

BAB 2**TINJAUAN PUSTAKA****2.1 Diabetes Millitus****2.1.1 Definisi**

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit gangguan kronik pada metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia yang berhubungan dengan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak dan protein, disebabkan oleh defisiensi insulin relatif atau absolut (Inzuchi, 2003). Terdapat dua tipe utama diabetes melitus yaitu Diabetes Type 1 atau diabetes melitus tergantung insulin (IDDM) dan Diabetes type 2 atau diabetes melitus tidak tergantung insulin (NIDDM) (Guyton, 2006).

Sekitar 90% penderita Diabetes Mellitus adalah DM tipe 2. DM tipe 2 disebabkan karena sel-sel sasaran insulin gagal atau tak mampu merespon insulin secara normal, keadaan ini disebut resistensi insulin. Disamping resistensi insulin, pada penderita DM tipe 2 dapat juga timbul gangguan sekresi insulin dan produksi glukosa hepatic yang berlebihan. Namun demikian, tidak terjadi pengrusakan sel-sel β langerhans secara autoimun sebagaimana terjadi pada DM tipe 1. Sehingga banyak faktor yang tidak absolut menjadi penyebab DM tipe 2. Walaupun faktor genetik tetap berpengaruh namun faktor obesitas dan gaya hidup yang tidak sehat menjadi faktor utama penyebab DM tipe 2 ini.

2.1.2 Epidemiologi

Menurut WHO, penderita DM di Indonesia pada tahun 2000 sebanyak 8,4 juta orang dan diperkirakan pada tahun 2030 akan jauh meningkat menjadi 21,3 juta penderita (Soewondo, 2011). Hal ini diperkirakan karena pola gaya hidup penduduk Indonesia yang kurang sehat baik dalam diet makanan dan aktivitas fisik.

Menurut Riset Kesehatan Dasar, pada tahun 2007 dan 2013 telah dilakukan kegiatan wawancara terhadap penderita diabetes mellitus usia diatas 15 tahun. Dan hasil yang didapat adalah proporsi diabetes mellitus pada Riskesdas 2013 meningkat hampir dua kali lipat dibanding tahun 2007 (Riskesdas,2013).

2.1.3 Faktor Resiko Diabetes Melitus type 2

Faktor resiko pada penderita Diabetes Melitus tipe 2 dibagi menjadi 2, yakni faktor resiko yang tidak dapat diubah dan faktor resiko yang dapat diubah

2.1.3.1 Riwayat Keluarga DM

Faktor genetik sangat mempengaruhi munculnya penyakit Diabeter Melitus. Ketika ada mutasi gen dapat menyebabkan gangguan metabolisme yang berujung pada munculnya DM tipe 2 (Kaban, 2007). Resiko muncul DM tipe 2 pada seorang anak dengan salah satu orang tuanya menderita DM adalah 15%, sedangkan ketika kedua orang tuanya menderita DM adalah 75%. Anak dengan memiliki seorang ibu yang menderita DM ada resiko sebesar 10-30% lebih besar dari pada orang yang memiliki seorang ayah yang menderita

DM. Karena saat dalam kandungan penurunan gen lebih besar dari gen seorang ibu. (Diabetes UK,2010).

2.1.3.2 Jenis Kelamin

Dari data Riskesdas 2007 yang dilakukan oleh Irawan mendapatkan bahwa perempuan lebih beresiko dibanding laki-laki untuk menderita DM tipe 2 (Irawan,2010).

2.1.3.3 Usia

Dari data Riskesdas 2007 menjelaskan bahwa semakin tua usia semakin tinggi resiko untuk menderita Diabetes Mellitus. Usia 26-35 tahun beresiko 2,32 kali dibandingkan dengan usia 15-25 tahun. Usia 36-45 tahun beresiko 6,88 kali dibandingkan dengan usia 15-25 tahun. Dan usia lebih dari 45 tahun beresiko 14,99 kali dibanding usia 15-25 tahun (Irawan,2010.)

2.1.3.4 Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik dapat mengakibatkan insulin meningkat sehingga kadar gula dalam darah akan berkurang. Orang yang jarang berolahraga, zat makanan yang masuk ke dalam tubuh tidak dibakar namun akan ditimbun dalam tubuh sebagai lemak dan gula. Jika insulin tidak mencukupi untuk mengubah glukosa menjadi energi makan akan muncul DM ini (Kemenkes,2011)

2.1.3.5 Obesitas

Salah satu faktor resiko yang berperan penting dalam penyakit Diabetes Melitus adalah obesitas. Pada orang obesitas masukan kalori di dalam tubuh berlebihan. Sel beta kelenjar pankreas akan mengalami kelelahan dan tidak mampu untuk memproduksi insulin yang cukup

untuk mengimbangi kelebihan masukan kalori. Dengan kadar glukosa darah yang tinggi akan mengakibatkan munculnya DM (Kaban,2007)

Obesitas sentral juga merupakan salah satu faktor resiko munculnya penyakit DM ini. Di dalam analisis data Risesdas 2007 menyebutkan bahwa orang dengan obesitas sentral memiliki resiko 2,63 kali untuk menderita DM dibandingkan dengan orang normal (Irawan,2010).

2.1.4 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2

Dalam patofisiologi Diabetes Melitus tipe 2 ada dua mekanisme yang berperan penting yakni resistensi insulin,kegagalan sekresi insulin, peningkatan produksi glukosa oleh hati, dan metabolisme lemak yang abnormal (Powers,2010).

Resistensi insulin adalah menurunnya kemampuan insulin untuk bekerja secara efektif pada jaringan target terutama otot, hati, dan lemak. Dapat disebabkan karena kombinasi genetik dan obesitas. Dalam jangka waktu yang lama, produksi insulin akan berkurang sehingga terjadi kegagalan penggunaan glukosa oleh jaringan serta akan terjadi peningkatan produksi glukosa oleh hati sehingga terjadi hiperglikemia (Powers,2010).

Pada DM tipe 2, awalnya sekresi insulin meningkat sebagai respon terhadap resistensi insulin . namun jangka panjang sekresi insulin akan berkurang. Penyebab terjadinya pengurangan sekresi insulin masih belum jelas. Kemungkinan akibat adanya kelainan pada gen kedua yang akhirnya mengakibatkan kegagalan sel beta pankreas.

Resistensi insulin pada penderita DM 2 menyebabkan kegagalan penghambatan proses glukoneogenesis oleh hati sehingga

mengakibatkan hiperglikemia puasa dan penurunan penyimpanan glikogen oleh hati pada saat postprandial. Produksi glukosa pada awal diabetes akan meningkat yaitu saat ada sekresi insulin yang abnormal dan resistensi insulin pada otot rangka. Resistensi insulin pada jaringan lemak mengakibatkan asam lemak bebas dikeluarkan dari jaringan lemak dan peningkatan sintesis lemak pada sel-sel hati sehingga terjadi penumpukan lemak di sel hati (Powers,2010)

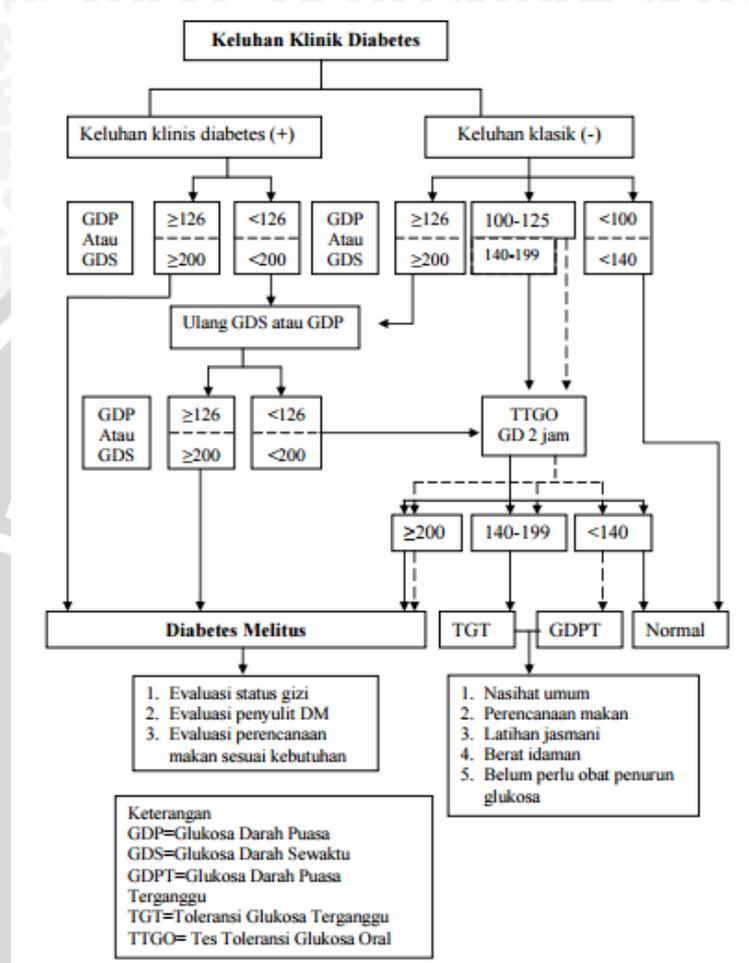
2.1.5 Diagnosis DM

Menurut PERKENI 2011, kriteria diagnosis penderita Diabetes Mellitus ada 3:

- a. Jika keluhan klasik ditemukan, maka pemeriksaan glukosa plasma sewaktu >200 mg/dL sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DM
- b. Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL dengan adanya keluhan klasik.
- c. Tes toleransi glukosa oral (TTGO). Meskipun TTGO dengan beban 75 g glukosa lebih sensitif dan spesifik dibanding dengan pemeriksaan glukosa plasma puasa, namun pemeriksaan ini memiliki keterbatasan sendiri yakni sulit untuk dilakukan berulang-ulang dan dalam praktek jarang digunakan karena membutuhkan persiapan khusus.

Apabila hasil tidak memenuhi kriteria, maka dapat digolongkan ke dalam kelompok toleransi glukosa terganggu (TGT) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT). Diagnosis dapat ditegakkan setelah pemeriksaan TTGO didapatkan glukosa plasma 2 jam setelah beban antara 140-199 mg/dL. Sedangkan GDPT dapat ditegakkan setelah pemeriksaan

glukosa plasma puasa diperoleh antara 100-125 mg/dL dan pemeriksaan TTGO gula darah 2 jam < 140 mg/dL.



Gambar 2.1. Diagnosis DM menurut PERKENI 2011

2.1.6 Komplikasi DM tipe 2

Pada komplikasi akut yang sering terjadi pada penderita DM tipe 2 adalah *Hyperglycemic Hyperosmolar State* (HHS). Hal ini berkaitan dengan defisiensi insulin relatif atau absolut, penurunan volume, serta ketidakseimbangan asam basa.

Pada komplikasi kronik terjadi komplikasi makrovaskular yakni penyakit jantung koroner, penyakit pembuluh darah otak serta penyakit

pembuluh darah perifer. Pada penderita DM tipe 2 dengan hipertensi, dislipidemia ataupun obesitas komplikasi ini akan lebih sering terjadi (Nabyl, 2009). Komplikasi ini timbul akibat aterosklerosis dan tersumbatnya pembuluh-pembuluh darah besar, terutama arteri yang dibedakan oleh timbunan plak atheroma.

2.1.7 Hubungan dislipidemia dengan DM

Diabetes mellitus sering disertai dengan dislipidemia, baik dislipidemia primer maupun sekunder. Toksisitas lipid menyebabkan proses atherogenesis menjadi lebih progresif. Lipoprotein akan mengalami perubahan akibat perubahan metabolik pada DM seperti proses glikasi serta oksidasi. Hal ini merupakan salah satu penyebab penting meningkatnya risiko resistensi insulin yang kemudian menjadi DM tipe 2 (Darmono *dkk*, 2007).

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan atau penurunan fraksi lipid dalam darah atau plasma. Kelainan lipid yaitu, kenaikan kolesterol total, kolesterol low density lipoprotein (LDL), trigliserida, serta penurunan kolesterol high density lipoprotein (HDL) yang bersifat anti atherogenik, anti oksidan, dan anti inflamasi. (Sudoyo AW, 2006). Gambaran dislipidemia pada DM tipe 2 yang paling sering ditemukan adalah peningkatan kadar TG dan penurunan kadar HDL. Sedangkan kadar LDL tidak selalu meningkat, tetapi partikel LDL akan mengalami penyesuaian perubahan (modifikasi) menjadi bentuk kecil dan padat yang bersifat atherogenik (Hendromartono, 2006).

Pada keadaan normal LDL berfungsi mengangkut lipid yang tidak larut. Pada permukaannya terdapat molekul protein sehingga dapat berinteraksi dengan reseptor khusus pada membran sel, sehingga dapat diekskresikan. Namun, pada penderita DM tipe 2 LDL akan mengalami glikosilasi dan oksidasi lebih besar yang akan mengakibatkan reseptor LDL tidak dapat mengenali LDL yang terglykosidasi tersebut. Sebagai akibatnya maka akan terjadi penimbunan lemak. Selain itu akibat peningkatan ambilan LDL oleh *monocytederived macrophage* maka akan terbentuk sel busa sehingga mempermudah terjadinya proses aterosklerosis (Tedjokusumo,1994). Selain itu, meningkatnya kadar LDL kolesterol pada penderita DM tipe 2 akan meningkatkan resiko terkena hipertensi. Sehingga kadar LDL dalam penderita DM tipe 2 berperan penting dalam perkembangan komplikasi nya terutama aterosklerosis dan hipertensi.

2.1.8 Penatalaksanaan DM tipe 2

Pada penelitian *United Kingdom Prospective Diabetes Study* pasien DM tipe 2 menghasilkan perbaikan prognosis dalam jangka panjang. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dengan menurunkan kadar glukosa maka kejadian komplikasi akan menurun (UKPDS,1998)

Dalam tata laksana farmakologi ada 4 mekanisme dalam pengobatan diabetes melitus tipe 2 yakni : Pemicu sekresi insulin, peningkat sensitivitas insulin, penghambat glukoneogenesis, serta penghambat enzim glukosidase alfa. (Sugondo,2006)

Golongan penghambat enzim glukosidase alfa bekerja secara kompetitif menghambat kerja enzim α -glukosidase dalam saluran

cerna. Sehingga reaksi penguraian polisakarida menjadi monosakarida terhambat. Sehingga glukosa akan dilepaskan lebih lambat serta lambatnya absorpsi ke dalam darah. Sehingga kadar glukosa dalam puncaknya akan dihambat. (Tjay dan Rahardja,2007). Obat ini bekerja di lumen usus, tidak menyebabkan hipoglikemia, dan tidak berpengaruh terhadap kadar insulin (Waspadji,2004).

2.1.9 Pembuatan model Tikus DM tipe 2

Pembuatan tikus model diabetes melitus tipe 2 dengan pemberian diet tinggi lemak yakni 41% lemak, 41% karbohidrat, dan 18% protein serta penggunaan senyawa kimia yang bersifat diabetogenik (Zhang et al, 2008). Senyawa kimia ini menyebabkan nekrosis dan degenerasi sel β pancreas. Senyawa kimia ini memberikan efek diabetogenik jika diberikan secara parenteral (intravena, intraperitoneal dan sub kutan). Beberapa diabetogenik yang digunakan adalah Streptozotosin, alloxan, vacor, dithizone, 8-hidroksikuinolon (Rees dan Alcolado, 2005). Streptozotocin diperoleh dari *Streptomyces achromogenes* dapat digunakan untuk menginduksi baik DM tipe 1 maupun DM tipe 2 pada hewan uji (Szkudeski, 2001). Pemberian Injeksi STZ pada DM tipe 1 dengan dosis tinggi yakni 60 -100 mg/kg. Sedangkan pada DM tipe 2 diberikan dengan dosis rendah yakni 30 mg/kg (Zhang et al, 2008).

2.2 Low-Density Lipoprotein

2.2.1 Definisi

Kolesterol adalah lemak berwarna kekuningan dan berupa seperti lilin yang diproduksi oleh tubuh manusia terutama di dalam hati (Lars H, 1997). Kolesterol dalam plasma darah terutama dijumpai berikatan dengan asam lemak dan ikut bersirkulasi dari bentuk ester kolesterol (Hertog N, 1992).

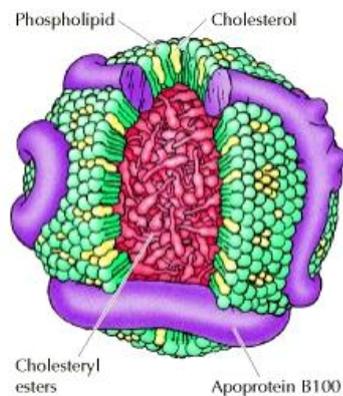
Lipoprotein adalah gabungan molekul lipid dan protein yang disintesis di dalam hati. Tiap jenis lipoprotein berbeda dalam ukuran, disintesa dan mengangkut berbagai jenis lipid dalam jumlah yang berbeda (Sunita A, 2002). Terdiri dari VLDL, LDL, HDL, Tigeliserida.

Kolesterol LDL merupakan pengirim kolesterol utama dalam darah dan paling banyak mengandung kolesterol (Soeharto,2004). Kolesterol diproduksi sel hati di dalam tubuh, lalu disebarkan oleh kolesterol LDL dalam darah ke jaringan di seluruh tubuh.

Apolipoprotein B (B-100) adalah apolipoprotein utama pada LDL namun jga dapat ditemukan pada VLDL. Apo B-100 ini mempunyai berbagai peran : (1) membentuk sebagian struktur lipoprotein, (2) sebagai kofaktor enzim, (3) sebagai ligan untuk interaksi dengan reseptor lipoprotein di jaringan.

2.2.2 Struktur dan karakteristik

LDL mempunyai densitas 1,019-1,063 g/mL dan diameter 20-30 nm. Partikel LDL mempunyai inti hidrofobik yang terdiri dari kolesterol ester (35-40%) dengan sedikit trigliserida *8-12%). Lapisan polar permukaan terdiri dari fosfolipid (20-25%), kolesterol bebas (5-10%) dan apolipoprotein B (apo B-100) (20-24%). (Chappman MJ et al, 1998)



Gambar 2.2. Struktur LDL

LDL diturunkan dari VLDL dimana inti trigliseridanya dihilangkan. Struktur LDL yang lebih kecil merupakan tipe yang mengandung sedikit ester dan kolesterol bebas. Penurunan presentase kolesterol atau komponen lipid dibandingkan dengan apo B atau komponen protein merupakan karakteristik LDL padat kecil dan kaya apo B (Yoshino G et al, 2002)

2.2.3 Metabolisme LDL

2.2.3.1 Jalur Metabolisme Eksogen

Lemak eksogen adalah lemak yang berasal dari makanan (termasuk trigliserid dan kolesterol) dan hati. Trigliserid dan kolesterol akan diserap ke dalam eritorsit mukosa usus halus. Kolesterol akan diserap sebagai kolesterol dan trigliserida akan diserap sebagai asam lemak bebas. Kemudian asam lemak bebas di dalam usus halus akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester. Bersama fosfolipid dan apolipoprotein akan membentuk lipoprotein yang disebut kilomikron. Kilomikron ini akan masuk ke saluran limfe dan akhirnya melalui duktus torasikus masuk ke aliran darah. Asam lemak bebas disimpan sebagai trigliserid kembali ke dalam jaringan lemak, namun ketika jumlahnya berlebihan maka hati akan mengambilnya menjadi bahan

untuk pembuatan trigliserid hati. Kilomikron yang kehilangan sebagian besar trogliseridnya disebut kilomikron remnant yang mengandung kilesterol ester yang akna dibawa ke hati (Adam, 2009).

2.2.3.2 Jalur metabolisme Endogen

Lipoprotein VLDL terdiri dari tiglideris dan kolesterol yang telah disintesis di hati dan di sekresikan ke dalam sirkulasi. Dalam sirkulasi, trigliserid dalam VLDL akan mengalami hidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase (LPL), dan akan berubah menjadi IDL yang selanjutnya akan dihidrolisis lagi kemudian terbentuk LDL. Sebagian VLDL, IDL, dan LDL akan mengangkut kolesterol kembali ke hati. Sebagian kolesterol dalam LDL akan dibawa ke hati dan jaringan steroidegenik lainnya seperti kelenjar adrenal, testis, dan ovarium yang memiliki reseptor kolesterol- LDL. Sebagian dari kolesterol- LDL akan teroksidasi dan tertangkap oleh reseptor scavenger-A (SRA) di makrofag dan akan menjadi sel busa. Makin banyak kadar kolesterol- LDL dalam plasma akan semakin banyak yang akan mengalami oksidasi dan ditangkap makrofag (Adam,2009)

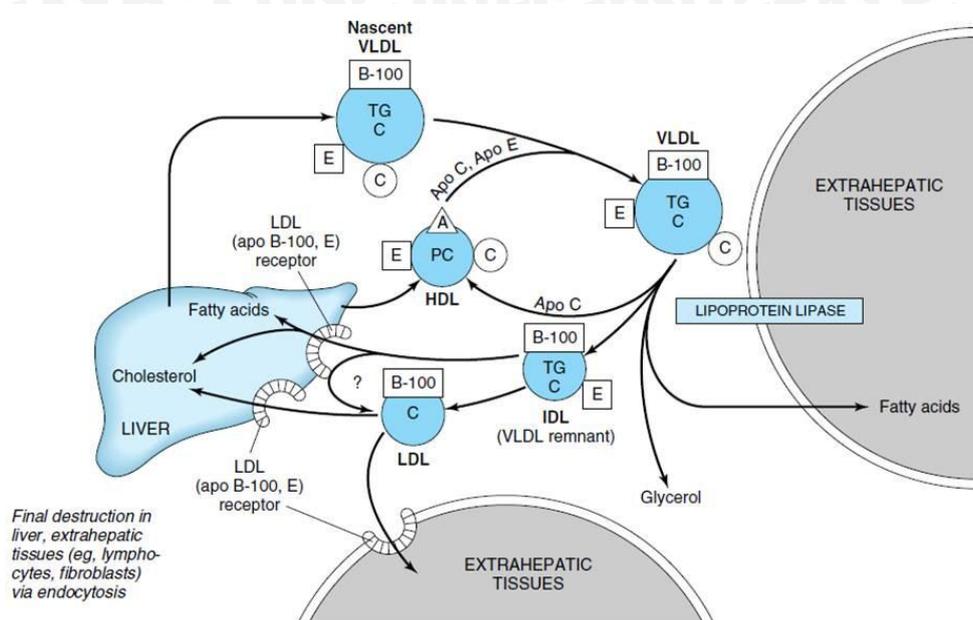


Figure 25-4. Metabolic fate of very low density lipoproteins (VLDL) and production of low-density lipoproteins (LDL). (A, apolipoprotein A; B-100, apolipoprotein B-100; C, apolipoprotein C; E, apolipoprotein E; HDL, high-density lipoprotein; TG, triacylglycerol; IDL, intermediate-density lipoprotein; C, cholesterol and cholesteryl ester; P, phospholipid.) Only the predominant lipids are shown. It is possible that some IDL is also metabolized via the LRP.

Gambar 2.3. Metabolisme LDL

2.2.4 Fungsi LDL

LDL berfungsi untuk mengangkut kolesterol dan ester kolesterol ke dalam jaringan –jaringan di dalam tubuh. Dan dalam mengangkut kolesterol dan ester kolesterol dibutuhkan suatu reseptor yakni Apo B-100 (Murray et all, 2003). Kadar baik kolesterol LDL adalah kurang dari 100 mg/dL, kadar normal kolesterol LDL adalah 100-129 mg/dL, ukuran yang cukup antara 130-150 mg/dL, ukuran yang tinggi antara 160-180 mg/dL, dan ukuran yang paling tinggi adalah diatas 190 mg/dL.

2.3 Daun Kemiri

2.3.1 Klasifikasi

Klasifikasi ilmiah

Kerajaan:	Plantae
Divisi:	Magnoliophyta
Kelas:	Magnoliopsida
Ordo:	Malpighiales
Famili:	Euphorbiaceae
Genus:	<i>Aleurites</i>
Spesies:	<i>A. moluccana</i>

Nama binomial

Aleurites moluccana
(L.) Willd., 1805

Tabel 2.1. Klasifikasi Kemiri, wikipedia 2015



Gambar 2.4 Daun Kemiri
(*Aleurites moluccana* sp.).

2.3.2 Kandungan Kemiri

Kemiri (*Aleurites moluccana* sp) sudah tak asing lagi bagi masyarakat Indonesia. Selain untuk bumbu masakan kemiri ternyata sejak lama sudah dikenal sebagai obat alami. Hampir semua bagian dari kemiri ada manfaatnya. Di Pulau Jawa, kulit pohon kemiri dimanfaatkan sebagai obat diare. Di Sumatera biji kemiri digunakan untuk obat sembelit. Kulit kemiri dipercaya masyarakat Jepang sebagai obat tumor. Rebusan daun kemiri dimanfaatkan oleh masyarakat Malaysia sebagai obat sakit kepala, demam, bisul, bengkak pada persendian dan kencing nanah. Bunga dan getah segar kemiri digunakan sebagai obat sariawan pada anak-anak oleh masyarakat Hawaii (Scott dan Craig, 2000).

Banyak kandungan yang ada pada daun kemiri yakni senyawa flavanoid, tannin, saponin, sterol, asam amino, karbohidrat dan polifenol (Junaid Niazi, et al.,2010). Ada dua flavonoid yang ada pada daun kemiri ini yakni swertisin dan "-O-rhamnosyl swertisin. Dari hasil eksperimen sebelumnya didapatkan bahwa ekstrak daun kemiri mempunyai efek *antinociceptive* yang dapat menghambat asam asetat yang diinduksikan pada hewan coba. (Meyre-Silva C et al, 1998). Efek ini diperkirakan karena ada senyawa "-O-rhamnosyl swertisin, sebuah flavanoid C-glicosida (Meyre-Silva C et al, 1999). Swertisin diyakini dapat sebagai anti diabetik.

2.3.3 Flavonoid swertisin sebagai anti diabetik

Pada penderita diabetes, fase postpransial ditandai dengan peningkatan glukosa darah yang disebut hiperglikemia postprandial. Hiperglikemia postprandial merupakan faktor resiko penting dan independen untuk aterosklerosis dan beberapa komplikasi diabetes lainnya dengan efek yang lebih besar dibanding dengan hiperglikemia puasa (A.V. Aryangat dan J.E Gerich, 2010).

Tata laksana yang efektif dari hiperglikemia postprandial tidak hanya mengontrol kadar glukosa darah normal setelah makan saja namun juga pencegahan banyak komplikasi diabetes lainnya. Mungkin dalam hal ini, inhibitor α -glukosidase (M. Shimabukuro et al,2006).

α -glukosidase adalah enzim kunci dalam pencernaan karbohidrat yang memecah polisakarida menjadi monosakarida di dalam lumen usus sehingga akan meningkatkan kadar glukosa darah setelah makan. Inhibitor α -glukosidase akan menghambat aktivitas α -glukosidase

sehingga menunda penyerapan karbohidrat pada usus halus dan akan memperlambat kenaikan tajam dalam kadar gula darah (M. Koyasu et al, 2010).

Pada hasil penelitian yang dilakukan Chongming Wu, dkk pada tahun 2011 dapat disimpulkan bahwa diperkirakan kandungan isoflavon swertisin dalam *B.chinensis* dapat secara signifikan menghambat peningkatan glukosa darah terutama dalam penghambatan enzim α -glukosidase (Y. Chen et al, 2011).

