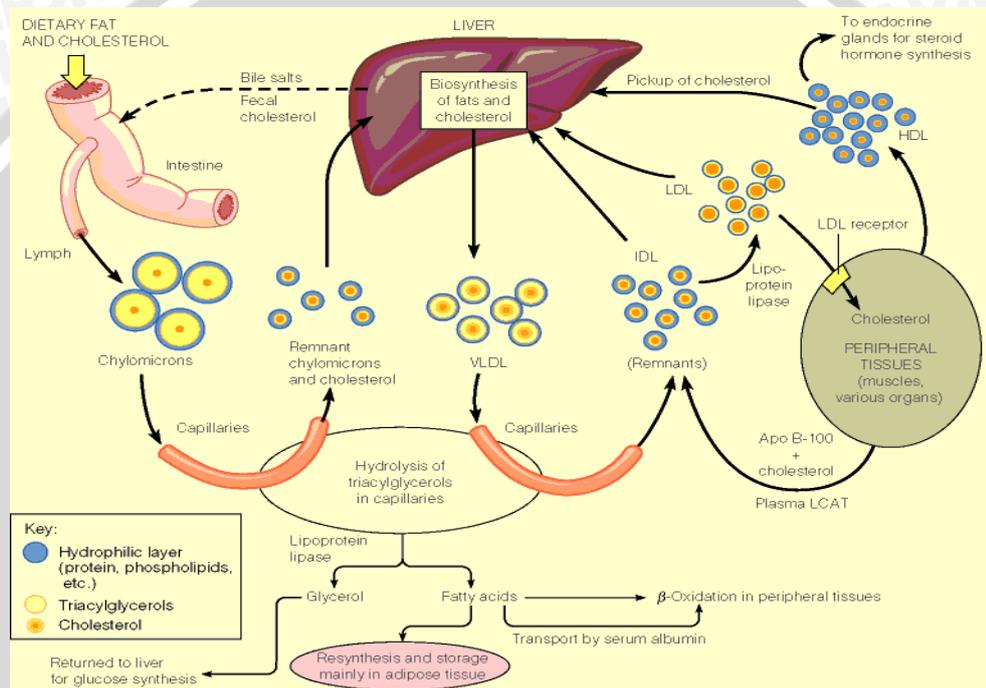


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Lemak

2.1.1 Metabolisme Lemak



Gambar 2.1 Metabolisme Lemak (Kostner K., 2002)

Unsur lemak dalam makanan yang memiliki peranan penting dalam proses fisiologis adalah : trigliserida (TG), fosfolipid dan kolesterol. Trigliserida tersusun atas asam lemak (FFA) dan gliserol, sedangkan kolesterol kebanyakan berasal dari kolesterol hewan terutama berasal dari otak, kuning telur, hati dan lemak hewan lainnya. Kolesterol makanan dalam wujud sebagai kolesterol ester (Guyton, 1997).

Asam lemak setelah diserap oleh sel mukosa usus halus dengan cara difusi, kemudian di dalam sel mukosa asam lemak dan gliserol mengalami



resintesis (bergabung lagi) menjadi trigliserida. Kolesterol juga mengalami reesterifikasi menjadi ester kolesterol. Trigliserida dan ester kolesterol bersatu diselubungi oleh protein menjadi kilomikron. Protein penyusun selubung kilomikron disebut apoprotein. Selubung protein berfungsi mencegah antarmolekul lemak bersatu dan membentuk bulatan besar yang dapat mengganggu sirkulasi darah (Guyton, 1997)

Kilomikron keluar dari sel mukosa usus secara eksositosis kemudian diangkut lewat sistem limfatik dan selanjutnya masuk ke dalam sirkulasi darah. Kadar kilomikron dalam plasma darah meningkat 2-4 jam setelah makan. Kilomikron di dalam pembuluh darah dihidrolisis oleh enzim lipase endotel menjadi asam lemak (FFA) dan gliserol. FFA dibebaskan dari kilomikron dan selanjutnya disimpan dalam jaringan lemak (*adipose tissue*) atau jaringan perifer (Guyton, 1997).

Kilomikron yang telah kehilangan asam lemak dengan demikian banyak mengandung kolesterol dan tetap berada di dalam sirkulasi disebut *chylomicron remnant* (sisa kilomikron) dan akhirnya menuju ke hati yang selanjutnya didegradasi di dalam lisosom. Sedangkan gliserol langsung diabsorpsi ke pembuluh darah *porta hepatica* (Guyton, 1997).

Triasilgliserol merupakan unsur lipid yang dominan pada kilomikron dan VLDL, sedangkan kolesterol dan fosfolipid masing-masing dominan pada LDL dan HDL (Murray, Robert K, 2007).

2.1.2 Jalur Metabolisme Lemak

Transpor asam lemak dan kolesterol dapat dibedakan menjadi dua jalur yaitu. jalur eksogen, yang memindahkan lemak dari usus ke hati, dan jalur endogen, yang memindahkan lemak ke dan dari jaringan.

1) Jalur eksogen

Trigliserida dan kolesterol yang berasal dari makanan dalam usus dikemas dalam bentuk partikel besar lipoprotein, yang disebut Kilomikron. Kilomikron ini akan membawanya ke dalam aliran darah. Kemudian trigliserid dalam kilomikron tadi mengalami penguraian oleh enzim lipoprotein lipase, sehingga terbentuk asam lemak bebas dan kilomikron remnan. Asam lemak bebas akan menembus jaringan lemak atau sel otot untuk diubah menjadi trigliserida kembali sebagai cadangan energi. Sedangkan kilomikron remnan akan dimetabolisme dalam hati sehingga menghasilkan kolesterol bebas (Murray, Robert K, 2007).

Sebagian kolesterol yang mencapai organ hati diubah menjadi asam empedu, yang akan dikeluarkan ke dalam usus, berfungsi seperti detergen & membantu proses penyerapan lemak dari makanan. Sebagian lagi dari kolesterol dikeluarkan melalui saluran empedu tanpa dimetabolisme menjadi asam empedu kemudian organ hati akan mendistribusikan kolesterol ke jaringan tubuh lainnya melalui jalur endogen (Murray, Robert K, 2007).

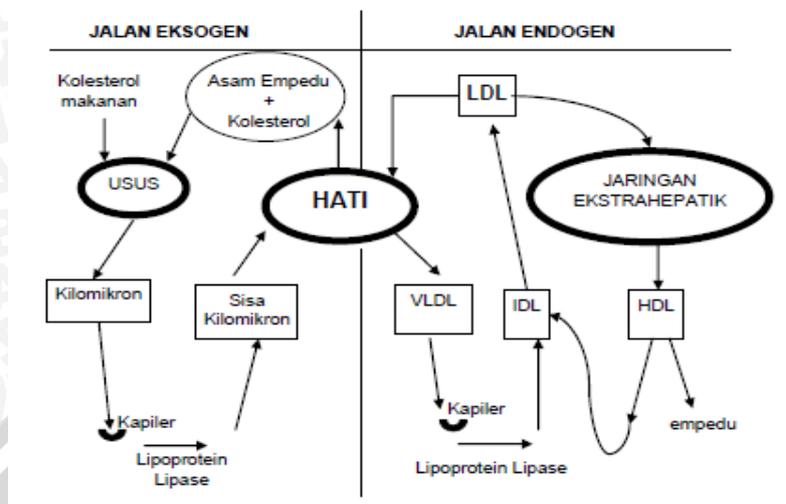
Pada akhirnya, kilomikron yang tersisa (yang lemaknya telah diambil), dibuang dari aliran darah oleh hati. Kolesterol juga dapat diproduksi oleh hati dengan bantuan enzim yang disebut *HMG Koenzim-A Reduktase*, kemudian dikirimkan ke dalam aliran darah (Murray, Robert K, 2007).

2) Jalur endogen

Pembentukan trigliserida dalam hati akan meningkat apabila makanan sehari-hari mengandung karbohidrat yang berlebihan. Hati mengubah karbohidrat menjadi asam lemak, kemudian membentuk trigliserida, Trigliserida ini dibawa melalui aliran darah dalam bentuk *very low density lipoprotein* (VLDL). VLDL kemudian akan dimetabolisme oleh enzim lipoprotein lipase menjadi IDL (Intermediate Density Lipoprotein). Kemudian IDL melalui serangkaian proses akan berubah menjadi LDL (Low Density Lipoprotein) yang kaya akan kolesterol. Kira-kira $\frac{3}{4}$ dari kolesterol total dalam plasma normal manusia mengandung partikel LDL (Murray, Robert K, 2007).

LDL ini bertugas menghantarkan kolesterol ke dalam tubuh. Kolesterol yang tidak diperlukan akan dilepaskan ke dalam darah, di mana pertama-tama akan berikatan dengan HDL (High Density Lipoprotein). Fungsi utama HDL adalah bertindak sebagai tempat penyimpanan untuk apo C dan E yang dibutuhkan dalam metabolisme kilomikron dan VLDL. Itulah sebab munculnya istilah LDL-kolesterol disebut lemak "jahat" dan HDL-kolesterol disebut lemak "baik". Sehingga rasio keduanya harus seimbang (Murray, Robert K, 2007).

Kilomikron membawa lemak dari usus (berasal dari makanan) dan mengirim trigliserid ke sel-sel tubuh. VLDL membawa lemak dari hati dan mengirim trigliserid ke sel-sel tubuh. LDL yang berasal dari pemecahan IDL (sebelumnya berbentuk VLDL) merupakan pengirim kolesterol yang utama ke sel-sel tubuh. HDL membawa kelebihan kolesterol dari dalam sel untuk dibuang.



Gambar 2.2 Bagan Transpor Lemak Dalam Darah (Smaolin dan Grosvenor, 1997)

2.1.3 Perbedaan Asam Lemak Jenuh dan Asam Lemak Tak Jenuh

2.1.3.1 Asam Lemak Jenuh

Asam lemak jenuh (*Saturated Fatty Acid/SFA*) merupakan asam lemak yang tidak memiliki ikatan rangkap pada atom karbon sehingga asam lemak jenuh tidak peka terhadap oksidasi dan pembentukan radikal bebas. Efek dominan dari asam lemak tak jenuh adalah peningkatan kadar kolesterol total dan kolesterol LDL. Rata-rata asupan lemak jenuh untuk menurunkan kadar kolesterol LDL adalah <10% dari energi total. Konsumsi tinggi lemak jenuh mengakibatkan hati memproduksi kolesterol LDL dalam jumlah besar (Ayu, 2008).

2.1.3.2 Asam Lemak Tak Jenuh Tunggal

Asam lemak tak jenuh tunggal (*Mono Unsaturated Fatty Acid/MUFA*) merupakan jenis asam lemak yang mempunyai satu ikatan rangkap pada rantai

atom karbon. Asam lemak ini tergolong dalam asam lemak rantai panjang (LCFA), yang kebanyakan ditemukan dalam minyak zaitun, minyak kedelai, minyak kacang tanah, minyak biji kapas dan kanola. Salah satu jenis MUFA adalah Omega-9 (Oleat), memiliki sifat lebih stabil dibandingkan PUFA (*Poly Unsaturated Fatty Acid*). MUFA dapat menurunkan kolesterol LDL dan meningkatkan kolesterol HDL (Ayu, 2008).

2.1.3.3 Asam Lemak Tak Jenuh Ganda

Asam lemak tak jenuh ganda (*Poly Unsaturated Fatty Acid/PUFA*) merupakan asam lemak yang mengandung dua atau lebih ikatan rangkap, bersifat cair pada suhu kamar bahkan tetap cair pada suhu dingin, karena titik lelehnya lebih rendah dibandingkan dengan MUFA (*Mono Unsaturated Fatty Acid*) atau SFA (*Saturated Fatty Acid*). Contoh PUFA adalah asam linoleat (omega-6) dan omega-3, tergolong dalam asam lemak rantai panjang (LCFA) yang banyak ditemukan pada minyak nabati/sayur dan minyak ikan (Ayu, 2008).

2.2 Metabolisme Karbohidrat Menjadi Trgliserida

Bila sel (terutama sel hati dan sel otot) mendekati saturasi glikogen, glukosa tambahan akan diubah menjadi lemak dalam sel hati dan sel lemak serta disimpan dalam jaringan adiposa. Di dalam hati, glukosa diubah menjadi piruvat melalui glikolisis dan kemudian masuk ke dalam mitokondria. Piruvat kemudian membentuk asetil KoA dengan bantuan enzim piruvat dehidrogenase dan oksaloasetat dengan bantuan enzim piruvat karboksilase, kedua komponen ini kemudian bergabung menjadi sitrat (Smith, 2005)

Sitrat kemudian mengalami transport menuju sitosol, untuk kemudian membelah dan kembali menghasilkan asetil KoA dan oksaloasetat. Asetil KoA kemudian menjadi malonil KoA dengan bantuan enzim asetil KoA karboksilase. Malonil KoA mendonorkan 2 unit karbon yang digunakan untuk membentuk rantai asam lemak dalam kompleks asam lemak sintase kepada palmitat. Palmitat kemudian mengalami pemanjangan dan desaturasi untuk membentuk asam lemak. Reaksi ini membutuhkan NADPH (Smith, 2005)

Di dalam hepar, gliserol 3 fosfat dihasilkan dari fosforilasi gliserol oleh gliserolkinase atau dari reaksi DHAP (*Dihydroxiacetone phosphate*) yang berasal dari glikolisis. Tetapi jaringan adiposa memiliki sedikit gliserol kinase, sehingga pembentukan gliserol fosfat hanya melalui DHAP. Gliserol 3 fosfat kemudian bereaksi dengan *fatty acyl CoA* dari asam fosfatidik. Defosforilasi asam fosfatidik menghasilkan diasilgliserol. *Fatty acyl CoA* lain kemudian bereaksi dengan diasil gliserol membentuk triasilgliserol (Smith, 2005).



Gambar 2.3 Metabolisme glukosa mejadi trigliserida (Isharmanto, 2010).

2.3 Kolesterol

2.1.1 Definisi Kolesterol

Kolesterol adalah molekul biologis yang berperan sangat penting dalam sintesis membran sel, prekursor sintesis hormon steroid, hormon korteks adrenal dan sintesis asam- asam empedu dan vitamin D.

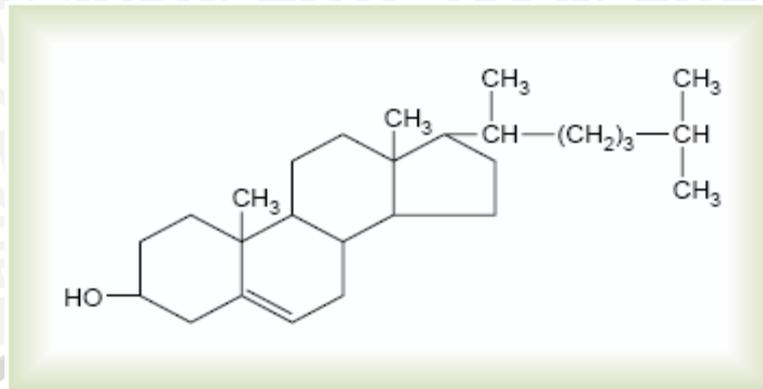
Kolesterol penting bagi metabolisme tubuh. Selain berguna untuk proses metabolisme, kolesterol berguna untuk membungkus jaringan saraf (*mielin*), melapisi selaput sel, dan melarutkan vitamin. Kolesterol pada anak-anak dibutuhkan untuk mengembangkan jaringan otak (Wiryowidagdo, 2002).

Kebutuhan tubuh akan kolesterol dapat diperoleh dari sintesis yang dilakukan hati maupun dari asupan makanan. Tubuh membutuhkan kolesterol, kolesterol secara terus-menerus dibentuk atau disintesis di dalam hati. Sekitar 70% kolesterol dalam darah merupakan hasil sintesis dalam hati, sedangkan sisanya 30 % merupakan sumbangan dari konsumsi produk hewani seperti jeroan, otak, kuning telur, daging, hasil perikanan seperti; kerang, kepiting, siput, udang, dan lain-lain (Netzer, 1994).

2.1.2 Struktur Kolesterol

Kolesterol merupakan sejenis lipid yang merupakan molekul lemak atau yang menyerupainya. Kolesterol adalah jenis khusus lipid yang disebut steroid.

Steroids ialah lipid yang memiliki struktur kimia khusus. Struktur ini terdiri atas 4 cincin atom karbon seperti yang terlihat pada Gambar 1.



Gambar 2.4 Struktur Kolesterol

Kolesterol dan ester asam lemaknya merupakan senyawa yang sangat penting dalam tubuh karena merupakan suatu komponen penyusun sel saraf dan merupakan suatu prekursor dari senyawa biologis lainnya. Namun, dalam jumlah yang berlebih dapat mengakibatkan berbagai gangguan kesehatan (Ekananda, 2007).

2.1.3 Biosintesis Kolesterol

Biosintesis kolesterol terjadi pada sel-sel eukaryota. Sintesis kolesterol di mulai dari perpindahan asetil-KoA dari mitokondria ke sitosol, khususnya di peroksisom. Biosintesis kolesterol terjadi di 25 % di organ hati dan 10% di usus (Endo *et al.*,1976).

Terdapat lima tahapan utama dalam biosintesis kolesterol yaitu (1) konversi asetil-KoA menjadi 3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA (HMG KoA), (2) konversi HMG KoA menjadi mevalonat, (3) konversi mevalonat menjadi suatu molekul isopren yaitu isopentil pirofosfat (IPP) bersamaan dengan hilangnya CO₂, (4) konversi IPP menjadi squalene dan (5) konversi squalene menjadi kolesterol (Endo *et al.*,1976).

Dalam biosintesis kolesterol dilibatkan sebanyak sepuluh macam enzim yaitu asetoasetil-KoA thiolase, HMG KoA sintase, HMG KoA reduktase, mevalonat kinase, fosfomevalonat kinase, fosfomevalonat dekarboksilase, isopentenil-pirofosfat isomerase (IPP isomerase), farnesil-pirofosfat transferase (FPP transferase), squalene sintase dan squalene epoksidase (Endo *et al.*,1976).

2.1.4 Jenis Kolesterol

Lipid plasma terdiri dari kolesterol, trigliserida, fosfolipid dan asam lemak bebas tidak larut dalam cairan plasma. Agar lipid plasma dapat diangkut dalam sirkulasi darah, maka susunan molekul lipid yang tidak larut tersebut perlu dimodifikasi menjadi bentuk lipoprotein yang bersifat larut dalam air. Sehingga lipid plasma ini dapat berpindah dari tempat sintetisnya menuju tempat penggunaannya (Suyatna dan Handoko, 1995).

Lipoprotein terbagi menjadi lima bagian yakni kilomikron, *very low density lipoprotein* (VLDL), *intermediate density lipoprotein* (IDL), *low density lipoprotein* (LDL), dan *high density lipoprotein* (HDL). Dari kelimanya yang penting untuk diketahui adalah LDL dan HDL (Wiryowidagdo, 2002).

2.1.5 Transpor Kolesterol

Lemak (*fat*) 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 (Murray *et al.* 2003).

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 LDL (*Low Density Lipoprotein*)

Low density lipoprotein (LDL) merupakan lipoprotein yang mengangkut kolesterol terbesar untuk disebarkan ke seluruh jaringan tubuh dan pembuluh darah. Protein utama yang membentuk LDL adalah Apo-B (apolipoprotein-B) LDL sering disebut kolesterol jahat karena efeknya yang *arterogenik* (mudah melekat pada dinding pembuluh darah), sehingga dapat menyebabkan penumpukan lemak dan penyempitan pembuluh darah (*arterosclerosis*). Kadar LDL di dalam darah sangat tergantung dari lemak jenuh yang masuk. Semakin banyak lemak jenuh yang masuk, semakin menumpuk pula LDL. Hal ini disebabkan LDL merupakan lemak jenuh yang tidak mudah larut (Wiryowidagdo, 2002).

2. 5 Dislipidemia

2. 5.1 Definisi Dislipidemia

Dislipidemia merupakan keadaan terjadinya kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, Lipoprotein(a), trigliserid serta penurunan kadar HDL (Ballantyne *et al.*,

2007). Kadar lemak yang tinggi dalam sirkulasi darah bisa menyebabkan masalah jangka panjang. Kadar lemak yang berlebihan akan memberikan efek yang serius berupa kerusakan pembuluh koroner (Dumadi, 2002).

2. 5.2 Klasifikasi Dislipidemia

Sejak tahun 1967 digunakan klasifikasi menurut Frederickson yang memperlihatkan 5 tipe kelainan lipoprotein (kecuali HDL) yaitu tipe I, IIA, IIB, III, IV, V yang ditunjukkan pada tabel 2.5 (Tjay & Rahardja, 2007). Dislipidemia dibedakan dua yaitu dislipidemia primer dan dislipidemia sekunder. Dislipidemia primer disebut juga idiopatik dislipidemia yaitu dislipidemia yang tidak jelas sebabnya sedangkan dislipidemia sekunder disebabkan karena adanya penyakit yang mendasari seperti sindrom nefrotik, diabetes mellitus, hipotiroidisme.

Selain itu dislipidemia juga dapat dibagi berdasarkan profil lipidnya seperti hiperkolesterolemia, hipertrigliseridemia, *isolated low HDL-cholesterol*, dan dislipidemia campuran (Adam, 2006).

Tabel 2.1 Pola lipoprotein menurut klasifikasi Frederickson

Pola Lipoprotein	Peningkatan Utama Plasma	
	Fraksi lipoprotein utama yang meningkat	Lipid utama yang meningkat
I	Kilomikron	Trigliserida
Ila	LDL	Kolesterol
Ilb	LDL dan VLDL	Kolesterol dan Trigliserida
III	IDL	Trigliserida dan Kolesterol
IV	VLDL	Trigliserida
V	VLDL dan kilomikron	Trigliserida dan Kilomikron

(Suyatna, 2008)

Menurut Adam (2007) klasifikasi kadar kolesterol total, LDL, HDL, dan trigliserid dalam satuan mg/dL ditunjukkan sebagai berikut:

Tabel 2.2 Klasifikasi kolesterol total,LDL,HDL,Trigliserida

Klasifikasi Kolesterol Total, LDL, HDL dan Trigliserida	
Kolesterol Total	
< 200	Diinginkan
<200-239	Cukup tinggi
≥240	Tinggi
Kolesterol LDL	
<100	Optimal
100-129	Jauh atau diatas optimal
130-159	Cukup tinggi
160-189	Tinggi
≥189	Sangat Tinggi
Kolesterol HDL	
<40	Rendah
≥60	Tinggi
Trigliserida	
<150	Normal
150-199	Cukup Tinggi
200-499	Tinggi
≥500	Sangat Tinggi

(Adam, 2007)

2. 6 Aterosklerosis

2. 6.1 Definisi Aterosklerosis

Aterosklerosis merupakan pengerasan pembuluh darah arteri yang disebabkan karena penumpukkan simpanan lemak (plak) dan substansi lainnya (Mayo, 2005). Arteri adalah pembuluh darah yang membawa oksigen dan nutrisi dari jantung ke anggota, tubuh yang lain. Ciri-ciri arteri yang sehat yaitu fleksibel, kuat dan elastis. Lapisan permukaan dalamnya licin sehingga darah dapat mengalir tanpa batasan. Tetapi, suatu waktu, terlalu banyak tekanan pada arteri dapat menyebabkan dinding pembuluh darah menjadi tebal dan kaku, akhirnya akan membatasi darah yang mengalir ke organ dan jaringan (Sloop *dkk.* 1999).

2. 6.2 Patofisiologi Aterosklerosis

Lesi aterosklerosis diklasifikasikan menjadi 3 tahap secara morfologik: bercak perlemakan, plak fibrosa, dan lesi terkomplikasi. Sebelum terjadinya bercak perlemakan sudah ada sel-sel busa. Bercak perlemakan sudah bisa ditemukan pada usia 10 tahun dan meningkat kekerapannya pada usia 30 tahun (Anwar, 2004).

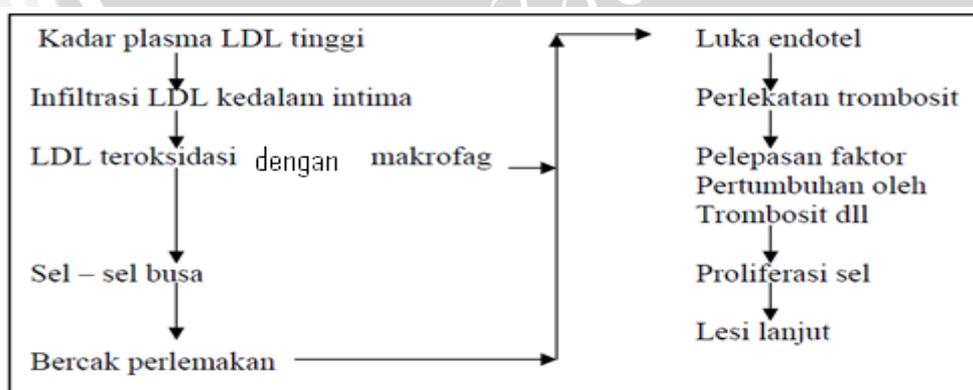
Flak fibrosa adalah bentuk lesi yang khas untuk aterosklerosis yang sudah berkembang. Lesi terkomplikasi adalah plak fibrosa yang sudah mengalami perubahan oleh peningkatan nekrosis sel, perdarahan, deposit kalsium atau diquamasi permukaan endotel di atasnya dan pembentukan trombus. Lesi terkomplikasi dapat mengakibatkan gangguan aliran di lumen pembuluh darah (Anwar, 2004).

Tahap awal yang penting pada aterogenesis adalah adanya partikel LDL yang ada dalam sirkulasi terjebak di dalam intima. LDL yang terjebak ke dalam

intima akan mengalami oksidasi tahap pertama sehingga terbentuk LDL yang teroksidasi. LDL-teroksidasi akan memacu terbentuknya zat yang dapat melekatkan dan menarik monosit, menembus lapisan endotel dan masuk ke dalam intima. LDL-teroksidasi juga menghasilkan zat yang dapat mengubah monosit yang telah masuk ke dalam intima menjadi makrofag (Pramana, 2008).

Sementara itu LDL-teroksidasi akan mengalami oksidasi tahap kedua menjadi LDL yang teroksidasi sempurna yang dapat mengubah makrofag menjadi sel busa. Sel busa yang terbentuk akan saling berikatan membentuk gumpalan yang makin lama makin besar sehingga membentuk benjolan yang mengakibatkan penyempitan lumen pembuluh darah. Keadaan ini akan semakin memburuk karena LDL akan teroksidasi sempurna juga merangsang sel-sel otot pada lapisan pembuluh darah yang lebih dalam (media) untuk masuk ke lapisan intima dan kemudian akan membelah-belah diri sehingga jumlahnya semakin banyak (Pramana, 2008).

Sel-sel busa akan membentuk bercak perlemakan yang bisa menyebabkan disrupsi pada endotelium. Akhirnya faktor pertumbuhan mengakibatkan proliferasi gel dan akhirnya lesi aterosklerosis yang lanjut (Anwar, 2004).



Gambar 2.5 Proses Pembentukan Plak Aterosklerosis (Anwar, 2004)

Tubuh sendiri memproduksi kolesterol sesuai kebutuhan melalui hati. Bila terlalu banyak mengonsumsi makanan yang mengandung kolesterol, maka kadar kolesterol dalam darah bisa berlebih (disebut hiperkolesterolemia). Kelebihan kadar kolesterol dalam darah akan disimpan di dalam lapisan dinding pembuluh darah arteri, yang disebut sebagai *plak* atau **ateroma** (sumber utama plak berasal dari LDLkolesterol). Sedangkan HDL membawa kembali kelebihan kolesterol ke dalam hati, sehingga mengurangi penumpukan kolesterol di dalam dinding pembuluh darah) (Sargowo, 2008).

Ateroma berisi bahan lembut seperti keju, mengandung sejumlah bahan lemak, terutama *kolesterol*, sel-sel otot polos dan sel-sel jaringan ikat. Apabila makin lama plak yang terbentuk makin banyak, akan terjadi suatu penebalan pada dinding pembuluh darah arteri, sehingga terjadi penyempitan pembuluh darah arteri. Kejadian ini disebut sebagai aterosklerosis (terdapatnya aterom pada dinding arteri, berisi kolesterol dan zat lemak lainnya). Hal ini menyebabkan terjadinya aterosklerosis (penebalan pada dinding arteri & hilangnya kelenturan dinding arteri). Bila ateroma yang terbentuk semakin tebal, dapat merobek lapisan dinding arteri dan terjadi bekuan darah (trombus) yang dapat menyumbat aliran darah dalam arteri tersebut (Sargowo, 2008).

2. 6.3 Faktor Resiko Aterosklerosis

Faktor resiko aterosklerosis meliputi :

a. Dislipidemia

- Peningkatan kolesterol total atau kolesterol LDL, terutama LDL kecil padat
- Penurunan HDL, faktor resiko tunggal terpenting pada dislipidemia
- Peningkatan trigliserida, terutama bila LDL juga tinggi

- Peningkatan lipoprotein (a) [Lp(a)], faktor resiko herediter yang diprediksi pada wanita (Brashers, 2003).
- b. Merokok, hipertensi, jenis kelamin pria, wanita setelah menopause (defisiensi estrogen), usia > 50, diabetes (resistensi insulin), peningkatan fibrinogen serum, peningkatan homosistein serum, diet tinggi lemak, obesitas, aktivitas kurang dan riwayat keluarga (Brashers, 2003).

2.7 Penyakit Jantung Koroner

Penyakit jantung koroner adalah suatu keadaan dimana terjadi penyempitan, penyumbatan, atau kelainan pembuluh darah koroner. Penyempitan atau penyumbatan ini dapat menghentikan aliran darah ke otot jantung yang sering ditandai dengan rasa nyeri. Kondisi lebih parah kemampuan jantung memompa darah akan hilang, sehingga sistem kontrol irama jantung akan terganggu dan selanjutnya bisa menyebabkan kematian (Soeharto, 2001).

Aterosklerosis pembuluh koroner merupakan penyebab penyakit arteri koroneria yang paling sering ditemukan. Aterosklerosis menyebabkan penimbunan lipid dan jaringan fibrosa dalam arteri koronaria, sehingga secara progresif mempersempit lumen pembuluh darah. Bila lumen menyempit maka resistensi terhadap aliran darah akan meningkat dan membahayakan aliran darah miokardium (Brown, 2006).

2.8 Jamur Tiram Putih (*Pleurotus ostreatus*)

Jamur tiram menurut Alexopolous dkk, (1996) diklasifikasikan sebagai berikut :

Kingdom : Myceteae (fungi)

Sub-Divisi : Basidiomycotae
Kelas : Homobasidiomycetes
Ordo : Agaricales
Familia : Tricholomataceae
Genus : *Pleurotus*
Species : *Pleurotus ostreatus*



Gambar 2.6 Jamur Tiram Putih (*Pleurotus ostreatus*)

Jamur adalah organisme heterotrof yang menggunakan bahan organik yang dibentuk oleh organisme lain. Jamur tiram hidup sebagai saprofit pada bagian organisme lain yang sudah mati atau pada sampahnya, seperti pada kotoran (Moore and Landecker, 1982).

Secara umum jamur tiram mempunyai tudung yang berdiameter 4-15 cm atau lebih, bentuk seperti tiram, cembung kemudiaan menjadi rata atau kadang membentuk corong; permukaan licin agak berminyak ketika lembab tetapi tidak lengket; warna bervariasi dari putih sampai abu-abu, coklat atau coklat tua (kadang-kadang kekuningan pada jamur dewasa), daging tebal, bewarna putih, kokoh tidak lunak pada bagian yang berdekatan dengan tangkai; bau dan rasa tidak merangsang (Gunawan, 2004).

Tangkai tidak ada atau jika ada biasanya pendek, kokoh dan tidak dipusat atau lateral, panjang 0.5-4.0 cm, gemuk, padat, kuat, kering, umumnya berambut atau berbulu kapas. Cadar tidak ada, jejak spora putih sampai ungu muda atau abu-abu keunguan berukuran 7-9x3-4 mikron, bentuk lonjong sampai jorong, licin, nanamiliod (Gunawan, 2004).

Jamur tiram dapat dibedakan jenisnya berdasarkan warna tubuh buahnya, yaitu :

- a. *Pleurotus ostreatus*, bewarna putih kekuning-kuningan,
- b. *Pleurotus flabellatus*, bewarna merah jambu,
- c. *Pleurotus florida*, bewarna putih bersih (shimeji white)
- d. *Pleurotus sajor caju*, bewarna kelabu (shimeji grey), dan
- e. *Pleurotus cystudiyosus*, bewarna abalone (kecoklatan) (Pasaribu, dkk, 2002).

Siklus hidup jamur tiram hampir sama dengan siklus hidup jenis jamur dari keluarga besat Agaricaceae lainnya. Tahap-tahap pertumbuhan jamur tiram menurut (Suriawiria, 2002) adalah sebagai berikut :

1. Spora (basidiospora) yang sudah masak atau dewasa jika berada di tempat yang lembab akan tumbuh dan berkecambah membentuk serat-serat halus yang menyerupai kapas, yang disebut miselium atau miselia.
2. Jika keadaan tempat tumbuh miselia memungkinkan, dalam arti temperatur, kelembaban, kandungan C/N/P-ratio substrat tempat tumbuh baik, maka kumpulan miselia tersebut akan membentuk primordial atau bakal tubuh buah jamur.
3. Bakal tubuh buah jamur itu kemungkinan akan membesar dan pada akhirnya akan membentuk tubuh buah atau bentuk jamur yang kemudian dipanen.
4. Tubuh buah jamur dewasa akan membentuk spora. Spora ini tumbuh di bagian ujung basidium, sehingga disebut basidiospora. Jika sudah matang atau dewasa, spora akan jatuh dari tubuh buah jamur.

Berdasarkan fase perkembangannya, dikenal tiga macam miselia, yaitu fase miselium primer, sekunder dan tersier. Miselium primer terbentuk dari basidiospora yang jatuh pada media yang menguntungkan, miselium ini berinti satu haploid. Fase ini merupakan pertunasan dan fragmentasi hifa yang disebut pembiakan vegetative (Djarajah dan Djarajah, 2001).

Fase vegetatif berakhir saat miselium primer mengadakan plasmogami antara dua hifa yang kompatibel dan membentuk miselium sekunder berinti dua. Fase selanjutnya, miselium sekunder akan berhimpun menjadi jaringan teratur dan membentuk tubuh buah (basidiocarp) yang menghasilkan basidiospora. Fase ini disebut fase generatif atau fase reproduktif (Djarajah dan Djarajah, 2001).

2.9 Kandungan Zat Gizi Jamur Tiram (*Pleurotus ostreatus*)

Jamur tiram adalah jenis jamur kayu yang memiliki kandungan zat gizi protein, lemak, fosfor, besi, tiamin, dan riboflavin lebih tinggi dibandingkan dengan jamur lain. Jamur tiram mengandung 18 macam asam amino yang dibutuhkan oleh tubuh manusia dan tidak mengandung kolesterol. Macam asam amino yang terkandung dalam jamur tiram adalah isoleusin, lysine, methionin, cystein, penylanin, tyrosin, treonin, tryptopan, valin, arginin, histidin, alanin, asam aspartat, asam glutamat, gysin, prolin, dan serin (Djarajah dan Djarajah, 2001).

Hasil uji coba Stamets and Chilton (1983) mengatakan bahwa disamping protein, kandungan serat jamur tiram yang kaya chitin cukup baik untuk memperbaiki kinerja metabolisme pencernaan, dan disamping itu dengan kandungan lemak yang rendah jamur Tiram sangat disukai oleh masyarakat karena dapat mengurangi kadar lemak dalam darah, sehingga akan mampu mencegah penyakit jantung koroner dan gula dalam darah, sehingga nilai gizi jamur tiram sangat cocok bagi orang yang sedang menjalani diet dan terkena penyakit kolesterol dan darah tinggi.

Di samping itu, berdasarkan hasil analisa kandungan zat gizi jamur Tiram (putih, abu-abu, dan coklat) menyatakan jamur ini sangat berpotensi untuk menjadi makanan bergizi untuk orang diet karena kandungan proteinnya cukup tinggi, demikian pula kandungan seratnya, tetapi rendah lemak dan karbohidrat. Selain itu, jamur tiram juga mengandung asam glutamat (*Glutamic acid*) yang dapat menimbulkan rasa sedap, gurih dan lezat sehingga dapat digunakan sebagai bahan penyedap rasa makanan (Aditya, 2008).

Jamur tiram putih merupakan salah satu jenis jamur kayu yang memiliki kandungan gizi seperti protein, karbohidrat, lemak, fosfor, besi, thiamin dan riboflavin yang lebih tinggi dibandingkan dengan jenis jamur kayu lainnya. Jamur tiram putih mengandung 72% lemak yang merupakan asam lemak tak jenuh, sehingga aman dikonsumsi baik yang menderita kelebihan kolesterol maupun metabolisme lipid lainnya, sedangkan 28% lemaknya mengandung asam lemak jenuh (Aditya, 2008).

Tabel 2.3 Kandungan Gizi Jamur Tiram Putih

Analisis	Kandungan per 100 gram	
	Segar	Tepung
Air (%)	83,30	6,70
Protein	27,25	0,85
Lemak	2,75	0,002
Karbohidrat	56,33	35,48
Serat kasar	33,44	1,15

(Tjokrokusumo, 2008)

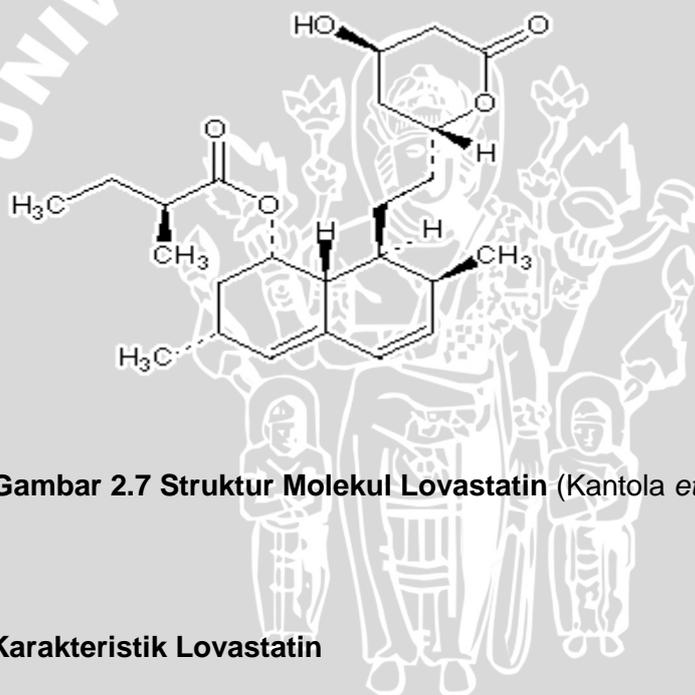
2.10 Lovastatin

2. 10.1 Definisi dan Struktur Lovastatin

Lovastatin atau dikenal juga dengan nama mevinolin, merupakan senyawa metabolit sekunder yang dihasilkan melalui jalur poliketida dan merupakan derivat dari asetat (Alberts, 1989). Lovastatin sebagai agen anti

hiperkolesterolemia ditemukan pertama kali oleh Cimerman, *et al* pada tahun 1973.

Lovastatin telah ditemukan pada *Aspergillus terreus* dan berbagai cendawan genus *Pleurotus* seperti *P.sapidus*, *P.erynggi*, *P.cornucopial* dan *P.ostreatus*. Lovastatin diperoleh antara lain melalui fermentasi bawah permukaan berbagai jamur berfilamen khususnya dari kelas Basidiomycetes atau melalui ekstraksi tubuh buah secara kimiawi (Saimee,2003).



Gambar 2.7 Struktur Molekul Lovastatin (Kantola *et al*, 1998)

2. 10.2 Karakteristik Lovastatin

Formula empiris dari lovastatin adalah $C_{24}H_{36}O_5$ dengan berat molekul 404.55 g/mol. Lovastatin hadir dalam bentuk lakton non aktif dan asam hidroksi terbuka aktif (Gambar 2) , semi polar dan larut baik dalam etanol (Albert,1989). Bentuk aktif dari lovastatin adalah dalam bentuk asam hidroksi terbuka karena dapat berperan sebagai inhibitor kompetitif HMG KoA (Saimee,2003).

Lovastatin tidak larut dalam air, larut sebagian dalam etanol, metanol, asetonitril, etil asetat dan larut sempurna dalam kloroform. Lovastatin mempunyai

titik leleh 174,5°C, rotasi optik pada konsentrasi 0,5 gram dalam 100 ml asetonitril sebesar 325°C. Lovastatin mempunyai serapan maksimum sinar ultraviolet pada λ 235,238, dan 247 nm (Saimee,2003).

2. 10.3 Peran Lovastatin

Lovastatin digolongkan ke dalam kelompok obat statin (Albert,1989). Lovastatin sebagai agen anti hiperkolesterolemia mampu menurunkan kadar serum kolesterol, LDL, trigliserol dan VLDL dalam darah (Albert, 1989).

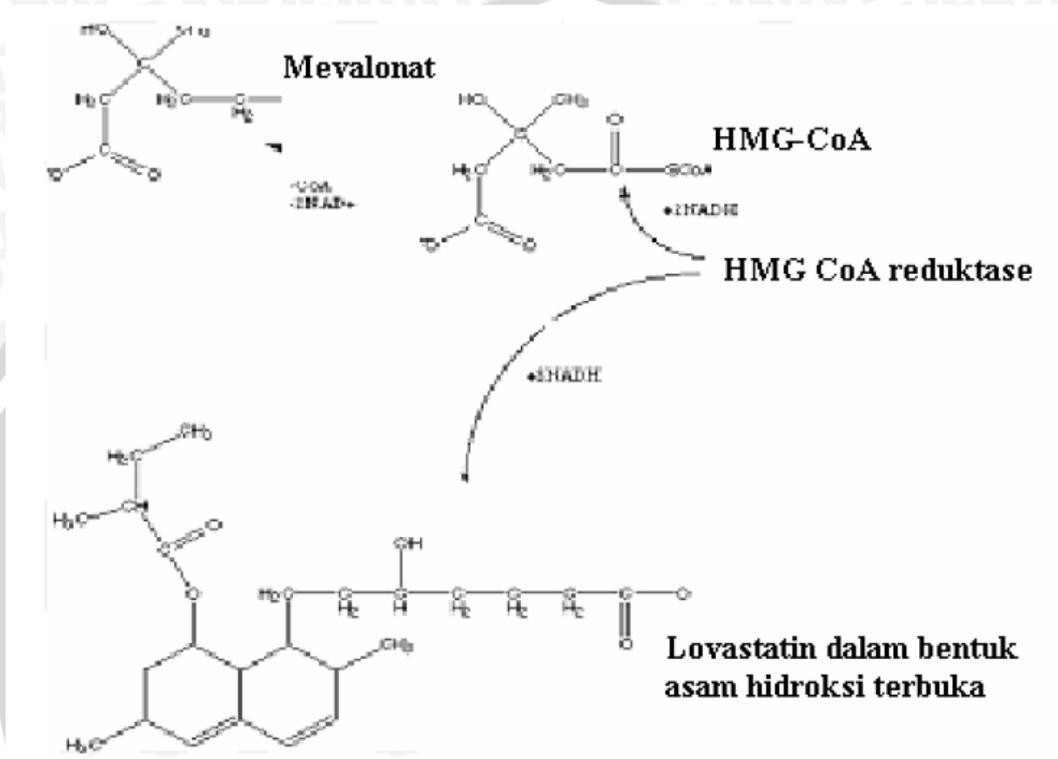
Mekanisme penghambatan pembentukan kolesterol oleh lovastatin melalui salah satu komponen dari struktur lovastatin yang mempunyai analog dengan HMGKoA dan akan diubah menjadi asam mevalonat dengan bantuan enzim HMG-KoA reduktase. Akibatnya, lovastatin mampu berkompetisi dengan HMG-KoA untuk berikatan dengan enzim HMG-KoA reduktase. Jika jumlah lovastatin cukup besar untuk berikatan dengan HMG-KoA reduktase maka asam mevalonat yang merupakan senyawa antara biosintesis kolesterol tidak akan terbentuk sehingga pembentukan kolesterol menjadi terhambat (Albert, 1989).

2. 10.4 Mekanisme Lovastatin Sebagai Agen Hipokolesterolemia

Prinsip kerja lovastatin terhadap HMG KoA reduktase sama dengan prinsip kerja inhibitor kompetitif enzim. HMG KoA reduktase dilambangkan sebagai enzim utama (E), Lovastatin sebagai inhibitor kompetitif (I) dan HMG KoA sebagai substrat (S) (Omura,1992).

HMG KoA reduktase adalah enzim utama yang mendukung sintesis kolesterol di organ hati dengan cara berikatan dengan mengubah HMG KoA menjadi mevalonat. Ketika lovastatin hadir dalam bentuk asam hidroksi terbuka

dengan konsentrasi lebih dari konsentrasi substrat (HMG KoA) maka HMG KoA reduktase akan lebih cenderung berikatan dengan lovastatin sehingga jumlah dan frekuensi sintesis kolesterol tereduksi (Omura,1992).



Gambar 2.8 Prinsip kerja lovastatin sebagai enzim inhibitor kompetitif HMG KoA reduktase (Aryantha et al, 2004)

2. 10.5 Kandungan Lovastatin pada Jamur Tiram

Hasil studi Gunde-Cimerman (1999), Gunse-Cimerman and Cimerman (1995); Gunde-Cimerman and Plemenitas (2002), dan Bobel et al. (1998) menunjukkan bahwa jamur tiram putih (*Pleurotus ostreatus*) dan spesies lainnya yang berdekatan secara alami memproduksi isomer lovastatin (3-hydroxy-3methylglutaryl-coenzymA reduktase) yang merupakan obat pada tahun 1987 telah disetujui FDA untuk mengobati kolesterol tinggi dalam darah.

Kandungan yang mirip dengan lovastatin terdapat dalam tudung adalah lebih banyak dibandingkan dalam batangnya dan lebih berkonsentrasi dalam insang-insang yang masak khususnya dalam sporanya. Berdasarkan penelitian Alarcon *et al*, 2003 dalam Luluk dan Salmah, 2010, yaitu dalam 100 gram jamur tiram putih mengandung 0,7% - 2,8% lovastatin pada media cair yang diukur pada berat kering. Kandungan lovastatin adalah 0,40% - 2,07% pada media *wheat flour* yang lebih dekat dengan media serbuk gergaji.

