

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Lemak

2.1.1 Definisi Lemak

Lemak merupakan kelompok heterogen dari senyawa yang serumpun karena sifat fisiknya dibandingkan sifat kimianya. Kelompok ini mempunyai sifat umum, yaitu (1) relatif tidak dapat larut di dalam air dan (2) larut di dalam pelarut nonpolar, seperti ester, kloroform, serta benzen. Dengan demikian, kelompok lipid mencakup lemak, minyak, malam (*wax*), dan senyawa-senyawa lain yang berhubungan (Murray *et al.*, 2003). Lipid merupakan konstituen makanan yang penting tidak saja karena nilai energinya yang tinggi tetapi juga karena vitamin larut lemak dan asam lemak esensial yang terkandung di dalam lemak makanan alami (Guyton & Hall, 2007). Dalam makanan dapat dibedakan kepadatan dari lemak dan minyak. Pada suhu kamar (23°C) lemak akan bersifat padat, sedangkan minyak pada suhu 23°C bersifat cair (Suhardjo *et al.*, 1999)

2.1.2 Fungsi Lemak

Disamping sifatnya yang merugikan khususnya bagi manusia penderita sklerosis, sebenarnya lemak mempunyai peranan yang sangat penting bagi makhluk hidup, yaitu (Almatsier, 2003) :

a. Sumber energi

Lemak dan minyak merupakan sumber energi paling padat, yang menghasilkan 9 kkal untuk tiap gram, yaitu 2 ½ kali besar energi yang dihasilkan oleh karbohidrat dan protein dalam jumlah yang sama. Lemak dapat disimpan sebagai cadangan energi tubuh yang paing besar, yang

berasal dari konsumsi yang berlebihan pada salah satu atau kombinasi zat-zat energi seperti karbohidrat, lemak, dan protein. Lemak tubuh pada umumnya disimpan sebagai berikut : 50 % di jaringan bawah kulit (subkutan), 45% di sekeliling organ dalam rongga perut, dan 5% di jaringan intramuskuler.

b. Sumber asam lemak esensial

Lemak merupakan sumber asam lemak esensial asam linoleat dan linolenat.

c. Alat angkut vitamin larut lemak

Lemak mengandung vitamin larut lemak tertentu. Lemak susu dan minyak ikan laut tertentu mengandung vitamin A dan D dalam jumlah berarti. Hampir semua minyak nabati merupakan sumber vitamin E. Minyak kelapa sawit mengandung banyak karotenoid (provitamin A). Lemak membantu transportasi dan absorpsi vitamin larut lemak yaitu A, D, E, dan K.

d. Menghemat protein

Lemak menghemat penggunaan protein untuk sintesis protein, sehingga protein tidak digunakan sebagai sumber energi.

e. Memberi rasa kenyang dan kelezatan

Lemak memperlambat sekresi asam lambung dan memperlambat pengosongan lambung, sehingga lemak memberi rasa kenyang lebih lama. Di samping itu, lemak memberi tekstur yang disukai dan memberi kelezatan khusus pada makanan.

f. Sebagai pelumas

Lemak merupakan pelumas dan membantu pengeluaran sisa pencernaan.

g. Memelihara suhu tubuh

Lapisan lemak di bawah kulit mengisolasi tubuh dan mencegah kehilangan panas tubuh secara cepat, dengan demikian lemak berfungsi juga dalam memelihara suhu tubuh.

h. Pelindung organ tubuh

Lapisan lemak yang menyelubungi organ-organ tubuh, seperti jantung, hati, dan ginjal membantu menahan organ-organ tersebut tetap di tempatnya dan melindunginya terhadap benturan dan bahaya lain.

2.1.3 Klasifikasi Lemak

Lemak yang beredar dalam tubuh diperoleh dari dua sumber, yaitu makanan dan hasil produksi di hati. Lipid diklasifikasikan sebagai berikut (Murray *et al.*, 2009):

1. Lipid sederhana : Ester asam lemak dengan berbagai alkohol
 - a. Lemak (*fat*) : Ester asam lemak dengan gliserol. Lemak yang berada dalam keadaan cair dikenal sebagai minyak (*oil*).
 - b. Wax (malam) : Ester asam lemak dengan alkohol monohidrat berberat molekul lebih tinggi.
2. Lipid kompleks : Ester asam lemak yang mengandung gugus-gugus lain selain alkohol dan asam lemak.
 - a. Fosfolipid :Kelompok lipid yang selain mengandung asam lemak dan alkohol juga mengandung residu asam fosfat. Lipid ini sering memiliki basa yang mengandung nitrogen dan substituen lain, misalnya alkohol pada gliserolfosfolipid adalah gliserol dan alkohol pada sfingofosfolipid adalah sfingosin.
 - b. Glikolipid (glikosfingolipid) : Lipid yang mengandung asam lemak sfingosin dan karbohidrat.

- c. Lipid kompleks lain : Lipid seperti sulfolipid dan aminolipid. Lipoprotein juga dapat dimasukkan dalam kelompok ini.
3. Prekursor dan lipid turunan : kelompok ini mencakup asam lemak, gliserol, steroid, senyawa alkohol selain gliserol dan sterol, aldehida lemak, dan badan keton, hidrokarbon, vitamin larut lemak, serta berbagai hormon. Karena tidak bermuatan, asilgliserol (gliserida), kolesterol, dan ester kolestril dinamakan lemak netral (Murray *et al.*, 2003).

2.1.4 Pencernaan dan Absorpsi Lemak

Lemak pada makanan, sebagian besar terdiri dari trigliserida / trigliserol yang harus di pecah terlebih dahulu untuk mempermudah proses reabsorpsi dalam tubuh. Pada sebagian orang dewasa lemak dapat dicerna secara efisien hingga 95% dari yang dikonsumsi. Lemak tidak bermuatan listrik sehingga bersifat netral dan hidrofobik. Bila dicampur dengan air, lemak akan memisah. Enzim memiliki sifat sebaliknya, yaitu mempunyai bagian-bagian yang bermuatan positif dan negatif. Oleh karena itu, enzim bersifat hidrofilik, yaitu dapat bercampur baik dengan air yang bersifat polar. Agar lemak dapat bercampur baik dengan air, dan enzim dapat bekerja untuk mencerna lemak, terlebih dahulu harus mengalami proses emulsifikasi (Almatsier, 2001).

Untuk lemak lain yang terdapat didalam makanan sehari-hari pada umumnya tidak berupa emulsi, sehingga sebelum dicerna diemulsikan terlebih dahulu. Proses emulsifikasi telah dimulai didalam mulut, secara mekanik oleh gerakan mengunyah yang dilanjutkan dengan gerakan peristaltik usus. Pengocokan ini belum cukup karena emulsi yang berbentuk masih bersifat labil, masih membutuhkan stabilisator berupa emulgator, suatu senyawa yang bersifat dapat menarik air (hidrofil) sekaligus mampu menarik lemak. Didalam saluran pencernaan makanan yang berperan sebagai emulgator terutama garam

empedu. Selain itu, ada fosfolipid dan hasil pencernaan fosfolipid yaitu lisofosfolipid serta kolesterol bebas (Supardan, 2001).

Pencernaan lemak (triglicerida), sebagian besar dilakukan didalam usus halus. Enzim utama yang berperan dalam pencernaan lemak ini adalah enzim lipase. Enzim ini sebagian besar dibentuk oleh pankreas dan selebihnya oleh dinding usus halus. Hampir separuh dari trigliserida berasal dari makanan yang dihidrolisis secara sempurna oleh enzim lipase menjadi asam lemak dan gliserol. Selebihnya dipecah menjadi digliserida, monodigliserida dan asam lemak. Pencernaan fosfolipid dilakukan oleh enzim fosfolipase yang dikeluarkan oleh pankreas, dengan cara yang sama. Hasil pencernaan ini adalah dua asam lemak dan lisofosfogliserid. Ester kolesterol dihidrolisis oleh enzim kolesterol esterase yang dikeluarkan oleh pankreas (Almatsier, 2001). Ringkasan proses pencernaan lipida ini dapat dilihat pada tabel 2.1

Tabel 2.1 Ringkasan Proses Pencernaan Lipida

No.	Saluran Pencernaan	Proses Pencernaan
1.	Mulut	Mengunyah, mencampur dengan air ludah dan ditelan. Kelenjar ludah mengeluarkan enzim lipase lingual.
2.	Esophagus	Tidak ada pencernaan
3.	Lambung	Lipase lingual dalam jumlah terbatas memulai hidrolisis trigliserida menjadi digliserida dan asam lemak. Lemak susu lebih banyak dihidrolisis. Lipase lambung menghidrolisis dalam jumlah terbatas.
4.	Usus halus	Bahan empedu mengemulsi lemak. Lipase berasal dari pankreas dan dinding usus halus menghidrolisis lemak dalam bentuk emulsi menjadi digliserida, monogliserida, gliserol dan asam lemak. Fosfolipase berasal dari pankreas menghidrolisis fosfolipida menjadi asam lemak dan lisofogliserida. Kolesterol sterase berasal dari pankreas menghidrolisis ester kolesterol.
5.	Usus besar	Sedikit lemak dan kolesterol yang terkandung dalam serat makanan, dikeluarkan melalui feses.

(Almatsier, 2001)

Absorpsi lipida terutama terjadi dalam jejunum, hasil pencernaan lipida diabsorpsi dalam membran mukosa usus halus dengan cara difusi pasif.

Perbedaan konsentrasi diperoleh dengan cara :

1. Kehadiran protein pengikat asam lemak yang segera mengikat asam lemak yang memasuki sel
2. Esterifikasi kembali asam lemak menjadi monogliserida, yaitu produk utama pencernaan yang melintasi mukosa usus halus. Sebelum diabsorpsi, kolesterol mengalami esterifikasi kembali dikatalis oleh asetil-Koenzim A dan kolesterol asetiltransferase. Pembentukan enzim-enzim ini dipengaruhi oleh konsentrasi tinggi kolesterol makanan.

Sebagian besar hasil pencernaan lemak berupa monogliserida dan asam lemak rantai panjang (C12 atau lebih) didalam membran mukosa usus diubah kembali menjadi trigliserida. Asam lemak rantai pendek dan sedang diabsorpsi langsung ke dalam vena porta dan dibawa ke hati untuk segera dioksidasi. Oleh karena itu, asam-asam lemak ini tidak mempengaruhi kadar lemak plasma dan tidak disimpan dalam jaringan.

Trigliserida dan lipida besar lainnya (kolesterol dan fosfolipid) yang terbentuk didalam usus halus dikemas untuk diabsorpsi secara aktif dan ditransportasi oleh darah. Bahan – bahan ini bergabung dengan protein-protein khusus dan membentuk alat angkut lipid yang dinamakan lipoprotein. Tubuh membentuk empat jenis lipoprotein, yaitu kilomikron, *Low Density Lipoprotein* (LDL), *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) dan *High Density Lipoprotein* (HDL). Tiap jenis lipoprotein berbeda dalam ukuran dan densitas. Selain itu, lipoprotein mengangkut berbagai jenis lipida dalam jumlah yang berbeda pula (Almatsier, 2001). Ringkasan absorpsi lipida dapat dilihat pada tabel 2.2

Tabel 2.2 Ringkasan Absorpsi Lipida ke Dalam Darah

Hasil Pencernaan Lipid	Absorpsi
Gliserol Asam lemak rantai pendek Asam lemak rantai menengah	Diserap langsung ke dalam darah
Asam lemak rantai panjang Monogliserida	Diubah menjadi trigliserida di dalam sel-sel usus
Trigliserial Kolesterol Fosfolipida	Membentuk kilomikron, masuk ke dalam limfe, kemudian kedalam aliran darah.

(Almatsier, 2001)

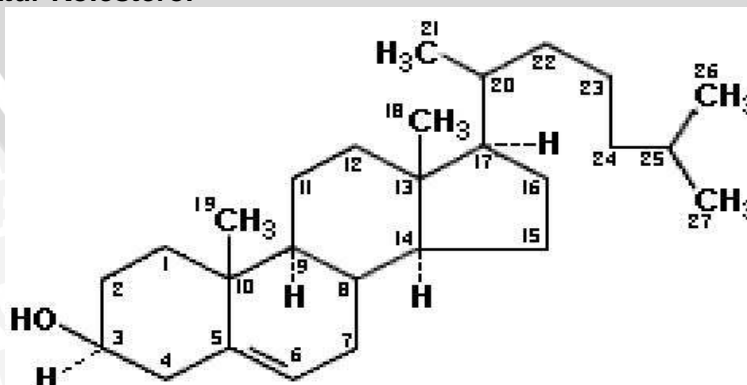
2.2 Kolesterol

2.2.1 Definisi Kolesterol

Kolesterol adalah sterol yang paling dikenal oleh masyarakat (Almatsier, 2003). Kolesterol merupakan prekursor semua senyawa steroid lainnya di dalam tubuh, seperti kortikosteroid, hormon seks, asam empedu dan vitamin D (Murray *et al*, 2009).

Kolesterol terdapat dalam jaringan terutama otak, sumsum tulang belakang, hati dan empedu. Hati membuat kolesterol sekitar $\frac{3}{4}$ gram sehari dari berbagai sumber termasuk asetat, suatu garam organik yang terbentuk pada metabolisme normal, kolesterol diet dan asam empedu yang diserap kembali oleh usus halus (Tjay, 2002).

2.2.2 Struktur Kolesterol



Gambar 2.1 Struktur Kolesterol (Guyton & Hall , 2007)

Kolesterol memiliki nama kimia : 10, 13-dimethyl-17- (6-methylheptan-2-yl)-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta(a)phenanthren-3-ol

Rumus molekulnya : $C_{27}H_{46}O$

Massa molekul : 386.65 g/mol

Titik leleh : 146-147 °C

(Guyton & Hall, 2007)

2.2.3 Fungsi Kolesterol

Manfaat kolesterol non membran yang paling banyak di dalam tubuh adalah untuk membentuk asam kolat di dalam hati. Sebanyak 80% kolesterol dikonversi menjadi asam kolat. Kolesterol terkonjugasi dengan zat lain untuk membentuk garam empedu yang membantu pencernaan dan absorpsi lemak. Sebagian kecil kolesterol dipakai oleh kelenjar adrenal untuk membentuk progesteron dan esterogen dan testis untuk membentuk testosteron.

Kelenjar-kelenjar ini juga dapat membentuk hormon dari sterol tersebut. Sejumlah kolesterol diendapkan dalam lapisan korneum kulit dan bersama lemak lainnya membuat kulit lebih resisten terhadap absorpsi zat yang terlarut dalam air dan juga kerja dari berbagai zat kimia karena kolesterol dan lemak lain sangat tidak berdaya terhadap zat-zat seperti asam lemak dan berbagai pelarut. Zat lemak ini membantu mencegah evaporasi air dari kulit, tanpa proteksi ini jumlah evaporasi (seperti yang terjadi pada pasien yang kehilangan kulitnya karena luka bakar) dapat mencapai 5-10 liter setiap hari, sedangkan kehilangan yang biasa hanya sampai 300-400 ml (Guyton & Hall, 2007).

2.2.4 Sintesis Kolesterol

Sintesis kolesterol dapat dibagi menjadi lima tahap (1) Mevalonat yang merupakan senyawa enam karbon, disintesis dari asetil Ko-A yang telah diubah

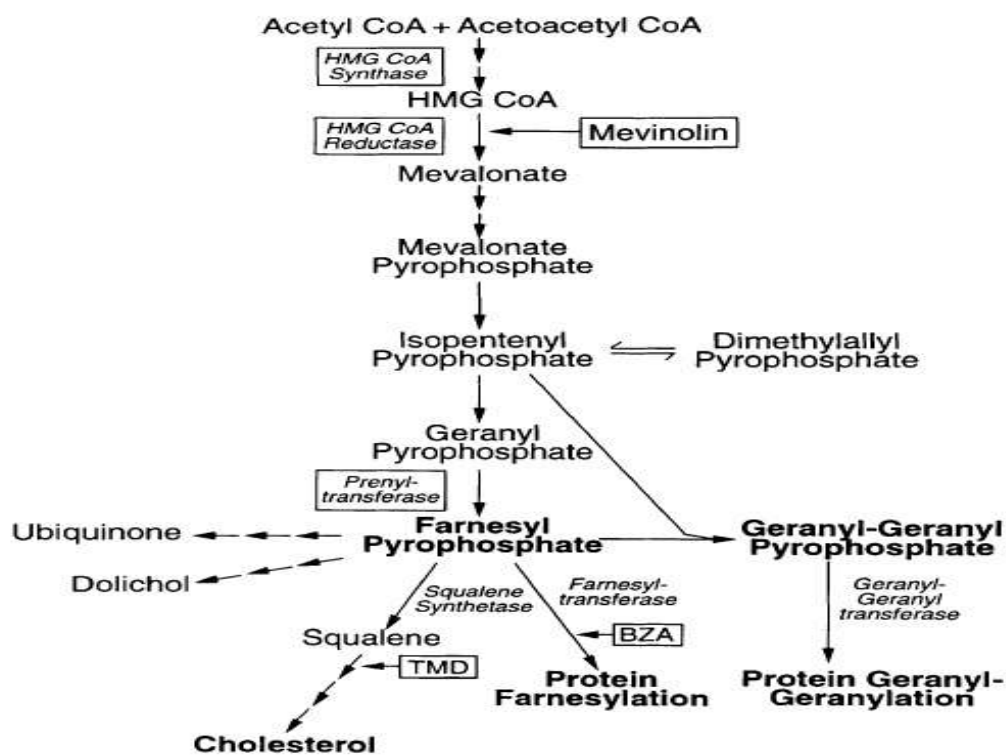
terlebih dahulu menjadi HMG Co-A , (2) Unit isoprenoid dibentuk dari mevalonat dengan menghilangkan CO₂ , (3) Enam unit isoprenoid mengadakan kondensasi untuk membentuk intermediate squalene, (4) Squalene mengalami siklisasi untuk menghasilkan senyawa steroid induk yaitu lanosterol, (5) Kolesterol dibentuk dari lanosterol setelah melewati beberapa tahap lebih lanjut, termasuk menghilangnya tiga gugus metil (Murray *et al.*, 2003).

Sekitar 1 gram kolesterol dieliminasi dari tubuh setiap harinya. Kurang lebih separuhnya diekskresikan ke dalam feses setelah dikonversi menjadi asam empedu. Sisanya akan diekskresikan sebagai kolesterol. Sejumlah besar kolesterol yang diekskresikan ke dalam empedu akan direabsorpsi, dan diyakini bahwa sebagian kolesterol yang merupakan prekursor senyawa sterol feses berasal dari mukosa intestinal. Koprostanol merupakan sterol utama di dalam feses; senyawa ini dibentuk dari kolesterol oleh bakteri yang ada di dalam usus besar. Sebagian besar ekskresi garam empedu akan direabsorpsi kembali ke dalam sirkulasi porta, diambil oleh hati dan diekskresikan kembali ke dalam empedu. Peristiwa ini dikenal sebagai sirkulasi enterohepatik. Garam empedu yang tidak direabsorpsi ataupun derivatnya akan diekskresikan ke dalam feses (Murray *et al.*, 2003).

Sintesis kolesterol oleh hati dikontrol oleh kadar kolesterol dalam darah. Bila kadar kolesterol plasma meningkat maka akan terjadi penekanan aktifitas enzim HMG-CoA reduktase dan terjadi penurunan sintesis kolesterol. Asam empedu dan kolesterol disimpan di dalam kandung empedu dan selanjutnya diekskresikan dalam usus halus tepatnya di bagian duodenum. 50% dari kolesterol dan hampir 97% asam empedu di dalam usus halus diserap kembali melalui vena porta dan sisanya dikeluarkan melalui feses (Arsana, 1999)

Lipid plasma terutama terdiri atas kolesterol, trigiserida, fosfolipid dan *free fatty acid* (FFA). Lipid plasma tersebut sangat penting dalam

pemeliharaan struktur membran sel, sintesis hormon steroid dan metabolisme energi. Namun, karena lipid ini bersifat hidrofobik maka sirkulasinya dalam darah adalah dalam bentuk kompleks lipid-protein atau lipoprotein. Plasma lipoprotein sendiri, berdasarkan densitasnya, terdiri dari : kilomikron, *Low Density Lipoprotein* (LDL), *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) dan *High Density Lipoprotein* (HDL). Komposisi dan fungsi dari tiap lipoprotein ini berbeda-beda (Liu, 2002). Proses sintesis kolesterol dapat dilihat pada gambar 2.2.



Gambar 2.2 Sintesis Kolesterol (Prangdimurti *et al.*, 2007)

2.3 Lipoprotein

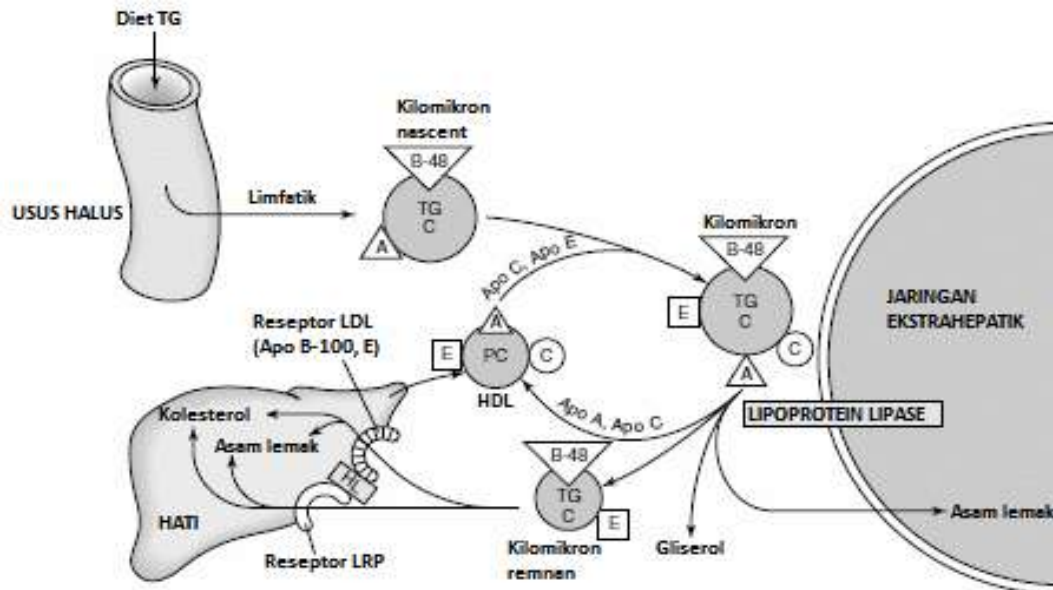
Lipoprotein mempunyai fungsi mengangkut lipida di dalam plasma ke jaringan-jaringan yang membutuhkannya sebagai sumber energi. Selain itu, lipoprotein juga berfungsi sebagai komponen membran sel atau sebagai percursor metabolit aktif. Lipoprotein dibentuk terutama di liver dan ditemukan di

sel dan membran organela (mitokondria dan lisosom). Lipoprotein merupakan kombinasi dari triasilgliserol, *phospholipids*, dan kolesterol (Almatsier, 2001).

Ada empat kelompok utama lipoprotein yang telah diketahui, keempat kelompok lipoprotein ini mempunyai makna sangat penting secara fisiologis dan dalam diagnostik klinik. Keempat kelompok ini adalah (1) kilomikron yang berasal dari penyerapan triasilgliserol dalam usus, (2) lipoprotein dengan densitas yang sangat rendah atau *very low density lipoprotein* (VLDL atau pre β - lipoprotein) yang berasal dari hati untuk mengeluarkan triasilgliserol, (3) lipoprotein dengan densitas rendah atau *low density lipoprotein* (LDL atau β - lipoprotein) yang memperlihatkan tahap akhir dalam katabolisme VLDL, dan (4) lipoprotein dengan densitas tinggi atau *high density lipoprotein* (HDL atau p-lipoprotein) yang terlibat dalam metabolisme VLDL, kilomikron dan juga kolesterol. Triasilgliserol merupakan unsur lipid yang dominan dalam kilomikron dan VLDL, sedangkan kolesterol dan fosfolipid masing-masing dominan dalam LDL dan HDL (Murray *et al*, 2009).

2.3.1 Kilomikron

Kilomikron merupakan lipoprotein yang terbesar dan densitasnya terendah, dan merupakan transporter primer dari lemak eksogen (Sargowo, 1994). Kilomikron disintesis dalam mukosa usus, terutama mengandung trigliserida dan \pm 98% dari berat keringnya berupa lemak (Montgomery, 1993). Fungsi utama dari kilomikron adalah membawa trigliserida, kolesterol dari makanan dan vitamin larut lemak ke hati dan jaringan perifer (Liu, 2002). Peristiwa metabolik yang dialami kilomikron dapat dilihat pada gambar 2.3.



Gambar 2.3 Peristiwa yang dialami kilomikron (Murray et al., 2003)

2.3.2 Very Low Density Lipoprotein (VLDL)

VLDL adalah pengangkut trigliserida endogen yang telah disintesis (Sargowo, 1994). VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) disintesis oleh hepar (juga sedikit di usus). Nasib VLDL setelah berada didalam darah pun sama dengan kilomikron. Pertama kali komponen triasilgliserolnya yang dihidrolisis oleh enzim *lipoprotein lipase* (LPL) jaringan ekstra hepar, menjadi gliserol dan asam lemak (FA). Gliserolnya masuk ke dalam darah kemudian ke hepar, asam lemaknya diambil oleh jaringan. Setelah kandungan triasilgliserolnya sebagian besar terambil, VLDL/kilomikron menjadi IDL/LDL tergantung dari sisa triasilgliserolnya. Jika masih agak banyak sisanya dinamakan IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*) dan akan diambil oleh hepar, sedangkan bila sisa triasilgliserolnya tinggal sedikit sehingga molekulnya juga lebih kecil dinamakan LDL (*Low Density Lipoprotein*). Selain itu, sebagian dari apoproteinnya (Apo-C, E) kembali ke HDL (Supardan, 2001). Peristiwa metabolik yang dialami VLDL dapat dilihat pada gambar 2.4

arachidonat dan asam doksoheksanoat. *Poly-unsaturated Fatty Acid* (PUFA) ini sangat rentan terhadap oksidasi karena ikatan rangkapnya, dan dilindungi dari oksidasi oleh oksidan *lipofilik* yang terdapat dibagian kulit luar dan bagian dalam dari LDL (Wijaya,1996).

Mengulang sedikit dari penjelasan - penjelasan sebelumnya, metabolisme LDL yaitu dimulai dari trigliserida yang disintesis di hati kemudian dikemas bersama dengan kolesterol dari depot simpanan kolesterol, fosfolipid, dan apoB-100 menjadi VLDL yang kemudian disekresikan ke dalam darah. Depot simpanan kolesterol dalam hati berasal dari endositosis dan pencernaan lipoprotein darah di dalam lisosom atau biosintesis dari asetil KoA di dalam darah, VLDL diubah menjadi IDL melalui penyerapan trigliserida oleh lipoprotein lipase. IDL dapat mengalami penguraian menjadi LDL, atau dapat dikembalikan ke hati setelah berikatan dengan reseptor di permukaan sel, yang kemudian diserap melalui proses endositosis dan diuraikan oleh enzim lisosom. Asam lemak, asam amino dan kolesterol dikembalikan ke depot simpanan dalam sel hati. Apabila trigliserida pada IDL dicerna lebih lanjut, baik oleh LPL (lipoprotein lipase) di berbagai jaringan atau oleh trigliserida lipase di sinusoid hati, akan terbentuk LDL dan akan diserap oleh hati melalui proses endositosis yang dibantu oleh reseptor LDL. Pencernaan di lisosom mengembalikan kolesterol LDL ke depot simpanankolesterol hati. Endositosis dan pencernaan LDL di lisosom juga berlangsung di jaringan di luar hati yang memiliki reseptor LDL. Selain itu, juga terjadi fagositosis LDL oleh makrofag (Marks, 2000).

LDL sisa metabolisme VLDL akan dibawa ke jaringan ekstra hepar khususnya makrofag berikatan dengan reseptor apoprotein B-10, E (reseptor LDL) yang ada disana kemudian dengan cara kebalikan pinositosis dimasukkan ke dalam sel. Lalu di dalam sel apoproteinnya dihidrolisis oleh enzim proteolitik lisosom, kolesterolnya bebas dan tertimbun atau dimanfaatkan oleh jaringan

tersebut. Manfaat yang dapat diambil tergantung dari jenis jaringannya, misalnya di jaringan korteks adrenal untuk bahan sintesis hormon steroid, dikulit untuk bahan sintesis provitamin D. Jadi jelaslah bahwa kolesterol yang ada di dalam LDL pun tidak seluruhnya membawa bencana, tergantung ke jaringan mana kolesterol tersebut dibawa (Supardan, 2001)

Dengan proses endositosis, LDL memberikan kolesterol pada tiap sel tubuh dengan menempelkan diri pada reseptor LDL yang terletak pada membran sel. LDL masuk ke dalam sel dalam vesikel dan memberikan isinya pada lisosom. Asam lipase dan protease dari lisosom mengkatabolisir LDL dan melepaskan kolesterol bebas dan asam-asam amino. Kolesterol bebas tersebut dapat digunakan sebagai komponen struktural dari membran sel, atau sebagai prekursor dari asam empedu (contohnya hepatosit), steroid (contohnya kelenjar adrenal) atau hormon sexual (contohnya ovarium, testis).

Bila konsentrasi kolesterol bebas dalam sel meningkat, aktivitas reseptor LDL dan HMG-CoA reduktase ditekan dan aktivitas reseptor HDL dan *Lechitin-Cholesterol Acyl Transferase* (LCAT) meningkat. Mekanisme ini penting dalam mencegah kelebihan kolesterol dalam sel. Keadaan yang mengakibatkan akumulasi kolesterol intraseluler menyebabkan berkurangnya regulasi reseptor LDL dan mengakibatkan peningkatan LDL plasma (Djangan, 1994).

Mekanisme hubungan antara LDL kecil padat dengan terjadinya aterosklerosis, kemungkinan disebabkan oleh hal-hal berikut :

- a. LDL kecil-padat berkaitan erat dengan profil lipoprotein aterogenik lain seperti peningkatan TG, peningkatan Apo B dan penurunan kolesterol-HDL
- b. Lebih mudah teroksidasi
- c. Mempunyai afinitas yang lebih rendah terhadap reseptor LDL karena adanya perubahan konfigurasi pada Apo B
- d. Merupakan bagian integral dari gambaran sindroma resistensi insulin

- e. Penelitian in vitro maupun in vivo menunjukkan bahwa LDL kecil-padat lebih mempengaruhi fungsi endotel.

Berbagai mekanisme ini secara sinergistik menyebabkan LDL kecil-padat menjadi lebih atherogenik dibandingkan dengan LDL biasa (Sattar, 1997). LDL dihubungkan dengan resiko aterosklerosis. Mekanismenya yaitu LDL yang terutama terdiri atas kolesterol bersirkulasi dalam tubuh dan dibawa ke sel-sel otot, lemak, dan sel-sel lain. Reseptor LDL yang ada di dalam hati akan mengeluarkan LDL dari sirkulasi. Pembentukan LDL oleh reseptor LDL ini penting dalam pengontrolan kolesterol darah. Disamping itu, dalam pembuluh darah terdapat sel-sel perusak yang dapat merusak LDL. Melalui jalur sel-sel perusak ini (*scavenger pathway*) molekul LDL dioksidasi, sehingga tidak dapat masuk kembali ke dalam aliran darah. Kolesterol yang banyak terdapat dalam LDL akan menumpuk dalam sel-sel perusak. Bila hal ini terjadi selama bertahun-tahun, kolesterol akan menumpuk pada dinding pembuluh darah dan membentuk plak dan akan bercampur dengan protein dan ditutupi oleh sel-sel otot dan kalsium (Almatsier, 2005). Hal ini dinamakan ateroma yang menyebabkan penyempitan dan pengerasan pembuluh darah yang dinamakan aterosklerosis. Dengan demikian kolesterol LDL sering disebut sebagai kolesterol yang jahat (Hartono, 2006). Sehingga kadar LDL darah dianjurkan tidak boleh lebih dari 130 mg/dL untuk penderita PJK atau yang mempunyai dua atau lebih faktor resiko dan <160 mg/dL bagi yang belum menderita PJK atau mempunyai kurang dari 2 faktor resiko (Waspadji, 2003).

2.3.5 High Density Lipoprotein (HDL)

HDL merupakan lipoprotein yang paling banyak mengandung komponen protein dibandingkan dengan lipoprotein yang lain, oleh karenanya densitasnya paling tinggi. Terdapat korelasi negatif yang ketat antara penyakit aterosklerosis arteria koroner dengan kandungan kolesterol pada fraksi HDL.

Orang yang kadar HDLnya tinggi jarang menderita penyakit jantung (Rahayu, 2005). Kolesterol dalam fraksi HDL dikenal sebagai kolesterol HDL yang merupakan jenis kolesterol yang bersifat baik atau menguntungkan (good cholesterol) karena mengangkut kolesterol dari pembuluh darah kembali ke hati untuk dibuang sehingga mencegah penebalan dinding pembuluh darah/ mencegah terjadinya proses aterosklerosis (Anwar, 2004).

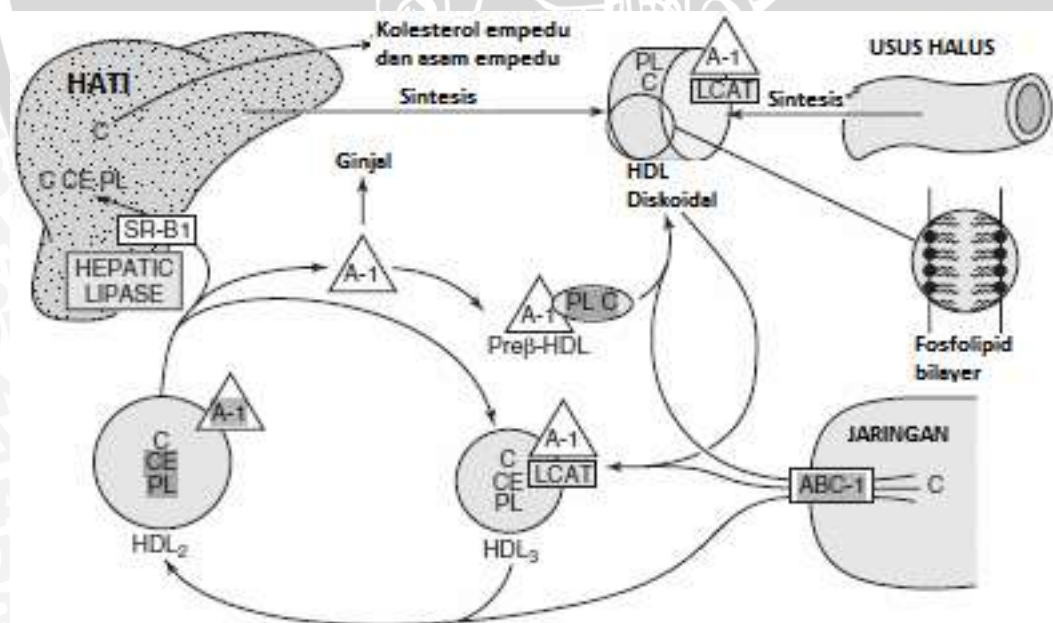
Konsentrasi serum kolesterol HDL yang rendah dinilai sebagai resiko penyakit jantung iskemik. Konsentrasi kolesterol HDL yang rendah ditemukan pada penyakit jantung koroner, hiperkolesterolemia, perokok, obesitas dan diabetes (Susanti, 2006). HDL terdiri dari bermacam-macam lipoprotein yang pada dasarnya terdiri dari HDL 2 dan HDL 3. HDL awal merupakan prekursor HDL 3, yang merupakan prekursor HDL 2. Rendahnya kadar HDL dalam darah berhubungan dengan peningkatan resiko aterosklerosis (Sargowo, 1994)

HDL berperan penting dalam proses *Reverse Cholesterol Transport* (RCT), dimana HDL dapat meningkatkan efluksi kelebihan kolesterol dari jaringan perifer dan mengembalikan ke hati untuk dieksresikan melalui empedu. Metabolisme HDL melibatkan suatu kompleks yang saling mempengaruhi dari faktor-faktor yang mengatur sintesis, remodelling intravaskular dan katabolisme HDL (Sormin *et al.*, 2006). Kolesterol HDL disintesis dalam hati dan usus, namun diusus melalui jalur tidak langsung. Awalnya HDL merupakan gabungan antara fosfolipid yang membentuk membran dua lapis lemak, Apo A, Apo C, dan Apo E (Supardan, 1998). Jalur metabolisme kolesterol HDL dimulai dari HDL nascent (terbentuk seperti cakram atau sel darah merah) yang dibentuk di hati dan usus halus, lalu masuk ke dalam aliran darah dan mencapai jaringan perifer seperti makrofag (Susanti, 2006).

Dalam peredaran darah, nascent HDL memberikan sebagian Apo-C dan Apo-Enya kepada nascent kilomikron dan nascent VLDL. Lalu mendapatkan

ganti fosfolipid dan Apo-A1 dari kilomikron dan VLDL, dan ditambah kolesterol dari lipoprotein lain dan kolesterol yang ada di permukaan sel jaringan ekstrahepatik (Supardan, 2001). Nascent HDL menerima tambahan fosfolipid dan kolesterol melalui efluks selular dan juga transfer komponen *Triglycerida Rich Lipoprotein* (TRL) yaitu kilomikron dan VLDL, selama proses lipolisis TRL intravaskular yang dimediasi oleh lipoprotein lipase (LPL). Dalam hal ini *ATP Binding Cassete Transporter 1* (ABC 1) berperan untuk memfasilitasi pengeluaran kolesterol selular ke APO-A1 yang miskin akan lipid.

Kolesterol bebas dalam HDL nascent akan diubah melalui proses esterifikasi menjadi kolesterol ester dengan bantuan Lechitin-Cholesterol Acyl Transferase (LCAT) dan kofaktor Apo-A1 membentuk HDL 3 kemudian mengalami proses lebih lanjut oleh LCAT dan *Phospholipid Transfer Protein* (PLTP) membentuk HDL 2. Dengan demikian HDL nascent akan berubah menjadi HDL mature (Sormin *et al.*, 2006). Proses metabolisme HDL dapat dilihat pada gambar 2.5.



Gambar 2.5. Metabolisme *High Density Lipoprotein* (HDL) (Murray *et al.*, 2003)

2.3.6 Metabolisme Lipid dan Lipoprotein

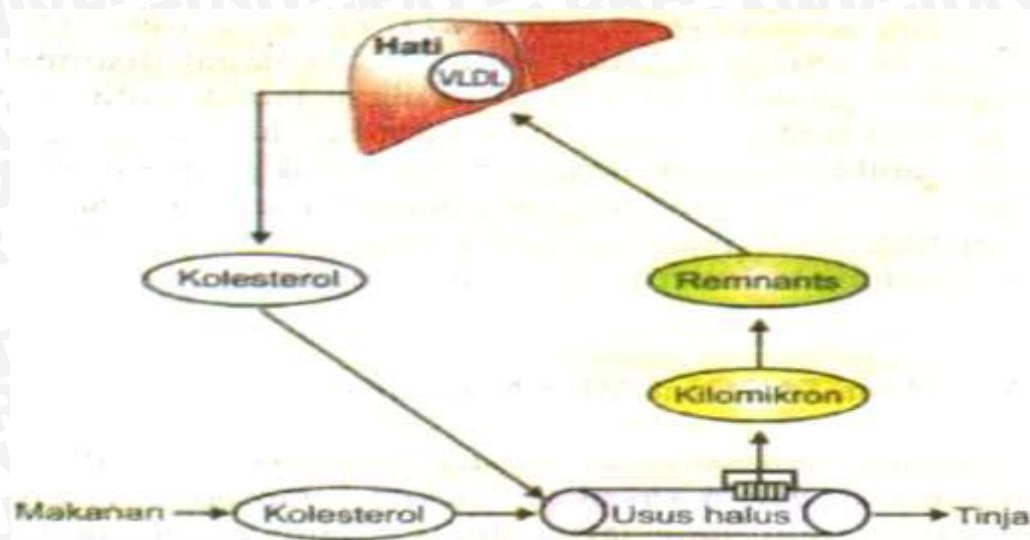
Metabolisme lipid dan lipoprotein pada dasarnya terbagi atas tiga jalur, yaitu jalur metabolise eksogen ,jalur metabolisme endogen dan jalur *reserve cholesterol transport*.

1. Jalur eksogen

Trigliserida dan kolesterol yang berasal dari makanan dalam usus dikemas dalam bentuk partikel besar lipoprotein, yang disebut kilomikron yang akan membawanya ke dalam aliran darah. Kemudian trigliserida dalam kilomikron tadi mengalami penguraian oleh enzim lipoprotein lipase, sehingga terbentuk asam lemak bebas dan kilomikron remnan. Asam lemak bebas akan menembus jaringan lemak atau sel otot untuk diubah menjadi trigliserida kembali sebagai cadangan energi. Sedangkan kilomikron remnan akan dimetabolisme dalam hati sehingga menghasilkan kolesterol bebas.

Sebagian kolesterol bebas yang mencapai organ hati diubah menjadi asam empedu yang akan dikeluarkan ke dalam usus, berfungsi seperti detergen dan membantu proses penyerapan lemak dari makanan. Sebagian lagi dari kolesterol dikeluarkan melalui saluran empedu tanpa dimetabolisme menjadi asam empedu dan kemudian organ hati akan mendistribusikan kolesterol ke jaringan tubuh lainnya melalui jalur endogen.

Pada akhirnya, kilomikron yang tersisa dibuang dari aliran darah oleh hati. Kolesterol juga dapat diproduksi oleh hati dengan bantuan enzim yang disebut HMG Koenzim-A Reduktase, kemudian dikirimkan ke dalam aliran darah (Smaolin *et al.*, 1997). Jalur metabolisme eksogen lemak dapat dilihat pada gambar 2.6 dan 2.8.



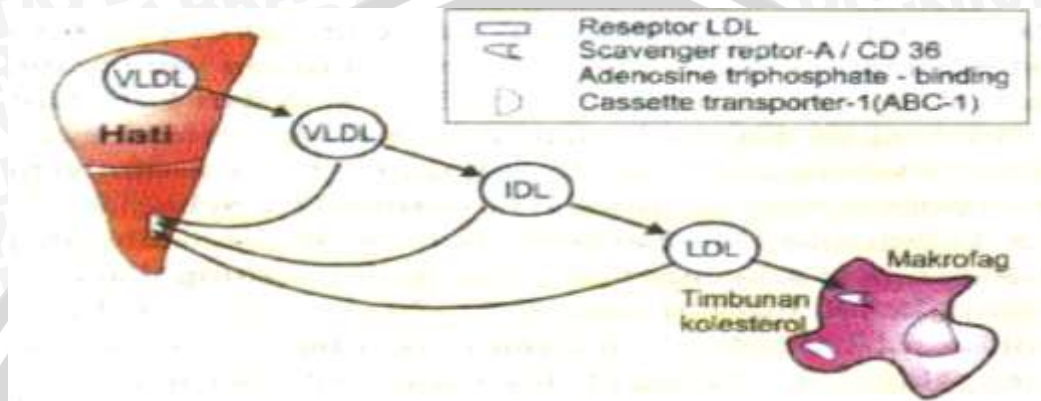
Gambar 2.6 Jalur eksogen metabolisme lemak (Shepherd J. Eur Heart Supplements 2001; 3 (Suppl E): E2-E53 Dikutip dari Adam, 2005)

2. Jalur endogen

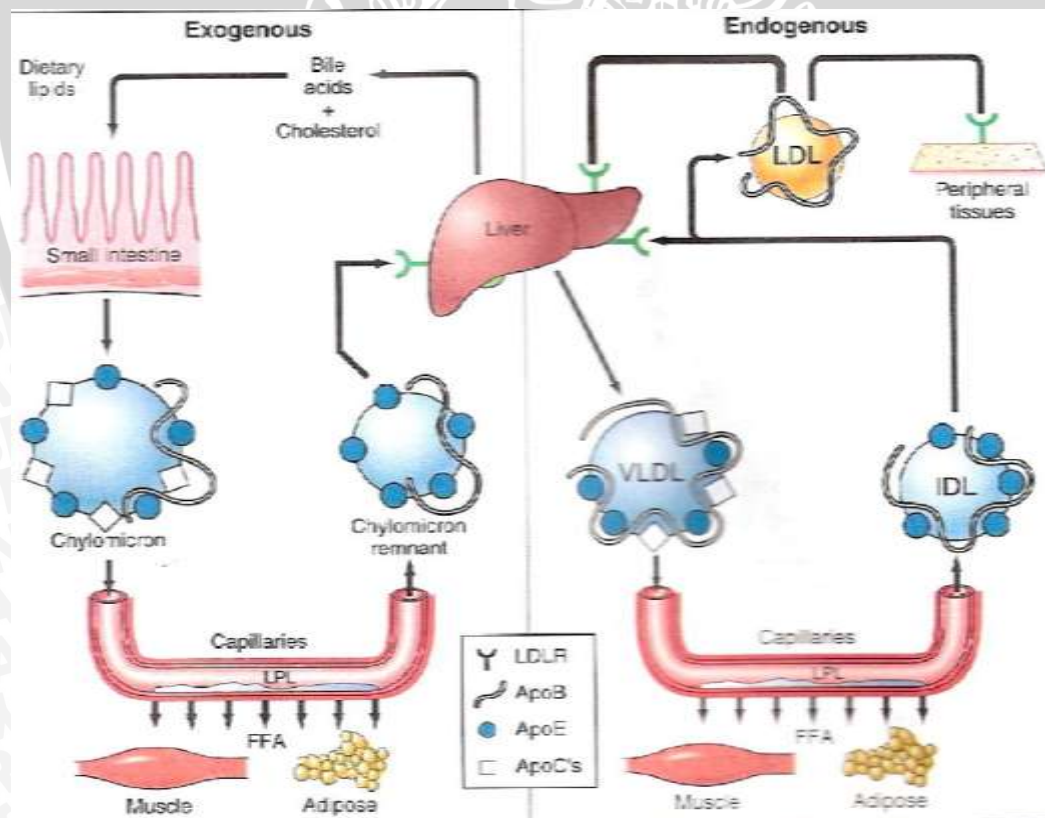
Pembentukan trigliserida dalam hati akan meningkat apabila makanan sehari-hari mengandung karbohidrat yang berlebihan. Hati mengubah karbohidrat menjadi asam lemak, kemudian membentuk trigliserida dan akan dibawa melalui aliran darah dalam bentuk *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL). Kemudian VLDL akan dimetabolisme oleh enzim lipoprotein lipase menjadi IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*). Lalu IDL melalui serangkaian proses akan berubah menjadi LDL (*Low Density Lipoprotein*) yang kaya akan kolesterol. LDL ini bertugas menghantarkan kolesterol dalam tubuh. Kolesterol yang tidak diperlukan akan dilepaskan ke dalam darah, dimana pertama-tama akan berikatan dengan HDL (*High Density Lipoprotein*). HDL bertugas membuang kelebihan kolesterol dari dalam tubuh. Itulah sebab muncul istilah LDL-kolesterol disebut lemak jahat dan HDL-kolesterol disebut lemak baik. Sehingga rasio keduanya harus seimbang (Smaolin *et al.*, 1997).

Kilomikron membawa lemak dari usus (berasal dari makanan) dan mengirim trigliserida ke sel-sel tubuh. VLDL membawa lemak dari hati dan

mengirim trigliserida ke sel-sel tubuh. LDL yang berasal dari pemecahan IDL (sebelumnya terbentuk VLDL) merupakan pengirim kolesterol yang utama ke sel-sel tubuh. HDL membawa kelebihan kolesterol dari dalam sel untuk dibuang (Smaolin *et al.*, 1997). Jalur metabolisme endogen lemak dapat dilihat pada gambar 2.7 dan 2.8.



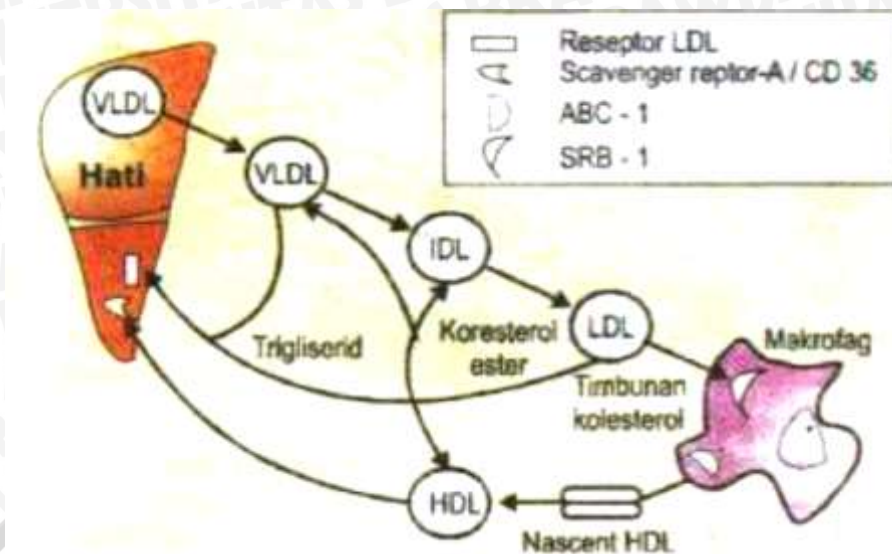
Gambar 2.7 Jalur endogen metabolisme lemak (www.nutricare.com dikutip dari Kwiterovich, 2000)



Gambar 2.8 Jalur eksogen dan endogen metabolisme lemak (Djokomoeljanto, 1999)

3. Jalur *reverse cholesterol transport*

Proses metabolisme lipoprotein melalui jalur *reverse cholesterol transport* (Gambar 2.9) dimulai dengan HDL dilepaskan sebagai partikel kecil miskin kolesterol yang mengandung apolipoprotein (Apo) A, C, dan E; dan disebut HDL *nascent*. HDL *nascent* berasal dari usus halus dan hati, mempunyai bentuk gepeng dan mengandung apolipoprotein A1. HDL *nascent* akan mendekati makrofag untuk mengambil kolesterol yang tersimpan di makrofag. Setelah mengambil kolesterol yang tersimpan di makrofag, HDL *nascent* berubah menjadi HDL dewasa yang berbentuk bulat. Agar dapat diambil oleh HDL *nascent*, kolesterol (kolesterol bebas) di bagian dalam dari makrofag harus dibawa ke permukaan membran sel makrofag oleh suatu *transporter* yang disebut *adenosine triphosphatebinding cassette transporter-1* atau disingkat ABC-1. Kolesterol bebas yang sudah diambil dari sel makrofag selanjutnya akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT). Sebagian kolesterol ester dibawa oleh HDL dan akan mengambil dua jalur. Jalur pertama menuju ke hati dan ditangkap oleh *scavenger receptor class B type 1* dikenal dengan SR-B1. Jalur kedua adalah kolesterol ester dalam HDL akan dipertukarkan dengan trigliserid dari VLDL dan IDL dengan bantuan *cholesterol ester transfer protein* (CETP). Fungsi HDL sebagai “penyerap” kolesterol dari makrofag dapat disimpulkan mempunyai dua jalur yaitu langsung ke hati dan jalur tidak langsung melalui VLDL dan IDL untuk membawa kolesterol kembali ke hati.



Gambar 2.9 Jalur reverse cholesterol transport. (Kwiterovich, 2000)

2.4 Dislipidemia

2.4.1 Definisi Dislipidemia

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan atau penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, LDL dan trigliserida serta penurunan kadar HDL. Peningkatan kadar kolesterol, terutama LDL, atau trigliserida darah merupakan predisposisi terhadap terjadinya aterosklerosis atau penyakit jantung koroner (Anwar, 2004).

Penyebab utama peningkatan kolesterol dalam darah adalah faktor keturunan dan asupan lemak tinggi. Asupan lemak total berhubungan dengan kegemukan, yang merupakan faktor resiko utama untuk terserang aterosklerosis. Pengaruh lemak makanan pada penyakit jantung koroner berhubungan dengan pengaruh komponen asam lemak dan kolesterol terhadap kolesterol darah, terutama kolesterol LDL (Almatsier, 2003). Pedoman klinis untuk menghubungkan profil lipid dengan resiko terjadinya PKV (Penyakit Kardiovaskuler) dapat dilihat pada tabel 2.3.

Tabel 2.3 Pedoman klinis untuk menghubungkan profil lipid dengan resiko terjadinya PKV (penyakit kardiovaskuler)

Komponen Lipid	Diinginkan mg/dl	Diwaspadai mg/dl	Berbahaya mg/dl
Kolesterol Total	<200	200-239	>240
Kolesterol LDL			
• Tanpa PKV*	<130	130-159	>160
• Dengan PKV*	100		
Kolesterol HDL	>45	36-44	<35
Trigliserida			
• Tanpa PKV*	<200	200-399	>400
• Dengan PKV*	<150		

(Anwar, 2004)

2.4.2 Klasifikasi Dislipidemia

Klasifikasi dislipidemia berdasarkan patogenesis penyakit sebagai berikut (Murphy *et al.*, 2002):

a. Dislipidemia primer

Yaitu kelainan penyakit genetik dan bawaan yang dapat menyebabkan kelainan kadar lipid dalam darah.

b. Dislipidemia sekunder

Yaitu dislipidemia yang disebabkan oleh penyakit atau suatu keadaan tertentu seperti hiperkolesterolemia yang disebabkan oleh hipotiroidisme, sindrom nefrotik, penyakit hati obstruktif, kehamilan, anoreksia nervosa dan porfira akut intermitten. Hipertrigliserida disebabkan oleh karena DM, konsumsi alkohol, gagal ginjal kronik, infark miokard, disglobulinemia, sindrom nefrotik, kelainan autoimun, dan kehamilan. Dan dislipidemia campuran yang dapat disebabkan oleh karena hipotiroidisme, sindrom nefrotik, gagal ginjal kronik, penyakit hati, dan akromegali.

2.4.3 Penatalaksanaan Dislipidemia

Data epidemiologi menunjukkan dengan jelas bahwa pada sebagian populasi masyarakat terdapat fenomena peningkatan kadar lipid, yang dikaitkan dengan peningkatan penyakit kardiovaskular dan mortalitas (kematian). Terdapat beberapa obat pilihan untuk menurunkan kadar lipid/kolesterol. Pemilihan obat yang tepat tergantung pada faktor/mekanisme yang menyebabkan abnormalitas lipid/kolesterol tersebut. Obat-obat tersebut antara lain (Helen, 2005; terj. mod. Lyrawati, 2008) :

1. Statin

Dalam 10 tahun terakhir ini di seluruh dunia, inhibitor 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A reduktase, biasa disebut sebagai STATIN, menjadi obat yang paling banyak diresepkan sebagai obat penurun kadar lipid. Obat golongan ini memblok secara parsial reaksi konversi 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A menjadi asam mevalonat. Reaksi ini merupakan salah satu tahap yang penting pada proses pembentukan kolesterol dalam sel di hati. Penghambatan proses ini mengakibatkan kadar kolesterol turun dengan cepat, yaitu ketika pasien mulai dan tetap kontinyu menggunakan obat statin, walaupun dilaporkan setelah beberapa lama pasien dapat mengalami takikardi. Statin memiliki efek yang baik terhadap profil lipid secara keseluruhan. Statin, menurunkan kadar *low - density lipoprotein* (LDL), yang berkaitan dengan resiko kardiovaskuler. Selain itu, statin juga menurunkan kadar trigliserida dan kadar kolesterol total dalam serum. Statin meningkatkan kadar *high - density lipoprotein* (HDL) yang bersifat melindungi kardiovaskular.

Peningkatan yang sifatnya minor pada kadar enzim hati sering dijumpai pada 5 bulan pertama terapi statin yang biasanya akan sembuh/normal kembali dengan sendirinya. Peningkatan yang bermakna terjadi pada 2% pasien

pada awal terapi tergantung pada dosis statin yang digunakan, dan akan normal kembali jika dosis statin diturunkan atau dihentikan. Efek samping lain yang dijumpai pada 5% pasien adalah miopati, muncul sebagai gejala nyeri pada otot dan persendian tanpa adanya perubahan kadar kreatin kinase (CK). Miopati yang parah (rhabdomyolisis fatal) dialami oleh 0,2% pasien, disertai dengan peningkatan CK (10 kali batas atas kadar normal, CK normal adalah 10-150 IU/L), dan dalam hal ini penggunaan statin harus segera dihentikan. Jika CK berkisar antara 3-10 kali batas atas normal, statin tetap dilanjutkan tetapi CK harus terus dipantau sampai diketahui apakah keadaan membaik atau memburuk (sehingga memerlukan penghentian statin). Jika perlu dosis statin diturunkan untuk meredakan efek samping tersebut. Gejala efek samping pada otot ini biasanya lebih banyak terjadi pada pasien yang menggunakan kombinasi obat penurun kadar lipid, misalnya kombinasi statin dan fibrat atau asam nikotinat. Efek samping lain adalah gangguan saluran cerna, ruam dan insomnia.

2. Fibrat

Turunan asam fibrat (fibrate) banyak diresepkan pada 1980-1990-an, tetapi kemudian menurun ketika data yang mendukung penggunaan statin mulai banyak. Efek utama fibrat adalah penurunan kadar trigliserida, juga penurunan kolesterol LDL yang moderat pada pasien yang kadarnya meningkat dan meningkatkan kolesterol HDL. Empat mekanisme kunci fibrat adalah meningkatkan lipolisis, meningkatkan asupan asam lemak hati dan menurunkan produksi trigliserida hati, meningkatkan asupan LDL oleh reseptor LDL, menstimulasi transport kolesterol balik sehingga meningkatkan HDL. Fibrat terutama digunakan untuk menurunkan kadar trigliserida pada pasien yang hanya mengalami peningkatan trigliserida (*isolated hypertriglyceridaemia*),

bermanfaat juga untuk menangani hiperlipidemia campuran, terutama jika kadar HDL rendah. Fibrat dapat ditambahkan pada terapi statin jika target terapi tidak tercapai pada terapi tunggal (monoterapi), dan sebagai alternatif jika pasien tidak tahan terhadap statin. Harus diingat bahwa peresepan kombinasi statin dan fibrat meningkatkan resiko miopati secara bermakna, dan mungkin obat baru (misalnya ezetimib) mungkin lebih tepat.

Fibrat ditoleransi baik, dengan efek samping yang paling sering dijumpai adalah gangguan saluran cerna pada 5% pasien. Seperti juga pada statin, peningkatan enzim hati juga terjadi pada awal terapi tapi tidak berlanjut. Miopati jarang dilaporkan jika fibrat digunakan sebagai terapi tunggal. Harus dipertimbangkan resiko dan manfaatnya sebelum memberikan fibrat sebagai terapi kombinasi.

3. *Bile acid sequestrant*

Penangkap asam empedu (*bile acid sequestrant*) telah dipakai lebih dari 30 tahun. Mekanisme kerjanya ada dua, meningkatkan bersihan (klirens) kolesterol dan menurunkan resirkulasi asam empedu. Mula-mula obat ini mengikat asam empedu pada usus halus sehingga mencegah resirkulasinya ke dalam sistem entrohepatik. Dengan demikian ekskresi asam empedu meningkat hingga 10 kali lipat, dan karena asam empedu berkurang, hati berespon meningkatkan produksi asam empedu dengan cara memecah kolesterol. Selain itu reseptor LDL juga meningkat untuk mengikat kolesterol, sehingga kadar kolesterol yang ada dalam sirkulasi darah makin menurun. Sekuestran asam empedu menurunkan kolesterol LDL 15-30%, dan meningkatkan HDL sampai 5%. Pada beberapa pasien sekuestran asam empedu meningkatkan kadar trigliserida, sehingga penggunaannya dihindari untuk pasien hipertrigliseridemia atau hiperlipidemia campuran dengan peningkatan kadar trigliserida yang

signifikan. Sekuestran asam empedu dapat menurunkan kejadian gangguan fungsi jantung dan progresi aterosklerosis. Terutama berguna untuk mengobati pasien yang mengalami peningkatan kolesterol LDL saja atau sebagai obat tambahan jika monoterapi gagal mencaai target terapi.

Masalah utama pada terapi sekuestran asam empedu ini adalah penerimaan pasien karena rasa obat yang tidak enak. Biasanya obat diminum 4 kali sehari, dalam bentuk serbuk yang dicampurkan ke dalam sejumlah besar air. Pada dosis maksimum, golongan obat ini sering menimbulkan rasa tidak nyaman pada abdomen, refluks esofagus dan konstipasi. Obat ini juga dapat mengikat obat lain, misalnya digoksin, levotiroksin, atau warfarin, sehingga harus diperhatikan agar penggunaan antar obat-obat tersebut dengan sekuestran asam empedu ini terpisah paling sedikit 4-6 jam.

4. Ezetimib

Diperkenalkan di pasaran sejak tahun 2003, ezetimib merupakan obat pertama dalam kelasnya yang bekerja memblok absorpsi kolesterol pada usus halus dengan cara menghambat secara selektif mekanisme transport pada sel epitel usus halus. Karena jumlah kolesterol yang masuk melalui usus halus turun, maka hati meningkatkan asupan kolesterolnya dari sirkulasi darah, sehingga kadar kolesterol serum akan turun. Sebagai terapi tunggal, efek utama ezetimib adalah menurunkan kadar kolesterol LDL sampai 18%, dengan sedikit efek pada trigliserida dan HDL. Jika dikombinasi dengan statin, bisa menghasilkan penurunan kadar LDL serum 20% lagi dibanding statin saja, disertai penurunan kadar trigliserida (9%), dan peningkatan kolesterol HDL (3%). Ezetimib 10 mg/hari digunakan untuk hiperkolesterolemia primer. Saat ini ezetimib digunakan jika terapi tunggal statin gagal mencapai target terapi, atau sebagai alternative monoterapi jika pasien tidak tahan statin.

Efek samping ezetimib sakit kepala, nyeri abdomen dan diare. Untuk penggunaan luas masih diperlukan data keamanan penggunaan jangka panjang. Sampai saat ini disimpulkan oleh *Drug and Therapeutic Bulletin* bahwa “ezetimib tidak lebih bermanfaat daripada statin dan tidak menggantikan posisi statin untuk terapi rutin pasien dengan resiko aterosklerosis” dan “strategi kombinasi ezetimib-statin tidak lebih aman dan jelas lebih mahal dibanding memaksimalkan dosis statin”. Pemberian bersama-sama ezetimib-fibrat saat ini tidak dianjurkan.

5. Turunan asam nikotinat

Asam nikotinat, atau niasin, dan senyawa turunannya diketahui menurunkan kolesterol, walaupun mekanismenya masih belum jelas. Diperkirakan golongan ini bekerja menghambat pelepasan asam lemak bebas dari jaringan adiposa, menurunkan jumlah yang tersedia untuk pembentukan trigliserida, very low density lipoprotein (VLDL) dan LDL pada hati. Dengan demikian trigliserida dan LDL plasma berkurang, dan HDL meningkat. Manfaat asam nikotinat pada kardiak diketahui pada 1970-an, menurunkan kekambuhan infark miokard dan mortalitas total.

Obat ini kurang populer karena efek sampingnya, termasuk pemerahan pada wajah dan leher yang diperantarai oleh prostaglandin, pusing dan palpitasi (berdebar-debar). Frekuensi dan keparahan efek samping ini dapat diatasi dengan cara titrasi dosis secara perlahan pada saat awal terapi, menghindari obat/makanan yang dapat memperparah (misalnya minuman berkafein atau alkohol) dan menekan prostaglandin dengan pemberian aspirin dosis rendah dan ibuprofen. Masalah lain yang sering dijumpai adalah gangguan saluran cerna, hilangnya kontrol glikemik pada pasien diabetes dan gout karena peningkatan kadar asam urat.

2.5 Penyakit Jantung Koroner

2.5.1 Definisi Penyakit Jantung Koroner (PJK)

Penyakit jantung koroner terutama disebabkan oleh kelainan miokardium akibat insufisiensi aliran darah koroner karena aterosklerosis yang merupakan proses degeneratif, dan banyak faktor lain. Karena itu, dengan bertambahnya usia harapan hidup manusia Indonesia, kejadiannya akan makin meningkat dan menjadi suatu penyakit yang penting, apalagi sering menyebabkan kematian mendadak (Santoso, 2005). Menurut Kusumawidjaja (1996), tujuh jenis penyakit jantung terpenting adalah :

1. Penyakit jantung koroner (penyebab 80% kematian yang disebabkan penyakit jantung).
2. Penyakit jantung akibat hipertensi (9%)
3. Penyakit jantung rematik (2-3%)
4. Penyakit jantung kongenital (2%)
5. Endokarditis bakterialis (1-2%)
6. Penyakit jantung sifilitik (1%)
7. Cor pulmonale (1%), dan
8. Lain-lain (5%)

2.5.2 Patogenesis Penyakit Jantung Koroner (PJK)

Pembuluh arteri mengikuti proses penuaan dengan karakteristik seperti penebalan tunika intima, berkurangnya elastisitas, penumpukan kalsium terutama di arteri-arteri besar yang menyebabkan fibrosis yang merata sehingga aliran darah lambat laun berkurang. Iskemi yang relatif ringan tetapi berlangsung lama dapat pula menyebabkan kelainan katup jantung (Kusumawidjaja, 1996).

Manifestasi penyakit jantung koroner disebabkan ketidakseimbangan antara kebutuhan oksigen miokardium dengan masuknya oksigen ke dalam

miokardium. Masuknya oksigen untuk miokardium sebetulnya tergantung dari oksigen dalam darah dan arteri koronaria. Oksigen dalam darah tergantung oksigen yang dapat diambil oleh darah, jadi dipengaruhi oleh Hb, paru-paru dan oksigen dalam udara pernafasan. Dikenal dua keadaan ketidakseimbangan masukan terhadap kebutuhan oksigen yaitu hipoksemi (iskemi) yang ditimbulkan oleh kelainan vaskular dan hipoksi (anoksi) yang disebabkan kekurangan oksigen dalam darah. Perbedaannya ialah pada iskemi terdapat kelainan vaskular sehingga perfusi ke jaringan berkurang dan eliminasi metabolit yang ditimbulkannya menurun juga, sehingga gejalanya akan lebih cepat muncul. (IDI, 1994). Ada beberapa hipotesis mengenai apa yang pertama kali menyebabkan kerusakan sel endotel dan mencetuskan rangkaian proses aterosklerosis, yaitu (Silbernagl & Lang, 2007).

1. Kolesterol Serum yang Tinggi

Hipotesis pertama mengisyaratkan bahwa kadar kolesterol serum dan trigliserida yang tinggi dapat menyebabkan pembentukan aterosklerosis. Pada pengidap aterosklerosis, pengendapan lemak ditemukan di seluruh kedalaman tunika intima, meluas ke tunika media. Kolesterol dan trigliserida di dalam darah terbungkus di dalam protein pengangkut lemak yang disebut lipoprotein. *High Density Lipoprotein* (HDL) merupakan lipoprotein berdensitas tinggi yang membawa lemak ke luar sel untuk diuraikan, dan diketahui bersifat protektif melawan aterosklerosis. Namun, lipoprotein berdensitas rendah (*Low Density Lipoprotein*, LDL) dan lipoprotein berdensitas sangat rendah (*Very Low Density Lipoprotein*, VLDL) membawa lemak ke sel tubuh, termasuk sel endotel arteri, oksidasi kolesterol dan trigliserida menyebabkan pembentukan radikal bebas yang diketahui merusak sel-sel endotel.

2. Tekanan Darah Tinggi

Hipotesis kedua mengenai terbentuknya aterosklerosis di dasarkan pada kenyataan bahwa tekanan darah yang tinggi secara kronis menimbulkan gaya regang atau potong yang merobek lapisan endotel arteri dan arteriol. Gaya regang terutama timbul di tempat arteri bercabang khas untuk arteri koroner, aorta, dan arteri serebrum. Dengan robeknya lapisan endotel, timbul kerusakan berulang sehingga terjadi siklus peradangan, penimbunan sel darah putih dan trombosit, serta pembentukan bekuan. Setiap trombus yang terbentuk dapat terlepas dari arteri sehingga menjadi embolus dibagian hilir.

3. Infeksi Virus

Hipotesis ketiga mengisyaratkan bahwa sebagian sel endotel mungkin terinfeksi suatu virus. Infeksi mencetuskan siklus peradangan, leukosit dan trombosit datang ke daerah tersebut dan terbentuklah bekuan dan jaringan parut. Virus spesifik yang diduga berperan dalam teori ini adalah sitomegalovirus, anggota dari famili virus herpes.

4. Kadar Besi Darah yang Tinggi

Hipotesis keempat mengenai aterosklerosis adalah bahwa kadar besi serum yang tinggi dapat merusak arteri koroner atau memperparah kerusakan yang disebabkan oleh hal lain. Teori ini diajukan oleh sebagian orang untuk menjelaskan perbedaan yang mencolok dalam insidens penyakit arteri koroner antara pria dan wanita pramenopause. Pria biasanya mempunyai kadar besi yang jauh lebih tinggi daripada wanita haid.

2.5.3 Pengaruh Dislipidemia terhadap Jantung Koroner

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang paling utama adalah kenaikan kolesterol total, kolesterol LDL, kadar trigliserida serta penurunan kadar HDL. Dalam proses terjadinya aterosklerosis

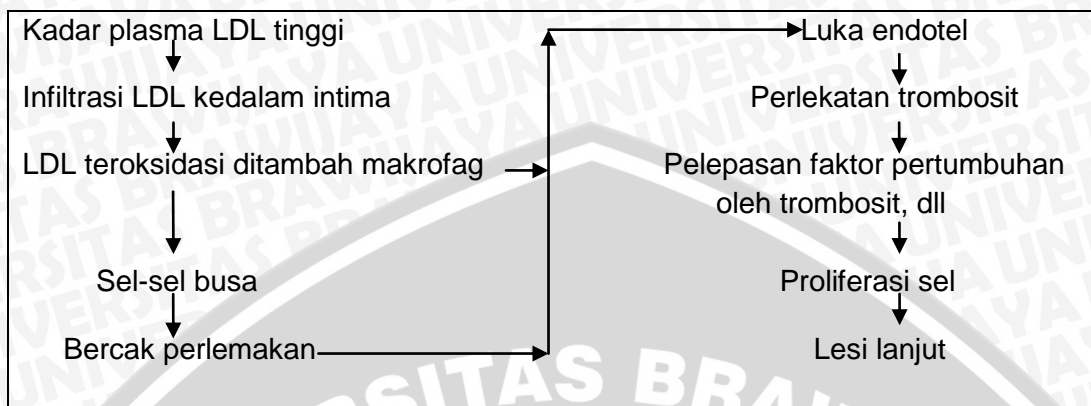
semuanya mempunyai peran yang penting dan sangat erat kaitannya satu dengan yang lain, sehingga tidak mungkin dibicarakan sendiri-sendiri. Ketiga sekaligus dikenal sebagai triad lipid (Anwar, 2004).

Lesi pada aterosklerosis yang berperan dalam patogenesis PJK diklasifikasikan atas 3 tahap serta morfologik yaitu bercak perlemakan, plak fibrosa, dan lesi terkomplikasi. Sebelum terjadinya bercak perlemakan sudah ada gel-gel busa. Bercak perlemakan sudah bisa ditemukan pada usia 10 tahun dan meningkat kekerapannya pada usia 30 tahun. Plak fibrosa adalah bentuk lesi yang khas untuk aterosklerosis yang sudah berkembang. Lesi terkomplikasi adalah plak fibrosa yang sudah mengalami perubahan oleh peningkatan nekrosis sel, perdarahan, deposit kalsium atau deskuamasi (pengelupasan) permukaan endotel di atasnya dan pembentukan trombus. Lesi terkomplikasi dapat mengakibatkan gangguan aliran di lumen pembuluh darah (Anwar, 2004). Faktor yang bertanggung jawab atas penumpukkan lipid pada dinding pembuluh darah dan beberapa teorial :

1. Adanya defek pada fungsi reseptor LDL di membran gel
2. Gangguan transpor lipoprotein transeluler (endositototktik)
3. Gangguan degradasi oleh lisosom lipoprotein
4. Perubahan permeabilitas endotel

Tahap awal yang penting pada aterogenesis adalah adanya partikel LDL yang ada dalam sirkulasi terjebak didalam intima. LDL ini mengalami oksidasi atau perubahan lain dan kemudian dipindahkan oleh reseptor "scavenger". Tidak ada pengendalian umpan balik atas pembentukan reseptor ini, dan ester kolesterol kemudian berakumulasi didalam gel sehingga membentuk gel busa. Kemudian gel busa membentuk bercak perlemakan yang bisa menyebabkan distribusi pada endotelium. Faktor pertumbuhan mengakibatkan proliferasi gel ,dan berakhir pada lesi aterosklerosis yang lanjut

(Anwar, 2004). Hubungan antara infiltrasi lipid dengan luka endotel dapat dilihat pada gambar 2.10.



Gambar 2.10 Hubungan antara Hipotesis Infiltrasi Lipid dengan Luka Endotel (Anwar, 2004)

2.5.4 Penatalaksanaan Penyakit Jantung Koroner (PJK)

Selain menggunakan obat-obat dislipidemia yang sudah dijelaskan diatas, penatalaksanaan penyakit jantung koroner dari segi pengobatan farmakologi antara lain (Jafar, 2011) :

1. Obat Antianginal

Angina adalah rasa tidak enak di dada karena suplai oksigen yang tidak cukup ke otot jantung untuk memenuhi permintaan oksigen. Karena itu, perawatan angina bertujuan untuk mengurangi keperluan oksigen otot jantung maupun menambahkan aliran darah ke koroner. Tiga kelas utama obat antiangina yang tersedia adalah *nitrat*, *beta blocker*, dan *calcium channel blocker*.

a. Nitrat

Nitrat adalah obat vasodilator (pelebar pembuluh darah) yang merileksasikan dinding pembuluh darah. Pada waktu yang sama pelebaran arteri koroner memperbaiki aliran darah ke otot jantung. Nitrat yang paling sering dipakai adalah *glyceryl trinitrate* (GNT) yang juga disebut *nitroglycerin* (NTG), *isosorbide dinitrate* (ISDN), *isosorbide mononitrate* (ISMN). Contoh-contoh buatan komersial adalah Nitrobin, Nitrobat,

Notroderm, Nitromark, Nitrodisc, Isordil, Sorbitrate, Isomark, Isoket, Ismo, Cedocard, Vascardin, Imdur, Fasorbid, Nitrostat, Deponit, Isosorbid, Isoket, Elantan, dan Pentacard.

b. *Beta Blocker*

Beta Blocker menghambat aksi adrenalin pada ujung-ujung syaraf yang mempengaruhi denyutan jantung dan kekuatan kontraksi. Oleh aksi ini dikurangi jumlah pekerjaan yang dilakukan oleh jantung, dan karena itu mengurangi keperluan oksigen otot jantung. *Beta Blocker* adalah obat yang efektif untuk perawatan dan pencegahan *hipertensi* dan untuk kontrol aritmia jantung tertentu. Contoh-contoh buatan komersial adalah Sektral, Tenormin, Betablok, Viskan, Inderal, Lopressor, Farnormin, Alpresol, Prestoral, Farnagard, Propadex, Propranolol, Cardiosel, Farmadral, Mikelan, Nederal, Trasicor, Seloken, Blockard, Decreten, Internolol, Selozok, Corgard, Trasicor, Concor, Corbutol, Maintate dan Losartan.

c. *Calsium Channel Blocker*

Obat macam ini memiliki khasiat mengendorkan dinding arteri koroner sehingga mencegah kekejangan koroner. Lagipula mereka berlaku langsung pada sel-sel otot jantung yang menyebabkan sedikit berkurang dalam kemampuan kontraksi, dan karena itu mengurangi permintaan oksigen miokardial. *Calsium channel blockers* efektif pada perawatan dan pencegahan *angina*, dapat juga melebarkan arteri sekelilingnya sehingga mengurangi tekanan darah. Karena itu, obat ini juga dipakai dalam perawatan hipertensi. Contoh-contoh buatan komersial adalah Herbesser, Adalat, Isoptin, Carpedin, Norvasc, Farmalat, Farmabes, Coronipin, Corpamil, Nifecard, Nifedin, Nifedipine, Plendil, Vasdalat, Dilmen, Loxen, Pincard Xepalat, Dilitiazem, Verapamil, Cardyne, Fedipin, Lacipil, Safcard, Cardizem, Cordalat, Tensivask, Ficor dan Kemolat.

2. Diuretik

Diuretik menambah ekskresi garam dan air ke dalam urine, jadi mengurangi jumlah cairan dalam sirkulasi dan dengan demikian menurunkan tekanan darah. Diuretik efektif dalam perawatan kegagalan jantung. Contoh-contoh buatan komersial adalah Chlorthide, Lasix, Burinex, Aldactron, Dyazde, Moduretic, Lasix, HCT, Amiloride, Diamox, Furosetic, Furosemid, Hygroton, Diurefo, Furosix, Farsix, Natrilix, Carpiaton, Farsyx, Hugroton, Aldactone, Aldazide Cetasix dan Ampugan. Sebagian besar diuretik menyebabkan penambahan ekskresi kalsium ke dalam urine, sehingga bisa menyebabkan kehabisan kalsium tubuh. Kehilangan kalsium dapat dinetralkan dengan makan makanan yang kaya akan kalsium (buah-buahan seperti pisang, jeruk, tomat dan sayuran), atau dengan makan tambahan kalsium.

3. Digitalis

Obat-obat digitalis menambahkan kekuatan kontraksi otot jantung, sehingga dapat memperbaiki kemampuan jantung yang lemah. Obat-obat tersebut juga digunakan sebagai obat antiaritmia karena memperlambat transmisi impuls listrik. Obat-obat digitalis dipakai dalam perawatan kegagalan jantung, sering dalam kombinasi dengan diuretik. Obat-obat itu juga efektif dalam pengendalian dan pencegahan aritmia jantung tertentu. Contoh obat jenis ini adalah Digoxin, Lanoxin, Fargoxin dan Lanitop.

4. Obat Anti Aritmia

Obat-obat anti aritmia dipakai pada perawatan dan pencegahan aritmia jantung. *Beta blockers* bekerja dengan menghambat aksi adrenalin terhadap reseptor beta (penerima, ujung syaraf atau indera penerima rangsang) pada jantung ini mengakibatkan perlambatan denyutan jantung. Digoxin memperlambat transmisi impuls listrik melalui node AV, jadi memperlambat kecepatan denyut ventrikel. Contoh-contoh obat tersebut adalah Inderal, Lanoxin,

Norpace, Pronesty, Kinidin, Tambocor, Tonocard, Cardarone, Verapamil, Quinidine, Sotacor, Mexitec, Isoptin, Maintate.

5. Anticoagulant

Anticoagulant (pengencer darah) bekerja mencegah pembentukan gumpalan darah di dalam sistem sirkulasi, yaitu untuk pencegahan pembentukan gumpalan darah di dalam jantung dan pembuluh darah. Contoh buatan komersial ialah Warfarin, Sintrom, Heparin dan Praxiparin. Aspirin tidak boleh dimakan bersama anticoagulant (kecuali atas anjuran dokter), karena dapat mengakibatkan meningkatnya kecenderungan akan pendarahan.

6. Obat Antiplatelete

Platelete adalah sel-sel darah yang kecil, yang mempunyai fungsi penting dalam mekanisme penggumpalan darah. Bila pembuluh darah cedera, *platelete* yang melekat pada dinding pembuluh membentuk gumpalan di tempat yang rusak. Gumpalan itu menambal dinding yang rusak dan mencegah pendarahan lebih lanjut, akan tetapi, pada keadaan tertentu, pembentukan gumpalan darah bisa menyebabkan masalah serius. Sebagai contoh, pada pasien dengan penyakit arteri koroner, terdapat kecenderungan yang meningkat dalam pembentukan gumpalan darah di tempat plak, sehingga menimbulkan hambatan yang komplik dari arteri koroner dan mengakibatkan infarksi miokardial atau serangan jantung.

Obat-obat *antiplatelete* mengurangi kelengketan *platelete* dan oleh sebab itu mengurangi kecenderungan untuk pembentukan gumpalan darah. Obat-obat *antiplatelete* dibuat untuk mengurangi risiko serangan jantung pada pasien yang menderita *angina*, pasien yang sudah menderita serangan jantung, pasien yang telah menjalani operasi *by-pass*, mengurangi risiko penutupan okulasi (*by-pass graft*) dan setelah angioplasti koroner untuk mengurangi risiko penggumpalan darah pada tempat yang dilebarkan. Contoh-contoh buatan

komersial ialah Aspirin, Solprim, Cardiprin, Persantin, Ticlid, Ascardia, Aptor, Aspilet dan Farnasal.

2.6 Kacang Tunggak

2.6.1 Taksonomi Kacang Tunggak

Taksonomi kacang tunggak dengan sistem Linnaeus adalah sebagai berikut (Verdcourt, 1970; Marechal *et al.*, 1978 dalam Magloire, 2005):

Kingdom	: Plantae
Filum	: Spermatophyta
Kelas	: Fabales
Ordo	: Fabacea
Famili	: Phaseoleae
Genus	: Vigna
Species	: Vigna Unguiculata

2.6.2 Spesifikasi Kacang Tunggak

Kacang tunggak adalah tanaman herbal kacang-kacangan yang tumbuh tiap tahun saat cuaca hangat atau panas, sekitar bulan Mei hingga Oktober (Okpara *et al.*, 2001 dalam Okwu *et al.*, 2007). Banyak studi menyatakan bahwa kacang tunggak berasal dari Afrika, meskipun tempat dimana kacang tunggak pertama kali ditanam belum jelas (Kitch *et al.*, 1998 dalam Lodama, 2010). Kacang tunggak sudah dibudidayakan di Afrika sejak zaman Neolithikum (Ehlers dan Hall, 1997 dalam Lodama, 2010). Kacang tunggak mulai dibudidayakan di luar Afrika, yaitu di India sekitar 3500 tahun yang lalu, dan kini juga dibudidayakan di Amerika Selatan, Amerika Utara, dan Asia. Nigeria adalah penghasil kacang tunggak terbesar di dunia, diikuti oleh Niger, Brazil, dan India (Lodama, 2010)



Gambar 2.11 Tanaman Kacang Tunggak (Rukmana dan Oesman, 2000).



Gambar 2.12 Biji kacang tunggak lokal asal Bogor (kiri), Nusa Tenggara Barat (tengah), dan Kalimantan Selatan (kanan) (Haliza, 2008)

Kacang tunggak memiliki ciri polongnya tegak ke atas dan kaku. Penampilan visual kacang tunggak hampir sama dengan tanaman kacang panjang, namun beberapa dijumpai tidak merambat. Batangnya lebih pendek dan berbuku-buku. Tinggi kacang tunggak tiap varietas bervariasi, dari sangat rendah hingga setinggi semak belukar. Tingginya bervariasi dari 15-80 cm (Steele, 1972 dalam Kwaye, 1998). Daunnya agak kasar, melekat pada tangkai

daun yang agak panjang, dengan posisi daun bersusun tiga. Bentuk daunnya bervariasi namun cenderung oval (Faris, 1965 dalam Kwaye, 1998). Bunga berbentuk seperti kupu-kupu, terletak pada ujung tungkai yang panjang. Buah kacang tunggal berukuran kurang lebih 10 cm, berbentuk polong berwarna hijau, dan kaku. Biji kacang tunggal berbentuk bulat panjang, agak pipih dengan ukuran 4 mm-6 mm x 7 mm-8mm, dan berwarna kuning kecokelat-cokelatan (Rukmana dan Oesman, 2000). Biji kacang tunggal memiliki kekhasan dengan adanya pigmen yang terkumpul dalam 'mata' yang terdapat pada hilum pada bijinya yang berwarna lebih pucat (Kwaye, 1998).

Akar tanaman kacang tunggal menyebar pada kedalaman tanah antara 30 cm-60 cm. Sifat penting dari akar tanaman kacang tunggal adalah dapat bersimbiosis dengan bakteri *rhizobium sp.*, untuk mengikat nitrogen bebas (N_2) dari udara yang kemudian dibentuk menjadi nodula-nodula (bintil-bintil) akar. Menurut Rukmana dan Oesman (2000), bahwa hasil penelitian para ahli pertanian menunjukkan tiap hektar kacang tunggal dapat menghasilkan 198 kg nodula / tahun, setara dengan 440 kg urea. Menanam kacang tunggal dapat memberikan dua manfaat bagi tanah yaitu sebagai penutup tanah (vegetasi) tanah pengendali erosi dan penghasil nodula akar sebagai sumber nitrogen penyubur tanah. Penelitian dan pengembangan kacang tunggal antara lain untuk menghasilkan varietas unggul, yaitu varietas yang memiliki daya hasil tinggi, berumur pendek (genjah), dan toleran terhadap penyakit bercak daun serta virus CMMV (Cowpea Mild Mottle Virus). Perbaikan varietas kacang tunggal dilakukan melalui persilangan, seleksi dan evaluasi terhadap varietas introduksi maupaun varietas lokal. Kacang tunggal cenderung membutuhkan sedikit nutrisi untuk pertumbuhannya, sehingga perkecambahan dan pertunasannya akan terganggu di tanah yang terlalu basah (Kwaye, 1998)

Nutrisi yang terkandung dalam kacang tunggak, dibedakan antara biji yang kering dan yang masih muda. Biji kacang tunggak yang kering pada pengukuran 100 g mengandung 10 g air, 22 g protein, 1.4 g lemak, 51 g karbohidrat, 3.7 g vitamin, 3.7 g karbon, 104 mg kalsium dan nutrisi lainnya. Energi yang dihasilkannya sekitar 1420 kJ/100g. Pada biji yang masih muda dalam 100 g mengandung 88.3 air, 3 g protein, 0.3 g lemak, 7.9 g karbohidrat, 1.6 vitamin, 0.6 karbon, dan energi yang dihasilkannya sekitar 155kJ/100g (Van der Maesen dan Somaatmaja, 1993). Sedangkan menurut Bressani (1985), nutrisi yang terkandung dalam kacang tunggak yaitu: protein 24.8%, lemak 1.9%, serat 6.3%, karbohidrat 63.6%, tiamin 0.00074%, riboflavin 0.00042, niacin 0.00281%.

Protein pada biji kacang tunggak kaya dengan asam amino, lysin, dan triptofan, dibandingkan dengan biji sereal. Namun, kacang tunggak kekurangan metionine dan sistein dibandingkan dengan protein hewani. Jadi, kacang tunggak dianggap sebagai suplemen nutrisi untuk biji sereal dan perpanjangan protein hewani (Bressani, 1985).

Terdapat tiga flavonoid pada daun kacang tunggak yaitu quercetin, kaempferol, dan isorhamnetin. Selain itu, juga ditemukan adanya sepuluh macam glikosida yang berbeda (Lattanzio *et al.*, 1997 dalam Kritzinger, 2005). Dalam kacang tunggak juga didapatkan berbagai macam fenolik aglikon, antara lain asam vanillat, asam p-coumarat, asam caffeat, dan apigenin (Lattanzio *et al.*, 1997; Cai *et al.*, 2003 dalam Kritzinger, 2005). Sedangkan akar kacang tunggak mengandung flavonoid jenis coumestrol, daidzein, dan genistein (Isobe *et al.*, 2001 dalam Kritzinger, 2005). Sedangkan Noorwala *et al.*, (1995) dalam Kritzinger (2005) berhasil mengisolasi cycloartenol dan stigmasterol. Isoflavonoid ini memiliki efek toksik terhadap parasit kacang tunggak yang berupa fungi dan bakteri (Kritzinger, 2005).

2.6.3 Manfaat Kacang Tunggak

Kacang tunggak adalah sumber protein dan nutrisi dengan harga terjangkau, sehingga dapat menggantikan kebutuhan daging pada masyarakat ekonomi bawah di Afrika (Egounlety *et al.*, 2003 dalam Atti *et al.*, 2011; Atachi *et al.*, 1984 dalam Lodama, 2010). Dibeberapa daerah di Afrika, daun kacang tunggak digunakan untuk pakan ternak dan unggas (Allen, 1983 dalam Lodama, 2010; Atti *et al.*, 2011). Namun, juga ada yang diolah sebagai sayuran seperti bayam (Davis, 1991)

Banyak kudapan dan makanan khas Afrika terbuat dari kacang tunggak, sementara di Asia biji kacang tunggak digunakan sebagai bahan makanan (Singh *et al.*, 1997 dalam Lodama, 2010). Kacang tunggak dapat dikonsumsi sebagai sayur saat biji masih segar, hijau, dan lembut. Pengolahannya biasa direbus sebagai sayuran segar, atau juga dapat dikemas dalam kaleng atau dibekukan. Sedangkan biji kacang tunggak yang kering biasa disajikan sebagai makanan utama (Okwu *et al.*, 2007). Pengolahannya biasa direbus ataupun diolah sebagai bahan-bahan makanan kalengan (Davis, 1991). Kacang tunggak juga dapat dikombinasi dengan kedelai dan kacang-kacangan lain untuk diolah menjadi susu kedelai atau sereal sarapan (Enwere, 1998 dalam Okwu *et al.*, 2007). Di daerah-daerah terpencil di Afrika, kacang tunggak bernilai tinggi dalam sistem barter karena kegunaannya yang beragam, sehingga memberikan manfaat secara ekonomi pada petani kacang tunggak, terutama wanita (Mahamane, 2008).

2.6.4 Manfaat Isoflavon dan Antioksidan Kacang Tunggak

Didalam kacang tunggak mengandung *isoflavon* yang termasuk golongan *flavonoid* (*1,2-diarilpropan*) dan merupakan bagian kelompok terbesar dalam golongan tersebut. Kandungan *flavonoid* dalam kacang tunggak sebesar 26,85 Mg QE 100g (db) (Marsono *et al.*, 2005). Kacang tunggak mengandung

berbagai isoflavon untuk mempertahankan diri terhadap jamur (Ng *et al.*, 2002 dalam Kritzinger, 2005). Bila dikonsumsi manusia, isoflavon ini berguna untuk menghambat pertumbuhan plak penyumbat arteri dan mengurangi resiko kanker yang terkait dengan ketidakseimbangan hormone (Davis *et al.*, 1999; Dixon dan Ferreira, 2002 dalam Kaur dan Murphy, 2010). Struktur kimia isoflavon dianggap sesuai untuk menangkap radikal bebas di jaringan tubuh, dan bekerja lebih efektif daripada vitamin C dan E (Evans *et al.*, 1997 dalam Kaur dan Murphy, 2010). Isoflavon yang terkandung dalam kacang tunggak antara lain adalah genistein, quercetin, dan daidzein (Lattanzio *et al.*, 1997; Isobe *et al.*, 2001 dalam Kritzinger, 2005).

Genistein berfungsi merelaksasikan endotel aorta dan antimutagen (Matsumoto *et al.*, 2005 ; Beg *et al.*, 2007). Genistein juga dapat menurunkan tekanan darah dan respons kontraktile aorta karena memiliki efek vasodilator dan mencegah influks Ca^{2+} (Li *et al.*, 2004). Genistein juga memiliki efek kardioprotektif yang mirip dengan esterogen (Barnes, 1998 dalam Li *et al.*, 2004).

Quercetin berfungsi sebagai antioksidan, antiinflamasi, antitrombotik, dan vasodilator (Erdman *et al.*, 2005 dalam Egert *et al.*, 2008) Quercetin mampu menangkap radikal bebas dan mengikat ion logam transisi sehingga menghambat proses peroksidase lemak (Hollman *et al.*, 1997; Sakanashi *et al.*, 2008 dalam Baghel *et al.*, 2012). Namun, penelitian-penelitian untuk membuktikan efek quercetin pada manusia masih menunjukkan hasil yang bertolak belakang (Erdman *et al.*, 2005). Sedangkan Daidzein telah terbukti memiliki sifat antioksidan melalui penelitian laboratorium, namun saat diamati pada biakan sel, daidzein menunjukkan sifat-sifat prooksidan (Rorhdanz *et al.*, 2002)

Selain itu, isoflavon merupakan sejenis senyawa esterogen yang memiliki aktivitas antioksidan tinggi yaitu 6,7,4- trihidroksi isoflavon (Faktor-II)

(Hernawati, 2012). Antioksidan ini dapat menghambat radikal bebas reaktif yang mempercepat oksidasi dari LDL. Isoflavon juga memberikan efek peningkatan aktivitas *up regulating* reseptor LDL. Peningkatan reseptor LDL tersebut akan meningkatkan LDL *clearances* dari peredaran darah sehingga jumlah kolesterol LDL dalam darah berkurang. Isoflavon yang termasuk golongan flavonoid ini juga mampu menghambat penyerapan kolesterol dan meningkatkan eksresi empedu (Slamet, 2011; Fuhrman, Aviram, 2001). Mekanismenya yaitu dengan menghambat aktivitas enzim *3-hydroxy 3 methylglutaryl CoA* (HMG-CoA) *reductase* yang berperan dalam penghambatan sintesis kolesterol serta enzim *acylCoA: Cholesteryl aciltransferase* yang berperan dalam penurunan esterifikasi kolesterol pada usus dan hati serta mampu mengikat kolesterol LDL akibat sifat isoflavon yang lipofilik. (Slamet, 2011; Moriyana *et al.*, 2004). Selain itu, penelitian terhadap senyawa ini menunjukkan bahwa isoflavon dapat mengurangi resiko penyakit kanker, jantung koroner, dan osteoporosis (Rahardjo dan Hernani, 2006).

2.7 Yoghurt Kacang Tunggak

2.7.1 Definisi Yoghurt Kacang Tunggak

Yoghurt atau susu fermentasi merupakan produk probiotik dan koagulasi susu yang mengandung bakteri asam laktat dengan atau tanpa penambahan bahan lain yang diizinkan (Marks & Allan, 2001). Yoghurt dapat dibuat dengan menggunakan beberapa sumber seperti susu hewani dan susu nabati. Dalam proses pembuatan produk susu fermentasi biasanya menggunakan bakteri *Lactobacillus bulgaricus* dan *Streptococcus thermophilus*. Yoghurt berpotensi menurunkan kadar kolesterol darah karena bakteri dalam produk tersebut menghasilkan asam-asam organik seperti asam glukoronat,

asam propionat, asam folat, dan asam laktat yang dapat berperan sebagai agen penurun kadar kolesterol darah (Utamingrum, 2011).

Yoghurt kacang tunggak merupakan produk fermentasi yang terbuat dari ekstrak kacang tunggak yang diberi susu skim dan di fermentasi menggunakan *Lactobacillus bulgaricus* dan *Streptococcus thermophilus*. Yoghurt kacang tunggak ini merupakan yoghurt nabati dengan memanfaatkan kacang tunggak yang sudah dikenal oleh masyarakat dan memiliki nilai gizi tinggi, namun produk olahannya yang terbatas. Sehingga hal itu, dapat meningkatkan daya beli masyarakat terhadap kacang tunggak. Selain itu, harga yoghurt hewani yang relatif mahal menjadi kendala dalam pengonsumsian yoghurt pada masyarakat. Dengan penggabungan antara yoghurt dan kacang tunggak ini, diharapkan dapat menjadi suatu inovasi untuk minuman kesehatan nabati khususnya dalam menurunkan kadar kolesterol darah yang terjangkau untuk semua kalangan.

2.7.2 Manfaat Yoghurt Kacang Tunggak

Yoghurt memiliki manfaat untuk kesehatan yaitu menurunkan kadar kolesterol darah karena bakteri dalam produk tersebut menghasilkan asam-asam organik seperti asam glukoronat, asam propionat, asam folat, dan asam laktat yang dapat berperan sebagai agen penurun kadar kolesterol darah (Marks & Allan, 2001). Selain itu, yoghurt juga meningkatkan pencernaan dan penyerapan zat-zat gizi, dapat menormalkan kerja usus besar (mengatasi konstipasi dan diare), memiliki efek anti kanker, dapat mengatasi masalah lactosa intolerance, berperan dalam detoksifikasi dan mengatasi stres, serta mengontrol tekanan darah (Robbins, 2003).

Yoghurt kacang tunggak memiliki manfaat yang hampir sama dengan yoghurt hewani. Namun kandungan antioksidan dalam yoghurt ini, lebih tinggi karena menggabungkan antara yoghurt yang memang telah terbukti memiliki

antioksidan yang tinggi, dan kacang tunggak yang memiliki kandungan isoflavon yang merupakan senyawa esterogen yang memiliki kandungan antioksidan yang tinggi juga yaitu 6,7,4- trihidroksi isoflavon (Faktor-II) (Hernawati, 2012). Antioksidan ini dapat menghambat radikal bebas reaktif yang mempercepat oksidasi dari LDL. Selain itu, isoflavon yang terkandung dalam kacang tunggak juga memberikan efek peningkatan aktivitas *up regulating* reseptor LDL. Peningkatan reseptor LDL tersebut akan meningkatkan LDL *clearances* dari peredaran darah sehingga jumlah kolesterol LDL dalam darah berkurang. Isoflavon yang termasuk golongan flavonoid ini juga mampu menghambat penyerapan kolesterol dan meningkatkan eksresi empedu (Slamet, 2011; Fuhrman & Aviram, 2001).

Mekanisme dalam menghambat penyerapan kolesterol dan meningkatkan eksresi empedu yaitu dengan menghambat aktivitas enzim *3-hydroxy 3 methylglutaryl CoA (HMG-CoA) reductase* yang berperan dalam penghambatan sintesis kolesterol serta enzim *acylCoA: Cholesteryl aciltransferase* yang berperan dalam penurunan esterifikasi kolesterol pada usus dan hati serta mampu mengikat kolesterol LDL akibat sifat isoflavon yang lipofilik. (Slamet,2011; Moriyana *et al.*, 2004). Oleh karena itu, yoghurt kacang tunggak dapat dijadikan produk inovasi yang efektif dalam menurunkan kadar kolesterol darah terutama dalam menurunkan kadar kolesterol LDL serum.