

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Lipid

2.1.1 Definisi lipid

Lipid adalah molekul biologis yang tidak dapat larut dalam air namun dapat larut dalam pelarut organik (Nelson & Cox, 2013). Lipid mudah tersimpan di dalam tubuh dan kaya energi sehingga berfungsi sebagai sumber bahan bakar. Lipid merupakan senyawa penting dalam struktur sel, lipid juga memiliki fungsi biologik lain. Lipid terdiri dari fosfolipid, glikolipid, kolesterol, lipoprotein, triasilgliserol (*neutral fat*), dan lain-lain (Dorland, 2010). Lipid berperan banyak dalam menjaga homeostasis (Murray *et al*, 2014).

Lipid dapat berasal dari endogen dan eksogen. Endogen berasal dari hasil sintesis lemak oleh hepar, sedangkan eksogen berasal dari makanan. Lipid diangkut ke berbagai jaringan dan organ dalam tubuh untuk digunakan, sedang sisanya disimpan. Sifat lipid tidak larut dalam air, sedangkan sifat plasma darah berbahan dasar air, sehingga agar dapat diangkut dalam peredaran darah, lipid dibuat larut dengan cara menggabungkan lipid nonpolar (triasilgliserol dan kolesterol ester) sebagai inti dengan lapisan tunggal lipid amfipatik (kolesterol dan fosfolipid) yang mengelilingi inti, kemudian diikat pada protein yang larut air, protein ini disebut apoprotein. (Suyatna, 2007)

Apoprotein dapat berupa apoprotein integral, yang merupakan bagian dari lipoprotein sehingga tidak dapat dipindahkan, dan apoprotein perifer, yang dapat dipindahkan ke lipoprotein lain. Ikatan lipid dengan apoprotein disebut lipoprotein, lipoprotein dapat larut dalam air. Lipid plasma sendiri berisi 36% ester kolesterol, 16% triasilgliserol, 30% fosfolipid, 14% kolesterol, dan 4% *free fatty acid* rantai panjang yang tidak teresterifikasi. (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 alkohol.
 - a. Lemak, yaitu ester asam lemak dengan gliserol. Minyak termasuk lemak, hanya saja keadaannya cair.
 - b. Malam, yaitu ester asam lemak dengan alkohol monohidrat yang memiliki berat molekul tinggi.
2. Lipid kompleks, ester asam lemak yang mengangung gugus tambahan selain alkohol dan asam lemak.
 - a. Fosfolipid, yaitu lipid yang berisi asam lemak dan alkohol dengan tambahan gugus residu asam fosfor. Fosfolipid kebanyakan memiliki basa dengan kandungan nitrogen dan substituen lain. Misalnya kandungan alkohol pada *glycerophospholipid* adalah *glycerol*; dan kandungan alkohol pada *sphingophospholipid* adalah *sphingosone*.
 - b. Glikolipid (*Glycosphingolipid*), yaitu lipid berisi sebuah rantai asam lemak, sfingosin dan karbohidrat.
 - c. Kompleks lipid lain, contohnya sulfolipid, aminolipid, dan lipoprotein.
3. Prekursor dan lipid turunan: asam lemak, gliserol, steroid, alkohol lain, lemak aldehyd, badan keton, hidrokarbon, vitamin larut lemak, dan hormon.

Asilgliserol, kolesterol, dan kolesterol ester disebut lipid netral karena tidak bermuatan.

2.2 Lipoprotein

2.2.1 Definisi lipoprotein

Lipoprotein merupakan kompleks yang intinya adalah lipid nonpolar, pengelilingnya adalah lapisan tunggal lipid amfipatik, serta apoprotein.

Lipoprotein memiliki sifat dapat bercampur dengan plasma yang bersifat air. Lipoprotein yang terangkut plasma berisi lipid yang disintesis dari hepar dan usus, lipoprotein kemudian diangkut ke berbagai jaringan dan organ untuk melaksanakan fungsi metaboliknya (Nelson & Cox, 2013).

Lipoprotein dikategorikan sebagai Kilomikron, *Very Low Density Lipoproteins* (VLDL disebut juga *pra- β -lipoprotein*), *Intermediate Density Lipoproteins* (IDL), *Low Density Lipoproteins* (LDL disebut juga *β -lipoprotein*), dan *High Density Lipoproteins* (HDL disebut juga *α -lipoprotein*) (Burtis, 2006).

2.2.2 Macam-macam lipoprotein

1. Kilomikron

Lipoprotein dengan komponen 98%-99% lipid dan 1%-2% protein. Komponen lipid utamanya triasilgliserol dan memiliki apoprotein (apo) A-I, A-II, A-IV, B-48, C-I, C-II, C-III, dan E. Kilomikron berasal dari usus, membawa triasilgliserida (TG) dan lipid lain ke jaringan lemak dan otot rangka serta membawa kolesterol kembali ke hepar. Kilomikron yang dihidrolisis membentuk kilomikron *remnant* yang kemudian masuk ke hepatosit melalui endositosis yang diperantarai reseptor LDL dan *LDL receptor protein* (LRP). Kilomikronemia post prandial mereda setelah 10 jam (Ganiswara, 2007).

2. *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL)

VLDL merupakan senyawa lipoprotein yang berat jenisnya sangat rendah (0,95-1,006 g/mL). VLDL memiliki kandungan lipid tinggi (90%-93%) dan kandungan protein sangat rendah (7%-10%). Komponen lipid utama VLDL adalah TG. Apoprotein yang ada yaitu apo B-100 (apoprotein utama, disintesis di hepar), apo C-I, apo C-II, dan apo C-III (Murray *et al*, 2014).

Sebanyak 20% kolesterol terbuat dari lemak *endogenous* di hepar. VLDL difungsikan sebagai pengangkut TG dari hepar ke seluruh jaringan tubuh. VLDL *nascent* adalah VLDL yang baru disekresikan oleh hepar dan

memiliki apo B-100 dan sedikit apo C. Selanjutnya VLDL mendapat tambahan apo C dan apo E dari HDL (Nelson & Cox, 2013).

Enzim lipoprotein lipase melekat pada endotel dinding kapiler darah. TG pada VLDL dihirolisis oleh enzim lipoprotein lipase saat melewati kapiler darah, hal ini menyebabkan TG berkurang dan disebut VLDL *remnant* atau IDL. IDL lalu diubah menjadi LDL (Sari RK, 2012).

Plasma TG kebanyakan ada di VLDL saat puasa. Sedangkan saat tidak puasa, kebanyakan plasma TG ada di kilomikron dan berkontribusi signifikan terhadap level plasma TG total (Burtis, 2006).

3. *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL)

Lipoprotein dengan komponen lipid 89% dan protein 11%. Komponen lipid utamanya TG dan kolesterol, dengan apo B-100 dan apo E. IDL bersumber dari VLDL setelah VLDL bereaksi dengan lipoprotein lipase yang mengurangi TG, sehingga densitasnya lebih besar dari VLDL, dan menghilangkan apo-C, yang kembali ke HDL (Murray *et al*, 2014). IDL merupakan zat perantara yang terjadi saat VLDL dikatabolisme menjadi LDL. IDL jumlahnya sedikit dalam plasma, namun meningkat saat proses perubahan VLDL ke LDL terhambat (Purwanti S, 2012).

4. *Low Density Lipoprotein* (LDL)

Lipoprotein dengan 79% lipid dan 21% protein. Komponen lipid utamanya kolesterol, dengan apo B-100. LDL berasal dari VLDL. Setiap partikel LDL berasal dari 1 partikel *VLDL precursor* karena di setiap partikelnya hanya terdapat 1 molekul apo B-100. Sebagian LDL dibawa ke hepar dan jaringan yang mempunyai reseptor LDL lalu dimetabolisme reseptor LDL, sebagian lainnya dioksidasi dan ditangkap oleh scavenger *reseptor A* (SR-A) makrofag dan menjadi *foam cell* (Murray *et al*, 2014).

LDL berfungsi mengangkut kolesterol dari hepar ke seluruh jaringan tubuh. LDL berinteraksi dengan reseptor pada membran sel membentuk kompleks LDL-reseptor, yang kemudian masuk ke dalam sel melalui proses pengangkutan aktif atau endositosis (Purwanti S, 2012).

LDL merupakan kolesterol jahat karena memiliki sifat aterogenik, yaitu sifat mudah melekat pada dinding dalam pembuluh darah dan mengurangi pembentukan reseptor LDL. Hal ini menyebabkan terjadinya kenaikan kadar kolesterol-LDL, pun potensi terjadinya aterosklerosis. Kelebihan kolesterol dalam pembuluh darah akan dikembalikan oleh HDL ke hepar dan mengeluarkannya bersama empedu (Heslet, 2007).

5. HDL (High Density Lipoprotein)

Lipoprotein dengan komponen lipid terendah (HDL₁ 68%, HDL₂ 67%, HDL₃ 43%) dan komponen protein tertinggi (HDL₁ 32%, HDL₂ 33%, HDL₃ 57%), HDL memiliki densitas paling tinggi. Komponen lipid utamanya fosfolipid dan kolesterol, dengan apo A-I, A-II, A-IV, C-I, C-II, C-III, D², dan E. HDL dibuat dari lemak *endogenous* di hepar dan disekresi ke usus. HDL *nascent* yang rendah kolesterol memiliki apo A, C, dan E, kemudian menerima kolesterol bebas dari sel menjadi HDL bulat (Murray *et al*, 2014).

Kolesterol bebas pada HDL teresterifikasi enzim *Lecithin Cholesterol Acyltransferase* (LCAT) menjadi kolesterol ester, yang selanjutnya kolesterol ester ada yang dibawa ke hepar dan ditangkap *scavenger reseptor* B-1 (SR-B1), sebagian ada yang ditukarkan dengan TG VLDL dan IDL melalui bantuan *Cholesterol Ester Transfer Protein* (CETP) (Nelson & Cox, 2013).

Disebut 'kolesterol baik' karena kandungan kolesterolnya yang lebih sedikit dan fungsinya mentransfer kolesterol jaringan ke hepar untuk diekskresikan melalui empedu dalam proses *reverse cholesterol transport*. Kadar HDL yang tinggi dapat mencegah *plaque development* pembuluh

darah (Murray *et al*, 2014). Oksidasi kolesterol dan TG menyebabkan pembentukan radikal bebas dan merusak sel endotel (Kenastino, 2008).

2.2.3 Metabolisme lipoprotein

Lemak yang beredar di dalam tubuh diperoleh dari dua sumber yaitu dari makanan (eksogen) dan hasil produksi hepar (endogen), serta dapat disimpan dalam sel-sel lemak sebagai cadangan energi. Lemak pada makanan kemudian diuraikan menjadi kolesterol, TG, fosfolipid dan asam lemak bebas saat dicerna usus, yang selanjutnya masuk ke dalam darah (Guyton, 2014).

Lipid memiliki sifat hidrofobik atau tidak larut air, sehingga lemak juga tidak larut plasma darah yang berbahan dasar air. Agar lipid dapat diangkut ke dalam plasma darah untuk beredar ke jaringan maka inti lipid yang bersifat nonpolar dan hidrofobik dikelilingi lapisan tunggal lipid amfipatik yang memiliki satu atau lebih gugus polar dan bersifat hidrofilik, mereka lalu digabungkan dengan apoprotein, baik integral maupun perifer, menghasilkan kompleks yang hidrofilik dan terlarut air, kompleks ini disebut lipoprotein (Suyatna, 2007).

Berdasarkan komposisi, densitas, dan mobilitasnya, lipoprotein dibedakan menjadi Kilomikron, VLDL, IDL, LDL, dan HDL. Setiap jenis lipoprotein memiliki fungsi, sintesis, dan metabolisme yang berbeda. Lipid dimetabolisme melalui tiga jalur, yaitu melalui jalur metabolisme eksogen (menghasilkan kilomikron), jalur metabolisme endogen (menghasilkan VLDL, IDL, dan LDL), dan jalur *reverse cholesterol transport* (menghasilkan HDL) (Murray *et al*, 2014).

2.2.3.1 Jalur metabolisme eksogen

Makanan berlemak (biasanya hewani) terdiri atas berbagai kandungan, antara lain TG dan kolesterol. Saat bolus makanan sampai di usus, TG dan kolesterol dalam usus halus diserap ke enterosit mukosa usus halus. TG diserap sebagai asam lemak bebas sedangkan kolestrol sebagai kolesterol. Di dalam usus halus asam lemak bebas akan diubah lagi menjadi TG, sedangkan

kolesterol teresterifikasi menjadi kolestrol ester, TG dan kolesterol ester adalah lipid nonpolar yang bekerja dalam struktur inti lipoprotein (Suyatna, 2007).

Struktur inti bersama dengan lipid amfipatik serta apoprotein membentuk partikel lipoprotein. Lipoprotein yang terbentuk di usus disebut kilomikron, dan berfungsi membawa lipid eksogen ke jaringan perifer melalui darah. Kilomikron *nascent* yang baru disekresi usus mengandung inti lipid polar, lipid amfipatik, apo B-48 sebagai apoprotein integral dan sedikit apo-A, kemudian mendapat apo-A, C, dan E dari HDL menjadi kilomikron bulat (Nelson & Cox, 2013)

Kilomikron terhidrolisis enzim lipoprotein lipase secara progresif, apo C-II berperan sebagai kofaktor lipoprotein lipase dan apo-C_{III} sebagai inhibornya, TG kilomikron terhidrolisis melalui diasilgliserol menjadi monoasilgliserol yang pada akhirnya menjadi *free fatty acid* dan gliserol, dimana sebagian *free fatty acid* kembali ke sirkulasi dan melekat dengan albumin sedangkan sebagian besar lainnya masuk ke jaringan ekstrahepatik (Purwanti S, 2012)

TG yang terhidrolisis protein lipase juga mengakibatkan hilangnya sebagian besar TG ($\pm 90\%$) dan hilangnya apo-C dan apo-A yang kembali ke HDL, hasil ini disebut kilomikron *remnant*. Kilomikron *remnant* diserap hepar melalui endositosis yang diperantarai apo-E melalui reseptor LDL dan LRP (Murray *et al*, 2014).

Asam lemak bebas pada jaringan ekstrahepatik tersimpan sebagai TG, saat terdapat dalam jumlah banyak sebagian akan diambil oleh hepar untuk bahan pembentukan TG. Saat tubuh membutuhkan energi dari lemak, TG dipecah menjadi asam lemak dan gliserol, kemudian ditransportasikan ke sel perifer untuk dioksidasi menjadi energi. Proses pemecahan lemak ini dinamakan lipolisis. Asam lemak ditransportasikan oleh albumin ke jaringan perifer yang memerlukan dan disebut sebagai asam lemak bebas atau *free fatty acid* (Adam, 2014).

Kilomikron *remnant* dimetabolisme di hepar dan menghasilkan kolesterol bebas. Lipase hepar berperan sebagai ligan yang mempermudah penyerapan *remnant* dan sebagai penghidrolisis sisa fosfolipid dan TG. Sebagian kolesterol yang mencapai hepar diubah menjadi asam empedu, yang akan dikeluarkan ke dalam usus, sedangkan sebagian lainnya dari kolesterol dikeluarkan melalui saluran empedu tanpa dimetabolisme menjadi asam empedu kemudian hepar akan mendistribusikan kolesterol ke jaringan tubuh lainnya melalui jalur endogen (Murray *et al*, 2014).

Kilomikron yang tersisa, yang lemaknya telah diambil, dibuang dari aliran darah oleh hepar. Kolesterol juga dapat diproduksi oleh hepar dengan bantuan enzim yang disebut *Hidroxy Metil Glutaril (HMG) Koenzim-A Reduktase*, kemudian dikirimkan ke dalam aliran darah (Adam, 2014).

2.2.3.2 Jalur metabolisme endogen

TG dan kolesterol disintesis oleh hepar diangkut dalam bentuk VLDL. VLDL *nascent* hasil sintesis hepar memiliki lipid nonpolar, lipid amfipatik, dan apo B-100 sebagai apoprotein integral, selanjutnya VLDL *nascent* beredar dalam darah dan mendapat tambahan apo-E dan apo-C dari HDL menjadi VLDL bulat. TG pada VLDL dihidrolisis lipoprotein lipase di endotel, apo-C_{II} adalah kofaktor enzim lipoprotein lipase dan apo-C_{III} adalah inhibitorynya (Nelson & Cox, 2013).

VLDL yang terhidrolisis lipoprotein lipase menghasilkan *free fatty acid*, yang disimpan di jaringan ekstrahepatik, dan gliserol dari hidrolisis TGnya. Hidrolisis TG juga menghasilkan VLDL *remnant* dimana TG banyak yang lenyap ($\pm 90\%$) sehingga VLDL kaya kolesterol ester dan kolesterol, dan juga apo-C menghilang karena kembali ke HDL (apo-E dipertahankan), VLDL *remnant* disebut juga IDL (Sari RK, 2012)

Partikel IDL sebagian ada yang diserap oleh hepar melalui reseptor LDL (apo-B₁₀₀, E), dan sebagian diubah menjadi produk akhir yaitu LDL. LDL akan

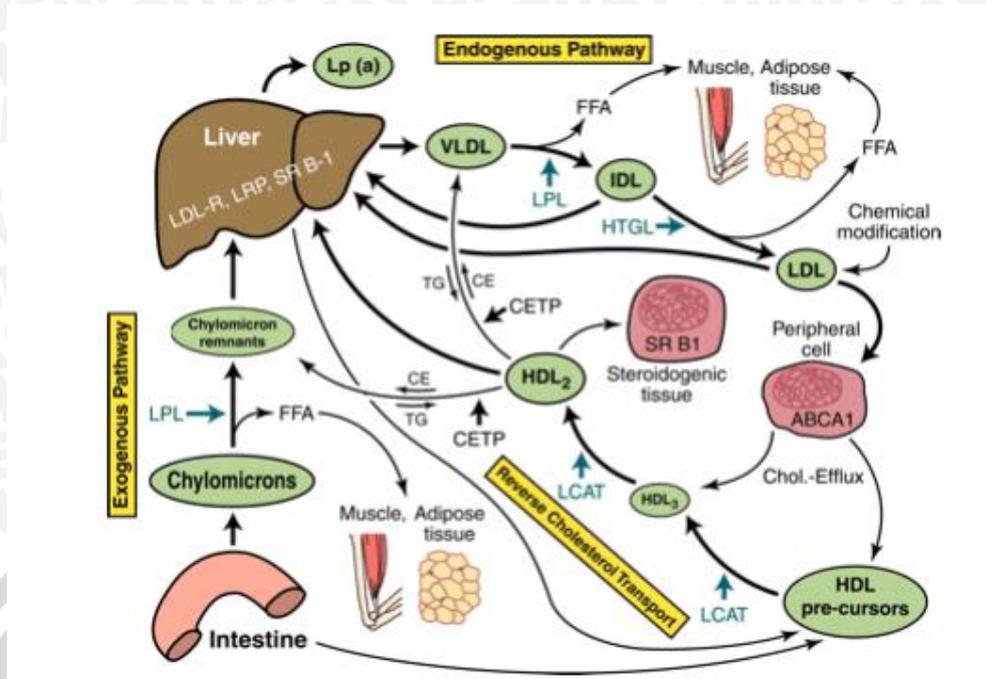
diambil oleh reseptor LDL di hepar dan mengalami katabolisme maupun reseptor LDL di jaringan ekstrahepar. LDL ini bertugas mengantarkan kolesterol ke sel perifer (Murray *et al*, 2014). Setelah masuk ke dalam sel, LDL dipecah oleh lisosom dan kolesterol yang dilepas digunakan untuk pembentukan membran sel atau sintesis steroid (Bishop ML *et al*, 2000).

2.2.3.3 Jalur reverse cholesterol transport

HDL dilepaskan sebagai partikel kecil rendah kolesterol yang mengandung apo-A, C, E dan disebut HDL *nascent*. HDL *nascent* berasal dari usus halus dan hepar, mempunyai bentuk gepeng dan mengandung apo A-1. HDL *nascent* akan mendekati makrofag untuk mengambil kolesterol yang tersimpan di makrofag. Setelah mengambil kolesterol dari makrofag, HDL *nascent* menjadi HDL dewasa yang berbetuk bulat (Nelson & Cox, 2013).

Agar dapat diambil oleh HDL *nascent*, kolesterol di bagian dalam makrofag harus dibawa ke permukaan membran sel makrofag oleh suatu transporter yang disebut *Adenosine Triphosphate Binding Cassette Transporter 1* (ABC 1). Setelah mengambil kolesterol bebas dari sel makrofag, kolesterol bebas akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim *Lecithin Cholesterol Acyltransferase* (LCAT) (Murray *et al*, 2014).

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



Gambar 2.1 Jalur Metabolisme Lipoprotein

Dikutip dari *Lipoprotein Metabolism and Lipid Management in Chronic Kidney Disease*. Journal of The American Society of Nephrology. 2007

2.3 Dislipidemia

2.3.1 Definisi dislipidemia

Dislipidemia adalah kelainan dari metabolisme lipoprotein, baik peningkatan kolesterol total, trigliserida, *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), *Low Density Lipoprotein* (LDL), serta penurunan *High Density Lipoprotein* (HDL) dalam darah. Dislipidemia tersering adalah hiperlipidemia. Hiperlipidemia berkaitan dengan peningkatan kadar kolesterol total, trigliserida, VLDL, dan LDL (Ballanntyne CM *et al*, 2009 dan Rahmawansa, 2009).

Abnormalitas lipoprotein juga dapat disebabkan karena rendahnya kadar lipid tertentu, sehingga disebut dislipidemia. Dislipidemia merupakan penyebab aterosklerosis dan glomerusklerosis yang diawali dengan pembentukan *foam cell*

dalam urin. Beberapa penelitian penderita dislipidemia memiliki umur rata-rata 53 tahun, yang artinya penderita banyak pada usia produktif meskipun dapat dimulai pada usia muda (Indranila, 2008)

2.3.2 Klasifikasi dislipidemia

Dislipidemia dapat dibagi menjadi dislipidemia primer dan sekunder. Dislipidemia primer disebabkan karena gangguan lipid misalnya peningkatan kolesterol, yang dibagi menjadi hiperkolesterol poligenik dan hiperkolesterolimia familial. Hiperkolesterol poligenik adalah peningkatan kolesterol ringan atau sedang dan disebabkan oleh berkurangnya fungsi reseptor LDL, berkurangnya daya metabolisme kolesterol, serta meningkatnya penyerapan kadar kolesterol. Sedangkan hiperkolesterolimia familial merupakan peningkatan kolesterol dominan akibat dari ketidakmampuan reseptor LDL, pasien biasanya memiliki riwayat Penyakit Jantung Koroner (PJK). Dislipidemia sekunder disebabkan karena penderita memiliki suatu penyakit tertentu, contohnya infeksi, stres, dan kurang olahraga. Selain itu dislipidemia juga dapat dibagi berdasarkan profil lipid yang menonjol, seperti hiperkolesterolimia, hipertrigliseridemia, *isolated low HDL-cholesterol*, dan dislipidemia campuran (Adam, 2014).

Klasifikasi hiperlipidemia dari WHO yang dikenal adalah klasifikasi Fredrickson, klasifikasi ini dibagi berdasarkan serum elektroforesis fenotip plasma, antara lain (Rubenstein D *et al*, 2003)

1. Hiperlipidemia tipe I : Ditandai dengan peningkatan hebat dari kilomikron biasanya karena defisiensi lipoprotein lipase. TG meningkat
2. Hiperlipidemia tipe IIA : Ditandai dengan peningkatan kolesterol LDL dengan VLDL normal karena penghambatan degradasi LDL. Kolesterol meningkat
3. Hiperlipidemia tipe IIB : Ditandai dengan peningkatan kolesterol LDL dengan VLDL meningkat. TG dan kolesterol meningkat

4. Hiperlipidemia tipe III : Peningkatan konsentrasi IDL serum. TG dan kolesterol meningkat
5. Hiperlipidemia tipe IV : Ditandai dengan hipertrigliseridemia, kadar VLDL meningkat sedangkan LDL normal atau berkurang
6. Hiperlipidemia tipe V : Peningkatan kadar kilomikron dan VLDL. TG dan kolesterol meningkat

Batasan lipid normal secara umum tanpa melihat faktor resiko menurut National Cholesterol Education Program Adult Panel III (NCEP-ATP III) (Adam, 2014)

Kolesterol total	
<200	Optimal
200-239	Diinginkan
≥ 240	Tinggi
Kolesterol LDL	
< 100	Optimal
100-129	Mendekati optimal
130-159	Diinginkan
160-189	Tinggi
≥190	Sangat Tinggi
Kolesterol HDL	
< 40	Rendah
≥60	Tinggi
Triasilgliserida	
<150	Optimal
150-199	Diinginkan
200-499	Tinggi
≥ 500	Sangat Tinggi

Tabel 2.1 Klasifikasi lipid berdasarkan *Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)*. (Cipla 2005. *Essence Series, Essential Information in Brief:*

Dyslipidemia)

2.3.3 Mekanisme dislipidemia (hiperlipidemia)

Low Density Lipoprotein (LDL; β -lipoprotein) sebagai penyebab hiperlipidemia mengandung 21% protein dan 79% lemak. LDL dikatakan 'kolesterol jahat' karena LDL membawa kolesterol dari hepar ke sel dan jaringan perifer, jumlahnya yang berlebihan memungkinkan adanya *plaque development* dan aterosklerosis pada dinding pembuluh darah di perifer. Plak dibentuk dari unsur lemak, kolesterol, kalsium, produk sisa sel dan materi yang berperan pada proses pembekuan darah. Plak kemudian berkembang, menebal, dan mengeras di dinding pembuluh darah yang disebut aterosklerosis (Gandha, 2009).

2.3.4 Manifestasi klinis dislipidemia

Dislipidemia diketahui setelah *general check up* namun gejala yang nampak tidak ada yang langsung berhubungan. Terkadang pula, kadar lipid yang tidak normal pada seseorang didiagnosa pertama kali setelah ia menderita infark miokardium (stroke). Hiperlipidemia merupakan faktor resiko utama aterosklerosis, aterosklerosis sendiri merupakan proses penyakit yang mempengaruhi sirkulasi koroner, serebral, dan perifer (Cipla, 2005; Davignon and Ganz, 2004).

1. Disfungsi Endotel

Fungsi endotel adalah sebagai regulator utama homeostasis vaskuler dengan mempertahankan keseimbangan antara vasodilatasi dan vasokonstriksi, menstimulasi maupun menghambat proliferasi dan migrasi sel otot polos, serta mengatur keseimbangan antara trombogenesis dan fibrinolisis. Disfungsi endotel menyebabkan kerusakan dinding arteri dan dianggap sebagai tanda awal terjadinya aterosklerosis.

2. Penyakit Jantung Koroner (PJK)

Menurunkan kadar LDL plasma secara signifikan juga menurunkan resiko klinis PJK (baik pasien PJK ringan maupun bebas 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 terhadap endotelium sehingga memicu proses ateriosklerotik. Sedangkan *large buoyant* LDL bersifat tidak toksik terhadap dinding pembuluh darah dan kurang memicu perkembangan ateriosklerosis. Meningkatnya TG juga dapat meningkatkan resiko PJK. Akan tetapi kilomikron dan VLDL tidak bersifat aterogenik secara langsung karena terlalu besar untuk berpenetrasi ke arteri. Produk katabolik kilomikron dan VLDL bersifat aterogenik.

3. *Peripheral Artery Disease* (PAD)

Merupakan manifestasi tersering pada ateriosklerosis, dimana pada dislipidemia peningkatan konsentrasi lipoprotein yang signifikan erat hubungannya dengan perkembangan PAD.

4. Stroke

Disebabkan oleh penyumbatan arteri pada vaskularisasi sistem saraf pusat dan menyebabkan infark. Pada stroke tromboembolik terjadi akibat pembentukan atheroma.

2.3.5 Penegakan diagnosis dislipidemia

Menurut Adam (2014), diagnosis dislipidemia ditegakkan dengan cara:

1. Anamnesa

Dislipidemia sering tanpa gejala, sehingga anamnesa dapat dilakukan dengan melihat riwayat faktor resiko yang memiliki hubungan dengan dislipidemia. Gejala yang muncul kebanyakan timbul setelah ateriosklerosis terjadi, antara lain nyeri dada, nafas pendek, nyeri tungkai saat berjalan, kerontokan rambut, pusing, sakit kepala yang memberat, dan terdapat defisit neurologis sementara atau permanen (Brashers, 2008). Pasien riwayat diet tinggi lemak, riwayat Diabetes Melitus (DM),

obesitas, merokok dan alkohol dapat dicurigai terkena dislipidemia. Pada riwayat keluarga perlu ditanyakan apakah terdapat orang tua yang memiliki kadar kolesterol yang tinggi, penyakit jantung, hipertensi, ataupun DM. Riwayat sosial ekonomi perlu ditanyakan aktivitas fisik dan diet yang dilakukan pasien.

2. Pemeriksaan Fisik

Biasanya tidak ditemukan kelainan spesifik, tanda pada pemeriksaan fisik biasanya muncul setelah pasien memiliki komplikasi contohnya PJK. Pemeriksaan *vital sign* akan menunjukkan tekanan darah, denyut jantung dan frekuensi napas yang meningkat. Pasien dislipidemia memiliki faktor resiko obesitas dan sering ditemukan Indeks Masa Tubuh > 25%.

3. 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 TG plasma. Kadar tersebut dapat dibandingkan dengan batasan yang telah dibuat National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) pada orang normal tanpa melihat faktor risiko koroner seseorang.

b. Pemeriksaan *Thyroid Stimulating Hormon (TSH)*

Untuk mengetahui adanya hipertiroidisme. Pada hipertiroidisme terjadi peningkatan kecepatan metabolisme yang akan menghidrolisis TG atau mempercepat proses lipolisis. Kadar normal TSH 0,3-3,4mI/L.

c. Elektrokardiogram (EKG)

Untuk mengetahui adanya komplikasi pada sistem kardiovaskular .

d. Gula Darah Puasa

Untuk mengetahui faktor risiko DM. Gula darah puasa pasien diukur pada keadaan puasa (biasanya 10-12 jam sebelum pemeriksaan). Nilai normalnya 50-100 mg/dl.

2.3.6 Penatalaksanaan dislipidemia

Penatalaksanaan perawatan dislipidemia dimulai dengan diet rendah lemak tinggi karbohidrat untuk menormalkan hiperlipidemia secara adekuat setelah 3 bulan, jika gagal dapat dipertimbangkan terapi menggunakan obat statin pada pasien kolesterol tinggi diobati yang secara konsisten menunjukkan penurunan PJK dan mortalitas. Hal ini sangat bermakna karena pada aterosklerosis terjadi peningkatan LDL, TG dan penurunan HDL. 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 pasien (Cipla, 2005). Dekok daun suruhan dimanfaatkan dalam membantu mengatasi dislipidemia.

2.4 *Very Low Density Lipoprotein (VLDL)*

2.4.1 Definisi *Very Low Density Lipoprotein (VLDL)*

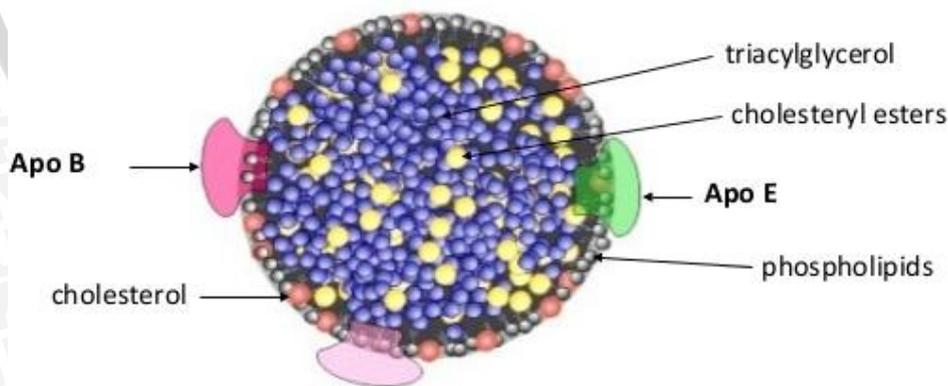
Very Low Density Lipoprotein (VLDL) disebut juga *β -lipoprotein*. Merupakan molekul lipoprotein cukup besar (lebih besar dibanding IDL, LDL, dan HDL, tapi lebih kecil dari kilomikron) dengan diameter 30-90 nm, mempunyai berat jenis paling rendah (0,95-1,006 g/mL) karena proporsi proteinnya rendah (7%-10%) dan proporsi lipidnya besar (90%-93%). VLDL disintesis oleh hepar dan termasuk di jalur metabolisme endogen. VLDL mengangkut lipid dari hepar ke jaringan ekstrahepatik untuk dioksidasi dan ke jaringan adiposa untuk disimpan. VLDL memiliki komponen lipid utama TG dan apo B-100 (apoprotein integral dan apoprotein utama), C-I, C-II, C-III, dan E (Murray *et al*, 2014)

Konsentrasi VLDL berbanding lurus dengan insiden aterosklerosis koroner, meskipun VLDL tidak berhubungan langsung namun VLDL *remnant* sebagian diubah menjadi IDL kemudian LDL yang lebih lama bertahan pada plasma, dan sangat erat hubungannya dengan aterosklerosis (Purwanti S, 2012).

2. 4.2 Struktur VLDL

VLDL adalah partikel lipoprotein yang cukup besar, memiliki densitas yang paling rendah karena lebih banyak mengandung lipid dibandingkan protein. Kandungan apolipoprotein utama VLDL adalah apo-B₁₀₀. Selain apo-B₁₀₀, VLDL juga memiliki apo-C dan E yang didapatkan dari HDL. Hepar mensintesis lipoprotein VLDL sebagai kompleks dari apolipoprotein yang digabung dengan inti lipid polar dan lapisan tunggal permukaan lipid amfipatik, yang menghasilkan sifat mudah larut dalam air, dalam hal ini plasma (Sari RK, 2012).

Lipid inti nonpolar terdiri dari TG (16%) dan kolesterol ester (36%), sedangkan lapisan tunggal permukaan lipid amfipatik terdiri dari kolesterol (14%) dan fosfolipid (30%), lipid amfipatik memiliki satu atau lebih gugus polar sehingga mengalami orientasi pada pertemuan air-minyak, dengan gugus polar di fase air dan gugus nonpolar di fase minyak. Selain itu juga terdapat *free fatty acid* (FFA) rantai panjang tak teresterifikasi 4%, dimana FFA secara metabolik merupakan lemak plasma yang paling aktif (Murray *et al*, 2014)



Gambar 2.2 Struktur VLDL

VLDL memiliki berbagai macam apoprotein, antara lain: (Nelson & Cox, 2013)

a. Apolipoprotein B-100 (apo-B₁₀₀)

Merupakan apoprotein integral VLDL yang disintesis di RE (Retikulum Endoplasma) kasar di sel parenkim hepar. Apo-B₁₀₀ merupakan rantai polipeptida tunggal terpanjang dengan 4536 asam amino dan massa molekul 550.000 Da. Apo-B₁₀₀ membentuk sebagian struktur VLDL dan tidak dapat dikeluarkan atau dipindahkan ke lipoprotein lain. Selain itu apo-B₁₀₀ berfungsi sebagai ligan yang berinteraksi dengan reseptor LDL di jaringan maupun di hepar. Pada pasien *abetalipoproteinemia*, yang tidak membentuk lipoprotein yang mengandung apo-B terjadi penimbunan lipid di usus dan hepar.

b. Apolipoprotein C-I (Apo-C_I)

Merupakan apoprotein perifer yang didapatkan VLDL dari HDL. VLDL *nascent* juga memiliki apo-C tapi dalam jumlah yang sedikit dan dalam bentuk yang tidak utuh. Apo-C_I dapat dipindahkan dari lipoprotein satu ke lipoprotein lainnya. Apo-C_I merupakan inhibitor enzim protein pengangkut ester kolesterol.

c. Apolipoprotein C-II (Apo-C_{II})

Merupakan apoprotein perifer yang didapatkan VLDL dari HDL. VLDL *nascent* juga memiliki apo-C tapi dalam jumlah yang sedikit dan dalam bentuk yang tidak utuh. Apo-C_{II} dapat dipindahkan dari lipoprotein satu ke lipoprotein lainnya. Apo-C_{II} merupakan kofaktor enzim lipoprotein lipase.

d. Apolipoprotein C-III (Apo-C_{III})

Merupakan apoprotein perifer yang didapatkan VLDL dari HDL. VLDL *nascent* juga memiliki apo-C namun dalam jumlah yang sedikit dan dalam bentuk yang tidak utuh. Apo-C_{III} dapat dipindahkan dari lipoprotein satu ke lipoprotein lainnya. Apo-C_{III} merupakan inhibitor enzim lipoprotein lipase.

e. Apoprotein E (Apo-E)

Merupakan apoprotein perifer yang didapatkan VLDL dari HDL. VLDL *nascent* juga memiliki apo-E namun dalam jumlah yang sedikit dan dalam bentuk yang tidak utuh. Apo-E merupakan polipeptida tunggal terdiri dari 299 asam amino. Apo-E dapat dipindahkan dari lipoprotein satu ke lipoprotein lainnya. Apo-E pada VLDL berfungsi sebagai ligan yang berinteraksi dengan reseptor LDL di jaringan dan hepar. Apo E disintesa pada beberapa organ, antara lain hepar, otak, limfe, paru, kelenjar adrenal, ovarium, ginjal, dan otot.

2.4.3 Fungsi VLDL

Fungsi utama VLDL adalah pengangkut lipid dari hepar ke jaringan agar jaringan dapat melaksanakan oksidasi, dan juga mengantarkan ke jaringan adipose dimana nantinya akan disimpan. VLDL merupakan fraksi lipoprotein yang nantinya akan menjadi LDL, dimana keseimbangan LDL dalam darah normal sangat penting untuk keberlangsungan jaringan (Murray *et al*, 2014).

VLDL merupakan jenis kolesterol yang bersifat merugikan, karena mengangkut kolesterol dari hepar untuk disebar ke pembuluh darah jaringan, dimana jika kadarnya berlebih secara tidak langsung dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya proses aterosklerosis. Proses metabolisme VLDL yang berasal dari hepar termasuk jalur metabolisme endogen (Anwar, 2004).

2.4.4 Metabolisme Very Low Density Lipoprotein (VLDL)

VLDL disintesis di sel parenkim hepar. Awalnya apo-B disintesis di RE kasar sel hepar, kemudian bergabung dengan lipid menjadi senyawa lipoprotein di RE halus, RE halus merupakan tempat utama sintesis TG, selanjutnya lipoprotein ditambahkan residu karbohidrat di badan golgi, lalu disekresikan ke ruang Disse yang didalamnya terdapat pembuluh darah melalui proses *reverse pinocytosis*. VLDL kemudian difenestrasi ke lapisan endotel dan masuk ke sinusoid hepar untuk selanjutnya beredar di plasma darah (Nelson & Cox, 2013)

VLDL *nascent* yang baru disekresikan sudah mengandung apo-B₁₀₀ yang disintesis hepar, juga memiliki sedikit apo-C dan apo-E meskipun belum utuh. VLDL yang beredar di plasma darah kemudian mendapat tambahan apo-E dan apo-C dari HDL yang kemudian menjadi VLDL bulat (utuh). Selanjutnya TG pada VLDL terhidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase yang melekat pada endotel dinding kailer darah, apo-C_{II} berperan sebagai kofaktor enzim lipoprotein lipase sedangkan apo-C_{III} sebagai inhibitor enzim lipoprotein lipase (Purwanti S, 2012).

TG yang terhidrolisis melalui diasilgliserol berubah menjadi monoasilgliserol dan produk akhirnya FFA dan gliserol, FFA sebagian melekat dengan albumin dan kembali ke sirkulasi sedangkan sebagian lainnya yang lebih banyak terangkut ke jaringan. Kerja enzim lipoprotein lipase yang menghidrolisis TG VLDL membuat kandungan TG ada yang hilang dan apo-C lenyap dimana apo-C kembali ke HDL, namun apo-E tetap dipertahankan di kompleks VLDL, hilangnya TG membuat sifat VLDL relatif kaya kolesterol ester dan kolesterol, VLDL ini disebut VLDL *remnant* yang juga merupakan IDL (Nelson & Cox, 2013).

Reseptor VLDL memfasilitasi kontak VLDL dengan lipoprotein lipase sehingga asam lemak TG-VLDL disalurkan ke kelenjar adiposa. IDL kemudian mengalami metabolisme, sebagian ada yang diserap oleh hepar melalui reseptor LDL, dan sebagian lainnya ada yang berubah menjadi LDL, dimana 1 partikel VLDL *precursor* menghasilkan 1 partikel LDL karena di tiap partikelnya hanya terdapat 1 molekul apo-B₁₀₀. LDL juga selanjutnya ada yang ke jaringan ekstrahepar dan ada yang ke hepar melalui reseptor LDL (Murray *et al*, 2014)

2.5 Daun 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
Spesies : *Peperomia pellucida* (L.) Kunth



Gambar 2.3 Tumbuhan Suruhan (*Peperomia pellucida* (L.) Kunth) (Sariyana, 2013)

2.5.2. Nama lain

Tumbuhan suruhan memiliki berbagai macam nama sesuai daerah tempat tumbuhan ini tumbuh, antara lain ketumpangan di Sumatera, ayer di Melayu, duku ake di Sulawesi Utara, saladaan di Sunda, rangu-rangu, sladanan, suruhan di Jawa, dan gofu, goroho di Ternate (Kinho, 2011). Tumbuhan suruhan juga tumbuh di luar Indonesia dan memiliki beberapa nama asing antara lain *ulasiman bato* di Filipina, dan *cao hu jiao* di Cina. Selanjutnya seiring dengan berkembangnya tanaman obat di Indonesia, tumbuhan ini lebih dikenal dengan nama suruhan yang banyak digunakan di pengobatan tradisional (Hariana, 2013)

2.5.3 Deskripsi tumbuhan

Tumbuhan suruhan ditemukan tumbuh liar di tempat lembab pada daerah yang kurang subur, contohnya di tepi selokan, sela bebatuan, celah dinding retak, dinding yang curam, ladang, dan pekarangan. Tumbuhan suruhan berasal dari Amerika tropis dan dapat ditemukan dari dataran rendah hingga ketinggian 1000 m dpl. Pada daerah yang tidak begitu kering, tumbuhan semusim ini tumbuh tegak dengan tinggi 20-40 cm. Jika agak tinggi terkadang tumbuhan suruhan terkesan menggantung. Bentuk batangnya bulat dengan penampang 3-5 mm (Kinho, 2011).

2.5.4 Kandungan kimia dan efek farmakologis

Menurut Dalimartha, dalam Mappa *et al* (2013), tumbuhan suruhan mengandung saponin, kalsium oksalat, lemak. Hasil uji fitokimia daun tumbuhan suruhan mengandung steroid, triterpenoid dan karbohidrat (Majumder and Arun Kumar, 2011). Tumbuhan suruhan juga kaya kandungan kimia seperti alkanoid, tannin, kalsium oksalat, lemak, dan minyak atsiri. Tumbuhan suruhan merupakan anggota famili piperaceae yang bersifat pedas dan sejuk.

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

Daun *Peperomia pellucida* [L.] Kunth memiliki berbagai macam kandungan kimia. Sesquiterpen merupakan kandungan kimia terbanyak pada minyak esensial daun suruhan, dengan *carotol* (13,41%) sebagai sesquiterpen terbanyak dari analisis kimia daun suruhan (Majumder P *et al*, 2011). Hasil *screening*

fitokimia *Peperomia pellucida* [L.] Kunth menunjukkan adanya alkaloid, saponin, tanin, flavonoid, steroid, triterpenoid, dan karbohidrat (Majumder & Kumar, 2011).

Penelitian lain menyebutkan bahwa saponin tumbuhan suruhan memiliki efek dalam menurunkan kadar kolesterol pada hewan percobaan, dengan cara menghambat reabsorpsi asam empedu (Hedges, 2007). Saponin dan tanin diyakini menurunkan kadar kolesterol total dan LDL dalam darah dengan meningkatkan ekskresi asam empedu dan diyakini memiliki efek antioksidan untuk mencegah terjadinya oksidasi LDL dan reaksi inflamasi sehingga dapat mencegah perubahan dinding aorta (Lemanepa, 2005). Saponin merupakan glikosida triterpen yang memiliki sifat cenderung polar. Golongan tanin merupakan senyawa fenolik yang cenderung larut air dan pelarut polar (Susanti dkk, 2014).

Saponin merupakan metabolit sekunder dari glikosida alami dan memiliki banyak fungsi farmakologi, antara lain immunomodulator, anti tumor, antiinflamasi, antivirus, anti jamur, hipoglikemik, dan juga berbagai macam aktifitas sitotoksik yang sudah diamati (Podolak, Irma *et al*, 2010). Kata saponin berasal dari bahasa Latin 'sapo' yang berarti busa/buih, karena saponin memiliki kemampuan membentuk busa dan melisiskan eritrosit. Saponin terdiri dari aglycone atau sapogenin, yaitu bagian bebas glikosid. Sapogenin dapat berupa tripernoid atau steroid, dan sapogenin sendiri dapat mengikat sakarida. Saponin bersifat amfifilik karena sifat sapogenin yang lipofilik dan sakarida yang hidrofilik (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). Belum ada penelitian yang

menunjukkan efek samping anemia maupun efek samping toksikologi dari penggunaan ekstrak *Peperomia pellucida* [L.] Kunth pada hewan coba. Namun penggunaannya dikontraindikasikan bagi pasien hipersensitifitas terhadap obat dari tumbuhan karena dapat menyebabkan gejala mirip asma (Wolters Kluwer Health, 2009).

Minyak atsiri merupakan campuran >25 senyawa organik atau komponen yang berlainan, minyak atsiri tidak termasuk senyawa murni. Sebagian besar komponen minyak atsiri adalah senyawa gabungan karbon dan hidrogen atau gabungan antara karbon, hidrogen, dan oksigen yang tidak bersifat aromatik yang secara umum disebut terpenoid. Minyak atsiri mudah menguap sehingga mudah dipisahkan dari bahan lain yang terdapat dalam tumbuhan (Lenny, 2006). Minyak atsiri memiliki kandungan alkohol yang menyebabkan senyawa ini cenderung bersifat semipolar (Titis dkk, 2013)

Senyawa alkaloid mempunyai mekanisme penghambatan terhadap bakteri dengan mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga lapisan dinding sel bakteri tidak terbentuk secara utuh dan menyebabkan kematian sel tersebut (Juliantina, 2008). Selain itu, dalam senyawa alkaloid terdapat gugus basa yang mengandung nitrogen yang bereaksi dengan senyawa asam amino penyusun dinding sel bakteri dan DNA bakteri. Reaksi dengan asam amino dinding sel bakteri 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 (Gunawan, 2009). Alkaloid merupakan senyawa yang bersifat polar (Susanti dkk, 2014).