemak, dan kelaparan relative sel. Sering terjadi penurunan bera badan tanpa terapi.
 - E. Diabetes tipe 1 mungkin disertai mual dan muntah yang parah. Selain itu terjadi ketoasidosis. Kadar gula darah yang tinggi tapi sel tidak dapat menggunakan gula tanpa insulin maka sel mengambil energy dalam sumber lain. sel lemak dipecah sehingga menghasilkan keton yang menyebabkan asam. untuk memperbaiki keasaman, maka pernafasan cepat dan dalam, bau nafas seperti aseton.
- (Corwin, 2009).

2.1.5 Patofisiologi Diabetes Melitus

Patofisiologi Diabetes Melitus dapat dilihat sesuai klasifikasinya, yaitu:

A. Diabetes Tipe 1

Pada tipe ini terdapat ketidakmampuan dalam memproduksi insulin karena sel-sel beta pancreas dihancurkan oleh proses autoimun. Glukosa yang berasal dari makanan tidak dapat disimpan dalam hati meskipun tetap berada dalam daran dan menimbulkan hiperglikemia *postprandial* (sesudah makan). Jika konsentrasi glukosa dalam darah cukup tinggi, ginjal tidak dapat menyerap kembali semua glukosa yang tersaring keluar sehingga muncul glukosa dalam urine (glukosuria). Eksresi ini akan disertai oleh pengeluaran

cairan dan elektrolit yang berlebihan, keadaan ini disebut diuresis osmotik. Hal tersebut mengakibatkan peningkatan dalam berkemih (poliuria) dan rasa haus (polidipsia). Defisiensi insulin juga mengganggu metabolisme protein dan lemak yang menyebabkan penurunan berat badan. Pasien dapat mengalami peningkatan selera makan (polifagia) akibat menurunnya simpanan kalori (Smeltzer dan Bare, 2002; Baradero *et al*, 2009).

Terjadi pemecahan lemak yang mengakibatkan peningkatan produksi badan keton yang merupakan produk samping pemecahan lemak. Badan keton merupakan asam yang mengganggu keseimbangan asam-basa tubuh apabila jumlahnya berlebihan. Ketoasidosis diabetik yang diakibatkannya dapat menyebabkan tanda-tanda dan gejala seperti nyeri abdomen, mual, muntah, hiperventilasi, napas berbau aseton, dan bila tidak ditangani akan menimbulkan penurunan kesadaran, koma, bahkan kematian (Smeltzer dan Bare, 2002; Baradero *et al*, 2009).

B. Diabetes Tipe 2

Ada dua masalah yang berhubungan dengan insulin, yaitu resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin. Normalnya insulin akan terikat dengan reseptor khusus pada permukaan sel. Sebagai akibat terikatnya insulin dengan reseptor tersebut, terjadi suatu rangkaian reaksi dalam metabolisme glukosa di dalam sel. Resistensi insulin pada diabetes tipe 2 disertai dengan penurunan reaksi intrasel, dengan demikian insulin menjadi tidak efektif untuk menstimulasi pengambilan glukosa oleh jaringan (Smeltzer dan Bare, 2002; Baradero *et al*, 2009).

Untuk mengatasi resistensi insulin dan mencegah terbentuknya glukosa dalam darah harus terdapat peningkatan insulin yang disekresikan. Pada penderita toleransi glukosa terganggu, keadaan ini terjadi akibat sekresi insulin yang berlebihan dan kadar glukosa akan dipertahankan pada tingkat

yang normal atau sedikit meningkat. Namun, jika sel-sel tidak mampu mengimbangi peningkatan kebutuhan akan insulin maka kadar glukosa akan meningkat dan terjadi diabetes tipe 2 (Smeltzer dan Bare, 2002; Baradero *et al*, 2009).

Meskipun terjadi gangguan sekresi insulin yang merupakan ciri khas diabetes tipe, namun terdapat jumlah insulin yang adekuat untuk mencegah pemecahan lemak dan produksi badan keton. Oleh karena itu, ketoasidosis diabetik tidak dapat terjadi pada tipe ini. Tetapi diabetes tipe 2 yang tidak terkontrol dapat menimbulkan masalah akut lainnya yang dinamakan sindrom hiperglikemik hiperosmoler nonketotik. Akibat intoleransi glukosa yang berlangsung lambat dan progresif, maka awitan diabetes tipe 2 dapat berjalan tanpa terdeteksi, gejalanya sering bersifat ringan dan dapat mencakup kelelahan, iritabilitas, poliuria, luka pada kulit yang tidak sembuh-sembuh, infeksi, dan pandangan yang kabur (Smeltzer dan Bare, 2002; Baradero *et al*, 2009).

C. Diabetes Gestasional

Terjadi pada wanita yang tidak menderita diabetes sebelum kehamilannya. Hiperglikemia terjadi selama kehamilan akibat sekresi hormone-hormon plasenta (Smeltzer dan Bare, 2002; Baradero *et al*, 2009).

2.2 Ulkus Diabetes

2.2.1 Definisi Ulkus Diabetes

Ulkus diabetik merupakan komplikasi dengan morbiditas dan mortalitas terbesar pada diabetes. Selain itu meningkatkan pemanfaatan pelayanan kesehatan dan biaya (Bowering dan Embil, 2013). Ulkus diabetik adalah luka yang berhubungan dengan neuropati dan/atau gangguan arteri perifer pada pasien diabetes ditandai dengan hilangnya epitel mencapai dermis dan jaringan

dalam dimana dapat berakhir pada amputasi (White dan McIntosh, 2008; Alexiadou, 2012; Bowering dan Embil, 2013). 40-70% ulkus diabetik disebabkan oleh neuropati, 15-24% disebabkan oleh gangguan vaskuler, dan 15-45% disebabkan oleh neuroiskemia (White dan McIntosh, 2008). Dalam NANDA (2012), ulkus diabetes dapat dikategorikan dengan diagnosa kerusakan integritas kulit yaitu adanya gangguan epidermis dan/atau dermis, yang mana salah satu faktor yang berhubungan berupa kondisi gangguan metabolik, dalam hal ini diabetes mellitus. Karakteristik kerusakan integritas kulit yaitu adanya kerusakan lapisan kulit, gangguan permukaan kulit, dan invasi struktur.

2.2.2 Klasifikasi Ulkus Diabetes

Terdapat dua cara untuk mengklasifikasikan ulkus diabetik yaitu sistem klasifikasi Wagner dan sistem klasifikasi oleh Universitas Texas. Sistem klasifikasi Wagner terdiri dari 6 tingkatan (Frykberg, 2006):

- 0 = Tidak ada luka terbuka, kulit utuh
- 1 = Ulkus superfisialis, terbatas pada kulit
- 2 = Ulkus lebih dalam sering dikaitkan dengan inflamasi jaringan
- 3 = Ulkus dalam yang melibatkan tulang, sendi, dan formasi abses
- 4 = Ulkus dengan kematian jaringan tubuh terlokalisir seperti pada ibu jari kaki, bagian depan kaki atau tumit
- 5 = Ulkus dengan kematian jaringan tubuh pada seluruh kaki

Sistem klasifikasi oleh Universitas Texas berdasarkan tahapan dan derajatnya. Berdasarkan tahapannya, yaitu (Oyibo, 2001):

- Stage A: Luka bersih
- Stage B: Luka infeksi tidak iskemia
- Stage C: Luka iskemia tidak infeksi
- Stage D: Luka infeksi dan iskemia

Berdasarkan derajatnya, yaitu (Oyibo, 2001):

Grade 0: Ulserasi pre- atau post- sudah terepitelisasi

Grade 1: Luka superfisial tidak termasuk tendon, kapsul sendi, atau tulang

Grade 2: Luka penetrasi ke tendon atau kapsul sendi

Grade 3: Luka penetrasi ke tulang atau sendi

Menurut panelitian Oyibo (2001), diantara kedua sistem klasifikasi di atas, sistem klasifikasi oleh Universitas Texas lebih efektif daripada sistem klasifikasi Wagner.

2.2.3 Patofisiologi Ulkus Diabetes

Dalam keadaan diabetes, di dalam tubuh terjadi mikroangiopati dan peningkatan sitokin proinflamasi yang nantinya berakibat pada lambatnya penyembuhan luka. Dimulai dari, hiperglikemi pada diabetes mengaktivasi jalur poliol yang berfungsi untuk memetabolisme glukosa menjadi sorbitol melalui enzim aldose reduktase. Dalam keadaan normal, konsentrasi sorbitol di dalam sel rendah, namun pada hiperglikemia konsentrasi sorbitol meningkat. Sorbitol diubah menjadi fruktosa dengan bantuan enzim sorbitol dehydrogenase (SDH). Degradasi sorbitol berjalan lambat sehingga sorbitol menumpuk dan mengakibatkan peningkatan tekanan osmotik dan merusak sel. Masuknya substrat (*substrat flux*) melalui jalur ini, selain dapat meningkatkan kadar gliserol dan fruktosa intraseluler, juga menurunkan rasio NADPH yang berakibat pada penghambatan aktivitas enzim lain serta meningkatkan kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS) dalam tubuh (Brownlee, 2005).

Peningkatan ROS mengakibatkan rusaknya DNA nuklear sehingga mengaktivasi *Poly(ADP-Ribose) Polymerase* (PARP). Aktivasi PARP ini dapat meningkatkan aktivitas Glyceraldehyde 3 phosphate dehydrogenase (GADPH). GADPH dapat mengaktivasi jalur poliol kembali, *Protein Kinase-C* (PKC), dan

Advanced Glycation End-products (AGE). Aktivasi PKC dapat menurunkan vasodilator *Nitric Oxidase* (NO) yang menyebabkan adanya oklusi atau penyumbatan pada pembuluh darah sehingga terjadi iskemia yang berujung pada mikroangiopati. Sedangkan peningkatan AGE dapat mengaktivasi jalur NF- κ B yang berperan dalam peningkatan sitokin proinflamasi. Jika terjadi luka, kondisi ini mempengaruhi lambatnya proses penyembuhan luka (Brownlee, 2005).

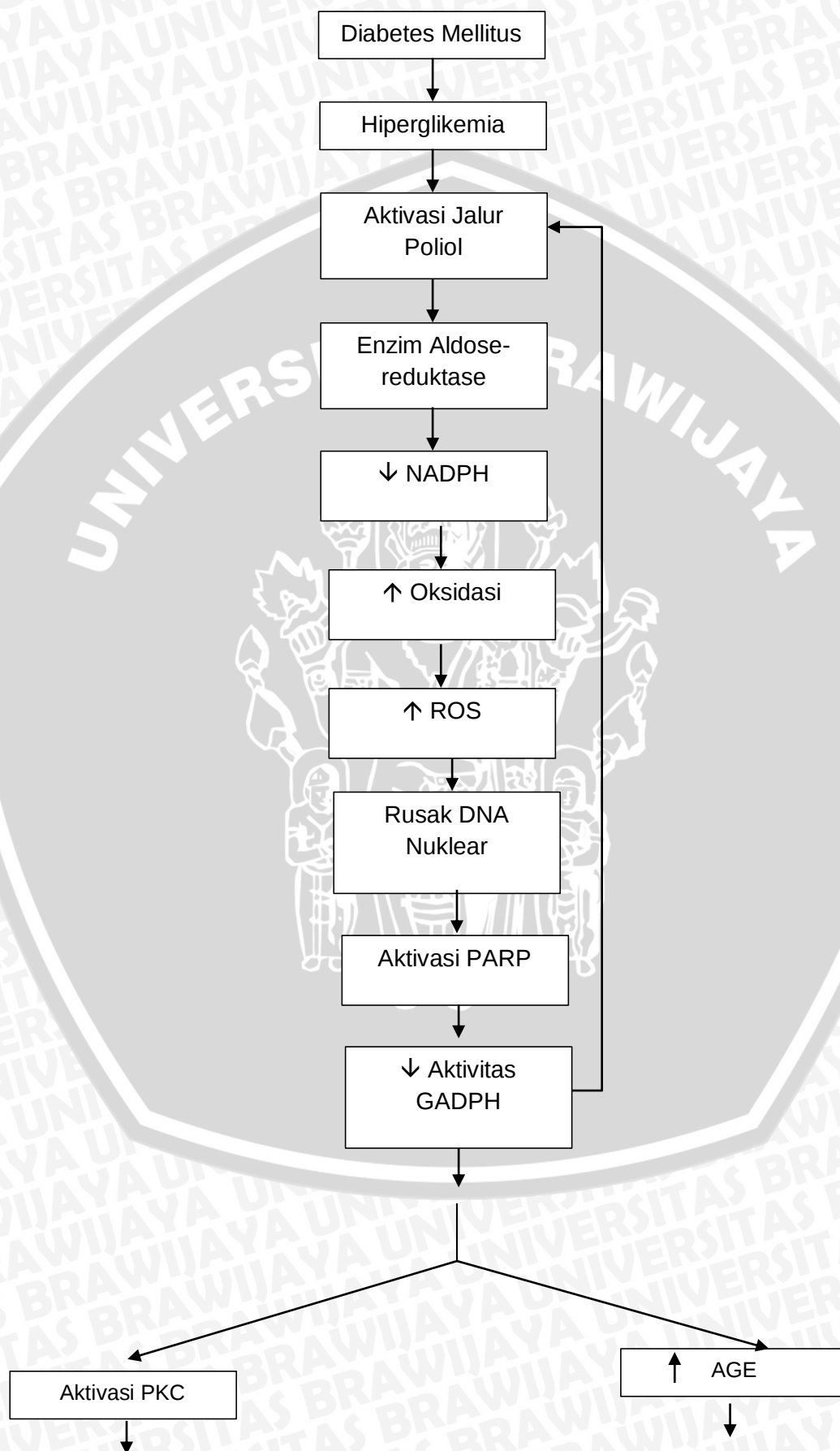
Apabila terjadi trauma dan luka atau ulkus diabetes maka terjadi beberapa perubahan mekanisme penyembuhan luka yang mengakibatkan *delayed wound healing*. Pertama pada keratinosit, terjadi peningkatan proliferasi namun terdapat penurunan diferensiasi dan migrasi sehingga perkembangan sel tidak berjalan dengan baik dan mengakibatkan penyembuhan luka melambat. Kedua pada fibroblas, terjadi penurunan proliferasi dan migrasi serta peningkatan apoptosis yang mengakibatkan luka lama sembuh. Ketiga, peningkatan sitokin proinflamasi seperti IL-1 dan TNF- α , menyebabkan adanya pemanjangan fase inflamasi (inflamasi kronis). Pada inflamasi kronis terjadi peningkatan *matrix metalloproteinases* (MMPs) yang berperan dalam degradasi *extracellular matrix* (ECM). Degradasi ECM secara berlebihan dapat mengganggu aktivitas proliferasi sehingga luka lama sembuh. Keempat, terjadi kekurangan kolagen yang dapat meningkatkan MMPs. Kelima terjadi penurunan *growth factors*, yaitu *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF), *Transforming Growth Faktor- β* (TGF- β), *Insulin-Like Growth Factor 1* (IGF-1), *Fibroblast Growth Factor* (FGF), *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Penurunan *growth factors* ini sangat berpengaruh pada proses penyembuhan luka. Pada penurunan VEGF, terjadi penurunan neovaskularisasi dan angiogenesis (Brownlee, 2005).

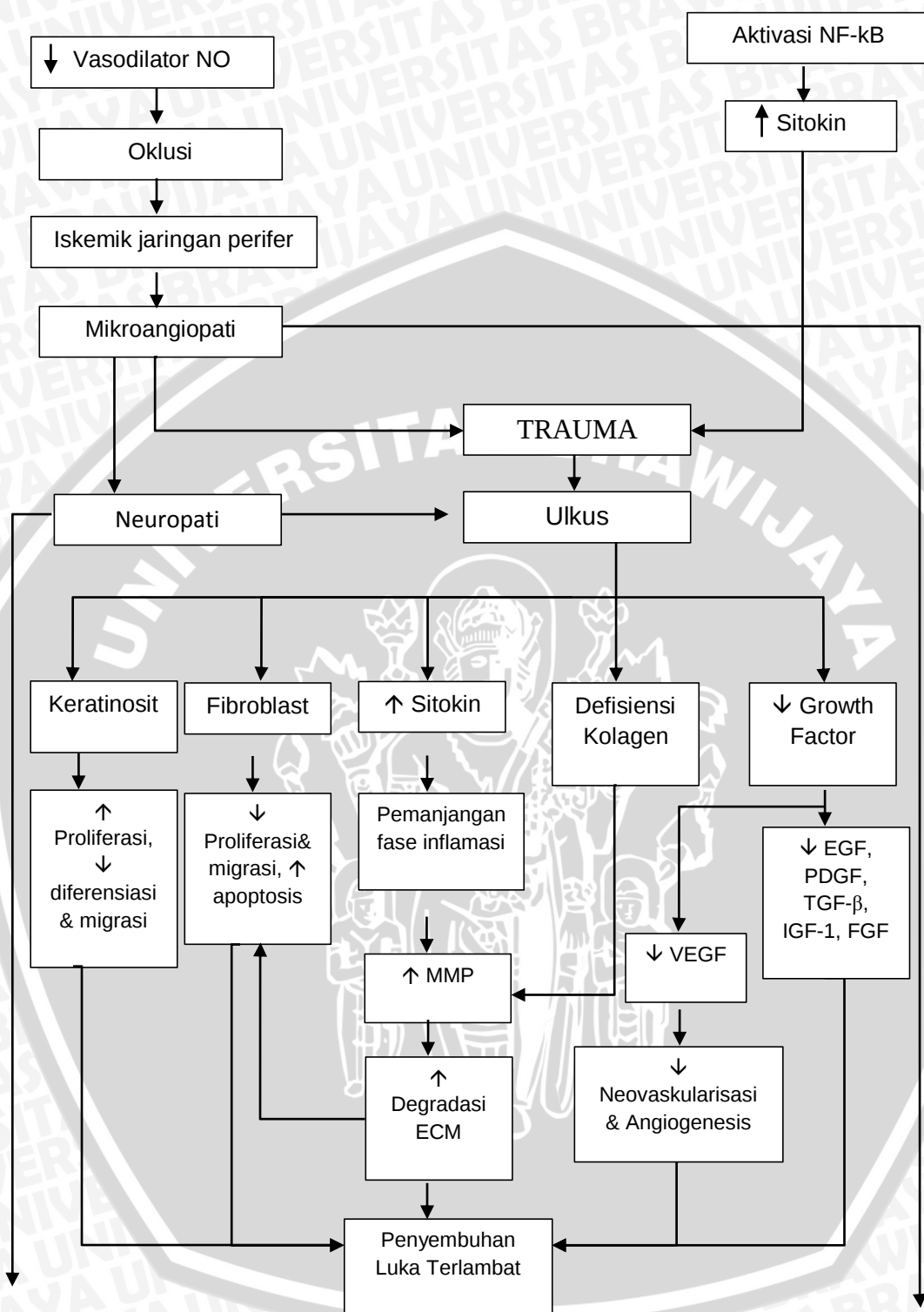
Selain hal tersebut di atas, mikroangiopati dapat mengakibatkan adanya neuropati dan gangguan vaskular yang memperparah keadaan ulkus (Brownlee, 2005). Neuropati dapat mempengaruhi serabut saraf motorik, sensorik, dan autonomy. Adanya gangguan pada serabut saraf motorik yaitu kehilangan suplai sel saraf ke otot intrinsik kaki menyebabkan ketidakseimbangan panjang tendon fleksor dan ekstensor. Kekuatan kontraksi fleksor pada kaki menyebabkan terjadinya *classic high-arched foot* dan deformitas *claw toe*. Deformitas pada kaki dikombinasikan dengan gangguan hubungan tulang distal kaki akan mengakibatkan pelebaran dan penebalan pada kaki. Jika diabetisi menggunakan alas kaki yang tidak sesuai ukuran akan menyebabkan trauma lokal yang berakhir pada ulkus diabetes (Puri *et al.*, 2012; Bowering, 2001).

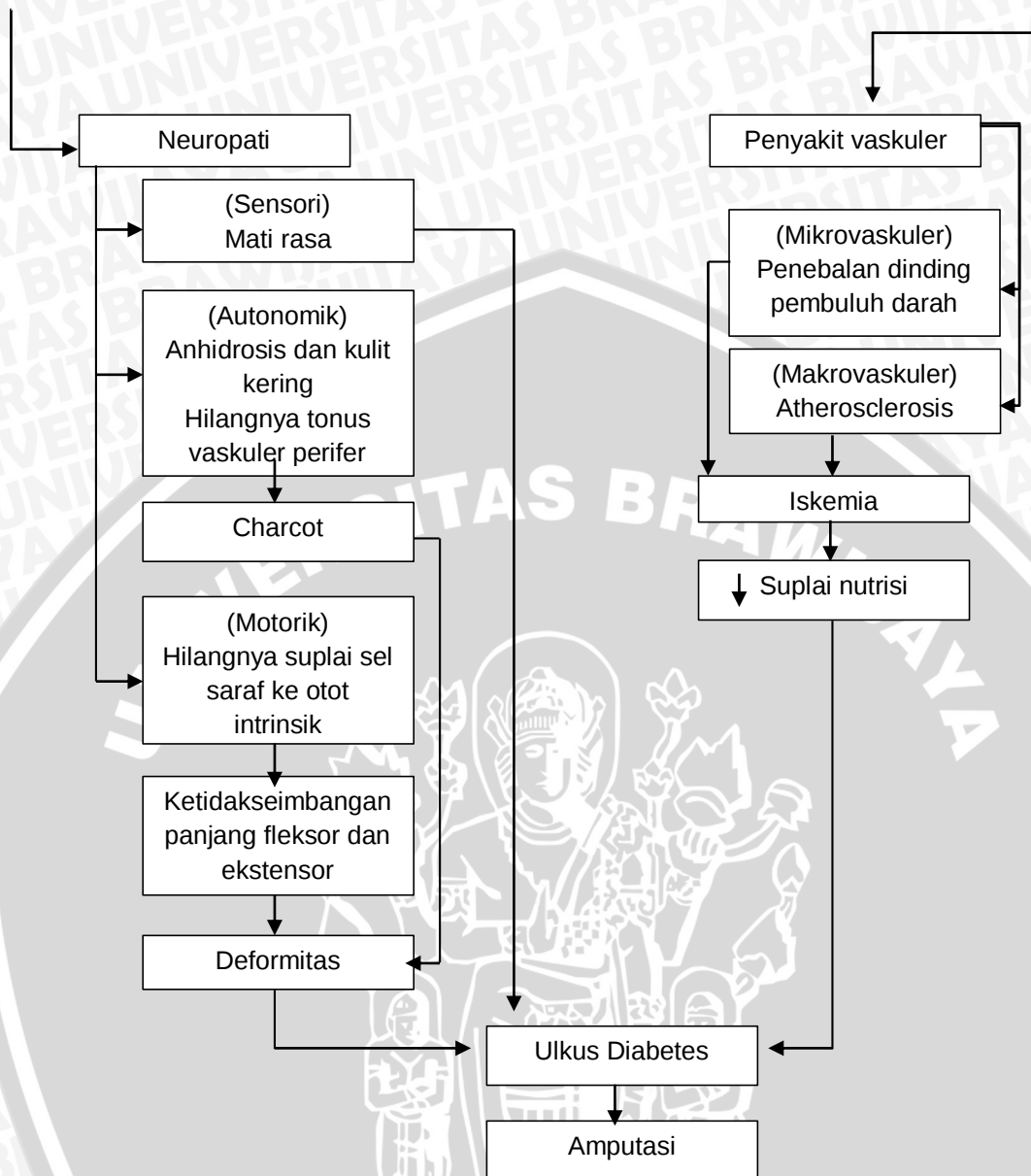
Gangguan pada saraf autonom menyebabkan hilangnya fungsi kelenjar keringat dan minyak. Kondisi ini menyebabkan kulit kering sehingga memudahkan masuknya bakteri. Selain itu, hilangnya tonus vaskuler perifer pada kaki meningkatkan aliran arteri distal dan tekanan dengan merusak membran dasar kapiler, hal ini dapat berkontribusi pada edema perifer. Edema meningkatkan resiko terjadinya ulkus diabetik dengan menambahkan unsur lain dari trauma minor yang disebabkan oleh tekanan dari alas kaki (Puri *et al.*, 2012; Bowering, 2001). Sedangkan, hilangnya sensasi proteksi pada kaki yang disebabkan oleh adanya gangguan pada saraf sensori dapat menyebabkan ulkus diabetik karena diabetisi tidak merasakan nyeri atau gangguan pada kakinya (Puri *et al.*, 2012; Bowering, 2001).

Gangguan pembuluh darah perifer berupa penebalan pembuluh darah karena aterosklerosis dapat menyebabkan adanya hambatan pada aliran darah sehingga terjadinya iskemia. Jika terdapat trauma pada kaki, maka akan mengakibatkan ulkus diabetik. Bila dibiarkan secara terus-menerus akan berkomplikasi amputasi (Frykberg, 2006; Bowering, 2001).

Patofisiologi di atas dapat dilihat pada gambar di bawah ini:







Gambar 2.1 Patofisiologi Ulkus Diabetes

(Sumber: Frykberg, 2006; Brownlee, 2005)

2.2.4 Perawatan Ulkus Diabetes

Standar utama perawatan ulkus diabetik adalah debridemen, manajemen infeksi, prosedur revaskularisasi, dan *off-loading* ulkus (Alexiadou, 2012).

A. Debridemen

Debridemen adalah tindakan mengangkat semua debris dan jaringan nekrosis. Tindakan ini bertujuan untuk meningkatkan produksi granulasi. Debridemen dapat dilakukan dengan tindakan bedah, enzimatis, biologis, dan autolisis (Alexiadou, 2012).

Debridemen bedah dilakukan dengan menggunakan pisau bedah. Secara cepat dan efektif dapat mengangkat hiperkeratosis dan jaringan mati. Tindakan enzimatis debridemen menggunakan beberapa jenis agen enzimatis, yaitu kolagen dari kepiting dan udang, *papain*, kombinasi streptokinase, serta dekstran dimana tindakan ini mengangkat jaringan nekrotik tanpa merusak jaringan yang sehat. Biologis debridemen menggunakan belatung steril yang dapat mencerna debris, bakteri, dan jaringan nekrosis. Autolisis debridemen menggunakan balutan luka untuk menciptakan suasana lembab pada luka sehingga terdapat peningkatan mekanisme pertahanan. Autolysis ini dapat meningkat dengan menggunakan balutan luka yang tepat, yaitu hidrokoloid, hidrogel, dan *films*. Dari semua jenis tindakan debridemen, tindakan bedah merupakan standar utama pada manajemen penyembuhan luka (Alexiadou, 2012).

B. Off-loading

Metode *off-loading* yang paling efektif adalah *nonremovable total-contact cast* (TCC). TCC terbuat dari plester atau cetakan *fiberglass* yang relatif murah. Indikasi TCC yaitu ulkus yang berada pada kaki depan atau tengah. Iskemia berat, abses dalam, osteomielitis, dan kualitas kulit yang buruk adalah kontraindikasi TCC (Alexiadou, 2012).

C. Dressing

Penyembuhan ulkus lebih cepat dan komplikasi infeksi berkurang bila dalam keadaan lembab dengan pengecualian ganggren kering, dimana area nekrosis harus tetap kering untuk menghindari infeksi. Dengan adanya kelembaban pada luka akan meningkatkan granulasi dan proses autolisis. *Dressing* yang ideal harus bebas dari kontaminasi, dapat membuang kelebihan eksudat dan racun, mempertahankan lingkungan lembab, tidak dapat ditembus oleh mikroorganisme, memungkinkan pertukaran udara, mudah diangkat, dan hemat biaya (Alexiadou, 2012; Frykberg, 2006).

2.3 Proses Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka merupakan suatu proses yang kompleks karena proses penyembuhan luka adalah kegiatan bio-seluler, bio-kimia yang terjadi berkesinambungan. Penggabungan respon vaskuler, aktivitas seluler dan terbentuknya bahan kimia sebagai substansi mediator di daerah luka merupakan komponen yang saling terkait pada proses penyembuhan luka. Tahapan penyembuhan luka adalah sebagai berikut:

2.3.1 Fase Homeostatis

Pada hemostatis, mula-mula terjadi vasokonstriksi pembuluh yang cedera sehingga aliran darah dari tempat cedera berkurang. Kemudian hemostatis dan thrombosis mengalami 3 fase yang sama, yaitu: 1) Pembentukan agregat trombosit. Jika diaktifkan oleh trombin, trombosit akan bergumpal dengan adanya untuk membentuk hemostatik; 2) Pembentukan jaringan fibrin yang mengikat agregat trombosit; 3) Inisiasi bekuan fibrin sebagai respon terhadap cedera jaringan diaktifkan melalui jalur ekstrinsik dan instrinsik. Kedua jalur menyebabkan pengaktifan protrombin menjadi thrombin dan penguraian

fibrinogen, yang dikatalisis oleh thrombin menjadi bekuan fibrin (Strecker-McGraw *et al.*, 2007).

2.3.2 Fase Inflamasi

Inflamasi adalah usaha tubuh untuk menmelawan atau merusak organisme yang menyerang, menghilangkan zat iritan dan mengatur derajat perbaikan jaringan. Pada fase inflamasi terjadi *vasokonstriksi* dan proses penghentian darah. Sel radang, seperti neutrofil dan makrofag, keluar dari pembuluh darah secara diapedesis dan menuju daerah luka secara kemotaksis. Sel mast mengeluarkan serotonin dan histamin yang meningkatkan permeabilitas kapiler, terjadi *eksudasi* cairan edema. Dengan demikian timbul tanda-tanda radang. Leukosit, limfosit dan monosit menghancurkan dan memakan kotoran maupun kuman (proses *fagositosis*). Pertautan pada fase ini hanya oleh *fibrin*, belum ada kekuatan pertautan luka sehingga di sebut fase tertinggal (*lag phase*). Adapun tanda-tanda inflamasi yaitu: rubor (kemerahan), calor (panas), dolor (rasa sakit), tumor (pembengkakan), fungsiolesa (perubahan fungsi) (Roughton *et al.*, 2006).

2.3.3 Fase Proliferasi

Sesudah terjadi luka fibroblast akan aktif bergerak dari jaringan sekitar luka ke dalam daerah luka, kemudian akan berkembang (proliferasi) serta mengeluarkan beberapa substansi (Kolagen, elastin, *Inyalruounc acid*, *fibronectin* dan *profeoglycans*) yang berperan dalam membangun (rekonstruksi) jaringan baru. Fungsi kolagen yang lebih spesifik adalah membentuk cikal bakal jaringan baru (*connective tissue matrix*) dan dengan dikeluarkannya substrat oleh fibroblast, memberikan tanda bahwa makrofag, pembuluh darah baru dan juga fibroblast sebagai kesatuan unit dapat memasuki kawasan luka. Sejumlah sel

pembuluh darah baru yang tertanam di dalam jaringan baru tersebut berfungsi sebagai jaringan granulasi, sedangkan proses proliferasi fibroblas dengan aktivitas sintetiknya di sebut fibroblasia, migrasi, deposit jaringan matriks, kontraksi luka.

Angiogenesis suatu pembentukan pembuluh kapiler baru di dalam luka, mempunyai peran penting pada tahap proliferasi proses penyembuhan luka. Vaskularisasi yang tidak lancar, penyakit (diabetes), pengobatan (radiasi) atau obat (preparat steroid) mengakibatkan lambatnya proses sembuh karena terbentuknya ulkus yang kronis. Jaringan vaskuler yang melakukan invasi ke dalam luka merupakan suatu respon untuk memberikan oksigen dan nutrisi yang cukup di daerah luka karena oksigen. Pada fase ini fibroplasia dan angiogenesis merupakan proses terintegrasi dan di pengaruhi oleh substansi yang di keluarkan oleh platelet dan makrofag (*growth factors*).

Proses selanjutnya adalah epitelasi, dimana fibroblas mengeluarkan "*keratinocyte growth factor*" (KGF) yang berperan dalam stimulasi mitosis sel epitel. Keratinisasi akan di mulai dari pinggir luka dan akhirnya membentuk barier yang menutupi permukaan luka. Dengan sintesa kolagen oleh fibroblas, pembentukan lapisan dermis ini akan disempurnakan kualitasnya dengan mengatur keseimbangan jaringan granulasi dan dermis. Untuk membantu jaringan baru tersebut menutup luka, fibroblas akan merubah strukturnya menjadi myofibroblast yang mempunyai kapasitas melakukan kontraksi pada jaringan. Fungsi kontraksi akan lebih menonjol pada luka dengan defek luas dibandingkan dengan defek luka. Minimal Fase proliferasi akan berakhir jika epitel dermis dan lapisan kolagen terbentuk, terlihat proses kontraksi dan akan di percepat oleh berbagai *growth factor* yang dibentuk makrofag dan platelet (Hsu *et al.*, 2007, Oike *et al.*, 2004).

2.3.4 Fase *Remodelling* atau *Maturasi*

Fase maturasi fase ini terjadi pematangan yang terdiri dari penyerapan kembali jaringan yang berlebihan, pengerutan sesuai dengan gravitasi, pada minggu ke 3 setelah perlukaan dan berakhir sampai kurang lebih 12 bulan. Tujuan dari fase maturasi adalah penyempurnaan terbentuknya jaringan baru menjadi jaringan penyembuhan yang kuat dan bermutu. Fibroblas sudah mulai meninggalkan jaringan granulasi, warna kemerahan dari jaringan mulai berkurang karena pembuluh mulai regresi dan serat fibrin dari kolagen bertambah banyak untuk memperkuat jaringan parut. Kekuatan dari jaringan parut akan mencapai puncaknya pada minggu ke 10 setelah perlukaan. Sintesa kolagen yang telah di mulai sejak fase proliferasi akan di dilanjutkan pada fase maturasi. Kecuali pembentukan kolagen muda (gelatinious collagen) yang terbentuk pada fase proliferasi akan berubah menjadi kolagen yang lebih matang, yaitu lebih kuat dan struktur yang lebih baik (proses re-modelling) (O'Kane, 2002).

2.4 TNF- α

TNF- α adalah sebuah prototipe sitokin inflamasi, awalnya ditandai sebagai faktor serum penginduksi endotoksin yang menyebabkan nekrosis jenis sel tumor tertentu. TNF- α merupakan kunci regulator respon imun, mempengaruhi beberapa efek selular, yaitu apoptosis, nekrosis, efek inflamasi, proliferasi atau efek pertumbuhan, dan efek hematopoetik (Perry, *et al.*, 2002).

Menurut Swaroop (2012), TNF- α adalah *adipocytokine* yang terlibat dalam peradangan sistemik dan merangsang reaksi fase akut. TNF- α disekresi oleh makrofag dan juga melalui beberapa sel termasuk adiposit. TNF- α menghambat transduksi insulin dan berefek pada metabolisme glukosa.

Gangguan pada metabolisme TNF- α dapat menyebabkan gangguan metabolic seperti obesitas dan resistensi insulin.

TNF- α mempunyai peran pada perkembangan jaringan limfoid dan peran homeostasis dalam pertahanan tubuh melawan bakteri. TNF- α biasanya disebut sitokin penjaga "*the body's fire alarm*", sebagai respon pertahanan pertama pada luka lokal. Saat konsentrasi rendah di jaringan, TNF- α mempunyai efek menguntungkan, seperti mekanisme pertahanan tambahan untuk melawan infeksi. Saat konsentrasi tinggi di jaringan, TNF- α dapat menyebabkan inflamasi berlebihan dan luka pada organ. Pada penyakit, TNF- α umumnya menjadi sitokin proinflamasi, bersama dengan interleukin-1 (IL-1), interleukin (IL-7), dan sitokin lainnya. Pada penyakit dengan inflamasi, kadar TNF- α meningkat pada jaringan yang terkena dan menginduksi kerusakan jaringan (Tracey, 2008).

Pada diabetes ditemukan adanya peningkatan TNF- α dibandingkan dengan orang normal. Peningkatan TNF- α bisa terjadi karena adanya penurunan *choline* pada diabetisi (Chen *et al.*, 2013). *Choline* merupakan prekursor biosintesis asetilkolin sehingga adanya penurunan *choline* berdampak pada penurunan asetilkolin yang berfungsi untuk mengaktifkan $\alpha 7$ subunit-containing nicotinic acetylcholine receptor ($\alpha 7$ nAChR). $\alpha 7$ nAChR adalah komponen esensial pada jalur kolinergik yang berhubungan dengan saraf vagus dalam antiinflamasi dan berperan dalam regulasi kadar TNF- α dan sitokin proinflamasi lainnya selama inflamasi. Tidak teraktivasinya $\alpha 7$ nAChR mengakibatkan pengeluaran TNF- α secara berlebihan sehingga terjadi peningkatan TNF- α secara sistemik (Parrish, *et al.*, 2008).

Dalam proses penyembuhan luka, TNF- α berfungsi dalam stimulasi pengeluaran *matrix metalloproteinases* (MMPs) dan MMPs berperan dalam degradasi *extracellular matrix* (ECM). Selain menstimulasi MMPs, TNF- α menghambat pengeluaran *tissue inhibitors of MMP* (TIMPs). Sehingga

peningkatan TNF- α pada diabetes dapat meningkatkan pengeluaran MMPs dan penurunan TIMPs yang mengakibatkan adanya degradasi ECM secara berlebihan. Degradasi yang berlebihan secara terus-menerus dapat menghancurkan semua bagian dari ECM sehingga penyembuhan luka berlangsung lama (Brandner *et al.*, 2008; Gill *et al.*, 2008; Lobmann, 2002; Wall, 2002).

2.5 TGF- β 1

TGF- β 1 mempunyai kandungan esensial dalam berbagai proses sel, seperti perkembangan sel embrionik, pertumbuhan sel, diferensiasi, motilitas, dan apoptosis. Pada epitel sel yang tidak mengalami perubahan bentuk dikatakan bahwa TGF- β 1 berperan sebagai penghambat perkembangan. TGF- β 1 menginduksikan sel epitel ke *mesenchymal transition* (EMT). TGF- β 1 memiliki peran yang penting, walaupun kompleks, dalam pembentukan tumor. TGF- β 1 menginduksikan EMT di sel tumor dan meningkatkan invasi serta metastasis tumor (Xie, 2003). Pada fase inflamasi, TGF- β 1 dapat membantu konversi monosit menjadi makrofag yang berperan dalam respon inflamasi tambahan dan jaringan debridemen (Barrientos, 2008).

Pada proses penyembuhan luka, TGF- β 1 penting dalam fase inflamasi, *angiogenesis*, *reepithelialization*, dan regenerasi jaringan penghubung. Ekspresi TGF- β 1 meningkat pada saat ada luka. TGF- β 1 memfasilitasi datangnya sel inflamasi tambahan dan menambah makrofag dimediasi oleh jaringan debridemen. Selain itu memiliki peran besar pada pathogenesis fibrosis dengan menginduksi dan mengaktifkan fibroblast keloid. Saat ekspresinya berlebihan, TGF- β 1 dapat menstimulasi *connective tissue growth factor* (CTGF) dan perkembangan hipertropik dan bekas luka keloid. TGF- β 1 mengalami penurunan

jika dalam kondisi luka kronis karena degradasi dari enzim proteolitik, khususnya elastase neutrophil (Barrientos, 2008).

2.6 Terapi *Chitosan* pada Diabetes Mellitus

Chitosan adalah polisakarida yang berasal dari kitin secara alami kedua terbanyak di alam setelah selulosa, yang banyak terdapat pada serangga, cangkang krustasea (udang, kepiting), dan fungi. Sifat uniknyanya tersebut menarik banyak industri dan aplikasi biomedis (Yogeshkumar, 2013). *Chitosan* tidak larut dalam air, namun dengan adanya kelompok amino menyebabkan *chitosan* larut di dalam larutan asam di bawah pH sekitar 6,5 (Pospiskovaa, 2013). Aplikasi *chitosan* secara farmako digunakan sebagai antibakteri, anti kanker, anti koagulan, anti jamur, agen hemostatis, imunostimulan, agen penyembuh luka, agen anti inflamasi, pemblokir lemak, memodulasi fungsi ginjal, anti virus, dan anti oksidan (Yogeshkumar, 2013).

Pada luka diabetes, *chitosan* dapat menstimulasi sel inflamasi dan *growth factors* ke area luka selama fase awal dari proses penyembuhan luka. Selain itu *chitosan* mempercepat pembentukan jaringan granulasi. Di saat yang sama, *chitosan* mengaktifasi fibroblast di jaringan granulasi, sehingga menyebabkan proliferasi dan mempercepat produksi matriks ekstraseluler. Pada penelitian Inan *et al* (2013), didapatkan hasil bahwa *chitosan* sangat afektif pada sekresi *growth factors* dari sel-sel di semua tahap penyembuhan luka dan mempengaruhi secara positif terhadap luka diabetes.

2.7 Cumi-Cumi (*Loligo sp*)

2.7.1 Deskripsi Cumi-cumi (*Loligo sp*)

Cumi-cumi (*Loligo sp*) adalah hewan dari kelas Cephalopoda yang termasuk hewan karnivora karena memiliki kebiasaan memakan hewan-hewan

seperti udang dan ikan-ikan kecil yang ditangkap dengan tentakelnya. Cumi-cumi merupakan salah satu komoditas perikanan yang memiliki nilai ekonomi yang tinggi (Tasywiruddin, 1999).



Gambar 2.2 Cumi-cumi (*Loligo* sp)

(Sumber: Nair et al., 2011)

2.7.2 Taksonomi Cumi-cumi (*Loligo* sp)

Menurut Kreuzer (1984), taksonomi cumi-cumi (*Loligo* sp) sebagai berikut:

Kingdom	: Animalia
Filum	: Cephalopoda
Ordo	: Teuthoidea
Subordo	: Myopsida
Famili	: Loliiginidae
Genus	: <i>Loligo</i> sp

2.7.3 Morfologi Cumi-cumi (*Loligo* sp)

Cumi-cumi merupakan binatang lunak dengan tubuh berbentuk silindris. Sirip-siripnya berbentuk trianguler atau radar yang menjadi satu pada ujungnya. Pada kepalanya di sekitar lubang mulut terdapat 10 tentakel yang dilengkapi dengan alat penghisap (*sucker*). Tubuh terdiri dari isi rongga tubuh (*visceral mass*) dan mantel. Lapisan isi rongga tubuh berbentuk silinder dengan dinding sebelah dalam tipis dan halus. Mantel yang dimilikinya berukuran tebal, berotot, dan menutupi isi rongga tubuh pada seluruh isi serta mempunyai tepi yang disebut leher. Karakteristik yang dimiliki cumi-cumi adalah adanya kantong tinta yang terletak di atas usus besar. Bila kantung ini dibuka, maka akan mengeluarkan tinta berwarna coklat atau hitam yang diakibatkan oleh pigmen melanin (Suwignyo, 2005).

2.7.4 Persebaran Cumi-cumi (*Loligo* sp)

Cumi-cumi (*Loligo* sp.) merupakan penghuni demersal atau semi pelagik pada daerah pantai dan paparan benua sampai kedalaman 400 m. Beberapa spesies hidup sampai di perairan payau. Menurut Voss (1963) dan Roper, daerah penyebaran cumi-cumi adalah di perairan Pasifik Barat, Australia Utara, Pulau Filipina, bagian utara Laut Cina Selatan sampai Jepang. Penyebaran cumi-cumi (*Loligo* sp.) di seluruh perairan Indonesia hampir merata, yaitu dari Barat Sumatera sampai ke selatan Irian Jaya, dari Selat Malaka ke timur sampai ke perairan Timur Sumatera, Laut Jawa, Laut Banda, dan perairan Maluku/ Arafura dan tersebar mulai dari lapisan permukaan sampai dengan kedalaman 100 meter, hidup bergerombol dan terpusat pada perairan pantai yang memiliki ekosistem lamun dan karang (Hamzah, 1997).

2.7.5 Kandungan Cumi-cumi (*Loligo sp*)

Ditinjau dari nilai gizi, cumi-cumi memiliki kandungan gizi yang luar biasa karena kandungan proteinnya cukup tinggi, yaitu 17,9 g/100 g cumi segar. Komposisi proksimat cumi-cumi hasil penelitian Okuzumi dan Fujii (2000) adalah air (78.1 – 82.2%), abu (1.2 – 1.7%), protein (14 – 16%), dan lemak (1 – 2%). Daging cumi-cumi memiliki kelebihan dibanding dengan hasil laut lain, yaitu tidak ada tulang belakang, mudah dicerna, memiliki rasa dan aroma yang khas, serta mengandung semua jenis asam amino esensial yang diperlukan oleh tubuh. Asam amino esensial yang dominan adalah leusin, lisin, dan fenilalanin. Sementara kadar asam amino nonesensial yang dominan adalah asam glutamat dan asam aspartat (Okuzumi dan Fujii, 2000). Pada cumi-cumi, kandungan mineral terbesar adalah Na (848.63 mg/100 g bk), diikuti K, P, Mg dan Ca dengan nilai berturut-turut sebesar 400.53, 382.79, 178.18 dan 83.03 mg/100 g bk (Sasonto, 2008). Berdasarkan hasil penelitian dari Jun-Ho Yun (2012) cumi-cumi juga mengandung lesitin sebesar 9.2–45.2 mg/g. Lipid dari daging cumi-cumi terdiri dari *phospolipids-lecithin* dan *cephalin* (Jaangaard dan Ackman, 1965).

Tabel 2.1 Kandungan Cumi-Cumi Mentah

Nutrisi	Unit	Jumlah per 100 gram
Proksimat		
Air	g	78,55
Energy	kcal	92
Protein	g	15,58
Total lemak	g	1,38
Karbohidrat	g	3,08
Serat	g	0,0
Gula	g	0,00
Mineral		
Kalsium	mg	32
Besi	mg	0,68
Magnesium	mg	33
Fosfor	mg	221

Potassium	mg	246
Sodium	mg	44
Zinc	mg	1,53
Vitamin		
Vitamin C, asam askorbat total	mg	4,7
Tiamin	mg	1,020
Ribovlavin	mg	0,412
Niacin	mg	2,175
Vitamin B-6	mg	0,056
Folat, DFE	µg	5
Vitamin B-12	µg	1,30
Vitamin A (RAE)	µg	10
Vitamin A (IU)	IU	33
Vitamin E (alpha-tocopherol)	mg	1,20
Vitamin D (D2 + D3)	µg	0,00
Vitamin D	IU	0
Vitamin K	µg	0,0
Lipid		
Asam lemak, total jenuh	g	0,358
Asam lemak, total tak jenuh tunggal	g	0,107
Asam lemak, total tak jenuh ganda	g	0,524
kolesterol	mg	233
Lain-lain		
Kafein	mg	0

Sumber: USDA, 2014

Tabel 2.2 Kandungan *Viscera* (Jeroan) Cumi-Cumi Mentah

Composition	Jeroan cumi mentah
Kelembapan (Moisture)	3,5 %/g
Abu (ash)	3,15 %/g
Protein	45,76 %/g
Liquid	39,24 %/g
Non Protein	8,35 %/g
Lecitin	7,5-14,2 mg/g

Sumber: Uddin *et al.*, 2010; Yun *et al.*, 2013

Tabel 2.3 Kandungan Asam Amino pada Cumi-Cumi

Asam amino	233 mg
Isoleusin	4,53 g/100 gram protein

Lisin	8,50 g/100 gram protein
Sistin	1,38 g/100 gram protein
Metionin	3,54 g/100 gram protein
Penilalanin	4,06 g/100 gram protein
Tirosin	4,60 g/100 gram protein
Treonin	4,81 g/100 gram protein
Triptopan	1,10 g/100 gram protein
Valin	4,86 g/100 gram protein

Sumber: Bano *et al.*, 1992

2.7.6 Manfaat Kandungan Cumi-cumi (*Loligo* sp) terhadap penurunan kadar TNF- α

Cumi-cumi (*Loligo* sp) memiliki kandungan yang bermanfaat untuk mempercepat penyembuhan luka. Kandungan yang berperan adalah *lecithin* dan *choline*.

A. *Lecithin*

Lecithin adalah sumber dari fosfolipid dalam makanan, berperan sebagai sumber energi nonprotein dan sumber *choline* yang potensial (Koppen *et al.*, 1997; McFarland, 2003). Selain itu berperan untuk meningkatkan ketahanan terhadap stress dan mengurangi oksidasi (antioksidan) dari vitamin A, C, E (Kumar *et al.*, 2011). Makanan dengan kaya *lecithin* dapat mengubah homeostasis kolesterol dan metabolisme lipoprotein. *Lecithin* dapat menurunkan kadar kolesterol LDL yang berlebihan dan memicu sintesis HDL di hati. Sekresi asam empedu dengan kadar tinggi kolesterol dan fosfolipid didorong oleh makanan dengan kaya *lecithin* dibandingkan dengan makanan tanpa *lecithin* (Mourad, 2009).

B. *Choline*

Choline adalah prekursor betaine, asetilkolin (neurotransmitter), dan *phosphatidylcholine* (PC). *Choline* juga merupakan komponen penting dari *plasmalogens*, *sphomyelins*, dan *lecithin*, serta sebagai sumber metil

melalui *betaine*, untuk sintesis berbagai metabolit yang termetilasi. Defisiensi *choline* dapat mengakibatkan perkembangan yang buruk, *hepatic lipidosis*, dan perdarahan ginjal, hati, dan usus (Kumar *et al.*, 2011). *Choline* telah ditetapkan sebagai nutrisi essential. Fungsi biologis *choline* berperan pada neurotransmitter, pembentukan faktor aktivasi platelet, sekresi Very Low Density Lipoproteins (VLDLs), dan transport (Detopoulou, 2008). Selain itu, *choline* dapat meningkatkan regulasi insulin yang berguna pada penderita diabetes (Ilcol, 2003).

Choline berperan dalam menstimulasi sintesis dan pengeluaran asetilkolin. Asetilkolin mengaktifkan $\alpha 7nAChR$, kemudian $\alpha 7nAChR$ akan menginduksikan miR-124 yang berfungsi untuk menghambat translasi *Signal Transduction and Transcription 3* (STAT3) messenger ribonucleic acid (mRNA) dan *TNF-converting enzyme* (TACE) mRNA. Penghambatan translasi STAT3 mRNA dapat menghambat produksi IL-6 dan penghambatan translasi TACE mRNA dapat menghambat produksi TNF- α (Ulloa, 2013).