

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Diabetes Melitus (DM)

##### 2.1.1 Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 terjadi karena kerusakan sel  $\beta$  pankreas. Hal ini terjadi karena sel darah putih mengenali sel  $\beta$  sebagai substansi asing dalam tubuh, lalu menyerang dan menghancurkannya sedikit demi sedikit. Penderita DM tipe 1 mungkin masih mempunyai beberapa sel  $\beta$  yang menghasilkan insulin, namun seiring berjalannya waktu, mereka akan membutuhkan insulin eksogen karena sel darah putih terus menyerang sel  $\beta$  (Souto & Rosado, 2010).

Penderita DM tipe 1 berisiko tinggi mengalami ketoasidosis karena kurangnya jumlah insulin. Defisiensi insulin menghalangi penggunaan glukosa oleh tubuh dan menyebabkan mobilisasi lemak tubuh untuk memenuhi kekurangan energi. Kadar asam lemak darah yang tinggi (sebagai hasil dari pembongkaran lemak) akan menyebabkan asidosis metabolik. Hal ini disebabkan oleh overproduksi asam laktat/asam keto yang dihasilkan di dalam hati dari asam lemak. Asidosis metabolik berat terjadi akibat ketoasidosis berat ditambah dengan dehidrasi (terjadi karena pembentukan urin yang berlebihan) (Souto & Rosado, 2010).



## 2.1.2 Diabetes Melitus Tipe 2

### 2.1.2.1 Definisi Dan Gambaran Umum

Diabetes melitus tipe 2 merupakan sekumpulan sindrom yang ditandai dengan kelainan metabolisme karbohidrat dan lemak (Scheen, 2003). Kelainan ini terjadi karena resistensi insulin di tingkat sel sehingga kadar glukosa darah meningkat. Seseorang didiagnosis diabetes melitus jika: HbA1c > 6,5%; atau glukosa puasanya > 126 mg/dL; atau glukosa 2 jam setelah pemberian larutan yang berisi 75 gram glukosa > 200 mg/dL; atau gejala klasik hiperglikemia (penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas, kelesuan, poliuria, polidipsia, dan polifagia) serta glukosa acak > 200 mg/dL (Diller & Ricer, 2010).

### 2.1.2.2 Faktor Risiko

Faktor risiko DM tipe 2 meliputi: usia > 30 tahun dan berat badan  $\geq$  120% dari berat badan ideal (University of Michigan Health System, 2009); obesitas, terutama obesitas sentral serta peningkatan simpanan lemak dalam kompartemen viseral (Tfayli dan Arslanian, 2009). Akan tetapi, Diller dan Ricer (2009) mengungkapkan seseorang yang obesitas namun tidak memiliki kecenderungan genetik terhadap resistensi insulin tidak akan menjadi diabetes, begitu pula sebaliknya. Selain itu, kurangnya olahraga, hipertensi, kadar kolesterol HDL yang rendah serta kadar trigliserida (TG) yang tinggi juga merupakan faktor risiko diabetes. Ras Afrika-Amerika, Hispanik-Amerika dan penduduk asli Amerika memiliki risiko mengalami DM lebih tinggi dibandingkan Kaukasian.

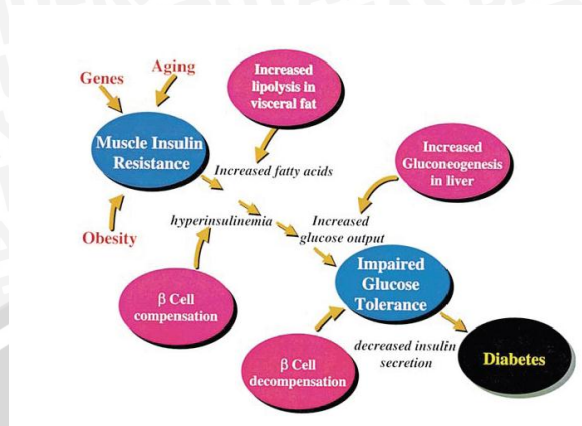
### 2.1.2.3 Etiologi

Penyebab DM tipe 2 antara lain: *mature onset diabetes of youth* (MODY); *malnutrition* dalam kandungan yang menyebabkan perkembangan sel  $\beta$  terhambat dan selanjutnya menyebabkan kerusakan parsial kelenjar insulin; keracunan glukosa dan lemak (Scheen, 2003); kehamilan; akromegali; sindrom Cushings; *pheochromocytoma*; hipertiroid; perkembangan dari DM tipe 1 secara lambat; mutasi dari DNA mitokondria, gen insulin dan reseptor insulin (Leibel, 2008).

### 2.1.2.4 Patofisiologi

Dalam kondisi fisiologis normal, konsentrasi glukosa saat puasa ataupun setelah makan akan dipertahankan dalam rentang yang sempit atau terbatas karena adanya keseimbangan antara sekresi dan sensitivitas insulin. Pada individu dengan toleransi glukosa normal, penurunan sensitivitas insulin di jaringan perifer akan dikompensasi dengan peningkatan sekresi insulin sehingga normoglikemia tetap terjaga. Jika respon kompensasi ini gagal, maka terjadilah intoleransi glukosa dan DM. Penelitian Botnia menunjukkan bahwa perubahan toleransi glukosa dari normal menjadi terganggu (*impaired glucose tolerance*) dan selanjutnya DM terjadi saat sekresi insulin menurun secara progresif sementara perubahan dari toleransi glukosa terganggu menjadi DM terjadi saat fungsi sel  $\beta$  mengalami dekompensasi secara total. Kedua perubahan ini dihubungkan dengan peningkatan berat badan secara signifikan serta peningkatan jaringan lemak visceral dan dekompensasi sekresi insulin sehubungan dengan penurunan sensitivitas insulin secara hebat (Tfayli dan Arslanian, 2009).

Secara singkat, Leibel (2008) menjelaskannya sebagai berikut:



Gambar 2.1 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2 (Leibel, 2008)

Obesitas, genetik dan penuaan menyebabkan resistensi insulin pada otot sehingga lipolisis lemak visceral meningkat. Hal ini mengakibatkan peningkatan asam lemak. Untuk mengkompensasinya sel  $\beta$  meningkatkan sekresi insulin (hiperinsulinemia). Di sisi lain, terjadi peningkatan glukoneogenesis di hepar yang menyebabkan produksi glukosa meningkat. Lama kelamaan mekanisme kompensasi ini akan mengalami kegagalan (dekompensasi) dan sel  $\beta$  tidak mampu lagi mensekresi insulin. Akibatnya, sekresi insulin berkurang dan terjadilah gangguan toleransi glukosa. Nantinya, keadaan ini akan berkembang menjadi DM.

### 2.1.2.5 Tatalaksana

#### 2.1.2.5.1 Pencegahan

Pencegahan primer meliputi: menjaga berat badan ideal, olahraga dan beberapa obat-obatan, seperti metformin, dapat memperlambat/mencegah timbulnya DM tipe 2 pada individu-individu yang rentan secara genetik. Pencegahan sekunder meliputi: menormalkan kadar glukosa darah dan menjaga berat badan ideal; penggunaan *angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor* untuk

mencegah kerusakan ginjal; penggunaan aspirin harian untuk mencegah infark miokard serta pengendalian dislipidemia dan hipertensi (Diller & Ricer, 2010).

### **2.1.2.5.2 Manajemen Diabetes**

#### **2.1.2.5.2.1 Pengaturan Diet**

Pada pasien DM tipe 2 dengan kelebihan berat badan/obesitas, penurunan berat badan sebesar 5-7% dapat menurunkan resistensi insulin, bahkan jika berat badan ideal belum tercapai. Mengurangi energi sebesar 250-500 Kkal/hari akan menurunkan berat badan sebesar ½-1 pon/minggu. Atau, untuk orang bermotivasi tinggi dapat mencoba mengurangi 1.000 Kkal/hari yang akan menurunkan beratnya sebesar 2 pon/minggu. Sebagian besar wanita akan berkurang beratnya jika menjalani diet 1.200-1.400 Kkal/hari, sedangkan pria membutuhkan pembatasan sekitar 1.400-1.600 Kkal/hari (Shafer, 2012).

##### **a. Karbohidrat**

Secara umum, karbohidrat harus menyediakan 45-65% dari total energi. Namun, pada beberapa individu, mengkonsumsi karbohidrat  $\geq 55\%$  dapat meningkatkan trigliserida plasma (Shafer, 2012). Karbohidrat jenis sukrosa, asupannya dibatasi hingga 10% dari energi total untuk mencegah peningkatan kadar glukosa dan trigliserida pada beberapa individu. Sedangkan fruktosa, pembatasannya sebesar 60 g/hari (Canadian Diabetes Association, 2008).

##### **b. Protein**

American Diabetes Association (ADA) menyarankan asupan protein sebesar 15-20% dari energi total bagi penderita DM dengan fungsi ginjal normal. Sedangkan pada pasien dengan nefropati, protein harus

dibatasi hingga 0,8 g/KgBB/hari karena protein berlebihan dapat mempercepat kerusakan ginjal (Shafer, 2012).

c. Lemak

Asupan lemak total tidak boleh > 30% dari energi total dan batasi lemak jenuh hingga 10% dari energi total. Hindari/batasi daging berlemak, susu *full cream*, minyak sawit, minyak kelapa dan makanan olahan serta pakailah lemak tak jenuh tunggal dan ganda sebagai ganti lemak jenuh (Asian-Pacific Type 2 Diabetes Policy Group, 2005).

d. Serat

Serat larut memperlambat pengosongan lambung dan menunda penyerapan glukosa di usus halus sehingga dapat meningkatkan kontrol glukosa darah setelah makan. Sebagai tambahan, penelitian cohort menunjukkan bahwa diet tinggi serat, terutama serat biji-bijian, dihubungkan dengan penurunan risiko penyakit kardiovaskular. Untuk mendapatkan manfaatnya, penderita DM dianjurkan mengonsumsi serat sebesar 25-50 g/hari (Canadian Diabetes Association, 2008).

e. *Cinnamaldehyde*

*Cinnamaldehyde* dapat meningkatkan pengambilan glukosa melalui translokasi GLUT4 di jaringan perifer; meningkatkan aktivitas enzim piruvat kinase dan fosfoenolpiruvat karboksikinase serta ekspresi mRNA-nya (Anand *et al.*, 2010).

f. *Methylhydroxychalcone Polymer* (MHCP)

MHCP berperan dalam aktivasi *insulin-receptor-kinase* (enzim yang menyebabkan insulin berikatan dengan sel) dan menghambat *insulin-*

*receptor-phosphatase* yang memblokir proses tersebut sehingga sensitivitas insulin akan meningkat (Safdar *et al.*, 2004).

- g. Katekin, epikatekin, prosianidin B2 serta polimer-polimer fenolik lain  
Senyawa-senyawa ini menghambat pembentukan *advance glycation products* (AGEs) melalui perannya sebagai antioksidan dan penangkap *methylglyoxal*, bentuk karbonil reaktif lanjutan dalam pembentukan AGE yang pada manusia lebih dikenal sebagai HbA1c (Peng *et al.*, 2008).

#### 2.1.2.5.2.2 Olahraga

Olahraga (ekuivalen dengan jalan cepat selama 150 menit per minggu) dapat mengurangi 42-58% risiko perkembangan toleransi glukosa terganggu menjadi DM (University of Michigan Health System, 2009). Rekomendasi terbaru dari ADA mengakui bahwa perubahan gaya hidup saja (penurunan berat badan dan olahraga) seringkali tidak efektif untuk pengendalian glukosa darah jangka panjang karena adanya kegagalan penurunan berat badan, tingginya kejadian peningkatan berat badan kembali dan perkembangan penyakit. Konsekuensinya, harus diberikan obat-obatan (Therapeutic Research Center, 2006).

#### 2.1.2.5.2.3 Obat-Obatan

Obat-obatan yang umum digunakan untuk manajemen DM meliputi obat oral dan injeksi. Beberapa obat oral yang biasa digunakan adalah:

- a. Sulfonilurea
- b. Biguanide (Metformin)

Metformin menurunkan produksi glukosa hepar dan absorpsi glukosa di usus halus, menurunkan oksidasi asam lemak dan meningkatkan sensitivitas insulin (Richard *et al.*, 2001).

c. Meglitinide (Repaglinide)

d. DPP-IV Inhibitor (Sitagliptin Saxagliptin)

Menurunkan 0,5-1% HbA1c dan pembongkaran *glucagon like peptide* 1 (GLP-1), namun tidak meningkatkan berat badan dan tidak memperlambat pengosongan lambung (Diller & Ricer, 2010).

e. Thiazolidinedione (Pioglitazone dan Rosiglitazone)

Kurang efektif dibandingkan insulin/sulfonilurea dalam menurunkan HbA1c (0,5-1,4% dibanding 1,5-2,5% pada insulin dan 1,5% pada sulfonilurea), namun memiliki efek positif bagi profil lemak darah. Kerugiannya meliputi kemungkinan retensi cairan, peningkatan berat badan dan mahal (Therapeutic Research Center, 2006).

Sedangkan beberapa contoh obat injeksi adalah:

a. Amylin Agonist (Pramlinitide)

Hanya digunakan pada pasien dengan terapi insulin. Sebelum makan, pramlinitide akan diinjeksikan secara subkutan. Obat ini dapat menurunkan HbA1c sebesar 0,5-0,7% namun dapat menimbulkan rasa mual (Therapeutic Research Center, 2006).

b. Insulin

Ada 4 jenis insulin, yaitu insulin kerja sangat cepat (novorapid dan humalog), kerja cepat (actrapid, humulin S dan insuman rapid), kerja menengah (insulatard, humulin I dan insuman basal), kerja lama

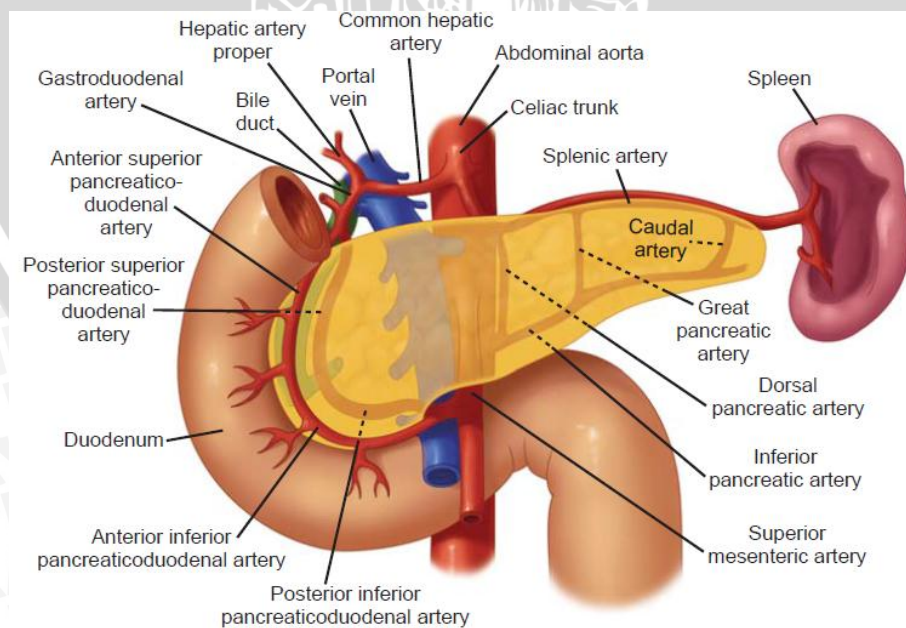


dengan puncak (monotard dan hypurin bovine lente) serta kerja lama tanpa puncak (lantus dan levemir) (Royal College of Nursing, 2007).

### 2.1.3 Pankreas

#### 2.1.3.1 Gambaran Umum dan Letak Anatomis

Pankreas merupakan organ retroperitoneal yang berada dalam posisi miring, melengkung naik dari lengkung C duodenum menuju hilum limfa. Pada manusia dewasa, pankreas memiliki berat antara 75 sampai 100 gram dan memiliki panjang 15 hingga 20 cm. Pankreas memiliki 4 bagian: kepala, leher, badan dan ekor. Kepala pankreas menempel pada lengkung C duodenum dan terletak di bawah mesokolon transversal. Di belakang kepala pankreas terdapat vena kava, arteri ginjal kanan, dan vena kedua ginjal. Leher pankreas berada langsung di atas vena portal. Sedangkan badan dan ekor pankreas berada di atas arteri dan vena limfa (Fisher *et al.*, diakses 9 Juni 2013).



Gambar 2.2 Anatomi Pankreas (Fisher *et al.*)

### 2.1.3.2 Pankreas Eksokrin

Pankreas eksokrin, yang menyumbang 99% dari volume pankreas, memproduksi sejumlah besar enzim-enzim pencernaan (Martini *et al.*, 2012). Enzim-enzim ini disekresi oleh sel acini pankreas dan juga sejumlah besar larutan natrium bikarbonat ikut disekresi oleh duktus-duktus yang berasal dari sel acini. Campuran enzim-enzim pencernaan dan natrium bikarbonat ini kemudian mengalir melalui duktus pankreas yang berhubungan dengan duktus hepatic sebelum mengosongkan isinya ke duodenum melalui *papilla of Vater* yang dikelilingi oleh sfingter Oddi. Natrium bikarbonat berperan dalam menetralkan keasaman kimus yang dikosongkan dari lambung menuju ke duodenum (Guyton dan Hall, 2006).

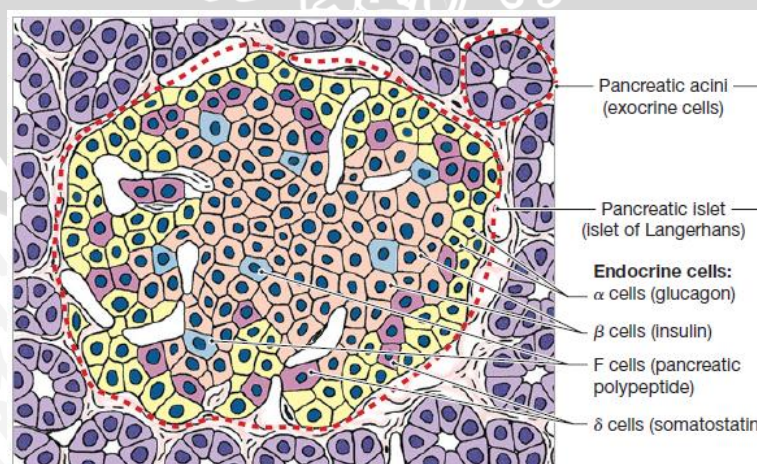
Getah pankreas disekresi secara berlimpah sebagai respon terhadap adanya kimus di bagian awal usus halus. Enzim-enzim pankreas yang terpenting meliputi: tripsin dan kemotripsin (memecah protein menjadi peptida); karboksipolipeptidase (memecah polipeptida menjadi asam amino); amilase pankreas (menghidrolisis pati, glikogen dan hampir semua jenis karbohidrat selain selulosa menjadi disakarida dan beberapa trisakarida); lipase pankreas (menghidrolisis lemak menjadi asam-asam lemak dan monogliserida); kolesterol esterase (menghidrolisis kolesterol ester) serta fosfolipase (memecah fosfolipida menjadi asam-asam lemak (Guyton dan Hall, 2006).

### 2.1.3.3 Pankreas Endokrin

Menurut Martini *et al.* (2012), pankreas endokrin hanya terdiri dari sekelompok kecil sel yang tersebar di seluruh kelenjar, masing-masing dikelilingi oleh sel-sel eksokrin. Kelompok sel endokrin pankreas, dikenal sebagai islet

pankreas atau islet Langerhans persentasenya hanyalah 1% dari populasi sel pankreas. Walau demikian, terdapat sekitar 2 juta islet dalam pankreas yang normal. Masing-masing islet pankreas terdiri dari 4 jenis sel utama, yaitu:

- a. Sel  $\alpha$ : memproduksi hormon glukagon yang meningkatkan kadar glukosa darah dengan cara meningkatkan laju pembongkaran glikogen dan pelepasan glukosa oleh hati.
- b. Sel  $\beta$ : memproduksi hormon insulin yang menurunkan glukosa darah melalui peningkatan ambilan dan penggunaan glukosa oleh hampir semua sel-sel tubuh.
- c. Sel  $\delta$ : memproduksi hormon somatostatin (*growth hormone-inhibiting hormone*) yang menghambat produksi dan sekresi glukagon dan insulin dan memperlambat jalu absorpsi makanan dan sekresi enzim dalam saluran pencernaan.
- d. Sel F: memproduksi hormon *pancreatic polypeptide* yang menghambat kontraksi kandung empedu dan mengatur produksi beberapa enzim pankreas. Hormon ini mungkin juga membantu mengatur laju absorpsi zat gizi oleh saluran pencernaan.



Gambar 2.3 Sel Eksokrin dan Endokrin Pankreas (Martini *et al.*, 2012)

## 2.2 Dislipidemia

### 2.2.1 Definisi dan Gambaran Umum

Dislipidemia merupakan kondisi dimana terjadi peningkatan kolesterol plasma, trigliserida, atau keduanya, atau penurunan kadar HDL yang berperan dalam perkembangan aterosklerosis (Goldberg, 2008).

### 2.2.2 Faktor Risiko

Faktor risiko peningkatan kolesterol LDL meliputi: merokok; hipertensi (tekanan darah  $\geq 140/90$  mmHg atau mengonsumsi obat antihipertensi); kolesterol HDL rendah ( $< 40$  mg/dL); riwayat penyakit jantung kongestif dini dalam keluarga; serta usia  $\geq 45$  tahun untuk pria atau  $\geq 55$  tahun untuk wanita. Sedangkan faktor risiko meningkatnya kadar trigliserida, yaitu obesitas; kurangnya aktivitas fisik; merokok; konsumsi alkohol berlebihan; diet tinggi karbohidrat ( $> 60\%$  dari total energi); penyakit DM, gagal ginjal kronik dan sindrom nefrotik; obat-obatan, seperti  $\beta$ -blocker dosis tinggi, kortikosteroid, dan estrogen; serta faktor genetik (Hassanein, diakses 21 Juni 2012). Untuk faktor risiko penurunan kolesterol HDL adalah peningkatan kadar trigliserida; kelebihan berat badan dan obesitas; kurangnya aktivitas fisik; DM tipe 2; merokok; diet tinggi karbohidat ( $> 60\%$  dari total energi); dan beberapa jenis obat, seperti  $\beta$ -blocker, steroid anabolik dan obat perangsang kehamilan (Aljadhey, diakses 21 Juni 2012).

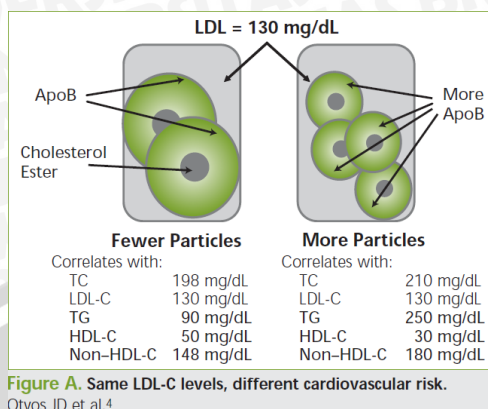
### 2.2.3 Etiologi

Penyebab dislipidemia primer adalah mutasi 1 atau lebih gen yang menyebabkan overproduksi atau berkurangnya *clearance* trigliserida dan LDL,

atau menyebabkan berkurangnya produksi atau *clearance* HDL yang berlebihan (Goldberg, 2008). Sedangkan penyebab dislipidemia sekunder meliputi: diabetes melitus, sindrom nefrotik, gagal ginjal kronik, hipotiroid, *obstructive hepatobiliary disease* serta obat-obatan, seperti progestins, steroid anabolik dan kortikosteroid (Hassanein, diakses 21 Juni 2012).

#### 2.2.4 Patofisiologi

Resistensi insulin di sel adiposa menyebabkan peningkatan produksi asam lemak bebas dalam sirkulasi darah, yang kemudian meningkatkan influks asam lemak bebas ke hepar. Hal ini akan merangsang sintesis trigliserida dan VLDL, menyebabkan hipertrigliserida, *postprandial hyperlipidemia* dan resistensi lipoprotein lipase. Peningkatan VLDL akan mengurangi kadar kolesterol HDL dibarengi dengan penurunan aktivitas antioksidan dan antiaterogenik (Vijayaraghavan, 2010). Disamping itu, VLDL (yang kaya akan trigliserida) akan memindahkan trigliserida dan kolesterolnya ke LDL dan HDL, merangsang pembentukan LDL kaya trigliserida, berukuran kecil dan padat serta merangsang *clearance* HDL-kaya-trigliserida (Goldberg, 2008). Saat partikel LDL menjadi lebih kecil dan padat, mereka akan lebih mudah teroksidasi serta lebih mudah menempel pada dinding arteri dan kemudian menginvasinya, menyebabkan aterosklerosis (Vijayaraghavan, 2010). Di bawah ini disajikan gambar perbandingan jumlah partikel pada LDL normal dan LDL berukuran kecil namun memiliki berat jenis lebih tinggi.



Gambar 2.4 Perbandingan LDL normal dengan LDL kecil dan padat (Practicing Clinicians)

## 2.2.5 Tata Laksana

### 2.2.5.1 Pengaturan Diet

Pedoman gizi untuk mengurangi risiko kardiovaskular melalui manajemen lemak merekomendasikan diet kaya buah-buahan ( $\geq 2$  porsi/hari), sayur ( $\geq 3$  porsi/hari, dengan  $\geq 1$  porsinya dari sayuran berwarna hijau gelap atau jingga), padi-padian ( $\geq 6$  porsi/hari, 1/3-nya dari padi-padian utuh), polong-polongan, biji-bijian tinggi serat, susu rendah lemak, ikan, daging rendah lemak dan unggas tanpa kulit (American Association of Clinical Endocrinologists, 2012).

Sebagai tambahan, seperti yang ditetapkan diet Therapeutic Lifestyle Changes, batasi asupan lemak total 25-35% dari energi total, lemak jenuh  $< 7\%$ , lemak trans  $< 1\%$ , lemak tak jenuh tunggal sekitar 20%, lemak tak jenuh ganda sekitar 10% dan kolesterol  $< 200$  mg/hari. Penelitian menunjukkan bahwa efek perbaikan kadar lemak dapat ditingkatkan lagi dengan mengonsumsi *plant stanol esters* ( $\sim 2$  g/hari) dan serat larut (10-25 g/hari). *Plant stanol esters* hampir tak terabsorpsi dan secara selektif menghambat penyerapan kolesterol pangan dan empedu di usus. Penelitian klinis selama 4 minggu hingga 1 tahun menunjukkan bahwa penggantian lemak konvensional dengan margarin yang

mengandung *plant stanol esters* dapat mengurangi kadar kolesterol LDL sebesar 15-20% (American Association of Clinical Endocrinologists, 2012).

Pasien dengan penyakit arteri koroner disarankan mengonsumsi 1 gram asam eikosapentaenoat/EPA dan asam dokosaheksaenoat/DHA yang berasal dari ikan berlemak atau suplemen berkualitas tinggi. Bukti-bukti menunjukkan bahwa konsumsi 2-4 gram minyak ikan per hari dapat mengurangi trigliserida sebesar 25% atau lebih, walaupun sedikit meningkatkan kolesterol LDL dan tidak ada pengaruh yang signifikan terhadap kolesterol HDL (American Association of Clinical Endocrinologists, 2012).

#### 2.2.5.2 Olahraga

Olahraga disarankan secara teratur selama 60 menit untuk intensitas ringan atau 30-60 menit intensitas sedang atau 20-30 menit intensitas tinggi dengan frekuensi 4-7 kali/minggu (McPherson *et al.*, 2006).

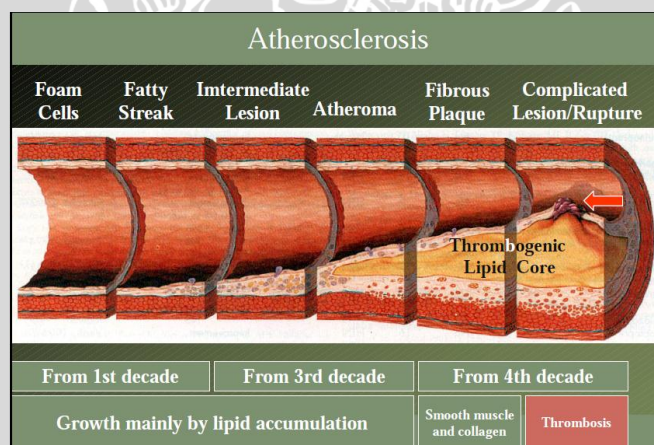
#### 2.2.5.3 Obat-Obatan

Beberapa obat yang dapat digunakan untuk membantu mengatasi dislipidemia meliputi *glucose-lowering agents* (contohnya: metformin yang dapat menurunkan kolesterol total, LDL dan trigliserida serta meningkatkan kolesterol HDL; pioglitazone yang dapat menurunkan trigliserida dan meningkatkan HDL; dan rosiglitazone yang dapat meningkatkan kolesterol total, LDL dan HDL, namun tidak mempengaruhi trigliserida), statin,  $\alpha$ -blocker, niasin, ezetimibe, fibrate (Vijayaraghavan, 2010) serta omega 3 dosis tinggi (1-6 g/hari) yang efektif dalam menurunkan trigliserida (Goldberg, 2008).

### 2.3 Aterosklerosis

#### 2.3.1 Definisi dan Gambaran Umum

Aterosklerosis adalah penyakit progresif yang mana akumulasi lemak dan jaringan fibrosa akan membentuk lesi pada dinding arteri yang dapat mengakibatkan penebalan pada intima (lapisan terdalam arteri) dan penyempitan arteri. Pembentukan lesi terjadi dalam waktu yang lama dan dapat dimulai sejak kanak-kanak. Bagian inti dari lesi ini terbentuk dari tetesan lemak ekstraselular dan sel busa, yang dikelilingi oleh tudung sel-sel otot polos dan matriks kaya kolagen (Kangas-Kontio, 2011). Oleh karena itu, sel busa, yang selanjutnya membentuk lapisan lemak, dapat menjadi penanda awal adanya lesi aterosklerotik (Li dan Glass, 2002).



Gambar 2.5 Perkembangan Aterosklerosis (Michael, 2000)

#### 2.3.2 Sel Busa

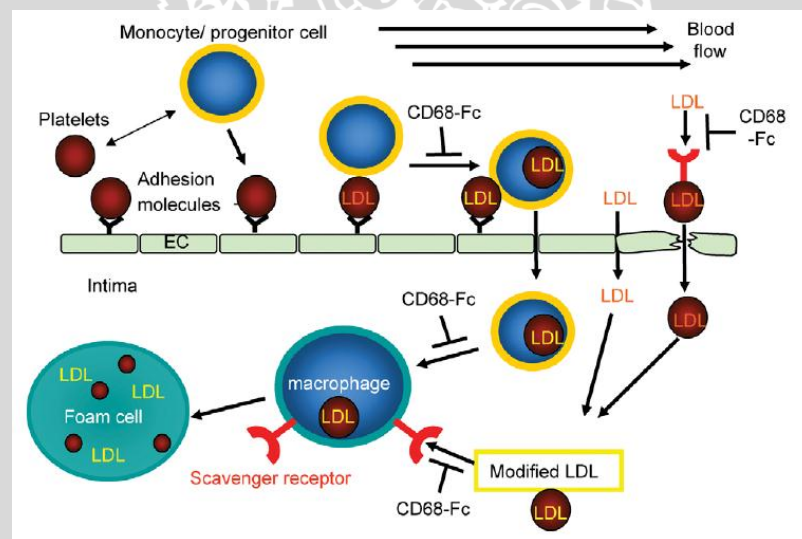
##### 2.3.2.1 Definisi dan Gambaran Umum

Sel busa merupakan sel yang berasal dari makrofag, yang melalui *scavenger receptor*, 'memakan' LDL yang telah mengalami perubahan seperti oksidasi (Siegel-Axel *et al.*, 2008).



### 2.3.2.2 Pembentukan Sel Busa – Patofisiologi Aterosklerosis

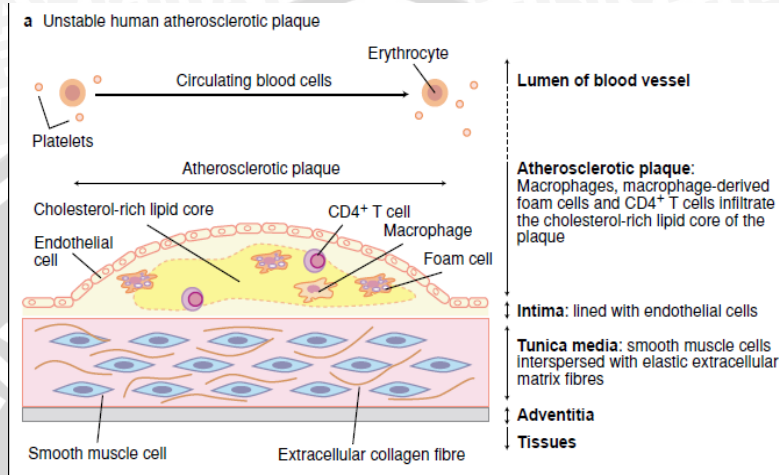
Lemak plasma, khususnya LDL (*native LDLs*), dapat dengan bebas masuk ke dalam intima dan dibawa oleh sel-sel vaskular melalui *LDL receptor-mediated endocytosis*. Namun, LDL jenis ini tidak menginisiasi respon inflamasi dan perubahan aterosklerotik serta tidak difagositosis oleh monosit. Keadaan ini akan berubah jika LDL mengalami perubahan seperti oksidasi. LDL yang telah berubah akan menginduksi migrasi, menginisiasi proses inflamasi, merubah endotelium, dan menginduksi diferensiasi monosit menjadi makrofag. Selanjutnya, makrofag, melalui *scavenger receptor*, akan ‘memakan’ LDL yang telah mengalami perubahan ini dan membentuk sel busa yang kaya lemak (Siegel-Axel *et al.*, 2008).



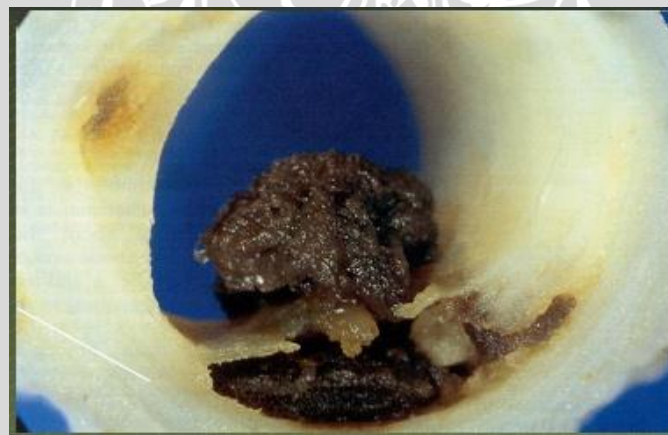
Gambar 2.6 Diferensiasi Makrofag Menjadi Sel Busa (Siegel-Axel *et al.*, 2008)

Tahap selanjutnya adalah pembentukan lapisan lemak/*fatty streaks*. Lapisan lemak (terutama terdiri dari sel busa yang telah banyak menyerap kolesterol) menjadi penanda awal adanya lesi aterosklerotik. Progresi lapisan lemak menjadi lesi yang lebih kompleks ini melibatkan migrasi sel otot polos dari lapisan media ke intima, yangmana mereka akan menghimpun kolesterol dan

membentuk otot polos yang mengandung sel busa (Li dan Glass, 2002). Perubahan fungsi pada sel otot polos menyebabkan terbentuknya *fibrous cap* (Hall dan Bassiouny, 2012).



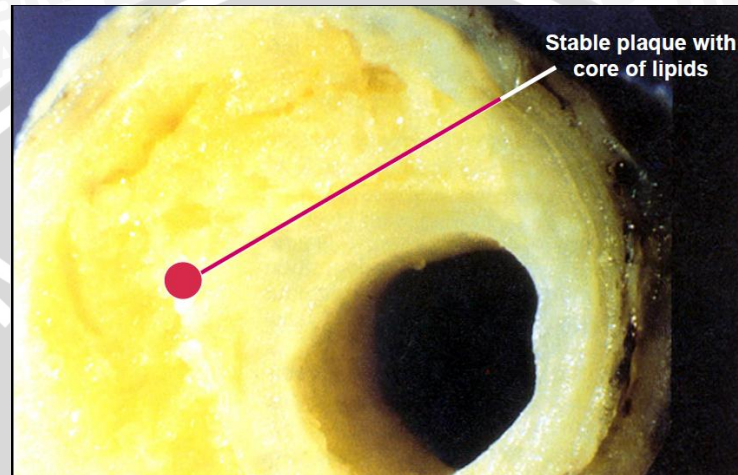
Gambar 2.7 Plak Aterosklerotik Yang Ditudungi *Fibrous Cap* (Lucas dan Greaves, 2001)



Gambar 2.8 Trombosis Akibat Pecahnya *Fibrous Cap* (Michael, 2000)

Segera sesudah *fibrous cap* terbentuk, lesi/aterom akan menonjol ke dalam lumen arteri, menyebabkan penurunan diameter atau luas penampang luminal. Selama beberapa waktu, proliferasi sel otot polos berlanjut dan terjadi remodelling arteri yang mengakibatkan pembesaran garis batas arteri. Proses ini awalnya memperbesar arteri hingga dapat mengimbangi kehilangan luminal

akibat plak. Namun, seiring bertambahnya waktu, pembesaran adaptif ini mengalami dekompensasi, terutama saat plak sudah memenuhi lebih dari 40-50% dari luas penampang arteri (Hall dan Bassiouny, 2012).



Gambar 2.9 Penebalan Arteri Akibat Plak Yang Berisi Lemak (Michael, 2000)

### 2.3.3 Faktor Risiko Aterosklerosis

Faktor risiko aterosklerosis antara lain:

#### a. Merokok

Metabolit rokok adalah alilamin dan produk akhirnya adalah akrolein serta *reactive oxygen species*. Diduga stres oksidatif mengurangi jumlah antioksidan yang ada sehingga kemampuannya untuk menghambat peroksidasi lemak, disfungsi endotel dan pembengkakan mitokondria menjadi berkurang. Hal ini menyebabkan perubahan fungsi sel endotel yang membuat monosit lebih mudah menembus lapisan intima dan berperan sebagai *scavenger receptor* LDL teroksidasi. Monosit atau makrofag akan membentuk sel busa setelah “memakan” LDL teroksidasi sehingga dapat mempercepat pembentukan lapisan

lemak. Merokok juga meningkatkan agregasi/pengumpulan platelet dan konsentrasi fibrinogen plasma yang mana keduanya berkontribusi terhadap kemacetan arteri (Banning, diakses 18 Juni 2012).

b. Hiperlipidemia

Merupakan faktor risiko utama aterosklerosis. *The Scandinavian Simva-statin Survival Study* dan *the West of Scotland Coronary Prevention Study* mengungkapkan bahwa penurunan kadar kolesterol total telah menurunkan angka kematian akibat PJK sebesar 30 hingga 40 persen (Srivasasta, 2008).

c. Diet

Makanan yang mengandung lemak jenuh dan kolesterol tinggi telah dihubungkan dengan peningkatan kadar kolesterol darah, terutama kadar kolesterol LDL (Pellizzon, 2008).

d. Diabetes melitus

Hiperglikemia berkontribusi terhadap produksi asetilkolin (respon terhadap malfungsi endotel), peningkatan produksi tromboksan dan prostaglandin serta peningkatan  $Ca^{2+}$  intraselular yang semuanya ini berkontribusi terhadap pelepasan vasokonstriktor, seperti asetilkolin dan endotelin 1. Hiperglikemia juga meningkatkan pembentukan radikal bebas yang memediasi oksidasi LDL. Selanjutnya, glukosa dapat berikatan secara kovalen dengan protein (proses glikasi). Proses ini meningkatkan produksi radikal bebas yang menyebabkan glikosidasi dan stres glikatif di dalam sel, meningkatkan jumlah LDL terglykasi dan potensi aterogenik LDL (Banning, diakses 18 Juni 2012).

e. Alkohol

Konsumsi alkohol 1 sampai 2 gelas per hari, terutama anggur merah, memiliki efek positif terhadap kardiovaskular. Senyawa flavonoid dalam anggur merah dapat meningkatkan kadar kolesterol HDL dalam darah. Namun konsumsi alkohol secara berlebihan dapat menyebabkan hiperlipidemia dan penyakit hati, memperparah DM serta berisiko menyebabkan hipertensi (Srivasasta, 2008).

f. Kurangnya Aktivitas Fisik

Kurangnya aktivitas fisik dapat memperburuk faktor risiko aterosklerosis lainnya, seperti hiperkolesterolemia, hipertensi, diabetes, kelebihan berat badan dan obesitas (NHLBI & NIH, 2011c).

g. Hipertensi

Hipertensi mempengaruhi disfungsi endotel melalui penurunan produksi nitrit oksida (berfungsi sebagai vasodilator) dan peningkatan tahanan vaskular (Banning, diakses 18 Juni 2012).

h. Stres

Stres akut memicu iskemia miokard dan aritmia, mengaktifasi platelet serta meningkatkan kekentalan darah karena hemokonsentrasi. Pada aterosklerosis, stres akut dapat menyebabkan penyempitan pembuluh darah koroner. Selain itu, kerusakan endotel karena stres akut juga dihubungkan dengan peningkatan responsivitas sistem saraf simpatis pada beberapa individu, dibuktikan dengan peningkatan denyut jantung dan tekanan darah. Stres psikososial juga mengganggu pengaturan hormon endokrin pada wanita yang mempercepat

terjadinya aterosklerosis (Srivasasta, 2008). Sedangkan stres kronis dapat disebabkan oleh infeksi/inflamasi (Chumaeva *et al.*, 2009).

i. Fibrinogen

Merupakan prekursor fibrin yang mempengaruhi kekentalan, aliran dan pembekuan darah. Peningkatan kadar fibrinogen merangsang agregasi platelet, pembentukan fibrin dan trombin yang menstimulasi proliferasi sel dan pembentukan plak. Proses ini mungkin juga melibatkan peningkatan kadar faktor VII (*cothromboplastin*) dan *plasminogen activator* yang dapat dipakai sebagai prediktor aterosklerosis (Banning, diakses 18 Juni 2012).

#### 2.3.4 Etiologi Aterosklerosis

Penyebab aterosklerosis adalah kerusakan fungsi endotel dan penebalan lapisan tunika intima-media arteri karotis (Chumaeva *et al.*, 2009).

#### 2.3.5 Komplikasi Aterosklerosis

NHLBI dan NIH (2011b) mengungkapkan bahwa aterosklerosis dapat menyebabkan masalah-masalah serius, seperti:

a. Penyakit Jantung Koroner (Penyakit Arteri Koroner)

Penyakit jantung koroner terjadi jika plak terbentuk di arteri koroner. Plak mempersempit arteri koroner dan mengurangi aliran darah ke otot jantung. Pembentukan plak juga lebih memungkinkan bekuan darah di arteri terbentuk. Jika aliran darah ke otot jantung berkurang atau tersumbat, seseorang akan mengalami angina atau serangan jantung.

Plak juga dapat terbentuk pada arteri jantung yang berukuran kecil (penyakit koroner mikrovaskular). Pada penyakit ini, plak tidak menyebabkan sumbatan arteri seperti penyakit jantung koroner.

b. Penyakit Arteri Karotis

Terjadi jika plak terbentuk di arteri karotis. Arteri ini menyuplai darah yang kaya oksigen ke otak. Jika aliran darah ke otak berkurang atau tersumbat, seseorang dapat mengalami stroke.

c. Penyakit Arteri Perifer

Terjadi jika plak terbentuk di arteri besar yang menyuplai darah kaya oksigen ke kaki, tangan dan panggul. Jika aliran darah ke bagian-bagian ini berkurang atau tersumbat, seseorang akan mengalami mati rasa, sakit, dan terkadang infeksi-infeksi yang berbahaya.

d. Penyakit Ginjal Kronis

Dapat terjadi jika plak terbentuk di arteri ginjal yang membawa darah kaya oksigen ke ginjal. Seiring berjalannya waktu, penyakit ginjal kronik ini akan menyebabkan kehilangan fungsi ginjal secara lambat.

### 2.3.6 Tata Laksana Aterosklerosis

#### 2.3.6.1 Kontrol Predisposisi/Faktor Risiko

Kontrol predisposisi meliputi manajemen diabetes dan kontrol tekanan darah. Untuk seseorang dengan risiko penyakit kardiovaskular rendah maka target tekanan darahnya  $\leq 139/89$  mmHg. Sedangkan seseorang dengan penyakit jantung kongenital, gagal jantung, diabetes melitus, gagal ginjal kronis atau memiliki riwayat stroke/*transient ischemic attacks* diharapkan memiliki tekanan darah  $\leq 129/79$  mmHg (McCulloch, 2012).

### 2.3.6.2 Modifikasi Gaya Hidup

Menurut NHLBI dan NIH (2011a), modifikasi gaya hidup dapat dilakukan dengan menerapkan diet *Therapeutic Lifestyle Changes* (TLC), diet *Dietary Approach To Stop Hypertension* (DASH), berhenti merokok dan manajemen stres. Pada diet TLC, kurang dari 7% dari energi sehari berasal dari lemak jenuh, sedangkan lemak total tidak boleh > 25-35% dan kolesterol dibatasi < 200 mg/hari. Makanan yang tinggi serat larut seperti biji-bijian utuh, buah-buahan (apel, pisang, jeruk, pir dan buah prem) dan polong-polongan sangat dianjurkan pada diet ini. Begitu juga dengan ikan salmon, tuna dan makarel yang mana merupakan sumber asam lemak omega 3 yang baik. Asam lemak omega 3 ini membantu melindungi jantung dari bekuan darah, inflamasi dan mengurangi risiko serangan jantung. Natrium/garam dan alkohol harus dibatasi. Terlalu banyak mengonsumsi alkohol dapat meningkatkan tekanan darah, kadar trigliserida dan juga berat badan. Pria harus membatasi minuman beralkohol tidak lebih dari 2 takaran saji per hari, sedangkan wanita 1 takaran saji per hari. Program TLC menganjurkan seseorang untuk melakukan aktivitas aerobik berintensitas sedang minimal 150 menit atau 75 menit untuk intensitas berat dalam seminggu disertai dengan manajemen berat badan.

Sedangkan diet DASH memusatkan perhatian pada buah-buahan, sayur-mayur, biji-bijian utuh dan makanan-makanan lainnya yang menyehatkan jantung dan rendah lemak, kolesterol dan garam. Diet DASH juga berfokus pada susu bebas/rendah lemak, ikan, unggas, dan kacang-kacangan serta pengurangan konsumsi daging merah, gula-gula, gula tambahan dan minuman yang mengandung gula (NHLBI dan NIH, 2011a). Shafer (2012) menambahkan, diet DASH merekomendasikan pola makan harian sebagai berikut: 2-3 porsi susu



bebas/rendah lemak dan olahannya; 4-5 porsi buah-buahan; 4-5 porsi sayuran; 7-8 porsi padi-padian dan olahannya; daging, unggas atau ikan rendah lemak sebesar 2 porsi atau kurang; dan 2-3 porsi lemak. Juga termasuk 4-5 porsi kacang-kacangan, biji-bijian atau polong-polongan per minggu dan membatasi gula sampai 5 porsi/minggu.

### 2.3.6.3 Obat-Obatan

Menurut McCulloch (2012), obat-obatan yang dapat digunakan untuk menangani aterosklerosis antara lain:

- a. Antiplatelet. Digunakan pada semua pasien yang diketahui menderita aterosklerosis. Jika tidak diketahui, keputusan menggunakan aspirin didasarkan pada risiko individu.
- b. Manajemen kolesterol LDL dengan simvastatin, pravastatin, lovastatin, atorvastatin, niacin, gemfibrozil, cholestyramine, atau colestipol. Target kolesterol LDL pada orang dengan aterosklerosis  $\leq 70$  mg/dL; orang tanpa aterosklerosis namun diabetes  $< 100$  mg/dL; dan pada orang dengan aterosklerosis dan diabetes  $< 130$  mg/dL.
- c. Manajemen kolesterol HDL dengan niacin atau gemfibrozil.
- d. Manajemen trigliserida  $< 500$  mg/dL dengan simvastatin, pravastatin, atorvastatin, minyak ikan, gemfibrozil, atau niacin.
- e. ACE inhibitor atau Angiotensin Receptor Blocker. Kombinasi kedua obat ini tidak dianjurkan karena dapat membahayakan dan tidak ada penambahan manfaat.
- f. Beta blocker pada pasien dengan aterosklerosis. Inisiasi terapi beta blocker pada pasien post-infark miokard, kecuali bila

dikontraindikasikan (seperti pada pasien dengan bronkospasme atau bradiaritmia hebat atau pada pasien dengan sumbatan jantung derajat 2 atau lebih).

## 2.4 Kayu Manis

### 2.4.1 Taksonomi Kayu Manis

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Subkingdom	: <i>Tracheobionta</i>
Superdivision	: <i>Spermatophyta</i>
Division	: <i>Magnoliophyta</i>
Class	: <i>Magnoliopsida</i>
Subclass	: <i>Magnoliidae</i>
Order	: <i>Laurales</i>
Family	: <i>Lauraceae</i>
Genus	: <i>Cinnamomum</i> Schaeff.
Species	: <i>Cinnamomum burmannii</i> (U.S.D.A & NRCS)

### 2.4.2 Habitat Kayu Manis

Kayu manis jenis *Cinnamomum burmannii* merupakan tanaman asli Asia Tenggara dan Indonesia yang dimanfaatkan sebagai rempah-rempah, hiasan/kerajinan, wangi-wangian dan obat-obatan. Kayu manis, secara alami tumbuh di bagian hutan yang lembab sampai basah pada ketinggian 610 meter di atas permukaan laut dengan rata-rata curah hujan 102 sampai 305 cm/tahun (Starr, Kim & Lloyd, 2003). Dari 54 spesies kayu manis yang dikenal dunia, 12

diantaranya terdapat di Indonesia. Sekitar tahun 1928, kayu manis jenis *Cinnamomum burmannii*, *Cinnamomum zeylanicum* dan *Cinnamomum cassia* pernah dicoba untuk dikembangkan di Indonesia, namun yang memperoleh tempat dan dapat berkembang dengan pesat hanyalah *Cinnamomum burmannii* (Wangsa & Nuryati, diakses 4 Juni 2012).

### 2.4.3 Kandungan Gizi Kayu Manis

Adapun kandungan gizi dalam kayu manis dapat dilihat pada tabel 2.1

Tabel 2.1 Kandungan Gizi Kayu Manis (USDA SR-21, 2012)

Zat Gizi	Per takaran saji (2 g atau 1 sdt)	Per 100 g
Energi	6 Kkal	247 Kkal
Karbohidrat Total:	2 g	81 g
- Serat Pangan	1 g	53 g
- Gula	0 g	2 g
Protein	0 g	4 g
Lemak Total:	0 g	1 g
- Lemak Jenuh	0 g	0 g
- Lemak Trans	0 g	0 g
Natrium	0 mg	10 mg

### 2.5 Hubungan Kayu Manis-Diabetes-Dislipidemia-Sel Busa-Aterosklerosis

Resistensi insulin di sel adiposa menyebabkan peningkatan produksi asam lemak bebas dalam sirkulasi darah, yang kemudian meningkatkan influks asam lemak bebas ke hepar. Hal ini akan merangsang sintesis trigliserida dan VLDL, menyebabkan hipertrigliserida, *postprandial hyperlipidemia* dan resistensi lipoprotein lipase. Peningkatan VLDL akan mengurangi kadar kolesterol HDL dibarengi dengan penurunan aktivitas antioksidan dan antiaterogenik

(Vijayaraghavan, 2010). Disamping itu, VLDL (yang kaya akan trigliserida) akan memindahkan trigliserida dan kolesterolnya ke LDL dan HDL, merangsang pembentukan LDL kaya trigliserida, berukuran kecil dan padat serta merangsang *clearance* HDL kaya trigliserida (Goldberg, 2008). Saat partikel LDL menjadi lebih kecil dan padat, mereka akan lebih mudah teroksidasi (Vijayaraghavan, 2010). Selain itu, LDL jenis ini juga menginduksi migrasi, menginisiasi proses inflamasi, merubah endotelium, dan menginduksi diferensiasi monosit menjadi makrofag. Selanjutnya, makrofag, melalui *scavenger receptor*, akan 'memakan' LDL yang telah mengalami perubahan ini dan membentuk sel busa yang kaya lemak (Siegel-Axel *et al.*, 2008). Tahap selanjutnya adalah pembentukan lapisan lemak. Lapisan lemak (terutama terdiri dari sel busa yang telah banyak menyerap kolesterol) menjadi penanda awal adanya lesi aterosklerotik (Li dan Glass, 2002).

Konsumsi kayu manis sebesar 1, 3, atau 6 gram per hari selama 40 hari dapat menurunkan glukosa serum (18-29%), trigliserida (23-30%), kolesterol LDL (7-27%) dan kolesterol total (12-26%) pada penderita DM tipe 2 (Khan *et al.*, 2006). Hal ini disebabkan oleh berbagai senyawa bioaktif dalam kayu manis, seperti *cinnamaldehyde*, MHCP, katekin, epikatekin, prosianidin B2 dan lain-lain. *Cinnamaldehyde* dapat meningkatkan pengambilan glukosa melalui translokasi transporter glukosa (GLUT4) di jaringan perifer; meningkatkan aktivitas enzim piruvat kinase dan fosfoenolpiruvat karboksikinase serta ekspresi mRNA-nya (Anand *et al.*, 2010). Pada penelitian *in vitro*, MHCP dalam kayu manis ditemukan dapat meningkatkan metabolisme glukosa tergantung insulin sampai 20 kali. MHCP membuat sel lemak lebih peka terhadap insulin melalui mekanisme aktivasi *insulin-receptor-kinase* (enzim yang menyebabkan insulin berikatan dengan sel) dan menghambat *insulin-receptor-phosphatase* yang

memblokir proses tersebut sehingga sensitivitas insulin akan meningkat (Safdar *et al.*, 2004). Katekin, epikatekin, prosianidin B2 serta polimer-polimer fenolik lainnya dapat menghambat pembentukan *advance glycation products* (AGEs) melalui perannya sebagai antioksidan dan penangkap *methylglyoxal*, bentuk karbonil reaktif lanjutan dalam pembentukan AGE. Pada manusia, AGE ini lebih dikenal sebagai glycosylated hemoglobin/HbA1c (Peng *et al.*, 2008).

