

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Konsep Aterosklerosis

##### 2.1.1 Pengertian Aterosklerosis

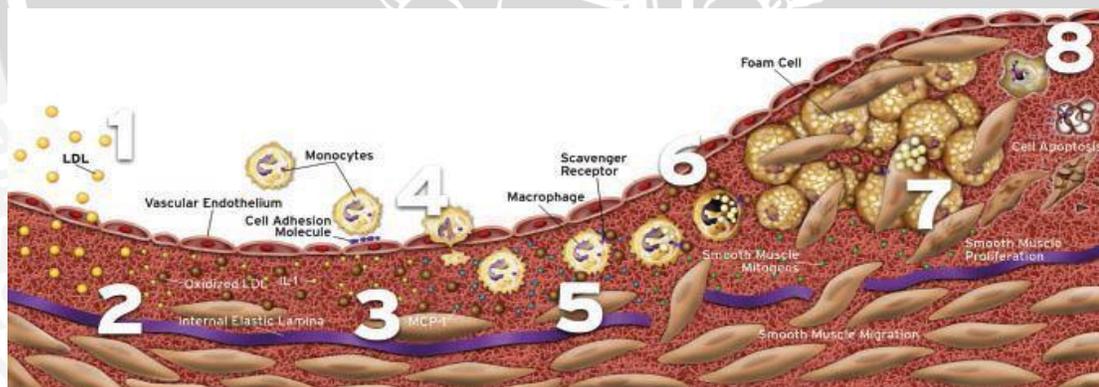
Aterosklerosis adalah proses yang kompleks dan membahayakan, yang dimulai lama sebelum gejala terjadi. Penyebabnya yaitu peningkatan kadar kolesterol dan trigliserida dalam darah, hipertensi, dan merokok (Muttaqin, 2009). Sedangkan menurut Smeltzer (2006), Aterosklerosis merupakan kondisi patologis arteri koroner ditandai dengan penimbunan abnormal lipid atau bahan lemak dan jaringan fibrosa di dinding pembuluh darah yang mengakibatkan perubahan struktur dan fungsi arteri dan penurunan aliran darah ke jantung.

##### 2.1.2 Faktor Resiko

Faktor resiko diklasifikasikan menjadi dua kelompok, yaitu faktor resiko utama dan faktor resiko pendukung. Faktor resiko utama adalah faktor resiko yang terbukti melalui penelitian dapat meningkatkan resiko penyakit kardiovaskuler secara signifikan yaitu merokok, kolesterol tinggi, hipertensi, inaktifitas fisik, obesitas dan kelebihan berat badan, diabetes melitus. Faktor resiko pendukung diketahui berkaitan dengan peningkatan resiko penyakit kardiovaskuler, tetapi makna dan prevalensinya masih diteliti yaitu stres, hormon seks, pil pengontrol kelahiran, asupan alkohol berlebih dan kadar homosistein (Gonce, 2011).

### 2.1.3 Patofisiologi Aterosklerosis

Secara bertahap, ketika zat lemak, kolesterol, produk buangan sel, kalsium, dan fibrin melewati pembuluh darah, zat tersebut mengendap di lapisan dalam arteri, akibat pengendapan materi ini, terbentuk plak lipid yang dilapisi fibrosa, yang juga dikenal sebagai *ateroma* dan aliran dalam arteri menjadi tersumbat sebagian atau keseluruhan. Cedera pada pembuluh darah dan akumulasi yang diakibatkan zat ini dalam lapisan bagian dalam arteri menyebabkan sel darah putih, sel otot polos, dan trombosit mengalami agregasi di area ini. Akibatnya, matriks kolagen dan serabut elastik terbentuk, dan endothelium menjadi lebih tebal. Inti plak fibrosa dapat menjadi nekrotik, dan hemoragi serta kalsifikasi dapat terjadi. Thrombosis juga dapat terjadi sehingga lebih berperan pada penyumbatan lumen pembuluh darah (Gonce, 2011).



Gambar 1.1 Tahap Pembentukan Aterosklerosis (Faxon *et al.*, 2004)

LDL masuk ke sub endothelium dan dioksidasi oleh makrofag dan sel otot polos (proses 1,2). Pengeluaran *growth factor* dan sitokin untuk menarik monosit tambahan (proses 3,4). Penumpukan sel dan proliferasi sel otot polos menghasilkan pertumbuhan plak (proses 6,7,8)

## 2.2 Metabolisme Lipid

### 2.2.1 Definisi Lipid

Lipid merupakan komponen utama membran sel, asam empedu, dan hormon steroid. Lipid penting untuk sel dan sebagai sumber energi, pelindung tubuh, pembentukan sel, sintesis hormon steroid, dan prekursor prostaglandin (Staf pengajar departemen farmakologi fakultas kedokteran universitas sriwijaya, 2008).

### 2.2.2 Fungsi Lemak

Fungsi lemak menurut Suhardjo (2010), lemak mempunyai peranan penting bagi makhluk hidup, yaitu:

#### a. Sumber Energi

Lemak merupakan cadangan sistem tubuh paling besar, energi yang berlebihan dalam tubuh akan disimpan dalam jaringan adipose sebagai energi potensial, lemak adipose tersimpan dalam jaringan di bawah kulit/sub cutaneus sebanyak 50%, di rongga perut sebanyak 45%, intra muscular sebanyak 5%. Lemak yang tersimpan dalam bentuk lemak netral dan trigliserida, lemak bersifat tidak statis, selalu diperbaharui dibantu oleh enzim lipase dan koenzim dalam proses metabolisme. Apabila cadangan lemak ini terjadi berlebihan (melebihi 20% dari berat badan normal), maka orang tersebut mempunyai tendensi mengalami kegemukan.

b. Pembangun atau pembentuk struktur tubuh

Cadangan lemak yang normal terdapat kulit dan sekeliling organ di tubuh, berfungsi sebagai bantalan pelindung dan menunjang letak organ tubuh, seperti lemak dibawah kulit yang berfungsi melidungi kehilangan panas tubuh.

c. Menghemat protein

Lemak menghemat penggunaan protein untuk sintesis protein, sehingga protein tidak digunakan sebagai sumber energi, sehingga protein dapat digunakan sebagai pembangun dan memperbaiki jaringan yang rusak.

d. Penghasil asam lemak esensial

Asam lemak esensial adalah asam lemak yang tidak dapat dibentuk tubuh, harus tersedia dari luar (makanan), asam lemak yang memegang peranan penting bagi tubuh adalah linoleat, linolenat, dan arkhidonat. Ketiganya mengandung ikatan rangkap lebih dari satu termasuk ke dalam kelompok asam lemak tak jenuh (Suhardjo, 2010).

### 2.2.3 Klasifikasi Lemak

Menurut murray *et all* 2009, lemak diklasifikaikan sebagai berikut

a. Lemak sederhana : ester asam lemak dengan berbagai alkohol

a) Lemak (fat) : ester asma lemak dan gliserol

b) Minyak (oil): lemak dalam keadaan cair

c) Wax (malam) : ester asam lemak dengan sistem monohidrat  
seberat molekul tinggi

- b. Lipid kompleks : ester asam lemak yang mengandung gugus-gugus selain asam lemak.
- a) Fosfolipid: lipid yang mengandung suatu residu asam fosfor, selain asam lemak dan alkohol, lipid ini sering memiliki basa yang mengandung nitrogen dan substituent lain misalnya sistem 10 pada gliserofosfolipid adalah gliserol dan system 10 pada sfingofosfolipid adalah sfingosin.
- b) Glikolipid (glikofosfolipid) : lipid yang mengandung asam lemak, sfingoin dan karbohidrat
- c) Lipid kompleks lain: lipid seperti sulfolipid dan amino lipid. Lipoprotein juga dapat dimasukkan ke kelompok ini.
- c. Perkursor dan lipid turunan : kelompok ini mencakup asam lemak, gliserol, steroid, alkohol lain, aldehida, lemak dan badan keton, hidrokarbon, dan vitamin larut lemak.

#### 2.2.4 Transportasi Lemak Tubuh

Transportasi lemak dibagi menjadi dua yaitu:

a. *Ekstrahepatic Pathway*

Kolesterol dan *free fatty acid* yang masuk kedalam tubuh lewat asupan akan diserap di *intestinal mikrovili* dimana mereka akan diubah menjadi kolesterol ester dan trigliserida. Kedua zat ini kemudian dikemas dalam bentuk kilomikron dan disekresi ke dalam sistem limfatik dan memasuki sirkulasi sistemik. Dikapiler jaringan lemak dan otot, trigliserida mengalami hidrolisis menjadi

mono dan trigliserida. Akibatnya ukuran kilomikron menjadi berkurang dan karenanya ditransfer menjadi HDL (*High Density Lipoprotein*). Kilomikron yang tersisa, walaupun mengalami penurunan volume, masih tetap mengandung kolesterol dan trigliserida yang berpotensi menimbulkan aterogenik. Kilomikron ini kemudian dikeluarkan dari sistem sirkulasi oleh hepar, meskipun sebagian kolesterol disekresi sebagai asam empedu kedalam kantung empedu (Ontoseno, 2004).

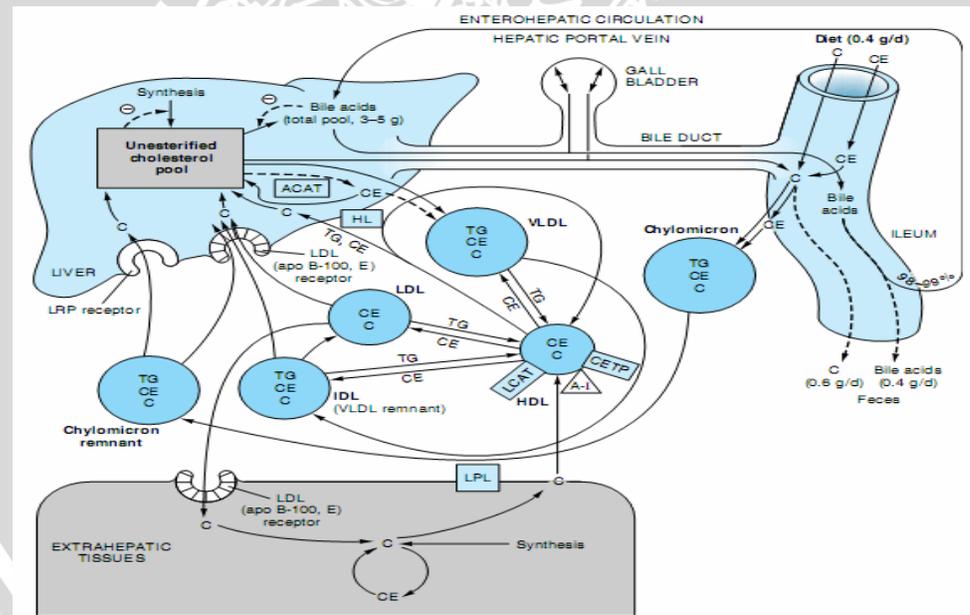
b. *Endogenous pathway*

Jalan ini dimulai dengan sintesa VLDL (*Very Low density Lipoprotein*) oleh hepar yang kemudian disirkulasikan ke jaringan lemak dan otot. Trigliserida yang ada pada zat ini kemudian diambil oleh lemak dan otot, sedangkan komponen permukaannya ditransfer ke bentuk HDL. Sekitar 50% dari VLDL dikeluarkan oleh hepar melalui reseptor LDL. Selanjut, hepar juga dapat mengeluarkan LDL (suatu lipoprotein yang mengandung kolesterol ester dan apoprotein B-100). HDL sendiri merupakan suatu lipoprotein yang disintesa di hepar dan intestinum dan terdiri atas 50% protein dan 20% kolesterol. HDL ini bersifat protektif terhadap aterosklerosis.

#### 2.2.5 Pencernaan lemak

Lemak di dalam usus halus dicerna melalui aktifitas enzim lipase pankreatik. Lemak dicerna oleh lipase menjadi asam lemak

bebas dan monogliserida, akan tetapi lipase merupakan enzim larut air, karena lemak tidak larut dalam air, pencernaan lemak oleh lipase akan sangat lambat jika tidak untuk emulsifikasi, yaitu proses pemecahan kompleks lemak yang besar menjadi droplet atau serpihan yang lebih kecil. Emulsifikasi meningkatkan area permukaan lemak sehingga memungkinkan pencernaan oleh lipase pankreatik.. dengan meningkatnya area permukaan, lipase menjadi agens yang efektif untuk pencernaan. Emulsifikasi terjadi melalui pencampuran mekanis makanan di dalam usus dan dengan kerja kandung empedu di dalam usus halus (Corwin, 2009).



Gambar 1.2 Metabolisme Lipid (Murray et al, 2009)

Lemak makanan dicerna dalam usus, produk pencernaan diubah kembali menjadi TG, lalu masuk dalam peredaran darah, kemudian VLDL dari hati mengangkut triasil gliserol dalam darah sisanya menjadi IDL kemudian diubah menjadi LDL, sedangkan HDL berfungsi mengembalikan kolesterol dari jaringan ke hati

## 2.3 Lipoprotein

### 2.3.1 Metabolisme Lipoprotein

Lipoprotein adalah kompleks agregat lipid dan protein yang membuat lipid sesuai dengan lingkungan cairan tubuh serta membantu transportasi lipid ke seluruh tubuh. Di dalam plasma manusia, lipid diangkut sebagai lipoprotein yang terdiri dari ester kolesterol dan trigliserida dalam inti hidrofob dan terdiri atas kolesterol bebas, fosfolipid dan apolipoprotein di permukaan hidrofilik. Lipoprotein plasma dibagi menjadi 5 kelas, yaitu kilomikron, VLDL, IDL, LDL, dan HDL.

Kilomikron adalah lipoprotein yang sangat besar, terdiri atas trigliserida dan sejumlah kecil kolestrol dan fosfolipid. Protein utama kilomikron adalah apolipoprotein (apo) B-48. Kilomikron juga mengandung apolipoprotein A, C, dan E. Kilomikron dibentuk dari lemak makanan di dalam sel epithelium usus dan kemudian masuk ke sirkulasi melalui limfa. Di dalam darah, trigliserida dihidrolisasi secara cepat menjadi asam lemak bebas oleh lipoprotein lipase. Sebagian kolesterol dan fosfolipid, apolipoprotein A dan C diangkut ke HDL. Partikel yang dihasilkan (sisa kilomikron) diambil oleh reseptor hepatic. (Murray *et all*, 2099).

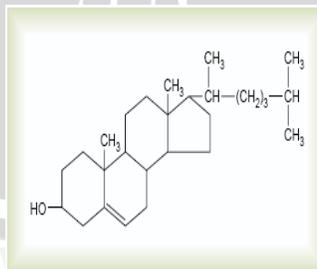
## 2.4 Kolesterol

### 2.4.1 Definisi Kolesterol

Kolesterol adalah lipid amfipatik dan merupakan komponen struktural esensial pada membran dan lapisan luar lipoprotein plasma. Senyawa ini disintesis di banyak jaringan dari asetil-koA dan merupakan prekursor semua steroid di dalam tubuh, termasuk kortikosteroid, hormon seks asam empedu dan vitamin D (Murray et al, 2009). Kolesterol didalam tubuh punya fungsi ganda, yaitu disatu sisi diperlukan dan di sisi lain dapat membahayakan tegantung berapa banyak terdapat di dalam tubuh (Almatsier, 2003).

### 2.4.2 Struktur kimia

Kolesterol merupakan sterol utama dalam jaringan manusia yang mempunyai formula  $C_{27}H_{46}O$ , dan dapat dinyatakan sebagai 3 hidroksi 5,6 kolesten karena hanya mempunyai satu gugus hidroksil pada atom C3 dan ikatan rangkap pada C5 dan C6 serta percabangan pada C10, C13, dan C17 (Mayes, 2005).



Gambar 1.3 Struktur kimia kolesterol (Rinawati, 2011)

### 2.4.3 Fungsi Kolesterol

Menurut Marks 2000, fungsi kolesterol adalah:

- a. Menstabilkan lapis ganda (*bilayer*) fosfolipid pada membran.
- b. Sebagai prekursor garam-garam empedu yang berfungsi dalam proses pencernaan dan penyerapan lemak
- c. Sebagai prekursor hormon steroid yang memiliki banyak fungsi termasuk mengatur metabolisme pertumbuhan, dan reproduksi.

### 2.4.4 Sintesis Kolesterol

Biosintesis kolesterol dapat dibagi menjadi lima tahap: (Murray *et all*, 2009)

#### 1. Tahap 1- biosintesis mevalonat

HMG-KoA (3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA) dibentuk melalui reaksi-reaksi yang digunakan di mitokondria untuk mebuat badan keton, namun karena sintesis kolesterol berlangsung di luar mitokondria, kedua jalur ini berbeda. Pada awalnya dua molekul asetil KoA bersatu mebuat asetil-KoA yang dikatalisis oleh tiolase sitosol. Asetil-KoA mengalami kondensasi dengan molekul asetil –KoA lain yang dikatalisis oleh HMG-KoA untuk mebuat HMG-KoA yang direduksi menjadi mevalonat oleh NADPH dan dikatalisis oleh HMG-KoA reduktase.

#### 2. Tahap 2-Pembentukan unit isoprenoid

Mevalonat mengalami fosforilasi secara sekuensial oleh ATP dengan tiga kinase, dan setelah dekarboksilasi terbentuk unit isoprenoid aktif, isopentenil difosfat.

3. Tahap 3-enam unit isoprenoid membentuk skualen

Isopentinel difosfat mengalami isomerasi melalui pergeseran ikatan rangkap untuk membentuk dimetil alil difosfat, yang kemudian bergabung dengan molekul lain isopentenil difosfat untuk membentuk zat antara sepuluh karbon geranil difosfat. Kondensasi lebih lanjut dengan isopentenil difosfat membentuk farnesil difosfat, dua molekul farnesil difosfat bergabung diujung difosfat untuk membentuk skualen. Pada awalnya, pirofosfat anorganik dieliminasi, yang membentuk praskualen difosfat, yang kemudian mengalami reduksi oleh NADPH disertai eliminasi satu molekul pirofosfat anorganik lainnya.

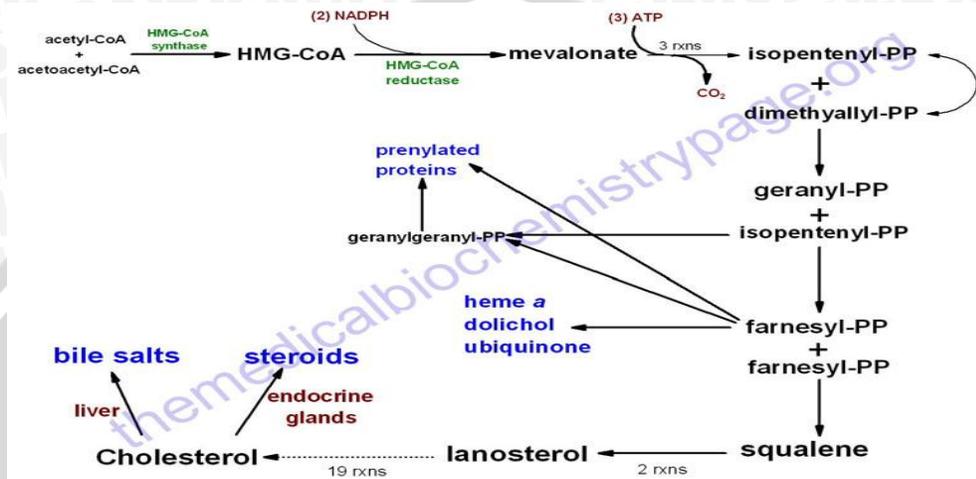
4. Tahap 4- pembentukan lanosterol

Skualen dapat melipat membentuk suatu struktur yang sangat mirip dengan inti steroid. Sebelum terjadi penutupan cincin, skualen diubah menjadi skualen 2,3 epoksida oleh oksidase berfungsi campuran, skualen epoksidase di retikulum endoplasma. Gugus metal di C14 dipindahkan ke C13 dan yang ada di C8 ke C14 sewaktu terjadi siklisasi, dikatalisis oleh oksidoskualen: lanosterol siklase.

5. Tahap 5-pembentukan kolesterol

Pembentukan kolesterol dari lanosterol berlangsung di membran reticulum endoplasma dan melibatkan pertukaran-pertukaran di inti steroid dan rantai samping. Gugus metal di C14 dan C4 dikeluarkan membentuk 14 dimetil lanosterol dan kemudian zimosterol. Ikatan rangkap di C8-C9 kemudian dipindahkan ke C5-C6 dalam dua langkah,

yang membentuk demosterol. Akhirnya, ikatan rangkap rantai samping direduksi dan menghasilkan kolesterol.



Gambar 1.4 Proses pembentukan kolesterol. (<http://www.google.co.id>)

Proses sintesis kolesterol dibagi menjadi lima tahap: (1) pembentukan mevalonat, (2) pembentukan isoprenoid (3) membentuk zat antara squalen, (4) squalen mengalami siklisasi untuk membentuk lanosterol, (5) pembentukan kolesterol dari lanosterol

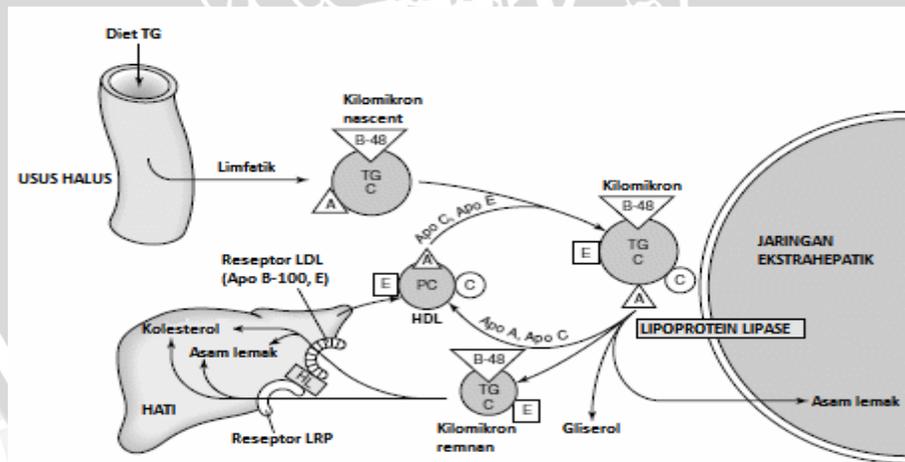
#### 2.4.5 Metabolisme dan Transportasi Kolesterol

Lemak yang diserap dari makanan dan lipid yang disintesis oleh hati dan jaringan adipose harus diangkut ke berbagai jaringan dan organ untuk digunakan dan disimpan. Lipid plasma terdiri dari triasil gliserol, fosfolipid, kolesterol, ester kolesterol, asam lemak bebas (Murray *et al*, 2003). Trigliserida dan lipid besar lainnya (kolesterol dan fosfolipid) yang terbentuk dalam usus halus dikemas untuk diabsorpsi dan ditransportasikan oleh darah. Kolesterol dan unsur lemak lain tidak larut dalam darah, agar dapat diangkut dalam aliran darah, bahan-bahan ini bergabung dengan protein-protein khusus dan membentuk alat angkut lipid yang bernama lipoprotein.

Tubuh membentuk empat jenis lipoprotein yaitu kilomikron, LDL, VLDL, HDL (Almatsier, 2009).

a. Kilomikron

Kilomikron adalah lipoprotein besar dan mempunyai densitas paling rendah dan dibentuk di dalam sel epitel usus halus. Kilomikron disintesis dalam sel epitel usus halus, mengangkut lipid dalam makanan yang diabsorpsi dari usus ke pembuluh limfe, selanjutnya ke sirkulasi darah. Lipid yang diangkut terutama trigliserida. *Lipoprotein lipase* (LPL) pada pembuluh darah kapiler akan menghidrolisis trigliserida dari kilomikron menjadi asam lemak dan gliserol. Akibat hidrolisis oleh LPL menyebabkan partikel kilomikron menyusut, trigliserida berkurang, dan kolesterol, fosfolipid, protein relative meningkat (Mahan, 2008).

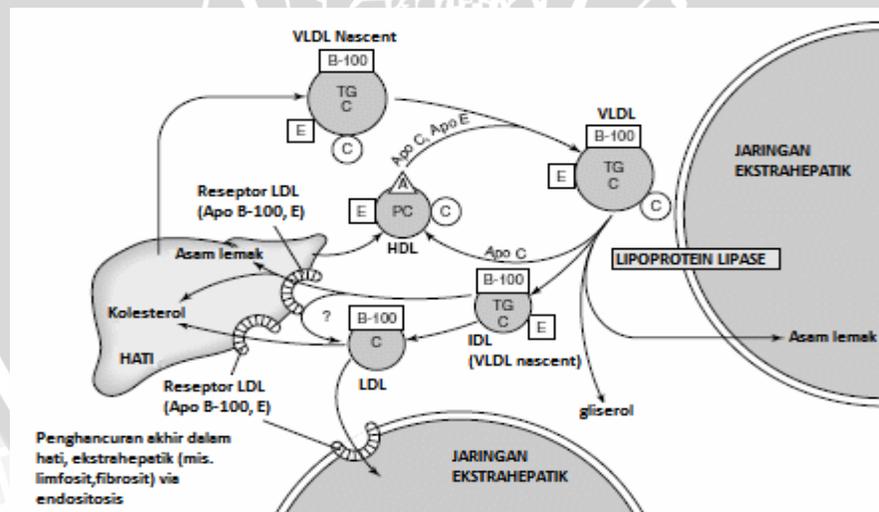


Gambar 1.5 Metabolisme kilomikron. (Murray, et all, 2009)

Kilomikron disintesis di usus halus mengangkut lipid ke pembuluh limfe dan sirkulasi darah, LPL akan menghidrolisis TG menjadi asam lemak dan gliserol, akhirnya kilomikron menyusut dan kolesterol fosfolipid relative meningkat.

b. VLDL

Very Low Density Lipoprotein dibentuk didalam sel hati mengangkut trigliserida dan kolesterol hasil sintesis di hati (endogen) ke jaringan lain (otot, adipose). Di dalam hati lipid dipersiapkan menjadi lipoprotein sehingga dapat diangkut melalui aliran darah. Lipoprotein yang diangkut dalam hati dalah VLDL, yaitu lipoprotein dengan densitas sangat rendah yang terutama terdiri atas trigliserida. Bila VLDL meninggalkan hati, lipoprotein lipase kembali bekerja dengan memecah trigliserida yang ada pada VLDL. VLDL kemudian mengikat kolesterol yang ada pada lipoprotein lain dalam sirkulasi darah. Dengan berkurangnya trigliserida , VLDL bertambah berat dan menjadi LDL (Murray *et all*, 2003).



Gambar 1.6 Metabolisme VLDL. (Murray *et all*, 2003)

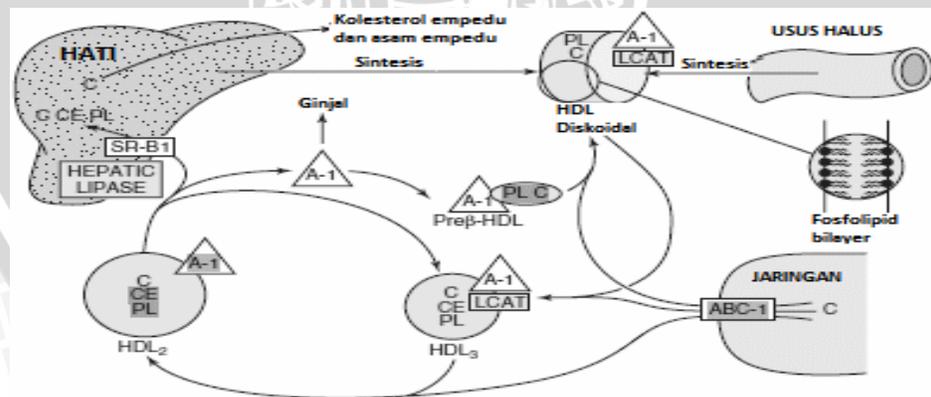
VLDL dibentuk di sel hati mengangkut trigliserida dan kolesterol hasil sintesis di hati (endogen) ke jaringan lain (otot, adipose). VLDL kemudian mengikat kolesterol yang ada pada lipoprotein lain dalam sirkulasi darah. Dengan berkurangnya trigliserida , VLDL bertambah berat dan menjadi LDL.

## c. LDL

Low Density Lipoprotein (LDL) adalah lipoprotein dengan densitas rendah. LDL terutama terdiri atas kolesterol bersirkulasi dalam tubuh dan dibawa ke sel-sel otot, lemak, dan sel-sel lain. Kolesterol yang banyak terdapat dalam LDL dalam jumlah yang berlebihan akan menumpuk dan menimbulkan plak. Plak akan bercampur dengan protein dan ditutupi oleh sel-sel otot dan kalsium. Dan kemudian berkembang menjadi aterosklerosis (Almatsier, 2009).

## d. HDL

High Density Lipoprotein (HDL) merupakan lipoprotein dengan densitas tinggi. HDL diproduksi oleh hati dan usus halus. HDL mengambil kolesterol dan fosfolipid yang ada di dalam darah kemudian menyerahkannya ke lipoprotein untuk dibawa ke hati untuk diedarkan kembali atau dikeluarkan (Murray *et al*, 2003).



Gambar 1.7 Metabolisme HDL (Murray *et al*, 2003)

HDL diproduksi oleh hati dan usus halus. HDL mengambil kolesterol dan fosfolipid yang ada di dalam darah kemudian menyerahkannya ke lipoprotein untuk dibawa ke hati untuk diedarkan kembali atau dikeluarkan.

#### 2.4.6 Ekskresi Kolesterol

Kolesterol yang ada dalam hati akan diekskresikan menjadi feses dan dikonversikan menjadi asam empedu. Asam empedu primer disintesis di hati dari kolesterol. Kolesterol bebas akan diubah menjadi 7  $\alpha$ -hidroksikolesterol yang dikatalisis oleh enzim 7 $\alpha$ -hidroksiase sehingga menghasilkan asam empedu primer, dimana asam ini adalah asam kholat dan chenodeoxy cholic. Asam empedu primer memasuki empedu sebagai konjugat glisin atau taurin membentuk garam empedu, kemudian diekskresikan oleh empedu ke dalam duodenum. Asam empedu primer dimodifikasi oleh bakteri usus menjadi asam empedu sekunder yaitu deoksikholat dan litokholat (Muchtadi, 2009). Sebagian besar asam empedu primer dan sekunder direabsorpsi oleh usus melalui vena porta hepatic yang disebut dengan siklus enterohepatik. Hanya sebagian kecil garam empedu yang lolos dari absorpsi sehingga dikeluarkan melalaui tinja. Asam empedu yang tidak diserap akan didegradasi oleh mikroba usus besar dan diekskresikan ke dalam feses (Hernawati, 2011).

#### 2.4.7 Sumber Kolesterol

Kolesterol dapat dibentuk oleh sebagian besar sel di dalam tubuh dan diperoleh dari makanan hewani. Sumber utama kolesterol dalam makanan adalah kuning telur dan daging, terutama daging merah dan hati. Karena kolesterol tidak disintesis oleh tumbuhan, sayuran, dan buah, maka dapat berperan penting dalam diet rendah

kolesterol. Walaupun sebagian besar jaringan hewan dapat mensintesis kolesterol yang diperlukan lebih besar dari kolesterol yang diperoleh dari makanan, tempat utama pembentukan kolesterol adalah hati dan usus (Murray, *et al*, 2009).

### **2.5 Hubungan kadar kolesterol dengan aterosklerosis**

Kolesterol merupakan prekursor bagi sintesis asam empedu dan beberapa hormon seks. Selain berasal dari makanan kolesterol secara endogen dihasilkan di hati. Setiap hari tubuh kita memerlukan 1.100 mg kolesterol yang sebagian diproses di hati dan hanya 300 mg berasal dari makanan. Sirkulasi kolesterol dalam darah dilakukan oleh partikel lipoprotein (Almatsier, 2004). Lipoprotein berdensitas tinggi (HDL) membawa lemak ke luar sel untuk diuraikan, dan diketahui bersifat protektif melawan aterosklerosis. Namun lipoprotein berdensitas rendah (LDL) dan VLDL membawa lemak ke sel tubuh termasuk ke sel endotel arteri dan peningkatan lemak di pembuluh darah sehingga molekul LDL menempel pada intima dan terjadi oksidasi LDL. Sehingga terjadi disfungsi lapisan sel endotel arteri. Cedera pada sel endotel meningkatkan permeabilitas terhadap berbagai komponen plasma, termasuk asam lemak dan trigiserida, sehingga zat-zat ini dapat masuk ke dalam arteri. Oksidasi asam lemak menghasilkan oksigen radikal bebas yang selanjutnya dapat merusak pembuluh darah (Corwin, 2008).

Cedera pada sel endotel dapat mencetuskan reaksi inflamasi dan imun, termasuk menarik sel darah putih, terutama limfosit dan monosit, ke area cedera. Pada saat sel darah putih menempel di lapisan endotel, monosit dan

neutrofil mulai bermigrasi di antara sel-sel endotel ke ruang interstisial. Diruang interstisial, monosit yang matang menjadi makrofag. Makrofag akan menyerap kolesterol LDL sehingga terbentuk foam cell dan akan terbentuk plak. Plak yang terbentuk akhirnya akan pecah akibat tekanan mekanik dari luar dan akibat proses kimiawi yang terjadi dalam plak. Apabila cedera dan peradangan terus berlanjut, maka agregasi trombosit meningkat dan mulai terbentuk bekuan darah dan akan menyumbat secara total aliran dalam arteri (Corwin, 2008).

## 2.6 Diet tinggi lemak

Diet tinggi lemak adalah pakan tinggi kolesterol untuk menimbulkan keadaan stadium awal aterosklerosis. Diet tinggi lemak dan obesitas merupakan salah satu pencetus dislipidemia. Pola makan tinggi lemak diyakini merupakan penyebab utama timbulnya aterosklerosis melalui proses peningkatan LDL. LDL teroksidasi merupakan tahap awal dari terjadinya aterosklerosis (Kusumastuty, 2014).

Dalam diet tinggi lemak memiliki kepadatan lemak lebih tinggi dibandingkan dengan diet normal, yaitu setiap 1 gram diet tinggi lemak mengandung lemak sebanyak 0,24 gram (Santi, 2011). Diet tinggi lemak diperoleh melalui Confeed PARS 225 gr, terigu 100 gr, air 100 mg ditambah kolesterol sebanyak 2% , asam kolat 0,2% dan minyak babi 5% (Murwani, 2006).

## 2.7 Susu kedelai

### 2.7.1 Definisi Susu Kedelai

Susu kedelai adalah minuman berkrim yang dibuat dengan cara merendam menghaluskan kedelai dengan air, atau dibuat dengan cara menambahkan air pada tepung kedelai (Mindell, 2008).



Gambar 1.8 Susu Kedelai (<http://www.google.co.id>)

### 2.7.2 Kandungan zat gizi susu kedelai

Tabel 2.1 Kandungan zat gizi susu kedelai per 100 gram menurut Cahyadi (2007).

Komposisi	Jumlah
Air (%)	88,60
Kalori (kkal)	52,99
Protein (%)	4,40
Karbohidrat (%)	3,80
Lemak (%)	2,50
Vit.B1 (%)	0,04
Vit B2 (%)	0,02
Vit A (%)	0,02
Kalsium (mg)	15
Fosfor (mg)	49
Natrium (mg)	2
Besi (mg)	1,2
Asam lemak jenuh (%)	40-48
Asam lemak tidak jenuh (%)	52-60
Kolesterol (mg)	0
Abu (gram)	0,5

### 2.7.3 Kandungan susu kedelai yang dapat menurunkan kadar kolesterol

#### a) Isoflavon

Penelitian oleh *American Heart Association* menunjukkan konsumsi produk kedelai seperti susu kedelai dan tempe selama tiga bulan dapat meningkatkan HDL rata-rata 4,7% (Mudjajanto, 2005). Isoflavon yang terkandung dalam kedelai dapat menghambat absorpsi

dari kolesterol baik yang berasal dari diet maupun yang berasal dari hati dengan cara berkompetisi untuk esterifikasi dengan asam lemak dan menggantikan porsi kolesterol dalam misel, akibatnya kolesterol yang terserap oleh usus juga sedikit sehingga pembentukan kilomikron dan VLDL juga terhambat yang mengakibatkan kadar LDL turun dan peningkatan HDL, isoflavon dapat memberikan efek peningkatan aktivitas up regulating reseptor LDL.

Peningkatan reseptor LDL tersebut akan meningkatkan LDL clearance dari peredaran darah sehingga jumlah kolesterol LDL dalam darah berkurang, selain itu isoflavon mempunyai fungsi seperti estrogen yang bekerja meningkatkan kadar dan produksi Apo A-1 dan menurunkan aktivitas enzim lipase hepatic dengan cara menekan transkripsi gen untuk lipase hepatic. Peningkatan produksi Apo A-1 memberikan kontribusi meningkatkan HDL nascent sehingga menjadi HDL 2. Hidrolisis fosfolipid HDL dan triasil gliserol memungkinkan HDL 2 melepaskan muatan ester kolesterilnya ke dalam hati dimana partikel tersebut menjadi lebih padat dengan membentuk kembali HDL 3 yang memasuki kembali siklus HDL yang mengakibatkan penurunan aktivitas lipase hepatic dapat meningkatkan HDL 2 sehingga jumlah kolesterol HDL dalam darah meningkat (Aryuni, 2009).

b) Lesitin

Lesitin merupakan bahan penyusun alami pada hewan maupun tanaman. Lesitin paling banyak diperoleh dari kedelai. Lesitin HPF (Highly

Purified Fraction) adalah sejenis lesitin kedelai dengan kadar fosfatidil kolin optimal. Dalam pembuluh darah, lesitin HPF dapat meningkatkan LCAT (*Lecithine cholesterol acyl transferase*) yang berperan dalam menentukan sintesis kolesterol menjadi ester kolesterol, ester kolesterol penting dalam pembentukan HDL. Selain itu lesitin bersifat lipotropik yaitu mendorong pengangkutan asam lemak dari hati ke jaringan-jaringan tubuh atau meningkatkan pembakaran lemak hati sehingga dapat mencegah tertimbunnya lemak secara berlebihan (Cahyadi, 2007).

c) Protein

Protein dalam kedelai dapat menurunkan penyerapan kolesterol dan asam empedu pada usus halus sehingga hati lebih banyak merubah kolesterol menjadi empedu akibatnya dapat menurunkan kolesterol dan meningkatkan aktivitas reseptor kolesterol LDL yang mengakibatkan peningkatan dalam penurunan kadar kolesterol (Rinawati, 2011).

d) Fitoestrogen

Fitoestrogen yang ada dalam kedelai dapat mempengaruhi estrogen pada tubuh sehingga dapat mengurangi kadar kolesterol (Mindell, 2008).

e) Lemak tak jenuh

Dalam susu kedelai mengandung lemak tak jenuh seperti omega 6 (55%), oleat (9,8 %), dan arakhidonat (5,5%). Molekul lemak tak jenuh ini berikatan rangkap dan suka mengikat molekul lemak lain

dengan ikatannya yang masih kosong, setelah mengikat lemak kemudian membawanya untuk dibakar sebagai energi (Cahyadi, 2007).

## 2.8 Tikus putih (*Rattus norvegicus strain Wistar*) sebagai hewan coba

### 2.8.1 Pengertian

*Rattus norvegicus* galur wistar adalah spesies tikus yang sering digunakan dalam uji coba laboratorium, termasuk hewan nokturnal yang aktif pada malam hari dan beristirahat pada siang hari. Tikus ini bisa beradaptasi dengan cepat terhadap lingkungan dan tergolong sebagai hewan jinak. Lama hidup sekitar 2-4 tahun, bobot badan dewasa 400 gr untuk betina, dan 600 gr untuk jantan, suhu tubuh rata-rata 35,6 C-36C (siang hari), 37,8C-38C (malam hari), periode gestasi 20-21 hari, kebutuhan pakan 12,1-15,6 gram /hari, kebutuhan minum 18,2-24,8 ml/hari (Kaliste, 2007).

### 2.8.2 Lingkungan

Lingkungan tikus harus dikontrol, ventilasi, temperatur, dan humiditas harus dikontrol dari sisi pemanasan, ventilasi, dan sistem AC (air conditioning), rata-rata temperatur sekitar 24<sup>0</sup>C, kelembapan relatif sekitar 55%, pertukaran setiap jam sekitar 10-15 ACH (automatic clearing house), perbandingan sinar dan gelap 12:12, tikus sensitif terhadap kebisingan, ambang kebisingan yang baik adalah <85 db (Azizah, 2012).