

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Mellitus dengan Dislipidemia

1. Pengertian

a. Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya (Perkeni, 2015).

Diabetes mellitus (DM) adalah kumpulan gejala yang timbul pada seseorang yang mengalami peningkatan kadar gula darah (glukosa) darah akibat kekurangan hormon insulin secara absolut atau relatif. Pelaksanaan diet hendaknya disertai dengan latihan jasmani dan perubahan perilaku tentang makanan (Almatsier, 2010).

Menurut Suyono (2011) Diabetes Mellitus adalah suatu kumpulan gejala yang timbul pada seseorang yang disebabkan adanya peningkatan kadar glukosa darah akibat penurunan sekresi insulin yang progresif dilatar belakangi oleh resistensi insulin.

b. Dislipidemia

Dislipidemia adalah metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan atau penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, dan trigliserida serta penurunan kadar kolesterol HDL. Peningkatan kadar kolesterol, terutama LDL, atau trigliserida darah perlu mendapat perhatian karena merupakan predisposisi terhadap terjadinya aterosklerosis atau penyakit jantung koroner. HDL mempunyai pengaruh yang sebaliknya. Peningkatan kadar HDL plasma menurunkan resiko terhadap Penyakit Jantung Koroner. Rendahnya HDL dihubungkan dengan hipertrigliseridemia (Almatsier, 2010).

c. Dislipidemia pada Diabetes Mellitus

Dislipidemia pada penyandang DM lebih meningkatkan risiko timbulnya penyakit kardiovaskular. Pemeriksaan profil lipid perlu

dilakukan pada saat diagnosis diabetes ditegakkan. Pada pasien dewasa pemeriksaan profil lipid sedikitnya dilakukan setahun sekali dan bila dianggap perlu dapat dilakukan lebih sering. Pada pasien yang pemeriksaan profil lipidnya menunjukkan hasil yang baik (LDL <100mg/dL; HDL >50 mg/dL; trigliserid <150mg/dL), maka pemeriksaan profil lipid dapat dilakukan 2 tahun sekali. Gambaran dislipidemia yang sering didapatkan pada penyandang diabetes adalah peningkatan kadar trigliserida, dan penurunan kadar kolestrol HDL, sedangkan kadar kolestrol LDL normal atau sedikit meningkat (Perkeni, 2015).

Perubahan perilaku yang ditujukan untuk pengurangan asupan kolestrol dan lemak jenuh serta peningkatan aktivitas fisik terbukti dapat memperbaiki profil lemak dalam darah (Perkeni, 2015).

2. Klasifikasi

a. Klasifikasi Diabetes mellitus

Klasifikasi Diabetes Mellitus menurut American Diabetes Association, 2010 adalah sebagai berikut:

➤ **Diabetes tipe 1 (Diabetes Insulin Dependent)**

Diabetes tipe 1 (destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut):

- 1) Autoimun.
- 2) Idiopatik.

Pada Diabetes tipe 1 lebih sering terjadi pada usia remaja. Lebih dari 90% dari sel pankreas yang memproduksi insulin mengalami kerusakan secara permanen. Oleh karena itu, insulin yang diproduksi sedikit atau tidak langsung dapat diproduksi. Hanya sekitar 10% dari semua penderita diabetes melitus menderita tipe 1. Diabetes Tipe 1 kebanyakan pada usia dibawah 30 tahun. Para ilmuwan percaya bahwa faktor lingkungan seperti infeksi virus atau faktor gizi dapat menyebabkan penghancuran sel penghasil insulin di pankreas (ADA, 2010).

➤ **Diabetes Tipe 2 (Diabetes Non Insulin Dependent)**

Diabetes Tipe 2 bervariasi mulai yang terutama dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang terutama defek sekresi insulin disertai resistensi insulin. Diabetes Tipe 2 ini tidak ada kerusakan pada pankreasnya dan dapat terus menghasilkan insulin, bahkan kadang-kadang insulin pada tingkat tinggi dari normal. Akan tetapi, tubuh manusia resisten terhadap efek insulin, sehingga tidak ada insulin yang cukup untuk memenuhi kebutuhan tubuh (ADA, 2010).

Diabetes tipe ini sering terjadi pada dewasa yang berumur lebih dari 30 tahun dan menjadi lebih umum dengan peningkatan usia. Obesitas menjadi faktor resiko utama pada Diabetes Tipe 2. Sebanyak 80% sampai 90% dari penderita diabetes tipe 2 mengalami obesitas. Obesitas dapat menyebabkan sensitivitas insulin menurun, maka dari itu orang obesitas memerlukan insulin yang berjumlah sangat besar untuk mengawali kadar gula darah normal (ADA, 2010).

➤ **Diabetes tipe lain.**

Diabetes mellitus tipe khusus merupakan diabetes yang terjadi karena adanya kerusakan pada pankreas yang memproduksi insulin dan mutasi gen serta mengganggu sel beta pankreas, sehingga mengakibatkan kegagalan dalam menghasilkan insulin secara teratur sesuai dengan kebutuhan tubuh. Sindrom hormonal yang dapat mengganggu sekresi dan menghambat kerja insulin yaitu sindrom *chusing*, akromegali dan sindrom genetik (ADA, 2010).

➤ **Diabetes Mellitus Gestasional**

Gestational Diabetes Mellitus (GDM) adalah diabetes yang didiagnosis selama kehamilan dengan ditandai dengan *hiperglikemia* (kadar glukosa darah di atas normal). Wanita dengan diabetes gestasional memiliki peningkatan risiko komplikasi selama kehamilan dan saat melahirkan, serta memiliki risiko Diabetes Tipe 2 yang lebih tinggi di masa depan (ADA, 2010).

b. Klasifikasi Dislipidemia

European Atherosclerosis Society (EAS) (2011) telah menetapkan klasifikasi sederhana yang berguna untuk pemilihan terapi, yaitu hiperkolesterolemia, dislipidemia campuran, dan hipertrigliseridemia.

Tabel 3. Klasifikasi dislipidemia menurut EAS (2011)

	Peningkatan	
	Lipoprotein	Lipid Plasma
Hiperkolesterolemia	LDL	Kolesterol >240 mg/dl
Dislipidemia campuran (kombinasi)	VLDL + LDL	Trigliserida >200 mg/dl + kolesterol >240 mg/dl
Hipertrigliserida	VLDL	Trigliserida >200 mg/dl

3. Patogenesis Diabetes Mellitus dengan Dislipidemia

Resistensi insulin pada otot dan liver serta kegagalan sel beta pankreas telah dikenal sebagai patofisiologi kerusakan sentral dari DM tipe-2. Belakangan diketahui bahwa kegagalan sel beta terjadi lebih dini dan lebih berat daripada yang diperkirakan sebelumnya. Selain otot, liver dan sel beta, organ lain seperti: jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi incretin), sel alpha pancreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin), kesemuanya ikut berperan dalam menimbulkan terjadinya gangguan toleransi glukosa pada DM tipe-2 (Perkeni, 2015).

Patogenesis diabetes mellitus tipe 2 ditandai dengan adanya resistensi insulin perifer, gangguan "hepatic glucose production" (HGP), dan penurunan fungsi sel beta, yang akhirnya akan menuju ke kerusakan total sel beta (Suyono, 2011).

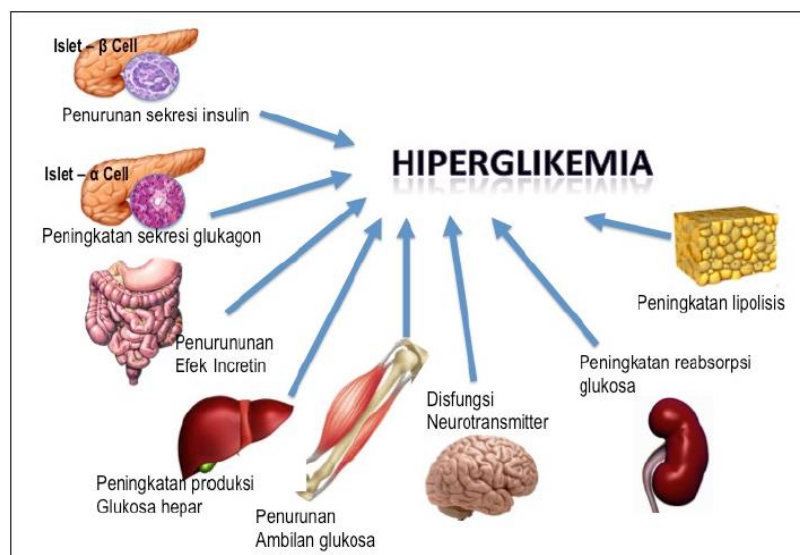
Pada stadium prediabetes mula-mula timbul resistensi insulin (RI) yang kemudian disusul oleh peningkatan sekresi insulin untuk mengkompensasi RI itu agar kadar glukosa darah tetap normal. Lama kelamaan sel beta akan tidak sanggup lagi mengkompensasi RI hingga kadar glukosa darah meningkat dan fungsi sel beta makin menurun. Saat

itulah diagnosis diabetes ditegakkan. Ternyata penurunan fungsi sel beta itu berlangsung secara progresif sampai akhirnya sama sekali tidak mampu lagi mengsekresi insulin, sehingga kadar glukosa darah makin meningkat (Suyono, 2011).

Menurut DeFronzo (2009) ada delapan organ penting dalam gangguan toleransi glukosa (*ominous octet*) penting dipahami karena dasar patofisiologi ini memberikan konsep tentang:

- 1) Pengobatan harus ditujukan guna memperbaiki gangguan patogenesis, bukan hanya untuk menurunkan HbA1c saja
- 2) Pengobatan kombinasi yang diperlukan harus didasari atas kinerja obat pada gangguan multipel dari patofisiologi DM tipe 2.
- 3) Pengobatan harus dimulai sedini mungkin untuk mencegah atau memperlambat progresivitas kegagalan sel beta yang sudah terjadi pada penyandang gangguan toleransi glukosa.

DeFronzo pada tahun 2009 menyampaikan, bahwa tidak hanya otot, liver dan sel beta pankreas saja yang berperan sentral dalam patogenesis penderita DM tipe-2 tetapi terdapat organ lain yang berperan yang disebutnya sebagai the *ominous octet* (gambar-1)



Gambar 1. Delapan organ (*The ominous octet*) yang berperan dalam patogenesis hiperglikemia pada DM tipe 2 (DeFronzo, 2009)

Menurut DeFronzo (2009) secara garis besar patogenesis DM tipe-2 disebabkan oleh delapan hal (*omniious octet*) berikut :

1) Kegagalan sel beta pancreas

Pada saat diagnosis DM tipe-2 ditegakkan, fungsi sel beta sudah sangat berkurang. Obat anti diabetik yang bekerja melalui jalur ini adalah sulfonilurea, meglitinid, GLP-1 agonis dan DPP-4 inhibitor (Perkeni, 2015).

2) Liver

Pada penderita DM tipe-2 terjadi resistensi insulin yang berat dan memicu gluconeogenesis sehingga produksi glukosa dalam keadaan basal oleh liver (HGP=*hepatic glucose production*) meningkat. Obat yang bekerja melalui jalur ini adalah metformin, yang menekan proses gluconeogenesis (Perkeni, 2015).

3) Otot

Pada penderita DM tipe-2 didapatkan gangguan kinerja insulin yang multiple di intramioselular, akibat gangguan fosforilasi tirosin sehingga timbul gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa. Obat yang bekerja di jalur ini adalah metformin, dan tiazolidindion (Perkeni, 2015).

4) Sel lemak

Sel lemak yang resisten terhadap efek antilipolisis dari insulin, menyebabkan peningkatan proses lipolysis dan kadar asam lemak bebas (FFA=*Free Fatty Acid*) dalam plasma. Peningkatan FFA akan merangsang proses glukoneogenesis, dan mencetuskan resistensi insulin di liver dan otot. FFA juga akan mengganggu sekresi insulin. Gangguan yang disebabkan oleh FFA ini disebut sebagai lipotoxicity. Obat yang bekerja di jalur ini adalah tiazolidindion (Perkeni, 2015).

5) Usus

Glukosa yang ditelan memicu respon insulin jauh lebih besar dibanding kalau diberikan secara intravena. Efek yang dikenal sebagai efek incretin ini diperankan oleh 2 hormon GLP-1 (glucagon-like polypeptide-1) dan GIP (glucose-dependent insulinotrophic polypeptide atau disebut juga gastric inhibitory polypeptide). Pada penderita DM tipe-2 didapatkan defisiensi GLP-1 dan resisten terhadap GIP. Disamping hal tersebut incretin segera dipecah oleh

keberadaan enzim *DPP-4*, sehingga hanya bekerja dalam beberapa menit. Obat yang bekerja menghambat kinerja *DPP-4* adalah kelompok *DPP-4* inhibitor. Saluran pencernaan juga mempunyai peran dalam penyerapan karbohidrat melalui kinerja enzim alfa-glukosidase yang memecah polisakarida menjadi monosakarida yang kemudian diserap oleh usus dan berakibat meningkatkan glukosa darah setelah makan. Obat yang bekerja untuk menghambat kinerja enzim alfa-glukosidase adalah akarbose (Perkeni, 2015).

6) Sel Alpha Pancreas

Sel- α pancreas merupakan organ ke-6 yang berperan dalam hiperglikemia dan sudah diketahui sejak 1970. Sel- α berfungsi dalam sintesis glukagon yang dalam keadaan puasa kadarnya di dalam plasma akan meningkat. Peningkatan ini menyebabkan HGP dalam keadaan basal meningkat secara signifikan dibanding individu yang normal. Obat yang menghambat sekresi glukagon atau menghambat reseptor glukagon meliputi GLP-1 agonis, *DPP-4* inhibitor dan amylin (Perkeni, 2015).

7) Ginjal

Ginjal merupakan organ yang diketahui berperan dalam pathogenesis DM tipe-2. Ginjal memfiltrasi sekitar 163 gram glukosa sehari. Sembilan puluh persen dari glukosa terfiltrasi ini akan diserap kembali melalui peran SGLT-2 (Sodium Glucose co- Transporter) pada bagian *convulated* tubulus proksimal. Sedang 10% sisanya akan di absorpsi melalui peran SGLT-1 pada tubulus desenden dan asenden, sehingga akhirnya tidak ada glukosa dalam urine. Pada penderita DM terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2. Obat yang menghambat kinerja SGLT-2 ini akan menghambat penyerapan kembali glukosa di tubulus ginjal sehingga glukosa akan dikeluarkan lewat urine. Obat yang bekerja di jalur ini adalah SGLT-2 inhibitor. Dapaglifozin adalah salah satu contoh obatnya (Perkeni, 2015).

8) Otak

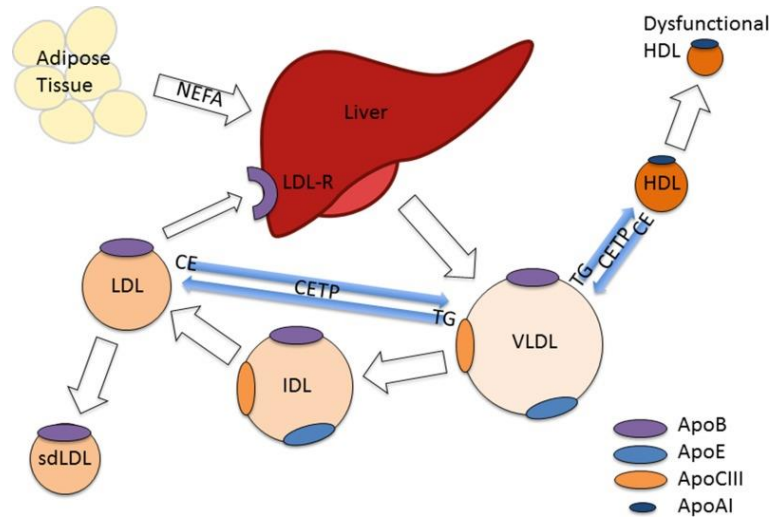
Insulin merupakan penekan nafsu makan yang kuat. Pada individu yang obes baik yang DM maupun non-DM, didapatkan hiperinsulinemia yang merupakan mekanisme kompensasi dari

resistensi insulin. Pada golongan ini asupan makanan justru meningkat akibat adanya resistensi insulin yang juga terjadi di otak. Obat yang bekerja di jalur ini adalah GLP-1 agonis, amylin dan bromokriptin (Perkeni, 2015).

Dislipidemia diabetes tipe 2 dicirikan oleh tingkat trigliserida tinggi dan penurunan kolesterol high-density lipoprotein (HDL), perubahan diamati bertahun-tahun sebelum onset hiperglikemia yang relevan secara klinis. Bukti terbaru menunjukkan bahwa kolesterol HDL rendah merupakan faktor independen tidak hanya untuk penyakit kardiovaskular tetapi juga untuk perkembangan diabetes itu sendiri. Perubahan ini, dan adanya partikel LDL padat yang kecil, mungkin berkontribusi terhadap percepatan aterosklerosis bahkan sebelum diabetes secara resmi didiagnosis (Taskinen, 2003).

Sejumlah faktor dapat berkontribusi pada perubahan dalam metabolisme lipid yang diamati pada pasien dengan diabetes, termasuk defisiensi atau resistensi insulin, adipocytokines, dan hiperglikemia. Banyak aspek dari patofisiologi dan konsekuensi dari dislipidemia diabetes masih belum jelas, tetapi mekanisme dimana hipertrigliseridemia muncul cukup dipahami. Defisiensi insulin atau resistensi mengaktifkan lipase sensitif-hormon intraseluler yang meningkatkan pelepasan asam lemak non-esterifikasi (NEFA) dari trigliserida yang disimpan dalam jaringan adiposa yang terdistribusi lebih aktif secara metabolik. Tingkat sirkulasi NEFA yang tinggi meningkatkan produksi trigliserida hati. Peningkatan sintesis trigliserida hati dikaitkan dengan peningkatan sekresi apolipoprotein B (apoB) (lihat Gambar. 2). Selanjutnya, efek penghambatan normal insulin pada produksi apoB hepatik dan sekresi trigliserida di VLDL hilang, dan VLDL disekresikan lebih besar dan lebih kaya trigliserida. Kecenderungan untuk hipertrigliseridemia lebih lanjut ditambah dengan berkurangnya katabolisme VLDL. Lipoprotein lipase terletak di endotel vaskular sangat menentukan tingkat penghapusan trigliserida dari sirkulasi. Berbeda dengan lipase sensitif hormon intraseluler lipoprotein lipase ini dapat menurunkan regulasi pada keadaan resistensi atau defisiensi insulin. Penurunan aktivitas lipoprotein

lipase ini juga berkontribusi terhadap lipemia postprandial (Taskinen, 2003).



Gambar 2. Perubahan kualitatif dalam lipoprotein pada diabetes.

Meningkat trigliserida serum menandai perkembangan diabetes mellitus tipe 2, terutama ketika dikaitkan dengan fitur sindrom metabolik atau PJK lain, dan sekali diabetes telah mengembangkan mereka terus memprediksi risiko PJK, sering secara independen dari faktor risiko lainnya. Trigliserida berkorelasi positif dengan kolesterol, obesitas, intoleransi glukosa, merokok, dan hyperuricemia, dan berkorelasi negatif dengan kolesterol HDL. Ketika faktor-faktor ini termasuk dalam analisis multivariat, unsur risiko yang disebabkan oleh trigliserida sendiri tampak kurang signifikan, tetapi risiko yang terkait dengan hipertrigliseridemia masih substansial dengan tingkat puasa 2,6-4,5 mmol / L terkait dengan kelebihan dua kali lipat risiko dan tingkat PJK 4,5-9,0 mmol / L dengan elevasi sembilan kali lipat (Taskinen, 2003)

Lipoprotein yang kaya trigliserida (chylomicrons dan VLDL) tidak diketahui untuk berpartisipasi langsung dalam atherogenesis, tetapi mereka sangat penting bagi mekanisme dimana kolesterol LDL padat yang padat dihasilkan dan kadar kolesterol HDL tertekan pada diabetes. Ester Cholesteryl ditransfer dari lipoprotein lain ke dalam kolam sirkulasi yang diperbesar dari lipoprotein kaya trigliserida oleh protein transfer ester cholesteryl, dan tingkat transfer meningkat baik pada diabetes tipe 1 dan tipe 2. Ada transfer trigliserida dalam arah yang berlawanan sehingga

kolesterol HDL dan LDL yang mengandung ester akan berkurang menjadi kaya trigliserida. Penghapusan trigliserida berikutnya oleh hasil lipase hati dalam lebih kecil, lebih padat HDL dan partikel LDL (Durrington, 2007).

Tingkat LDL padat yang padat dengan demikian meningkat, dan kadar kolesterol dan apoB yang tampaknya relatif tidak terganggu yang diamati pada banyak pasien dengan diabetes dapat menyembunyikan perubahan atherogenik yang besar. Beredar LDL tidak diyakini untuk berpartisipasi langsung dalam atherogenesis, tetapi harus terlebih dahulu menjalani modifikasi struktural untuk memungkinkan aponya untuk bertindak sebagai ligan untuk reseptor pemulung makrofag monosit di dinding arteri, memicu pembentukan sel busa. Proporsi apoB terglikasi berlipat ganda bahkan pada diabetes yang terkontrol cukup baik. LDL terglikasi mungkin lebih rentan terhadap oksidasi atau itu sendiri merupakan modifikasi aterogenik. Glikasi LDL juga menurunkan katabolisme reseptor-dimediasi LDL nya (Krauss, 2004).

Dengan perkembangan nefropati, peningkatan katabolisme partikel HDL yang lebih kecil kemungkinan dikombinasikan dengan peningkatan aktivitas ester cholesteryl untuk menurunkan kadar kolesterol HDL. Glikasi HDL lebih meningkatkan katabolismenya. Diabetes dengan demikian menyebabkan gangguan transportasi kolesterol balik melalui kedua konsentrasi HDL yang berkurang dan disfungsi HDL. Kolesterol HDL yang rendah tampaknya lebih penting pada pasien dengan risiko kardiometabolik tinggi dan merupakan salah satu faktor yang saat ini mendukung keputusan untuk mengurangi kadar kolesterol LDL (Chapman, 2011).

4. Etiologi

Menurut Perkeni (2015) ada empat penyebab dan faktor-faktor risiko tertentu yang diperkirakan berhubungan dengan proses terjadinya diabetes mellitus tipe II :

a. Genetik

Factor keturunan atau genetik memang memegang peranan penting terhadap penyakit ini. Bila terjadi mutasi gen yang menyebabkan kekacauan metabolisme yang berujung pada

timbulnya diabetes mellitus tipe II (Kaban, 2007). Risiko seorang anak mendapat DM tipe II adalah 15% bila salah satu orang tuanya menderita DM. Jika kedua orang tua memiliki DM maka risiko anak untuk menderita DM akan meningkat mencapai 75%. Orang yang memiliki ibu dengan DM memiliki risiko 10-30% lebih besar daripada orang yang memiliki ayah dengan DM. Hal ini dikarenakan penurunan gen sewaktu dalam kandungan lebih besar dari ibu. Jika saudara kandung menderita DM maka risiko untuk menderita DM adalah 10% dan 90% jika yang menderita adalah saudara kembar identik (Diabetes UK, 2010)

b. Usia

Resistensi insulin cenderung meningkat pada usia di atas 65 tahun sesuai dengan hasil penelitian di Negara maju menunjukkan bahwa kelompok umur yang berisiko terkena DM tipe II adalah usia 65 tahun keatas. Di negara berkembang kelompok umur yang berisiko untuk menderita DM tipe II adalah usia 46-64 tahun karena pada usia tersebut terjadi intoleransi gula atau TGT. Proses penuaan menyebabkan terjadinya penurunan kemampuan sel beta pankreas dalam memproduksi insulin (Sanjaya, 2009).

c. Gaya Hidup

Gaya hidup yang dapat berdampak pada terjadinya diabetes melitus khususnya yang tipe II adalah gaya hidup yang kurang gerak, konsumsi makanan yang tinggi lemak, karbohidrat dan rendah serat dengan kata lain kesalahan pada pola makan sehingga berdampak kegemukan, bahkan obesitas yang selanjutnya mengurangi sensitivitas jaringan terhadap insulin (Sunani, 2012).

d. Obesitas

Obesitas dapat didefinisikan sebagai kelebihan lemak tubuh. Penentu yang digunakan adalah indeks massa tubuh (IMT). Sedangkan Overweight adalah tahap sebelum dikatakan obesitas secara klinis (Guyton, 2006). Obesitas dikatakan terjadi kalau terdapat kelebihan berat badan 20% karena lemak para pria dan 25% pada wanita (Ganong, 2002). Kondisi kelebihan lemak tubuh ini dapat berpengaruh pada sensitivitas insulin terhadap jaringan yang

berdampak jangka panjang pada penumpukan gula dalam darah sehingga terjadi gula darah tinggi atau hiperglikemia (Smeltzer & Bare, 2002).

Sedangkan diabetes melitus tipe I ditandai dengan penghancuran sel-sel beta pankreas yang etiologinya kombinasi antara faktor genetik, imunologi dan kemungkinan pula berkaitan dengan faktor lingkungan. Pasien DM tipe I tidak mewarisi DM tipe I itu sendiri melainkan faktor predisposisi atau kecenderungan genetik kearah terjadinya DM tipe I. Kecenderungan genetik ini ditemukan pada individu yang memiliki tipe antigen HLA (*human leucocyte antigen*) tertentu. HLA merupakan kumpulan gen yang bertanggung jawab atas antigen transplantasi dan proses imun lainnya (Smeltzer & Bare, 2002).

Faktor imunologi pada DM tipe I berkaitan dengan proses autoimun. Autoimun merupakan respon abnormal dimana antibodi terarah pada jaringan normal tubuh dengan cara bereaksi terhadap jaringan tersebut yang seolah-olah sebagai jaringan asing. Autoantibodi terhadap sel-sel pulau langerhans dan insulin endogen (internal) terdeteksi pada saat diagnosis dibuat dan bahkan beberapa tahun sebelum timbulnya tanda-tanda klinis DM tipe I (Smeltzer & Bare, 2002).

5. Diagnosis

Kriteria Diagnostik Diabetes melitus menurut *American Diabetes Association* 2010 :

- a. Gejala klasik DM dengan glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/ dl (11.1 mmol/L). Glukosa darah sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir. Gejala klasik adalah: poliuria, polidipsia dan berat badan turun tanpa sebab.
- b. Kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/ dl (7.0 mmol/L).Puasa adalah pasien tak mendapat kalori sedikitnya 8 jam.
- c. Kadar glukosa darah 2 jam PP ≥ 200 mg/ dl (11,1 mmol/L). Tes Toleransi Glukosa Oral dilakukan dengan standar WHO,

menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 gr glukosa anhidrus yang dilarutkan ke dalam air. Apabila hasil pemeriksaan tidak memenuhi kriteria normal atau DM, maka dapat digolongkan ke dalam kelompok Toleransi Glukosa Terganggu (TTGO) atau Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT) tergantung dari hasil yang diperoleh :

- TGT : glukosa darah plasma 2 jam setelah beban antara 140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/L)
- GDPT : glukosa darah puasa antara 100 – 125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/L)

Tabel 1. Kadar glukosa darah sewaktu dan puasa sebagai patokan penyaring dan diagnosis DM (mg/dl)

		Bukan DM	Belum pasti DM	DM
Kadar glukosa darah sewaktu (mg/dl)	Plasma vena	<100	100-199	>200
	Darah Kapiler	<90	90-199	≥200
Kadar glukosa darah puasa (mg/dl)	Plasma vena	100-125	100-125	≥126
	Darah Kapiler	90-99	90-99	≥100

Sumber : Perkeni (2015)

6. Penatalaksanaan Diabetes Mellitus Tipe II dengan Dislipidemia

Menurut Perkeni (2015) tujuan penatalaksanaan secara umum adalah meningkatkan kualitas hidup penyandang diabetes. Tujuan penatalaksanaan meliputi :

- Tujuan jangka pendek: menghilangkan keluhan DM, memperbaiki kualitas hidup, dan mengurangi risiko komplikasi akut.
- Tujuan jangka panjang: mencegah dan menghambat progresivitas penyulit mikroangiopati dan makroangiopati.
- Tujuan akhir pengelolaan adalah turunnya morbiditas dan mortalitas DM.

(Perkeni, 2015).

Sasaran terapi (Perkeni, 2015):

- Pada penyandang DM, target utamanya adalah penurunan LDL.
- Pada penyandang diabetes tanpa disertai penyakit kardiovaskular, target LDL < 100 mg/dl.
- Pasien DM dengan usia lebih dari 40 tahun dan memiliki satu atau lebih faktor risiko penyakit kardiovaskular (riwayat keluarga dengan penyakit kardiovaskular, hipertensi, merokok, dislipidemia, atau albuminuria) dianjurkan diberi terapi statin.
- Pasien dengan usia kurang dari 40 tahun dengan risiko penyakit kardiovaskular, yang gagal dengan perubahan gaya hidup dapat diberikan terapi farmakologis.
- Pada penyandang DM dengan penyakit *Acute Coronary Syndrome* (ACS) atau telah diketahui dengan penyakit pembuluh darah lainnya atau mempunyai banyak faktor risiko yang lain maka :
 - Target LDL <70 mg/dL
 - Jika tidak mencapai target pada terapi statin dengan toleransi maksimum maka penurunan LDL sebesar 30-40% merupakan sasaran terapeutik alternatif.
 - Target trigliserida <150 mg/dl (1,7 mmol/L)
 - Target HDL >50 mg/dl
 - Bila kadar trigliserida mencapai ≥500 mg/dl (4,51 mmol/L) perlu segera diturunkan dengan terapi fibrat untuk mencegah timbulnya pankreatitis
- Terapi kombinasi statin dengan obat pengendali lemak yang lain mungkin diperlukan untuk mencapai target terapi, dengan memperhatikan peningkatan risiko timbulnya efek samping.
- Pada wanita hamil penggunaan statin merupakan kontra indikasi.

Untuk mencapai tujuan tersebut perlu dilakukan pengendalian glukosa darah, tekanan darah, berat badan, dan profil lipid, melalui pengelolaan pasien secara komprehensif (Perkeni, 2015).

a. Langkah-langkah Penatalaksanaan Umum

Menurut Perkeni (2015) Perlu dilakukan evaluasi medis yang lengkap pada pertemuan pertama, yang meliputi:

1) Riwayat Penyakit

- a) Usia dan karakteristik saat onset diabetes.
- b) Pola makan, status nutrisi, status aktifitas fisik, dan riwayat perubahan berat badan.
- c) Riwayat tumbuh kembang pada pasien anak/dewasa muda.
- d) Pengobatan yang pernah diperoleh sebelumnya secara lengkap, termasuk terapi gizi medis dan penyuluhan yang telah diperoleh tentang perawatan DM secara mandiri.
- e) Pengobatan yang sedang dijalani, termasuk obat yang digunakan, perencanaan makan dan program latihan jasmani.
- f) Riwayat komplikasi akut (ketoasidosis diabetik, hiperosmolar hiperglikemia, hipoglikemia).
- g) Riwayat infeksi sebelumnya, terutama infeksi kulit, gigi, dan traktus urogenital.
- h) Gejala dan riwayat pengobatan komplikasi kronik pada ginjal, mata, jantung dan pembuluh darah, kaki, saluran pencernaan, dll.
- i) Pengobatan lain yang mungkin berpengaruh terhadap glukosa darah.
- j) Faktor risiko: merokok, hipertensi, riwayat penyakit jantung koroner, obesitas, dan riwayat penyakit keluarga (termasuk penyakit DM dan endokrin lain). Riwayat penyakit dan pengobatan di luar DM.
- k) Karakteristik budaya, psikososial, pendidikan, dan status ekonomi.

(Perkeni, 2015).

2) Pemeriksaan Fisik

- a) Pengukuran tinggi dan berat badan.
- b) Pengukuran tekanan darah, termasuk pengukuran tekanan darah dalam posisi berdiri untuk mencari kemungkinan adanya hipotensi ortostatik.
- c) Pemeriksaan funduskopi.
- d) Pemeriksaan rongga mulut dan kelenjar tiroid.
- e) Pemeriksaan jantung.

- f) Evaluasi nadi baik secara palpasi maupun dengan stetoskop.
- g) Pemeriksaan kaki secara komprehensif (evaluasi kelainan vaskular, neuropati, dan adanya deformitas).
- h) Pemeriksaan kulit (akantosis nigrikans, bekas luka, hiperpigmentasi, *necrobiosis diabetorum*, kulit kering, dan bekas lokasi penyuntikan insulin).
- i) Tanda-tanda penyakit lain yang dapat menimbulkan DM tipe lain.

(Perkeni, 2015).

3) Evaluasi Laboratorium

- a) Pemeriksaan kadar glukosa darah puasa dan 2 jam setelah TTGO.
- b) Pemeriksaan kadar HbA1c

(Perkeni, 2015).

4) Penapisan Komplikasi

Penapisan komplikasi harus dilakukan pada setiap penderita yang baru terdiagnosis DMT2 melalui pemeriksaan:

- a) Profil lipid pada keadaan puasa: kolesterol total, *High Density Lipoprotein* (HDL), *Low Density Lipoprotein* (LDL), dan trigliserida.
- b) Tes fungsi hati
- c) Tes fungsi ginjal: Kreatinin serum dan estimasi-GFR
- d) Tes urin rutin
- e) Albumin urin kuantitatif
- f) Rasio albumin-kreatinin sewaktu.
- g) Elektrokardiogram.
- h) Foto Rontgen thoraks (bila ada indikasi: TBC, penyakit jantung kongestif).
- i) Pemeriksaan kaki secara komprehensif.

(Perkeni, 2015).

b. Langkah-langkah Penatalaksanaan Khusus

Dalam penatalaksanaan atau pengelolaan modalitas bagi diabetes melitus, terdiri dari dua poin utama yaitu yang pertama terapi non farmakologi dan yang kedua adalah terapi farmakologi. Dimana terapi non farmakologis ini meliputi perubahan gaya hidup dengan melakukan perencanaan diit, meningkatkan latihan jasmani, edukasi berbagai masalah yang berkaitan dengan penyakit diabetes melitus dan pemantauan gula darah yang dilakukan secara terus menerus dan konsisten (Yunir & Soebardi, 2009).

Penanganan lebih lanjut adalah terapi farmakologi yang meliputi pemberian obat anti diabetes oral dan juga injeksi insulin. Pemberian terapi farmakologis ini, tetap tidak meninggalkan terapi non farmakologi yang telah dijalani sebelumnya, karena pada prinsipnya terapi farmakologis baru akan diberikan jika penerapan terapi non farmakologis yang telah dilakukan tidak dapat mengendalikan kadar gula darah seperti yang diharapkan (Yunir & Soebardi, 2009).

Menurut Perkeni (2015) ada empat pilar utama penatalaksanaan khusus Diabetes Melitus Tipe 2:

1) Edukasi

Pengelolaan mandiri diabetes secara optimal membutuhkan partisipasi aktif pasien dalam merubah perilaku yang tidak sehat. Tim kesehatan harus mendampingi pasien dalam perubahan perilaku tersebut, yang berlangsung seumur hidup. Keberhasilan dalam mencapai perubahan perilaku, membutuhkan edukasi, pengembangan keterampilan (*skill*), dan upaya peningkatan motivasi (Perkeni, 2015).

Edukasi dengan tujuan promosi hidup sehat, perlu selalu dilakukan sebagai bagian dari upaya pencegahan dan merupakan bagian yang sangat penting dari pengelolaan DM secara holistik. Materi edukasi terdiri dari materi edukasi tingkat awal dan materi edukasi tingkat lanjutan (Perkeni, 2015).

a) Materi edukasi pada tingkat awal dilaksanakan di Pelayanan Kesehatan Primer yang meliputi:

- Materi tentang perjalanan penyakit DM.
- Makna dan perlunya pengendalian dan pemantauan DM secara berkelanjutan.
- Penyulit DM dan risikonya.
- Intervensi non-farmakologis dan farmakologis serta target pengobatan.
- Interaksi antara asupan makanan, aktivitas fisik, dan obat antihiperqlikemia oral atau insulin serta obat-obatan lain.
- Cara pemantauan glukosa darah dan pemahaman hasil glukosa darah atau urin mandiri (hanya jika pemantauan glukosa darah mandiri tidak tersedia).
- Mengenal gejala dan penanganan awal hipoglikemia.
- Pentingnya latihan jasmani yang teratur.
- Pentingnya perawatan kaki.
- Cara mempergunakan fasilitas perawatan kesehatan.

(Perkeni, 2015).

Menurut Perkeni (2015) perilaku hidup sehat bagi penyandang Diabetes Mellitus adalah memenuhi anjuran:

- Mengikuti pola makan sehat.
- Meningkatkan kegiatan jasmani dan latihan jasmani yang teratur
- Menggunakan obat DM dan obat lainya pada keadaan khusus secara aman dan teratur.
- Melakukan Pemantauan Glukosa Darah Mandiri (PGDM) dan memanfaatkan hasil pemantauan untuk menilai keberhasilan pengobatan.
- Melakukan perawatan kaki secara berkala.
- Memiliki kemampuan untuk mengenal dan menghadapi keadaan sakit akut dengan tepat.
- Mempunyai keterampilan mengatasi masalah yang sederhana, dan mau bergabung dengan kelompok

penyandang diabetes serta mengajak keluarga untuk mengerti pengelolaan penyandang DM.

- Mampu memanfaatkan fasilitas pelayanan kesehatan yang ada.

Menurut Perkeni (2015) prinsip yang perlu diperhatikan pada proses edukasi DM adalah:

- Memberikan dukungan dan nasehat yang positif serta hindari terjadinya kecemasan.
- Memberikan informasi secara bertahap, dimulai dengan hal-hal yang sederhana dan dengan cara yang mudah dimengerti.
- Melakukan pendekatan untuk mengatasi masalah dengan melakukan simulasi.
- Mendiskusikan program pengobatan secara terbuka, perhatikan keinginan pasien. Berikan penjelasan secara sederhana dan lengkap tentang program pengobatan yang diperlukan oleh pasien dan diskusikan hasil pemeriksaan laboratorium.
- Melakukan kompromi dan negosiasi agar tujuan pengobatan dapat diterima.
- Memberikan motivasi dengan memberikan penghargaan.
- Melibatkan keluarga/pendamping dalam proses edukasi.
- Perhatikan kondisi jasmani dan psikologis serta tingkat pendidikan pasien dan keluarganya.
- Gunakan alat bantu audio visual.

2) Terapi gizi medis

Terapi gizi medis merupakan bagian penting dari penatalaksanaan DM2 secara komprehensif. Kunci keberhasilannya adalah keterlibatan secara menyeluruh dari anggota tim (dokter, ahli gizi, petugas kesehatan yang lain serta pasien dan keluarganya). Guna mencapai sasaran terapi

gizi medis sebaiknya diberikan sesuai dengan kebutuhan setiap penyandang DM (Perkeni, 2015).

Prinsip pengaturan makan pada penyandang DM hampir sama dengan anjuran makan untuk masyarakat umum, yaitu makanan yang seimbang dan sesuai dengan kebutuhan kalori dan zat gizi masing-masing individu. Penyandang DM perlu diberikan penekanan mengenai pentingnya keteraturan jadwal makan, jenis dan jumlah kandungan kalori, terutama pada mereka yang menggunakan obat yang meningkatkan sekresi insulin atau terapi insulin itu sendiri (Perkeni, 2015).

a) Jumlah Makanan

Syarat kebutuhan kalori untuk penderita DM harus sesuai untuk mencapai kadar glukosa normal dan mempertahankan berat badan normal (Almatsier, 2010). Sebelum menghitung kebutuhan kalori pasien, terlebih dahulu harus mengetahui berat badan ideal dan status gizi pasien.

Ada beberapa cara menurut Perkeni (2015) untuk menentukan jumlah kalori yang dibutuhkan penyandang DM, antara lain dengan memperhitungkan kebutuhan kalori basal yang besarnya 25-30 kal/kgBB ideal. Jumlah kebutuhan tersebut ditambah atau dikurangi bergantung pada beberapa faktor yaitu: jenis kelamin, umur, aktivitas, berat badan, dan lain-lain. Beberapa cara perhitungan berat badan ideal adalah sebagai berikut:

➤ Perhitungan berat badan ideal (BBI) menggunakan rumus Broca yang dimodifikasi:

- Berat badan ideal = $90\% \times (\text{TB dalam cm} - 100) \times 1 \text{ kg}$.
- Bagi pria dengan tinggi badan di bawah 160 cm dan wanita di bawah 150 cm, rumus dimodifikasi menjadi:

Berat badan ideal (BBI) =

$(\text{TB dalam cm} - 100) \times 1 \text{ kg}$.

BB Normal: BB ideal

Kurus: kurang dari BBI - 10 %

Gemuk: lebih dari BBI + 10 %

(Perkeni, 2015).

- Perhitungan berat badan ideal menurut Indeks Massa Tubuh (IMT). Indeks massa tubuh dapat dihitung dengan rumus:

$$\text{IMT} = \text{BB}(\text{kg})/\text{TB}(\text{m}^2)$$

Klasifikasi IMT

- BB Kurang <18,5
- BB Normal 18,5-22,9
- BB Lebih $\geq 23,0$
 - Dengan risiko 23,0-24,9
 - Obes I 25,0-29,9
 - Obes II ≥ 30

(Perkeni, 2015).

Faktor-faktor yang menentukan kebutuhan kalori antara lain:

- Jenis Kelamin

Kebutuhan kalori basal perhari untuk perempuan sebesar 25 kal/kgBB sedangkan untuk pria sebesar 30 kal/kgBB (Perkeni, 2015).

- Umur

- Pasien usia diatas 40 tahun, kebutuhan kalori dikurangi 5% untuk setiap dekade antara 40 dan 59 tahun.
- Pasien usia diantara 60 dan 69 tahun, dikurangi 10%.
- Pasien usia diatas usia 70 tahun, dikurangi 20%.

(Perkeni, 2015).

- Aktivitas Fisik atau Pekerjaan

- Kebutuhan kalori dapat ditambah sesuai dengan intensitas aktivitas fisik.
- Penambahan sejumlah 10% dari kebutuhan basal diberikan pada keadaan istirahat.

- Penambahan sejumlah 20% pada pasien dengan aktivitas ringan: pegawai kantor, guru, ibu rumah tangga.
- Penambahan sejumlah 30% pada aktivitas sedang: pegawai industri ringan, mahasiswa, militer yang sedang tidak perang.
- Penambahan sejumlah 40% pada aktivitas berat: petani, buruh, atlet, militer dalam keadaan latihan.
- Penambahan sejumlah 50% pada aktivitas sangat berat: tukang becak, tukang gali.

(Perkeni, 2015).

➤ Stres Metabolik

- Penambahan 10-30% tergantung dari beratnya stress metabolik (sepsis, operasi, trauma) (Perkeni, 2015).

➤ Berat Badan

- Penyandang DM yang gemuk, kebutuhan kalori dikurangi sekitar 20-30% tergantung kepada tingkat kegemukan.
- Penyandang DM kurus, kebutuhan kalori ditambah sekitar 20-30% sesuai dengan kebutuhan untuk meningkatkan BB.
- Jumlah kalori yang diberikan paling sedikit 1000-1200 kal perhari untuk wanita dan 1200-1600 kal perhari untuk pria.

(Perkeni, 2015).

Jumlah Makanan yang Dianjurkan menurut Perkeni (2015) terdiri dari:

➤ Karbohidrat

- Karbohidrat yang dianjurkan sebesar 45-65% total asupan energi. Terutama karbohidrat yang berserat tinggi.

- Pembatasan karbohidrat total <130 g/hari tidak dianjurkan.
- Glukosa dalam bumbu diperbolehkan sehingga penyandang diabetes dapat makan sama dengan makanan keluarga yang lain.
- Sukrosa tidak boleh lebih dari 5% total asupan energi.
- Pemanis alternatif dapat digunakan sebagai pengganti glukosa, asal tidak melebihi batas aman konsumsi harian (*Accepted Daily Intake/ADI*).
- Dianjurkan makan tiga kali sehari dan bila perlu dapat diberikan makanan selingan seperti buah atau makanan lain sebagai bagian dari kebutuhan kalori sehari.

(Perkeni, 2015)

➤ Lemak

- Asupan lemak dianjurkan sekitar 20-25% kebutuhan kalori, dan tidak diperkenankan melebihi 30% total asupan energi.
- Komposisi yang dianjurkan: lemak jenuh < 7 % kebutuhan
- Kalori, Lemak tidak jenuh ganda < 10 % selebihnya dari lemak tidak jenuh tunggal.
- Bahan makanan yang perlu dibatasi adalah yang banyak mengandung lemak jenuh dan lemak trans antara lain: daging berlemak dan susu *fullcream*.
- Konsumsi kolesterol dianjurkan < 200 mg/hari.

(Perkeni, 2015)

➤ Protein

- Kebutuhan protein sebesar 10 – 20% total asupan energi.
- Sumber protein yang baik adalah ikan, udang, cumi, daging tanpa lemak, ayam tanpa kulit, produk susu rendah lemak, kacang-kacangan, tahu dan tempe.

- Pada pasien dengan nefropati diabetik perlu penurunan asupan protein menjadi 0,8 g/kg BB perhari atau 10% dari kebutuhan energi, dengan 65% diantaranya bernilai biologik tinggi. Kecuali pada penderita DM yang sudah menjalani hemodialisis asupan protein menjadi 1-1,2 g/kg BB perhari.

(Perkeni, 2015)

➤ Natrium

- Anjuran asupan natrium untuk penyandang DM sama dengan orang sehat yaitu <2300 mg perhari.
- Penyandang DM yang juga menderita hipertensi perlu dilakukan pengurangan natrium secara individual.
- Sumber natrium antara lain adalah garam dapur, vetsin, soda, dan bahan pengawet seperti natrium benzoat dan natrium nitrit.

(Perkeni, 2015)

➤ Serat

- Penyandang DM dianjurkan mengonsumsi serat dari kacang-kacangan, buah dan sayuran serta sumber karbohidrat yang tinggi serat.
- Anjuran konsumsi serat adalah 20-30 gram/hari yang berasal dari berbagai sumber bahan makanan.

(Perkeni, 2015)

➤ Pemanis Alternatif

- Pemanis alternatif aman digunakan sepanjang tidak melebihi batas aman (*Accepted Daily Intake/ADI*).
- Pemanis alternatif dikelompokkan menjadi pemanis berkalori dan pemanis tak berkalori.
- Pemanis berkalori perlu diperhitungkan kandungan kalornya sebagai bagian dari kebutuhan kalori, seperti glukosa alkohol dan fruktosa.
- Glukosa alkohol antara lain *isomalt*, *lactitol*, *maltitol*, *mannitol*, *sorbitol* dan *xylitol*.

- Fruktosa tidak dianjurkan digunakan pada penyandang DM karena dapat meningkatkan kadar LDL, namun tidak ada alasan menghindari makanan seperti buah dan sayuran yang mengandung fruktosa alami.
- Pemanis tak berkalori termasuk: aspartam, sakarin, acesulfame potassium, sukralose, neotame.

(Perkeni, 2015)

b) Jenis Makanan

Pada diabetisi terdapat beberapa jenis makanan yang dianjurkan dan tidak dianjurkan atau dibatasi, yaitu :

- Jenis bahan makanan yang dianjurkan untuk diabetisi adalah (Almatsier, 2010) :
 - Sumber karbohidrat kompleks seperti nasi, roti, mie, kentang, singkong, ubi dan sagu.
 - Sumber protein rendah lemak seperti ikan, ayam tanpa kulit, susu skim, tempe, tahu dan kacang-kacangan.
 - Sumber lemak dalam jumlah terbatas yaitu bentuk makanan yang mudah dicerna dan mudah diolah dengan cara dipanggang, dikukus, disetup, direbus dan dibakar.
- Jenis bahan makanan yang tidak dianjurkan (dibatasi/dihindari) adalah (Almatsier, 2010) :
 - Mengandung banyak gula sederhana seperti gula pasir, gula jawa, sirup, selai, jeli, buah-buahan yang diawetkan dengan gula, susu kental manis, minuman botol ringan, es krim, kue-kue manis, dodol, cake, dan tarcis.
 - Mengandung banyak lemak seperti cake, makanan siap saji, goreng-gorengan.
 - Mengandung banyak natrium seperti ikan asin, telur asin, makanan yang diawetkan.

c) Jadwal Makanan

Diabetes hendaknya mengkonsumsi makanan dengan jadwal waktu yang tetap sehingga reaksi insulin selalu selaras dengan datangnya makanan dalam tubuh (Nurjanah & Jualianti, 2007). Secara umum, makanan dengan jumlah kalori yang terhitung dan komposisi tersebut, dibagi dalam 3 porsi besar untuk makan pagi (20%), siang (30%), dan sore (25%), serta 2-3 porsi makanan ringan (10-15%) di antaranya (Perkeni, 2015).

Tabel 2. Jadwal Makan Pasien DM tipe 2

No	Jadwal Makan	Jenis Makanan
1	Makan pagi jam 06.00-08.00	Makanan Utama
2	Selingan I jam 10.00-11.00	Selingan
3	Makan siang jam 12.00-13.00	Makanan Utama
4	Selingan II jam 16.00-17.00	Selingan
5	Makan malam jam 18.00-19.00	Makanan Utama
6	Selingan III jam 21.00-22.00	Selingan

Sumber: Depkes RI, 2011

3) Latihan Jasmani

Latihan jasmani merupakan salah satu pilar dalam pengelolaan DM tipe 2 apabila tidak disertai adanya nefropati. Kegiatan jasmani sehari-hari dan latihan jasmani dilakukan secara teratur sebanyak 3-5 kali perminggu selama sekitar 30-45 menit, dengan total 150 menit perminggu. Jeda antar latihan tidak lebih dari 2 hari berturut-turut. Dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan glukosa darah sebelum latihan jasmani. Apabila kadar glukosa darah <100 mg/dL pasien harus mengkonsumsi karbohidrat terlebih dahulu dan bila >250 mg/dL dianjurkan untuk menunda latihan jasmani. Kegiatan sehari-hari atau aktivitas sehari-hari bukan termasuk dalam latihan jasmani meskipun dianjurkan untuk selalu aktif setiap hari. Latihan jasmani selain untuk menjaga kebugaran juga dapat menurunkan berat badan dan memperbaiki sensitivitas insulin,

sehingga akan memperbaiki kendali glukosa darah. Latihan jasmani yang dianjurkan berupa latihan jasmani yang bersifat aerobik dengan intensitas sedang (50-70% denyut jantung maksimal) seperti: jalan cepat, bersepeda santai, *jogging*, dan berenang. Denyut jantung maksimal dihitung dengan cara mengurangi angka 220 dengan usia pasien (Perkeni, 2015).

Pada penderita DM tanpa kontraindikasi (contoh: osteoarthritis, hipertensi yang tidak terkontrol, retinopati, nefropati) dianjurkan juga melakukan *resistance training* (latihan beban) 2-3 kali/minggu sesuai dengan petunjuk dokter. Latihan jasmani sebaiknya disesuaikan dengan umur dan status kebugaran jasmani. Intensitas latihan jasmani pada penyandang DM yang relatif sehat bisa ditingkatkan, sedangkan pada penyandang DM yang disertai komplikasi intensitas latihan perlu dikurangi dan disesuaikan dengan masing-masing individu (Perkeni, 2015).

4) Terapi Farmakologi

a) Terapi insulin

Insulin adalah suatu hormon yang diproduksi oleh sel beta dari pulau-pulau Langerhans kelenjar pankreas. Insulin dibentuk dari proinsulin yang bila kemudian distimulasi, terutama oleh peningkatan kadar glukosa darah akan terbelah untuk menghasilkan insulin dan peptide penghubung (C-peptide) yang masuk ke dalam aliran darah (Soegondo, 2011).

Insulin mempunyai beberapa pengaruh terhadap jaringan tubuh. Insulin menstimulasi pemasukan asam amino ke dalam sel dan kemudian meningkatkan sintesa protein. Insulin meningkatkan penyimpanan lemak dan mencegah penggunaan lemak sebagai bahan energi. Insulin menstimulasi pemasukan glukosa ke dalam sel untuk digunakan sebagai sumber energi dan membantu penyimpanan glikogen di dalam sel otot dan hati (Soegondo, 2011).

Insulin endogen adalah insulin yang dihasilkan oleh pankreas, sedangkan insulin eksogen adalah insulin yang

disuntikkan dan merupakan suatu produk farmasi (Soegondo, 2011).

Pada DM tipe 2 tertentu akan membutuhkan insulin bila terapi jenis lain tidak dapat mencapai target pengendalian kadar glukosa darah, keadaan stress berat seperti infeksi berat, tindakan pembedahan, infark miokard akut atau stroke (Soegondo, 2011).

DM yang mendapat nutrisi parenteral atau yang memerlukan suplemen tinggi kalori, untuk memenuhi kebutuhan energi yang meningkat, secara bertahap akan memerlukan insulin eksogen untuk mempertahankan kadar glukosa darah mendekati normal selama periode resistensi insulin atau ketika terjadi peningkatan kebutuhan insulin (Soegondo, 2011).

Menurut Soegondo (2011) ada empat tipe insulin yang diproduksi dan dikategorikan berdasarkan puncak dan jangka waktu efeknya:

- Insulin kerja “singkat” (*short acting*), yaitu insulin regular merupakan satu-satunya insulin jernih atau larutan insulin, sementara lainnya adalah suspensi. Insulin regular adalah satu-satunya produk insulin yang cocok untuk pemberian intravena. Contoh: Actrapid, Humulin R (Soegondo, 2011).
 - Insulin kerja “cepat” (*rapid acting*), cepat diabsorpsi, adalah insulin analog seperti: Novorapid, Humalog dan Apidra (Soegondo, 2011).
 - Insulin kerja “sedang”, yaitu NPH termasuk Monotard, Insulatard dan Humulin N (Soegondo, 2011).
 - Insulin kerja panjang, mempunyai kadar zink yang tinggi untuk memperpanjang waktu kerjanya. Termasuk dalam jenis ini adalah ultra lente dan PZI (Soegondo, 2011)..
- b) Obat Hipoglikemik Oral/Obat Anti Hiperglikemia (OHO)
- Pemicu Sekresi Insulin
 - Golongan Sulfonilurea
 - Obat golongan ini merupakan pilihan kedua setelah metformin untuk pasien diabetes dewasa baru tanpa

memandang berat badan serta tidak pernah mengalami ketoasidosis sebelumnya. Sulfonilurea sebaiknya tidak diberikan pada penyakit hati, ginjal, dan tiroid (Soegondo, 2011). Termasuk obat ini antara lain:

- Kholpropamid

Seluruhnya diekskresi melalui ginjal sehingga tidak dipakai pada gangguan fal ginjal dan karena lama kerjanya lebih dari 24 jam, diberikan sebagai dosis tunggal, tidak dianjurkan untuk pasien geriatri (Soegondo, 2011).

- Glibenklamid

Mempunyai efek hipoglikemik yang poten, sehingga pasien perlu diingatkan untuk melakukan jadwal makanan yang ketat. Dalam batas-batas tertentu masih dapat diberikan pada beberapa kelainan fungsi hati dan ginjal (Soegondo, 2011).

- Gliklasid

Mempunyai efek hipoglikemik yang sedang sehingga tidak begitu sering menyebabkan hipoglikemia. Dapat diberikan pada gangguan fungsi hati dan ginjal yang ringan (Soegondo, 2011).

- Glikuidon

Mempunyai efek hipoglikemik yang sedang dan juga jarang menyebabkan hipoglikemia. Karena hampir seutuhnya diekskresi melalui empedu dan usus, dapat diberikan pada pasien dengan gangguan fungsi hati dan ginjal yang berat (Soegondo, 2011).

- Glipisid

Mempunyai efek yang lebih lama dari glibenklamid tetapi lebih pendek dari klorpropamid dan mempunyai efek menekan produksi glukosa hati (Soegondo, 2011).

- Glimepirid

Mempunyai waktu mulai kerja yang cepat dan lama kerja yang panjang, dengan cara pemberian dosis tunggal atau dua kali dengan hasil yang sama. Efek farmakodinamiknya adalah mensekresi insulin bila terdapat asupan makanan sehingga lebih jarang mengakibatkan hipoglikemia. Untuk pasien yang beresiko tinggi yaitu usia lanjut, gangguan ginjal atau yang melakukan aktivitas berat dapat diberikan obat ini. Dibandingkan dengan glibenklamid, glimepirid lebih jarang menimbulkan efek hipoglikemi pada awal pengobatan (Soegondo, 2011).

- Penambah Sensitivitas Insulin

- Biguanid

Biguanid tidak merangsang sekresi insulin dan terutama bekerja di hati dengan mengurangi *hepatic glucose output* dan menurunkan kadar glukosa darah sampai normal (euglikemia) serta tidak pernah menyebabkan hipoglikemia. Contoh obat golongan ini adalah Metformin (Soegondo, 2011).

- Thiazolidion/glitazon

Obat golongan ini memperbaiki sensitivitas insulin dengan memperbaiki transpor glukosa ke dalam sel (Soegondo, 2011). Contoh obat golongan ini adalah:

- Pioglitazon (Actoz)

Mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah transpor glukosa (glucose transporter), sehingga meningkatkan ambilan glukosa di perifer (Soegondo, 2011).

- Rosiglitazon (Avandia)

Mempunyai efek hipoglikemik yang cukup baik jika dikombinasikan dengan metformin. Obat ini diindikasikan dengan gagal jantung karena dapat

memperberat edema dan juga pada gangguan faal hati (Soegondo, 2011).

➤ Penghambat Alfa Glukosidase/ Acarbose

Acarbose merupakan suatu penghambat enzim alfa glukosidase yang terletak pada dinding usus halus. Enzim alfa glukosidase adalah maltase, isomaltase, glukomaltase dan sukrase berfungsi untuk hidrolisis oligosakarida, trisakarida, dan disakarida pada dinding usus halus (*brush border*). Inhibisi sistem enzim ini secara efektif dapat mengurangi digesti karbohidrat kompleks dan absorpsinya, sehingga pada orang dengan diabetes dapat mengurangi peningkatan kadar glukosa *post prandial* (Soegondo, 2011).

➤ Golongan Inkretin

• Inkretin Mimetik

Exenatid (Byetta) suatu GLP-1 analoag adalah salah satu obat golongan ini dalam bentuk suntikan, belum masuk pasaran Indonesia walaupun di beberapa negara barat sudah mulai sering dipakai karena terbukti cukup efektif menurunkan glukosa darah dengan cara merangsang sekresi insulin dan menghambat sekresi glukagon (Soegondo, 2011).

• Penghambat DPP IV

Obat golongan ini mempunyai cara kerja menghambat suatu enzim yang mendegradasi hormon inkretin endogen, hormon GLP-1 dan GIP yang berasal dari usus, sehingga dapat meningkatkan kadarnya setelah makan, yang kemudian akan meningkatkan sekresi insulin yang dirangsang glukosa, mengurangi sekresi glukagon dan memperlambat pengosongan lambung (Soegondo, 2011).

c) Terapi Kombinasi Sulfonilurea dan Biguanid

Sulfonilurea akan mengawali dengan merangsang sekresi pankreas yang memberikan kesempatan untuk biguanid untuk bekerja efektif. Kedua-duanya rupanya mempunyai efek terhadap

sensitivitas reseptor, jadi pemakaian kedua obat tersebut saling menunjang. Kombinasi kedua obat ini dapat efektif pada DM yang sebelumnya tidak memberikan manfaat bila dipakai secara sendiri-sendiri (Soegondo, 2011).

d) Terapi Kombinasi OHO dan Insulin

Kombinasi OHO dan insulin dapat dimulai jika dengan terapi kombinasi OHO kurang berhasil mencapai target. Pada keadaan ini dipikirkan adanya kegagalan pemakaian OHO atau fungsi sel beta pankreas sudah sangat rendah. Untuk kombinasi ini, insulin kerja sedang dapat diberikan pada pagi atau malam hari (Soegondo, 2011).

B. Buah Naga

1. Sejarah Buah Naga

Menurut sejarah penyebarannya, Tanaman kaktus pemanjat penghasil buah naga, ditemukan pertama kali ditempat tumbuhnya yang asli, di lingkungan hutan belantara. Tempat asalnya adalah Meksiko, Amerika Tengah, dan Amerika Selatan bagian utara. Di Meksiko buah naga disebut pita haya. Sedangkan di Amerika Selatan disebut pitaya roja. Sebagai hasil hutan, buah ini sudah lama dimanfaatkan oleh orang Indian, tetapi selama itu tidak pernah diberitakan dalam media massa dunia (Winarsih, 2007).

Buah naga (dragon fruit) adalah salah satu jenis tanaman kaktus yang bisa dimakan buahnya. Jenis kaktus yang bisa dan enak dimakan adalah dari subfamili Hylocereanae. Dalam subfamili Hylocereanae ini terdapat tiga genus yang bisa dimakan yaitu, Hylocereus (naga merah, naga putih), Selenicereus (naga kuning), dan Aporocactus. Buah naga merah mempunyai nama latin *Hylocereus costaricensis*, untuk buah naga putih yaitu *Hylocereus undatus*, sedangkan buah naga kuning yaitu *Selenicereus megalanthus*. Buah naga umur satu tahun sudah mencapai satu meter lebih. Buah naga termasuk dalam keluarga tanaman kaktus dengan karakteristik memiliki duri pada setiap ruas batangnya begitu pula dengan kaktus pada umumnya (Winarsih, 2007).

2. Klasifikasi Buah Naga

Divisi : Spermatophyta (tumbuhan berbiji)

Subdivisi : Angiospermae (berbiji tertutup)

Kelas : Dicotyledonae (berkeping dua)

Ordo : Cactales Famili : Cactaceae

Subfamili : Hylocereanae

Genus : Hylocereus

Spesies :

a. *Hylocereus undatus* (daging putih)

b. *Hylocereus polyrhizus* (daging merah)

(Kristanto, 2008)

3. Morfologi Tanaman Buah Naga

a. Akar

Akar buah naga yaitu akar tunggang, akar cabang dengan serabutnya yang halus. Akar tunggang hanya kita jumpai kalau tumbuhan ditanam dari biji. Walaupun dari golongan biji belah (Dicotyledoneae), suatu tumbuhan tak akan mempunyai akar tunggang, jika ditanam dari biji, seperti misalnya berbagai jenis tanaman budidaya yang diperbanyak dengan cangkokan atau turusan (setek) (Tjitrosoepomo, 2010).

b. Batang

Batang tanaman buah naga mengandung air dalam bentuk lender dan berlapis lilin bila sudah dewasa. Warnanya hijau kebiru-biruan atau keunguan. Batang tersebut berukuran panjang dan bentuknya siku dan segitiga. Dengan bentuknya tersebut maka tanaman ini dikatakan aneh sehingga tidak jarang dijadikan tanaman hias. Dari batang ini tumbuh cabang yang bentuk dan warnanya sama dengan batang dan berfungsi sebagai daun untuk proses asimilasi dan mengandung kambium yang berfungsi untuk pertumbuhan tanaman (Kristanto, 2008).

c. Bunga

Bunga buah naga berbentuk corong memanjang berukuran sekitar 30 cm dan akan mulai mekar di sore hari dan akan mekar

sempurna pada malam hari. Setelah mekar warna mahkota bunga bagian dalam putih bersih dan di dalamnya terdapat benang sari berwarna kuning dan akan mengeluarkan bau yang harum. Bunga menyembul dari bawah duri dan mendorongnya sehingga durinya rontok. Bunga yang sangat indah ini akan layu pada siang harinya (Kristanto, 2008).

d. Buah

Buah naga bentuknya bulat agak lonjong seukuran dengan buah alpukat. Kulit buahnya berwarna merah menyala untuk jenis buah naga putih dan merah, berwarna merah gelap untuk buah naga hitam dan berwarna kuning untuk buah naga kuning. Buah berbentuk bulat panjang dan biasanya terletak mendekati ujung cabang atau batang. Pada cabang atau batang bias tumbuh lebih dari satu dan terkadang berdekatan. Kulit buah tebal sekitar 1-2 cm dan pada permukaan kulit buah terdapat sirip atau jumbai berukuran sekitar 2 cm. Berat buah naga berkisar antara 400 gram sampai 600 gram tergantung jenisnya. Buah naga kuning bentuknya paling kecil dibandingkan buah naga lainnya (Kristanto, 2008).

e. Biji

Biji buah naga ukurannya sangat kecil sehingga karena kecilnya sampai tidak terasa ketika kita menyantap daging buahnya. Biasanya biji digunakan para peneliti untuk memunculkan varietas baru. Setiap buah mengandung lebih 1000 biji. Bentuk bijinya pipih lonjong, dengan ukuran lebih kecil dibanding biji wijen. Perbanyakan buah naga dari biji memerlukan waktu 3,5 tahun untuk bisa berbuah tapi jika dengan stek hanya butuh waktu satu tahun (Kristanto, 2008).

4. Kandungan Gizi Buah Naga

Berdasarkan kandungan nutrisinya, buah naga dikenal sebagai buah yang kaya manfaat untuk kesehatan antara lain menurunkan konsentrasi kolesterol, menyeimbangkan konsentrasi gula darah, mencegah kanker kolon, meningkatkan fungsi ginjal dan tulang, meningkatkan kerja otak, meningkatkan ketajaman penglihatan, dan juga

sebagai bahan dasar pembuatan kosmetik (Rahmawati dan Mahajoen, 2010).

Tabel 4. Kandungan gizi buah naga merah/100 g

Nutrisi	Satuan	Kandungan
Kadar gula	(briks)	13-18
Air	g	90,2
Karbohidrat	g	11,5
Asam	g	0,139
Protein	g	0,53
Lemak	g	0,21-0,61
Serat	g	0,71
Kalsium	mg	134,5
Fosfor	mg	8,7
Magnesium	mg	60,4
Betakarotin	mg	0,005-0,012
Kalsium	mg	6,3-8,8
Zat Besi	mg	0,55-0,65
Vitamin B1	mg	0,28-0,30
Vitamin B2	mg	0,043-0,054
Vitamin C	mg	9,4
Niasin	mg	1,297-1,300

Sumber: Kristanto (2009)

Selain zat gizi, buah naga merah juga mengandung fitokimia yang baik bagi tubuh, diantaranya flavonoid. Kandungan flavonoid pada daging buah naga merah sebanyak $7,21 \pm 0,02$ mg CE/100 gram Flavonoid yang terkandung dalam buah naga meliputi quercetin, kaempferol, dan isorhamnetin (Wu Li Chen *et al*, 2005).

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Widyastuti (2015) pemberian jus buah naga merah dengan dosis 2,86 g/kg BB/hari dan diberi air 70 ml selama 21 hari pada pria prediabetes menunjukkan penurunan kadar GDP yang bermakna sebesar 36.14 ± 22.82 mg/dL. Penelitian serupa yang dilakukan oleh Budiatmaja (2014) pada pria hiperkolesterolemia menunjukkan adanya penurunan kadar kolesterol total pada kelompok perlakuan dari 226 mg/dl setelah diberikan intervensi menjadi 212,47 mg/dl.

5. Pengaruh Komponen Buah Naga dengan Glukosa Darah

a. Serat

Serat berperan dalam penurunan kadar total kolesterol dan LDL (Low Density Lipoprotein) kolesterol dalam darah dan memperbaiki kadar glukosa darah sehingga kebutuhan insulin dari luar dapat dikurangi. Serat sangat berhubungan dengan indeks glikemik makanan, semakin tinggi kadar serat dalam makanan akan menurunkan indeks glikemik makanan tersebut (Bare & Smeltzer, 2002).

Bagi penderita diabetes Tipe II (diabetes non insulin dependent) untuk konsumsi karbohidrat kompleks bersama serat makanan akan menekan gula darah sedemikian rupa sehingga jauh lebih rendah dari biasanya dan itu sangat membantu untuk terapi diitnya. Pada asupan karbohidrat dengan serat makanan akan dapat memperlambat penyerapan dan pencernaan karbohidrat, dan membatasi insulin yang dilepas pembuluh darah (Soegondo, 2011).

Serat makanan terdiri dari serat yang larut (Soluble Dietary Fiber, SDF) dan serat tidak larut (Insoluble Dietary Fiber, IDF). Buah naga termasuk dalam serat larut air. Pada manusia ketika mengkonsumsi makanan yang memiliki banyak kandungan serat larut air, maka dalam lambung serat larut air tersebut akan membentuk gel karena adanya reaksi serat dengan air. Gel akan membuat lambung penuh dan mengirim sinyal ke otak bahwa lambung sudah terisi penuh atau kenyang. Hal ini mengakibatkan ringannya pekerjaan insulin karena gula yang dipecah sedikit menyebabkan adanya waktu perbaikan fungsi insulin kembali. Kemampuan serat larut ini dapat menunda pengosongan makanan dari lambung, menghambat pencampuran isi saluran cerna dengan enzim pencernaan yang menyebabkan terjadinya pengurangan penyerapan zat makanan di bagian proksimal (Nainggolan dan Adimunca, 2005).

Di dalam usus halus, serat dapat memperlambat penyerapan glukosa dan meningkatkan kekentalan isi usus yang secara tidak langsung dapat menurunkan kecepatan difusi permukosa usus halus. Akibat kondisi tersebut, kadar glukosa dalam darah mengalami

penurunan secara perlahan, sehingga kebutuhan insulin juga berkurang, penurunan jumlah insulin pada tubuh penderita diabetes mellitus sampai 12.5% per hari. Oleh karena itu, diet tinggi serat digunakan sebagai salah satu cara dalam pengobatan penyakit DM (Sulistijani, 2001).

b. Vitamin C

Vitamin C merupakan antioksidan yang memiliki peranan penting di dalam sel dan plasma sebagai pembasmi efektif bagi berbagai jenis radikal bebas. Vitamin C berfungsi sebagai agen pereduksi (donor elektron) radikal bebas dan menonaktifkannya, sementara vitamin C sendiri menjadi radikal askorbil. Radikal ini kemudian didaur ulang kembali menjadi askorbat menggunakan glutathione tanpa menyebabkan kerusakan oksidatif (Barasi, 2009).

Vitamin C secara struktural mirip dengan glukosa, dan dapat menggantikan glukosa dalam berbagai reaksi kimia, sehingga efektif untuk pencegahan glikosilasi protein non-enzimatik (Wulandari dan Yekti, 2014).

Asam askorbat (vitamin C), antioksidan non enzimatis, berperan penting dalam melindungi kerusakan sel akibat radikal bebas yaitu auto oksidasi glukosa, glikosilasi protein yang terlibat dalam pembentukan stress oksidatif dan etiologi terjadinya diabetes mellitus. Vitamin C mengurangi toksisitas glukosa yang berkontribusi mencegah penurunan massa sel β dan kadar insulin. Berkurangnya kadar glukosa darah karena vitamin C plasma berperan dalam modulasi kerja insulin pada penderita diabetes. Peningkatan kerja insulin yang dimediasi vitamin C terutama disebabkan oleh peningkatan metabolisme glukosa non-oksidatif (Winarsi, dkk, 2013).

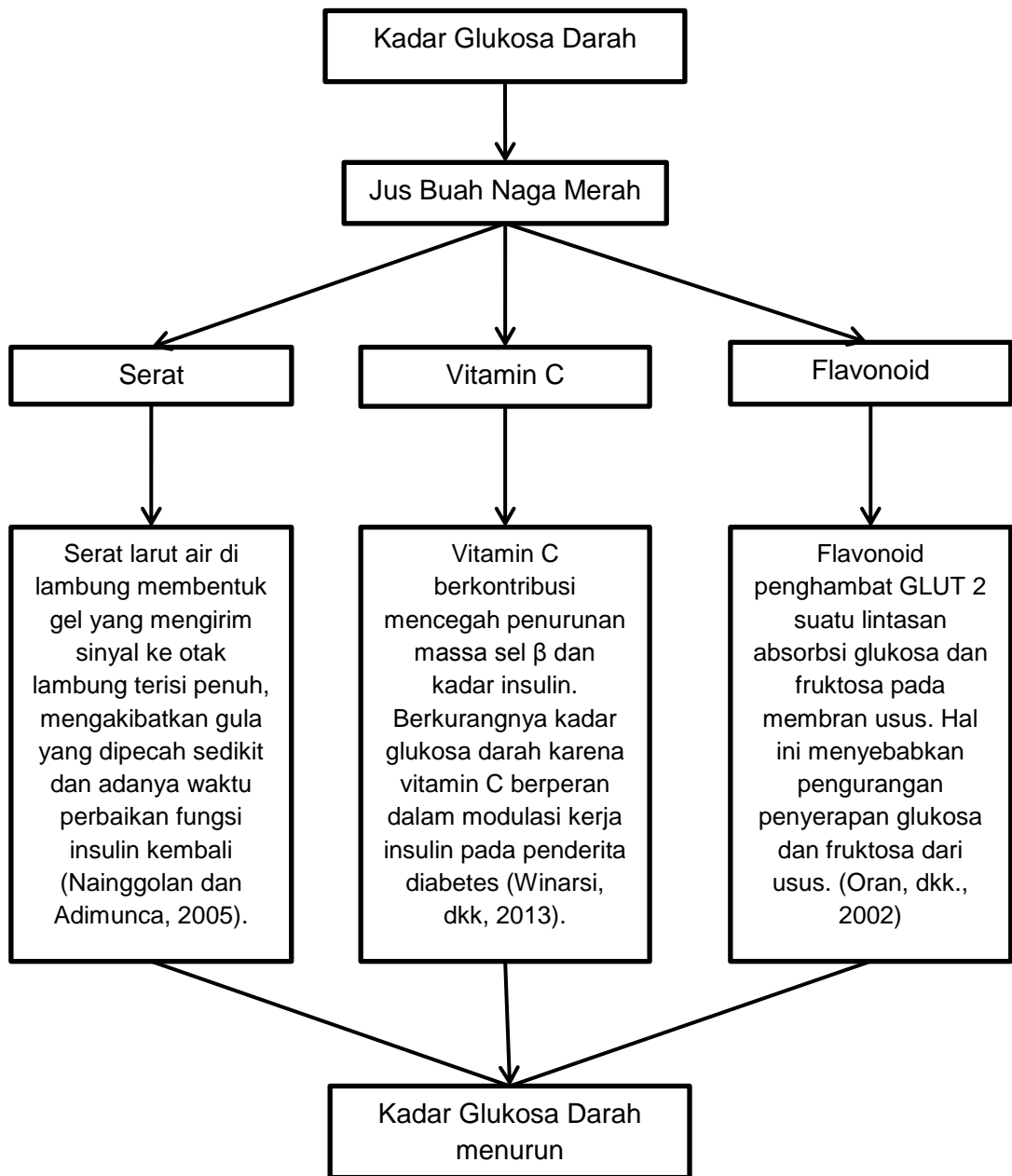
c. Flavonoid

Efek hipoglikemik buah naga merah didapatkan dari adanya komponen aktif flavonoid. Flavonoid merupakan zat warna merah, ungu, biru atau kuning dalam tumbuh-tumbuhan. Flavonoid adalah senyawa organik bahan alam dan merupakan senyawa polifenol (senyawa fenolik yang memiliki lebih dari satu gugus hidroksil). (Suhartono dkk, 2005).

Flavonoid dapat berperan sebagai antioksidan. Kemampuan flavonoid sebagai antioksidan mampu menurunkan stress oksidatif dan mengurangi ROS. Hal ini dapat menimbulkan efek protektif terhadap sel beta pankreas dan meningkatkan sensitivitas insulin. Mekanisme ini melalui dua jalur. Jalur pertama sebagai peredam radikal bebas secara langsung dengan menyumbangkan atom hidrogennya. Flavonoid akan teroksidasi oleh radikal menjadi senyawa yang lebih stabil. Jalur kedua melalui *chelating* ion logam (Suhartono dkk, 2005).

Flavonoid, terutama quercetin merupakan penghambat yang kuat terhadap GLUT 2 pada mukosa usus, suatu lintasan absorpsi glukosa dan fruktosa pada membran usus. Mekanisme penghambatan ini bersifat nonkompetitif. Hal ini menyebabkan pengurangan penyerapan glukosa dan fruktosa dari usus sehingga kadar glukosa darah turun (Oran, dkk., 2002).

Flavonoid memiliki mekanisme dalam penghambatan fosfodiesterase sehingga kadar cAMP dalam sel beta pankreas meningkat. Hal ini akan merangsang sekresi insulin melalui jalur Ca. Peningkatan kadar cAMP ini akan menyebabkan penutupan kanal K⁺ATP dalam membran plasma sel beta. Keadaan ini mengakibatkan terjadinya depolarisasi membran dan membukanya saluran Ca tergantung-voltasi sehingga mempercepat masuknya ion Ca ke dalam sel. Peningkatan ion Ca dalam sitoplasma sel beta ini akan menyebabkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas (Yamada dan Abe, 2009).



Gambar 3. Bagan Pengaruh Komponen Buah Naga Merah terhadap Kadar Glukosa Darah

6. Pengaruh Komponen Buah Naga dengan Kolesterol Total

a. Serat

Suatu bahan pangan yang direkomendasikan dalam mengontrol kadar lipid darah adalah serat. Serat memiliki efek hipolipidemik (menurunkan lipid darah) yang sangat bermanfaat bagi penderita dislipidemia (Budianto 2009). Serat berfungsi untuk menurunkan kadar kolesterol darah khususnya serat larut air. Makanan yang mengandung serat dapat menurunkan kadar kolesterol LDL (Low Density Lipoprotein) sebesar 13.61%, kolesterol total 10.37%, trigliserida sebesar 13.53% serta meningkatkan kolesterol HDL (High Density Lipoprotein) sebesar 3.2% (Orviyanti 2012).

Serat larut air yang dipercaya dapat menurunkan risiko penyakit kardiovaskular dengan menurunkan kadar lipid di dalam plasma. Serat larut air dapat memiliki efek hipotrigliseridemia. Serat larut air konsisten dapat menyebabkan penundaan absorpsi trigliserida dan gula dari usus halus (Radulian dkk, 2009). Serat juga memiliki efek menurunkan indeks glikemik yang juga dapat berperan dalam penurunan kadar plasma lipid. Indeks glikemik yang rendah dapat menurunkan resistensi insulin dan kadar insulin sehingga menyebabkan penurunan asam lemak bebas yang dapat mencegah akumulasi trigliserida dalam darah (Galisteo, dkk., 2008).

Kolesterol merupakan bahan utama dalam pembentukan asam empedu. Penurunan kolesterol oleh serat khususnya serat larut air adalah berdasarkan kemampuannya dalam mengikat asam empedu. Asam empedu yang terikat dengan serat akan dibuang bersama dengan feses. Hati akan kembali membentuk asam empedu dengan menggunakan kolesterol sebagai bahan utama. Ketika seseorang mengonsumsi serat, maka akan semakin banyak asam empedu yang dibuang dan semakin banyak kolesterol dalam darah yang akan digunakan untuk membentuk asam empedu. Secara tidak langsung, hal ini yang menyebabkan turunnya kadar kolesterol di dalam darah. Mekanisme lainnya adalah melalui penghambatan pembentukan asam lemak oleh produk hasil fermentasi oleh bakteri

di usus besar (produksi asam lemak rantai pendek seperti asetat, butirat, propionat) (Galisteo, dkk., 2008).

b. Vitamin C

Vitamin C (asam askorbat) sebagai antioksidan berpengaruh terhadap profil lipid. Vitamin C merupakan antioksidan yang dapat menurunkan kadar trigliserida dengan berperan pada reaksi hidroksilasi pembentukan asam empedu, menyebabkan peningkatan ekskresi kolesterol (Annisa, 2014). Dalam metabolisme kolesterol, vitamin C berperan meningkatkan laju kolesterol yang dibuang dalam bentuk asam empedu dan meningkatkan kadar HDL dengan terlibat dalam proses *reverse cholesterol transport*. *Reverse cholesterol transport* yaitu pengangkutan kolesterol yang tidak tereserifikasi melalui LCAT (*lecithin cholesterol acyltransferase*). Kolesterol ester dalam kolesterol HDL kemudian dikembalikan ke hati untuk diproses lebih lanjut dan dieksresi melalui empedu. Kolesterol HDL juga menghambat oksidasi LDL dan efek radikal bebas ini terjadi melalui enzim antioksidan yang disebut HDL association paraoxonase. Vitamin C menunjukkan kapasitas untuk mencegah hilangnya aktivitas paraoxonase selama stres oksidan, sehingga melemahkan modifikasi oksidatif dari kolesterol LDL (McRae, 2008).

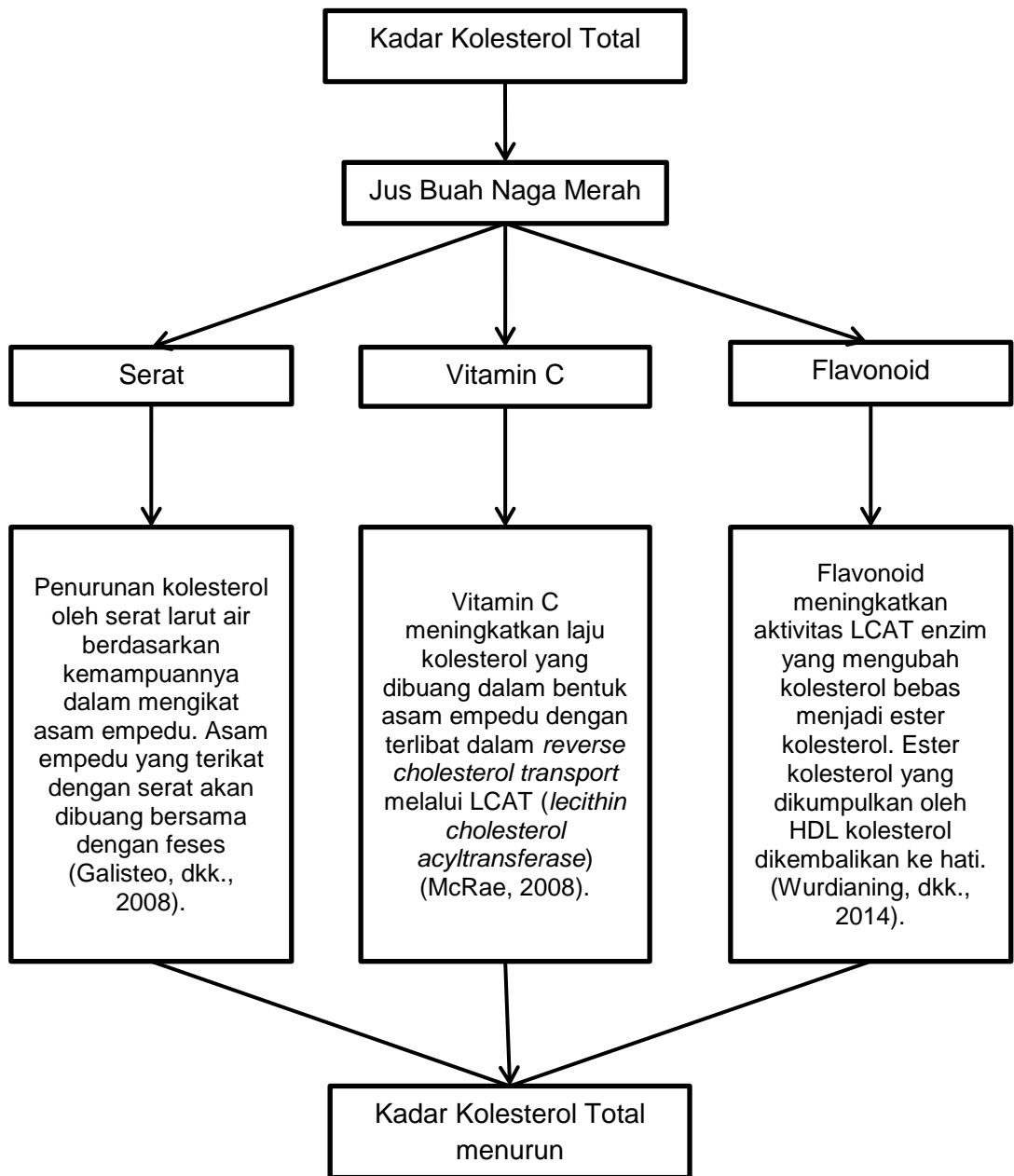
Vitamin C diperlukan tubuh sebagai kofaktor dalam mensintesis karnitin. Karnitin berfungsi untuk mengatur oksidasi asam lemak, defisiensi vitamin C akan menurunkan sintesis karnitin. Konsentrasi vitamin C yang tinggi dapat meningkatkan sintesis karnitin dari lisin dan metionin dalam hati. Peningkatan sintesis karnitin ini dapat meningkatkan beta oksidasi asam lemak, yang meningkatkan pembakaran asam lemak sehingga mengakibatkan penurunan kadar trigliserida dalam darah (McRae, 2008).

c. Flavonoid

Senyawa metabolit flavonoid terbukti dapat menghambat sekresi apoB dan membantu meningkatkan ekspresi reseptor LDL (LDLr) di jaringan serta terjadi peningkatan penyerapan kolesterol dalam LDL kolesterol sehingga kadar kolesterol dalam LDL kolesterol di darah menurun. Kemampuan LDLr berkorelasi negatif dengan LDL

kolesterol, ketika LDLr lebih banyak maka LDL kolesterol sedikit. Bertambahnya jumlah reseptor LDL menyebabkan peningkatan penyerapan kolesterol LDL dari darah (Morin, dkk., 2008).

Penelitian menggunakan flavonoid menunjukkan bahwa terjadi peningkatan aktivitas lecithin cholesterol acyl transferase (LCAT). LCAT merupakan enzim yang mengubah kolesterol bebas menjadi ester kolesterol dan sangat penting untuk pematangan metabolisme HDL. Ester kolesterol yang dikumpulkan oleh HDL kolesterol dikembalikan ke hati. (Wurdianing, dkk., 2014).



Gambar 4. Bagan Pengaruh Komponen Buah Naga Merah terhadap Kadar Kolesterol Total

C. Glukosa Darah

1. Pengertian

Glukosa darah dapat didefinisikan sebagai gula yang ditransportasikan melalui aliran darah untuk memenuhi kebutuhan energi ke seluruh sel di dalam tubuh. Sedangkan kadar glukosa darah merupakan tingkat glukosa di dalam darah. Umumnya tingkat glukosa darah bertahan pada batas-batas yang sempit sepanjang hari (70-150 mg/dl). Tingkat ini meningkat setelah makan dan biasanya berada pada level terendah pada pagi hari, sebelum makan (Nordqvist, 2014).

2. Metabolisme

Tubuh manusia mengatur kadar glukosa darah sehingga tidak terlalu rendah maupun terlalu tinggi. Kondisi demikian untuk menjaga keseimbangan stabilitas darah dalam lingkungan homeostasis yang diperlukan oleh tubuh sehingga mampu berfungsi secara optimal. Jumlah glukosa yang diambil dan dilepaskan oleh hati serta yang dipergunakan oleh jaringan perifer tergantung pada keseimbangan fisiologis insulin dan glukagon yang bekerjasama untuk mempertahankan kadar glukosa darah tetap normal (Sherwood, 2011).

Kondisi hiperglikemia akan merangsang sekresi insulin. Insulin menurunkan kadar glukosa darah dengan cara meningkatkan transportasi glukosa ke sel, metabolisme glukosa menjadi glikogen dalam proses glikogenesis sebagai cadangan energi yang disimpan di dalam hati dan otot, serta sintesis lipid dan protein dari asam lemak dan asam amino. Sedangkan kondisi hipoglikemia merangsang sekresi glukagon. Glukagon meningkatkan kadar glukosa darah dengan mengkatabolisme glikogen menjadi glukosa dalam proses glikogenolisis di dalam hati dan merubah asam lemak dan asam amino menjadi glukosa (glukoneogenesis). Kedua hormon ini bekerjasama menjaga kadar glukosa darah pada tingkat yang konstan (Smeltzer & Bare, 2002).

Kadar glukosa darah juga dipengaruhi epineprin, kortisol dan growth hormone yang sekresinya dikontrol oleh hipotalamus. Epineprin dan kortisol meningkat selama stress dan akan bertahan selama 24-72 jam, setelah itu kedua hormon ini akan kembali ke tingkat normal.

Epineprin meningkatkan kadar glukosa darah dengan merangsang sekresi glukagon yang berfungsi pada proses glukoneogenesis dan glikogenolisis di hati, menghambat sekresi insulin dan meningkatkan kadar asam lemak dengan mendorong lipolisis. Kortisol mempunyai efek metabolik meningkatkan konsentrasi glukosa darah dengan merangsang glukoneogenesis hati, menghambat penyerapan dan penggunaan glukosa oleh banyak jaringan (kecuali otak), merangsang penguraian protein menjadi asam amino untuk glukoneogenesis, serta meningkatkan lipolisis (Sherwood, 2011).

Hormon yang berikutnya adalah growth hormone, hormon ini akan meningkatkan kadar glukosa darah dengan meningkatkan penguraian simpanan lemak trigliserida di jaringan adiposa sehingga kadar asam lemak dalam darah meningkat dan penyerapan glukosa berkurang (Sherwood, 2011).

Faktor yang mempengaruhi peningkatan kadar glukosa darah diantaranya konsumsi karbohidrat berlebih, kurangnya aktivitas, kekurangan insulin, stress, nyeri, periode menstruasi, dan dehidrasi (ADA, 2015).

3. Kadar Glukosa Darah

Terdapat beberapa jenis pemeriksaan glukosa darah, menurut Seogondo, dkk. (2011) yakni kadar glukosa darah sewaktu, puasa, 2 jam setelah makan (2 jam PP) dan tes toleransi glukosa oral (TTGO).

a. Glukosa Darah Sewaktu (GDS)

Pemeriksaan glukosa darah sewaktu yaitu mengukur kadar glukosa darah tanpa memperhatikan waktu makan. Peningkatan kadar glukosa darah dapat terjadi setelah makan, stres, atau pada diabetes melitus. Nilai normalnya berkisar antara 70 mg/dl sampai 125 mg/dl (Kartika, 2015). Sedangkan menurut Perkeni (2015) kadar glukosa darah sewaktu kategori bukan DM <100 mg/dl dan kategori belum pasti DM antara 100-199 mg/dl (ADA, 2014).

b. Glukosa Darah Puasa (GDP)

Tes glukosa darah puasa mengukur kadar glukosa darah setelah tidak mengonsumsi apa pun kecuali air selama 8 jam (ADA, 2014).

Tabel 5. Klasifikasi Kadar Glukosa Darah Puasa

Hasil	Kadar Glukosa Darah Puasa
Normal	<100 mg/dL
Prediabetes	100-125 mg/dL
Diabetes	≥126 mg/dL

Sumber: ADA (2014)

c. Glukosa darah 2 jam setelah makan

Pemeriksaan kadar glukosa diperiksa tepat 2 jam setelah makan. Pemeriksaan ini menggambarkan efektivitas insulin dalam transportasi glukosa ke sel. Nilai normalnya berkisar antara 100 mg/dl sampai 140 mg/dl (Kartika, 2015).

d. Uji HBA1C

Uji HBA1C mengukur kadar glukosa darah rata-rata dalam 2 – 3 bulan terakhir. Uji ini lebih sering digunakan untuk mengontrol kadar glukosa darah pada penderita diabetes (ADA, 2014).

Tabel 6. Klasifikasi Kadar HBA1C

Hasil	Kadar Glukosa Darah Puasa
Normal	<5,7%
Prediabetes	5,7-6,4%
Diabetes	≥6,5%

Sumber: ADA (2014)

D. Kolesterol Total

1. Kolesterol Total

Kolesterol merupakan komponen esensial membran struktural semua sel dan merupakan komponen utama sel otak dan saraf. Kolesterol terdapat dalam konsentrasi tinggi dalam jaringan kelenjar dan di dalam hati dimana kolesterol disintesis dan disimpan. Kolesterol merupakan bahan antara pembentukan sejumlah steroid penting,

seperti asam empedu, asam folat, hormon-hormon adrenal korteks, estrogen, androgen, dan progesteron (Almatsier, 2006).

Kolesterol di dalam tubuh diperoleh dari hasil sintesis di dalam hati. Bahan bakunya diperoleh dari karbohidrat, protein, atau lemak. Jumlah yang disintesis bergantung pada kebutuhan tubuh dan jumlah yang diperoleh dari makanan. Kolesterol hanya terdapat di dalam makanan asal hewan. Sumber utama kolesterol adalah hati, ginjal, dan kuning telur. (Almatsier, 2006).

Kolesterol dapat membahayakan tubuh bila terdapat dalam jumlah terlalu banyak di dalam darah dapat membentuk endapan pada dinding pembuluh darah sehingga menyebabkan penyempitan yang dinamakan aterosklerosis (Almatsier, 2006).

Nilai normal kolesterol total menurut National Cholesterol Education Program Adult Panel III (NCEP ATP III) tahun 2001.

Tabel 7. Klasifikasi kadar kolesterol total menurut NCEP ATP III 2001

Kolesterol total	<200 mg/dL	Diinginkan
	200-239 mg/dL	Sedikit tinggi (<i>borderline</i>)
	≥240 mg/dl	Tinggi