

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemi kronis dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein, yang disebabkan oleh gangguan pada insulin yang dapat berupa kurangnya produksi insulin, gangguan aktivitas dari insulin, ataupun keduanya. Hiperglikemia kronis pada diabetes melitus berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kegagalan dari berbagai organ, terutama mata, ginjal, jantung dan pembuluh darah (ADA, 2010).

Penyebab diabetes melitus sangat kompleks dan hanya sebagian saja yang dapat dimengerti. Diabetes melitus merupakan penyakit multifaktorial yang melibatkan beberapa faktor risiko. Faktor risiko DM terdiri dari faktor risiko yang dapat dimodifikasi seperti berat badan lebih, obesitas, kurangnya aktifitas fisik, serta diet tidak sehat dan tidak seimbang. Selain itu juga terdapat faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi seperti ras, umur, jenis kelamin, dan riwayat keluarga dengan diabetes melitus (Depkes, 2008).

2.1.2 Diagnosis Diabetes Melitus

Berbagai keluhan dapat ditemukan pada penderita diabetes melitus. Keluhan pada penderita DM dapat digolongkan menjadi keluhan klasik dan keluhan lain. Keluhan klasik dapat berupa buang air kecil yang berlebihan (poliuria), rasa haus yang berlebih sehingga sering minum (polidipsia), rasa lapar

yang berlebihan (polifagia), dan penurunan berat badan yang tidak diketahui penyebabnya. Sedangkan keluhan lain dapat berupa badan terasa lemah, kesemutan, gatal, dan mata kabur (Perkeni, 2011).

Diagnosis diabetes melitus ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Menurut PERKENI tahun 2011, diagnosis DM dapat dipastikan jika terdapat salah satu hasil pemeriksaan sebagai berikut :

- a. Terdapat keluhan klasik DM dan pemeriksaan glukosa plasma sewaktu > 200 mg/dL.
- b. Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL dengan adanya keluhan klasik.
- c. Kadar gula plasma 2 jam pada Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) ≥ 200 mg/dL.

Sedangkan pada tikus dinyatakan positif diabetes melitus jika kadar glukosa darah ≥ 200 mg/dl (Firdaus dkk, 2010).

2.1.3 Klasifikasi Diabetes

Ada berbagai klasifikasi diabetes melitus yang dipakai sekarang ini, seperti klasifikasi menurut *American Diabetes Association* (ADA) dan *World Health Organization* (WHO). Klasifikasi DM yang dipakai di Indonesia menurut Konsensus PERKENI yaitu:

- a. Diabetes melitus tipe 1, yaitu penyakit gangguan metabolik yang ditandai oleh kenaikan kadar gula darah akibat kerusakan sel beta pankreas karena suatu sebab tertentu yang menyebabkan produksi insulin sedikit atau tidak ada sama sekali sehingga penderita sangat memerlukan tambahan insulin dari luar.

- b. Diabetes melitus tipe 2, yaitu penyakit gangguan metabolik yang ditandai oleh kenaikan kadar gula darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan atau resistensi insulin.
- c. Diabetes melitus tipe lain, yaitu penyakit gangguan metabolik yang ditandai oleh kenaikan kadar gula darah akibat efek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, karena obat atau zat kimia, infeksi, sebab imunologi yang jarang, sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM.
- d. Diabetes melitus gestational, yaitu penyakit gangguan metabolik yang ditandai oleh kenaikan kadar gula darah yang terjadi pada wanita hamil, biasanya terjadi pada usia 24 minggu masa kehamilan dan setelah melahirkan kadar gula darah kembali normal (Perkumpulan Endokrin Indonesia, 2011).

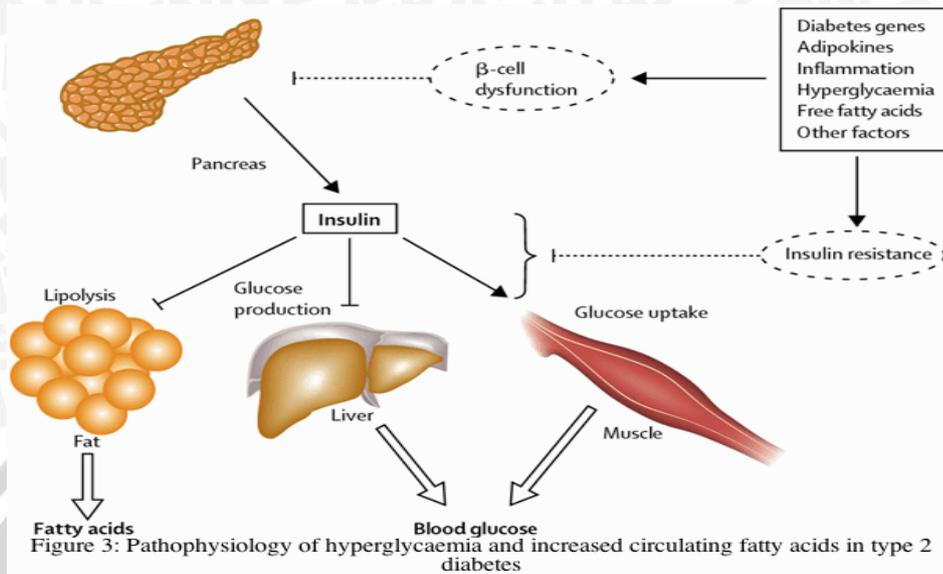
2.1.4 Patofisiologi Diabetes Melitus tipe 2

Secara patofisiologi, diabetes melitus tipe 2 disebabkan karena dua hal yaitu penurunan respon jaringan perifer terhadap insulin (resistensi insulin) dan penurunan kemampuan sel β pankreas untuk mensekresi insulin sebagai respon terhadap beban glukosa. Keadaan resistensi insulin terjadi karena penurunan kemampuan insulin untuk bekerja secara efektif pada organ target perifer (terutama otot dan hepar). Sebagai kompensasi, sel β pankreas merespon dengan mensekresi insulin lebih banyak sehingga kadar insulin meningkat (hiperinsulinemia) (Leibel, 2008).

Konsentrasi insulin yang tinggi mengakibatkan reseptor insulin berupaya melakukan pengaturan sendiri (*self regulation*) dengan menurunkan jumlah reseptor atau *down regulation*. Hal ini membawa dampak pada penurunan

respon reseptornya dan lebih lanjut mengakibatkan terjadinya resistensi insulin. Kondisi hiperinsulinemia juga dapat mengakibatkan desensitisasi reseptor insulin pada tahap postreseptor, yaitu penurunan aktivasi kinase reseptor, translokasi *glucose transporter* dan aktivasi *glycogen synthase*. Kejadian ini mengakibatkan terjadinya resistensi insulin. Pada resistensi insulin, terjadi peningkatan produksi glukosa dan penurunan penggunaan glukosa sehingga mengakibatkan peningkatan kadar gula darah (hiperglikemik). Seiring dengan kejadian tersebut, sel β pankreas mengalami adaptasi diri sehingga responnya untuk mensekresi insulin menjadi kurang sensitif, dan pada akhirnya membawa akibat pada defisiensi insulin. Akibatnya terjadi penurunan kadar insulin plasma akibat penurunan kemampuan sel β pankreas untuk mensekresi insulin, dan diiringi dengan peningkatan kadar glukosa plasma dibandingkan normal (Bovet *et al.*, 2009).

Resistensi insulin juga ditunjukkan pada tingkat adiposit yang menyebabkan lipolisis dan peningkatan sirkulasi asam lemak bebas. Secara khusus, obesitas intraabdominal yang ditandai dengan akumulasi berlebih dari lemak visceral dan di dalam organ abdominal dapat mengakibatkan meningkatnya aliran asam lemak bebas ke hepar, yang bisa menyebabkan resistensi insulin. Meningkatnya asam lemak juga menyebabkan penurunan sensitifitas insulin di tingkat sel, mengganggu sekresi insulin oleh pankreas, dan meningkatkan produksi glukosa hepar (Mahan, 2008). Mekanisme meningkatnya asam lemak bebas pada penderita diabetes melitus tipe 2 dapat dilihat pada gambar 2.1.



Gambar 2.1 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2 (Greg, 2012)

2.1.5 Komplikasi Diabetes Melitus

Jangka waktu yang lama dari diabetes melitus, hipertensi, merokok, obesitas dan hiperlipidemia merupakan faktor risiko yang berperan dalam berkembangnya komplikasi dari diabetes melitus. DM meningkatkan risiko penyakit jantung dua kali pada pria dan empat kali pada wanita. Meningkatnya risiko ini dikarenakan adanya hubungan antara DM dengan risiko penyakit jantung seperti hipertensi dan dislipidemia. Dua kondisi tersebut merupakan keadaan yang sering muncul pada penderita diabetes melitus sehingga memungkinkan penderita untuk mengalami gangguan kardiovaskular (Yadav *et al.*, 2008).

2.2 Dislipidemia

2.2.1 Pengertian

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid

yang paling utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, trigliserida serta penurunan kadar kolesterol HDL (Anwar, 2004).

Kadar lipoprotein, terutama LDL meningkat sejalan dengan bertambahnya usia. Pada keadaan normal pria memiliki kadar LDL lebih tinggi, namun setelah menopause kadar LDL pada wanita lebih tinggi. Faktor lain yang menyebabkan tingginya kadar lemak tertentu (VLDL dan LDL) adalah obesitas, diet tinggi lemak, kurang aktivitas fisik, merokok, dan diabetes (Gandha, 2009).

Tabel 2.1 Klasifikasi Profil Lipid menurut NCEP ATP III 2001

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

(Sumber: Cipla Initiative, 2005)

2.2.2 Klasifikasi Dislipidemia

Klasifikasi dislipidemia berdasarkan pathogenesis penyakit adalah :

- a. Dislipidemia primer, yaitu kelainan penyakit genetik dan bawaan yang dapat menyebabkan kelainan kadar lipid dalam darah (Gandha, 2009).
- b. Dislipidemia sekunder, yaitu disebabkan oleh suatu penyakit atau keadaan yang mendasari. Hal ini dapat bersifat spesifik untuk setiap bentuk dislipidemia. Contohnya hiperkolesterolemia yang diakibatkan

oleh hipotiroidisme, kehamilan, dan penyakit hati obstruktif. Hipertigliseridemia yang disebabkan oleh obesitas, konsumsi alkohol, dan gagal ginjal kronik. Kadar kolesterol HDL rendah yang disebabkan oleh obesitas dan diabetes melitus tipe 2 (Gandha, 2009).

2.2.3 Komplikasi Dislipidemia

Peningkatan kadar kolesterol, terutama LDL atau trigliserida darah perlu mendapat perhatian karena merupakan predisposisi terjadinya aterosklerosis atau penyakit jantung koroner. HDL mempunyai pengaruh sebaliknya, peningkatan kadar kolesterol HDL plasma menurunkan risiko terhadap penyakit jantung koroner (Almatsier, 2004).

Hiperlipidemia merupakan faktor utama timbulnya aterosklerosis. Mekanisme timbulnya aterosklerosis pada diabetes melitus dan dislipidemia adalah lipoprotein mengalami glikosilasi (lipoprotein terglisosilasi) yang bersifat sitotoksik terhadap endotel vasa. Kemudian lipoprotein (LDL maupun HDL) mengalami oksidasi, sehingga terjadi peningkatan lipoprotein peroksida di ruang interstisial atau dinding vasa, dan berinteraksi dengan otot polos dan makrofag sehingga terjadi akumulasi lemak (Canadian Diabetes Association, 2008).

2.2.4 Dislipidemia Pada Penderita DM Tipe 2

Dislipidemia sering dijumpai pada penderita diabetes melitus tipe 2. Hal ini disebabkan adanya kelainan metabolisme pada penderita DM tipe 2 yang berdampak timbulnya peninggian kadar lemak dalam darah. Ciri khas diabetes melitus tipe 2 adalah hiperinsulinemia atau resistensi insulin, akibatnya kadar

glukosa darah meningkat (hiperglikemia), hiperinsulinemia, dan terjadi peninggian kadar lemak darah (hiperkolesterolemia) (Mahan, 2008).

Peninggian kadar lemak darah yang paling awal adalah peninggian kadar trigliserida yang disebabkan peningkatan produksi *Very Low Density Lipoproteins* (VLDL). Pada keadaan DM, sejumlah besar asam lemak bebas dibawa ke hepar dan disintesis mejadi trigliserida yang selanjutnya disekresi menjadi VLDL. Trigliserida dalam jumlah besar akan membentuk partikel VLDL yang besar. Tidak semua VLDL dikonversi menjadi LDL. Proporsi VLDL yang besar dan ringan akan kembali ke hepar tanpa dikonversi menjadi LDL, itu berarti bahwa LDL tidak selalu meningkat pada kondisi DM namun lebih didominasi oleh bentuk yang lebih kecil dan padat (*small dense LDL*) (Goldberg, 2001).

Pada penderita diabetes melitus terjadi peningkatan katabolisme dari HDL, hal ini disebabkan oleh meningkatnya aktivitas dari enzim lipase hepatik. Glukosa diidentifikasi dapat meningkatkan ekspresi dari enzim lipase hepatik pada sel-sel hepar. Enzim lipase hepatik mereduksi ukuran partikel HDL dengan menghidrolisis trigliserida dan fosfolipid sehingga menyebabkan terbentuknya partikel lipoprotein yang lebih kecil, padat, dan fungsi yang abnormal (Linthout, *et al.*, 2010; Simonen, 2002).

Abnormalitas profil lipid dikenal dengan istilah "dislipidemia diabetik". Dislipidemia pada Diabetes Melitus ditandai dengan meningkatnya kadar trigliserida dan menurunnya kadar HDL kolesterol (Sibarani, 2009).

2.3 Lipoprotein

Lemak yang diserap dari makanan dan disintesa oleh hati dan jaringan adiposa harus ditransportasikan ke berbagai jaringan dan organ untuk digunakan

dan disimpan. Sifat lipid yang tidak larut dalam air memerlukan suatu alat transportasi yang memungkinkan lipid tersebut larut dalam plasma. Oleh karena itu lipid bersama dengan protein khusus yang disebut apolipoprotein membentuk suatu kompleks makromolekul yang disebut lipoprotein. Lipoprotein tersebut berfungsi untuk mentransport kolesterol dan trigliserid di dalam darah (Murray *et al.*, 2006).

2.3.1 Kelompok Lipoprotein

Kelompok utama dari lipoprotein telah diidentifikasi. Lipoprotein tersebut yaitu kilomikron, *Very Low Density Lipoproteins* (VLDL), *Low-Density Lipoproteins* (LDL), dan *High-Density Lipoproteins* (HDL) (Murray *et al.*, 2006). Setiap lipoprotein berbeda dalam ukuran, densitas, komposisi lemak, dan komposisi apoprotein.

a. Kilomikron

Kilomikron memiliki densitas 0,9-0,94 g/ml dengan ukuran 75-1000 nm dan komposisinya terdiri dari molekul trigliserida 85-90%, kolesterol 6%, protein 1%, dan fosfolipid 5%. Kilomikron merupakan derivat dari penyerapan triasilgliserol dan lipid lainnya di usus (Murray *et al.*, 2006). Kilomikron dalam plasma akan mengalami katabolisme oleh enzim lipase. Dengan demikian, kilomikron akan menghilang dari plasma darah setelah berpuasa selama 12-14 jam (Cipla, 2005).

b. *Very Low Density Lipoproteins* (VLDL)

VLDL disintesis oleh hepar dan sedikit di usus. Densitas VLDL 0,94-1,006 g/ml dengan ukuran 30-70 nm. Komposisinya terdiri dari senyawa trigliserida 50-60%, kolesterol 15-19%, protein 8-10%, dan fosfolipid 15-18%. Pertama

kali sebanyak 90% komponen triasilgliserolnya akan dihidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase jaringan ekstra hepar menjadi gliserol dan asam lemak. Gliserolnya masuk ke dalam darah kemudian ke hepar. Asam lemaknya diambil oleh jaringan. Setelah kandungan triasilgliserolnya sebagian besar terambil, VLDL/kilomikron menjadi IDL/LDL tergantung dari sisa triasilgliserolnya. Bila sisa triasilgliserolnya masih agak banyak dinamakan IDL dan akan diambil oleh hepar, sedangkan bila sisa triasilgliserolnya tinggal sedikit sehingga molekulnya juga lebih kecil dinamakan LDL. Selain itu, sebagian dari apoproteinnya akan kembali ke HDL (Murray *et al.*, 2006).

c. *Low-Density Lipoproteins* (LDL)

Densitas LDL adalah 1,006-1,063 g/ml dan ukurannya adalah 5-25 nm. Komposisinya terdiri dari trigliserida 10%, kolesterol 42-45%, protein 20-26%, dan fosfolipid 23%. LDL merupakan bentuk tahap akhir dari katabolisme VLDL. Sekitar 30% LDL mengalami degradasi di jaringan ekstrahepatik dan 70% di hati. LDL-reseptor (apo B-100, E) terdapat pada permukaan sel di dalam suatu cekungan yang dilapisi oleh sejenis protein yang berada di sekitar sitosol (Murray *et al.*, 2006).

d. *High-Density Lipoproteins* (HDL)

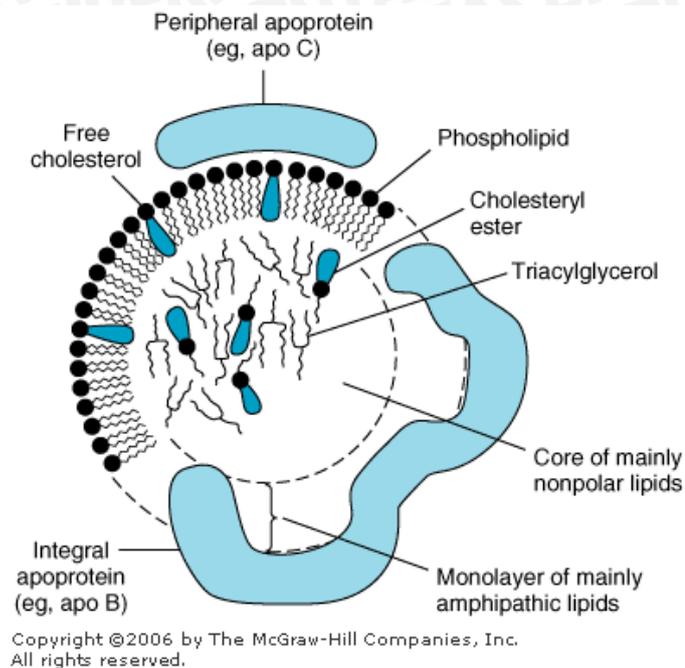
Densitasnya 0,063-1,21 g/ml dengan ukuran 7,3-10 nm. Komposisinya terdiri dari 2-5% trigliserida, kolesterol 18-20%, protein 45-50%, dan fosfolipid 30%. HDL berperan dalam transportasi kolesterol dan juga dalam metabolisme VLDL dan kilomikron. Fungsi utama HDL adalah membawa kolesterol bebas dari dalam endotel dan mengirimkannya ke pembuluh darah perifer lalu keluar dari tubuh lewat empedu (Murray *et al.*, 2006).

2.3.1.1 High Density Lipoproteins (HDL)

HDL (*High Density Lipoprotein*) kolesterol merupakan jenis kolesterol yang bersifat baik atau menguntungkan, karena mengangkut kolesterol dari pembuluh darah kembali ke hati untuk dibuang sehingga mencegah penebalan dinding pembuluh darah atau mencegah terjadinya proses aterosklerosis. HDL memiliki efek yang bermanfaat untuk menjaga kesehatan fisiologis, termasuk sebagai antioksidan, antiinflamasi, dan anti efek trombotik. Namun, sifat baik dari HDL ini juga dapat membahayakan bila bereaksi dengan *reactive oxygen species* (ROS) dan LDL yang teroksidasi (Cho, 2009). HDL bertindak sebagai tempat penyimpanan untuk apo C dan apo E yang dibutuhkan dalam metabolisme kilomikron dan VLDL. Fungsi lainnya adalah mengambil kolesterol yang dilepaskan ke dalam plasma dari sel-sel yang mati dan dari membran sel yang mengalami pergantian (Murray *et al.*, 2006).

2.3.2 Struktur Lipoprotein

Setiap lipoprotein terdiri dari inti nonpolar dan lapisan lipid amfipatik. Inti dari lipid sebagian besar terdiri dari triasilgliserol dan kolesterol ester dan permukaannya dikelilingi oleh lapisan fosfolipid dan kolesterol. Apoprotein ditemukan pada permukaan lipoprotein (Murray *et al.*, 2006). Struktur dari lipoprotein dapat dilihat pada gambar 2.2.



Gambar 2.2 Struktur Lipoprotein (Murray *et al*, 2006)

2.3.2.1 Struktur HDL

HDL merupakan lipoprotein yang paling kecil dan memiliki jumlah lipid yang paling sedikit. Inti dari HDL tersusun dari kolesterol ester dan trigliserida yang dilapisi oleh fosfolipid dan apolipoprotein. Apolipoprotein merupakan kelompok protein yang berasosiasi dengan lipid dan membantu metabolisme lipid. Apolipoprotein dibutuhkan untuk menyusun lipoprotein dan mengatur metabolisme lipoprotein dengan enzim, transportasi lipid, dan reseptor permukaan sel. Apo A1, Apo A2, dan Apo A3 ditemukan terutama pada lipoprotein HDL dan kilomikron (Cho, 2009).

2.3.3 Metabolisme Lipoprotein

Metabolisme lipoprotein dapat dibagi atas tiga jalur yaitu jalur metabolisme eksogen, jalur metabolisme endogen, dan jalur *reverse cholesterol*

transport. Kedua jalur pertama berhubungan dengan metabolisme LDL dan trigliserid, sedangkan jalur *reverse cholesterol transport* khusus mengenai metabolisme HDL (Murray *et al.*, 2006).

2.3.3.1 Metabolisme HDL

HDL disintesis dan disekresikan baik oleh hepar maupun oleh intestinum, namun HDL dari intestinum tidak mengandung apolipoprotein C dan E, tetapi hanya mengandung apolipoprotein A. Apo C dan E yang disintesa di hepar ditransferkan ke HDL intestinum ketika HDL hepar dan HDL intestinum bertemu di plasma darah. HDL tersebut disebut dengan *HDL nascent* (Adam, 2006). *HDL nascent* terdiri dari *fosfolipid bilayer discoid* yang terdiri dari apo A dan kolesterol bebas. *HDL discoid* yang baru terbentuk mengandung apo A-1 dan fosfolipid (terutama lesitin) tetapi secara cepat memperoleh kolesterol yang tidak teresterifikasi dan tambahan fosfolipid dari jaringan perifer dengan transport melalui protein membran *ATP-Binding Cassette Protein A1* (ABCA1). Setelah dimasukkan ke dalam partikel HDL, kolesterol diesterifikasi oleh *Lechitin-Cholesterol Acyltransferase* (LCAT) menjadi kolesterol ester (Murray *et al.*, 2006).

Selanjutnya HDL yang membawa kolesterol ester tersebut mengambil dua jalur. Jalur pertama langsung masuk ke hepar dan ditangkap oleh *scavenger receptor class B type 1* (SR-B1). Jalur kedua ialah kolesterol ester dalam HDL ditukar dengan trigliserid dari VLDL dan IDL dengan bantuan *cholesterol ester transfer protein* (CETP), lalu trigliserid tersebut masuk ke hepar. Dengan demikian fungsi HDL adalah membawa kolesterol kembali ke hati melalui dua

jalur, yaitu jalur langsung ke hepar dan jalur tidak langsung melalui VLDL dan IDL (Adam, 2006).

Scavenger receptor class B type 1 (SR-B1) diketahui sebagai reseptor HDL dengan dua peran pada metabolisme. Pada hepar, SR-B1 mengikat HDL melalui apo A-1, dan kolesterol ester dikirim ke sel. Di lain pihak, pada jaringan, SR-B1 membantu penerimaan kolesterol dari sel oleh HDL, yang kemudian mentransportkannya ke hepar untuk disekresi melalui empedu (baik sebagai kolesterol atau setelah diubah menjadi asam empedu) pada proses yang diketahui sebagai pengangkutan balik kolesterol (Murray *et al.*, 2006).

2.4 Penatalaksanaan Diabetes Melitus dan Dislipidemia

2.4.1 Penatalaksanaan Diabetes Melitus

Langkah pertama dalam mengelola diabetes melitus dimulai dengan pendekatan non farmakologis, yaitu berupa perencanaan makan atau terapi gizi medis, kegiatan jasmani dan penurunan berat badan bila terdapat kelebihan berat badan atau obesitas. Bila dalam langkah-langkah tersebut sasaran pengendalian DM belum tercapai, maka dilanjutkan dengan penggunaan obat atau intervensi farmakologis (Perkeni, 2011).

Tujuan umum dari penatalaksanaan untuk penderita diabetes melitus adalah meningkatkan kualitas hidup. Tujuan jangka pendeknya yaitu menghilangkan keluhan dan tanda DM, mempertahankan rasa nyaman, dan mencapai target pengendalian glukosa darah. Untuk tujuan jangka panjang yaitu mencegah dan menghambat progresivitas penyulit mikroangiopati, makroangiopati, dan neuropati. Sedangkan tujuan akhir dari pengelolaan adalah turunnya morbiditas dan mortalitas DM. Untuk mencapai tujuan tersebut perlu

dilakukan pengendalian glukosa darah, tekanan darah, berat badan, dan profil lipid melalui pengelolaan pasien secara holistik dengan mengajarkan perawatan mandiri dan perubahan perilaku (Perkeni, 2011).

2.4.1.1 Terapi Gizi Medis

Terapi gizi medis merupakan bagian dari penatalaksanaan diabetes melitus secara total. Kunci keberhasilan dari penatalaksanaan ini adalah keterlibatan secara menyeluruh dari anggota tim (dokter, ahli gizi, petugas kesehatan lain serta pasien dan keluarganya) (Perkeni, 2011).

Prinsip pengaturan makan pada penyandang diabetes melitus hampir sama dengan anjuran makan untuk masyarakat umum yaitu makanan yang seimbang dan sesuai dengan kebutuhan energi dan zat gizi masing-masing individu. Pada penderita DM perlu ditekankan pentingnya keteraturan makan dalam hal jadwal makan, jenis, dan jumlah makanan (Perkeni, 2011).

Tujuan diet penyakit diabetes melitus adalah membantu pasien memperbaiki kebiasaan makan dan olahraga untuk mendapatkan kontrol metabolik yang lebih baik. Untuk syarat-syarat dari diet penyakit diabetes melitus adalah:

- a. Energi cukup untuk mencapai dan mempertahankan berat badan normal.
- b. Kebutuhan protein normal yaitu 10-15% dari kebutuhan energi total.
- c. Kebutuhan lemak sedang yaitu 20-25% dari kebutuhan energi total dalam bentuk <10% dari kebutuhan energi total berasal dari lemak jenuh, 10% dari lemak tidak jenuh ganda, dan sisanya lemak tidak jenuh tunggal.

Asupan kolesterol makanan dibatasi, yaitu ≤ 300 mg per hari.

- d. Kebutuhan karbohidrat adalah sisa dari kebutuhan total yaitu 60-70% dengan bentuk karbohidrat kompleks.
- e. Penggunaan gula murni dalam makanan tidak diperbolehkan kecuali jumlahnya sedikit sebagai bumbu.
- f. Penggunaan gula alternatif dalam jumlah terbatas.
- g. Asupan serat dianjurkan 25 g/hari dengan mengutamakan serat larut air yang terdapat dalam sayur dan buah.
- h. Pasien DM dengan tekanan darah normal diperbolehkan mengonsumsi natrium dalam bentuk garam dapur seperti orang sehat yaitu 3 g/hari. Apabila mengalami hipertensi, maka asupan garam harus dikurangi.
- i. Cukup vitamin dan mineral (Almatsier, 2010).

2.4.1.2 Latihan Jasmani

Latihan jasmani secara teratur (3-4 kali seminggu dengan durasi \pm 30 menit) merupakan salah satu pilar pengelolaan diabetes melitus tipe 2. Latihan jasmani selain untuk menjaga kebugaran juga dapat menurunkan berat badan dan memperbaiki sensitivitas insulin sehingga akan memperbaiki kontrol glukosa darah. Latihan jasmani yang dianjurkan adalah berupa latihan yang bersifat aerobik seperti jalan kaki, bersepeda, *jogging* dan berenang. Latihan jasmani sebaiknya disesuaikan dengan umur dan status kesegaran jasmani (Perkeni, 2011),

2.4.1.3 Terapi Farmakologis

Terapi farmakologis diberikan bersama dengan pengaturan makan dan latihan jasmani (gaya hidup sehat). Terapi farmakologis terdiri dari obat oral dan

dalam bentuk suntikan. Berdasarkan cara kerjanya, obat hipoglikemik oral (OHO) dibagi menjadi lima golongan yaitu pemicu sekresi insulin (sulfonilurea dan glinid), peningkat sensitivitas terhadap insulin (metformin dan tiazolidindion), penghambat glukoneogenesis (metformin), penghambat absorpsi glukosa. Dalam bentuk suntikan yang diberikan contohnya adalah insulin (Perkeni, 2011).

2.4.2 Penatalaksanaan Dislipidemia

2.4.2.1 Penatalaksanaan Non-farmakologi

Penatalaksanaan non-farmakologi meliputi terapi gizi medis, aktivitas fisik serta beberapa upaya lain seperti tidak merokok, penurunan berat badan bagi yang kelebihan dan obesitas. Penurunan berat badan dan peningkatan aktivitas fisik dapat menurunkan kadar trigliserida dan meningkatkan kadar HDL kolesterol (ADA, 2004).

Intervensi berupa terapi gizi medis dimaksudkan untuk mencapai pola makan yang sehat. Penatalaksanaan ini bukan bersifat sementara, melainkan diharapkan dapat melakukan perubahan permanen pada perilaku makan. Tujuan dari diet dislipidemia adalah untuk menurunkan berat badan bila kegemukan, mengubah jenis dan asupan lemak makanan, menurunkan asupan kolesterol makanan, meningkatkan asupan karbohidrat kompleks dan menurunkan asupan karbohidrat sederhana (Almatsier, 2010).

Syarat-syarat diet dislipidemia adalah:

- a. Energi diberikan sesuai dengan kebutuhan pasien menurut berat badan dan aktifitas fisiknya.
- b. Lemak cukup 20%-30% total kebutuhan energi, diutamakan lemak tak jenuh.

- c. Protein cukup yaitu 10%-20% dari kebutuhan energi total. Sumber protein hewani diutamakan ikan yang banyak menggunakan lemak omega 3. Sumber protein nabati lebih dianjurkan.
- d. Karbohidrat sedang yaitu 50%-60% dari kebutuhan energi total.
- e. Serat tinggi, terutama serat larut air yang banyak terdapat dalam apel dan kacang-kacangan.
- f. Vitamin dan mineral cukup.
- g. Bentuk makanan sesuai dengan keadaan pasien (Almatsier, 2010).

2.4.2.2 Penatalaksanaan Farmakologi

Pengaturan makanan sebenarnya sangat bermanfaat dalam merubah status profil lipid, namun pada sebagian orang diperlukan strategi farmakologis menggunakan obat untuk dapat mencapai kadar kolesterol yang ditargetkan. Terdapat beberapa pilihan obat untuk menurunkan kadar lipid/kolesterol. Obat yang biasa digunakan pada penderita dislipidemia adalah statin, fibrat, dan turunan asam nikotinat (Williams, 2005).

2.5 *Methyl Hydroxy Chalcone Polymer (MHCP)*

MHCP memiliki fungsi kerja seperti insulin. MHCP dapat meningkatkan metabolisme glukosa. Mekanisme yang dipengaruhi oleh MHCP pada diabetes melitus melingkupi fosforilasi reseptor insulin, *glucose uptake*, sintesis glikogen. Analisis pada insulin reseptor menggambarkan bahwa reseptor tersebut terfosforilasi sejak terpapar oleh MHCP (Jarvill-Taylor *et al.*, 2001).

Pada fosforilasi reseptor insulin, MHCP mampu menstimulasi reseptor insulin kinase terhadap proses autofosforilasi pada reseptor insulin substrat 1

dengan cara meningkatkan proses fosforilasi dengan maksimal sehingga regulasi sinyal insulin meningkat menyebabkan sensitivitas reseptor insulin meningkat sehingga proses ambilan glukosa dari dalam darah meningkat dan kadar glukosa darah turun. Selain itu MHCP juga menghambat protein tirosin fosfatase-1 (PTP-1). PTP-1 terlibat pada *downregulating* fosforilasi dari aktivitas kinase pada insulin reseptor. Penghambatan enzim ini oleh MHCP dapat mengatur reseptor dalam keadaan aktif, menjaga fosforilasi tirosin pada reseptor insulin tetap konstan dan dapat berkontribusi pada *glucose uptake* dan sintesis glikogen (Jarvill-Taylor *et al.*, 2001).

MHCP memiliki kerja sebagai tiruan insulin. Insulin berperan penting dalam metabolisme lemak dan karbohidrat. Jika terjadi penurunan sekresi insulin maka akan diikuti dengan gangguan metabolisme lemak dan karbohidrat. Gangguan metabolisme karbohidrat menyebabkan penurunan efek inhibisi terhadap cAMP, sehingga cAMP meningkat. Peningkatan cAMP di jaringan lemak akan merangsang meningkatkan produksi asam lemak bebas (FFA). Peningkatan FFA akan mengakibatkan peningkatan kadar kolesterol total di dalam darah. Peningkatan kolesterol yaitu berupa peningkatan TG dan LDL dan penurunan HDL, sehingga mengakibatkan dislipidemia (Mahan, 2008).

Tumbuhan yang mengandung zak aktif MHCP adalah kayumanis. Kayumanis sering digunakan sebagai bumbu tambahan pada saat menyiapkan makanan untuk mendapatkan rasa dan aroma yang lebih baik (Kannappan *et al.*, 2006).

2.6 Kayu Manis

Kayu manis telah digunakan sebagai bumbu selama ribuan tahun. Bangsa portugis pertama kali menemukan pohon kayu manis tumbuh di Sri Lanka pada awal abad ke 16. Selanjutnya kayu manis banyak dieksport ke negara lain. Namun sekarang kayu manis juga dikembangkan di banyak Negara tropis. Tanaman ini telah lama digunakan sebagai obat tradisional di Asia (Barceloux, 2009)

Kayu manis merupakan tumbuhan *evergreen* yang banyak tumbuh di Asia. Tanaman kayu manis berupa pohon, tumbuh tegak, dan tinggi tanaman dapat mencapai 15 meter. Batang berkayu, bercabang, warna hijau kecokelatan. Ujung dan pangkal dan meruncing, tepinya rata, dan saat masih muda berwarna merah tua atau hijau ungu, sedangkan daun yang tua berwarna hijau. Bunga dari pohon kayu manis berambut halus dan memiliki mahkota berwarna kuning. Buah berwarna hijau waktu muda dan hitam setelah tua. Biji kecil, bentuk bulat telur. Kulit batang mengandung dammar, lender, dan minyak asiri (Ravindran *et al.*, 2004).



Gambar 2.3 Pohon Kayu manis

2.6.1 Budidaya Kayu manis

Kayu manis merupakan tumbuhan tahunan yang memerlukan waktu lama untuk diambil hasilnya. Tanaman kayu manis dapat tumbuh pada ketinggian 0 sampai 2000 mdpl. Kayu manis lebih cepat tumbuh di dataran rendah, namun kulit yang dihasilkan kurang tebal dan rasanya kurang baik. Sedangkan di dataran tinggi pertumbuhannya lebih lambat namun kulit yang dihasilkan lebih tebal dan memiliki kualitas yang lebih baik. Tanah yang paling cocok untuk tanaman kayu manis adalah tanah yang subur, gembur, agak berpasir, dan kaya akan bahan organik. Tanah yang berpasir membuat kayu manis dapat menghasilkan kulit yang paling harum (Lee dan Baick, 2005).

Kayu manis dapat dipanen bila warna daun sudah menjadi hijau tua dan tumbuhnya pucuk baru. Jika tanaman sudah mempunyai tanda-tanda tersebut biasanya sudah cukup banyak aliran getah di antara kayu dan kulit sehingga kulit mudah terkelupas dan dapat segera dipanen (Lee dan Baick, 2005).

Umur panen sangat mempengaruhi produksi kulit kayu manis. Semakin tua umur tanaman maka hasil kulit kayunya akan lebih tebal sehingga produksinya pun akan lebih tinggi. Untuk mendapatkan kualitas kulit kayu manis dalam bentuk *stick*, umur ideal untuk dipanen adalah 6-12 tahun. Hal ini disebabkan kulit tanaman belum begitu tebal sehingga kulit kayu dapat menggulung dengan baik. Jika ditinjau dari kandungan minyak atsiri, makin tua umur tanaman maka kandungan minyak atsirinya makin tinggi pula, tanaman kayu manis berusia 20 tahun memiliki kandungan minyak atsiri sebesar 3-4,5% (Lee dan Baick, 2005).

2.6.2 Penggunaan dan Pengolahan Kayu Manis

Kayu manis memiliki aroma yang lembut dan juga harum, selain itu juga memiliki rasa yang tajam dan khas sehingga banyak digunakan sebagai pemberi rasa dan aroma pada industri makanan, minuman, rokok, dan farmasi. Kayu manis umum digunakan sebagai bumbu atau rempah-rempah dalam masakan, baik masakan Cina, India, maupun Indonesia (Ravindran *et al.*, 2004).

Sebagai produk perdagangan, ada beberapa bentuk produk turunan kayu manis antara lain berupa kulit kayu, minyak atsiri, oleoresin, dan bubuk kayu manis

a. Minyak atsiri

Minyak atsiri kayu manis merupakan produk sampingan dari tanaman kayu manis. Minyak ini mengandung bahan kimia organik yang membentuk aroma khas. Minyak atsiri dapat diperoleh dari daun, buah, biji, akar, dan bunga melalui proses destilasi. Minyak atsiri kayu manis banyak diminta oleh Amerika Serikat dan Eropa untuk keperluan industri makanan, minuman maupun farmasi (Ravindran *et al.*, 2004).

b. Oleoresin

Oleoresin berbentuk cairan kental atau semi padat, yang memiliki aroma dan rasa seperti bahan asalnya. Oleoresin dalam cassiavera merupakan campuran resin (sekresi hidrokarbon dari tanaman konifera) dan minyak atsiri. Oleoresin kayu manis sudah mulai digunakan sejak awal abad ke-19. Kandungan oleoresin menjadi lebih baik dibanding produk aslinya seperti kulit atau bubuknya. Keuntungan dari oleoresin dibanding produk aslinya adalah hampir seluruh bagian tanaman dapat dimanfaatkan, volume ekspor berkurang, nilai bisa tetap atau lebih tinggi karena tidak membutuhkan banyak

ruang, kemasannya kecil, sisa hasil olahannya dapat dimanfaatkan untuk kebutuhan lain seperti pupuk serta tidak akan rusak karena kontaminasi (Ravindran *et al.*, 2004).

c. Kulit Kayu Manis

Kulit kayu manis merupakan hasil utama dari kayu manis. Produk ini berupa potongan kulit yang dikeringkan. Sampai saat ini kulit kayu manis merupakan komoditas ekspor penghasil devisa yang dapat diandalkan bersaing dengan India, Srilanka, Vietnam dan Cina. Untuk memenuhi mutu internasional, pengusaha mengolah kembali (*upgrading*) kulit kayu manis yang dihasilkan oleh produsen melalui perlakuan yaitu pencucian dan pembersihan, pengeringan, penyortiran awal, pemotongan, penyortiran akhir, pengepakan, dan penyimpanan (Muaris, tanpa tahun).

d. Bubuk Kayu Manis

Bubuk kayu manis mempunyai sifat yang sama dengan kulit kayu manis karena merupakan produk lanjutan dari kulit kayu manis. Bubuk ini mengandung minyak atsiri, bahan mineral, dan kimia organik. Bubuk kayu manis ini biasanya dikemas dalam karung (Muaris, tanpa tahun).



Gambar 2.4 Hasil olahan Kayu Manis

2.6.3 Kandungan Kayu Manis

Kulit kayu manis kering yang bermutu baik pada umumnya mengandung minyak atsiri, pati getah, resin, "fixed oil", tannin, selulosa, zat warna, kalium oksalat dan mineral. Komposisi mineral dan vitamin dalam 100 g kulit kering kayu manis disajikan pada Tabel 2.3.

Tabel 2.2 Komposisi Mineral dan Vitamin dalam 100 g Kayu Manis

Komponen	Jumlah	Komponen	Jumlah
Air	9.5 g	Seng	2.0 mg
Energi	261.3 kkal	Tembaga	0.2 mg
Karbohidrat	79.8 g	Mangan	16.7 mg
Protein	3.9 g	Vitamin C	26.5 mg
Lemak	3.2 g	Thiamin (B1)	0.1 mg
Serat	54.3 g	Riboflavin (B2)	0.1 mg
Kalsium	1228.5 mg	Niacin	1.3 mg
Besi	38.1 mg	Vitamin B6	0.3 mg
Magnesium	55.6 mg	Folat	29.0 mcg
Fosfor	61.4 mg	Vitamin B12	0.0 mcg
Potasium	499.9 mg	Vitamin E	0.0 mcg
Sodium	26.3 mg	Polifenol	131,24 mg

(Wangsa, 2005)

Wijesekera (1974) menganalisa komposisi kayu manis dilihat dari minyak yang didapatkan dengan teknik penyulingan langsung adalah Sinamaldehyd 74%, Eugenol 8,8%, Sinamil asetat 5,1%, Linalool 2,3%, 1,8-sineol 1,65%, Kariofilen 1,35%, p-simen 0,2%, Kuminaldehyd 0,25%, α terpinon 0,4%, α -humilen 0,2%, α -pinen 0,2% dan beberapa dengan senyawa yang lain (kamfor, asetoeugenol, piperiton, geraniol, safrol, sinamil alkohol) (Wijesekera, 1974 dalam Solehudin, 2001).

2.6.4 Jenis Kayu Manis

Terdapat beberapa spesies tanaman kayu manis yang dikenal di dunia. Dari kesemuanya terdapat tiga jenis kayumanis yang paling menonjol di pasar dunia, yaitu :

- a. *Cinnamomum cassia* (dari china), produknya sering disebut Chinese cinnamon
- b. *Cinnamomum zeylanicum* atau *Cinnamomum verum* (dari sri Inaka) produknya sering disebut Ceylon cinnamon
- c. *Cinnamomum burmanii* (dari Indonesia), produknya sering disebut cassiavera atau Indonesia cassia (Barceloux, 2009).

2.6.4.1 Cinnamomom burmanii

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>Lurales</i>
Family	: <i>Luraceae</i>
Genus	: <i>Cinnamomum</i> Schaeff.
Species	: <i>Cinnamomum burmannii</i> (United States Department of Agriculture, Tanpa Tahun)

Cinnamomum burmannii banyak dikembangkan di Indonesia. Kayu manis jenis ini merupakan usaha perkebunan rakyat yang banyak dijumpai di Sumatera Barat, Sumatera utara, Jambi dan Bengkulu. *Cinnamomum burmannii* memiliki daun yang pada pucuknya berwarna merah. Semakin tinggi lokasi penanaman warna merah semakin jelas. Bentuk daun bulat, kecil dan tebal/kaku. Tinggi

tanaman mencapai 15 m dengan percabangan lurus dan teratur. Jenis ini cocok ditanam diketinggian 500 - 1.500 m dpl. Umur panen 6 – 8 tahun dengan hasil panen mencapai 4 kg. Saat panen lingkaran batang dapat mencapai satu meter (Ravindran *et al.*, 2004).

2.7 Streptozotosin

Streptozotosin (STZ) atau 2-deoksi-2-[3-(metil-3-nitrosoureido)-D-glukopiranosose] diperoleh dari *Streptomyces achromogenes* dapat digunakan untuk menginduksi baik DM tipe 1 maupun tipe 2 pada hewan uji (Nugroho, 2006). STZ dapat diberikan secara berulang untuk menginduksi DM tipe 1 yang diperantarai aktivasi sistem imun (Jackerott *et al.*, 2006). Sedangkan untuk menginduksi diabetes melitus tipe 2 streptozotosin diberikan secara intravena atau intraperitoneal dengan dosis 55 mg/kg BB. Dalam waktu 36-48 jam, streptozotosin akan merusak sel β pankreas (Kume *et al.*, 2004). Pada tikus yang diinduksi STZ, konsentrasi dari insulin menurun setelah STZ menginduksi kerusakan dari sel beta sehingga glukosa darah menjadi meningkat (Ugarte *et al.*, 2011).