

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Lipid

##### 2.1.1 Definisi Lipid

Lipid adalah sekelompok senyawa heterogen yang memiliki sifat tidak larut dalam air tetapi larut dalam pelarut nonpolar. Lipid yang penting untuk tubuh diantaranya neutral fat (Trigliserida), fosfolipid, kolesterol, steroid, dan lainnya. Lipid penting dalam tubuh karena memiliki banyak peran dalam menjaga homeostatis tubuh (Murray *et al*, 2014).

##### 2.1.2 Klasifikasi Lipid

Berdasarkan gugus penyusunnya lipid terbagi menjadi 3, yaitu (Murray *et al*, 2014) :

1. Lipid sederhana, ester asam lemak dengan berbagai macam alcohol.
  - a. Lemak : ester asam lemak dengan gliserol. Minyak adalah lemak dalam keadaan cair.
  - b. Wax : ester alcohol dengan asam lemak dengan alcohol monohidrat berberat molekul tinggi.
2. Lipid kompleks : ester asam lemak yang mengandung gugus-gugus tambahan selain alcohol dan asam lemak.
  - a. Fosfolipid : Lipid yang mengandung tambahan gugus residu asam fosfor selain asam lemak dan alcohol. Lipid ini kebanyakan memiliki basa dengan kandungan nitrogen dan substituen lain. Misalnya alcohol pada *glycerophospholipid* adalah *glycerol* dan alcohol pada *sphingophospholipid* adalah *sphingosone*.

- b. Glikolipid (Glycoshingolipid) : lipid yang mengandung sebuah rantai asam lemak, sfingosin dan karbohidrat.
  - c. Kompleks lipid yang lain : lipid seperti sulfolipid dan aminolipid. Lipoprotein ini juga dapat dimasukkan dalam kategori ini.
3. Prekursor dan lipid turunan : kelompok ini mencakup asam lemak gliserol, steroid, alkohol lain, lemak aldehid, badan keton, hidrokarbon, vitamin larut lemak, dan lemak.

## **2.2 Lipoprotein**

### **2.2.1 Definisi Lipoprotein**

Lipid yang disintesis di hati dan usus harus ditransportasikan ke berbagai jaringan untuk menyelesaikan fungsi genetis, oleh karena sifatnya yang tidak mudah larut, lipid diangkut di dalam plasma dalam bentuk makromolekul kompleks yang disebut Lipoprotein. Lipoprotein dikategorikan sebagai kilomikron, Very Low Density Lipoproteins (VLDL), Intermediate Density Lipoproteins (IDL), Low Density Lipoproteins (LDL), High Density Lipoproteins (HDL) dan Lipoprotein A (Burtis, 2006).

### **2.2.2 Macam-macam lipoprotein**

#### **1. Kilomikron**

Lipoprotein dengan komponen 80% trigliserida dan 5% kolesterol ester. Kilomikron membawa makanan ke jaringan lemak dan otot rangka serta membawa kolesterol kembali ke hepar. Kilomikron yang dihidrolisis akan mengecil membentuk kilomikron genetis yang kemudian masuk ke hepatosit. Kilomikronemia post prandial mereda setelah 10 jam (Ganiswara, 2007).

## 2. VLDL (Very Low Density Lipoprotein)

VLDL merupakan senyawa lipoprotein yang berat jenisnya sangat rendah. Jenis lipoprotein ini memiliki kandungan lipid tinggi. Kira-kira 20% kolesterol terbuat dari lemak *endogenous* di hati. Di dalam tubuh senyawa ini difungsikan sebagai pengangkut trigliserida dari hati ke seluruh jaringan tubuh. Sisa kolesterol yang tidak diekskresikan dalam empedu akan bersatu dengan VLDL sehingga 20 menjadi LDL. Dengan bantuan enzim lipoprotein lipase, VLDL diubah menjadi IDL dan selanjutnya menjadi LDL (Kenastino, 2008).

Pada keadaan puasa, kebanyakan plasma trigliserida ada pada VLDL. Pada saat tidak puasa, terdapat kilomikron dan berkontribusi secara signifikan terhadap level plasma trigliserida total (Burtis, 2006).

## 3. LDL (Low Density Lipoprotein)

LDL merupakan senyawa lipoprotein yang berat jenisnya rendah. Lipoprotein ini membawa lemak dan mengandung kolesterol yang sangat tinggi, dibuat dari lemak endogenus di hati. LDL ini diperlukan tubuh untuk mengangkut kolesterol dari hati ke seluruh jaringan tubuh. LDL berinteraksi dengan reseptor pada  $\beta$  genetik $\beta$  sel membentuk kompleks LDL-reseptor. Kompleks LDL-reseptor masuk ke dalam sel melalui proses yang khas, yaitu dengan pengangkutan aktif atau dengan endositosis. LDL merupakan kolesterol jahat karena memiliki sifat aterogenik (mudah melekat pada dinding sebelah dalam pembuluh darah dan mengurangi pembentukan reseptor LDL). Hal ini akan menyebabkan terjadinya kenaikan kadar kolesterol-LDL. Kelebihan kolesterol dalam pembuluh darah akan

dikembalikan oleh HDL ke hati dan mengeluarkannya bersama empedu (Heslet, 2007).

#### 4. HDL (High Density Lipoprotein)

HDL merupakan senyawa lipoprotein yang berat jenisnya tinggi. Membawa lemak total rendah, protein tinggi, dan dibuat dari lemak endogenus di hati. Kandungan kolesterol HDL lebih rendah dari LDL dan fungsinya sebagai pembuangan kolesterol maka HDL ini sering disebut kolesterol baik, HDL ini digunakan untuk mengangkut kolesterol berlebihan dari seluruh jaringan tubuh untuk dibawa ke hati. Dengan demikian, HDL merupakan lipoprotein pembersih kelebihan kolesterol dalam jaringan. Kalau kadar HDL dalam darah cukup tinggi, terjadinya proses pengendapan lemak pada dinding pembuluh darah pun dapat dicegah.

Kolesterol yang diangkut ke hati terutama berupa kolesterol yang akan dimanfaatkan sebagai bahan baku pembuatan empedu dan genetic. Kandungan HDL dikatakan rendah jika kurang dari 35 mg% pada pria dan kurang dari 42 mg% pada wanita. HDL dalam plasma darah akan mengikat kolesterol bebas maupun ester kolesterol dan mengangkutnya kembali ke hati. Selanjutnya, kolesterol yang terikat akan mengalami perombakan menjadi cadangan kolesterol untuk sintesis VLDL. Tingginya kadar HDL dalam darah akan mempercepat proses pengangkutan kolesterol ke hati, sehingga mengurangi kemungkinan terjadinya penimbunan kolesterol dalam pembuluh darah. Oksidasi kolesterol dan trigliserida menyebabkan pembentukan radikal bebas yang diketahui merusak sel – sel endotel (Kenastino, 2008).

### 1.1.7 Metabolisme Lipoprotein

Lemak yang beredar di dalam tubuh diperoleh dari dua sumber yaitu dari makanan dan hasil produksi organ hati, yang bisa disimpan di dalam sel-sel lemak sebagai cadangan energy. Lemak yang terdapat dalam makanan akan diuraikan menjadi kolesterol, trigliserida, fosfolipid dan asam lemak bebas pada saat dicerna dalam usus. Keempat unsurlemak ini akan diserap dari usus dan masuk kedalam darah (Guyton, 2014).

Lemak tidak larut dalam air, berarti lemak juga tidak larut dalam plasma darah. Agar lemak dapat diangkut ke dalam peredaran darah, maka di dalam plasma darah, lemak akan berikatan dengan protein spesifik membentuk suatu kompleks makromolekul yang larut dalam air. Ikatan antara lemak (kolesterol, trigliserida, dan fosfolipid) dengan protein ini disebut lipoprotein. Berdasarkan komposisi, densitas, dan mobilitasnya, lipoprotein dibedakan menjadi kilomikron, very low density lipoprotein (VLDL), low density lipoprotein (LDL), dan high density lipoprotein (HDL). Setiap jenis lipoprotein memiliki fungsi yang berbeda dan dipecah serta dibuang dengan cara yang sedikit berbeda. Lemak dalam darah diangkut dengan 10enetic10, yaitu melalui jalur eksogen dan jalur endogen (Adam, 2014).

#### 2.2.3.1 Jalur Metabolisme Eksogen

Makanan berlemak yang kita makan terdiri atas trigliserid dan kolestrol. Trigliserida & kolestrol dalam usus halus akan diserap ke dalam enterosit mukosa usus halus. Trigliserida akan diserap sebagai asam lemak bebas sedangkan kolestrol, sebagai kolestrol. Di dalam usus halus asam lemak bebas akan diubah lagi menjadi trigliserida, sedangkan kolestrol mengalami esterifikasi menjadi kolestrol ester. Keduanya bersama fosfolipid dan apolipoprotein akan

membentuk partikel besar lipoprotein, yang disebut Kilomikron. Kilomikron ini akan membawanya ke dalam aliran darah. Trigliserid dalam kilomikron tadi mengalami penguraian oleh enzim lipoprotein lipase yang berasal dari endotel, sehingga terbentuk asam lemak bebas (free fatty acid) dan kilomikron remnant (Adam, 2014).

Asam lemak bebas dapat disimpan sebagai trigliserida kembali di jaringan lemak (adiposa), tetapi bila terdapat dalam jumlah yang banyak sebagian akan diambil oleh hati menjadi bahan untuk pembentukan trigliserid hati. Sewaktu-waktu jika kita membutuhkan energi dari lemak, 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 (Adam, 2014).

Kilomikron lipoprotein akan dimetabolisme dalam hati sehingga menghasilkan kolesterol bebas. 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. 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 (Adam, 2014).

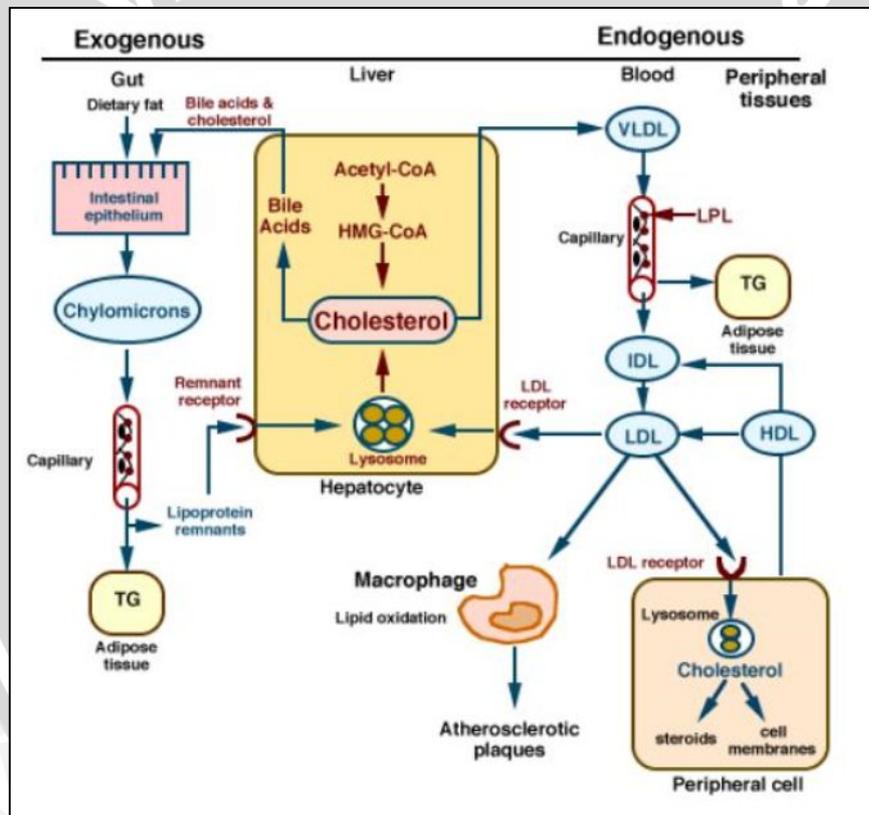
### 2.2.3.2 Jalur Metabolisme Endogen

Pembentukan trigliserida dan kolesterol disintesis oleh hati diangkut secara endogen dalam bentuk VLDL. VLDL akan mengalami hidrolisis dalam sirkulasi oleh lipoprotein lipase yang juga menghidrolisis kilomikron menjadi IDL (Intermediate Density Lipoprotein). Partikel IDL kemudian diambil oleh hati dan mengalami pemecahan lebih lanjut menjadi produk akhir yaitu LDL. LDL akan diambil oleh reseptor LDL di hati dan mengalami katabolisme. LDL ini bertugas menghantar kolesterol ke dalam tubuh. HDL berasal dari hati dan usus sewaktu terjadi hidrolisis kilomikron dibawah pengaruh enzim lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT). Ester kolesterol ini akan mengalami perpindahan dari HDL kepada VLDL dan IDL sehingga dengan demikian terjadi kebalikan arah kolesterol dari perifer menuju hati. Aktifitas ini mungkin berperan sebagai sifat antiterogenik (Adam, 2014).

### 2.2.3.3 Jalur Reverse Cholesterol Transport

HDL dilepaskan sebagai partikel kecil miskin kolesterol yang mengandung apolipoprotein (apo) A, C, E dan disebut HDL nascent. HDL nascent berasal dari usus halus dan hati, mempunyai bentuk gepeng dan mengandung apolipoprotein A1. HDL nascent akan mendekati makrofag untuk mengambil kolesterol yang tersimpan di makrofag. Setelah mengambil kolesterol dari makrofag, HDL nascent berubah menjadi HDL dewasa yang berbentuk bulat. Agar dapat diambil oleh HDL nascent, kolesterol di bagian dalam makrofag harus dibawa ke permukaan sel makrofag oleh suatu transporter yang disebut *adenosine triphosphate binding cassette transporter 1* atau ABC 1. Setelah mengambil kolesterol bebas dari sel makrofag, kolesterol bebas akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT).

Selanjutnya sebagian kolesterol ester yang dibawa oleh HDL akan mengambil dua jalur. Jalur pertama ialah ke hati dan ditangkap oleh scavenger receptor class B type I dikenal dengan SR-B1. Jalur kedua adalah kolesterol ester dalam HDL akan dipertukarkan dengan trigliserid dari VLDL dan IDL dengan bantuan protein transfer ester (CETP). Dengan demikian fungsi HDL sebagai penyerap kolesterol dari makrofag mempunyai dua jalur yaitu langsung ke hati dan jalur tidak langsung melalui VLDL dan IDL untuk membawa kolesterol kembali ke hati (Adam, 2014).



Gambar 2.1 Metabolisme Lipoprotein (Adam, 2014)

## 2.3 Dislipidemia

### 2.3.1 Definisi Dislipidemia

Dislipidemia adalah kelainan 14enetic1414o lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang paling utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, kenaikan kadar trigliserida serta penurunan kadar HDL (Anwar, 2004)

Hiperlipidemia merupakan peningkatan satu atau lebih lipid (lipoprotein) dalam plasma). Abnormalitas lipoprotrin juga dapat disebabkan karena rendahnya kadar lipid tertentu, sehingga menggunakan istilah dyslipidemia. Keadaan ini meliputi peningkatan kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida, serta penurunan kadar HDL. Dislipidemia merupakan penyebab aterosklerosis diseluruh tubuh termasuk glomerusklerosis yang diawali dengan pembentukan foam cell dalam urin. Beberapa penelitian penderita dyslipidemia memiliki umur rata-rata 53 tahun. Hal ini menunjukkan bahwa dyslipidemia lebih banyak terjadi pada usia produktif, walaupun bias dimulai terjadi pada usia muda (Indranila, 2008)

### 2.3.2 Klasifikasi Dislipidemia

Klasifikasi 14enetic1414ofu apat berdasarkan atas primer yang tidak jelas penyebabnya dan sekunder yang mempunyai penyakit dasar seperti pada sindroma nefrotik, diabetes mellitus, hipotiroidisme. Selain itu klasifikasi dyslipidemia juga dapat dibagi berdasarkan profil lipid yang menonjol, seperti hiperkolesterolemia, hipertrigliseridemia, isolated low HDL-*cholesterol*, dan dyslipidemia campuran (Adam, 2014)

Klasifikasi Fenotipik hiperlipoproteinemia berdasarkan serum elektroforesis adalah sebagai berikut (Cipla, 2005)

1. Hiperlipidemia tipe I : Ditandai dengan peningkatan yang hebat dari kilomikron sebagai akibat dari peningkatan trigliserida
2. Hiperlipidemia tipe IIA : Ditandai dengan peningkatan kolesterol LDL
3. Hiperlipidemia tipe IIB : Ditandai dengan peningkatan kolesterol LDL dan trigliserida
4. Hiperlipidemia tipe III : Terjadi karena penurunan clearance dari VLDL remnant
5. Hiperlipidemia tipe IV : Ditandai dengan hipertrigliseridemia
6. Hiperlipidemia tipe V : Peningkatan kadar kilomikron dan VLDL

Kapan disebut lipid normal, sebenarnya sulit dipatok pada satu angka, oleh karena normal untuk seseorang belum tentu normal untuk orang lain yang disertai factor resiko coroner multiple. Walaupun demikian National Cholesterol Education Program Adult Panel III (NCEP-ATP III) telah membuat suatu batasan yang dapat dipakai secara umum tanpa melihat factor resiko coroner seseorang (Adam, 2014)

<b>Kolesterol total</b>	
<200	Optimal
200-239	Diinginkan
≥ 240	Tinggi
<b>Kolesterol LDL</b>	
< 100	Optimal
100-129	Mendekati optimal
130-159	Diinginkan
160-189	Tinggi
≥190	Sangat Tinggi

<b>Kolesterol HDL</b>	
< 40	Rendah
≥60	Tinggi
<b>Trigliserida</b>	
< 150	Optimal
150-199	Diinginkan
200-499	Tinggi
≥ 500	Sangat Tinggi

Tabel 2.1 Klasifikasi ATP III terhadap Kadar LDL, HDL, Total Kolesterol, dan Trigliserida (mg/dl)

(Cipla 2005. *Dyslipidemia. Essence Series, Essential Information in Brief : Dyslipidemia*)

### 2.3.3 Mekanisme Dislipidemia (Hiperlipidemia)

Low Density Lipoprotein (LDL) sebagai 16genetic1616ofu hyperlipidemia, LDL disebut juga  $\beta$ -lipoprotein yang mengandung 21%protein dan 78% lemak. LDL dikatakan kolesterol jahat karena LDL berperan membawa kolesterol ke sel dan jaringan tubuh, sehingga bila jumlahnya berlebihan, kolesterol dapat menumpuk dan mengendap pada dinding pembuluh darah dan mengeras menjadi plak. Plak dibentuk dari unsur lemak, kolesterol, kalsium, produk sisasel danmateri-materi yang berperan dalam proses pembekuan darah. Hal inilah yang kemudian dapat berkembang menjadi menebal dan mengerasnya pembuluh darah yang dikenal dengan nama aterosklerosis (Gandha, 2009).

### 2.3.4 Manifestasi Klinis Dislipidemia

Tidak ada gejala yang berhubungan dengan dyslipidemia, biasanya diketahui setelah pemeriksaan rutin (*general check up*). Kadang-kadang abnormalitas lipid didiagnosa pertama kali setelah seseorang menderita infrak

miokardium atau stroke. Hyperlipidemia merupakan factor resiko utama aterosklerosis dan aterosklerosis sendiri merupakan proses penyakit yang mempengaruhi sirkulasi koroner, sereberal, dan perifer (Cipla, 2005)

#### 1. Disfungsi Endotel

Sebagai regulator utama homeostasis vaskuler, endotel berfungsi mempertahankan keseimbangan antara vasodilatasi dan vasokonstriksi, menstimulasi maupun menghambat proliferasi dan migrasi sel otot polos, serta mengatur keseimbangan antara trombogenesis dan fibrinolysis. Jika keseimbangan ini rusak maka akan terjadi disfungsi endotel yang menyebabkan kerusakan dinding arteri. Disfungsi endotel ini dianggap sebagai pertanda awal terjadinya aterosklerosis (Davignon and Ganz, 2004).

#### 2. Penyakit Jantung Koroner

Etiologi aterosklerosis adalah multifactor, tetapi hubungan sebab akibat hyperlipidemia dan aterosklerosis telah ditemukan pada banyak studi dan penelitian. Telah ditunjukkan bahwa menurunkan kadar LDL plasma secara mencolok akan menurunkan resiko klinis PJK selanjutnya, baik pada pasien yang mempunyai PJK ringan maupun pada pasien yang tidak menderita PJK. Oksidasi LDL dalam arteri diperlukan untuk perkembangan aterogenesis. LDL dibagi menjadi dua yaitu small dense LDL dan *large buoyant* LDL. *Small dense* LDL bersifat lebih aterogenik atau lebih toksik terhadap endotelium, yang kemudian akan memicu proses aterosklerotik. Sedangkan *large buoyant* LDL bersifat tidak toksik terhadap dinding pembuluh darah dan kurang memicu perkembangan aterosklerosis. Peningkatan TG juga dapat meningkatkan resiko PJK. Namun kilomikron dan VLDL tidak bersifat aterogenik secara langsung karena lipoprotein ini

terlalu besar untuk penetrasi ke dalam arteri. Namun produk katabolic dari kilomikron dan VLDL bersifat aterogenik (Cipla, 2005)

### 3. *Peripheral Artery Disease* (PAD)

Peripheral artery disease merupakan manifestasi tersering dari aterosklerosis. Konsentrasi lipoprotein yang tinggi mempunyai peran penting dalam perkembangan PAD (Cipla, 2005)

### 4. Stroke

Stroke disebabkan baik oleh oklusi maupun perdarahan pada arteri yang memberi vaskularisasi system saraf pusat dan menyebabkan infark. Pembentukan atheroma merupakan sumber pathogenesis stroke tromboembolik (Cipla, 2005)

## 2.3.5 Penegakan Diagnosis Dislipidemia

### 2. Anamnesa

Dislipidemia sering tidak menimbulkan gejala dan untuk anamnesa biasanya dilihat dari riwayat faktor risiko yang berhubungan. Gejala pada dislipidemia sering timbul akibat telah terjadinya aterosklerosis yaitu seperti nyeri dada, nafas pendek, nyeri tungkai saat berjalan, kerontokan rambut, pusing, sakit kepala yang memberat, dan terdapat defisit neurologis sementara atau permanen (Brashers, 2008). Orang yang dicurigai dislipidemia memiliki riwayat seperti diet tinggi lemak, diabetes mellitus, obesitas, merokok dan alcohol. Pada riwayat keluarga perlu ditanyakan apakah terdapat orang tua yang memiliki kadar kolesterol yang tinggi, penyakit jantung, hipertensi, dan diabetes mellitus. Riwayat social ekonomi perlu ditanyakan aktivitas fisik orang tersebut dan juga diet orang tersebut (Adam, 2014).

### 3. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik biasanya tidak ditemukan kelainan yang spesifik. Pemeriksaan fisik mungkin terjadi setelah terjadi komplikasi seperti penyakit jantung koroner. Pemeriksaan tanda-tanda vital akan mengalami kenaikan pada tekanan darah, frekuensi nafas, dan juga denyut jantung. Orang yang memiliki faktor risiko obesitas sehingga dapat ditemukan Indeks Masa Tubuh > 25% (Adam, 2014).

### 4. Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan laboratorium memiliki peranan penting dalam menegakan diagnosis dan bisa menjadi *gold standart*.

#### a. Pemeriksaan lipid serum

Pemeriksaan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, dan trigliserida plasma. National Cholesterol Education Program Adult Panel III (NCEP-ATP III) telah membuat batasan tentang kadar lipi serum normal tanpa melihat faktor risiko koroner seseorang (Adam, 2014)

#### Pemeriksaan *Thyroid Stimulating Hormon (TSH)*

Pemeriksaan TSH dilakukan untuk mengetahui apakah terjadi hipertiroidisme atau tidak. Pada keadaan hipertiroidisme akan terjadi peningkatan kecepatan metabolisme yang akan menghidrolisis trigliserida atau mempercepat proses lipolisis. Kadar normal TSH antara 0,3-3,4mIU/L (Adam, 2014).

c. Elektrokardiogram (EKG)

Elektrokardiogram digunakan untuk mengetahui apakah terjadi komplikasi pada sistem kardiovaskular atau tidak (Adam, 2014).

d. Gula Darah Puasa

Pemeriksaan Gula Darah Puasa dilakukan untuk mengetahui faktor risiko Diabetes Melitus. Pasien disuruh puasa selama 10-12 jam kemudian kadar Gula Darah puasa diukur menggunakan serum. Nilai normal GDP adalah 50-100 mg/dl (Adam, 2014).

### 2.3.6 Penatalaksanaan Dislipidemia

Pengobatan dyslipidemia bertujuan menurunkan kolesterol, LDL, dan atau trigliserida, serta meningkatkan kadar HDL. Terdapat bukti bahwa kedua efek tersebut dapat memperlambat atau bahkan membalik progresi lesi aterosklerotik. Target kadar LDL pada individu yang beresiko tinggi mengalami infark miokard (MI) atau kejadian kardiovaskuler lainnya ditetapkan rendah daripada kadar untuk individu yang beresiko rendah. Sebagai contoh, panduan terkini dari US menyatakan bahwa LDL harus kurang dari 160mg/dl (4,1 mmol/L) untuk individu dengan kategori resiko terendah, sementara itu untuk pasien beresiko tinggi dengan PJK, diabetes atau resiko 10 tahun mengalami PJK sebesar >20 % maka kadar LDL harus kurang dari 10mg/dl (2,6mmol/L), dengan pertimbangan yang diberikan untuk target kurang dari 70 mg/dl (1,8 mmol/L) (Cipla, 2005).

Pengobatan seringkali dimulai dengan diet rendah lemak, tinggi karbohidrat. Jika diet ini gagal untuk menormalkan hyperlipidemia secara adekuat setelah 3 bulan, maka dipertimbangkan terapi dengan obat penurunan lipid. Sebagian besar pasien dengan kolesterol tinggi diobati dengan statin

karena statin secara konsisten menunjukkan dapat menurunkan PJK dan mortalitas yang disebabkan. Hal tersebut sangat bernilai, karena selain LDL yang meningkat, tingginya kadar trigliserida (ditunjukkan oleh VLDL tinggi) dan rendahnya kadar HDL diyakini memacu perkembangan aterosklerosis. Kombinasi faktor ini umum terjadi pada pasien dengan sindroma metabolik dan penggunaan statin. Dengan fibrat dan asam nikotinat, yang menyebabkan peningkatan besar kadar HDL akan meningkat pada individu ini (Cipla, 2005).

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

### **2.4.1 Definisi High Density Lipoprotein (HDL)**

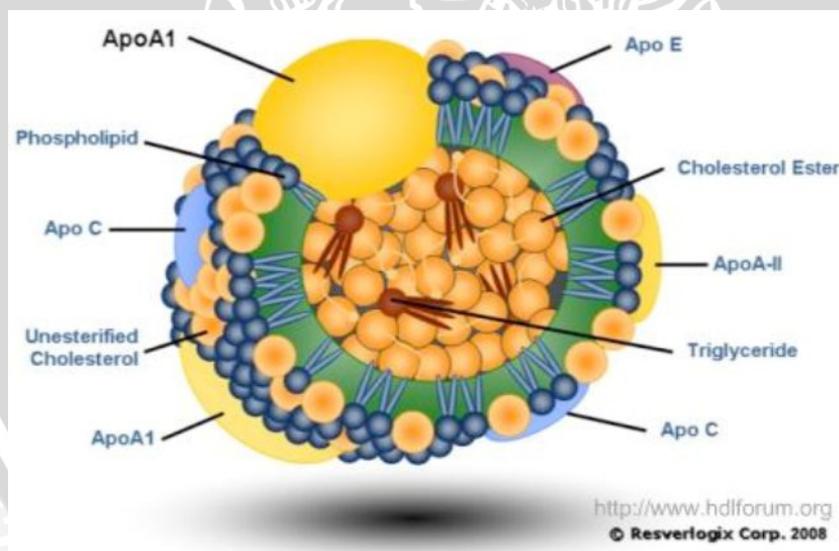
High Density Lipoprotein (HDL) disebut juga  $\alpha$ -lipoprotein. HDL merupakan molekul lipoprotein paling kecil dengan diameter 8-11 nm, mempunyai berat jenis paling besar karena proporsi proteinnya paling tinggi. HDL disintesis dan disekresi oleh hati dan intestinum. HDL berperan pada proses reverse cholesterol transport atau pengangkutan balik kolesterol, dimana HDL dapat meningkatkan efluks kelebihan kolesterol dari jaringan perifer dan mengembalikan ke hati untuk di ekskresikan melalui empedu.

Konsentrasi HDL berhubungan secara terbalik dengan insiden aterosklerosis koroner. Keadaan tersebut terjadi karena konsentrasi HDL mencerminkan efisiensi pembersihan kolesterol dari jaringan. Fungsi HDL lainnya adalah memindahkan protein ke lipoprotein lain, mengambil kolesterol dari lipoprotein lain dan dari permukaan sel, mengubah kolesterol menjadi ester kolesterol melalui reaksi Lecitin-kolesterol acyltransferase(LCAT). HDL diduga memiliki efek antiaterogenik, antioksidan, dan antiinflamasi dengan menghambat oksidasi LDL, menghambat inflamasi endotel, meningkatkan produksi nitrit oksida endotel, meningkatkan bioavailabilitas prostasiklin, menghambat koagulasi dan

agregasi platelet, serta melindungi eritrosit terhadap aktivitas prokoagulan (Indrapraja, 2009)

#### 2.4.2 Struktur HDL

HDL adalah partikel lipoprotein yang terkecil, memiliki densitas yang paling tinggi karena lebih banyak mengandung protein dibandingkan kolesterol. Kandungan apolipoprotein terbanyaknya adalah Apo A-I dan Apo A-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 transporterAI (ABCA1). Berikut ini merupakan gambar struktur HDL. (Adam, 2014)



Gambar 2.2 Struktur HDL

##### a. Apolipoprotein A-I (Apo A-I)

Merupakan suatu molekul polipeptida tunggal dengan berat molekul 28.100 yang terdiri atas 243 asam amino, merupakan komponen protein

terbesar dar HDL. Apo A-I ini juga terdapat dalam jumlah sedikit di kilomikron usus. Disintesa oleh hati dan dan usus halus, serta dikatabolisme oleh hati dan ginjal. Aktivitas Apo A-I sebagai pembawa kolesterol ester yang terbentuk dari jaringan diluar hati ke hari (Kaistha, dkk, 2001)

b. Apolipoprotein A-II (Apo A-II)

Merupakan suatu lipoprotein dengan berat molekul 17.500 merupakan komponen kedua dari kilomikron dan HDL yang merupakan activator LCAT (Murray et al, 2006).

c. Apolipoprotein A-IV (Apo A-IV)

Merupakan suatu lipoprotein dengan berat molekul 46.000 yang merupakan komponen kilomikron dan HDL (Kaistha et al, 2001)

d. Apolipoprotein E (Apo E)

Merupakan glikoprotein yang ditemukan pada kilomikron sisa, VLDL, IDL, dan HDL. Apo E merupakan polipeptida tunggal terdiri dari 299 asam amino. Apo E berkaitan dengan reseptor LDL. Apo E disintesa pada beberapa organ, antara lain hati, otak, limpha, paru, kelenjar adrenal, ovarium, ginjal, dan otot (Kaistha et al, 2001)

### 2.4.3 Fungsi HDL

Fungsi utama HDL adalah sebagai tempat penyimpanan apo C dan apo E yang dibutuhkan dalam metabolisme kilomikron dan VLDL. HDL berfungsi mengambil kolesterol dari jaringan dan dan membawa ke hepar untuk dikeluarkan lewat empedu setelah berinteraksi dengan *Lecithin Cholesteryl Acyl Transferase* (LCAT) (Murray et al, 2014).

High Density Lipoprotein (HDL) merupakan jenis kolesterol yang bersifat baik atau menguntungkan (good cholesterol), karena mengangkut kolesterol dari

pembuluh darah kembali ke hati untuk dibuang sehingga mencegah terjadinya proses atherosclerosis. Proses mengambil kolesterol kembali ini sering disebut sebagai Reserve Cholesterol Transport. Jadi makin rendah kadar HDL dalam tubuh seseorang, makin besar kemungkinan terjadinya PJK. Kadar HDL kolesterol dapat dinaikkan dengan mengurangi berat badan, menambah exercise, dan berhenti merokok (Anwar, 2004).

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

HDL dilepaskan sebagai partikel kecil miskin kolesterol yang mengandung apolipoprotein (apo) A, C, dan E yang disebut HDL *nascent*. HDL *nascent* berasal dari usus halus dan hati, mempunyai bentuk gepeng dan mengandung apolipoprotein A1. HDL *nascent* akan mendekati makrofag untuk mengambil kolesterol yang tersimpan di makrofag. Setelah mengambil kolesterol dari makrofag, HDL *nascent* berubah menjadi HDL dewasa yang berbentuk bulat. Agar dapat diambil oleh HDL *nascent*, kolesterol (kolesterol bebas) dibagikan dalam dari makrofag harus dibawa ke permukaan membrane sel makrofag oleh suatu transporter yang disebut *adenosine triphosphate-binding cassette transporter-1* atau disingkat ABC-1 (Adam, 2014).

Setelah mengambil kolesterol bebas dari sel makrofag, kolesterol bebas akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim LCAT. Selanjutnya sebagian kolesterol ester yang dibawa oleh HDL akan mengambil dua jalur. Jalur pertama ialah ke hati dan ditangkap oleh reseptor SR-B1. Jalur kedua dari VLDL dan LDL dengan bantuan CETP. Dengan demikian fungsi HDL sebagai “penyiap” kolesterol dari makrofag mempunyai dua jalur yaitu langsung ke hati dan jalur tidak langsung melalui VLDL dan LDL untuk membawa kolesterol kembali kehati (Adam, 2014).

## 2.5 Herba Suruhan (*Peperomia pellucida* L. Kunth)

### 2.5.1 Taksonomi Daun Suruhan (*peperomia pellucida* L kunth)

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliopsida
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Piperales
Famili	: Piperaceae
Genus	: Peperomia
Spesiess	: Peperomia pellucida (L.) Kunth



Gambar 2.3 Tumbuhan Suruhan (*peperomia pellucida* L kunth) (Sariyana, 2013)

### 2.5.2. Nama Lain

Berdasarkan daerah tempat tumbuh, suruhan memiliki nama yang berbeda-beda, seperti Sumatera (ketumpangan) Melayu (ayer), Sunda (saladaan), Jawa (rangu-rangu, sladanan, suruhan) dan Ternate (gofu, goroho) (Dalimartha dalam Kinho, 2011). Nama asing, suruhan memiliki nama, ulasiman bato (Filipina), cao hu jiao (Cina). Di Sulawesi Utara khususnya di Kabupaten Sangihe, tumbuhan ini lebih dikenal sebagai “duku ake” (Takarasel, 2010) dan rumput ayam (bahasa pasan ratahan). Namun seiring berkembangnya tanaman

obat di Indonesia, tumbuhan ini lebih banyak dikenal dengan nama suruhan yang telah banyak digunakan dalam pengobatan tradisional (Hariana, 2013)

### 2.5.3 Deskripsi Tumbuhan

Suruhan bisa ditemukan tumbuh liar di tempat-tempat yang agak lembab atau sedikit terlindung pada daerah yang kurang subur, seperti pinggiranselokan, sela-sela bebatuan, celah dinding yang retak, dinding yang curam, ladang, dan pekarangan. Tanaman yang berasal dari Amerika tropis ini bisaditemukan dari dataran rendah sampai 1000 m dpl. Pada daerah yang tidak begitu kering. Terna semusim ini tumbuh tegak dengan tinggi 20-40 cm. Kalau agak tinggi kadang menggantung. Batang bulat, penampang 3-5 mm (Dalimartha, 2009).

### 2.5.4 Kandungan Kimia dan Efek Farmakologis

Menurut Dalimartha, dalam Mappa *et al.*, (2013), tumbuhan ini mengandung saponin, kalsium oksalat, lemak. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Majumder and Arun Kumar (2011), hasil uji fitokimia daun tumbuhan ini juga mengandung steroid, triterpenoid dan karbohidrat. Selain itu suruhan kaya kandungan kimia seperti alkanoid, tannin, kalsium oksalat, lemak, dan minyak astiri. Anggota famili piperaceae bersifat pedas dan sejuk.

Kandungan senyawa yang ada dalam *Peperomia pellucida* [L.] Kunth adalah alkaloid yaitu secolignans, tetrahidrofuran lignin, methoxylated dihydronaphthalenone, peperomins A, B, C dan E, sesamin, dan isoswertisin. Tumbuhan ini juga mengandung beberapa minyak atsiri, terutama dillapiole,  $\beta$ -caryophyllene dan carotol yang memiliki aktivitas larvisida tinggi (Nwokocha *et al.*, 2012).

Penelitian lainnya menyebutkan bahwa saponin memiliki efek dalam menurunkan kadar kolesterol pada percobaan dengan hewan, dengan cara

menghambat reabsorpsi asam empedu (Hedges, 2007). Saponin dan tanin yang diyakini dapat menurunkan kadar kolesterol total dan LDL dalam darah melalui peningkatan ekskresi asam empedu dan diyakini memiliki efek antioksidan untuk mencegah terjadinya oksidasi LDL dan reaksi inflamasi sehingga dapat mencegah perubahan dinding aorta (Lemanepa, 2005)

### **2.5.5 Saponin**

Saponin adalah senyawa kimia dan merupakan salah satu metabolit sekunder yang banyak ditemukan serta kadarnya bervariasi dalam berbagai jenis tumbuhan. Saponin adalah kelompok glikosida amphipathic yang bisa memunculkan ciri khas seperti sabun berbusa ketika dilarutkan dalam air (Siagian, 2012).

Saponin bermanfaat untuk menurunkan kadar kolesterol secara nyata dengan menurunkan tingkat absorpsi kolesterol dan meningkatkan ekskresinya melalui empedu sehingga secara langsung dapat mengurangi kolesterol yang masuk dalam tubuh tetapi di sisi lain dapat memacu terjadinya lisis pada membran sel darah merah (Winarsi, 2010).

### **2.5.6 Minyak Atsiri**

Minyak atsiri merupakan campuran senyawa organik yang biasanya terdiri lebih dari 25 senyawa atau komponen yang berlainan dan bukan termasuk senyawa murni. Sebagian besar komponen minyak atsiri adalah senyawa yang hanya mengandung gabungan karbon dan hidrogen atau gabungan antara karbon, hidrogen, dan oksigen yang tidak bersifat aromatik yang secara umum disebut terpenoid. Minyak astri termasuk bahan yang mudah menguap sehingga mudah dipisahkan dari bahan-bahan lain yang terdapat dalam tumbuhan (Lenny, 2006).

### 5.5.7 Alkaloid

Senyawa alkaloid memiliki mekanisme penghambatan dengan cara mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh dan menyebabkan kematian sel tersebut (Juliantina, 2008). Selain itu, menurut Gunawan 2009, menyatakan bahwa di dalam senyawa alkaloid terdapat gugus basa yang mengandung nitrogen akan bereaksi dengan senyawa asam amino yang menyusun dinding sel bakteri dan DNA bakteri. Reaksi ini mengakibatkan terjadinya perubahan struktur dan susunan asam amino. sehingga akan menimbulkan perubahan keseimbangan genetik pada rantai DNA sehingga akan mengalami kerusakan akan mendorong terjadinya lisis sel bakteri yang akan menyebabkan kematian sel pada bakteri.

