

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Diabetes Mellitus

a. Diabetes mellitus secara umum

Diabetes mellitus adalah suatu kelompok gangguan metabolik yang ditandai adanya hiperglikemia akibat kelainan sekresi insulin , kerja insulin maupun keduanya. Diabetes mellitus meliputi gangguan metabolisme karbohidrat , protein , dan lemak (Adam, 2000). Insulin adalah hormone yang dihasilkan oleh sel beta pankreas. Pelepasan insulin dari pankreas dirangsang oleh peningkatan glukosa darah. Peran insulin antara lain : meningkatkan simpanan glukosa menjadi glikogen atau menghambat glikogenolisis pada hepar dan otot , menghambat konversi asam amino menjadi glukosa pada hepar dan berperan meningkatkan simpanan trigliserid pada jaringan lemak (Katzung, 1998).

Diabetes mellitus dibagi menjadi 3 yaitu :

1) Diabetes tipe 1

Destruksi sel beta pankreas karena proses autoimun atau idiopatik , umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolute (ketergantungan insulin dari luar)(Murray,et al.,2003) .

2) Diabetes tipe 2

Defisiensi insulin karena berkurangnya reseptor insulin. Biasanya dikaitkan dengan penderita obesitas dimana banyak lemak yang menumpuk di jaringan yang membuat reseptor insulin kurang sensitive (diabetes yang tidak tergantung insulin dari luar secara terus-menerus)(Murray, *et al.*,2003)

3) Diabetes Gestational

Suatu intoleransi glukosa yang terjadi pada saat hamil, biasanya pada kehamilan trimester kedua atau ketiga (Gustaviani, 2007).

b. Patofisiologi

Sebagian besar gambaran patologik dari diabetes mellitus berhubungan dengan berkurangnya produksi insulin, sehingga pemakaian glukosa oleh sel-sel tubuh menurun dan terjadilah peningkatan konsentrasi glukosa darah ; meningkatnya mobilisasi lemak dari daerah penyimpanan lemak, dan menyebabkan terjadinya metabolisme lemak yang abnormal disertai dengan endapan kolesterol pada dinding pembuluh darah , yang mengakibatkan timbulnya gejala aterosklerosis , dan berkurangnya protein dalam jaringan tubuh (Guyton & Hall, 1997).

c. Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus

Menurut Konsensus Pengelolaan Diabetes Melitus di Indonesia disusun oleh PERKENI tahun 2006, criteria diagnosis DM antara lain :
(a) kadar glukosa darah sewaktu (plasma vena) \geq 200 mg/dL , atau (b)

kadar glukosa darah puasa (plasma vena) ≥ 126 mg/dL, atau (c) kadar glukosa darah plasma ≥ 200 mg/dL pada 2jam sesudah beban glukosa 75 gram pada Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO).

Tabel 1 . Konsentrasi gula darah sewaktu dan puasa sebagai diagnosis diabetes melitus (Yunir, 2009).

Jenis glukosa darah	Jenis sampel darah	Bukan DM	Belum pasti DM	DM
Konsentrasi glukosa darah sewaktu(mg/dL)	Plasma vena	< 100	100 – 199	≥ 200
	Darah kapiler	< 90	90 – 199	≥ 200
Konsentrasi glukosa darah puasa (mg/dL)	Plasma vena	<100	100 -125	≥ 126
	Darah kapiler	< 90	90 – 99	≥ 110

d. Komplikasi

Sindrom metabolik berhubungan dengan perkembangan diabetes mellitus dan penyakit kardiovaskuler (Valenti & Nicola, 2004). Sindrom metabolik berhubungan dengan suatu kelainan sistemik yang dikenal dengan resistensi insulin. Resistensi insulin adalah suatu gangguan respon biologis terhadap insulin dan berkaitan erat dengan obesitas (Adam, 2006).

Menurut kriteria NCEP-ATP III sindrom metabolik ditegakan bila didapatkan tiga atau lebih dari lima kriteria (Soegondo & Gustaviani, 2007). Kriteria tersebut adalah : obesitas sentral , peningkatan kadar trigliserida (>150 mg/dL), penurunan kadar kolesterol HDL (High Density Lipoprotein)(<40 mg/dL pada wanita dan < 50 mg/dL pada

pria), peningkatan tekanan darah ($<130/85$ mmHg), dan peningkatan glukosa darah puasa (>100 mg/dL) (Alberti et al., 2006).

Tabel 2. Kriteria Diagnosis Sindrom Metabolik NCEP-ATP III 2001

NO	Unsur Sindrom Metabolik	Batasan Nilai
1.	Obesitas abdominal (lingkar pinggang)n	
	- Pria	≥ 90 cm (Orang Asia)
	- Wanita	≥ 80 cm (Orang Asia)
2.	Trigliserida	≥ 150 mg/dL
3.	HDL-kolesterol	
	- Pria	< 40 mg/dL
	- Wanita	< 50 mg/dL
4.	Tekanan darah	$\geq 130/85$ mmHg
5.	Glukosa plasma puasa	≥ 110 mg/dL

(Sumber: NCEP-ATP III 2001)

Dislipidemia termasuk dari keadaan dimana terjadi abnormalitas kadar lemak pada penyakit metabolik seperti obesitas dan sindrom metabolik (Greenspan, 2004). Dislipidemia ditandai dengan kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, trigliserida dan penurunan kolesterol HDL. Nilai ini diperoleh dari hasil tes fraksi lipid (Hardjoeno, 2003).

Profil lipid digunakan untuk mendiagnosa dislipidemia, suatu kondisi yang ditandai dengan tingginya kadar trigliserida dan kolesterol yang dapat disebabkan oleh diabetes terutama diabetes tidak terkontrol (Kaufman, 2010). Hiperlipidemi adalah peningkatan abnormal kadar lemak (kolesterol, trigliserid, maupun keduanya) dalam darah. Lemak mengikat dirinya pada protein tertentu sehingga bisa mengikuti aliran darah, gabungan antara lemak dan protein ini disebut

lipoprotein. Lipoprotein yang utama adalah kilomikron, VLDL (very low density lipoproteins), LDL (low density lipoproteins) dan HDL (high density lipoproteins). Kerusakan sel beta pancreas menyebabkan penurunan kadar serum insulin secara signifikan yang mempengaruhi metabolisme glukosa serta lipid, sehingga terjadi hiperglikemi dan hiperlipidemi (Pandey, 2010).

e. .Penatalaksanaan Diabetes

Untuk mengobati diabetes, setiap penderita diabetes mempunyai cara yang berbeda-beda. Ada yang minum obat, terapi, ada juga yang minum obat herbal. Keputusan untuk memilih cara penyembuhan diabetes mellitus dipengaruhi banyak hal, antara lain biaya, tingkat pendidikan dan sebagainya (Soeryoko, 2011).

Pilar penatalaksanaan diabetes mellitus dimulai dengan pendekatan non farmakologi, yaitu dengan pemberian edukasi, terapi nutrisi medis, kegiatan jasmani dan penurunan berat badan bila didapat berat badan lebih atau obesitas. Bila dengan langkah-langkah pendekatan non farmakologi tersebut, sasaran pengendalian diabetes tersebut belum tercapai, maka dilanjutkan dengan penambahan terapi medikamentosa atau intervensi farmakologi disamping tetap melakukan pengaturan makan dan aktifitas fisik yang sesuai (Yunir, *et al*, 2009).

Terapi farmakologi diabetes mellitus antara lain :

1) Pemberian insulin

Pasien dengan insufisiensi insulin berat membutuhkan suntikan insulin selain rencana makanan. Insulin diklasifikasikan sebagai insulin masa kerja pendek, masa kerja sedang atau masa kerja panjang, berdasarkan waktu yang digunakan untuk mencapai efek penurunan glukosa plasma yang maksimal yaitu waktu untuk meringankan efek yang terjadi setelah pemberian suntikan. Insulin masa kerja pendek mencapai kerja maksimal dalam waktu beberapa menit hingga 6 jam setelah penyuntikan dan digunakan untuk mengontrol hiperglikemia postprandial. Insulin masa kerja sedang mencapai kerja maksimal antara 6 hingga 8 jam setelah penyuntikan dan digunakan untuk pengobatan harian pasien dengan diabetes. Insulin masa kerja panjang mencapai kadar puncaknya dalam waktu 14 hingga 20 jam setelah pemberian dan jarang digunakan pada pasien-pasien diabetes (Price, 2006).

2) Obat antidiabetik

Macam-macam obat antidiabetik antara lain :

- a) Obat-obatan yang secara spesifik mempengaruhi absorpsi glukosa. Mekanisme kerja obat ini adalah dengan menghambat enzim alfa-glukosidase secara kompetitif. Enzim alfa-glukosidase memfasilitasi penyerapan glukosa. Kompetisi ini mengakibatkan absorpsi glukosa menjadi terhambat. Contoh obat dengan

mekanisme serupa adalah acarbose dan miglitol (McPhee & Papadakis, 2011).

- b) Obat-obatan yang secara spesifik menstimulasi sekresi insulin dengan berikatan pada reseptor sulfonilurea. reseptor sulfonilurea terdapat pada sel beta pancreas dan bersifat insulinotropik. Saat obat ini mengikat reseptor sulfonil urea, maka akan terjadi depolarisasi sel yang mengakibatkan masuknya ion kalsium ke dalam sel dan secara aktif menstimulasi produksi insulin. Contoh obatnya adalah chlorpropamid, glibenklamid, tolbutamid dan tolazamid (McPhee & Papadakis, 2011).
- c) Obat-obatan yang menekan efek glukagon atau memperlambat pengosongan lambung seperti pramlintid. Obat ini diindikasikan kepada penderita diabetes tipe 2 maupun tipe 1. Selain mempengaruhi pengosongan lambung dan supresi glukagon, obat ini mampu menurunkan nafsu makan. Pramlintid diberikan melalui injeksi subkutan (McPhee & Papadakis, 2011).

2. Tikus Diabetik Induksi Aloksan

Aloksan mempunyai sifat diabetogenik dan dapat digunakan secara intravena, intra peritoneal dan subkutan. Aloksan mempunyai kemampuan untuk merusak sel beta pancreas. Dalam laboratorium aloksan digunakan untuk membuat tikus percobaan menderita diabetes. Dosis yang dibutuhkan adalah 80mg/kgbb (Yuriska, 2009).

Peningkatan kolesterol total dan trigliserida pada pemberian aloksan dapat disebabkan oleh dua proses yaitu terbentuknya radikal bebas dan kerusakan permeabilitas membrane sel sehingga terjadi kerusakan pada sel beta pankreas pulau langerhans. Aloksan bereaksi dengan merusak substansi esensial di dalam sel beta pankreas sehingga menyebabkan berkurangnya granula-granula pembawa insulin. Granula-granula pembawa insulin yang berkurang menyebabkan metabolisme glukosa terganggu, sehingga kolesterol total dan trigliserida akan meningkat (Nugroho dan Purwaningsih, 2006).

Dalam penelitian yang menggunakan hewan uji, para peneliti sering menginduksi alloxan untuk memperoleh model analog hiperglikemi atau diabetik. Alloxan bersifat tidak stabil dalam air dengan pH netral, tapi stabil dalam air dengan pH 3. Alloxan selektif dalam destruksi sel beta pankreas dan dapat menyebabkan kekurangan insulin, hiperglikemi dan ketosis (Srinivasan, *et al.*, 2007).

Mekanisme penghancuran sel beta pankreas oleh alloxan dalam darah melibatkan transporter glukosa, yang nantinya akan bertugas membantu alloxan masuk ke sitoplasma sel beta pankreas. Alloxan menghasilkan depolarisasi berlebih, akibatnya ion Ca^{2+} yang masuk ke dalam mitokondria, kemudian diikuti penggunaan energi berlebih dari sel beta pankreas. Hasil dari penggunaan energi berlebih ini akan menyebabkan pankreas menjadi kekurangan energi di dalam sel dan akhirnya sel

pankreas rusak dan tidak dapat memproduksi insulin sesuai dengan kebutuhan tubuh (Sulistiyowati, 2009).

Dalam penelitian ini digunakan tikus putih jantan (*Ratus norvegicus*) strain wistar. Tikus putih jantan (*Ratus norvegicus*) strain wistar dapat memberikan hasil penelitian yang lebih stabil karena tidak dipengaruhi oleh adanya siklus menstruasi dan kehamilan seperti pada tikus putih betina. Tikus putih jantan juga mempunyai kecepatan metabolisme obat yang lebih cepat dan kondisi biologis tubuh yang lebih stabil dibanding tikus betina (Sugiyanto, 1995).

3. Kolesterol

a. Metabolisme Kolesterol

Kolesterol diserap dari usus dan digabung kedalam kilomikron yang dibentuk didalam mukosa. Setelah kilomikron melepaskan trigliseridanya didalam jaringan adipose, maka sisa kilomikron membawa kolesterol ke dalam hati. Hati dan jaringan lain juga mensintesis kolesterol. Sejumlah kolesterol didalam hati dieksresikan didalam empedu, keduanya dalam bentuk bebas dan sebagai asam empedu. Sejumlah kolesterol empedu diserap kembali dari usus. Kebanyakan kolesterol didalam hati digabung kedalam VLDL dan semuanya bersirkulasi di dalam kompleks lipoprotein.

b. Mekanisme Transport Kolesterol dalam Tubuh

Lemak dalam tubuh diangkut dari satu tempat ke tempat lain karena lemak bersifat tidak larut dalam air, maka untuk mengangkut

lemak tersebut diperlukan suatu alat pengangkut Apo-Protein yaitu suatu jenis protein. Apoprotein dengan lemak yang diangkutnya membentuk suatu ikatan yang disebut lipoprotein.

Ada 4 jenis Lipoprotein:

1) Kilomikron

Komponen utamanya trigliserida(90-95%) yang berasal dari makanan. Plasma yang banyak mengandung kilomikron akan berwarna seperti susu.

2) Very Low Density Lipoprotein(VLDL)

Berfungsi terutama mengangkut trigliserida yang dibentuk oleh hepar.

3) Low Density Lipoprotein(LDL)

Komponen terdiri dari protein 25 % dan kolesterol 40 %. Berfungsi terutama untuk mengangkut kolesterol.

4) High Density Lipoprotein(HDL)

Komponen utama terdiri dari protein 50 % dan kolesterol 20 %. Berfungsi terutama untuk mengangkut kolesterol dan fosfolipid(Diktat Kimia Klinik,1985).

c. Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar kolesterol

1) Jenis kelamin

Pria mempunyai resiko kadar kolesterol lebih tinggi daripada wanita

2) Umur

Semakin bertambah umur bertambah kadar kolesterol didalam darah.

3) Keturunan atau Faktor Genetik

Hiperkolesterol dapat merupakan factor genetic.

4) Kegemukan atau Obesitas

Penumpukan lemak pada jaringan tubuh memerlukan penggunaan kolesterol yang lebih tinggi pula.

5) Diabetes mellitus

Diabetes mellitus yang tidak diobati dapat menyebabkan kadar kolesterol dalam darah tinggi(Mangku Sitepoe, 1993).

4. Tempe

Tempe kedelai merupakan salah satu makanan khas Indonesia. Tempe terbuat dari biji kedelai yang difermentasi. Konsumsi kedelai yang merupakan bahan dasar dari tempe memperbaiki kadar lemak darah pada manusia dan binatang, dan lebih jauh lagi proses pencernaan kedelai akan mengatur insulin dalam keadaan normal (Ascencio,*et al*, 2004).

Kedelai mempunyai efek positif secara langsung dalam manajemen diabetes melalui beberapa mekanisme salah satunya melalui peroxisome proliferator activated receptors (PPAR). PPAR adalah reseptornuklear yang berperan dalam sel untuk menjaga keseimbangan lemak (termasuk kolesterol total dan trigliserid) dan aksi insulin (Mezei,*et al*, 2010).

Kedelai mengandung lesitin. Sumber lesitin alami tanpa refinasi dengan konsentrasi paling tinggi adalah biji kedelai (Shurtleff & Aoyagi,

2007). *Phosphatidylcholine* dalam lesitin mengaktivasi PPAR- α di dalam *hepar* sehingga memberikan efek penurunan trigliserid dan peningkatan HDL (Smětalová, 2009). Apabila terjadi efek peningkatan HDL, maka sebagian kolesterol akan dibawa ke hati. Akibatnya jumlah kolesterol dalam darah turun.

PPAR(PPAR alfa dan gamma) juga efektif meningkatkan sensitivitas insulin(Smetalova, 2009). Sehingga akan meningkatkan pemakaian glukosa dalam sel atau jaringan tubuh untuk menghasilkan energi, yang otomatis pemakaian lemak akan turun, sehingga kadar kolesterol dalam darah akan turun.

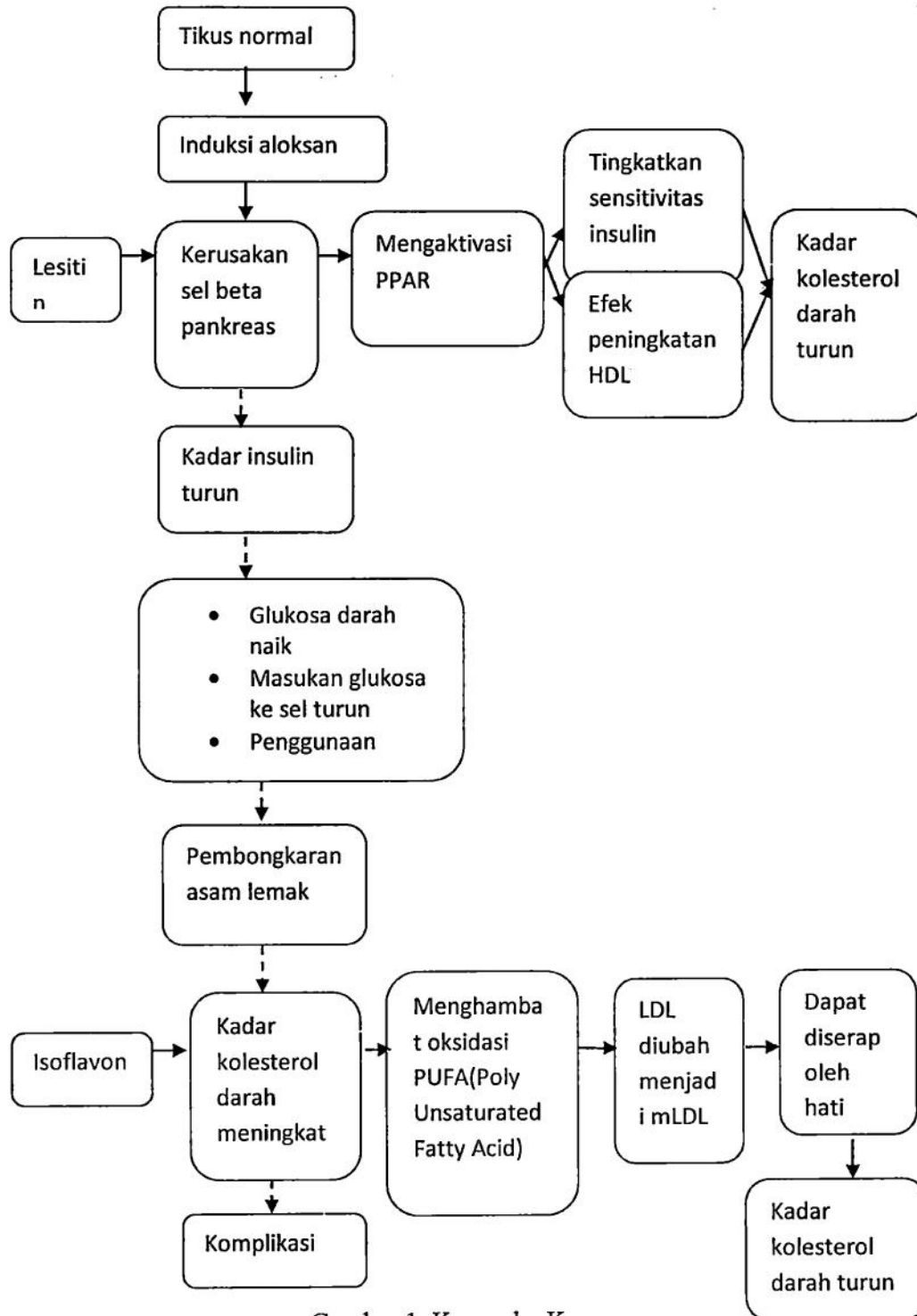
Beberapa penelitian mengenai isoflavone mengungkapkan isoflavone sebagai komponen bioaktif yang penting dari kedelai. Isoflavone terdiri dari 3 komponen yaitu genistein, daidzein dan glycitein. Aktivitas isoflavon meningkat pada proses fermentasi, misalnya dalam bentuk tempe (Suyanto Prawiroharsono, 1997). Flavonoid memiliki efek menurunkan kadar kolesterol total, LDL, trigliserida, dan meningkatkan kadar HDL (Naim, 2011). Isoflavon termasuk dalam golongan flavonoid(Schmidl dan Labuza, 2000). Mekanisme utama dari aksi flavonoid adalah aktivitas antioksidan (Subroto, 2008). Sebagai salah satu golongan flavonoid, senyawa bioaktif isoflavon telah dilaporkan mempunyai kemampuan sebagai antioksidan(Saija et al., 1995;Arora et al., 1998).

Dengan adanya antioksidan, akan menghambat oksidasi PUFA(Poly Unsaturated Fatty Acid) menjadi bentuk yang lain. Dengan adanya PUFA,

sebagian LDL dalam darah akan diubah menjadi mLDL(modified LDL/LDL termodifikasi). Dalam bentuk mLDL, LDL dapat diserap oleh hati, karena bentuk mLDL dapat dikenali oleh reseptor(scavenger reseptor/reseptor pemerangkap) yang ada pada hati (Arsiniati, 1996). Jika sebagian LDL yang dapat diserap oleh hati, maka jumlah LDL dalam darah akan turun.

Tempe segar yang dibungkus oleh daun pisang juga memiliki khasiat dibanding dengan tempe yang dibungkus plastik. Daun pisang mengandung senyawa polifenol. Polifenol tergolong dalam anti oksidan jenis bioflavonoid yang memiliki kekuatan 100 kali lebih efektif dari vitamin C dan 25 kali lebih efektif dari vitamin E. Senyawa ini mampu menetralsir radikal bebas yang menjadi penyebab kanker payudara, menurunkan resiko kanker lambung, paru-paru, usus besar, hati dan pancreas serta membantu menurunkan tingkat kadar gula dalam darah(Journal of Cellular Biochemistry, 2010).

B. Kerangka Konsep



Gambar 1. Kerangka Konsep

C. Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah air rendaman tempe berbagai konsentrasi dapat menurunkan kadar kolesterol total pada tikus putih diabetik.