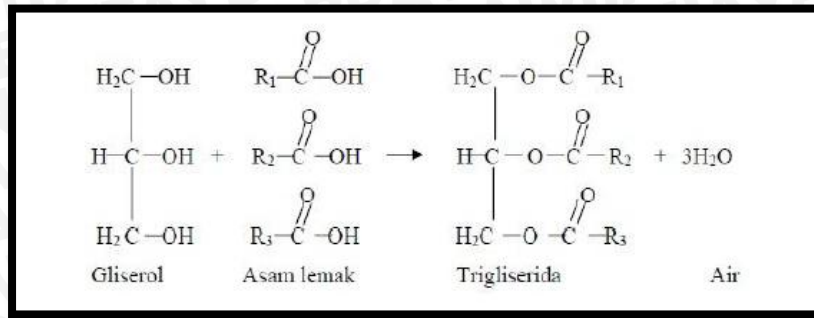


BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hewan Model Tikus Hiperlipidemia

Keadaan hiperlipidemia merujuk kepada peningkatan konsentrasi lipid di dalam darah (Johnson, 2005). Kadar lipid yang tinggi (hiperlipidemia) merupakan suatu keadaan adanya penumpukan beberapa komponen lipid dalam plasma, terutama kenaikan kadar kolesterol total, LDL-kolesterol, trigliserida, dan penurunan kadar HDL-kolesterol. Kadar kolesterol normal pada manusia kurang dari 200 mg/dl (Sayoga, 2005). Kadar kolesterol normal pada *pet animal* seperti anjing 150-300 mg/dl (Murray *et al.*, 2003). Kadar kolesterol normal tikus adalah 40-130 mg/dl (Kusumawati, 2004), sedangkan kadar normal LDL, HDL, dan trigliserida pada tikus adalah 17-22 mg/dl, 77-84 mg/dl, 26-145 mg/dl (Hardini dkk, 2007). Beberapa penelitian terakhir mengindikasikan bahwa diet tinggi lemak menyebabkan peningkatan kadar kolesterol total dan LDL sehingga memicu terjadinya arterosklerosis (Chew and Park, 2004).

Enzim lipoprotein lipase (LPL) adalah enzim utama yang berperan dalam proses katabolisme trigliserida-lipoprotein dan menyuplai asam lemak ke jaringan perifer. Enzim LPL berperan penting dalam proses hidrolisis kadar trigliserida VLDL fisiologi. Reaksi hidrolisis trigliserida dapat dilihat pada **gambar 2.1**. Beberapa penelitian membuktikan bahwa LPL mengambil perannya di dalam proses metabolisme lipid dan menjadi target untuk menormalkan keadaan hiperlipidemia (Inou *et al.*, 1999).



Gambar 2.1 Reaksi hidrolisis trigliserida (Inou *et al.*, 1999)

Hewan laboratorium atau hewan percobaan adalah hewan yang sengaja dipelihara dan ditemukan untuk dipakai sebagai hewan model guna mempelajari dan mengembangkan berbagai macam bidang ilmu dalam skala penelitian atau pengamatan laboratorik. Tikus termasuk hewan mamalia, oleh sebab itu dampaknya terhadap suatu perlakuan mungkin tidak jauh berbeda dibanding dengan mamalia lainnya. Selain itu, penggunaan tikus sebagai hewan percobaan didasarkan atas pertimbangan ekonomis dan kemampuan hidup tikus hanya 2-3 tahun dengan lama produksi 1 tahun. Keunggulan tikus putih dibandingkan dengan tikus liar antara lain lebih cepat dewasa, tidak memperlihatkan perkawinan musiman, dan umunya lebih cepat berkembang biak. Kelebihan lainnya sebagai hewan laboratorium adalah sangat mudah ditangani, dapat tinggal sendirian dalam kandang asal dapat mendengar suara tikus lain, dan berukuran cukup besar sehingga memudahkan pengamatan (Smith dan Mangkoewidjojo, 1998).

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) termasuk dalam family *Muridae*. Menurut Krinke (2000) klasifikasi Tikus putih (*Rattus norvegicus*) adalah sebagai berikut :

Kingdom	: Animalia
Class	: Mammalia
Order	: Rodentia
Family	: Muridae
Genus	: <i>Rattus</i>
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>

Terdapat beberapa galur tikus putih yang sering digunakan dalam penelitian. Galur-galur tersebut antara lain : Wistar, Sprague-Dawley, Long Evans, dan Holdzman. Dalam penelitian ini menggunakan galur wistar yang ditandai dengan kepala lebar, panjang telinga, dan memiliki ekor panjang yang selalu kurang dari panjang tubuhnya. Makanan yang diberikan pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) berdasarkan kandungan gizinya dan memilih makanan yang rendah karbohidrat (Kusumawati, 2004). Metabolisme kolestrol tikus putih (*Rattus norvegicus*) terdiri dari absorpsi, sintesis, dan ekskresi kolestrol.

Pemberian diet hiperlipidemia terhadap *Rattus norvegicus* diharapkan dapat meningkatkan kadar lipid dalam darah. Peningkatan kadar lipid dalam darah juga merupakan peningkatan kadar trigliserida dan kolestrol dalam darah. Makanan yang dapat meningkatkan konsentrasi kolestrol darah tikus terdiri atas kolestrol 1,5% dari kuning telur ayam, lemak kambing 10%, dan minyak kelapa 1%. Pakan kolestrol 1,5% artinya dalam setiap 100 g pakan terkandung 1,5 g kolestrol (Wardiah, 2009). Penelitian yang dilakukan oleh Hotimah (2003) melaporkan bahwa pemberian campuran lemak kambing dan propiltiourasil (PTU) ke dalam ransum tikus dapat meningkatkan kolestrol serum tikus. PTU merupakan zat antitiroid yang dapat merusak kelenjar tiroid sehingga menghambat pembentukan hormon tiroid. Hormon tiroid dapat menurunkan kadar kolestrol dalam darah dengan cara meningkatkan pembentukan LDL di hati yang mengakibatkan peningkatan pengeluaran kolestrol dari sirkulasi (Hardiningsih, 2006). Kekurangan hormon tiroid mengakibatkan katabolisme kolestrol menurun, sehingga terjadi peningkatan kolestrol dalam darah (Ganong, 1995).

2.2 Hiperlipidemia

2.2.1 Definisi

Hiperlipidemia adalah suatu keadaan patologis akibat kelainan metabolisme lemak darah yang ditandai dengan meningkatnya kadar kolestrol darah (hiperkolestroemia), trigliserida (hipertrigliseridemia) atau kombinasi keduanya (Harrewijn, 2001). Lipid utama dalam plasma tidak bersirkulasi dalam bentuk bebas. Asam lemak bebas terikat oleh albumin sedangkan kolestrol, trigliserida, dan fosfolipid diangkut dalam bentuk kompleks lipoprotein (Ganong, 1995). Kadar kolestrol dan trigliserida yang tinggi dan berlangsung lama dapat menyebabkan penebalan pembuluh darah dengan resiko penyempitan pembuluh darah (Kenchaiah *and* Evans, 2002).

2.2.2 Etiologi

Hiperlipidemia termasuk salah satu abnormalitas fraksi lipid dalam darah. Pada pasien hiperlipidemia, kadar kolestrol LDL (*Low Density Lipoprotein*) yang ikut beredar dalam darah sangat tinggi. Hal ini berkaitan dengan *intake* lemak dalam jumlah yang berlebihan pada tubuh. Faktor – faktor yang menyebabkan hiperlipidemia adalah obesitas, usia, kurang olahraga, stres, gangguan metabolisme, gangguan genetik, dan pola konsumsi makanan sehari-hari yang dapat meningkatkan konsentrasi lipid (Ganong, 2001).

Berdasarkan etiologinya, hiperlipidemia dibedakan menjadi 2, yaitu hiperlipidemia primer dan sekunder. Hiperlipidemia primer adalah keadaan peningkatan kadar lemak darah yang tidak ada hubungannya dengan penyakit lain (herediter). Hiperlipidemia sekunder merupakan gangguan metabolisme lemak

yang dijumpai dalam hubungannya dengan penyakit organik atau metabolik tertentu. Sebab-sebab hiperlipidemia sekunder adalah diabetes melitus, hipotiroidism, obesitas, penyakit hati, penyakit ginjal, pankreatitis dan penggunaan obat-obat tertentu (Johnson, 2005).

2.2.3 Patomekanisme

2.2.3.1 Pengaruh Hiperlipidemia terhadap Aktivitas Enzim LPL

Makanan yang mengandung lemak berupa trigliserida dan kolestrol masuk ke dalam tubuh dan dicerna dalam usus halus. Trigliserida dan kolestrol kemudian didegradasi di usus halus menjadi asam lemak dan gliserol yang akan diabsorpsi ke dalam mukosa usus. Sebelum diedarkan pada sirkulasi darah, asam lemak dan gliserol disintesis kembali menjadi lipid dalam mukosa usus. Lipid yang bersifat non polar dan tidak larut dalam air akan diangkut oleh protein di dalam pembuluh darah. Ikatan antara lipid dan protein disebut lipoprotein (Murray *et al.*, 2003).

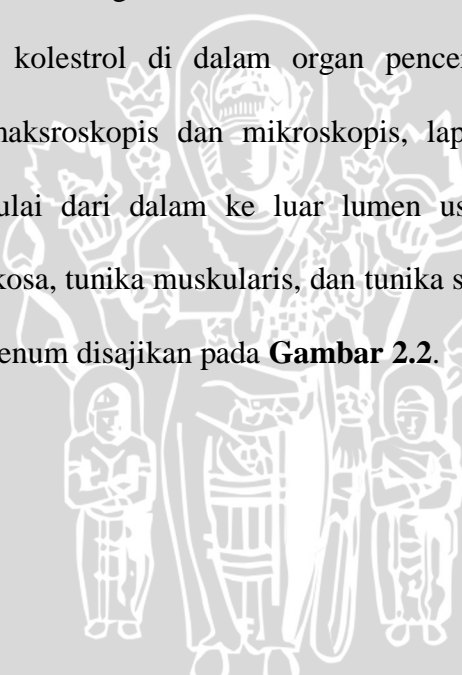
Terdapat empat jenis lipoprotein di dalam tubuh, yaitu *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), *Low Density Lipoprotein* (LDL), *High Density Lipoprotein* (HDL), dan Kilomikron. Kilomikron merupakan lipoprotein terbesar yang mengandung lipid dan protein. Dalam keadaan tubuh normal, kilomikron akan dihidrolisis oleh enzim *lipoprotein lipase* (LPL) dan hasilnya akan diangkut ke hati. Hasil dari hidrolisis kilomikron akan disintesis di dalam hati menjadi VLDL. VLDL kemudian diubah oleh enzim *lipoprotein lipase* menjadi IDL kemudian diubah menjadi LDL (Soeharto, 2004). Partikel LDL akan diendositososis oleh hepatosit setelah terlebih dahulu diikat oleh reseptor LDL. Pembentukan LDL di hati akan secara efektif membuang LDL dari darah. (Inou *et al.*, 1999).

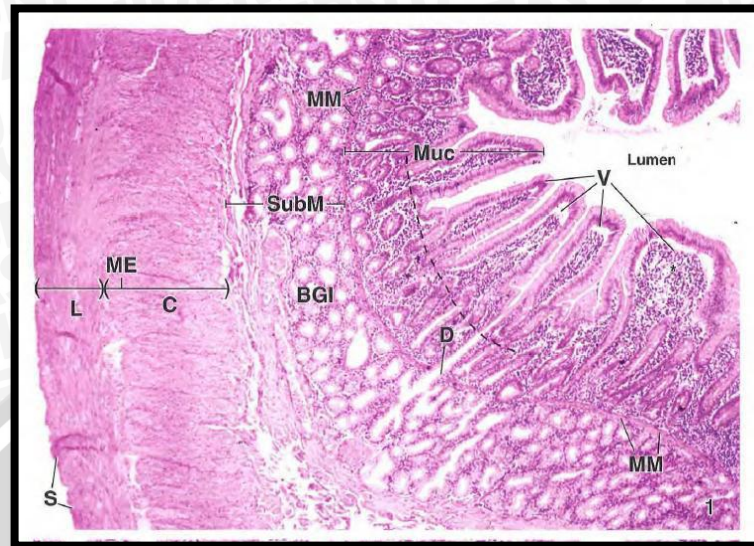
Tingginya konsentrasi lipid ditandai dengan meningkatnya konsentrasi trigliserida, LDL, dan kolestrol darah melebihi batas normal (Ganong, 2001). Keadaan hiperlipidemia ini disebabkan karena kurangnya reseptor LDL. Makanan yang kaya akan kolestrol dan asam lemak jenuh dapat menekan pembentukan reseptor LDL, sehingga meningkatkan kolestrol di dalam darah (Lichtenstein, 2006). Terhambatnya pembentukan reseptor LDL tidak hanya diakibatkan oleh makanan yang mengandung lemak, tetapi dapat disebabkan pula oleh terhambatnya produksi hormon tiroid yang dapat mengakibatkan hipotiroidisme (Febrina dkk, 2009). Pengaruh langsung hipotiroidisme pada metabolisme lipoprotein adalah peningkatan kadar kolestrol, terutama LDL yang diakibatkan oleh penekanan metabolik pada reseptor LDL, sehingga kadar LDL dalam darah meningkat (Guyton and Hall, 2007).

Keadaan hiperlipidemia meningkatkan serum trigliserida, kadar LDL dalam darah, dan menurunkan aktivitas enzim *lipoprotein lipase* (LPL). Trigliserida sebagai substrat dari enzim LPL akan menunjukkan kenaikan pada kasus ini. Aktivitas enzim LPL dipengaruhi oleh aktivatornya, yaitu apo C-II (Mark *et al.*, 1996). Hiperlipidemia menyebabkan apo C-II terganggu sehingga enzim LPL tidak teraktivasi dan aktifitas enzim LPL mengalami penurunan. Penurunan aktivitas enzim LPL akan mengganggu proses hidrolisis kilomikron di dalam darah dan proses sintesis LDL di hati. Kilomikron yang tidak dihidrolisis dan LDL yang tidak dapat dibentuk di dalam hati akan meningkatkan jumlah lipid di dalam darah.

2.2.3.2 Pengaruh Hiperlipidemia terhadap Organ Duodenum

Duodenum merupakan bagian dari usus halus yang paling pendek dan berperan dalam sistem pencernaan. Sistem pencernaan memiliki fungsi utama yaitu mencerna dan memecah makanan di dalam lumen menjadi molekul yang lebih kecil dan sederhana. Molekul tersebut akan diserap dan diedarkan keseluruh tubuh. Denbow (2000) menjelaskan bahwa proses pencernaan pertama berlangsung di duodenum, asam empedu dari hati dan enzim pankreas dikirim ke duodenum dan ditambah dengan enzim dari usus bersama-sama mencerna makanan. Penyerapan kolesterol di dalam organ pencernaan dilakukan pada duodenum. Secara makroskopis dan mikroskopis, lapisan-lapisan penyusun dinding duodenum mulai dari dalam ke luar lumen usus terdiri atas tunika mukosa, tunika submukosa, tunika muskularis, dan tunika serosa (Frappier, 2006). Struktur histologi duodenum disajikan pada **Gambar 2.2**.



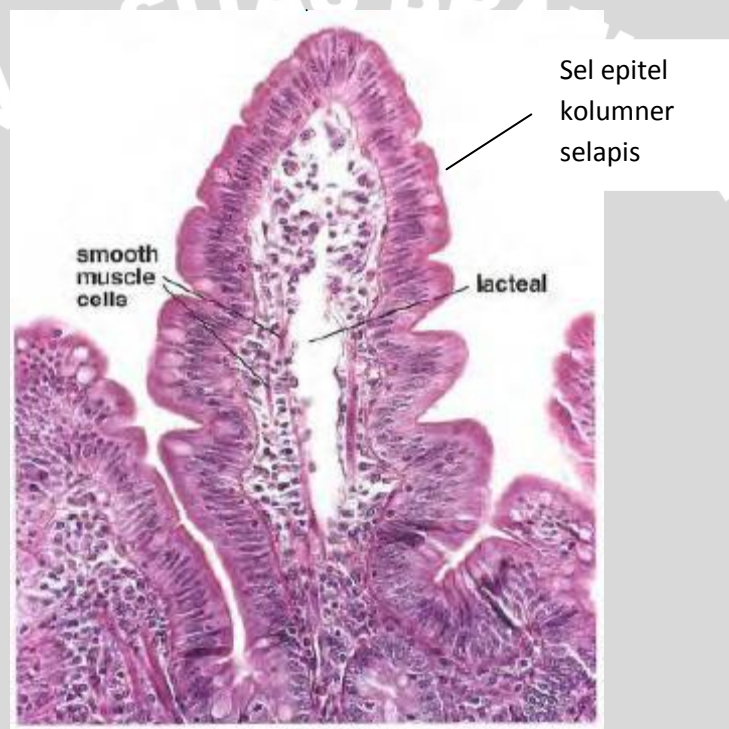


Gambar 2.2 Struktur histologi duodenum.

Keterangan: (S) serosa, (ME) muskulus eksterna, (L) longitudinal, (C) sirkular, (SubM) submukosa, (BGI) kelenjar Brunner, (D) duktus kelenjar Brunner, (MM) muskularis mukosa, (Muc) mukosa, dan (V) vili. Pewarnaan HE dengan perbesaran mikroskop 200x (Rose *et al.*, 2002)

Lapisan paling luar dari dinding duodenum yaitu lapisan serosa. Lapisan serosa tersusun atas selapis pipih sel-sel mesothelial diatas jaringan ikat longgar dan pembuluh darah (Eroschenko, 2003). Lapisan muskuler disebut tunika muskularis yang terdiri atas serabut otot longitudinal dan sirkuler (Price *and* Wilson, 2005; Guyton *and* Hall, 2007). Bagian tunika submukosa terdiri dari jaringan ikat dan kelenjar Brunner atau kelenjar submukosa yang hanya terdapat pada bagian pangkal duodenum. Tunika mukosa adalah lapisan dinding paling dalam terdiri atas epitel, kelenjar intestinal, dan lamina propria (Frappier, 2006). Epitel usus halus berbentuk epitel kolumnar selapis yang terdiri atas sel absortif, sel goblet, sel endokrin, dan sel peaneth. Pencernaan di usus halus ditunjang oleh bentuk khusus tunika mukosa, yakni vili. Vili merupakan penjurulan mukosa yang berbentuk jari dan merupakan ciri khas usus halus. Vili tersusun atas kumpulan

sel epitel silindris sebaris yang berjejer dan jaringan ikat longgar lamina propia (**gambar 2.3**). Tinggi vili bervariasi bergantung pada daerah dan jenis hewannya, sehingga luas permukaan ditingkatkan oleh mikrovili. Mikrovili merupakan penjurusan sitoplasma pada permukaan bebas epitel vili. Vili dan mikrovili berfungsi memperluas permukaan usus halus sehingga penyerapan lebih efisien (Janqueira *and* Carneiro, 2007).



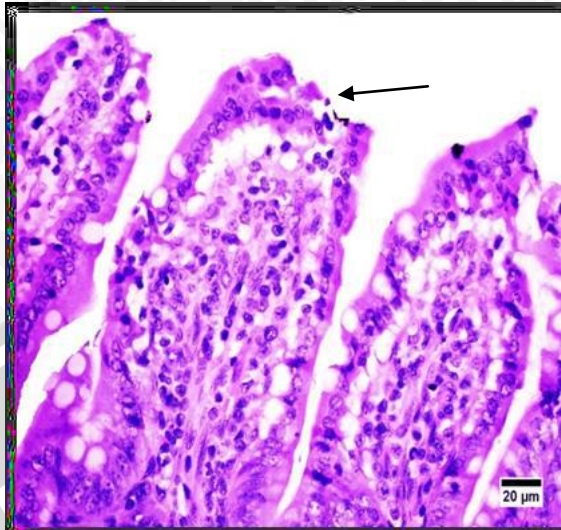
Gambar 2.3 Gambaran mikroskopis vili duodenum. Pewarnaan HE dengan perbesaran mikroskop 200x (Ross *et al.*, 2002)

Vili memiliki struktur jaringan lunak bagian dalam yaitu lamina propria. Lamina propria dilengkapi dengan jaringan limfatikus yang berfungsi sebagai pertahanan imunologis terintegrasi yang mampu mencegah patogen maupun substansi antigen lainnya yang berpotensi masuk ke dalam mukosa dari lumen saluran cerna. Jaringan limfatikus terdiri dari jaringan limfatikus yang menyebar

(limfosit dan sel plasma) di dalam lamina propria, transiet limfosit yang terdapat pada ruang antar epitel, nodul limfatik, eosinofil, makrofag, dan neutrofil (Ross *et al.*, 2002).

Kondisi hiperlipidemia akan memberikan dampak patologis terhadap organ duodenum. Sel organ duodenum yang terkena rangsangan patologis akan memberikan reaksi perubahan fungsi atau perubahan struktur sel (Pringgoutomo dan Hirmawan, 2000). Pemberian diet hiperlipidemia secara terus menerus dapat menyebabkan kerusakan pada organ duodenum yang ditandai dengan reaksi inflamasi. Inflamasi terjadi akibat gangguan sintesa asam empedu sehingga memicu terjadinya peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid bersifat sangat destruktif karena menghasilkan radikal bebas (Catala, 2006). Inflamasi yang terjadi pada duodenum ditandai dengan adanya infiltrasi sel-sel radang seperti limfosit dan neutrofil, selain itu juga terlihat kerusakan pada bagian vili duodenum (**Gambar 2.4**), permukaan tunika mukosa menjadi kasar, pada tunika submukosa mengalami edema, destruksi sel epitel silindris, serta proliferasi dan hipertrofi sel goblet (Horii, 2002).

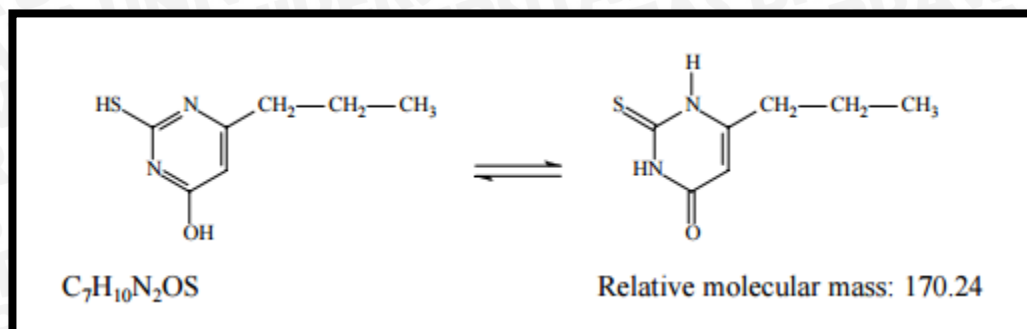
Hipertrofi sel goblet merupakan salah satu bentuk respon inflamasi yang terjadi pada usus halus. Sel goblet secara normal berfungsi sebagai penghasil cairan mukus yang digunakan untuk sterilisasi makanan (Frappier, 2006). Sel-sel radang seperti neutrofil dan limfosit banyak ditemukan pada kondisi inflamasi akut yang berperan untuk menghancurkan sel-sel yang rusak. Neutrofil yang muncul pada suatu inflamasi dapat membantu menghasilkan enzim protease yang berperan dalam kerusakan jaringan (Dunlop dan Malbert, 2004).



Gambar 2.4 Struktur histopatologi duodenum yang mengalami proses inflamasi pada bagian tunika mukosa. Kerusakan vili akibat pelepasan sel epitel silindris ditunjukkan oleh tanda panah. Pewarnaan HE dengan perbesaran mikroskop 400x (Ningsih, 2012).

2.3 Induksi *Propiltiourasil* dan Kuning Telur

Propiltiourasil (PTU) merupakan derivat primidin yang berkhasiat sebagai tiroistatik. PTU memiliki struktur kimia yang dapat dilihat pada **gambar 2.5**. PTU bekerja sebagai antitiroid yang menghambat sintesis hormon tiroid sehingga menyebabkan keadaan hipotiroid. Mekanisme kerja PTU menghambat sintesis hormon tiroid yaitu dengan cara menghambat oksidasi dari iodin, serta menurunkan sintesis *thyroxine* (T4) dan *triiodothyronin* (T3), sehingga konversi T4 menjadi T3 terhambat dan menyebabkan kadar hormon tiroid didalam darah mengalami penurunan (Guyton and Hall, 2007).



Gambar 2.5 Struktur kimia *propiltiourasil* (PTU) (Guyton and Hall, 2007).

Hormon tiroid dapat menurunkan kadar kolestrol dalam darah dengan cara meningkatkan pembentukan reseptor LDL di hati yang mengakibatkan peningkatan pengeluaran kolestrol dari sirkulasi (Hardiningsih dan Nurhidayat, 2005). Hotimah (2003) menyebutkan bahwa reseptor LDL di hati akan berikatan dengan LDL agar dapat masuk ke dalam sel dan jaringan tubuh untuk dimetabolisme menjadi energi. Terhambatnya pembentukan hormon tiroid akan menyebabkan penurunan hormon tiroid di dalam tubuh, sehingga pembentukan reseptor LDL di hati juga menurun. Penurunan reseptor LDL di hati menyebabkan LDL tidak dapat dikeluarkan secara efektif dari sirkulasi dan akhirnya terakumulasi di dalam darah (Guyton and Hall, 2007). Induksi hiperlipidemia selain menggunakan PTU juga dapat ditambah dengan pakan tinggi lemak yang terdiri dari kuning telur ayam 1,5 % , lemak kambing 10 % , minyak barco 1 % , dan pakan standard 83 % (Berry, 2004). Kuning telur merupakan sumber utama kolestrol dari telur dengan kandungan sekitar 250 mg/telur. Konsumsi kuning telur dalam jumlah berlebihan dapat meningkatkan kadar kolestrol dalam darah (Sudaryani, 2000).

2.4 Ekstrak Air Biji Lamtoro (*Leucaena leucocephala*)

Tumbuhan biji lamtoro dikenal masyarakat Indonesia dengan nama daerah yaitu Pete Cina, Pete Selong (Sumatera), lamtoro, peutey, selamtara pelending, kamalandingan (Jawa), kalandingan (Madura). Sinonim *Leucaena glauca* L. adalah *Leucaena leucocephala* (Yuniarti, 2008). Lamtoro (*Leucaena leucocephala*) termasuk dalam family Fabaceae. Berikut adalah taksonomi tumbuhan Lamtoro (*Leucaena leucocephala*) (Syarifudin, 2014) :

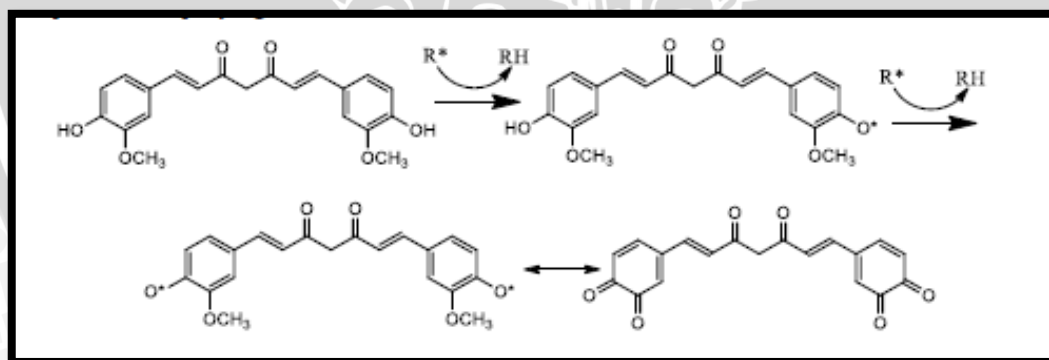
Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Fabales
Family	: Fabaceae
Genus	: <i>Leucaena</i>
Spesies	: <i>Leucaena leucocephala</i>

Biji, daun, dan seluruh bagian tanaman dapat digunakan untuk mengobati beberapa penyakit, antara lain diabetes mellitus, patah tulang, helminthiasis, dan radang ginjal. Biji lamtoro mengandung flavonoid, mimosin, leukanin, leukanol, dan protein, sedangkan daunnya mengandung alkaloid, saponin, flavonoid, tanin, protein, lemak, kalsium, fosfor, besi, serta vitamin (A, B, C) (Dalimarta, 2000).

Berdasarkan Dalimartha (2000), bagian dari tanaman lamtoro yang mempunyai aktivitas antioksidan mencapai 12,5% adalah daun, sedangkan biji lamtoro yang diekstraksi menggunakan pelarut air berdasarkan Sulistyowati (2007) mempunyai aktivitas antioksidan mencapai 94, 52% dalam konsentrasi 0,05%. Aktivitas antioksidan tersebut merupakan kemampuan flavonoid dalam menetralkan radikal bebas yang berlebih di dalam tubuh (**gambar 2.6**). Rahma (2012) menjelaskan bahwa flavonoid mampu mendonasikan atom hidrogen (H)

dari gugus hidroksil (OH) kepada radikal bebas (R) sehingga flavonoid yang pertama terbentuk akan diserang kembali oleh radikal bebas (R) yang nantinya akan membentuk radikal fenoksil flavonid yang kedua (FIO). Radikal fenoksil flavonoid (FIO) memiliki ikatan rangkap terkonjugasi sehingga dapat menyeimbangkan strukturnya dengan delokalisasi eletron sehingga menghilangkan efek radikal bebas (Sofia, 2013).

Penelitian yang dilakukan oleh Hanan (2007) membuktikan bahwa ekstrak biji lamtoro dosis tinggi (1 g/kg BB) dapat menurunkan kadar glukosa darah, kolestrol total, trigliserida, dan LDL, serta mampu meningkatkan kadar HDL. Senyawa aktif yang terkandung di dalam ekstrak biji lamtoro bekerja mereduksi lipoperoksidase di hati melalui efek antioksidannya (Nurhasanah, 2005), sehingga dapat meningkatkan aktivitas enzim LPL.



Gambar 2.6 Reaksi pengikatan radikal bebas oleh flavonoid (Aulanni'am, 2012)