# BAB II

# TINJAUAN PUSTAKA

## A. Telaah Pustaka

### 1. Sindrom Metabolik

#### a. Pengertian dan Gambaran Umum Sindrom Metabolik

Sindrom metabolik merupakan kumpulan kelainan metabolik yang saling berhubungan, termasuk obesitas sentral, hipertensi, resistensi insulin, dan dislipidemia (Taskinen, Borén, & Packard, 2019). Kondisi ini meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular, diabetes melitus tipe 2, dan mortalitas secara signifikan (IDF, 2021). Patogenesis sindrom metabolik berkaitan dengan interaksi kompleks antara faktor genetik, gaya hidup, pola makan tinggi lemak dan gula, serta aktivitas fisik yang rendah (Ray *et al*., 2022).

Dislipidemia merupakan salah satu komponen utama sindrom metabolik, yang ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol total, LDL (*low-density lipoprotein*), trigliserida, dan penurunan HDL (*high-density lipoprotein*) (Taskinen *et al*., 2019). Peningkatan LDL dan kolesterol total berperan penting dalam proses aterogenesis, yaitu pembentukan plak pada dinding arteri, yang dapat menyebabkan penyempitan pembuluh darah, penyakit jantung koroner, dan stroke (American Heart Association, 2021).

Resistensi insulin merupakan mekanisme utama yang mendasari dislipidemia pada sindrom metabolik. Kondisi ini menyebabkan gangguan metabolisme lipid dan glukosa, serta peningkatan produksi partikel LDL kecil dan padat yang lebih aterogenik dibanding LDL biasa (American Diabetes Association, 2023). Studi menunjukkan bahwa pengendalian kadar LDL dan kolesterol total dapat menurunkan risiko kejadian kardiovaskular hingga 20–30% pada populasi dengan gangguan metabolik (Ray *et al*., 2022).

Pencegahan dan penanganan sindrom metabolik melibatkan pendekatan multimodal, termasuk perubahan gaya hidup, diet seimbang, aktivitas fisik, serta intervensi farmakologis atau agen hipolipidemik alami. Penggunaan tanaman herbal sebagai agen hipolipidemik alami menjadi salah satu strategi yang menarik karena aman, efektif, dan memiliki potensi efek samping minimal dibanding obat sintetik seperti statin (Oktavelia & Kusuma, 2022).

## 2. Diabetes Melitus

### a. Pengertian dan Gambaran Umum Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) merupakan kondisi kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah akibat ketidakmampuan tubuh untuk memproduksi insulin dalam jumlah yang cukup atau karena ketidakmampuan sel-sel tubuh dalam menggunakan insulin secara efektif. Insulin adalah hormon yang

diproduksi oleh pankreas dan berperan penting dalam metabolisme glukosa, protein, dan lemak. Gangguan produksi atau kerja insulin menyebabkan hiperglikemia yang menjadi indikator utama diabetes melitus (International Diabetes Federation, 2020). Penentuan status glikemik seseorang dilakukan melalui beberapa parameter pemeriksaan kadar glukosa darah. Klasifikasi disajikan dalam tabel 2.

Tabel 2. Kadar glukosa darah

| Jenis Pemeriksaan | Normal | Prediabetes | Diabetes Melitus |
|---|---|---|---|
| HbA1c | < 5,7 mg/dL | 5,7 – 6,4 mg/dL | >65 mg/dL |
| Glukosa darah puasa | < 100 mg/dL | 100 – 125 mg/dL | ≥ 126 mg/dL |
| Glukosa darah 2 jam pp | < 140 mg/dL | 140 – 179 mg/dL | ≥ 180 mg/dL |
| Glukosa darah sewaktu | < 200 mg/dL | - | ≥ 200 mg/dL |

Sumber : Kementrian Kesehatan RI, 2024

Prevalensi diabetes melitus semakin meningkat secara global dan menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat yang serius. Menurut International Diabetes Federation (IDF), pada tahun 2021 terdapat sekitar 537 juta orang dewasa di dunia yang hidup dengan diabetes dan pada tahun 2024 terdapat sekitar 20,4 juta orang dewasa di Indonesia yang hidup dengan diabetes, dengan prevalensi mencapai 11,3% dari populasi dewasa. Angka ini menjadikan Indonesia sebagai salah satu negara dengan jumlah penderita DM tertinggi di dunia. Jumlah ini diperkirakan akan terus meningkat hingga mencapai 643 juta pada tahun 2030

(IDF, 2021). Di Indonesia, data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) menunjukkan peningkatan prevalensi DM dari 6,9% pada tahun 2013 menjadi 10,9% pada tahun 2018 (Kemenkes RI, 2018). Kondisi ini mengindikasikan perlunya upaya pencegahan dan pengendalian diabetes secara efektif untuk mengurangi risiko komplikasi dan beban sosial ekonomi yang ditimbulkan (Hossain *et al*., 2024).

Selain tingginya prevalensi, Diabetes Melitus juga merupakan penyebab utama berbagai komplikasi kronis yang berdampak signifikan pada kualitas hidup penderita. Komplikasi tersebut meliputi kerusakan makrovaskular seperti penyakit jantung koroner, stroke, dan penyakit pembuluh darah perifer, serta komplikasi mikrovaskular seperti nefropati, retinopati, dan neuropati. Menurut World Health Organization (WHO, 2023), komplikasi kardiovaskular menjadi penyebab kematian utama pada penderita DM, dengan risiko kematian 2-4 kali lebih tinggi dibandingkan populasi umum. Oleh karena itu, pengelolaan DM tidak hanya fokus pada pengendalian kadar gula darah, tetapi juga pada pencegahan dan pengelolaan faktor risiko lain seperti dislipidemia, hipertensi, dan obesitas untuk meminimalkan risiko komplikasi dan meningkatkan harapan hidup pasien.

**b. Klasifikasi Diabetes Melitus**

Menurut International Diabetes Federation (IDF) tahun 2021, diabetes melitus merupakan kelompok penyakit metabolik kronis yang diklasifikasikan ke dalam beberapa tipe utama berdasarkan penyebab dan mekanisme terjadinya. Diabetes Melitus Tipe 1 merupakan kondisi yang ditandai dengan kegagalan pankreas memproduksi insulin secara memadai akibat reaksi autoimun. Pada diabetes tipe 1, sistem kekebalan tubuh secara keliru menyerang dan merusak sel beta pankreas yang berfungsi menghasilkan insulin, sehingga terjadi defisiensi insulin yang parah. Akibatnya, penderita diabetes tipe 1 sangat bergantung pada terapi insulin seumur hidup untuk mengontrol kadar gula darah dan mencegah komplikasi. Kondisi ini biasanya muncul pada usia muda dan memiliki onset yang relatif cepat, sehingga pengelolaan intensif dan pemantauan kadar glukosa darah sangat diperlukan.

Diabetes Melitus Tipe 2 merupakan tipe diabetes yang paling umum ditemukan dan memiliki mekanisme yang berbeda dibandingkan tipe 1. Diabetes tipe 2 terjadi akibat kombinasi resistensi insulin di jaringan tubuh dan produksi insulin yang tidak mencukupi dari pankreas. Faktor-faktor risiko utama diabetes tipe 2 sangat berkaitan dengan gaya hidup, seperti obesitas, kurangnya aktivitas fisik, pola makan tidak sehat, serta

predisposisi genetik. Pada awalnya, pankreas masih mampu memproduksi insulin, tetapi jumlahnya tidak cukup untuk mengatasi resistensi insulin yang semakin memburuk, sehingga kadar glukosa darah meningkat. Diabetes tipe 2 biasanya berkembang secara perlahan dan seringkali tidak menunjukkan gejala yang jelas pada tahap awal, sehingga banyak penderita baru terdiagnosis setelah muncul komplikasi.

Selain dua tipe utama tersebut, terdapat juga Diabetes Gestasional, yaitu diabetes yang terjadi selama kehamilan dan biasanya hilang setelah persalinan. Kondisi ini muncul akibat hormon yang dihasilkan plasenta selama kehamilan menyebabkan resistensi insulin sementara, sehingga kadar glukosa darah meningkat. Meskipun diabetes gestasional bersifat sementara, wanita yang mengalaminya memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengembangkan diabetes tipe 2 di masa mendatang. Oleh karena itu, pemantauan kadar gula darah yang ketat selama dan setelah kehamilan sangat dianjurkan untuk mencegah timbulnya diabetes permanen dan komplikasi terkait.

Selain diabetes tipe 1, tipe 2, dan gestasional, terdapat juga kategori diabetes tipe lainnya yang meliputi diabetes akibat kelainan genetik, penyakit pankreas seperti pankreatitis kronis, serta diabetes yang dipicu oleh konsumsi obat-obatan tertentu yang memengaruhi metabolisme insulin. Misalnya, penggunaan

kortikosteroid dalam jangka panjang atau obat antipsikotik tertentu dapat meningkatkan risiko hiperglikemia dan diabetes. Kelompok diabetes tipe lainnya ini relatif lebih jarang dan memerlukan penanganan khusus sesuai dengan penyebab yang mendasarinya.

Klasifikasi diabetes yang jelas ini sangat penting untuk memahami variasi penyebab, karakteristik klinis, dan kebutuhan pengobatan masing-masing tipe. Penentuan tipe diabetes membantu tenaga kesehatan dalam merancang strategi pengelolaan yang tepat, baik dari sisi farmakologi, modifikasi gaya hidup, maupun pemantauan komplikasi jangka panjang. Dengan pengelolaan yang tepat sesuai tipe diabetes, diharapkan dapat menekan angka morbiditas dan mortalitas akibat penyakit ini serta meningkatkan kualitas hidup penderita secara signifikan.

**c. Gejala atau Manifestasi Klinis Diabetes Melitus**

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia akibat gangguan sekresi insulin, resistensi terhadap kerja insulin, atau keduanya. Kondisi ini dapat menimbulkan berbagai manifestasi klinis yang bervariasi tergantung pada jenis diabetes, tingkat keparahan, dan status metabolik individu. Gejala yang timbul pada DM dibagi menjadi gejala utama dan gejala tambahan, dan penting untuk dikenali sejak dini guna mencegah komplikasi jangka panjang.

Menurut International Diabetes Federation (IDF, 2021), World Health Organization (WHO, 2023), dan American Diabetes Association (ADA, 2022), identifikasi gejala secara tepat menjadi kunci dalam deteksi dan penatalaksanaan dini DM.

Gejala utama DM terdiri dari poliuria, polidipsia, dan polifagia. Poliuria, atau sering buang air kecil, disebabkan oleh upaya tubuh untuk mengeluarkan kelebihan glukosa melalui urine, yang menyebabkan peningkatan osmolaritas urin dan menarik cairan dari tubuh. Akibat kehilangan cairan yang berlebihan, penderita mengalami polidipsia (rasa haus berlebih), yang merupakan kompensasi tubuh terhadap dehidrasi. Polifagia (rasa lapar berlebih) terjadi karena sel-sel tubuh kekurangan energi akibat ketidakmampuan memanfaatkan glukosa secara efektif, sehingga otak mengirimkan sinyal untuk meningkatkan asupan makanan meskipun kadar glukosa dalam darah tinggi (ADA, 2022)

Selain gejala utama tersebut, terdapat pula gejala tambahan yang sering muncul, seperti penurunan berat badan yang tidak disengaja, kelelahan berlebih, penglihatan kabur, serta luka yang sulit sembuh. Penurunan berat badan umumnya ditemukan pada pasien dengan diabetes tipe 1 dan terjadi karena tubuh memecah lemak dan protein sebagai sumber energi alternatif akibat kekurangan insulin. Kelelahan kronis merupakan gejala umum

yang dapat mengganggu aktivitas harian, disebabkan oleh ketidakefisienan penggunaan energi oleh sel-sel tubuh (Mayo Clinic, 2023).

Gangguan penglihatan seperti penglihatan kabur juga sering dialami oleh penderita DM dan disebabkan oleh perubahan refraktif pada lensa mata akibat hiperglikemia. Jika tidak diobati, gangguan ini dapat berkembang menjadi komplikasi serius seperti retinopati diabetik, yang merupakan penyebab utama kebutaan pada usia produktif. Retinopati diabetik (RD) dilaporkan sebagai penyebab utama kebutaan pada populasi usia kerja di seluruh dunia. Selain itu, diperkirakan lebih dari 75% pasien diabetes menimbulkan beberapa bentuk RD, terutama jika mereka menderita DM selama lebih dari 20 tahun. Luka yang sulit sembuh, terutama pada ekstremitas bawah, terjadi karena gangguan sirkulasi darah dan kerusakan saraf perifer (neuropati diabetik). Kondisi ini meningkatkan risiko infeksi dan amputasi, khususnya pada pasien dengan kontrol glukosa darah yang buruk.

Infeksi berulang, seperti infeksi saluran kemih, infeksi kulit, dan kandidiasis genital, juga sering terjadi pada penderita DM. Hal ini disebabkan oleh meningkatnya kadar glukosa darah yang menciptakan lingkungan ideal bagi pertumbuhan mikroorganisme serta melemahnya sistem imun. Studi oleh Casqueiro *et al*. (2012) menjelaskan bahwa hiperglikemia dapat menghambat fungsi

fagosit, mengurangi kemotaksis, dan melemahkan respon imun adaptif, sehingga meningkatkan kerentanan terhadap infeksi.

Pada diabetes gestasional, gejala dapat bersifat ringan atau tidak terdeteksi tanpa pemeriksaan laboratorium. Namun, gejala klasik seperti poliuria dan polidipsia tetap dapat muncul pada sebagian pasien. Diagnosis biasanya ditegakkan melalui tes toleransi glukosa oral (OGTT) selama kehamilan trimester kedua. Diabetes gestasional perlu mendapatkan perhatian karena meningkatkan risiko komplikasi obstetrik, makrosomia janin, dan berkembangnya diabetes tipe 2 pada ibu di masa mendatang (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2022).

Diabetes tipe lainnya, seperti diabetes akibat gangguan genetik, penyakit pankreas, atau akibat obat-obatan (misalnya glukokortikoid), dapat memiliki gejala yang bervariasi tergantung penyebabnya. Meskipun gejala klasik masih bisa muncul, sering kali gejala tersebut tersamar oleh kondisi medis yang mendasari, sehingga diperlukan evaluasi menyeluruh dan pengawasan kadar glukosa darah secara berkala (WHO, 2023).

**3. Hubungan Diabetes Melitus dengan Peningkatan LDL dan Kolesterol Total**

Diabetes melitus (DM), khususnya tipe 2, sering dikaitkan dengan kelainan metabolisme lemak yang dikenal sebagai dislipidemia diabetik. Salah satu mekanisme utama yang

menyebabkan terjadinya dislipidemia adalah resistensi insulin yang terjadi pada jaringan perifer, termasuk jaringan adiposa. Ketika sel lemak menjadi resisten terhadap efek antilipolitik insulin, maka terjadi peningkatan aktivitas lipolisis yang menyebabkan pelepasan asam lemak bebas (*Free Fatty Acid*/FFA) ke dalam sirkulasi darah. Peningkatan kadar FFA ini tidak hanya merangsang glukoneogenesis di hati tetapi juga memperburuk resistensi insulin di jaringan otot dan hepatik. Selain itu, FFA turut mengganggu sekresi insulin dan menyebabkan lipotoxicity, yakni kondisi toksik akibat kelebihan lipid dalam sel yang merusak fungsi sel beta pankreas serta memperburuk metabolisme glukosa dan lipid secara keseluruhan (Endokrinologi Indonesia, 2021).

Proses ini berdampak langsung terhadap profil lipid darah penderita diabetes. Ketika asupan glukosa oleh sel menurun akibat kekurangan insulin atau resistensi insulin, tubuh mulai menggunakan lemak sebagai sumber energi alternatif. Jika berlangsung terus-menerus, kondisi ini akan mengakibatkan ketidakseimbangan lipid dalam darah. Penderita DM umumnya menunjukkan pola dislipidemia khas, yaitu peningkatan kadar trigliserida, peningkatan kolesterol LDL (*Low-Density Lipoprotein*), dan penurunan kolesterol HDL (*High-Density Lipoprotein*). Peningkatan LDL dan kolesterol total yang tidak terkontrol dapat memicu perkembangan aterosklerosis, suatu kondisi yang ditandai dengan penumpukan plak lemak pada dinding pembuluh

darah arteri yang dapat menyebabkan penyakit jantung koroner dan stroke (Hidayat *et al*., 2021).

Penelitian oleh Hamzah *et al*. (2021) menunjukkan bahwa hiperglikemia kronik menyebabkan penebalan membran basal pada pembuluh darah kecil, yang mengganggu transportasi oksigen dan nutrisi ke jaringan, dan menjadi dasar terjadinya komplikasi mikrovaskular seperti nefropati, retinopati, dan neuropati diabetik. Pada sistem makrovaskular, hiperglikemia meningkatkan permeabilitas endotel pembuluh darah besar, memfasilitasi penetrasi molekul lemak, termasuk LDL, ke dalam dinding arteri. Kerusakan ini kemudian memicu reaksi inflamasi dan aktivasi trombosit, yang mempercepat terbentuknya plak aterosklerotik (Suryani *et al*., 2022). Hiperglikemia juga mendorong stres oksidatif melalui produksi radikal bebas, yang pada akhirnya mempercepat disfungsi endotel sebagai langkah awal aterosklerosis (Prawitasari, 2019).

Data epidemiologis menunjukkan hubungan erat antara pengendalian lipid dan penurunan kejadian komplikasi kardiovaskular pada penderita DM. Studi prospektif dari UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) dan ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) mengindikasikan bahwa penurunan kadar LDL melalui intervensi farmakologis, seperti penggunaan statin, dapat secara signifikan menurunkan risiko kejadian penyakit jantung dan stroke pada penderita diabetes. Oleh karena itu, selain kontrol

glikemik, pengelolaan profil lipid menjadi fokus utama dalam tata laksana diabetes modern, terutama dalam upaya pencegahan komplikasi makrovaskular yang menjadi penyebab utama kematian pada penderita DM (American Diabetes Association, 2023; WHO, 2023).

Lebih lanjut, keterkaitan antara kontrol kadar lipid, terutama LDL-kolesterol, dengan penurunan risiko komplikasi kardiovaskular pada pasien diabetes telah dibuktikan dalam berbagai studi prospektif. Salah satunya adalah penelitian oleh *Cholesterol Treatment Trialists'* (CTT) *Collaboration* yang menunjukkan bahwa penurunan kadar LDL sebesar 1 mmol/L dapat menurunkan risiko kejadian kardiovaskular mayor hingga 22% pada individu dengan diabetes melitus (CTT, 2015). Efektivitas penurunan LDL ini juga meningkat seiring dengan lamanya durasi terapi dan konsistensi pasien dalam menjalani pengobatan. sehingga, pemantauan profil lipid secara berkala dan intervensi dini terhadap kelainan lipid sangat direkomendasikan dalam pedoman klinis seperti American Diabetes Association (ADA, 2023) dan European Society of Cardiology (ESC, 2023).

**4. Hiperkolesterol**

**a. Pengertian dan Gambaran Umum Hiperkolesterol**

Kolesterol merupakan senyawa lipid golongan sterol yang secara alami terdapat dalam tubuh dan memiliki peran penting dalam berbagai fungsi fisiologis. Kolesterol total merupakan

jumlah keseluruhan kolesterol yang terdapat dalam berbagai fraksi lipoprotein, terutama LDL, HDL, dan VLDL. Kolesterol berfungsi sebagai komponen struktural membran sel, prekursor sintesis hormon steroid, vitamin D, serta asam empedu yang berperan dalam pencernaan dan absorpsi lemak (Nelson & Cox, 2017).

Kolesterol dalam tubuh berasal dari dua sumber utama, yaitu kolesterol endogen yang disintesis terutama di hati, dan kolesterol eksogen yang diperoleh dari makanan seperti produk hewani. Sintesis kolesterol endogen diatur oleh enzim 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A reduktase (HMG-CoA reduktase), yang merupakan titik kendali utama dalam jalur biosintesis kolesterol (Feingold, 2022).

Hiperkolesterol adalah kondisi meningkatnya kadar kolesterol total dan/atau LDL dalam darah melebihi nilai normal fisiologis. Kondisi ini dapat disebabkan oleh faktor genetik, pola makan tinggi lemak jenuh dan kolesterol, obesitas, serta kurangnya aktivitas fisik (Libby, 2021).

Hiperkolesterol menyebabkan penumpukan kolesterol pada dinding pembuluh darah yang memicu disfungsi endotel dan peradangan kronis. Proses ini berperan penting dalam patogenesis aterosklerosis dan menjadi faktor risiko utama penyakit kardiovaskular (Grundy *et al*., 2018).

**b. Dislipidemia Hubungannya dengan Hiperkolesterol**

Hiperkolesterol tidak hanya berdiri sebagai gangguan metabolisme lipid yang terisolasi, tetapi sering kali muncul sebagai bagian dari kelainan metabolik yang lebih kompleks, seperti diabetes melitus dan sindrom metabolik. Pada kondisi ini, gangguan regulasi glukosa dan resistensi insulin berperan penting dalam memengaruhi metabolisme lipid, sehingga memicu terjadinya dislipidemia. Dislipidemia yang terjadi pada diabetes melitus memiliki karakteristik khas dan bersifat sangat aterogenik, sehingga berkontribusi besar terhadap peningkatan risiko penyakit kardiovaskular. Oleh karena itu, pemahaman mengenai dislipidemia pada diabetes melitus menjadi penting dalam menjelaskan peran hiperkolesterol sebagai faktor risiko utama komplikasi kardiovaskular. Kondisi ini juga sering ditemukan pada sindrom metabolik, yang ditandai oleh kombinasi resistensi insulin, obesitas sentral, dan dislipidemia aterogenik.

Dislipidemia merupakan salah satu komplikasi metabolik yang paling umum dan signifikan pada penderita diabetes melitus (DM), terutama pada diabetes tipe 2. Dislipidemia diabetik ditandai oleh kombinasi kelainan profil lipid, yaitu peningkatan kadar trigliserida (TG), peningkatan kolesterol total dan LDL (*low-density lipoprotein*), serta penurunan kadar HDL (*high-density lipoprotein*). Pola dislipidemia ini berperan besar dalam meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular aterosklerotik,

termasuk penyakit jantung koroner dan stroke, yang merupakan penyebab utama kematian pada pasien diabetes (ADA, 2022; IDF, 2021).

Secara patofisiologis, hiperglikemia kronis pada diabetes menyebabkan gangguan metabolisme lemak melalui berbagai mekanisme. Resistensi insulin yang umum terjadi pada diabetes tipe 2 mengurangi aktivitas lipoprotein lipase, enzim yang penting dalam metabolisme trigliserida, sehingga menyebabkan peningkatan kadar trigliserida plasma. Selain itu, peningkatan lipogenesis hati dan peningkatan produksi VLDL (*very-low-density lipoprotein*) juga berkontribusi terhadap hipertrigliseridemia. LDL yang meningkat pada diabetes sering bersifat lebih kecil dan padat (*small dense LDL*), yang bersifat lebih aterogenik karena mudah mengalami oksidasi dan masuk ke dalam dinding pembuluh darah, memicu proses aterosklerosis (Goldberg, 2021).

Penurunan kadar HDL, yang memiliki fungsi anti-aterogenik melalui pengangkutan kolesterol kembali ke hati (*reverse cholesterol transport*), memperparah situasi karena tubuh kehilangan perlindungan terhadap akumulasi plak kolesterol di pembuluh darah. Oleh karena itu, kombinasi dari hipertrigliseridemia, peningkatan LDL aterogenik, dan rendahnya HDL disebut sebagai "aterogenik lipid triad", dan sangat umum ditemukan pada pasien diabetes melitus tipe 2 (Grundy *et al*.,

2019). Kondisi ini secara signifikan meningkatkan risiko terjadinya penyakit jantung iskemik, infark miokard, dan stroke iskemik, menjadikan pengelolaan dislipidemia sebagai bagian integral dalam perawatan diabetes.

Berbagai penelitian epidemiologis menunjukkan korelasi yang kuat antara pengendalian kadar lipid, khususnya LDL, dengan penurunan risiko komplikasi kardiovaskular pada penderita diabetes. Salah satu studi penting adalah UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) yang menunjukkan bahwa kontrol faktor risiko, termasuk lipid, dapat mengurangi kejadian kardiovaskular hingga 25% pada pasien DM tipe 2. Selain itu, studi CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) menunjukkan bahwa penggunaan atorvastatin 10 mg per hari pada pasien diabetes tanpa riwayat penyakit jantung koroner sebelumnya dapat menurunkan risiko kejadian kardiovaskular sebesar 37%, terutama melalui penurunan kadar LDL (Colhoun *et al*., 2004).

Data dari National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) juga mencatat bahwa sekitar 70% penderita diabetes di Amerika Serikat memiliki dislipidemia, dengan proporsi signifikan tidak mencapai target LDL <100 mg/dL. Oleh karena itu, American Diabetes Association (ADA) merekomendasikan target LDL <100 mg/dL pada semua pasien diabetes dan bahkan <70 mg/dL pada pasien diabetes dengan

penyakit kardiovaskular aterosklerotik yang telah terbukti. Terapi farmakologis seperti statin menjadi pilihan utama, selain intervensi gaya hidup yang meliputi pengaturan diet rendah lemak jenuh, peningkatan aktivitas fisik, dan penurunan berat badan (ADA, 2022).

**5. LDL (*Low-Density Lipoprotein*) dan Kolesterol Darah**

**a. Definisi LDL (*Low-Density Lipoprotein*)**

*Low-Density Lipoprotein* (LDL) merupakan salah satu jenis lipoprotein utama yang berperan dalam transportasi kolesterol dari hati ke berbagai jaringan tubuh. LDL sering disebut sebagai "kolesterol jahat" karena peranannya dalam proses aterogenesis, yaitu pembentukan plak aterosklerotik di dinding pembuluh darah. LDL membawa kolesterol ke sel-sel tubuh untuk digunakan dalam sintesis membran sel, hormon steroid, dan proses metabolisme lainnya. Namun, apabila kadar LDL dalam darah meningkat secara berlebihan, kolesterol yang dibawa oleh LDL dapat menumpuk di dinding arteri, menyebabkan pengerasan dan penyempitan pembuluh darah yang berkontribusi pada penyakit kardiovaskular (Woolf & Manalili, 2020).

Kondisi peningkatan kadar LDL ini merupakan bagian dari dislipidemia, yaitu gangguan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol total, LDL, trigliserida, atau penurunan kadar *High-Density Lipoprotein* (HDL) dalam darah.

Dislipidemia berperan besar dalam perkembangan penyakit jantung dan pembuluh darah, terutama pada individu dengan faktor risiko seperti diabetes mellitus, hipertensi, dan obesitas. Oleh karena itu, pengendalian kadar LDL menjadi salah satu langkah penting dalam mencegah komplikasi kardiovaskular, khususnya pada penderita diabetes. Sebagai acuan dalam penilaian risiko dislipidemia, kadar LDL diklasifikasikan berdasarkan batasan klinis yang dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Klasifikasi kadar LDL

| Kadar LDL (mg/dL) | Kategori |
|---|---|
| < 100 | Optimal |
| 100 – 129 | Di atas normal |
| 130 – 159 | Batas tinggi (borderline) |
| 160 – 189 | Tinggi |
| ≥ 190 | Sangat tinggi |

Sumber : p2ptm.kemkes.go.id

Peningkatan kadar LDL dalam darah terutama dipengaruhi oleh faktor genetik, pola makan tinggi lemak jenuh dan kolesterol, kurang aktivitas fisik, obesitas, serta kondisi medis seperti diabetes mellitus. Pada penderita diabetes, resistensi insulin dan hiperglikemia menyebabkan perubahan metabolik yang mengakibatkan peningkatan produksi *Very Low-Density Lipoprotein* (VLDL) di hati dan pengurangan aktivitas enzim lipoprotein lipase, yang secara tidak langsung meningkatkan kadar LDL. LDL yang berlebih ini mudah mengalami oksidasi menjadi oxidized LDL, bentuk LDL yang sangat aterogenik dan memicu peradangan endotel pembuluh darah (Brown & Goldstein, 2019).

Proses oksidasi LDL memainkan peran sentral dalam patogenesis aterosklerosis. Oxidized LDL dapat diambil oleh makrofag melalui reseptor scavenger, membentuk foam cells yang merupakan komponen utama plak aterosklerotik. Akumulasi foam cells menyebabkan pembengkakan dinding pembuluh darah dan pembentukan plak yang dapat menyebabkan penyumbatan arteri, meningkatkan risiko penyakit jantung koroner, stroke, dan penyakit vaskular perifer. Selain itu, oxidized LDL juga memicu respon imun dan inflamasi kronis yang memperburuk kerusakan vaskular (Libby *et al*., 2018).

Penelitian epidemiologis secara konsisten menunjukkan bahwa penurunan kadar LDL berkorelasi erat dengan penurunan risiko kejadian kardiovaskular, termasuk pada penderita diabetes mellitus. Studi klinis besar, seperti studi *Heart Protection Study* dan IMPROVE-IT, menunjukkan bahwa terapi penurun LDL dengan statin secara signifikan mengurangi insiden infark miokard, stroke, dan kematian kardiovaskular pada pasien dengan kadar LDL tinggi, termasuk pasien diabetes. Oleh karena itu, pengendalian LDL menjadi target utama dalam pencegahan dan pengelolaan komplikasi kardiovaskular pada pasien diabetes (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, 2015).

Pemahaman mengenai LDL tidak dapat terlepas dari konteks kolesterol secara keseluruhan, karena LDL merupakan

salah satu bentuk lipoprotein yang membawa kolesterol dalam darah. Kolesterol sendiri adalah molekul lipid esensial yang memiliki peran penting dalam struktur membran sel dan sintesis hormon, namun ketika kadar kolesterol dalam darah, terutama yang dibawa oleh LDL, meningkat secara berlebihan, hal ini dapat menimbulkan risiko gangguan kesehatan serius.

**b. Definisi Kolesterol Darah**

Kolesterol merupakan senyawa lipid berbentuk sterol yang secara alami diproduksi oleh tubuh dan juga berasal dari makanan. Senyawa ini tidak dapat larut dalam air dan tidak mengalami proses hidrolisis seperti lemak biasa. Sebagai molekul penting secara fisiologis, kolesterol memiliki banyak fungsi vital, di antaranya sebagai komponen struktural utama membran sel yang berperan menjaga kestabilan, fluiditas, dan integritas sel. Kolesterol juga berperan sebagai prekursor biosintetik bagi sejumlah senyawa esensial seperti hormon steroid (misalnya estrogen, testosteron, dan kortisol), vitamin D, dan asam empedu yang penting untuk proses pencernaan dan penyerapan lemak dalam usus (Gropper & Smith, 2020; Putri *et al*., 2021).

Tubuh manusia memproduksi sekitar 70–80% kolesterol secara endogen, terutama di hati, melalui jalur metabolik mevalonat yang dikatalisis oleh enzim HMG-CoA reduktase, sedangkan sisanya berasal dari sumber eksogen melalui makanan

yang mengandung lemak hewani seperti daging merah, kuning telur, dan produk susu (Zhang *et al*., 2024).

Namun, meskipun kolesterol memiliki peran penting dalam tubuh, kadar kolesterol yang tidak seimbang dapat menimbulkan masalah kesehatan. Salah satu kondisi yang berkaitan dengan gangguan metabolisme kolesterol adalah dislipidemia, yaitu kelainan profil lipid yang ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol total, LDL, trigliserida, atau penurunan kadar HDL dalam darah. Dislipidemia merupakan faktor risiko utama dalam perkembangan penyakit kardiovaskular seperti aterosklerosis, penyakit jantung koroner, dan stroke. Kondisi ini dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk pola makan tinggi lemak jenuh, obesitas, kurang aktivitas fisik, faktor genetik, serta penyakit metabolik seperti diabetes mellitus. Berdasarkan pedoman klinis, kadar kolesterol dalam darah diklasifikasikan dalam beberapa kategori berikut :

Tabel 4. Klasifikasi Kolestrol total

| **Kadar Kolesterol Total (mg/dL)** | **Kategori** |
|---|---|
| < 200 | Normal |
| 200 – 239 | Batas resiko tinggi |
| >240 | Resiko tinggi |

Sumber : *World Health Organization*

Regulasi kolesterol dalam tubuh sangat dipengaruhi oleh keseimbangan antara sintesis internal, asupan makanan, dan proses eliminasi melalui empedu. Oleh karena itu, kadar kolesterol total yang optimal perlu dijaga, baik melalui pola makan seimbang,

aktivitas fisik teratur, maupun dengan pengobatan farmakologis pada kondisi tertentu. Pedoman internasional dari American Heart Association (2021) menyarankan agar kadar kolesterol total tetap berada di bawah 200 mg/dL untuk mengurangi risiko penyakit kardiovaskular. Upaya promotif dan preventif menjadi sangat penting dalam mengendalikan kadar kolesterol, khususnya di era peningkatan kasus penyakit tidak menular yang berkaitan dengan gaya hidup modern.

Kolesterol tidak hanya berperan sebagai komponen struktural, tetapi juga sebagai molekul penting dalam proses komunikasi antar sel. Kolesterol memengaruhi fungsi membran plasma dengan memodulasi kekakuan dan permeabilitas membran, sehingga memengaruhi aktivitas berbagai protein membran dan reseptor yang berperan dalam pengaturan metabolisme dan sinyal seluler (Fantini & Barrantes, 2013). Kondisi kekurangan atau kelebihan kolesterol dapat mengganggu homeostasis seluler dan berkontribusi pada berbagai penyakit metabolik dan degeneratif.

**c. Metabolisme LDL**

Metabolisme *low-density lipoprotein* (LDL) merupakan proses penting dalam pengangkutan kolesterol dari hati ke jaringan perifer. LDL membawa kolesterol yang diperlukan untuk pembentukan membran sel dan hormon steroid. Pada penderita diabetes melitus, terutama tipe 2, metabolisme LDL sering

mengalami gangguan yang menyebabkan peningkatan kadar LDL dalam darah. Resistensi insulin yang terjadi pada diabetes tipe 2 dapat menghambat pembersihan LDL oleh reseptor LDL di hati sekaligus meningkatkan produksi LDL, sehingga mengakumulasi LDL dalam plasma (Duvillard *et al*., 2003) Akumulasi LDL ini berperan dalam pembentukan plak aterosklerotik yang menyumbat pembuluh darah, meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular seperti penyakit jantung koroner dan stroke.

Selain peningkatan kadar LDL, diabetes juga mengubah karakteristik partikel LDL menjadi lebih kecil dan padat. Partikel LDL kecil dan padat ini memiliki potensi aterogenik yang lebih tinggi dibandingkan dengan LDL besar karena mudah menembus dinding pembuluh darah dan rentan terhadap oksidasi. Proses oksidasi LDL memicu inflamasi dan kerusakan endotel yang mempercepat progresi aterosklerosis (Kedokteran & Kesehatan, 2014).

Pengelolaan kadar LDL pada penderita diabetes menjadi prioritas utama untuk menurunkan risiko komplikasi kardiovaskular. Terapi dengan statin dan pengobatan lainnya dapat menurunkan LDL secara signifikan, meskipun masih banyak pasien yang belum mencapai target kadar LDL yang disarankan (Kim *et al*., 2022). Oleh karena itu, monitoring dan pendekatan

pengobatan individual sangat diperlukan untuk mengoptimalkan pengendalian LDL pada pasien diabetes.

d. **Metabolisme Kolesterol**

Kolesterol merupakan lipid esensial yang memiliki fungsi penting dalam tubuh manusia, termasuk sebagai komponen struktural membran sel, prekursor hormon steroid, dan pembentukan asam empedu yang diperlukan untuk pencernaan lemak (Maulana *et al*., 2021). Proses metabolisme kolesterol dalam tubuh melibatkan berbagai jalur kompleks yang mencakup sintesis, transportasi, dan ekskresi.

Sintesis kolesterol terutama terjadi di hati melalui jalur mevalonat, dengan 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A reduktase (HMG-CoA reduktase) sebagai enzim kunci yang mengontrol laju biosintesis kolesterol (Nugroho *et al*., 2020). Proses ini dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk asupan makanan, regulasi hormonal, serta kebutuhan metabolik tubuh. Sebagian kolesterol yang disintesis akan digunakan untuk produksi hormon steroid, seperti kortisol, aldosteron, dan hormon seks, sementara sisanya disimpan dalam sel atau dikemas dalam lipoprotein untuk diedarkan dalam darah (Jim *et al*., 2013)

Kolesterol yang beredar dalam plasma terikat pada lipoprotein, yang diklasifikasikan menjadi *low-density lipoprotein* (LDL), *high-density lipoprotein* (HDL), *very low-density*

*lipoprotein* (VLDL), dan *chylomicron*. LDL bertanggung jawab dalam distribusi kolesterol ke jaringan perifer, tetapi dalam jumlah berlebihan dapat menyebabkan pembentukan plak aterosklerotik di dinding pembuluh darah (Rahmawati *et al*., 2021). Sebaliknya, HDL memiliki peran protektif dengan membantu mengangkut kolesterol dari jaringan kembali ke hati untuk dieliminasi melalui mekanisme *reverse cholesterol transport* (Yuniarti *et al*., 2021).

Ekskresi kolesterol dari tubuh terjadi terutama dalam bentuk asam empedu yang disintesis di hati dan disekresikan ke dalam usus. Sebagian besar asam empedu akan diserap kembali di usus halus melalui sirkulasi enterohepatik, sementara sebagian kecil dieliminasi melalui feses (Saputra *et al*., 2023). Disfungsi dalam metabolisme kolesterol dapat menyebabkan hiperkolesterolemia, yang berkontribusi terhadap perkembangan penyakit kardiovaskular, termasuk aterosklerosis dan penyakit jantung koroner (Suryani *et al*., 2022).

**6. Daun Kacapiring**

**a. Definisi Daun Kacapiring**

Daun kacapiring berasal dari tanaman *Gardenia jasminoides* J. Ellis, sejenis semak dari famili Rubiaceae yang banyak tumbuh di kawasan Asia, termasuk Indonesia, Tiongkok, dan Jepang. Tanaman ini dikenal dalam pengobatan tradisional sebagai bahan herbal yang digunakan untuk mengatasi berbagai gangguan

kesehatan seperti demam, penyakit hati, inflamasi, dan gangguan metabolisme (Yoshinaga *et al*., 2019).

Tanaman ini memiliki karakteristik daun berwarna hijau mengilap dan bunga berwarna putih yang harum. Dalam pengobatan herbal, bagian daun dan buah kacapiring yang telah dikeringkan sering dimanfaatkan sebagai ramuan tradisional karena kandungan senyawa aktifnya yang tinggi. Karakteristik morfologi daun kacapiring dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Daun Kacapiring
Sumber : *Wikimedia Commons*

Daun kacapiring (*Gardenia jasminoides* J. Ellis) merupakan tanaman yang memiliki sejarah panjang dalam pengobatan tradisional Asia, terutama dalam konteks pengobatan Tiongkok dan Indonesia. Keunikan tanaman ini tidak hanya terletak pada bentuk fisiknya, tetapi juga pada kandungan senyawa bioaktif yang memberikan efek farmakologis yang beragam. Daun dan buah kacapiring sering digunakan dalam bentuk teh atau ekstrak yang dipercaya mampu memberikan efek penyembuhan alami serta

meningkatkan daya tahan tubuh terhadap penyakit (Xiao *et al*., 2017).

**b. Klasifikasi Tanaman Kacapiring**

Klasifikasi botani dari tanaman kacapiring (*Gardenia jasminoides,* J. Ellis) adalah sebagai berikut:

1) Kingdom (Regnum) : *Plantae*
2) Divisi (Divisio) : *Spermatophyta*
3) Sub Divisi : *Angiospermae*
4) Kelas (Classis) : *Dycotyledonae* (Dikotil)
5) Bangsa (Ordo) : *Contortae* (*Apocynales*)
6) Famili (Familia) : *Apocynaceae*
7) Genus (Genus) : *Gardenia*
8) Spesies (Species) : *Gardenia jasminoides* Ellis

**c. Kandungan Nutrisi Daun Kacapiring**

Daun kacapiring diketahui mengandung berbagai senyawa bioaktif yang memberikan efek terapeutik, di antaranya crocin, crocetin, flavonoid, asam klorogenat, dan senyawa fenolik lainnya. Crocin dan crocetin merupakan karotenoid utama yang dikenal memiliki aktivitas antioksidan kuat, membantu menghambat stres oksidatif yang berperan dalam perkembangan berbagai penyakit kronis termasuk diabetes dan dislipidemia (Xiao *et al*., 2017). Selain itu, flavonoid dan senyawa fenolik dalam daun kacapiring juga berperan sebagai antiinflamasi alami, serta mampu

memperbaiki sensitivitas insulin dan memperkuat fungsi metabolisme glukosa serta lipid.

Flavonoid merupakan salah satu senyawa utama yang berperan penting dalam memberikan efek farmakologis pada daun kacapiring. Flavonoid dikenal memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang kuat. Aktivitas antioksidan flavonoid berfungsi melindungi sel dari kerusakan oksidatif yang berkontribusi terhadap proses penuaan sel serta perkembangan berbagai penyakit degeneratif, termasuk diabetes melitus. Selain itu, efek antiinflamasi dari flavonoid berperan dalam menekan peradangan kronis yang sering terkait dengan resistensi insulin dan gangguan metabolisme glukosa (Yoshinaga *et al*., 2019).

Lebih lanjut, senyawa flavonoid dalam daun kacapiring juga menunjukkan potensi antidiabetes dengan cara meningkatkan sensitivitas insulin dan memperbaiki fungsi sel β-pankreas dalam memproduksi insulin. Mekanisme ini penting dalam mengatasi resistensi insulin, salah satu penyebab utama gangguan metabolisme glukosa pada penderita diabetes tipe 2 (Kim *et al*., 2023). Selain memperbaiki metabolisme glukosa, flavonoid juga dapat membantu menurunkan kadar lipid darah, sehingga mendukung pengendalian dislipidemia yang sering menyertai diabetes.

Salah satu mekanisme utama aktivitas antidiabetes flavonoid adalah menghambat kerja enzim α-glukosidase, yaitu enzim yang berfungsi memecah karbohidrat kompleks menjadi glukosa di saluran pencernaan. Penghambatan enzim ini akan memperlambat proses absorpsi glukosa, sehingga mencegah lonjakan kadar gula darah setelah makan. Mekanisme penghambatan tersebut terjadi melalui interaksi ikatan hidrogen antara gugus hidroksil pada struktur flavonoid dengan residu katalitik enzim α-glukosidase (Aryal *et al*., 2024). Flavonoid juga dapat merangsang sekresi insulin dari sel pankreas, sehingga semakin meningkatkan kemampuannya dalam menurunkan kadar glukosa darah. Dengan berbagai mekanisme kerja tersebut, flavonoid dalam daun kacapiring memiliki potensi besar untuk dikembangkan sebagai bagian dari strategi alami pengelolaan diabetes melitus.

Selain flavonoid, kandungan asam klorogenat dan senyawa fenolik lainnya dalam daun kacapiring juga turut berkontribusi terhadap efek antidiabetes. Asam klorogenat diketahui mampu menurunkan penyerapan glukosa di usus dan memperlambat pelepasan glukosa ke dalam aliran darah, sehingga membantu menjaga kestabilan kadar gula darah. Senyawa fenolik juga memiliki peran penting dalam memperbaiki profil lipid, menurunkan kadar kolesterol LDL, serta meningkatkan kadar

kolesterol HDL, yang mendukung pengendalian metabolisme lipid secara keseluruhan. Kombinasi berbagai senyawa bioaktif ini menjadikan daun kacapiring sebagai salah satu bahan alami potensial yang dapat digunakan untuk mendukung terapi tambahan dalam pengelolaan diabetes melitus secara holistik.

**d. Kontribusi Daun Kacapiring terhadap Kolesterol**

Mekanisme penghambatan α-glukosidase oleh flavonoid tidak hanya bermanfaat untuk penderita diabetes melitus, tetapi juga memberikan kontribusi penting dalam mengendalikan kadar kolesterol, terutama kolesterol LDL yang menjadi faktor risiko utama penyakit kardiovaskular. Efek sinergis antara pengendalian glukosa dan penurunan kolesterol ini menjadikan ekstrak daun kacapiring sebagai salah satu kandidat potensial dalam strategi pencegahan dan pengelolaan dislipidemia secara alami.

Mekanisme ini berawal dari kemampuannya memperlambat pemecahan karbohidrat menjadi glukosa di saluran cerna, sehingga mencegah lonjakan glukosa darah setelah makan. Dengan menstabilkan kadar glukosa darah, respons sekresi insulin menjadi lebih terkontrol, sehingga mengurangi rangsangan terhadap proses lipogenesis atau pembentukan lemak baru, termasuk kolesterol dan trigliserida, di dalam hati (Aryal *et al*., 2024). Ketika proses lipogenesis menurun, kadar trigliserida dalam darah ikut

berkurang, yang pada akhirnya berkontribusi terhadap penurunan kadar kolesterol total dan LDL.

Selain itu, kontrol glukosa darah yang optimal akan mencegah terjadinya hiperglikemia kronis yang sering menjadi pemicu dislipidemia melalui peningkatan sintesis trigliserida dan VLDL di hati. Oleh karena itu, peran flavonoid dalam menghambat α-glukosidase memberikan efek ganda, yaitu membantu menstabilkan metabolisme glukosa sekaligus memperbaiki profil lipid. Mekanisme sinergis ini semakin memperkuat potensi ekstrak daun kacapiring sebagai agen alami untuk terapi komplementer dalam pengelolaan dislipidemia pada penderita diabetes melitus.

Daun kacapiring berpotensi sebagai agen hipolipidemik alami yang mampu menurunkan kadar kolesterol total dan LDL. Crocin dan crocetin yang terkandung di dalamnya telah terbukti secara ilmiah dapat menghambat aktivitas enzim lipase pankreas, sehingga mengurangi penyerapan lemak di saluran cerna dan memperbaiki profil lipid dalam darah (Asai *et al*., 2023). Mekanisme ini penting karena lipase pankreas berperan dalam mencerna trigliserida menjadi asam lemak bebas yang dapat diserap oleh usus.

Dengan penghambatan enzim ini, penyerapan lemak berkurang dan kadar lipid darah menjadi lebih terkendali, yang sangat bermanfaat untuk penderita dengan gangguan metabolisme

lipid seperti diabetes melitus. Selain itu, crocetin juga memiliki peran dalam menurunkan akumulasi lipid di hati dan memperbaiki metabolisme lipid melalui regulasi ekspresi gen yang terkait dengan metabolisme lemak (Sheng *et al*., 2008).

Komponen flavonoid dalam daun kacapiring merupakan kelompok senyawa polifenol yang dikenal memiliki beragam aktivitas biologis, termasuk efek hipokolesterolemik yang signifikan. Flavonoid bekerja dengan berbagai mekanisme untuk menurunkan kadar kolesterol darah, seperti menghambat sintesis kolesterol dengan cara menekan enzim HMG-CoA reduktase, meningkatkan ekskresi asam empedu melalui stimulasi reseptor tertentu di hati, serta mengurangi oksidasi lipoprotein LDL yang berperan dalam pembentukan plak aterosklerotik (Jiménez-Avalos1 *et al*., n.d.).

Flavonoid bekerja menurunkan kadar kolesterol melalui mekanisme penghambatan terhadap enzim 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A reduktase (HMG-CoA reduktase), yaitu enzim kunci dalam sintesis kolesterol di hati. HMG-CoA reduktase berperan dalam konversi HMG-CoA menjadi mevalonat, yang merupakan prekursor utama dalam biosintesis kolesterol. Penghambatan aktivitas enzim ini secara langsung akan mengurangi produksi kolesterol endogen, sehingga menurunkan kadar kolesterol total maupun LDL dalam sirkulasi darah.

Mekanisme ini mirip dengan cara kerja obat golongan statin, meskipun efektivitasnya mungkin lebih ringan, namun flavonoid memiliki keunggulan karena disertai efek antioksidan dan antiinflamasi yang mendukung kesehatan metabolik secara keseluruhan (Jiménez-Avalos1 *et al*., n.d.).

Selain menekan sintesis kolesterol, flavonoid juga mampu meningkatkan ekspresi reseptor LDL (LDL receptor) di hati, yang berfungsi menangkap LDL dari darah untuk diproses lebih lanjut menjadi asam empedu atau produk metabolit lainnya. Dengan meningkatnya ekspresi reseptor LDL, proses clearance LDL menjadi lebih efektif sehingga kadar LDL plasma menurun. Di sisi lain, aktivitas antioksidan flavonoid turut menghambat oksidasi LDL, yang merupakan langkah awal dalam pembentukan plak aterosklerotik pada dinding pembuluh darah. Dengan demikian, penghambatan HMG-CoA reduktase oleh flavonoid tidak hanya berkontribusi pada penurunan kolesterol total dan LDL, tetapi juga memberikan perlindungan terhadap risiko penyakit kardiovaskular melalui pencegahan aterosklerosis.

Aktivitas antioksidan dari flavonoid juga penting dalam mengurangi stres oksidatif yang dapat menyebabkan kerusakan endotel dan mempercepat proses aterosklerosis (Grassi *et al*., 2010). Studi in vitro dan in vivo menunjukkan bahwa konsumsi flavonoid secara rutin dapat memperbaiki profil lipid darah dengan

menurunkan LDL dan meningkatkan HDL, yang berfungsi dalam reverse cholesterol transport untuk membawa kolesterol dari jaringan perifer kembali ke hati guna dieliminasi. Oleh sebab itu, flavonoid menjadi salah satu agen alami yang menjanjikan dalam pencegahan dan pengelolaan dislipidemia serta mengurangi risiko penyakit kardiovaskular.

Lebih lanjut, flavonoid juga berperan dalam modulasi jalur sinyal seluler yang berhubungan dengan metabolisme lipid dan inflamasi kronis. Senyawa ini mampu mengatur ekspresi gen dan aktivitas enzim-enzim yang terkait dengan proses metabolisme lipid, termasuk peranannya dalam meningkatkan sensitivitas insulin dan mengurangi resistensi insulin yang berkontribusi pada gangguan metabolisme lipid (Guo *et al*., 2023).

Efek antiinflamasi flavonoid juga membantu menghambat peradangan kronis yang merupakan faktor risiko utama dalam perkembangan aterosklerosis dan penyakit jantung (Grassi *et al*., 2010). Mekanisme tersebut membuktikan flavonoid dalam daun kacapiring tidak hanya berfungsi sebagai penurun kolesterol, tetapi juga sebagai pelindung multifungsi yang mendukung kesehatan kardiovaskular secara menyeluruh.

Aktivitas antiinflamasi flavonoid juga menekan ekspresi molekul adhesi dan sitokin proinflamasi yang biasanya meningkat pada kondisi dislipidemia dan diabetes, sehingga menghambat

proses inflamasi kronis yang berkontribusi pada aterosklerosis (Hsueh *et al*., 2016).

Pemanfaatan ekstrak daun kacapiring dapat menjadi strategi non-farmakologis yang aman dan efektif dalam mengendalikan kadar kolesterol total dan LDL, serta mencegah risiko komplikasi kardiovaskular, terutama pada kelompok populasi yang rentan seperti penderita diabetes dan pasien dengan dislipidemia (Rakhman Hakim & Kurniawati, 2022). Namun demikian, diperlukan penelitian klinis lanjutan untuk memastikan efektivitas dan keamanan penggunaan jangka panjang serta dosis optimal dari ekstrak daun kacapiring dalam terapi hipolipidemik.

**7. Proses Penepungan**

**a. Pengertian Penepungan**

Penepungan adalah proses pengolahan bahan padat, terutama bahan pangan atau tanaman herbal, menjadi bentuk serbuk atau tepung halus melalui tahap pengeringan dan penggilingan. Proses ini bertujuan untuk memperkecil ukuran partikel bahan agar mempermudah penggunaannya dalam formulasi produk pangan, obat, atau suplemen. Penepungan melibatkan dua tahap utama, yaitu:

1) Pengeringan, yaitu proses mengurangi kadar air dari bahan agar mencegah pertumbuhan mikroorganisme dan memperpanjang umur simpan.

2) Penggilingan, yaitu proses mekanik yang menghancurkan bahan kering menjadi partikel kecil menggunakan alat seperti blender, grinder, atau hammer mill. (Yulianti *et al*., 2021).

**b. Tujuan Proses Penepungan**

Penepungan bertujuan untuk meningkatkan kepraktisan dalam penyimpanan, distribusi, serta pencampuran bahan dengan komponen lain dalam formulasi produk. Dalam bidang pangan dan farmasi, bentuk serbuk memudahkan pencampuran senyawa aktif ke dalam produk akhir serta mempercepat pelepasan zat aktif saat dikonsumsi. Selain itu, ukuran partikel yang lebih kecil dapat meningkatkan luas permukaan bahan, sehingga mempercepat pelarutan dan bioavailabilitas senyawa yang terkandung dalam bahan tersebut (Dizaj *et al*., 2015).

Penepungan juga mempermudah standarisasi dosis bahan aktif dalam produk berbasis tanaman obat atau pangan fungsional. Sebagai contoh, tepung daun insulin atau kacang hijau dapat dengan mudah diformulasikan ke dalam bentuk minuman instan, kapsul, atau bahan tambahan makanan. Penelitian menunjukkan bahwa suhu pengeringan yang optimal (misalnya 50–60°C) dan waktu penggilingan yang cukup dapat menghasilkan serbuk dengan kadar air rendah dan ukuran partikel seragam, yang penting untuk menjaga stabilitas zat aktif selama penyimpanan (Uscanga *et al*., 2021)

## 8. Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*)

### a. Pengertian Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*)

Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) merupakan salah satu hewan percobaan yang paling umum digunakan dalam penelitian biomedis, termasuk dalam studi terkait penyakit metabolik seperti diabetes melitus. Tikus jenis ini dipilih karena memiliki fisiologi dan metabolisme yang mirip dengan manusia, mudah dikembangbiakkan, serta memiliki respon yang baik terhadap perlakuan eksperimental. Tikus putih galur Wistar merupakan salah satu strain yang sering digunakan dalam penelitian farmakologi dan toksikologi (Widyaningsih, 2019). Morfologi tikus Wistar dapat dilihat pada gambar 2 berikut.



Gambar 2. Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*)
Sumber : *New Atlas*

Tikus memiliki umur hidup sekitar 2-3 tahun dengan pertambahan berat badan rata-rata 5 gram per hari. Dibandingkan dengan mencit (*Mus musculus*), tikus laboratorium memiliki kecepatan tumbuh yang lebih pesat, lebih cepat dewasa, dan

tingkat reproduksi yang lebih tinggi. Tikus dewasa dapat mencapai berat sekitar 400-500 gram (Hasibuan & Yuliani, 2021).

**b. Klasifikasi System Ordo**

Tikus Wistar memiliki kemiripan genetik yang cukup tinggi dengan manusia, sehingga banyak digunakan sebagai model hewan dalam penelitian penyakit metabolik, neurologi, dan kanker. Sekitar 98% gen manusia memiliki homolog pada tikus (Gibbs *et al*., 2004). Berikut klasifikasi ilmiah tikus Wistar:

1) Kingdom : *Animalia*
2) Filum : *Chordate*
3) Kelas : *Mamalia*
4) Famili : *Murinane*
5) Genus : *Rattus*
6) Spesies : *Rattus Norvegicus*

Klasifikasi ilmiah tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) menunjukkan bahwa hewan ini termasuk dalam ordo Rodentia, yang mencakup hewan pengerat dengan karakteristik khusus seperti pertumbuhan gigi seri yang terus menerus. Kesamaan genetika dan fisiologis antara tikus dan manusia menjadikan tikus sebagai model hewan yang sangat penting dalam berbagai bidang penelitian, terutama dalam studi penyakit metabolik seperti diabetes melitus. Oleh karena itu, pemahaman mengenai klasifikasi dan karakteristik biologis tikus ini sangat mendukung

keberhasilan penelitian yang memanfaatkan tikus sebagai objek percobaan.

**c. Alasan Pemilihan Subjek Penelitian**

Tikus Wistar menjadi salah satu jenis hewan laboratorium yang sering digunakan dalam berbagai penelitian ilmiah. Hal ini dikarenakan karakteristik biologisnya telah banyak diketahui, mudah dipelihara, serta memiliki respons yang baik terhadap perlakuan penelitian. Selain itu, tikus sering digunakan dalam studi terkait gizi dan defisiensi nutrisi, baik untuk penelitian hewan maupun sebagai model bagi manusia (Rahmawati *et al*., 2020)

Dari segi perilaku, tikus cenderung lebih tenang, mudah ditangani untuk prosedur laboratorium, serta lebih toleran terhadap pencahayaan. Tikus juga menunjukkan sifat eksploratif seperti menggali, memanjat, mengunyah, dan mencari makan. Namun, jika berada dalam kondisi stres atau kekurangan makanan, tikus dapat menjadi agresif (Sari *et al*., 2022).

Dalam penelitian ini digunakan tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) sebagai hewan model untuk menguji efek intervensi terhadap profil lipid pada kondisi sindrom metabolik. Pemilihan tikus jantan dilakukan dengan pertimbangan untuk menghindari variasi hormonal yang terjadi secara alami pada tikus betina akibat siklus estrus. Fluktuasi hormon

reproduksi, seperti estrogen dan progesteron, dapat memengaruhi metabolisme karbohidrat dan lipid, sehingga berpotensi menimbulkan perbedaan hasil yang tidak berkaitan langsung dengan perlakuan penelitian. Dengan menggunakan tikus jantan, respon metabolik yang diamati terhadap intervensi, seperti pemberian ekstrak daun kacapiring, menjadi lebih stabil, konsisten, dan valid (Putri *et al*., 2023).

Dalam konteks penelitian diabetes melitus, tikus Wistar jantan sering dijadikan model untuk meniru kondisi hiperglikemia dan dislipidemia yang umum terjadi pada penderita diabetes tipe 2. Induksi diabetes biasanya dilakukan dengan pemberian diet tinggi lemak untuk meningkatkan kadar lemak darah, kemudian dikombinasikan dengan *streptozotocin* (STZ) dosis rendah untuk merusak sebagian sel beta pankreas. Kombinasi ini menghasilkan model diabetes yang ditandai dengan resistensi insulin, kadar gula darah tinggi, dan profil lipid yang terganggu (dislipidemia). Oleh sebab itu, penggunaan tikus Wistar jantan dalam penelitian ini merupakan pilihan ideal untuk memperoleh hasil yang akurat dalam mengevaluasi potensi terapi alami untuk mengatasi gangguan metabolisme lipid pada diabetes melitus (Widyaningsih, 2019; Hasibuan & Yuliani, 2021).

## 9. Flavonoid

Flavonoid merupakan kelompok senyawa metabolit sekunder yang termasuk dalam golongan polifenol dan banyak ditemukan pada berbagai tanaman. Senyawa ini diketahui memiliki aktivitas biologis yang beragam, seperti antioksidan, antiinflamasi, antidiabetes, dan antihiperlipidemia. Aktivitas antioksidan flavonoid berperan dalam menangkap radikal bebas, menghambat stres oksidatif, serta melindungi sel dari kerusakan akibat oksidasi. Selain itu, flavonoid juga diketahui mampu memengaruhi metabolisme lipid melalui penghambatan sintesis kolesterol dan peningkatan pembersihan lipoprotein dari sirkulasi darah (Panche et al., 2016).

Uji flavonoid dilakukan untuk mengetahui keberadaan maupun kadar flavonoid yang terkandung dalam suatu bahan pangan atau bahan alam. Analisis flavonoid dapat dilakukan secara kualitatif maupun kuantitatif. Uji kualitatif umumnya dilakukan menggunakan pereaksi tertentu untuk mengidentifikasi keberadaan senyawa flavonoid berdasarkan perubahan warna yang terbentuk. Sementara itu, analisis kuantitatif banyak dilakukan menggunakan metode spektrofotometri UV-Vis dengan pereaksi aluminium klorida (AlCl3). Metode ini didasarkan pada pembentukan kompleks antara ion aluminium dan gugus hidroksil pada struktur flavonoid yang menghasilkan warna kuning dan dapat diukur absorbansinya pada panjang gelombang tertentu (Chang et al., 2002).

Hasil pengukuran kadar flavonoid biasanya dinyatakan sebagai Total Flavonoid Content (TFC) dan diekspresikan dalam satuan miligram ekuivalen kuersetin per gram atau kilogram sampel (mg QE/g atau mg QE/kg). Penggunaan kuersetin sebagai standar dilakukan karena senyawa tersebut merupakan salah satu flavonoid yang stabil dan memiliki karakteristik serapan yang baik pada analisis spektrofotometri. Semakin tinggi kadar flavonoid suatu bahan, semakin besar potensi aktivitas biologis yang dimilikinya, termasuk aktivitas antioksidan dan antihiperlipidemia.

**10. Obat Acarbose**

Acarbose merupakan obat antidiabetes oral yang termasuk dalam golongan α-glukosidase inhibitor, yaitu obat yang bekerja dengan menghambat aktivitas enzim α-glukosidase di usus halus. Enzim ini berperan dalam pemecahan karbohidrat kompleks menjadi monosakarida sederhana seperti glukosa. Dengan menghambat enzim tersebut, acarbose memperlambat proses pencernaan dan penyerapan karbohidrat, sehingga menurunkan peningkatan kadar glukosa darah *postprandial* (setelah makan) (Mudatsir, 2018; Zhang *et al*., 2023).

Berbeda dengan obat antidiabetes lain yang bekerja melalui peningkatan sekresi insulin atau peningkatan sensitivitas insulin, acarbose bekerja secara lokal di saluran cerna dan tidak menyebabkan hipoglikemia apabila digunakan sebagai monoterapi. Oleh karena itu, acarbose banyak digunakan pada pasien dengan hiperglikemia

*postprandial*, terutama pada diabetes melitus tipe 2, serta sebagai terapi tambahan pada pasien dengan kontrol glikemik yang belum optimal (Tjay & Rahardja, 2015).

Dalam konteks sindrom metabolik, diabetes melitus sering disertai dengan dislipidemia yang ditandai oleh peningkatan kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida. Hiperglikemia *postprandial* yang berkepanjangan berkontribusi terhadap resistensi insulin dan peningkatan lipogenesis di hati, yang selanjutnya memperburuk profil lipid. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa acarbose tidak hanya menurunkan kadar glukosa darah postprandial, tetapi juga memberikan efek tambahan terhadap profil lipid, seperti penurunan kadar trigliserida dan kolesterol total, meskipun efeknya terhadap LDL dan HDL masih bervariasi antar penelitian (Zhang *et al*., 2023).

Efek perbaikan profil lipid oleh acarbose diduga berkaitan dengan penurunan lonjakan glukosa *postprandial* yang berkontribusi terhadap perbaikan sensitivitas insulin. Peningkatan sensitivitas insulin dapat menekan produksi *very low-density lipoprotein* (VLDL) di hati, sehingga secara tidak langsung membantu menurunkan kadar trigliserida dan kolesterol total, yang merupakan komponen utama dislipidemia pada sindrom metabolik.

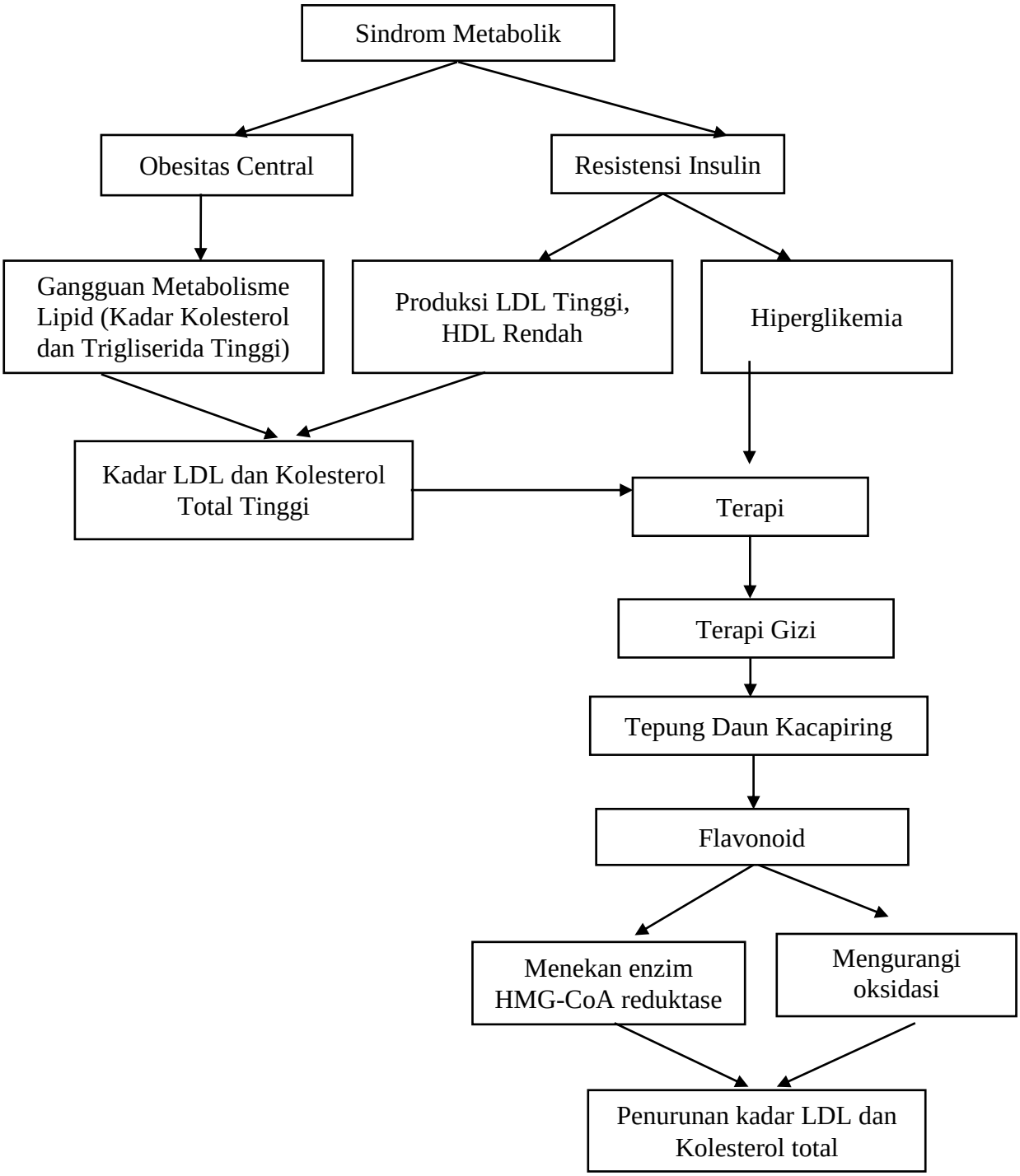
Meskipun demikian, penggunaan acarbose dapat menimbulkan efek samping pada saluran cerna, seperti perut kembung, flatulensi, dan diare. Efek ini terjadi akibat fermentasi karbohidrat yang tidak

tercerna oleh bakteri di kolon. Namun, efek samping tersebut umumnya bersifat ringan dan cenderung menurun setelah penggunaan berkelanjutan seiring dengan adaptasi tubuh (Mudatsir, 2018).

Dalam penelitian ini, acarbose digunakan sebagai kontrol positif karena merupakan obat standar yang telah terbukti secara klinis dalam mengendalikan hiperglikemia *postprandial* pada diabetes melitus tipe 2 serta memiliki pengaruh terhadap perbaikan profil lipid yang berkaitan erat dengan sindrom metabolik. Penggunaan acarbose sebagai pembanding memungkinkan evaluasi efektivitas tepung daun kacapiring yang mengandung flavonoid dan senyawa bioaktif lain, yang diduga memiliki mekanisme serupa dalam menghambat aktivitas enzim *α-glukosidase* serta berpotensi memperbaiki profil lipid.

Dengan demikian, pemilihan acarbose sebagai kontrol positif memberikan dasar pembanding farmakologis yang kuat untuk menilai kemampuan tepung daun kacapiring dalam menurunkan kadar kolesterol total dan LDL pada kondisi sindrom metabolik, yang ditandai oleh kombinasi hiperglikemia dan hiperkolesterol.

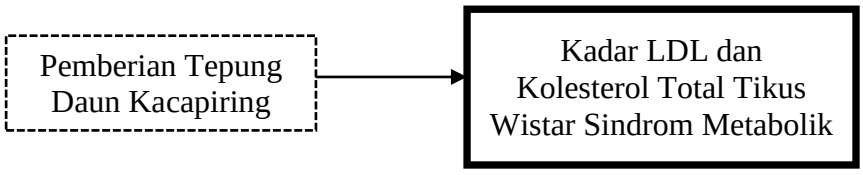
## B. Kerangka Teori




Gambar 3. Kerangka Teori Penelitian
Sumber : (Guyton et al.. 2021; Faheed et al., 2022 ; Ahmed A, 2021)

## C. Kerangka Konsep

Kerangka konsep penelitian ini disusun berdasarkan teori dan hasil penelitian terdahulu yang menunjukkan bahwa daun kacapiring mengandung berbagai senyawa bioaktif, seperti flavonoid yang berpotensi memengaruhi metabolisme lipid. Senyawa tersebut diketahui memiliki aktivitas antioksidan dan hipolipidemik yang dapat membantu memperbaiki profil lipid dalam tubuh. Pada penelitian ini, pemberian tepung daun kacapiring sebagai variabel bebas diduga dapat memengaruhi kadar kolesterol total dan *Low Density Lipoprotein* (LDL) sebagai variabel terikat pada tikus Wistar sindrom metabolik, sehingga hubungan antara kedua variabel tersebut digambarkan dalam kerangka konsep penelitian pada gambar 4 berikut.




Gambar 4. Kerangka Konsep Penelitian

Keterangan :

= Variabel Bebas

= Variabel Terikat

## D. Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian merupakan jawaban sementara terhadap rumusan masalah yang kebenarannya masih perlu dibuktikan melalui penelitian dan analisis data. Hipotesis dalam penelitian ini disusun berdasarkan landasan

teori, hasil penelitian terdahulu, serta kandungan senyawa bioaktif pada daun kacapiring yang diduga memiliki efek hipolipidemik. Oleh karena itu, hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Tepung daun kacapiring (*Gardenia jasminoides*) dapat menurunkan kadar LDL pada tikus Wistar dengan Sindrom Metabolik
2. Tepung daun kacapiring (*Gardenia jasminoides*) dapat menurunkan kadar kolesterol total pada tikus Wistar dengan Sindrom Metabolik