

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi dan Klasifikasi

Diabetes mellitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik kronik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah (Buku Ajar Ilmu penyakit Dalam, 2009). Sindroma metabolik ini ditandai dengan terganggunya metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang disebabkan oleh berkurangnya sekresi insulin atau penurunan sensitivitas jaringan terhadap insulin. Hasilnya, konsentrasi glukosa darah meningkat, penggunaan glukosa oleh sel menjadi sangat berkurang dan penggunaan lemak serta protein meningkat (Guyton & Hall, 2007).

Secara umum, *American Diabetes Association* (ADA) tahun 2015 mengklasifikasikan diabetes melitus menjadi 4 kelompok besar. Klasifikasi tersebut yakni diabetes mellitus tipe 1, diabetes mellitus tipe 2, diabetes melitus gestasional (GDM) dan diabetes tipe khusus/spesifik karena penyebab lain. Masing-masing dari tipe diabetes melitus ini memiliki etiologi yang berbeda (ADA, 2015).

2.2 Diabetes Melitus tipe 1

2.2.1 Definisi

Diabetes melitus tipe 1 disebut juga dengan diabetes insulin dependen atau *juvenile onset*. DM tipe 1 disebabkan karena tubuh tidak mampu memproduksi insulin akibat kerusakan autoimun pada sel beta pankreas atau dapat pula terjadi karena proses yang idiopatik. Kecepatan kerusakan sel beta sangat bervariasi, berlangsung cepat terutama pada bayi dan anak-anak serta berlangsung lambat pada dewasa (ADA, 2015).

DM tipe 1 adalah suatu kelainan sistemik yang terjadi akibat gangguan metabolisme glukosa yang ditandai oleh hiperglikemia kronik. Keadaan ini diakibatkan oleh kerusakan autoimun sel beta pankreas baik karena proses autoimun maupun idiopatik. Sebagai dampak dari keadaan ini produksi insulin berkurang bahkan terhenti. Sampai saat ini, DM tipe 1 belum dapat disembuhkan namun kualitas hidup dapat ditingkatkan berkat kemajuan teknologi kedokteran. Dengan tata laksana yang adekuat penderita DM tipe 1 tetap bisa hidup seperti anak-anak normal lainnya (IDAI, 2009).

Kondisi DM tipe 1 ini umumnya terjadi pada masa kanak-kanak dan remaja tetapi bisa juga terjadi pada semua usia. Kerusakan autoimun pada sel beta memiliki beberapa tipe genetik tertentu dan juga terkait dengan faktor lingkungan yang buruk. DM tipe 1 meningkat pada penderita penyakit autoimun lain seperti penyakit Grave, tiroiditis Hashimoto, penyakit Addison, vitiligo, penyakit Celiac, hepatitis autoimun, myasthenia gravis dan anemia pernisiiosa (ADA, 2015).

2.2.2 Epidemiologi

Data statistik internasional melaporkan bahwa DM tipe 1 meningkat tiap tahunnya. Di Eropa, Timur Tengah dan Australia DM tipe 1 meningkat 2-5 % per tahunnya. Prevalensi DM tipe 1 tertinggi terdapat di Scandinavia dan terendah terdapat di Jepang dan Cina. Penderita DM tipe 1 biasanya didiagnosis pada masa kanak-kanak, remaja atau dewasa awal. DM tipe 1 paling sering pada anak-anak tetapi juga bisa terjadi pada dewasa. Biasanya dimulai pada anak usia 4 tahun atau lebih, muncul tiba-tiba dengan puncak insiden pada usia 11-13 tahun (pada awal masa remaja dan pubertas) dan dapat pula terjadi pada dewasa di akhir usia 30 atau menjelang usia 40 (Khardori, 2015).

Menurut data *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2011, jumlah anak di dunia (usia 0 -14 tahun) dengan DM tipe 1 adalah 490.100 anak, dengan penambahan kasus baru sebanyak 77.800 anak per tahun (IDF, 2011). Diperkirakan sekitar 500.000 anak menderita diabetes tipe 1, sekitar 26 % dari Eropa dan 22 % dari Amerika Utara dan kawasan Karibia. Di Asia, insiden diabetes mellitus tipe 1 sangat rendah, di Jepang sekitar 2 per 100.000 orang per tahun, di China (Shanghai) sekitar 3,1 per 100.000 orang per tahun dan di Taiwan sekitar 5 per 100.000 orang per tahun (ISPAD, 2014).

Insiden di Indonesia sampai saat ini belum diketahui. Namun dari data registri nasional untuk penyakit DM pada anak dari Unit Kerja Koordinasi (UKK) Endokrinologi Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI), terjadi peningkatan dari jumlah sekitar 200-an anak dengan DM pada tahun 2008 menjadi sekitar 580-an pasien

pada tahun 2011. Sangat dimungkinkan angkanya lebih tinggi apabila kita merujuk pada kemungkinan anak dengan DM yang meninggal tanpa terdiagnosis sebagai ketoasidosis diabetikum ataupun belum semua pasien DM tipe 1 yang dilaporkan. Data anak dengan DM di Subbagian endokrinologi anak IKA FK UNS/RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2008-2010 adalah sebanyak 11 penderita DM dengan rincian 4 meninggal karena ketoasidosis diabetik (semuanya DM tipe 1). Sedangkan 6 anak yang hidup sebagai penderita DM terdiri dari 3 anak DM tipe 1 serta 4 anak DM tipe 2 (Annang, 2011).

2.2.3 Patogenesis

Interaksi antara faktor genetik, faktor lingkungan dan imunologi merupakan faktor yang berperan penting dalam terjadinya diabetes mellitus tipe 1. Ketiga faktor ini mendasari terjadinya destruksi pada sel beta pankreas. Hal ini akhirnya menyebabkan sekresi insulin menurun hingga insulin yang tersedia tidak mampu lagi untuk mempertahankan kadar glukosa darah normal (Khardori, 2015).

Kelainan autoimun ini diduga ada kaitannya dengan agen infeksius atau stimulus lingkungan, di mana sistem imun pada orang dengan tipe genetik tertentu, menyerang molekul sel beta pankreas yang 'menyerupai' protein virus. Akibatnya terjadi destruksi sel beta dan defisiensi insulin. Faktor-faktor lingkungan yang diduga berperan terhadap destruksi sel beta, antara lain virus, bahan kimia beracun, sitotoksin, dan konsumsi susu sapi pada masa bayi. Virus yang dapat memicu DM adalah rubella, mumps dan *humans coxsackievirus B4*. Melalui mekanisme infeksi sitolitik dalam sel beta pankreas, virus ini menyebabkan kerusakan atau destruksi

sel. Virus ini dapat juga menyerang melalui reaksi autoimunitas yang menyebabkan hilangnya autoimun dalam sel beta pankreas. Pada kasus DM tipe 1 yang sering dijumpai pada anak-anak, seringkali didahului dengan infeksi flu atau batuk pilek yang berulang-ulang, yang disebabkan oleh virus *mumps* dan *coxsackievirus*. DM akibat bakteri masih belum bisa dideteksi. Namun para ahli menduga bakteri cukup berperan menyebabkan DM (Schteingart, 2006; American Diabetes Association, 2009; Husain, 2010).

Penanda autoimun pada destruksi sel beta ini terdiri dari *islet cell autoantibodies* (ICAs), otoantibodi sel pulau langerhans, *insulin autoantibodies* (IAA), otoantibodi GAD (GAD65), otoantibodi tirosin posfatase IA-2 dan IA-2 beta serta *zinc transporter 8 autoantibody* (ZnT8A). Adanya satu atau lebih penanda autoimun tersebut ditetapkan sebagai diabetes mellitus tipe 1. Selain itu, DM tipe 1 juga berkaitan erat dengan HLA yang berhubungan dengan DQA dan DQB. Proses destruksi sel beta pada penderita DM tipe 1 sangat bervariasi, dapat berlangsung cepat (terutama pada anak-anak dan remaja) yang merupakan paling umum terjadi, namun juga destruksi dapat berlangsung lambat pada saat dewasa (ADA, 2015).

Setelah 80-90% sel beta dihancurkan, hiperglikemia timbul dan diabetes dapat didiagnosis. Polimorfisme dari gen HLA tipe 2 yang mengkode DR dan DQ adalah penentu genetik utama pada DM tipe 1. Beberapa penelitian telah mengidentifikasi beberapa lokus yang berkaitan dengan DM tipe 1. Yang sangat terkait dengan DM tipe 1 adalah HLA DR dan HLA DQ. Sekitar 95 % pasien dengan DM tipe 1 memiliki HLA DR3 atau HLA DR4. Sebaliknya, beberapa *haplotipe*

(misalnya, HLA DR2) memberikan perlindungan yang kuat terhadap DM tipe 1 (Khardori, 2015).

Faktor genetik yang dikaitkan dengan pola HLA tertentu bukan satu-satunya faktor yang dominan dalam perjalanan penyakit DM tipe 1. Sistem HLA berperan sebagai “susceptibility gene” atau faktor kerentanan. Diperlukan faktor pemicu yang berasal dari lingkungan untuk menimbulkan gejala klinis DM tipe 1 pada seseorang yang rentan (IDAI, 2009).

Sekresi insulin menurun secara progresif meskipun kadar gula darah masih dapat dipertahankan. Awalnya gejala DM belum terlalu signifikan karena gambaran diabetes tidak akan terlihat sampai sebanyak 80% dari sel beta dihancurkan. Namun, pada saat kebutuhan insulin meningkat (masa pubertas dan infeksi), serta proses destruksi yang terus-menerus berlangsung mengakibatkan jumlah insulin semakin sedikit dan tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan sehingga gejala DM akan semakin jelas (Powers, 2006).

Selain karena kelainan autoimun, sebagian kecil DM tipe 1 dapat terjadi akibat proses yang idiopatik (tidak diketahui penyebabnya). Diabetes ini tidak memiliki bukti imunologi dan tidak terkait dengan aktivitas HLA. Meskipun hanya sebagian kecil pasien-pasien yang termasuk dalam kategori ini, DM tipe 1 yang idiopatik kebanyakan berasal dari keturunan Asia dan Afrika (ADA, 2015).

2.2.4 Diagnosis

Sebagian besar DM tipe 1 mempunyai riwayat perjalanan klinis yang akut. Diagnosa dapat ditegakkan berdasarkan pemeriksaan gula darah dan ada tidaknya

gejala klinis. Bila disertai dengan gejala klasik DM (polidipsi, poliuria, polifagia maupun penurunan berat badan), maka pemeriksaan gula darah abnormal satu kali sudah dapat menegakkan diagnosis DM. Sedangkan pada pasien yang asimtomatis (tanpa gejala), maka diperlukan setidaknya 2 kali pemeriksaan gula darah abnormal pada waktu yang berbeda. Adapun yang dimaksud dengan kriteria hasil pemeriksaan gula darah abnormal adalah kadar gula darah sewaktu >200 mg/dL atau kadar gula darah puasa >126 mg/dL atau kadar gula darah 2 jam postprandial >200 mg/dL (Rustama DS, dkk. 2010; ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009).

Selain pemeriksaan gula darah, diperlukan juga suatu pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan penunjang terdiri dari pemeriksaan C-peptide $<0,85$ ng/ml. C-peptide ini merupakan salah satu penanda banyaknya sel β -pankreas yang masih berfungsi. Pemeriksaan lain adalah deteksi otoantibodi yang terdiri dari *Islet cell autoantibodies* (ICAs), *Glutamic acid decarboxylase autoantibodies* (65K GAD), IA2 (dikenal sebagai ICA 512 atau tyrosine posphatase) *autoantibodies* dan *Insulin autoantibodies* (IAA). Perlu diketahui bahwa pemeriksaan otoantibodi ini relatif mahal. Adanya otoantibodi menandakan bahwa DM tipe 1 tersebut karena suatu proses autoimun. (Rustama DS, dkk. 2010; ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009).

Menurut *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines* tahun 2009, perjalanan DM tipe 1 ini terdiri dari:

- Periode pra-diabetes

Gejala-gejala klinis diabetes belum nampak karena baru ada proses destruksi sel β -pankreas dan sekresi insulin mulai berkurang. Adanya tipe genetik tertentu memungkinkan terjadinya proses destruksi ini. Kadar C-peptide mulai menurun dan otoantibodi mulai ditemukan (ISPAD, 2009).

- Periode manifestasi klinis

Pada periode ini sudah terjadi sekitar 90 % kerusakan sel beta pankreas sehingga gejala klinis DM mulai muncul. Sekresi insulin pada periode ini sangat kurang. Kadar gula darah yang melebihi 180 mg/dl akan menyebabkan diuresis osmotik. Keadaan ini menyebabkan terjadinya pengeluaran cairan dan elektrolit melalui urin (poliuria, dehidrasi, polidipsi). Karena gula darah tidak dapat di-uptake ke dalam sel sehingga penderita akan merasa lapar (polifagi), tetapi berat badan akan semakin kurus. Pada periode ini penderita memerlukan insulin dari luar agar gula darah dapat di-uptake ke dalam sel (ISPAD, 2009).

- Periode *honey-moon*

Periode ini merupakan fase remisi, baik itu parsial atau total, yakni berfungsinya kembali jaringan residual pankreas sehingga pankreas mensekresikan kembali sisa insulin yang ada. Fase ini akan berakhir apabila pankreas sudah menghabiskan seluruh sisa insulin. Secara klinis, pada fase ini, pasien DM tipe 1 yang telah mendapatkan insulin akan sering mengalami hipoglikemia sehingga dosis insulin harus dikurangi. Namun hal tersebut tidak berarti "sembuh" karena cadangan insulin akan terus berkurang hingga habis (ISPAD, 2009).

- Periode ketergantungan insulin yang menetap.

Pada periode ini penderita DM tipe 1 akan membutuhkan insulin kembali dari luar tubuh seumur hidupnya (ISPAD, 2009).

2.2.5 Penatalaksanaan

Tujuan dan sasaran terapi DM tipe 1 ditujukan agar kualitas hidup pasien tetap optimal. Pemeriksaan HbA1c merupakan parameter kontrol metabolik standar pada pasien DM. Nilai HbA1c <7% berarti kontrol metabolik baik; HbA1C >8% berarti kontrol metabolik cukup, serta HbA1c 8% dianggap kontrol metabolik buruk. Secara garis besar, tata laksana DM tipe 1 meliputi lima hal berikut yakni pemberian insulin, pengaturan makan (diet), aktivitas fisik, edukasi dan monitoring kontrol glikemik. (Rustama DS, dkk. 2010; ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009).

1. Insulin

Insulin merupakan elemen utama kelangsungan hidup penderita DM tipe 1. Dalam pemberian insulin perlu diperhatikan jenis insulin, dosis insulin, regimen yang digunakan, cara menyuntik serta penyesuaian dosis yang digunakan. Respon klinis terhadap insulin tergantung pada beberapa faktor diantaranya yakni usia, tebal jaringan lemak, status pubertas, dosis insulin, tempat injeksi, latihan (*exercise*), kepekatan, jenis, dan campuran insulin serta suhu ruangan dan suhu tubuh (IDAI, 2009).

Tabel 2.1 Jenis dan Kerja Insulin (Dikutip dari Konsensus Nasional Pengelolaan DMT1, 2011)

Jenis Insulin	Awitan (jam)	Puncak Kerja (Jam)	Lama Kerja (Jam)
Kerja cepat (<i>Rapid Acting</i>) (aspart, glulisine dan lispro)	0,15 - 0,35	1-3	3-5
Kerja pendek (regular/soluble)	0,5 – 1	2-4	5-8
Kerja menengah			
Semilente	1-2	4-10	8-16
NPH	2-4	4-12	12-24
IZS lente <i>type</i>	3-4	6-15	18-24
Insulin basal			
Glargine	2-4	Tidak ada	24*
Detemir	1-2	6-12	20-24
Kerja panjang			
Ultralente <i>type</i>	4-8	12-24	20-30
Insulin campuran			
Cepat-menengah	0,5	1-12	16-24
Pendek-menengah	0,5	1-12	16-24

- Split Mix Regimen

Metode ini menggunakan dua dosis regimen insulin: campuran *short acting* (regular) insulin dengan *intermediate* atau *long acting* insulin. Untuk injeksi 2 kali sehari, total dosis harian dibagi menjadi 2 kali injeksi, yang diberikan sebelum makan pagi dan sebelum makan malam. Pada anak/remaja yang kebutuhannya tidak terpenuhi dengan 2 kali injeksi, regimen ini dapat diberikan 3 kali sehari yaitu insulin kerja cepat/pendek di pagi hari sebelum makan pagi dan sebelum makan siang, dilanjutkan dengan insulin kerja menengah menjelang tidur malam (IDAI, 2009).

- Basal Bolus Regimen

Regimen ini biasanya digunakan pada anak remaja ataupun dewasa.

Regimen ini dapat diberikan menjelang tidur malam atau sebelum makan pagi atau siang atau dapat juga diberikan dua kali yakni sebelum makan pagi dan sebelum makan malam. Sisanya sebagai komponen bolus terbagi dapat disuntikkan 20-30 menit sebelum makan menggunakan insulin regular, atau jika menggunakan analog insulin kerja cepat dapat disuntikkan segera sebelum makan atau sesudah makan (IDAI, 2009).

- Pompa Insulin

Pada regimen ini, hanya boleh menggunakan analog insulin kerja cepat yang diprogram sebagai insulin basal sesuai kebutuhan (biasanya 40-60% dari dosis total insulin harian) (IDAI, 2009).

2. Diet

Kalori optimal tetap dibutuhkan untuk menjaga tumbuh kembang penderita DM tipe 1. Pengaturan makan pada penderita DM tipe 1 bertujuan untuk kontrol metabolik yang baik. Jumlah kalori per hari dihitung berdasarkan berat badan ideal, sesuai dengan usia, jenis kelamin, tinggi badan, berat badan saat perhitungan serta data kecukupan kalori yang dianjurkan. Pemberian diet terdiri dari 50 - 60 % karbohidrat, 10 - 15 % protein dan 30 % lemak. Porsi makanan pun dibagi sesuai jumlah kalori

harian tersebut: 20 % sarapan, 10 % snack pagi, 25 % makan siang, 10 % makan siang, 25 % makan malam serta 10 % snack malam (IDAI, 2009).

3. Olahraga

Olahraga yang rutin dan teratur sangat dianjurkan bagi setiap pasien DM tipe 1. Olahraga akan membantu menurunkan kadar gula darah serta meningkatkan sensitivitas tubuh terhadap insulin. Namun perlu diketahui bahwa untuk penderita DM terutama yang tidak terkontrol dengan baik, olahraga dapat meningkatkan risiko hipoglikemia maupun hiperglikemia (bahkan ketoasidosis) sehingga ada beberapa persyaratan yang harus dipenuhi penderita DM tipe 1 untuk menjalankan olahraga (IDAI, 2009).

4. Edukasi dan monitoring kontrol glikemik

Pasien maupun keluarga perlu diberi edukasi yang baik mengenai DM tipe 1, monitor gula darah dan juga target gula darah ataupun HbA1c yang diinginkan. Demikian pula dengan penggunaan insulin yang harus dipahami oleh pasien dan keluarga. Kontrol glikemik yang baik akan memperbaiki kualitas hidup pasien, termasuk mencegah komplikasi baik jangka pendek maupun jangka panjang (IDAI, 2009).

2.3 Komplikasi Diabetes melitus

Komplikasi pada diabetes melitus dibagi menjadi dua kategori mayor, yakni komplikasi metabolik akut dan komplikasi vaskular jangka panjang. Komplikasi metabolik DM disebabkan oleh perubahan yang relatif akut dari konsentrasi glukosa

plasma. Komplikasi metabolik yang paling serius pada DM tipe 1 adalah ketoasidosis diabetik (DKA). Apabila kadar insulin sangat menurun, pasien mengalami hiperglikemia dan glukosuria berat, penurunan lipogenesis, peningkatan lipolisis dan peningkatan oksidasi asam lemak bebas disertai pembentukan benda keton yang merupakan awal dari DKA (Price, 2006).

Komplikasi vaskular jangka panjang melibatkan pembuluh darah kecil (mikroangiopati) dan pembuluh darah besar (makroangiopati). Mikroangiopati menyerang kapiler dan arteriola retina (retinopati diabetik), glomerulus ginjal (nefropati diabetik), saraf perifer (neuropati diabetik), otot serta kulit. Makroangiopati diabetik mempunyai gambaran histologis berupa aterosklerosis. Jika mengenai arteri perifer dapat mengakibatkan insufisiensi vaskular perifer yang disertai klaudikasio intermitten dan gangren pada ekstremitas serta insufisiensi serebral dan stroke. Jika mengenai arteri koronaria dan aorta maka dapat mengakibatkan angina pectoris dan infark miokardium (Price, 2006).

2.4 Aloksan

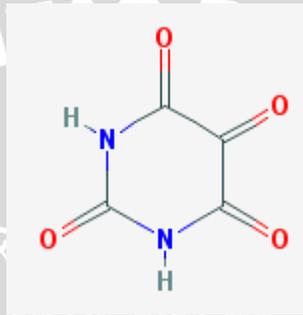
Aloksan (2,4,5,6-tetraoksimidazin; 2,4,5,6-pirimidinetetrone) adalah suatu substrat derivat pirimidin yang secara umum banyak digunakan untuk menginduksi diabetes pada hewan uji coba. Terdapat beberapa teori mengenai mekanisme aloksan menyebabkan kerusakan sel beta pankreas. Aloksan dalam darah berikatan dengan GLUT-2 (pengangkut glukosa) yang memfasilitasi masuknya aloksan ke dalam sitoplasma sel beta pankreas. Di dalam sel beta, aloksan menimbulkan depolarisasi berlebih pada mitokondria sebagai akibat pemasukan ion Ca^{2+} yang

diikuti dengan penggunaan energi berlebih sehingga terjadi kekurangan energi dalam sel. Dua mekanisme ini mengakibatkan kerusakan sel (Santoso, 2008).

Beberapa teori lain menerangkan bahwa aloksan dapat membangkitkan *reactive oxygen species* (ROS) melalui siklus reaksi yang hasil reduksinya berupa *dialuric acid*. *Dialuric acid* ini mengalami siklus redoks dan membentuk radikal superoksida. Radikal ini akan mengalami dismutasi menjadi hidrogen peroksida dan pada tahap akhir mengalami reaksi katalisasi besi membentuk radikal hidroksil. Radikal hidroksil inilah yang menyebabkan kerusakan pada sel beta pankreas sehingga terjadi insulin dependen diabetes melitus atau disebut juga aloksan diabetes pada hewan percobaan. Diabetes tipe ini memiliki karakteristik yang serupa dengan diabetes tipe I pada manusia, sehingga menghasilkan kondisi diabetes eksperimental (efek diabetagonik) pada hewan percobaan yang mengakibatkan hiperglikemi (Lenzen, 2007).

Injeksi aloksan akan menghasilkan empat fase kurva kadar glukosa darah. Fase pertama disebut sebagai *transient* hipoglikemik terjadi sekitar 30 menit setelah injeksi dilakukan. Pada fase ini terjadi sedikit perubahan morfologi pada sel beta pankreas. Selanjutnya pada fase kedua mulai terjadi peningkatan kadar glukosa darah. Fase ini biasanya terjadi pada dua hingga empat jam setelah injeksi aloksan. Pada fase ini terjadi perubahan morfologi pada sel beta pankreas seperti vakuolisasi intraseluler, dilatasi dari retikulum endoplasmik, berkurangnya area golgi, berkurangnya granula sekretori dan insulin serta pembengkakan dari mitokondria. Adapun pada fase ketiga terjadi kondisi hipoglikemi kembali. Hal ini disebabkan karena banyaknya insulin yang keluar di sirkulasi darah sebagai akibat dari

rupturnya membran sel. Fase ketiga terjadi setelah empat hingga delapan jam injeksi aloksan. Fase yang terakhir adalah fase keempat dimana terjadi hiperglikemi yang menetap. Pada fase ke empat terjadi perubahan morfologi berupa degranulasi dan hilangnya integritas sel beta pankreas. Fase ini terjadi 12-48 jam setelah pemberian injeksi aloksan (Lenzen, 2007).



Gambar 2.1 Struktur Molekul Aloksan

Diambil dari <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Alloxan#section=2D-Structure>

2.5 Triglicerida

2.5.1 Definisi

Beberapa senyawa kimia dalam makanan dapat diklasifikasikan sebagai lipid. Lipid ini meliputi (1) lemak netral, yang dikenal juga sebagai trigliserida; (2) fosfolipid; (3) kolesterol dan (4) beberapa lipid lain yang kurang penting. Secara kimia, sebagian lipid dasar dari trigliserida dan fosfolipid adalah asam lemak, yang hanya merupakan asam organik hidrokarbon rantai panjang (Guyton & Hall, 2007).

Banyaknya karbohidrat yang ditelan bersama makanan diubah menjadi trigliserida, kemudian disimpan, dan kemudian dipakai dalam bentuk asam lemak yang dilepaskan dari trigliserida sebagai sumber energi. Tahap pertama dalam

penggunaan trigliserida untuk energi adalah hidrolisis trigliserida menjadi asam lemak dan gliserol. Kemudian, asam lemak dan gliserol ditranspor dalam darah ke jaringan yang aktif tempat oksidasi kedua zat untuk menghasilkan energi (Guyton and Hall, 2007).

Pada tubuh manusia, lemak yang paling sering terdapat dalam trigliserida adalah (1) asam stearat, yang mempunyai rantai karbon-18 yang sangat jenuh dengan atom hydrogen, (2) asam oleat, yang juga mempunyai rantai karbon-18 tetapi mempunyai satu ikatan ganda dibagian tengah rantai, dan (3) asam palmitat, yang mempunyai 16 atom karbon dan sangat jenuh (Guyton & Hall, 2007).

2.5.2 Sintesis Trigliserida

Lipid dalam makanan terutama berupa triasilgliserol dan kemudian mengalami hidrolisis menjadi monoasilgliserol dan asam lemak di usus yang selanjutnya mengalami re-esterifikasi di mukosa usus. Di mukosa usus, lipid ini dikemas bersama protein dan disekresikan ke dalam sistem limfe lalu ke aliran darah sebagai kilomikron. Triasilgliserol kilomikron tidak diserap langsung oleh hati namun senyawa ini mula-mula dimetabolisme oleh jaringan yang mengandung lipoprotein lipase yang menghidrolisis triasilgliserol dan membebaskan asam lemak. Selanjutnya asam-asam lemak dan gliserol tersebut, dibentuk kembali menjadi simpanan trigliserida. Proses pembentukan trigliserida ini dinamakan esterifikasi. Sewaktu-waktu jika kita membutuhkan energi dari lipid, trigliserida dipecah menjadi asam lemak dan gliserol, untuk ditransportasikan menuju sel-sel untuk dioksidasi menjadi energi. Proses pemecahan lemak jaringan ini dinamakan lipolisis. Asam

lemak tersebut ditransportasikan oleh albumin ke jaringan yang memerlukan dan disebut sebagai asam lemak bebas (*free fatty acid/FFA*) (Harper, 2006).

Triasilgliserol jaringan adiposa merupakan cadangan bahan bakar utama tubuh. Senyawa ini dihidrolisis untuk melepaskan asam lemak bebas dan gliserol ke dalam sirkulasi. Asam lemak bebas diangkut dalam keadaan terikat pada albumin serum. Asam- asam ini diserap oleh sebagian besar jaringan (kecuali otak dan eritrosit) dan diesterifikasi menjadi asilgliserol atau dioksidasi sebagai bahan bakar. Di hati, triasilgliserol yang berasal dari lipogenesis, asam lemak bebas dan sisa kilomikron di sekresikan ke sirkulasi dalam bentuk lipoprotein berdensitas sangat rendah (*very low density lipoprotein, VLDL*) (Harper, 2006).

Pada kondisi diabetes melitus tipe 1 yang tidak terkontrol, pasien dapat mengalami hiperglikemia, sebagian karena ketiadaan insulin untuk merangsang penyerapan dan pemakaian glukosa, serta sebagian lagi karena ketiadaan insulin mengakibatkan peningkatan glukoneogenesis dari asam amino di hati. Pada kondisi seperti ini, ketiadaan insulin juga menyebabkan peningkatan lipolisis di jaringan lemak dan asam-asam lemak bebas yang terbentuk menjadi substrat untuk ketogenesis di hati (Harper, 2006).

2.6 Peran Hormon Insulin

Insulin mempunyai peran penting dalam proses metabolisme lemak di dalam tubuh. Beberapa mekanisme yang berhubungan dengan insulin yaitu produksi apoprotein di hati, regulasi lipoprotein lipase, aktivitas *Cholesterol Ester Transfer*

Protein (CETP) dan regulasi metabolisme lipid pada jaringan adiposa dan hepar (Goldberg, 2001).

Pada jaringan adiposa, insulin memiliki efek utama dalam meningkatkan lipoprotein lipase di dalam adiposit dan translokasinya ke permukaan luminal endotel kapiler. Selain itu, efek insulin di jaringan adiposa adalah menghambat aktivitas *Hormone Sensitive Lipase* (HSL), yang tidak hanya mengurangi pembebasan asam lemak bebas, tetapi juga gliserol. Jaringan adiposa jauh lebih peka terhadap insulin dibanding jaringan lain (Botham and Mayes, 2009).

Efek langsung insulin pada hati yaitu meningkatkan degradasi ApoB yang telah disintesis oleh hati dan menghambat sintesis protein yang terlibat dalam degradasi lipoprotein dalam sirkulasi, seperti ApoCIII yang berfungsi meningkatkan VLDL melalui penghambatan pada LPL dan penghambatan pada pengambilan lipoprotein melalui LRP. Disamping itu, insulin juga meningkatkan sintesis enzim hepatik lipase oleh hepatosit yang mana enzim ini berfungsi menghidrolisis fosfolipid dan trigliserida pada HDL serta lipoprotein *remnant* (Glodberg, 2001).

2.7 Kelapa (*Cocos nucifera*)

2.7.1 Taksonomi



Gambar 2.2 Tanaman Kelapa (*Cocos nucifera*)
Diambil dari <http://www.fruit-crops.com/coconut-cocos-nucifera/>

Adapun taksonomi dari *Cocos nucifera* berdasarkan *United States Department of Agriculture* (USDA) adalah sebagai berikut:

- Kingdom : *Plantae* (tumbuhan)
Subkingdom : *Tracheobionta* (tumbuhan berpembuluh)
Super Divisi : *Spermatophyta* (menghasilkan biji)
Divisi : *Magnoliophyta* (tumbuhan berbunga)
Kelas : *Liliopsida* (berkeping satu / monokotil)
Sub Kelas : *Arecidae*
Ordo : *Arecales*
Famili : *Arecaceae* (suku pinang-pinangan)
Genus : *Cocos L*
Spesies : *Cocos nucifera L*

2.7.2 Morfologi

Pohon kelapa merupakan pohon yang tumbuh subur di daerah tropis dan subtropis yang bermanfaat bagi kehidupan. Buah kelapa merupakan bagian dari pohon kelapa yang paling banyak dipasarkan, terdiri dari bagian luar (*endocarp*) dan bagian dalam (*endosperm*). Endosperm terdiri dari dua bagian yaitu daging buah (white kernel) dan cairan jernih yang dikenal dengan air kelapa (Rethinam, 2006).

Pohon kelapa dapat hidup sampai umur 80-120 tahun dan menghasilkan sekitar 100 buah kelapa per tahunnya, sehingga selama hidupnya satu pohon kelapa dapat menghasilkan sekitar 10.000 buah kelapa. Indonesia merupakan negara

dengan produksi buah kelapa terbanyak, diikuti oleh Filipina dan India pada urutan kedua dan ketiga (Debmandal, 2011).

Buah kelapa mencapai maturitas maksimal umur 12-13 bulan. Pada umur 5 bulan, dinding endosperm mulai terbentuk lapisan tipis yang disebut kernel, yang mengelilingi air kelapa di dalamnya. Volume air kelapa mencapai maksimal pada umur 6-8 bulan. Seiring dengan bertambahnya umur buah kelapa, volume air makin berkurang digantikan dengan kernel yang makin keras dan tebal. Saat kernel mencapai ketebalan maksimal (umur 12-13 bulan), volume air kelapa hanya sekitar 15% dari berat buah kelapa (Prades, 2012).

2.7.3 Kandungan Kimia dan Manfaat Air Kelapa

Air kelapa muda adalah minuman segar yang mengandung banyak nutrisi alami yang dapat meningkatkan metabolisme dan kekebalan tubuh. Komposisi air kelapa dipengaruhi beberapa faktor meliputi derajat kematangan, tanah dan kondisi lingkungan. Air kelapa muda terdiri dari 94,18 % air, 4 % gula, 0,1 % lemak, 0,02 % kalsium, fosfor 0,01 %, 0,5 % besi, sejumlah asam amino, garam mineral dan vitamin B kompleks, vitamin C dan sitokin (vigliar *et al.*, 2006). Komponen lain yang terdapat dalam air kelapa muda yaitu gula, lipid, asam amino, senyawa nitrogen, asam organik dan enzim (USDA, 2009).

Tabel 2.2 Komposisi air kelapa muda

Komposisi	Jumlah per 100 ml
Air	94,18
Protein	0,12
Lemak	0,07
Karbohidrat	4,76
Ion:	
Kalsium	27,35
Besi	0,02
Magnesium	6,4
Fosfor	4,66
Kalium	203,7
Natrium	1,75
Zink	0,07
Sulfur	0,58
Vitamin:	
Vitamin C	7,41
Riboflavin (B2)	0,01

Sumber: Yong *et al.*, 2009

Tabel 2.3 Komposisi Asam Amino Air Kelapa Muda

Asam Amino	(Mg)
Alanin	10
Arginin	32
Asam Aspartat	18
Asam Glutamat	43
Glisin	10
Histidin	5
Isoleusin	8
Leusin	14
Lisin	10

Sumber: (*Philippine Coconut Authority*, 2014)

Zat gizi mikro seperti vitamin dan mineral dapat ditemukan dalam air kelapa muda. Air kelapa muda mengandung sejumlah mineral antara lain kalsium, besi, magnesium, fosfor, kalium, natrium, zink dan sulfur. Komposisi kalium merupakan komposisi yang paling banyak dalam air kelapa. Berbagai asam amino pun juga terdapat dalam air kelapa muda ini (Yong *et al.*, 2009).

Air kelapa muda dikenal sebagai minuman yang banyak khasiatnya seperti pada pengobatan diare anak, gastroenteritis dan kolera. Fife (2008), juga mengatakan bahwa air kelapa berguna dalam mencegah dan menghilangkan berbagai masalah kesehatan termasuk dehidrasi, konstipasi, gangguan pencernaan, malnutrisi, kelelahan, *heatstroke*, bisul, diare, batu ginjal, osteoporosis, infeksi saluran kemih dan kemandulan. Air kelapa juga dapat meningkatkan sirkulasi darah, mengurangi pembentukan plak, membantu penyerapan gula dan meningkatkan sensitivitas insulin. Selain itu, kandungan sitokin yang terdapat dalam air kelapa memiliki efek *anti-aging* (penuaan), anti karsinogenik dan anti trombotik (Shubhashree, 2014). Penelitian pada manusia menunjukkan bahwa air kelapa juga efektif dalam mengurangi tekanan darah tinggi dan meningkatkan sirkulasi (Alleyne *et al.*, 2005). Studi lain juga menunjukkan bahwa konsumsi air kelapa mengurangi risiko gagal jantung pada pasien penyakit jantung (Shah *et al.*, 2005).

Penelitian yang dilakukan oleh Preetha *et al.* (2013) menunjukkan bahwa pada tikus diabetes, air kelapa mampu menurunkan kadar glukosa darah dan kadar lipid dalam darah. Kadar trigliserida, fosfolipid dan asam lemak bebas menurun secara signifikan. Penurunan kadar trigliserida serum tikus diabetes yang diberi air kelapa menunjukkan bahwa air kelapa dapat mengurangi risiko penyakit kardiovaskuler akibat diabetes. Komponen aktif yang terkandung dalam air kelapa diantaranya L-arginin, kalsium, vitamin C, potasium dan magnesium. L-arginin dilaporkan memiliki efek hipolipidemik dan anti aterogenik yang signifikan. Vitamin C dalam air kelapa muda merupakan komponen utama yang berperan dalam aksi hipolipidemiknya diketahui dapat menurunkan kadar kolesterol, trigliserida dan LDL

pada tikus diabetes. Tidak hanya itu, mineral-mineral seperti kalsium, magnesium dan potasium juga berperan penting dalam menurunkan hiperlipidemi pada diabetes (Preetha *et al.*, 2013).

