

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Dislipidemia

2.1.1 Definisi Dislipidemia

Dislipidemia adalah suatu gangguan metabolisme lipid yang dicirikan dengan peningkatan atau penurunan fraksi lipid didalam plasma. Kelainan utama pada fraksi lipid yaitu adanya peningkatan kolesterol total, kolesterol *low-density lipoprotein* (K-LDL), trigliserida, dan penurunan kolesterol *high-density lipoprotein* (K-HDL) (PERKENI, 2021). Dislipidemia biasanya terjadi ketika kadar kolesterol total > 200 mg/dL, Trigliserida >150 mg/dL, LDL > 100 mg/dL dan HDL < 40 mg/dL. Kolesterol total yang tinggi dan HDL yang rendah dapat meningkatkan kedua rasio tersebut, yang menyebabkan peningkatan risiko penyakit jantung koroner (PJK), termasuk sindrom koroner akut (Wenas *et al.*, 2017).

Dislipidemia telah diidentifikasi sebagai salah satu faktor risiko utama untuk penyakit jantung koroner (PJK) dan stroke. Ini merupakan faktor risiko yang signifikan, bersamaan dengan faktor risiko lainnya baik tradisional seperti diabetes melitus, hipertensi, obesitas, kurang aktivitas fisik, kebiasaan merokok, dan non tradisional seperti peradangan, stres oksidatif, gangguan koagulasi, serta peningkatan kadar homosistein (PERKENI, 2021).

2.1.2 Etiologi Dislipidemia

Etiologi utama dari dislipidemia terdiri dari:

1. Jenis Kelamin

Risiko terjadinya Dislipidemia pada laki-laki lebih besar daripada perempuan. Hal ini dikarenakan pada perempuan produktif terdapat efek perlindungan terhadap aterosklerosis dari hormon reproduksi yaitu estrogen. Akan tetapi pada wanita menopause mempunyai risiko lebih tinggi daripada wanita pre-menopause (Lestari, 2018).

2. Genetik

Faktor genetik merupakan salah satu faktor pencetus terjadinya dislipidemia. Suatu gen untuk sifat-sifat tertentu diturunkan secara berpasangan, yaitu dengan memerlukan satu gen dari ibu dan satu gen dari ayah, sehingga kadar hiperlipidemia tinggi dapat diakibatkan oleh faktor dislipidemia primer karena faktor kelainan genetik (Anwar, 2004).

3. Usia

Semakin tua usia seseorang maka fungsi organ tubuh semakin menurun, begitu juga dengan penurunan aktivitas reseptor LDL (*Low Density Lipoprotein*) sehingga bercak perlemakan dalam tubuh semakin meningkat dan menyebabkan kadar kolesterol total lebih tinggi, sedangkan kadar kolesterol HDL (*High Density Lipoprotein*) relatif tidak berubah (Anwar, 2004).

4. Obesitas

Obesitas terjadi akibat ketidakseimbangan antara asupan kalori lebih banyak dari yang diperlukan oleh tubuh. Penyebab obesitas ada yang bersifat dari dalam (Endogenous) yang berarti adanya gangguan metabolik di dalam tubuh, dan ada pula yang bersifat dari luar (Eksogenous) yaitu konsumsi energi yang berlebihan, salah satunya adalah lemak hewani (Suiaroka, 2012).

5. Merokok

Merokok dapat meningkatkan kadar kolesterol total, LDL, TG dan menekan HDL. Pada seseorang yang merokok, rokok akan merusak dinding pembuluh darah (Anwar, 2004).

2.1.3 Patofisiologi

Ada empat jenis lipoprotein termasuk kilomikron, VLDL, LDL, dan HDL. Protein dan lipid dalam lipoprotein jumlahnya bervariasi. Lipoprotein terdiri dari protein, apoprotein, trigliserida, fosfolipid, dan kolesterol. Proporsi antara protein dan lipid dalam lipoprotein ini mempengaruhi kapasitasnya masing-masing. Kilomikron memiliki kandungan lipid paling banyak dan protein yang paling sedikit. Sebaliknya, HDL sebagian besar terdiri dari protein dengan jumlah lipid yang relatif kecil. Kilomikron berperan dalam mengangkut lipid dan trigliserida ke seluruh tubuh, membawanya ke jaringan yang membutuhkan. Kilomikron yang

berlebihan diangkut ke hati dan berikatan dengan reseptor LDL. Secara bersamaan, glukosa diserap dari makanan dan diangkut ke hati. Di dalam hati, glukosa dirubah menjadi piruvat, dan selanjutnya dikonversi menjadi asetil-KoA. Asetil-KoA akhirnya diubah sepenuhnya menjadi kolesterol melalui aktivitas enzim 3-hidroksi-3-metil glutaryl koenzim A reduktase (HMG-CoA).

HMG-CoA reduktase adalah target statin yang efektif dalam mencegah pembentukan kolesterol. VLDL (*Very Low-Density Lipoprotein*) memiliki kandungan trigliserida dan lipid yang lebih tinggi dibandingkan HDL (*High-Density Lipoprotein*). Fungsinya adalah mengangkut lipid dan trigliserida ke jaringan yang membutuhkan energi. VLDL diangkut melalui enzim lipase, yang mengubah VLDL menjadi IDL (*Intermediate-Density Lipoprotein*). IDL dapat diubah menjadi LDL (*Low-Density Lipoprotein*). LDL berperan dalam mengangkut kolesterol ke seluruh jaringan tubuh, dan itulah sebabnya LDL mengandung kolesterol paling banyak. Jaringan memerlukan kolesterol untuk memproduksi hormon dan menjaga kualitas lapisan sel. LDL didaur ulang menjadi lipoprotein tambahan atau disekresikan ke dalam empedu. Tubuh akan membuang kelebihan kolesterol ke dalam empedu untuk menjaga keseimbangan kolesterol. Peran HDL adalah menyerap kelebihan kolesterol dan mengembalikannya ke hati. HDL yang terisi kolesterol berikatan dengan reseptor, kemudian dapat mengalami daur ulang atau dikeluarkan dari tubuh, tergantung pada jumlah kolesterol yang terdapat di dalamnya. Proses ini merupakan bagian penting dari regulasi keseimbangan lipid dalam tubuh dan menjaga kesehatan sistem kardiovaskular (Dipiro *et al.*, 2020).

2.1.4 Gejala penyakit

Dislipidemia pada umumnya tidak menunjukkan gejala. Namun jika ada, gejala klinis ini timbul dari komplikasi dislipidemia itu sendiri seperti penyakit jantung koroner (PJK) dan stroke. Kadar trigliserida yang sangat tinggi dapat mengakibatkan sejumlah masalah kesehatan, termasuk pankreatitis akut, hepatosplenomegali (pembesaran hati dan limpa), parestesia (sensasi terbakar atau kesemutan), kesulitan bernapas, gangguan kesadaran, serta perubahan warna pembuluh darah retina menjadi krem (limpemia retinalis) dan perubahan warna

plasma menjadi putih susu. Pada pasien dengan kadar LDL yang sangat tinggi, yang mungkin mengindikasikan kondisi hiperkolesterolemia familial, dapat terjadi xerostomia kornea (keruhnya kornea), xanthelasma (plak kuning) pada kelopak mata, serta xanthoma (benjolan kuning) pada area tendon achilles, siku, dan lutut. (PERKENI, 2021).

2.1.5 Diagnosis

Diagnosis dislipidemia berdasarkan profil kadar lipid plasma menurut NCEP ATP III dapat dilihat pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Klasifikasi Profil Lipid

Profil lipid (mg/dl)		Interpretasi
Kolesterol total	<200	Normal
	200-239	Batas normal (<i>border line</i>)
	≥ 240	Tinggi
LDL	<100	Optimal
	100-129	Batas normal (<i>border line</i>)
	130-159	Batas tinggi (<i>borderline high</i>)
	160-189	Tinggi
	>190	Sangat tinggi
HDL	<40	Rendah
	≥ 60	Tinggi
Trigliserida	<150	Normal
	150-199	Batas normal (<i>border line</i>)
	200-499	Tinggi
	≥ 500	Sangat tinggi

Diagnosis dislipidemia dilakukan dengan mengukur lipid serum. Tes laboratorium utama untuk diagnosisnya adalah tes lipid puasa. Sebelum pemeriksaan pengambilan sampel darah, pasien harus berpuasa minimal 12 jam. Tes ini memberikan nilai kolesterol total, trigliserida, dan HDL dan konsentrasi LDL yang kemudian dapat dihitung menggunakan persamaan Friedewald (Halawani *et al.*, 2019).

2.1.6 Klasifikasi

Klasifikasi dislipidemia dibedakan menjadi dua jenis, yaitu dislipidemia primer dan dislipidemia sekunder. Dislipidemia primer merupakan jenis dislipidemia yang disebabkan oleh kelainan genetik yang dapat menyebabkan

terganggunya kadar lipid dalam darah. Sedangkan dislipidemia sekunder merupakan jenis dislipidemia yang disebabkan oleh penyakit lain seperti hipotiroidisme, sindrom nefrotik, diabetes, dan sindrom metabolik (PERKENI, 2021).

Klasifikasi berdasarkan Fredickson membagi dislipidemia berdasarkan fenotip plasma. Klasifikasi ini dapat dilihat pada tabel 2.2 (Dalimartha, 2014).

Tabel 2.2 Klasifikasi Fredickson		
Peningkatan Utama dalam Plasma		
Tipe	Lipoprotein	Lipid
I	Kilomikron	Trigliserida Eksogen
IIA	LDL	Kolesterol
IIB	VLDL dan LDL	Trigliserida dan Kolesterol
III	IDL	Trigliserida dan Kolesterol
IV	VLDL	Trigliserida Endogen
V	VLDL dan Kilomikron	Trigliserida Endogen

2.1.7 Komplikasi Dislipidemia

Adanya peningkatan kadar kolesterol, terutama LDL darah perlu mendapat perhatian karena memiliki kecenderungan terjadinya aterosklerosis atau penyakit jantung koroner. HDL mempunyai pengaruh sebaliknya, dimana peningkatan kadar HDL dapat menurunkan risiko terhadap penyakit jantung koroner (Almatsier, 2004).

Dislipidemia merupakan faktor utama terjadinya aterosklerosis. Mekanisme terjadinya aterosklerosis pada dislipidemia yaitu lipoprotein mengalami glikoliasi yang bersifat sitotoksik terhadap endotel vasa (endotel pembuluh darah). Kemudian lipoprotein LDL mengalami oksidasi, sehingga terjadi peningkatan lipoprotein peroksida di dinding vasa, dan berinteraksi dengan otot polos dan makrofag sehingga terjadi akumulasi lemak (*Canadian Diabetes Association, 2008*).

2.1.8 Dislipidemia Pada Penderita DM Tipe 2

Dislipidemia sering menyertai penderita DM tipe 2. Hal ini disebabkan karena adanya kelainan metabolisme pada penderita DM tipe 2 yang berdampak pada peningkatan kadar lipid dalam darah. Ciri khas dari DM tipe 2 yaitu resistensi insulin atau hiperinsulinemia, akibatnya kadar glukosa dalam darah meningkat

(hiperglikemia), hyperinsulinemia dan terjadi peningkatan kadar lipid darah (hiperkolesterolemia) (Mahan, 2008).

Peningkatan kadar lipid yang paling awal adalah peningkatan kadar trigliserida yang disebabkan karena peningkatan produksi Very Low Density Lipoproteins (VLDL). Pada kondisi DM, sejumlah besar asam lemak bebas dibawa ke hati dan disintesis menjadi trigliserida, yang selanjutnya dieksresi menjadi VLDL. Trigliserida dalam jumlah besar akan membentuk VLDL yang besar. Tidak semua VLDL dikonversi menjadi LDL. Proporsi VLDL yang besar akan kembali ke hati tanpa dikonversi menjadi LDL, yang artinya LDL tidak selalu meningkat pada kondisi DM namun lebih didominasi oleh bentuk yang lebih kecil dan padat (Goldberg, 2001).

Pada kondisi DM juga terjadi peningkatan katabolisme dari HDL, hal ini disebabkan oleh meningkatnya aktivitas dari enzim lipase hepatic. Glukosa diidentifikasi dapat meningkatkan ekspresi dari enzim lipase hepatic pada sel-sel hati. Enzim lipase hepatic mereduksi ukuran partikel HDL dengan menghidrolisis trigliserida dan fosfolipid sehingga menyebabkan terbentuknya partikel lipoprotein yang lebih kecil, padat, dan fungsi yang abnormal (Linthout, et al, 2010)

Abnormalitas profil lipid dikenal dengan istilah dislipidemia diabetic. Dislipidemia pada DM ditandai dengan meningkatnya kadar trigliserida dan menurunnya kadar HDL (Sibarani, 2009).

2.1.9 Terapi non farmakologi

Terapi non farmakologi dislipidemia yaitu sebagai berikut (Perkeni, 2020):

a. Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik yang dianjurkan yaitu selama 30 menit, dilakukan sebanyak 4 hingga 6 kali per minggu, dengan pengeluaran minimal 200 kkal/hari. Kegiatan yang dianjurkan antara lain jalan cepat, senam, bersepeda, dan berenang. Selain itu dianjurkan juga aktivitas penguatan otot minimal 2 hari dalam seminggu.

b. Terapi Nutrisi Medis

Bagi orang dewasa, disarankan untuk mengikuti diet rendah kalori yang melibatkan konsumsi buah-buahan dan sayuran (≥ 5 porsi/hari), biji-bijian (≥ 6

porsi/hari), ikan, dan daging tanpa lemak. Pembatasan konsumsi lemak jenuh, lemak trans, dan kolesterol juga penting, sementara makronutrien untuk menurunkan kadar K-LDL sebaiknya mencakup stanol atau sterol tanaman (2 g/hari) dan serat larut dalam air (10 hingga 25 g/hari).

c. Berhenti Merokok

Merokok merupakan faktor risiko yang sangat kuat, terutama bagi individu yang menderita penyakit jantung koroner, penyakit pembuluh darah perifer, dan stroke. Kebiasaan merokok dapat mempercepat pembentukan plak pada arteri koroner dan meningkatkan risiko pecahnya arteri tersebut, menjadikannya sangat berbahaya bagi penderita aterosklerosis koroner yang luas. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa merokok memiliki dampak negatif yang signifikan terhadap parameter lipid, termasuk penurunan K-HDL postprandial, peningkatan rasio K-LDL/K-HDL, dan konsentrasi lipid, termasuk trigliserida. Berhenti merokok selama minimal 30 hari telah terbukti dapat meningkatkan kadar K-HDL secara signifikan.

2.1.10 Terapi farmakologi

a. Statin (*Inhibitor HMG-CoA reductase*)

Statin merupakan obat lini pertama sebagai terapi dislipidemia. Obat yang masuk ke dalam golongan statin ini adalah rosuvastatin, atorvastatin, pitavastatin, simvastatin, lovastatin, pravastatin, dan fluvastatin. Mekanisme kerja statin yaitu dengan menurunkan sintesis kolesterol di hati melalui penghambatan kompetitif enzim HMG-CoA reductase yang berperan pada biosintesis kolesterol. Statin secara signifikan dapat menurunkan kadar kolesterol LDL (20%-60%), sedikit meningkatkan kolesterol HDL (6%-12%) dan menurunkan kadar TG (10%-29%) (Dipiro *et al.*, 2020). Waktu paruh plasma untuk semua statin adalah relatif singkat yaitu 1-3 jam kecuali atorvastatin, pitavastatin, dan rosuvastatin. Statin memiliki efek samping yang dapat berakibat buruk pada otot metabolik dan neurologis seperti myalgia, miopati, hingga berujung pada rhabdomyolisis (Nugraha *et al.*, 2021).

b. Inhibitor Absorpsi Kolesterol

Ezetimibe adalah obat penurun lipid pertama yang dapat menghambat penyerapan kolesterol dari empedu tanpa memengaruhi absorpsi nutrisi yang larut dalam lemak. Obat golongan ezetimibe bekerja dengan menghambat absorpsi kolesterol oleh usus halus (PERKENI, 2021). Kemampuannya dalam menurunkan kolesterol LDL tergolong moderate yaitu sebesar 15-24% (Dipiro *et al.*, 2020). Dosis ezetimibe yang direkomendasikan yaitu 10 mg/hari dan harus digunakan bersama dengan statin. Kombinasi statin dan ezetimibe dapat menurunkan kolesterol LDL lebih besar dibandingkan hanya menggunakan statin secara tunggal. Sejauh ini, belum ada laporan yang menyebutkan adanya efek samping yang signifikan dari penggunaan ezetimibe (PERKI, 2021).

c. *Bile Acid Sequestrants*

Terdapat tiga jenis *bile acid sequestrants* yaitu kolestiramin, kolesevelam, dan kolestipol. Mekanisme kerja *bile acid sequestrants* adalah dengan mengikat asam empedu di dalam lumen usus, sehingga menghambat sirkulasi enterohepatik dari asam empedu. Dengan menghambat sirkulasi ini, kadar asam empedu di hati meningkat, memicu peningkatan perubahan kolesterol menjadi asam empedu sebagai bagian dari proses metabolisme di hati (PERKI, 2021). *Bile acid sequestrants* umumnya digunakan sebagai terapi tambahan dengan statin apabila kadar K-LDL yang diinginkan tidak dapat dicapai hanya dengan statin saja. Efek samping yang ditimbulkan dari penggunaan *bile acid sequestrants* berkaitan dengan sistem pencernaan seperti rasa kenyang, mual, perut kembung dan konstipasi (Dipiro *et al.*, 2020).

d. Fibrat

Fibrat adalah agonis dari *peroxisome proliferatoractivated receptor* (PPAR) α . Melalui interaksi dengan reseptor ini, fibrat dapat menurunkan regulasi gen apo C-III dan pada saat yang sama meningkatkan regulasi gen apo A-I dan A-II. Berkurangnya sintesis apo C-III mengakibatkan peningkatan katabolisme trigliserida oleh lipoprotein lipase, mengurangi pembentukan *very low-density lipoprotein* (VLDL), dan meningkatkan penghilangan kilomikron. Peningkatan regulasi apo A-I dan apo A-II menyebabkan peningkatan kadar kolesterol *high-*

density lipoprotein (HDL) (PERKI, 2022). Fibrat adalah obat utama yang digunakan pada pasien dengan kadar trigliserida >500 mg/dL (5,65 mmol/L) untuk mengurangi risiko pankreatitis akut. Terdapat empat jenis fibrat yaitu gemfibrozil, bezafibrate, ciprofibrat, dan fenofibrate. Namun saat ini yang banyak dipasarkan di Indonesia adalah gemfibrozil dan fenofibrate karena merupakan terapi penurunan trigliserida yang ampuh yaitu sebesar 20%-50% (Dipiro *et al.*, 2020).

e. Inhibitor PCSK9

Obat ini termasuk dalam golongan obat baru yang mendapatkan persetujuan penggunaannya dari FDA pada tahun 2015, dengan tujuan menurunkan kadar kolesterol LDL (K-LDL). Obat ini merupakan *antibody monoclonal* yang berfungsi untuk menginaktivasi *Proprotein Convertase Subtilisin-kexin Type 9* (PCSK9). PCSK9 memiliki peran dalam degradasi reseptor LDL (LDLR), dan ketika dihambat ekspresi LDLR pada hepatosit meningkat, yang pada akhirnya dapat menurunkan kadar K-LDL. Obat golongan ini diberikan melalui suntikan secara subkutan. Terdapat dua jenis obat inhibitor PCSK9 yang sudah dipasarkan yaitu alirocumab dan evolocumab (PERKENI, 2021).

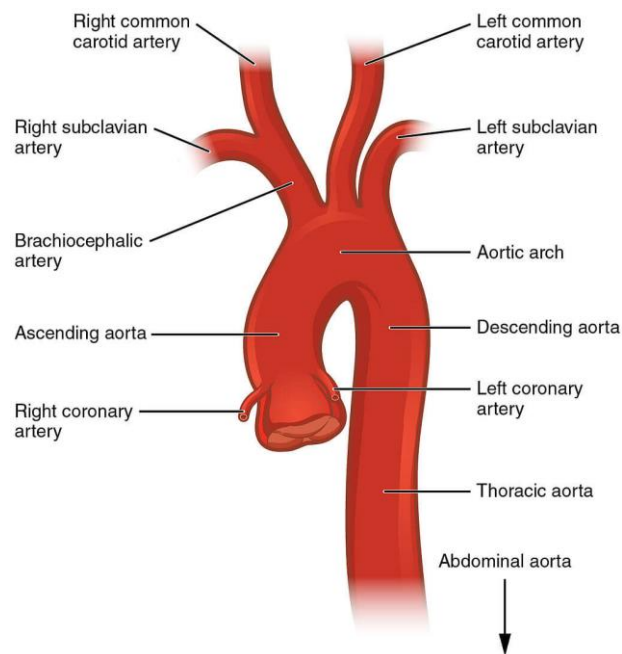
f. Niacin (Asam Nikotinat)

Niacin (asam nikotinat) dapat meningkatkan K-HDL sebesar 5%-30%, menurunkan TG sebesar 20%-50% dan K-LDL sebesar 5%-20% (Dipiro *et al.*, 2020). Mekanisme kerja niacin melibatkan penghambatan enzim *hormone-sensitive lipase* di jaringan adiposa, yang mengakibatkan pengurangan jumlah asam lemak bebas. Asam lemak bebas dalam darah sebagian akan diambil oleh hati dan menjadi sumber pembentukan *very low-density lipoprotein* (VLDL). Dengan menurunnya sintesis VLDL di hati, akan mengakibatkan penurunan kadar trigliserida dan juga kolesterol *low-density lipoprotein* (LDL) dalam plasma. Pemberian niacin juga dapat meningkatkan kadar kolesterol *high-density lipoprotein* (HDL). Namun, efek samping yang sering terjadi adalah flushing, yang ditandai dengan perasaan panas dan kemerahan pada daerah wajah bahkan di seluruh tubuh (PERKENI, 2021).

2.2 Aorta

2.2.1 Definisi Aorta

Aorta adalah pembuluh darah arteri terbesar yang membawa darah beroksigen dari jantung ke seluruh tubuh (Karyati *et al.*, 2008). Aorta terletak di bagian ventrikel kiri jantung dan berbentuk seperti cekungan dan menjalar ke arah jaringan perut yang mempunyai cabang menjadi 2 bagian pembuluh yang berukuran kecil. Pembuluh arteri memiliki dinding yang relatif tebal, elastis, dan mampu memompa jantung untuk mengalirkan darah keseluruh tubuh. Aorta berfungsi untuk membawa, mengatur dan menyuplai pasokan darah yang di dalamnya mengandung banyak oksigen ke seluruh jaringan pembuluh arteri termasuk arteri utama dari cabang aorta (Isdadiyanto & Fajar, 2023).



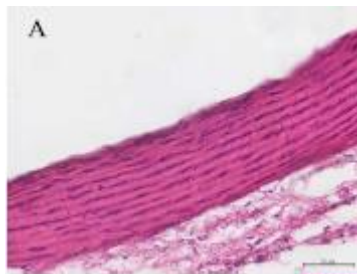
Gambar 2.1 Anatomi aorta (Stranding S, 2016)

2.2.2 Histopatologi Aorta

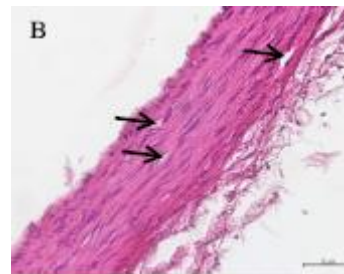
Secara histologis dinding aorta terdiri dari tiga lapisan yaitu tunika intima, tunika media dan tunika adventitia. Tunika intima merupakan lapisan paling dalam yang terdiri dari selapis sel endotel yang membatasi permukaan dalam pembuluh.

Tunika media tersusun atas otot polos melingkar, diantara otot polos terdapat kolagen, elastin dan proteoglikan. Tunika adventitia merupakan lapisan terluar yang dipisahkan dengan tunika intima dan tunika media melalui membran elastika tipis, terdiri atas serabut elastin dan kolagen (Yusuf *et al.*, 2016).

Dinding pembuluh darah aorta dapat menebal akibat meningkatnya kadar trigliserida dalam darah. Trigliserida merupakan salah satu jenis lemak yang di temukan dalam darah. Semakin meningkatnya kadar glukosa darah (Hiperglikemia) maka dapat meningkatnya kadar lemak trigliserida yang menempel di pembuluh darah. Lemak yang menempel pada pembuluh darah ini dapat menyebabkan penyempitan atau penyumbatan, serta dapat menyebabkan pembuluh darah keras yang disebut Aterosklerosis (Ningsih *et al.*, 2021).



Gambar 2.2 Aorta normal



Gambar 2.3 Aorta model dislipidemia

Gambaran histopatologi aorta pada kondisi normal menunjukkan lapisan dinding aorta, sel-sel otot polos vaskular dan sel endotel yang tersusun rapi. Sedangkan pada tikus model dislipidemia, tampak bahwa sel otot polos pada bagian tunika intima mulai tidak beraturan dan tampak adanya vakuolisasi (→) (Christianty *et al.*, 2019).

2.3 Indeks Aterogenik Plasma (IAP)

Risiko terjadinya penyakit kardiovaskular dapat ditentukan dengan Perbandingan Indeks Aterogenik Plasma. Indeks Aterogenik Plasma (IAP) adalah penanda baru yang digunakan untuk mengukur tingkat aterogenisitas karena

memiliki hubungan langsung dengan risiko aterosklerosis (Ratnasari *et al.*, 2018). Indeks Aterogenik Plasma (IAP) ditentukan dari hasil pemeriksaan kadar trigliserida dan HDL dengan menggunakan rumus: $IAP = \text{Log} (TG/HDL)$. Diantara semua penanda lipoprotein indeks aterogenik plasma merupakan penanda risiko penyakit kardiovaskular yang lebih baik dibandingkan kolesterol total, kolesterol HDL, kolesterol LDL dan lipid lain (Sari *et al.*, 2020). Hal ini dikarenakan nilai indeks aterogenik yang tinggi menggambarkan ukuran partikel LDL yang kecil, padat dan lebih mudah mengalami oksidasi.

Salah satu faktor risiko terjadinya penyakit jantung koroner pada penderita diabetes melitus tipe 2 adalah dislipidemia, yaitu gangguan metabolisme lipid berupa peningkatan kadar kolesterol total, trigliserida (TG), *low density lipoprotein* (LDL), dan penurunan kadar *high density lipoprotein* (HDL). Gambaran dislipidemia pada DM tipe 2 yang paling sering ditemukan adalah peningkatan kadar TG dan penurunan kadar HDL. Indeks aterogenik yang meningkat pada penderita DM berhubungan dengan dislipidemia sehingga akan lebih mudah mengalami aterosklerosis terutama yang berkaitan dengan jantung koroner, serebrum dan aorta (Ratnasari *et al.*, 2018).

2.4 Tanaman

2.4.1 Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis)



Gambar 2.4 Daun binahong (Dokumentasi Pribadi)

2.4.2 Deskripsi Tanaman

Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) merupakan tanaman herbal yang memiliki potensi besar dalam mengatasi berbagai jenis penyakit. Binahong memiliki sinonim diantaranya yaitu *baussingau ltia gracilis miers*, *baussingaultia cordicofolia*, *baussin-gaultia basselloides*. Tanaman binahong atau yang lebih dikenal dengan *Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis termasuk kedalam famili Basselaceae yang memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai pengobatan herbal (Fitriyah *et al.*, 2013). Di Indonesia tanaman ini dikenal sebagai gondola (Bali), kandula (Madura), uci-uci (Jawa), lembayung (Minangkabau), tatabuwe (Sulawesi Utara) dan sering digunakan sebagai gapura yang melingkar diatas jalan taman (Sianipar *et al.*, 2020).

2.4.3 Klasifikasi Tanaman Binahong

Berdasarkan Halmayana *et al* (2022) tanaman Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) diklasifikasikan sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Class	: Magnoliopsida
Ordo	: Caryophyllales
Famili	: Bassellaceae
Genus	: <i>Anredera</i>
Spesies	: <i>Anredera cordifolia</i> (Ten.) Steenis

2.4.4 Habitat Tanaman

Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) mempunyai habitat ditempat teduh dan agak lembab, dimana tingkat cahaya matahari tidak terlalu tinggi, pada kondisi lingkungan yang baik, binahong dapat tumbuh sampai 7 meter (Dadiono & Andayani, 2022).

2.4.5 Morfologi Tanaman

a. Daun

Daun binahong berbentuk tunggal dan memiliki tangkai pendek, tulangnya menyirip, bersusun berselang-seling, berbentuk jantung (*cordata*), berwarna hijau muda, memiliki panjang daun sekitar 5-10 cm dan mempunyai lebar sekitar 3-7 cm, helaian daun tipis lemas, ujungnya runcing, pangkal berbelah, tepi rata atau bergelombang serta permukaannya halus dan licin (Amanda & Yusnelti H, 2019).

b. Batang

Binahong mempunyai batang yang lunak, berbentuk silindris, saling membelit, berwarna merah, bagian dalam solid dengan permukaan halus, berwarna merah, kadang membentuk semacam umbi yang melekat di ketiak daun dengan tekstur kasar dan bentuk tidak beraturan (Suparjo *et al.*, 2017).

c. Akar

Binahong mempunyai akar berbentuk rimpang dan berdaging lunak (Suparjo *et al.*, 2017).

d. Bunga

Bunga binahong memiliki tangkai panjang yang muncul di ketiak daun. Bunganya merupakan bunga majemuk yang berbentuk tandan, dan setiap tandan memiliki lima helai bunga yang tidak berlekatan. Mahkota bunga binahong berwarna krem keputih-putihan, dengan panjang helai mahkota sekitar 0,5-1 cm. Selain itu, bunga binahong memiliki aroma yang harum (Suparjo *et al.*, 2017).

2.4.6 Ekologi dan Penyebarannya

Tanaman ini mudah tumbuh di dataran rendah maupun dataran tinggi (Suparjo *et al.*, 2017). Binahong banyak ditanam di dalam pot sebagai tanaman hias dan obat. Tanaman ini berasal dari dataran Cina dengan nama asalnya adalah Dheng shan chi atau yang lebih dikenal dengan sebutan Maderia Vine. Tanaman ini menyebar mulai dari dataran Cina sampai Asia Tenggara, khususnya di Indonesia.

2.4.7 Kandungan Metabolit Sekunder

Daun binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) memiliki kandungan senyawa aktif fenol, flavonoid, saponin, triterpenoid, steroid dan alkaloid

(Dwitiyanti & Rorenza, 2021). Daun binahong mengandung senyawa fenolik, flavonoid, terpenoid, β -sitosterol, alkaloid, dan saponin (Made Ngurah, 2022).

2.4.8 Khasiat Tanaman

Binahong memiliki berbagai macam khasiat diantaranya yaitu dapat melancarkan dan menormalkan peredaran serta tekanan darah, mempercepat penyembuhan luka, mempercepat pemulihan kesehatan setelah operasi dan melahirkan. Selain itu, binahong juga dapat menyembuhkan luka dalam, asam urat, radang usus, maag, ambeien, sariawan berat, diabetes, rematik, mencegah stroke, menambah dan mengembalikan daya tahan tubuh, serta melancarkan buang air besar dan air kecil (Suparjo *et al.*, 2017).

2.5 Streptozotosin

2.5.1 Definisi Streptozotosin

Streptozotosin merupakan nitrosurea yang bersifat spesifik pada sel beta pankreas. Streptozotosin memiliki keunggulan dibandingkan dengan penginduksi lain seperti aloksan. Dimana senyawa streptozotosin ini memiliki waktu paruh yang cukup lama dan tidak mudah teroksidasi. Hal ini membuat streptozotosin lebih stabil dalam larutan baik sebelum dan sesudah disuntikkan pada hewan (Macdonald & Mohammed, 2018). Selain itu, streptozotosin memiliki sitotoksitas yang selektif terhadap sel beta pankreas (Indrayani & Mustarichie, 2020).

2.5.2 Mekanisme Kerja Streptozotosin

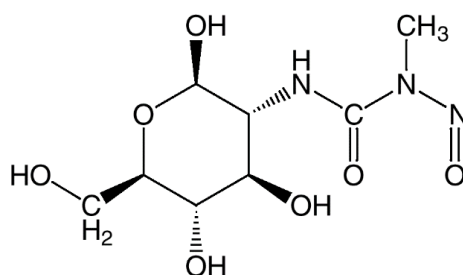
Mekanisme kerja streptozotosin yaitu dengan cara membentuk radikal bebas yang mampu meningkatkan oksigen reaktif. Oksigen reaktif memiliki peran penting terhadap kerusakan sel β pankreas. Kerusakan sel β pankreas yang diakibatkan oleh gangguan sekresi hormon insulin menyebabkan penurunan produksi insulin sehingga akan menyebabkan gangguan metabolisme lipid yaitu terjadinya peningkatan trigliserida dan kolesterol (Kintoko *et al.*, 2018). Streptozotosin memasuki sel beta pankreas melalui glucose transporter 2 (GLUT 2) dan menyebabkan alkilasi DNA. Alkilasi ini didahului oleh pembentukan adenosin

trifosfat yang dibatasi pada mitokondria karena radikal bebas yang terbentuk, enzim xanthine oxidase yang meningkat siklus Krebs yang terhambat (Munjiati, 2021).

Mekanisme Streptozotosin dalam meningkatkan kadar lipid dimulai dengan penurunan sekresi dan sensitivitas insulin (resistensi insulin). Resistensi insulin menyebabkan peningkatan lipolisis dari cadangan lemak yang tersimpan, sehingga mengakibatkan peningkatan asam lemak bebas di dalam darah (Hall, 2016). Peningkatan asam lemak ini menyebabkan pankreas tidak mampu memproduksi cukup insulin untuk mengatasi peningkatan kebutuhan insulin. Akibatnya terjadi kesulitan dalam pembuangan asam lemak, yang dapat menyebabkan dislipidemia (Tomkins & Owens, 2018).

2.5.3 Struktur Streptozotosin

Streptozotosin terdiri dari (2 Deoxy-2(methyl-3-nitrosoureido)-D-glucopyranose) dengan rumus kimia $C_8H_{15}N_3O_7$. Struktur streptozotosin dapat dilihat pada gambar 2.2.



Gambar 1.5 Struktur streptozotosin (Kamal *et al.*, 2017)