

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Hiperkolesterolemia

Hiperkolesterolemia merupakan salah satu kelompok penyakit yang dikenal sebagai hiperlipidemia atau dislipidemia, ditandai adanya kelebihan partikel kompleks pengangkut lipid di dalam darah atau lipoprotein plasma. Komponen partikel berasal dari penyerapan makanan dan sekresi hepatic (Suckling, 2014). Hiperolestrol disebabkan oleh perubahan lipid sekunder, termasuk konsumsi tinggi lemak, merokok, gaya hidup buruk dan penyakit yang mendasari atau efek pengobatan (Cabezasa et al., 2018). Peningkatan profil lipid termasuk kadar trigliserid (TG), kolesterol, ester kolesterol, fosfolipid serta lipoprotein. Lipoprotein memiliki beberapa macam yaitu, *very low-density lipoprotein* (VLDL) dan *low-density lipoprotein* (LDL) yang meninggi diikuti penurunan *high-density lipoprotein* (HDL) (Rosyidah et al., 2019). Hiperkolesterolemia memiliki risiko tinggi terbentuknya aterosklerosis yang akan mempengaruhi arteri berukuran besar dan medium, menyebabkan terjadinya iskemia pada otak, jantung maupun organ lainnya. Tingginya kadar kolesterol merupakan faktor risiko terjadinya CVD terutama Penyakit Jantung Koroner (PJK) (Lin et al., 2018).

Prevalensi hiperkolesterolemia di dunia sekitar 45%, di Asia Tenggara sekitar 30% dan di Indonesia 35%. Peningkatan kadar kolesterol diperkirakan menyebabkan 2,6 juta kematian dan kecacatan sekitar 29,7 juta per tahun (Kemenkes RI, 2017). Hiperkolesterolemia merupakan faktor risiko berbagai

macam penyakit. Kadar kolesterol tinggi telah terbukti memiliki kaitan erat dengan peningkatan risiko PJK, hipertensi, stroke serta obesitas. Hiperkolesterolemia tidak menimbulkan gejala yang spesifik. Hiperkolesterolemia hanya dapat dideteksi dengan pemeriksaan darah. Bila kadar kolesterol >200 mg/dL, maka dikatakan menderita hiperkolesterolemia (Subandrate, 2019). Hiperkolesterolemia di klasifikasikan menjadi primer dan sekunder. Hiperkolesterolemia primer disebabkan oleh mutase gen yang menyebabkan produksi berlebih pada trigliserida dan LDL-C serta penurunan HDL. Sedangkan, penyebab sekunder yaitu adanya bawaan penyakit ataupun obat-obatan (Yoshida, 2021).

Peningkatan kolesterol karena penyebab sekunder merupakan yang paling sering terjadi. Hal tersebut dapat dikarenakan penyakit DM, penyakit ginjal, gangguan hati, penyakit tiroid, alcohol dan obesitas. Obesitas merupakan penyebab yang paling umum terjadi, hal ini disebabkan karena peningkatan masa sel lemak dan menurunkan sensitivitas insulin, asam lemak bebas yang berlebih akan dikirimkan dari jaringan lemak ke hati, selanjutnya akan di esterifikasi ulang di hepatosit untuk membentuk trigliserida yang berupa VLDL lalu disekresi ke sirkulasi. Peningkatan insulin menyebabkan tingginya sintesis asam lemak di hati, serta peningkatan karbohidrat juga akan memicu produksi VLDL yang akan meningkatkan LDL. Plasma HDL-C pada obesitas akan terjadi penurunan, karena terjadinya lipolysis.

II.2 Diabetes Melitus

American Diabetes Association (ADA, 2020), DM merupakan kelompok gangguan metabolik yang berhubungan dengan peningkatan glukosa dalam darah, diakibatkan karena terganggunya mekanisme sekresi insulin, aktivitas insulin ataupun keduanya (ADA, 2020). Hiperglikemia kronis akan menyebabkan kerusakan jangka panjang, kegagalan serta disfungsi pada organ. Organ yang mengalami kerusakan organ pada DM, biasanya pada organ mata (retinopati diabetik), ginjal, saraf (neuropati), jantung (CVD) serta pembuluh darah (aterosklerosis). DM merupakan penyakit yang sulit dijelaskan dengan satu jawaban yang jelas dan singkat, namun secara garis besar DM merupakan suatu penyakit atau masalah yang berkaitan dengan anatomis, fisiologis maupun kimawi yang diakibatkan dari banyak faktor risiko (Decroli, 2019).

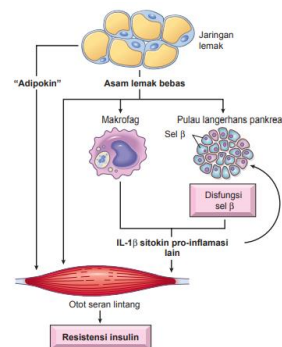
DM tipe 2 merupakan penyakit yang jarang terdiagnosis untuk beberapa tahun, karena hiperglikemia dapat berkembang tanpa adanya tanda dan gejala. Penyebab DM Tipe 2 adalah obesitas, resistensi insulin, kerusakan pada sel beta pancreas, kelainan genetic dan faktor lingkungan. Patofisiologi utama yang mendasari terjadinya kasus DM Tipe 2 ada dua yaitu terjadinya resistensi Insulin dan defek fungsi sel beta pancreas (Decroli, 2019).

1. Resistensi Insulin

Resistensi insulin merupakan kondisi yang paling sering terjadi pada pasien dengan berat badan lebih dari batas normal *Body Mass Index* (BMI) atau pasien obesitas. Resistensi Insulin merupakan keadaan ketika konsentrasi insulin lebih tinggi daripada normal, guna mempertahankan normoglikemia. Insulin pada pasien

obesitas tidak dapat bekerja secara optimal di sel otot, lemak, dan hati sehingga menekan sel beta di pancreas untuk terus memproduksi insulin dalam jumlah yang lebih banyak. Hubungan antara Obesitas dengan peningkatan resistensi insulin melalui beberapa jalur putatif (kumar, et al., 2019) :

- Peran asam lemak bebas (ALB) / *Free Fatty Acid* (FFA) yang berlebihan dilihat pada akan menyebabkan kadar TG meningkat pada otot serta, TG intrasel dan peningkatan metabolisme asam lemak bebas akan menjadi pengisyarat insulin yang akan berakhir menjadi resistensi insulin (kumar et al., 2019) (Gambar 2.1).
- Inflamasi pada DM tipe 2 berkaitan dengan obesitas pada jaringan lemak dan hepar. Hal tersebut akan menyebabkan peningkatan infiltrasi makrofag dan ekspresi sitokin pro-inflamasi, yang selanjutnya akan diteruskan ke dalam pembuluh darah dan menyebabkan inflamasi sitokin. Aktivasi sitokin pro-inflamasi akan menyebabkan aktivasi molekul sinyal I κ B α kinase β (IKK β) and c-Jun N-terminal kinase 1 (JNK1) yang menghambat IRS-1 (Insulin Reseptor Substrat-1) sebagai sinyal pelepasan insulin (Ye, 2017) (Gambar 2.1)..
- Adipokin yang memiliki peran sebagai organ endokrin fungsional, akan diepaskan saat adanya keadaan rangsangan dari ekstrasel atau adanya perubahan metabolik didalam tubuh. Adiposit sebagai sel pada jaringan lemak akan melepaskan sitokin proinflamasi sebagai respon yang berlebih, hal tersebut akan meningkatkan resistensi insulin perifer (Kumar et al., 2019) (Gambar 2.1).



Gambar 2. 1 Mekanisme Resistensi Insulin dan Disfungsi sel beta pada DM tipe 2

(Kumar et al., 2019)

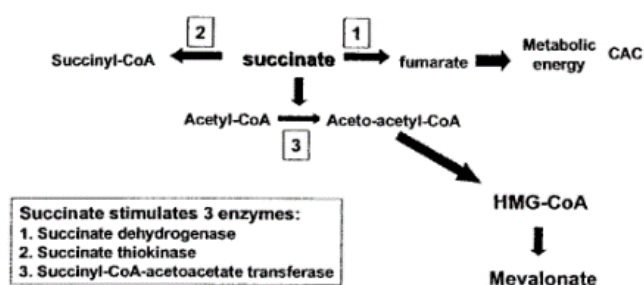
2. Disfungsi sel beta

Sel beta pancreas memiliki kemampuan dalam produksi, penyimpanan dan sekresi insulin sebagai respon dari berbagai nutrisi termasuk glukosa, lipid dan beberapa asam amino. Sel beta pancreas memiliki kemampuan yang istimewa karena sel beta sangat sensitive terhadap lingkungan yang terjadi pada nutrisi di dalam tubuh dan dapat merespon sekecil apapun perubahan konsentrasi glukosa darah (Hudish et al., 2019). Disfungsi sel beta merupakan kegagalan control glikemia dan pengobatan. Disfungsi sel beta merupakan keadaan kritis dri DM tipe 2, disfungsi sel beta keadaan yang lebih buruk dibandingkan resistensi insulin (Saisho, 2015). Disfungsi sel beta merupakan sinyal bahwa insulin sudah mengalami insufisiensi dan tidak mampu untuk disekresikan kembali. Kerusakan sel beta pancreas atau disfungsi sel beta akan menyebabkan peningkatan asam lemak jenuh dan ALB (Cerf, 2013).

II.3 Hubungan antara Diabetes Melitus dengan Hiperkolestrolemia

DM meningkatkan morbiditas dan mortalitas karena progresivitas atau komplikasi terjadinya penyakit mikrovaskular maupun makrovaskular. Penderita DM yang tidak diberikan pengobatan akan mengalami perburukan dengan peningkatan kadar kolesterol (hiperkolesterolemia). ALB didalam darah akan meningkat sejalan dengan kerusakan pada sel beta pancreas dan defisiensi insulin (Mulyani et al., 2017).

Peningkatan sintesis kolesterol pada pasien diabetes menurut ertel, berkaitan dengan hipotesis suksinat. Ester suksinat merupakan sekretagog insulin yang poten (hampir sama dengan poten sebagai glukosa) melalui proses siklus asam sitrat, suksinil Ko-A merangsang enzim suksinil Ko-A asetoasetat transferase meningkatkan produksi aseto-asetil-koA yang dapat membentuk hydromethylglutaryl (HMG Co-A), serta precursor biosintesis mevalonate kolesterol.



Gambar 2. 2 Hipotesis suksinat (Tandi et al., 2018)

Diabetes melitus menyebabkan gangguan produksi insulin yang disebabkan karena adanya destruksi sel beta. Insulin berfungsi untuk membantu pembentukan energi oleh glukosa dan asam amino di otot dan sel lemak. Di hepar, insulin akan

membantu pembentukan TG dan lipoprotein serta pelepasan VLDL. Di waktu yang sama, insulin akan merangsang kerja dari lipoprotein lipase yang mempercepat pemecahan TG hingga lipoprotein di dalam darah dan merangsang pembentukan lipid (lipogenesis) serta menghambat lipolisis di sel lemak (Hirano, 2018). Defisiensi Insulin menyebabkan proses lipolisis terus menerus yang menyebabkan peningkatan pelepasan asam lemak di dalam sirkulasi darah serta lambatnya pemecahan lipoprotein sehingga memperparah dari proses terjadinya hiperkolesterolemia.

II.4 Daun Kenikir (*Cosmos caudatus Kunth.*)

Daun kenikir yang memiliki nama latin *Cosmos caudatus Kunth.* merupakan tumbuhan tropis yang berasal dari Amerika Latin, Amerika tengah, tetapi tumbuh liar dan mudah didapati di Florida, Amerika Serikat serta Indonesia dan negara-negara Asia Tenggara lainnya. Masyarakat Jawa sering menggunakan daun kenikir sebagai salah satu menu makanan lalapan mereka (Pebriana, 2016). Tumbuhan kenikir biasa hidup di perkebunan atau tepi sungai. Tanaman kenikir memiliki system perakaran tunggang yang berwarna putih dan memiliki banyak rambut akar. Tanaman kenikir umumnya memiliki tinggi 75-150 cm. Tanaman kenikir memiliki ciri batang yang licin dan berbulu tipis, batang daun kenikir memiliki bentuk segi empat, beralur, cabang yang banyak dan berwarna hijau keunguan. Daun kenikir termasuk daun majemuk yang bersilang berhadapan dengan pertulangan daun menyirip, ujung daunnya meruncing serta memiliki tepi rata (Simatupang, 2018).

Menurut (Moshawih, Cheeme, et al., 2017), kedudukan taksonomi tumbuhan kenikir adalah sebagai berikut :

Kingdom: Plantae

Division: Tracheophyta

Class: Magnoliopsida

Order: Asterales

Family : Asteraceae

Genus: *Cosmos* Cav. – *Cosmos*

Species: *Cosmos caudatus kunth* – Wild *Cosmos*



Gambar 2. 3 Tanaman daun kenikir

Sumber : National Parks Board, 2012

II.4.1 Potensi Daun Kenikir dalam Menurunkan Kadar Kolesterol

Daun kenikir mengandung alkaloid, saponin, steroid, fenol, asam askorbat, dan flavonoid. *Cosmos caudatus* atau daun kenikir digunakan sebagai antioksidan, proteksi tulang, antidiabetes, antihipertensi dan anti inflamasi (Cheng et al., 2015). Senyawa flavonoid menunjukkan fungsinya sebagai antioksidan dengan cara mengikat radikal bebas dan diketahui fungsi lainnya yaitu menurunkan kadar glukosa darah yang meningkat dan tidak terkontrol didalam darah (Pasaribu et al., 2012). Selain flavonoid, saponin merupakan kandungan yang tinggi didalam *C. caudatus*. Bergabungnya saponin akan terjadi pembentukan suatu ikatan kompleks yang tidak dapat larut dengan kolesterol sehingga akan mengikat asam empedu. Kolesterol dalam LDL dibawa oleh HDL menuju hati yang kemudian diubah menjadi hidro kolesterol 7- α . Reduksi ikatan rangkap kemudian terjadi setelah

hidroksilasi berubah menjadi kenodeoksikolat dan asam kolat. Senyawa kemudian masuk ke usus halus sebagai emulsifier untuk membantu mencerna lemak dan kemudia dikeluarkan melalui feses. Terjadinya peningkatan asam empedu, akan menurunkan kolesterol didalam darah (Tandi et al., 2018). Asam askorbat pada daun kenikir berfungsi sebagai alpha-glucosidase inhibitor yang biasa digunakan pada pengobatan diabetes, asam askorbat sangat berperan melalui hiperglikemia postprandial dengan cara mengurangi absorpsi glukosa ke saluran pencernaan (S.-H. Cheng et al., 2015). Daun kenikir memiliki kandungan senyawa quersetin yang sangat tinggi dibandingkan tanaman lain. Senyawa quersetin akan mengurangi rusaknya endotel pembuluh darah dengan cara menghambat hiperkoleserolemia melalui peningkatan sintesa asam empedu. Produksi asam empedu memerlukan kolesterol sebagai bahan bakunya, sehingga meningkatnya sekresi empedu akan menurunkan kadar kolesterol total didalam darah (Siregar, 2015). Menurut penelitian yang dilakukan (Yunarto et al., 2019) didapatkan hasil mengenai manfaat flavonoid sebagai antioksidan bahwa terdapat hubungan antara semakin tinggi antioksidan dalam kandungan ekstrak, maka potensi penghambatan enzim HMG Co-A reductase dan lipase dalam pembentukan kolesterol juga akan semakin tinggi. Flavonoid akan menurunkan sintesis kolesterol dengan cara menghambat aktivitas enzim *Acytransferase* (ACAT) pada sel HepG2 yang menurunkan esterifikasi kolesterol di usus dan hati, serta menghambat 3-hidroksi-3-metil-glutaril-CoA, penghambatan enzim akan menyebabkan penghentian sintesis kolesterol (Tandi et al., 2018). Senyawa alkaloid akan menghambat aktivitas enzim lipase pancreas

yang meningkatkan sekresi lemak melalui feses sehingga menyebabkan penyerapan lemak oleh hati tidak dapat diubah menjadi kolesterol.

II.5 Larutan penginduksi Diabetes

Model hewan coba yang berkembang untuk penelitian diabetes saat ini dapat diinduksi beberapa larutan, menurut (Husna et al., 2019) ada beberapa model hewan yang dapat diinduksi dengan larutan :

1. Model aloksan atau streptozotosin

Streptozotosin (STZ) dan aloksan merupakan salah satu diabetogenik yang sering digunakan untuk membantu menilai efektivitas suatu metabolit sekunder yang berhubungan dengan hewan model diabetogenik. Induksi STZ dan aloksan dilakukan secara injeksi pada hewan. Induksi berhasil pada hewan kelinci, mencit, tikus, monyet, kucing dan anjing. STZ memiliki efek toksik terhadap sel β -pankreas dan efek toksik akan terlihat 72 jam setelah pemberian STZ. Efek toksik STZ dimulai saat masuknya zat kimia kedalam sel melalui GLUT-2 (*Glucose Transporter 2*), lalu STZ akan masuk kedalam sel β -pankreas karena STZ diketahui memiliki struktur kimia seperti gugus glukosa sehingga STZ akan mudah masuk kedalam sel beta pankreas. STZ mengakibatkan nekrosis pada sel β -pankreas karena gugus metilnitrosourea yang menyebabkan metilasi DNA. Dilanjutkan dengan kematian atau kerusakan sel beta pancreas sehingga, pancreas tidak dapat memproduksi Insulin (Ighodaro et al., 2017).

Larutan aloksan untuk induksi DM jarang digunakan dibanding STZ karena keberhasilan dari aloksan yang kurang memuaskan dan menurut beberapa penelitian dapat menyebabkan nefrotoksisitas pada hewan coba.

2. Model nikotinamid-streptozotosin (STZ-NA)

Model STZ-NA digunakan karena perpaduan senyawa yang saling berhubungan. Nikotinamid (NA) digunakan bersamaan dengan STZ untuk melindungi dari sifat toksik STZ sebagai perusak DNA dan mitokondria pada sel. Pemberian NA dosis tinggi dapat memproteksi sel beta pancreas dari kerusakan massif. Kerusakan yang terjadi pada sel beta pancreas diinduksi STZ-NA akan menjadi kerusakan sebagian, dibandingkan hanya STZ saja yang menunjukkan nekrosis menyeluruh (Szkudelski, 2012).

3. Model diet tinggi lemak

Model *High Fat Diet* (HFD) diinduksi untuk menyebabkan model hewan menjadi sindrom metabolic, terutama peningkatan stress oksidatif, inisiasi dislipidemia, aterogenik, pro-inflamasi, meningkatkan tekanan darah, obesitas sentral serta CVD (Lasker et al., 2019). Model hewan diinduksi menjadi keadaan obesitas dengan konsumsi asupan lemak sebanyak 40-60% dari total kalori atau menambahkan garam atau kolesterol tinggi kedalam diet model hewan (Brito-Casillas et al., 2016).

4. Model diet lemak – streptozotosin

Model yang digunakan sangat mirip dengan penggambaran pathogenesis DM yang terjadi pada manusia. Prinsip pada HFD adalah menjadikan model hewan mengalami resistensi insulin dan STZ yang

digunakan dengan dosis rendah akan membantu merusak sebagian sel beta pankreas sehingga menunjukkan hiperglikemia yang stabil dan tidak dalam kondisi hiperglikemia yang buruk. Model HFD-STZ juga digunakan pada penelitian yang ingin mengetahui model hewan pada kondisi diabetes-dislipidemia.

5. Model diet Fruktosa

Induksi diet Fruktosa diketahui sangat efisien dalam proses lipogenesis pada model hewan. Pemberian fruktosa dapat meningkatkan ekspresi gen lipogenik seperti *fatty acid sintase* (FAS), *acetyl-coA carboxylase* (ACC), dan *stearoyl-CoA desaturase* (SCD). Sel hepar pada tikus yang diberikan diet fruktosa akan menyebabkan oksidasi lipid dan akumulasi lipid yang meningkat. Kekurangan pada model diet fruktosa membutuhkan durasi yang cukup lama untuk menyebabkan dislipidemia pada model hewan (Susanti et al., 2019).

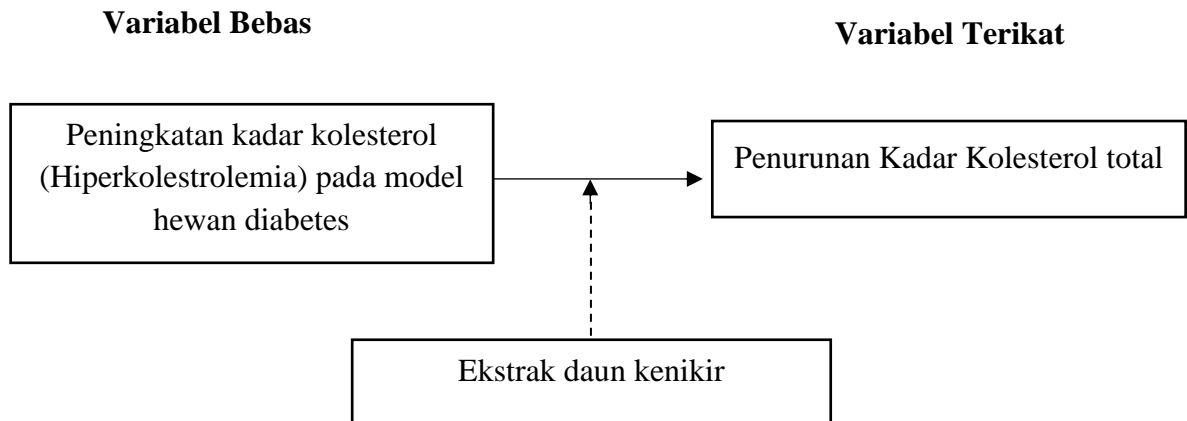
II.6 Model Hewan Diabetes

Penelitian mengenai DM selalu diminati oleh para peneliti, hal tersebut untuk membantu atau menemukan strategi pengobatan yang tepat dalam mengatasi DM serta efek samping pengobatan. Penelitian untuk menemukan suatu pengobatan yang efektif dan aman, harus dimulai dari uji in vitro sampai uji klinis pada manusia. Uji in vitro dilakukan pada hewan sebelum nantinya akan diuji pada manusia. Model hewan disesuaikan dengan fisiologis tubuh manusia dan kondisi model hewan yang mau diuji (Husna et al., 2019). Model hewan diabetes dibagi menjadi tiga, model hewan yang diinduksi, model spontan atau bawaan genetic dan

transgenic and knock-out (dihasilkan melalui teknik genetik). Hiperglikemia yang melalui proses induksi bisa melalui metode operasi atau pembedahan (*pancreatoctomy*) dan metode *non-surgical*, menggunakan pemberian larutan diabetogenic (Pantic et al., 2011).

Tikus atau hewan pengerat merupakan model hewan yang sering digunakan dalam model hewan diabetes, karena harganya yang terjangkau dan biasa digunakan untuk manipulasi genetic. Model hewan tikus memiliki tingkah laku yang sama seperti sifat manusia, jinak dan memiliki keadaan yang sudah diketahui. Tikus pada penelitian eksperimental yang lazim digunakan adalah jenis *Rattus* (Otto et al., 2015) .

II.9 Kerangka Konsep



Bagan 2. 2 Kerangka konsep

Keterangan :

----- Variabel yang mempengaruhi hasil penelitian secara langsung