

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek paparan subkronik Peptida Polisakarida (PsP) *Ganoderma lucidum* terhadap kadar kolesterol total, trigliserida (TG), *high density lipoprotein* (HDL), *low density lipoprotein* (LDL) pada tikus wistar, sehingga nantinya dapat diketahui keamanan pemakaian PsP *Ganoderma lucidum* secara subkronik. Oleh karena itu, pada bab tinjauan pustaka ini akan dijelaskan mengenai Peptida Polisakarida (PsP) dari *Ganoderma lucidum*, uji toksisitas dan fungsi liver dalam metabolisme lipid (kadar kolesterol total, trigliserida (TG), *high density lipoprotein* (HDL), *low density lipoprotein* (LDL)).

#### 2.1 *Ganoderma lucidum*

##### 2.1.1 Morfologi Jamur *Ganoderma lucidum*

Nama *Ganoderma* berasal dari bahasa Yunani: *ganos* yang berarti "cahaya bersinar" dan *derma* yang berarti "kulit". Pada tahun 1881, Petter Adolf Karsten menamakan genus tersebut *Ganoderma*. *Ganoderma lucidum* (Jamur *Lingzhi*) termasuk salah satu kelompok jamur kayu, dengan sistematika :

Kingdom : *Fungi*

Phylum : *Basidiomycota*

Classis : *Agaricomycetes*

Ordo : Polyporales

Famili : Ganodermataceae

Genus : Ganoderma

Spesies : *Ganoderma lucidum*



Gambar 1. Jamur *Ganoderma lucidum* (Eric Steinert, 2010).

Jamur *Ganoderma lucidum* dikenal dengan nama lokal sebagai *Reishi* di Jepang dan *Ling Chu* atau *Ling Zhi* di China dan Korea. Jamur *Ganoderma lucidum* telah dimanfaatkan dalam pengobatan berbagai macam penyakit. Sejak sekitar 4000 tahun yang lalu, masyarakat Jepang dan China telah mengenal potensi jamur tersebut dalam bidang kesehatan. *Ganoderma lucidum* dalam pengobatan tradisional telah digunakan secara luas dalam pengobatan hepatopati, hepatitis kronis, nefritis, hipertensi, arthritis, insomnia, bronkitis, asma, dan berbagai penyakit lainnya (Ajith dan Janardhanan, 2006).

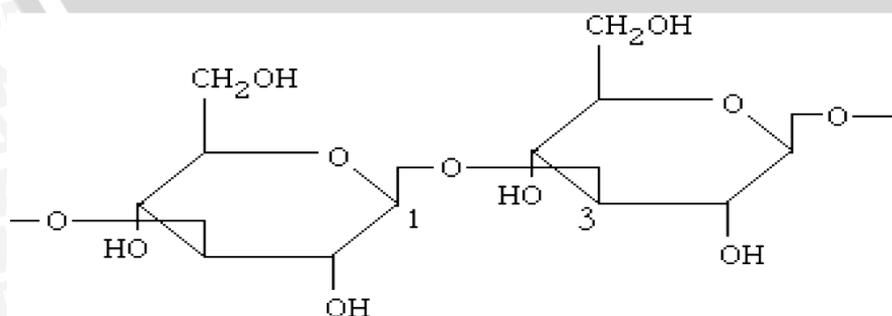
### 2.1.2 Kandungan Zat Aktif *Ganoderma lucidum*

Beberapa kelas substansi bioaktif yang terisolasi dan teridentifikasi dari *Ganoderma lucidum* seperti *triterpenoids*, *polysaccharides*, *nucleosides*, *sterols* dan *alkaloids* telah menunjukkan fungsi dan peranan sebagai anti inflamasi, anti

tumor, antioksidan, imunomodulasi radioproteksi pada penelitian sebelumnya (Xu Z. *et al.*, 2011). Selain itu, *Ganoderma lucidum* juga mengandung *Ganodermic Acid S (GAS)* (*lanosta-7,9 (11), 24-triene-3 beta, 15 alpha-diacetoxy-26-oic acid*), merupakan zat yang dapat menghambat respon trombosit terhadap tromboxan A<sub>2</sub>, suatu produk arakidonat yang menyebabkan trombosit berubah bentuk, melepas granulanya, dan beragregasi (Henry, 2007). Pada penelitian ini akan membahas tentang salah satu zat aktif *Ganoderma lucidum* yaitu *polysaccharides peptide*.

### 2.1.2.1 Definisi Peptida Polisakarida

Peptida Polisakarida merupakan salah satu zat bioaktif yang dapat diisolasi dan diidentifikasi jamur *Ganoderma lucidum* serta beberapa spesies jamur terkait lainnya (Xu Z., *et al.*, 2011). Secara aktif biologi polisakarida terutama berasal dari cabang (1→3)-β-D-glucans dan aktifitasnya melalui komponen reseptor tipe 3 (CR3 receptor) yang berikatan dengan polisakarida (1→3)-β-D-glucans. β-D-glucans merupakan komponen-komponen mayor dari *Ganoderma mycelium* yang merupakan komponen minor dari spora *Ganoderma* (Silva D., 2003).



Gambar 2. Struktur (1,3)-β-D-glucan (Toai T. *et al.*, 2005).

### 2.1.2.2 Efek Peptida Polisakarida (PsP) Terhadap Lipid

Dislipidemia adalah terjadinya kelainan metabolisme lipid, baik peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, lipoprotein a, kenaikan kadar trigliserida, serta penurunan kadar HDL (Ballantyne *et al.*, 2009). Suplementasi *Ganoderma lucidum* Polisakarida mengakibatkan penurunan kadar TC, TG dan LDL-C dengan peningkatan kadar HDL-C. Menurut Fenglin Li (2011), *Ganoderma lucidum* Polisakarida dapat menurunkan resiko penyakit kardiovaskular dan mempercepat penghapusan kolesterol dari perifer jaringan ke hati untuk katabolisme dan ekskresi. Efek ini mungkin karena aktivitas yang rendah dari enzim biosintesis kolesterol atau rendahnya tingkat lipolisis yang berada di bawah kendali insulin.

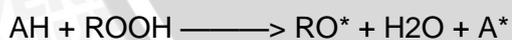
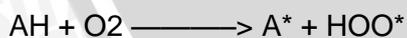
### 2.1.2.3 Efek Peptida Polisakarida (PsP) Sebagai Antioksidan

Menurut Kochhar dan Rossell (1990), antioksidan adalah zat yang dapat menunda atau mencegah terjadinya reaksi antioksidasi radikal bebas dalam oksidasi lipid. Antioksidan mampu melindungi sel dari efek berbahaya radikal bebas oksigen reaktif, yang dikaitkan sebagai penyebab berbagai penyakit, seperti penyakit-penyakit degeneratif, kanker dan proses penuaan dini.

Peptida Polisakarida dilaporkan memiliki aktivitas *scavenger* terhadap radikal bebas walaupun masih 100 kali lipat kurang poten dibandingkan dengan asam askorbat (Vitamin C) (Seto *et al.*, 2006). Pada penelitian lain yang dilaksanakan oleh Ning Li *et al.* (2012), PsP yang berasal dari jamur abalon (*Pleurotus abalones*), LB-1b, memiliki efek antioksidan yang setara dengan

protein antioksidan lainnya, yaitu hidroperoksida reduktase, tioredoksin peroksidase, dan thiol peroksidase. Selain itu, terdapat aktivitas antiproliferasi dari PsP *Pleurotus abalones* (LB-1b) sel tumor, sel HepG2 (sel karsinoma hepatoseluler), dan sel MCF7 (sel karsinoma mammae).

Senyawa kimia dan reaksi yang dapat menghasilkan spesies oksigen yang potensial bersifat toksik dapat dinamakan pro-oksidan. Sebaliknya, senyawa dan reaksi yang mengeluarkan spesies oksigen tersebut, menekan pembentukannya atau melawan kerjanya disebut antioksidan. Dalam sebuah sel normal terdapat keseimbangan pro-oksidan dan antioksidan yang tepat. Meskipun demikian, keseimbangan ini dapat bergeser ke arah pro-oksidan ketika produksi spesies oksigen tersebut sangat meningkat atau ketika kadar antioksidan menurun. Keadaan ini dinamakan "stress oksidatif" dan dapat mengakibatkan kerusakan sel yang berat jika stres tersebut masif atau berlangsung lama. Enzim yang bersifat antioksidan mengeluarkan atau menyingkirkan superoksida dan hidrogen peroksida. Vitamin E, vitamin C, dan mungkin karotenoid, biasanya disebut sebagai vitamin antioksidan, dapat menghentikan reaksi berantai radikal bebas.



Antioksidan bertindak sebagai prooksidan pada konsentrasi tinggi

(Gordon, 1990).

## 2.2 Uji Toksisitas

Toksikologi adalah ilmu yang mempelajari mengenai efek toksik dari suatu senyawa kimia (obat). Produk atau sediaan obat harus memenuhi syarat khasiat (*efficacy*), bermutu (*quality*) dan aman (*safety*). Keharusan adanya data uji farmakologi, uji toksisitas dan uji klinis sudah mulai diberlakukan dengan keluarnya UU No. 23 Tahun 1992 tentang Kesehatan agar obat tradisional lebih mampu bersaing dengan obat modern dan secara medis lebih dapat dipertanggungjawabkan penggunaannya. Untuk membuktikan khasiat maka dilakukan pengujian farmakologi, untuk mutu dilakukan pengujian karakteristik produk yang seharusnya diproduksi sesuai Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB); cGMP. Sedangkan untuk keamanan dilakukan uji toksisitas (Murtini *et al.*, 2007). Berdasarkan lama paparan dan dosis, diketahui ada 3 tingkatan uji ketoksikan secara umum yaitu akut, subakut/subkronis dan kronis.

### 2.2.1 Uji Toksisitas Akut

Uji toksisitas akut adalah pengujian yang dilakukan untuk mengetahui nilai LD50 dan dosis maksimal yang masih dapat ditoleransi hewan uji (menggunakan 2 spesies hewan uji) selama 24 jam sampai 7 hari. Pemberian obat dalam dosis tunggal dan diberikan melalui 2 rute pemberian (misalnya oral dan intravena). Hasil uji LD50 dan dosisnya akan ditransformasi (dikonversi) pada manusia. LD50 adalah pemberian dosis obat yang menyebabkan 50 ekor dari total 100 ekor hewan uji mati oleh pemberian dosis tersebut (Murtini *et al.*, 2007).

### 2.2.2 Uji Toksisitas Subkronis

Uji toksisitas subkronik adalah uji yang digunakan untuk mengetahui toksisitas suatu senyawa menggunakan 2 spesies hewan coba dengan sedikitnya tiga tingkat dosis yang diberikan secara berulang pada hewan uji tertentu, selama kurang dari tiga bulan. Uji ini ditujukan untuk mengungkapkan spektrum efek toksik senyawa uji serta untuk memperlihatkan apakah spektrum efek toksik itu berkaitan dengan takaran dosis. Uji ini dilakukan dengan memberikan bahan tersebut berulang-ulang biasanya setiap hari, atau lima kali seminggu selama jangka waktu kurang lebih 10% dari masa hidup hewan yaitu tiga bulan untuk tikus dan satu atau dua tahun untuk anjing (Donatus, 2001).

Tujuan dan sasaran uji toksisitas subkronis ini meliputi (Sherliyana, 2011):

Tujuan dari uji toksisitas subkronis antara lain:

- Mengetahui spektrum efek toksik suatu senyawa uji.
- Mengetahui apakah spektrum efek suatu senyawa berhubungan dengan takaran atau dosis.
- Mengetahui harga NOEL (*No Observe Adverse Effect Level*): dosis tertinggi yang tidak menimbulkan efek toksik.
- Mengetahui reversibilitas spektrum efek toksik yang terjadi.

Sasaran dari uji toksisitas subkronis antara lain:

- Histopatologi organ (organ-organ yang terkena efek toksik).
- Gejala-gejala toksik, wujud efek toksik dan sifat efek toksik.
- Batas keamanan toksikologi.

Pemilihan hewan uji dapat digunakan *rodent* (tikus) dan *nirrodent* (anjing).

Pilih hewan yg pola metabolisme mirip manusia, dewasa, sehat, jantan atau betina. Jumlah minimal 10 ekor untuk masing-masing jenis kelamin dalam setiap

kelompok takaran dosis. Pengelompokan hewan uji, minimal 4 kelompok (3 kelompok dosis dan 1 kontrol negatif). Regresi minimal 3 data (analisis hubungan dosis-efek). Sedangkan untuk pemetaan dosis sediaan uji, dari dosis yg sama sekali tidak menimbulkan efek sampai dosis yg sangat menimbulkan efek toksik. Minimal 3 peringkat dosis, syaratnya adalah dosis tertinggi sebisa mungkin tidak mematikan hewan tapi memberi efek toksik yg jelas dan dosis terendah setingkat dg ED50 (Sherliyana, 2011).

Pengamatan dan pemeriksaan yang dilakukan dari uji ketoksikan subkronis meliputi (Loomis, 1978):

1. Perubahan berat badan yang diperiksa paling tidak tujuh hari sekali.
2. Masukan makanan untuk masing-masing hewan atau kelompok hewan yang diukur paling tidak tujuh hari sekali.
3. Gejala kronis umum yang diamati setiap hari.
4. Pemeriksaan hematologi paling tidak diperiksa dua kali pada awal dan akhir uji coba.
5. Pemeriksaan kimia darah paling tidak dua kali pada awal dan akhir uji coba.
6. Analisis urin paling tidak sekali.
7. Pemeriksaan histopatologi organ pada akhir uji coba.

Analisis, evaluasi hasil dan manfaat uji toksisitas subkronis ini meliputi (Sherliyana, 2011):

- a. Data berat badan, asupan makanan dan minuman, gejala-gejala klinis → evaluasi status kesehatan dan perkembangan patologi hewan uji akibat pemberian sediaan uji.
- b. Hematologi darah dan urin → evaluasi perubahan fungsional system organ.

- c. Manfaat: menentukan NOEL → menggambarkan batas keamanan secara subkronis.

### 2.2.3 Uji Toksisitas Kronis

Uji toksisitas kronik pada tujuannya sama dengan uji toksisitas sub akut, tapi pengujian ini dilakukan selama 6 bulan pada hewan *rodent* (pengerat) dan *non-rodent* (bukan hewan pengerat). Uji ini dilakukan apabila obat itu nantinya diproyeksikan akan digunakan dalam jangka waktu yang cukup panjang (Murtini *et al.*, 2007).

### 2.2.4 Pemilihan Hewan Coba

Hewan percobaan adalah hewan yang sengaja dipelihara dan ditenakkan untuk dipakai sebagai hewan model. Hewan model digunakan untuk mempelajari dan mengembangkan berbagai macam ilmu dalam skala penelitian atau pengamatan laboratorik. Animasi hewan model adalah objek hewan sebagai imitasi (peniruan) manusia (atau spesies lain), yang digunakan untuk menyelidiki fenomena biologis atau patobiologis (Hau & Hoosier Jr, 2003).

Dalam menggunakan hewan percobaan untuk penelitian diperlukan pengetahuan yang cukup mengenai berbagai aspek tentang sarana biologis, dalam hal penggunaan hewan percobaan laboratorium. Pengelolaan hewan percobaan diawali dengan pengadaan hewan, meliputi pemilihan dan seleksi jenis hewan yang cocok terhadap materi penelitian. Pengelolaan dilanjutkan dengan perawatan dan pemeliharaan hewan selama penelitian berlangsung,

pengumpulan data, sampai akhirnya dilakukan terminasi hewan percobaan dalam penelitian (Ridwan, 2013).

Penelitian yang memanfaatkan hewan coba, harus menggunakan hewan percobaan yang sehat dan berkualitas sesuai dengan materi penelitian. Hewan tersebut dikembangbiakkan dan dipelihara secara khusus dalam lingkungan yang diawasi dan dikontrol dengan ketat. Tujuannya adalah untuk mendapatkan *defined laboratory animals* sehingga sifat genotip, fenotip (efek maternal), dan sifat dramatis (efek lingkungan terhadap fenotipe) menjadi konstan. Hal itu diperlukan agar penelitian bersifat *reproducible*, yaitu memberikan hasil yang sama apabila diulangi pada waktu lain, bahkan oleh peneliti lain (Ridwan, 2013).

Penggunaan hewan yang berkualitas dapat mencegah pemborosan waktu, kesempatan, dan biaya. Berbagai hewan kecil memiliki karakteristik tertentu yang relatif serupa dengan manusia, sementara hewan lainnya mempunyai kesamaan dengan aspek fisiologis metabolis manusia. Tikus putih sering digunakan dalam menilai mutu protein, toksisitas, karsinogenik, dan kandungan pestisida dari suatu produk bahan pangan hasil pertanian (Ridwan, 2013).

Saat ini, beberapa strain tikus digunakan dalam penelitian di laboratorium hewan coba di Indonesia, antara lain: Wistar (asalnya dikembangkan di Institut Wistar), dan Sprague Dawley (tikus albino yang dihasilkan di tanah pertanian Sprague-Dawley) (Ridwan, 2013). Dalam penelitian ini menggunakan hewan coba tikus strain Wistar.

#### 2.2.4.1 Penggunaan Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Sebagai Hewan Uji

Subjek penelitian yang digunakan adalah tikus galur Wistar (*Rattus norvegicus*) dengan usia 6-8 minggu dan berat 150-200 gram. Hewan ini berumur pendek (2-3 tahun), sehingga beberapa generasi tikus dapat diamati dalam waktu singkat. Tikus ini mempunyai karakteristik biologis dan perilakunya sangat mirip manusia dan banyak gejala kondisi manusia dapat direplikasi pada tikus. Sebagian besar tikus *Rattus norvegicus* digunakan sebagai tikus percobaan medis yang mempunyai kemiripan secara genetik kecuali jenis kelamin (Ridwan, 2013). Menurut National Human Genome Research Institute, hal ini membantu menyeragamkan hasil percobaan medis. Sebagai syarat minimum, tikus mempunyai ras yang sama.

#### 2.3 Liver

Liver merupakan organ yang sangat penting dalam pengaturan homeostasis tubuh, meliputi metabolisme, biotransformasi, sintesis, penyimpanan dan imunologi. Sel-sel liver (hepatosit) mempunyai kemampuan regenerasi yang cepat. Oleh karena itu sampai batas tertentu, liver dapat mempertahankan fungsinya bila terjadi gangguan ringan. Pada gangguan yang lebih berat, dapat terjadi gangguan fungsi yang serius dan berakibat fatal (DEPKES RI, 2007).

Liver, beratnya sekitar 1,2-1,6 kg, melakukan banyak fungsi yang diperlukan untuk tetap sehat. Liver terletak di sebelah kanan dari tubuh di bawah rusuk bawah dan terbagi menjadi empat bagian sama ukuran. Dua pembuluh darah besar membawa darah ke liver. Arteri liver datang dari jantung dan membawa darah yang kaya oksigen. Pembuluh darah yang membawa darah dari

liver yang kaya nutrisi diserap dari usus kecil. Pembuluh darah ini terbagi dalam pembuluh kecil dan lebih kecil lagi, berakhir dalam pembuluh kapiler. Pembuluh kapiler ini berakhir pada ribuan lobus pada liver. Setiap lobus terdiri atas hepatosit, dan ketika darah melewati, mereka dapat memantau, menambahkan, dan memindahkan zat dari itu. Darah kemudian meninggalkan liver melalui pembuluh darah liver, kembali ke jantung, dan siap untuk dipompakan ke seluruh tubuh (DEPKES RI, 2007).

Dalam Himawan (1979) disebutkan terdapat 3 jenis jaringan yang penting dalam organ liver yaitu sel parenkim liver, susunan pembuluh darah dan susunan saluran empedu. Histologi liver terdiri atas lobulus yaitu lobulus anatomik dan lobulus fungsional. Lobulus fungsional terdiri atas segitiga Kiernan sebagai titik tengah dan vena sentralis sebagai batas luar. Lobulus anatomik terdiri atas vena sentralis sebagai titik tengah yang mengalirkan darah ke vena sublobularis dan kemudian ke vena hepática; parenkim hati yang terdiri atas selapis sel liver dan kanal empedu kecil-kecil; sinusoid yang berlapis sel Kupffer (susunan retikuloendotel); ruang Disse yang terletak antara sel liver dan sinusoid; dan segitiga Kiernan atau daerah portal sebagai batas luar lobulus. Daerah portal ini terdiri atas jaringan ikat lanjutan simpai Glisson, cabang vena porta, cabang arteri hepática, saluran empedu intrahepatik (duktus), pembuluh limfe, saraf dan lain-lain.

Menurut Bevelander (1979), dua macam sel utama yang perlu diamati pada liver adalah: (1) sel parenkim (hepatosit) yang membentuk plat-plat tipis atau lembaran-lembaran yang terpisah oleh sinusoid-sinusoid, dan (2) sel retikuloendotelial yang fagositosis, yang membentuk selaput-selaput sinusoid. Hepatosit terlibat dalam sintesa komponen-komponen sekresi empedu; dalam

penyerapan dan penimbunan zat-zat makanan; pembuangan obat-obatan, zat-zat racun, dan senyawa-senyawa yang terbentuk secara alami seperti hormon; dan dalam sintesa dan pelepasan beberapa protein darah seperti albumin, pengangkutan globulin, dan protein-protein yang membekukan darah. Sel-sel fagosit terlibat dalam penyaringan darah sewaktu ia melalui sinusoid. Sel-sel ini mempunyai peranan penting dalam memelihara respon pertahanan tubuh yang normal terhadap infeksi.

### 2.3.1. Fungsi liver

Fungsi utama liver:

1. Pada metabolisme lipid: 1. Hati memfasilitasi pencernaan dan penyerapan lipid melalui produksi empedu yang mengandung kolesterol serta garam-garam empedu yang disintesis didalam hati secara de novo atau ambilan kolesterol lipid. 2. Hati mempunyai sistem enzim yang aktif untuk sintesis serta oksidasi asam lemak dan untuk sintesis triasilgliserol serta fosfolipid. 3. Hati mengonversi asam lemak menjadi badan keton (ketogenesis). 4. Hati memainkan peranan integral dalam sintesis serta metabolisme lipoprotein plasma (Martin *et al.*, 1992)
2. Melepaskan dan membuang kotoran tubuh dan hormon serta obat-obatan dan substansi asing lainnya. Substansi ini telah memasuki pasokan darah melalui produksi dengan metabolisme di dalam tubuh atau dari luar dalam bentuk obat atau senyawa asing lainnya. Enzim di dalam liver mengubah beberapa racun sehingga mereka dapat lebih mudah dieksresikan di dalam urin (Tzanakakis *et al.*, 2000).

3. Mensintesis plasma protein, termasuk yang diperlukan untuk pembekuan darah. Sebagian besar dari 12 faktor pembekuan darah adalah plasma protein-protein yang diproduksi oleh liver. Jika liver rusak atau berpenyakit, hal ini dapat menyebabkan bertambah lamanya pembekuan darah. Plasma protein yang lain yang diproduksi oleh liver termasuk albumin yang mengikat banyak substansi tak larut air dan memberikan kontribusi terhadap tekanan osmotik, fibrogen yang merupakan kunci dalam proses pembekuan, dan beberapa globulins yang berperan dalam transport zat seperti kolesterol dan besi (Tzanakakis *et al.*, 2000).
4. Menghasilkan faktor kekebalan tubuh dan menghilangkan bakteri, membantu tubuh melawan infeksi. Fagosit di dalam liver menghasilkan fase akut protein di dalam respon terhadap mikroba. Protein-protein ini berhubungan dengan proses inflamasi, perbaikan jaringan, dan kegiatan sel imun (Tzanakakis *et al.*, 2000).

Fungsi lain meliputi (Tzanakakis *et al.*, 2000):

- Memproduksi empedu untuk membantu pencernaan. Garam empedu membantu dalam pencernaan dan penyerapan lemak. Empedu terus menerus dikeluarkan oleh liver dan disimpan dalam kantung empedu hingga makan siang, ketika empedu masuk ke awal usus kecil. Produksi empedu berkisar dari 250 mL untuk 1 L per hari tergantung dari jumlah makanan yang dimakan.
- Ekskresi bilirubin. Bilirubin adalah salah satu dari beberapa produk sisa yang dieksresikan di empedu. Makrofag di dalam liver membuang sel darah merah yang tua dari darah. Bilirubin kemudian terbentuk dari penghancuran hemoglobin dalam sel darah merah dan dieksresikan ke empedu oleh

hepatosit. Jaundice terjadi ketika bilirubin tidak dapat dibuang dari darah cukup cepat karena batu empedu, penyakit liver, atau penghancuran yang berlebihan dari sel darah merah.

- Menyimpan vitamin, mineral, dan gula tertentu. Liver menyimpan sebagian glukosa dalam bentuk glikogen untuk kebutuhan energi yang bisa dipakai untuk sehari. Liver juga menyimpan lemak, besi, tembaga, dan beberapa vitamin termasuk vitamin A, D, K, dan B12.
- Pengolahan penyerapan nutrisi dari saluran cerna. Liver merubah glukosa ke dalam glikogen, bentuk tersimpan. Glikogen ini kemudian dapat diubah kembali menjadi glukosa jika tubuh membutuhkan energi. Asam lemak yang dihasilkan oleh pencernaan lemak digunakan untuk mensintesis kolesterol dan zat-zat yang lain. Liver juga memiliki kemampuan untuk mengubah beberapa asam amino ke dalam bentuk lain.

Ada keistimewaan pada liver untuk mengimbangi fungsinya yang beraneka-ragam tersebut, yaitu terdapat kemampuan unik dari hepatosit (sel liver). Selain dari makrofag yang disebut sel Kupffer di dalam liver, hepatosit dapat melakukan *self-repair* dan regenerasi jaringan yang rusak. Kemampuan ini penting karena dalam membersihkan racun tubuh, liver terkena paparan dari substansi berbahaya (Tzanakakis *et al.*, 2000).

### 2.3.2. Etiologi dan Patogenesis Pada Liver

Liver merupakan organ intestinal paling besar dalam tubuh manusia. Beratnya rata-rata 1,2-1,8 kg atau kira-kira 2,5% berat badan orang dewasa. Di dalamnya terjadi pengaturan metabolisme tubuh dengan fungsi yang sangat

kompleks dan juga proses-proses penting lainnya bagi kehidupan, seperti penyimpanan energi, pembentukan protein dan asam empedu, pengaturan metabolisme kolesterol dan detoksifikasi racun atau obat yang masuk dalam tubuh (DEPKES RI, 2007).

Gangguan fungsi liver seringkali dihubungkan dengan beberapa penyakit liver tertentu. Beberapa pendapat membedakan penyakit liver menjadi penyakit liver akut dan kronis. Dikatakan akut apabila kelainan-kelainan yang terjadi berlangsung sampai dengan 6 bulan, sedangkan penyakit liver kronis berarti gangguan yang terjadi sudah berlangsung lebih dari 6 bulan. Ada satu bentuk penyakit liver akut yang fatal, yaitu kegagalan liver fulminan, yang berarti perkembangan mulai dari timbulnya penyakit liver hingga kegagalan liver yang berakibat kematian (fatal) terjadi dalam kurang dari 4 minggu (DEPKES RI, 2007).

Beberapa penyebab penyakit liver antara lain (DEPKES RI, 2007):

1. Infeksi virus hepatitis, dapat ditularkan melalui selaput mukosa, hubungan seksual atau darah (parenteral)
2. Zat-zat toksik, seperti alkohol atau obat-obat tertentu
3. Genetik atau keturunan, seperti hemokromatosis
4. Gangguan immunologis, seperti hepatitis autoimun, yang ditimbulkan karena adanya perlawanan sistem pertahanan tubuh terhadap jaringan tubuhnya sendiri.
5. Kanker, seperti hepatoselular karsinoma, dapat disebabkan oleh senyawa karsinogenik antara lain aflatoksin, polivinil klorida (bahan pembuat plastik), virus, dan lain-lain. Hepatitis B dan C maupun sirosis liver juga dapat berkembang menjadi kanker liver.

### 2.3.3 Metabolisme Liver Terhadap Toksikan

Metabolisme liver sangat penting untuk melindungi tubuh dari zat-zat dari luar tubuh, yang disebut xenobiotik. Liver adalah lokasi yang paling penting bagi jalur metabolik yang menetralkan dan menghilangkan bahan kimia asing untuk biokimia sehat suatu organisme, seperti racun (Setiawati A., 2007).

Kebanyakan metabolisme obat juga terjadi di liver. Obat ditelan oleh pasien harus melalui liver sebelum mencapai aliran darah. Dalam beberapa kasus, metabolisme obat liver pada pasien dapat mencegah jumlah yang cukup obat memasuki aliran darah, fenomena yang disebut efek *first-pass*. Beberapa obat yang diberikan dengan cara lain, seperti inhalasi atau injeksi, untuk menghindari efek ini. Tujuan metabolisme obat adalah mengubah obat yang non-polar (larut lemak) menjadi polar (larut air) agar dapat diekskresi melalui ginjal atau empedu. Reaksi metabolisme terdiri dari reaksi fase I dan reaksi fase II. Reaksi fase I terdiri dari oksidasi, reduksi, dan hidrolisis, yang mengubah obat menjadi lebih polar, dengan akibat menjadi inaktif, lebih aktif atau kurang aktif. Sedangkan reaksi fase II merupakan reaksi konyugasi dengan substrat endogen seperti asam glukoronat, asam sulfat, asam asetat, atau asam amino, dan akibatnya hampir selalu menjadi tidak aktif. Obat dapat mengalami reaksi fase I saja, atau reaksi fase II saja, atau reaksi fase I diikuti reaksi fase II (Setiawati A., 2007).

Fungsi pertahanan tubuh ini terdiri dari fungsi detoksifikasi dan fungsi perlindungan. Liver berperan penting dalam mendetoksifikasi senyawa nitrogen beracun yang berasal dari usus serta berbagai obat dan bahan kimia (Parakrama dan Clive, 2005).

Darah dari organ pencernaan melewati sirkulasi portal liver, sel-sel liver (hepatosit) memantau isi dari darah dan membuang zat-zat yang berpotensi toksik sebelum mencapai seluruh tubuh. Enzim dalam sel liver memetabolisme banyak zat-zat beracun tersebut seperti alkohol dan obat-obatan kedalam bentuk tidak aktif. Untuk menjaga tingkat hormon dalam batas homeostatis, liver juga memetabolisme dan membuang hormon-hormon yang diproduksi kelenjar tubuh sendiri dari sirkulasi (Taylor, 2013).

Banyak masalah kesehatan dapat terjadi jika metabolisme liver normal terganggu. Karena pentingnya liver untuk produksi protein darah, orang dengan kerusakan liver dapat menderita dari peningkatan perdarahan dan memar, sesak napas karena tingkat berkurang oksigen dalam darah, dan gagal ginjal yang berpotensi mematikan yang disebabkan oleh kekurangan darah ke ginjal. Gangguan kemampuan tubuh untuk proses dan mengeluarkan bahan kimia dapat memungkinkan zat berbahaya, seperti amonia, bilirubin, dan berbagai logam, untuk membangun ke tingkat beracun, menyebabkan masalah kesehatan seperti penyakit kuning dan ensefalopati (Sridianti, 2014).

#### **2.3.4 Efek Kerusakan Liver Terhadap Lipid**

Kerusakan liver karena zat toksik dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti jenis zat kimia yang terlibat, dosis yang diberikan dan lamanya paparan zat tersebut. Kerusakan liver dapat terjadi segera atau setelah beberapa minggu sampai beberapa bulan. Kerusakan dapat berbentuk nekrosis hepatosit, kolestasis, atau timbulnya disfungsi liver secara perlahan-lahan (Crawford, 2005). Banyak reaksi obat yang toksik terjadi karena konversi oleh liver terhadap obat menjadi metabolit berupa kimia reaktif yang konvalen yang mengikat protein

nukleofilik pada hepatosit hingga terjadi nekrosis (Robins, 1995). Pada reaksi oksidasi sitokrom P450 juga dihasilkan metabolit dengan rantai bebas yang dapat terikat kovalen ke protein dan ke asam lemak tak jenuh membran sel, sehingga menyebabkan peroksidasi lipid dan kerusakan membran dan akhirnya terjadi kematian hepatosit (Sherlock, 1990).

Lipid adalah salah satu komponen yang diperlukan yang mengontrol fungsi sel dan homeostasis. Liver memainkan peran penting dalam metabolisme lipid, beberapa tahapan sintesis lipid dan transportasi. Oleh karena itu, jika terjadi disfungsi liver akan diikuti dengan ketidaknormalan profil lipid di dalam tubuh. Hepatitis karena infeksi, obat-obatan, atau alkohol sering berhubungan dengan peningkatan sintesis VLDL dan hipertrigliseridemia ringan sampai berat. Pada kasus hepatitis berat dan gagal liver, terdapat penurunan kadar kolesterol plasma dan trigliserida (TG) yang menonjol karena terjadi pengurangan biosintesis lipoprotein (Ghadir *et al.*, 2010).

Secara umum, plasma lipid dan lipoprotein cenderung menurun pada penyakit parenkim hati. Tingkat dan komposisi lipoprotein tergantung pada aktivitas enzim yang terlibat dalam metabolisme lipid. Beberapa enzim yang terlibat antara lain: lipoprotein lipase (LPL), lecithin-cholesterol acyltransfer-ase (LCAT), dan hepatic triglyceride lipase (HTGL). Salah satu komponen yang berubah pada penyakit liver adalah konsentrasi lipid dan lipoprotein, namun bukan berarti bisa digeneralisasikan bahwa tingkat lipid dan lipoprotein di sirosis hati semakin berkurang sesuai tingkat kerusakan fungsi hati. Berdasarkan hasil penelitian, serum kolesterol-HDL dan kolesterol-LDL dapat dijadikan sebagai penanda tingkat keparahan kerusakan liver hanya di NALC (*Non-Alcoholic Liver*

*Cirrhosis*), tetapi trigliserida dalam *cirrhosis of alcoholic origin* (Chrostek Lech *et al.*, 2013).

## 2.4 Lipid

Di dalam plasma, terdapat beberapa jenis lipid yang utama yaitu kolesterol, trigliserida, fosfolipid dan asam lemak bebas. Lipid-lipid tersebut tidak larut dalam plasma. Agar lipid dapat diangkut dalam sirkulasi, maka susunan molekul lipid harus dimodifikasi, yaitu dalam bentuk lipoprotein yang bersifat larut dalam air. Lipoprotein ini bertugas mengangkut lipid dari tempat sintesisnya ke tempat penggunaannya. Lipoprotein dapat dibagi ke dalam lima kategori utama yaitu kilomikron, *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), *Intermediate-Density Lipoprotein* (IDL), *Low-Density Lipoprotein* (LDL) dan *High Density Lipoprotein* (HDL) (Mahley, 1995). Sumber lipid berasal dari diet atau makanan (eksogen) dan sintesis oleh tubuh (endogen). Lipid dibagi menjadi dua yaitu

- Lipid sederhana: asam lemak
- Lipid kompleks: Ester asam lemak (gabungan antara asam lemak dengan alkohol; *monoacylglycerol* atau *triacylglycerol*).

Beberapa fungsi lipid diantaranya:

1. Sebagai penyusun struktur membran sel

Dalam hal ini lipid berperan sebagai barier untuk sel dan mengatur aliran material-material.

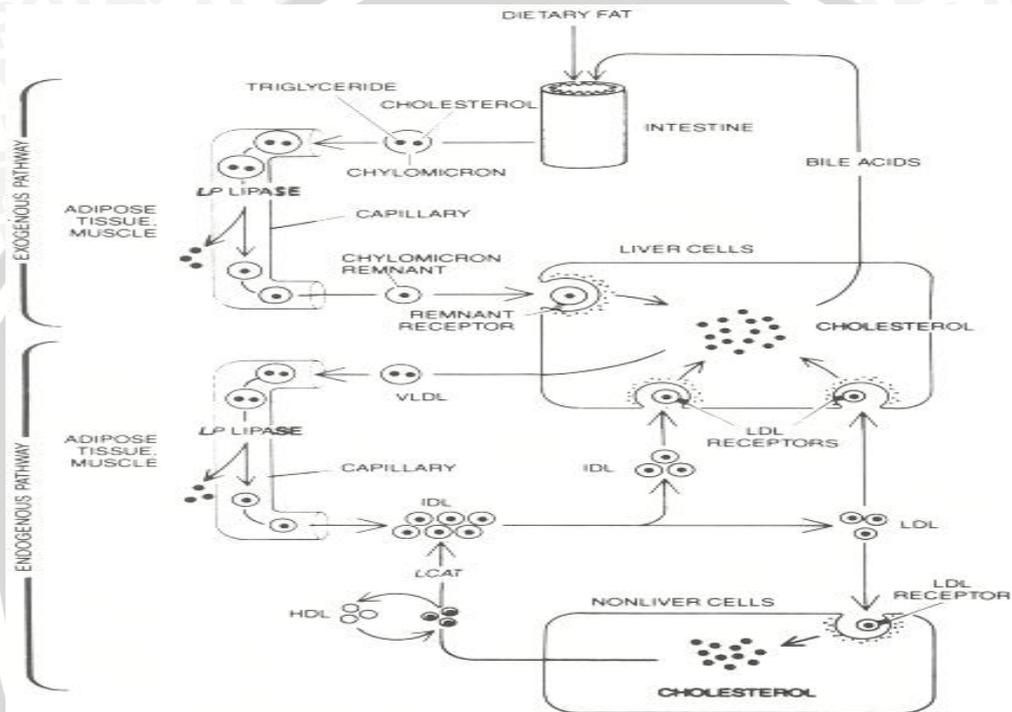
2. Sebagai cadangan energi

Lipid disimpan sebagai jaringan adipose.

3. Sebagai hormon dan vitamin

Hormon mengatur komunikasi antar sel, sedangkan vitamin membantu regulasi proses–proses biologis.

### 2.4.1 Transpor Lipid Secara Umum



Gambar 3. Transpor lipid secara umum (Walker *et al.*, 1990).

Transportasi lipid ada tiga macam, yaitu:

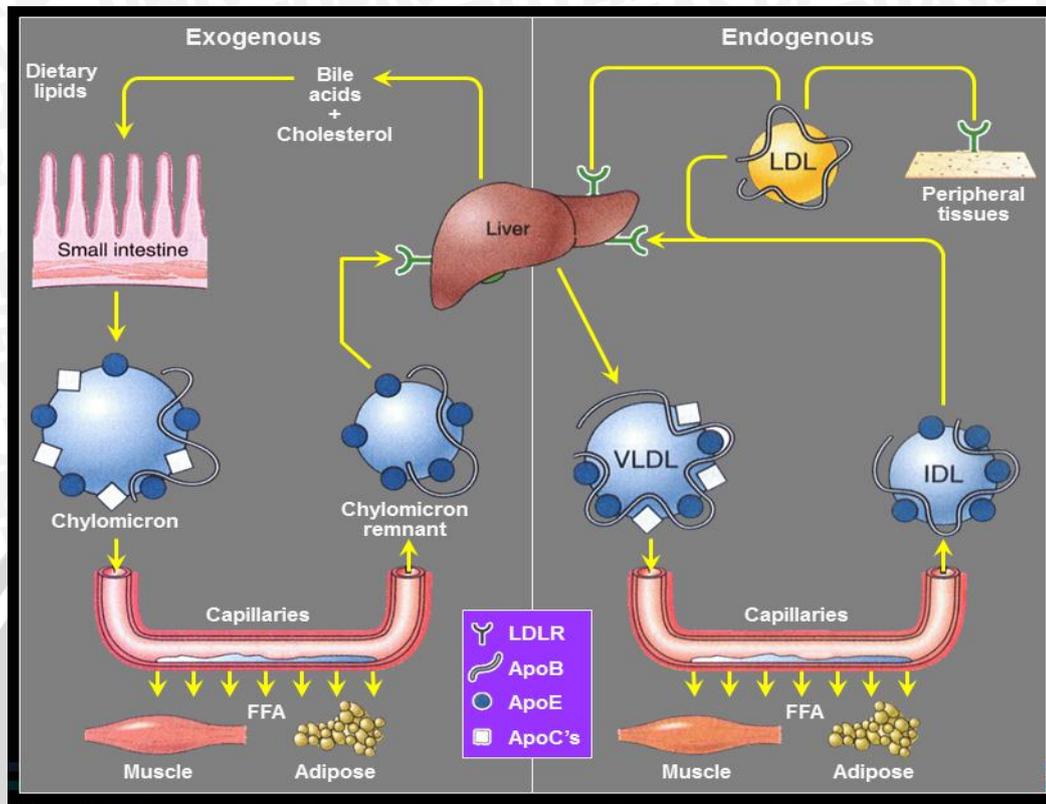
a. Jalur eksogen

Jalur eksogen, trigliserida dan kolesterol yang berasal dari makanan dicerna dan diserap dalam usus halus bagian proksimal kemudian diformulasi dan dikemas menjadi kilomikron oleh sel-sel di usus endothelium. Kilomikron ini kemudian memasuki sistem limfatik dan berjalan ke seluruh tubuh sampai mereka dipecah oleh enzim lipoprotein lipase di dalam kapiler menjadi sisa-sisa

kilomikron (*chylomicron remnants*) yang berukuran lebih kecil, mengandung sedikit asam lemak, tetapi memiliki apolipoprotein B-48 dan E. Sisa-sisa ini kemudian dibersihkan dari sirkulasi oleh protein reseptor LDL yang ditemukan di liver (Mayes dan Botham, 2003).

b. Jalur endogen

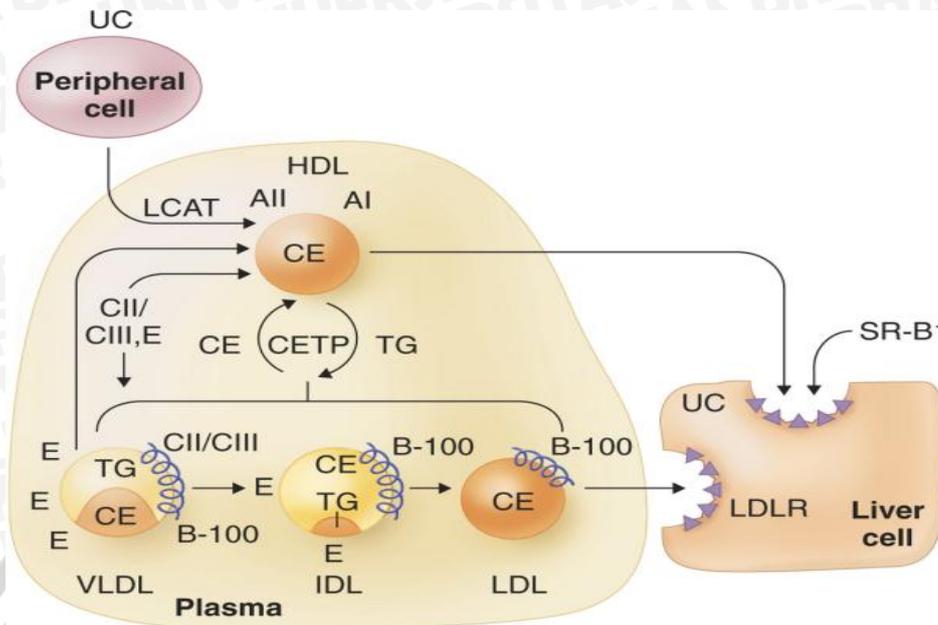
Jalur endogen, trigliserida dan kolesterol yang disintesis oleh hati diangkut dalam bentuk VLDL kaya trigliserida dan mengalami hidrolisis dalam sirkulasi oleh lipoprotein lipase yang juga menghidrolisis kilomikron menjadi partikel lipoprotein LDL dan IDL. LDL mengalami katabolisme melalui reseptor dan non reseptor. Peningkatan kadar kolesterol sebagian disalurkan ke makrofag yang akan membentuk sel busa yang berperan dalam terjadinya aterosklerosis premature. HDL yang berasal dari hati dan usus sewaktu terjadi hidrolisis menjadi kilomikron. Ester kolesterol ini akan mengalami perpindahan dari HDL ke VLDL atau IDL sehingga terjadi kebalikan arah transport kolesterol dari perifer menuju ke hati untuk dikatabolisme (Mayes dan Botham, 2003).



Gambar 4. Jalur eksogen dan endogen (Moda, 2013).

c. Jalur *reverse cholesterol*

HDL membawa kolesterol ke jaringan dan mengembalikannya ke hati untuk diekskresikan dalam proses yang dikenal sebagai transpor kolesterol terbalik (*reverse cholesterol transport*) (Murray et al. 2003).



Gambar 5. Reverse cholesterol transport and HDL metabolism (Saland, 2007).

## 2.4.2 Kolesterol

Kolesterol adalah lipida struktural (pembentuk struktur sel) yang berfungsi sebagai komponen yang dibutuhkan dalam kebanyakan sel tubuh. Kolesterol merupakan bahan yang menyerupai lilin, sekitar 80% dari kolesterol diproduksi oleh hati dan selebihnya diperoleh dari makanan yang kaya kandungan kolesterol seperti daging, telur dan produk berbahan dasar susu. Kolesterol sangat dibutuhkan bagi tubuh dan digunakan untuk membentuk membran sel, memproduksi hormon seks dan membentuk asam empedu, yang diperlukan untuk mencerna lemak. Bila kadar kolesterol didalam darah terlalu tinggi akan terjadi pengendapan pada dinding pembuluh darah, dan ini dapat mengakibatkan resiko tinggi terhadap penyakit jantung (vella, 2001).

Kolesterol diabsorpsi setiap hari dari saluran pencernaan, yang disebut kolesterol eksogen, suatu jumlah yang bahkan lebih besar dibentuk dalam sel tubuh disebut kolesterol endogen. Pada dasarnya semua kolesterol endogen yang beredar dalam lipoprotein plasma dibentuk oleh hati, tetapi semua sel tubuh lain setidaknya membentuk sedikit kolesterol, yang sesuai dengan kenyataan bahwa banyak struktur membran dari seluruh sel sebagian disusun dari zat yang berstruktur dasar inti sterol ini (Guyton dan Hall, 2006).

Lipid yang diserap dari makanan dan lipid yang disintesis oleh hati dan jaringan adiposa harus diangkut ke berbagai jaringan dan organ untuk digunakan dan disimpan. Lipid plasma terdiri dari triasilgliserol (16%), fosfolipid (30%), kolesterol (14%), ester kolesterol (36%) dan asam lemak bebas (4%). Lipid diangkut didalam plasma sebagai lipoprotein. Empat kelompok utama lipoprotein penting yaitu: kilomikron, VLDL, LDL dan HDL. Kilomikron mengangkut lipid yang dihasilkan dari pencernaan dan penyerapan; VLDL mengangkut triasilgliserol dari hati; LDL menyalurkan kolesterol ke jaringan, dan HDL membawa kolesterol ke jaringan dan mengembalikannya ke hati untuk diekskresikan dalam proses yang dikenal sebagai transpor kolesterol terbalik (*reverse cholesterol transport*) (Murray *et al.*, 2003).

### 2.4.3 Triglicerida (TG)

Triasilgliserol atau triglicerida merupakan ester dari alkohol gliserol dengan asam lemak. Proporsi molekul triglicerol yang mengandung residu asam lemak yang sama pada ketiga posisi ester pada lemak alami sangatlah kecil. Triglicerida adalah salah satu bentuk lemak yang diserap oleh usus setelah mengalami hidrolisis. Triglicerida kemudian masuk ke dalam plasma dalam 2

bentuk yaitu sebagai kilomikron berasal dari penyerapan usus setelah makan lemak, dan sebagai VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) yang dibentuk oleh hepar dengan bantuan insulin. Trigliserida ini di dalam jaringan diluar hepar (pembuluh darah, otot, jaringan lemak), dihidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase. Sisa hidrolisis kemudian oleh hepar dimetabolisasikan menjadi LDL. Kolesterol yang terdapat pada LDL ini kemudian ditangkap oleh suatu reseptor khusus di jaringan perifer itu, sehingga LDL sering disebut sebagai kolesterol jahat (Murray, 2000).

Lipid yang kita peroleh sebagai sumber energi utamanya adalah dari lipid netral, yaitu trigliserid (ester antara gliserol dengan 3 asam lemak). Secara ringkas, hasil dari pencernaan lipid adalah asam lemak dan gliserol, selain itu ada juga yang masih berupa monogliserid. Karena larut dalam air, gliserol masuk sirkulasi portal (vena porta) menuju hati (Guyton, 1997).

Sebagian besar asam lemak dan monogliserida karena tidak larut dalam air, maka diangkut oleh micleus (dalam bentuk besar disebut emulsi) dan dilepaskan ke dalam sel epitel usus (enterosit). Di dalam sel ini asam lemak dan monogliserida segera dibentuk menjadi trigliserida dan berkumpul berbentuk gelembung yang disebut kilomikron. Selanjutnya kilomikron ditransportasikan melalui pembuluh limfe dan bermuara pada vena kava, sehingga bersatu dengan sirkulasi darah. Kilomikron ini kemudian ditransportasikan menuju hati dan jaringan adiposa (Guyton, 1997).

Di dalam sel-sel hati dan jaringan adiposa, kilomikron segera dipecah menjadi asam-asam lemak dan gliserol. Selanjutnya asam-asam lemak dan gliserol tersebut, dibentuk kembali menjadi simpanan trigliserida. Proses

pembentukan trigliserida ini dinamakan esterifikasi. Sewaktu- waktu jika kita membutuhkan energi dari lipid, trigliserida dipecah menjadi asam lemak dan gliserol, untuk ditransportasikan menuju sel-sel untuk dioksidasi menjadi energi. Proses pemecahan lemak jaringan ini dinamakan lipolisis. Asam lemak tersebut ditransportasikan oleh albumin ke jaringan yang memerlukan dan disebut sebagai asam lemak bebas (*free fatty acid/FFA*) (Nelson dan Cox, 2006).

Secara ringkas, hasil akhir dari pemecahan lipid dari makanan adalah asam lemak dan gliserol. Jika sumber energi dari karbohidrat telah mencukupi, maka asam lemak mengalami esterifikasi yaitu membentuk ester dengan gliserol menjadi trigliserida sebagai cadangan energi jangka panjang. Jika tidak tersedia sumber energi dari karbohidrat barulah asam lemak dioksidasi, baik asam lemak dari diet maupun jika harus memecah cadangan trigliserida jaringan (Guyton, 1997).

Proses oksidasi asam lemak dinamakan oksidasi beta dan menghasilkan asetil KoA. Selanjutnya sebagaimana asetil KoA dari hasil metabolisme karbohidrat dan protein, asetil KoA dari jalur ini pun akan masuk ke dalam siklus asam sitrat sehingga dihasilkan energi. Di sisi lain, jika kebutuhan energi sudah mencukupi, asetil KoA dapat mengalami lipogenesis menjadi asam lemak dan selanjutnya dapat disimpan sebagai trigliserida (Guyton, 1997).

#### **2.4.4 HDL (*High Density Lipoprotein*)**

*High Density Lipoprotein* (HDL) adalah lipoprotein berdensitas tinggi, terutama mengandung protein. HDL diproduksi di hati dan usus halus. HDL mengambil kolesterol dan fosfolipid yang ada di dalam darah dan

menyerahkannya ke lipoprotein lain untuk diangkut kembali atau dikeluarkan dari tubuh (Murray, 2009). Guna menilai tinggi rendahnya HDL, digunakan angka standar dari NCEP ATP III yaitu kadar HDL rendah, < 40 mg/dl dan kadar HDL tinggi,  $\geq 60$  mg/dl.

*High Density Lipoprotein* (HDL) kolesterol adalah lipoprotein yang mengandung banyak protein dan sedikit lemak. HDL bertindak seperti *vacuum cleaner* yang menghisap sebanyak mungkin kolesterol berlebih. HDL memungut kolesterol ekstra dari sel-sel dan jaringan-jaringan untuk kemudian dibawa ke hati, dan menggunakannya untuk membuat cairan empedu atau mendaur-ulangnya (Mason, 2008).

*High Density Lipoprotein* (HDL) adalah partikel lipoprotein yang terkecil, memiliki densitas yang paling tinggi karena lebih banyak mengandung protein dibandingkan kolesterol. Kandungan apolipoprotein terbanyaknya adalah ApoA-I dan ApoA-II. Hati mensintesis lipoprotein sebagai kompleks dari apolipoprotein dan fosfolipid, yang membentuk partikel kolesterol bebas, kompleks ini mampu mengambil kolesterol yang dibawa secara internal dari sel melalui interaksi dengan *ATP-binding cassette transporter AI* (ABCA1). Suatu enzim plasma yang disebut *Lecithin-cholesterol acyltransferase* (LCAT) mengkonversi kolesterol bebas menjadi kolesterol ester (bentuk yang lebih hidrofobik dari kolesterol), yang kemudian tersekuestrasi ke dalam inti dari partikel lipoprotein, akhirnya menyebabkan HDL yang baru disintesis berbentuk bulat. Partikel HDL bertambah besar karena mereka beredar melalui aliran darah dan memasukkan lebih banyak kolesterol dan molekul fosfolipid dari sel dan lipoprotein lainnya, misalnya dengan interaksi dengan transporter ABCG1 dan Phospholipid Transport Protein (PLTP) (Murray, 2009).

*High Density Lipoprotein* (HDL) mengangkut kolesterol sebagian besar ke hati atau organ steroidogenik seperti adrenal, ovarium, dan testis oleh kedua jalur langsung dan tidak langsung. HDL akan dibersihkan oleh reseptor HDL seperti Scavenger ReseptorBI (SR-BI), yang memediasi penyerapan selektif kolesterol dari HDL. Pada manusia, mungkin jalur yang paling relevan adalah yang tidak langsung, yang dimediasi oleh kolesterol ester transfer protein (CETP). Protein ini merubah trigliserida dari VLDL 9 terhadap ester kolesterol HDL. Sebagai hasilnya, VLDL diproses untuk LDL, yang dibuang dari sirkulasi oleh reseptor LDL jalur. Trigliserida tidak stabil dalam HDL, tetapi terdegradasi oleh hepatic lipase sehingga, akhirnya, partikel HDL kecil yang tersisa, yang akan memulai kembali penyerapan kolesterol dari sel. Kolesterol yang ditranspor ke hati akan dieksresikan ke empedu usus baik secara langsung maupun tidak langsung setelah konversi menjadi asam empedu. Pengiriman kolesterol HDL ke adrenal, ovarium, dan testis penting untuk sintesis hormon steroid (Murray, 2009).

Beberapa langkah dalam metabolisme HDL dapat berpartisipasi dalam transportasi kolesterol dari lemak-sarat makrofag arteri aterosklerotik, yang disebut sel busa, ke hati untuk sekresi ke dalam empedu. Jalur ini telah disebut transportasi kolesterol terbalik dan dianggap sebagai fungsi pelindung klasik HDL terhadap aterosklerosis. Namun, HDL membawa banyak lemak dan protein, beberapa di antaranya memiliki konsentrasi yang sangat rendah, tetapi secara biologis sangat aktif. Misalnya, HDL dan protein dan konstituen lipid membantu untuk menghambat oksidasi, peradangan, aktivasi endothelium, koagulasi, dan agregasi platelet. Semua sifat ini dapat berkontribusi pada kemampuan HDL untuk melindungi dari aterosklerosis, dan belum diketahui mana yang paling penting (Daniil *et al.*, 2011).

#### 2.4.5 LDL (*Low density Lipoprotein*)

*Low density Lipoprotein* (LDL) disebut juga beta lipoprotein. LDL menyusun 50% dari total masa lipoprotein dalam plasma manusia. Massa LDL sebagian besar adalah kolesterol, dan sisanya adalah protein. Protein penyusun LDL mayoritas adalah apo B-100 dengan sedikit apo C. *Low Density Lipoprotein* (LDL) merupakan lipoprotein yang paling berperan dalam pengangkutan kolesterol (Martin *et al.*, 1992).

VLDL setelah dimetabolisme menjadi IDL, dapat diserap oleh liver secara langsung melalui reseptor LDL (apoB-100, E), atau dapat diubah menjadi LDL. Setiap partikel LDL berasal dari satu partikel VLDL prekursor. Pada manusia, cukup banyak IDL yang membentuk LDL dan merupakan penyebab meningkatnya kadar LDL pada manusia dibandingkan pada hewan mamalia lainnya (Murray, 2009).

Liver dan banyak jaringan ekstrahepatik mengekspresikan reseptor LDL (apo B-100,E) tetapi tidak untuk apo B-48, dan juga menyerap lipoprotein yang kaya akan apo E. aktifitas reseptor LDL di permukaan diatur oleh kebutuhan kolesterol untuk membentuk membran, hormon steroid, atau asam empedu. Pada hiperkolesterolemia familial, reseptor ini terganggu. Sekitar 30% LDL diuraikan di jaringan ekstrahepatik dan 70% di liver (Murray., 2009).

#### 2.4.6 Pengaruh Toksikan Terhadap Profil Lipid

Toksisitas sangat berkaitan dengan peroksidasi lipid terutama mengenai konsentrasi dan waktunya. Toksisitas dapat mempengaruhi metabolisme lipid liver (Chen *et al.*, 1997). Saat ini, peroksidasi lipid dianggap sebagai mekanisme

molekuler utama yang terlibat dalam kerusakan oksidatif struktur sel dan dalam proses toksisitas yang menyebabkan kematian sel. Pertama, peroksidasi lipid dipelajari oleh para ilmuwan makanan sebagai mekanisme kerusakan lemak, peneliti lainnya menganggap bahwa peroksidasi lipid adalah konsekuensi dari metabolit toksik yang menghasilkan spesies yang sangat reaktif, gangguan membran intraseluler dan kerusakan sel (Dianzani & Barrera, 2008).

*Ultimate target* dari toksikan antara lain protein, lipid, DNA dan RNA. *Lipid soluble toxicants* seperti carbon tetrachloride and organophosphate bisa dengan mudah mencapai target lipid. Ketika radikal bebas berikatan dengan lipid maka Kolesterol-LDL mudah teroksidasi dan terjadi peningkatan kadar peroksidasi lipid (LDL-oxidase) dalam sirkulasi darah terutama pada organ hepar. Akumulasi lemak di hepar menyebabkan perlemakan hati (*fatty-liver*), akibatnya hepatosit mengalami kerusakan. LDL-oxidase dalam sirkulasi darah akan memicu timbulnya dan progresivitas proses aterosklerosis yang berdampak timbulnya penyakit kardiovaskuler dan kerusakan organ lain. Atherosklerosis yang terjadi karena adanya gangguan metabolisme lemak/ lipid (dislipidemia) merupakan faktor risiko untuk terjadinya berbagai komplikasi kardiovaskuler (Goldman & Lee, 2008).

#### 2.4.7 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, kolesterol LDL, dan trigliserida serta penurunan kadar kolesterol HDL (Adam, 2006).

ATP III Classification of LDL, Total, and HDL Cholesterol (mg/dL)	
<b>LDL Cholesterol – Primary Target of Therapy</b>	
<100	Optimal
100-129	Near optimal/above optimal
130-159	Borderline high
160-189	High
≥190	Very high
<b>Total Cholesterol</b>	
<200	Desirable
200-239	Borderline high
≥240	High
<b>HDL Cholesterol</b>	
<40	Low
≥60	High

**Gambar 6.** Klasifikasi ATP III (Adult Treatment Panel III) mengenai kadar kolesterol total, LDL kolesterol, dan HDL kolesterol.

Penelitian-penelitian menunjukkan bahwa salah satu faktor yang dapat menyebabkan timbulnya penyakit kardiovaskuler adalah gangguan kadar lemak dalam darah (dislipidemia). Selain faktor tersebut, dislipidemia juga dipengaruhi oleh beberapa faktor berikut, diantaranya (Bahri, 2004):

- a. **Jenis kelamin**, resiko terjadinya dislipidemia pada pria lebih besar daripada wanita. Hal tersebut disebabkan karena pada wanita produktif terdapat efek perlindungan dari hormon reproduksi. Pria lebih banyak menderita aterosklerosis, dikarenakan hormon seks pria (testosteron) mempercepat timbulnya aterosklerosis sedangkan hormon seks wanita (estrogen) mempunyai efek perlindungan terhadap aterosklerosis. Akan tetapi pada wanita menopause mempunyai risiko lebih besar terhadap terjadinya aterosklerosis dibandingkan wanita premenopause.

- b. **Faktor merokok**, merokok dapat meningkatkan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, trigliserida, dan menekan kolesterol HDL. Pada seseorang yang merokok, rokok akan merusak dinding pembuluh darah. Nikotin yang terkandung dalam asap rokok akan merangsang hormon adrenalin, sehingga akan mengubah metabolisme lemak yang dapat menurunkan kadar kolesterol HDL dalam darah.
- c. **Faktor olahraga**, olah raga yang teratur dapat menyebabkan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, dan trigliserida menurun dalam darah, sedangkan kolesterol HDL meningkat secara bermakna. Lemak ditimbun dalam di dalam sel lemak sebagai trigliserida. Olahraga memecahkan timbunan trigliserida dan melepaskan asam lemak dan gliserol ke dalam aliran darah.
- d. **Faktor makanan**, konsumsi tinggi kolesterol menyebabkan hiperkolesterolemia dan aterosklerosis. Asupan tinggi kolesterol dapat menyebabkan peningkatan kadar kolesterol total dan LDL sehingga mempunyai risiko terjadinya dislipidemia.

#### 2.4.8 Faktor Pra-Analitis dari Tes Profil Lipid

Tes profil lipid ini biasanya dilakukan pada spesimen darah puasa. Puasa mengacu pada 12-14 jam pembatasan diet lengkap dengan pengecualian air dan obat-obatan. Hal ini dilakukan karena dua alasan utama: (1) trigliserida post-prandial tetap tinggi selama beberapa jam, (2) sebagian besar nilai acuan untuk serum lipid ditetapkan pada spesimen darah puasa (Nigam, 2011).

Selain keadaan puasa / non-puasa ada faktor lain (pra-analitis) yang dapat mempengaruhi komponen lipid:

1. Perubahan dari posisi tegak ke terlentang dapat mengurangi kadar kolesterol sebanyak 10% dan trigliserida sebesar 12% akibat efek dilusi.
2. Aplikasi tourniquet berkepanjangan (2-5 menit) dapat meningkatkan kolesterol dari 5 sampai 15%.
3. Trigliserida akan sedikit lebih tinggi di musim dingin daripada di musim panas dan sebaliknya.
4. Kondisi penyakit seperti sindrom nefrotik meningkatkan kolesterol total, kolesterol LDL dan kolesterol VLDL, sedangkan hipotiroidisme meningkatkan kolesterol LDL dan kolesterol total. Infeksi dan inflamasi dapat menurunkan kolesterol total dan kolesterol HDL dan meningkatkan trigliserida (Nigam, 2011).

