

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Lipid

2.1.1 Definisi lipid

Lipid adalah sekelompok senyawa heterogen, meliputi lemak, minyak, steroid, malam (*wax*), dan senyawa terkait, yang berkaitan lebih karena sifat fisiknya daripada sifat kimianya. Lipid memiliki sifat umum berupa tidak larut dalam air tetapi larut dalam pelarut nonpolar misalnya eter dan kloroform. 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

Lipid dibagi menjadi tiga berdasarkan penyusunnya, yaitu (Murray *et al*, 2014):

1. Lipid sederhana, yaitu ester asam lemak dengan berbagai macam alkohol.
 - a. Lemak, yaitu ester asam lemak dengan gliserol. Minyak adalah lemak dalam keadaan cair.
 - b. *Wax*, yaitu ester alkohol dengan asam lemak dengan alkohol monohidrat berberat molekul tinggi.
2. Lipid kompleks, yaitu ester asam lemak yang mengandung gugus tambahan selain alkohol dan asam lemak.

- a. Fosfolipid

Lipid yang mengandung tambahan gugus residu asam fosfor selain asam lemak dan alkohol. Lipid ini kebanyakan memiliki basa dengan

kandungan nitrogen dan substituen lain, misalnya alkohol pada gliserofosfolipid adalah gliserol dan alkohol pada sfingofosfolipid adalah sfingosin.

b. Glikolipid (Glikosfingolipid)

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, yaitu kelompok yang mencakup asam lemak gliserol, steroid, alkohol lain, lemak aldehid, badan keton, hidrokarbon, vitamin larut lemak, dan hormon.

Karena tidak bermuatan, asilgliserol (gliserida), kolesterol, dan ester kolesterol disebut lipid netral (Murray et al, 2014).

2.2 Kolesterol Total

2.2.1 Definisi kolesterol

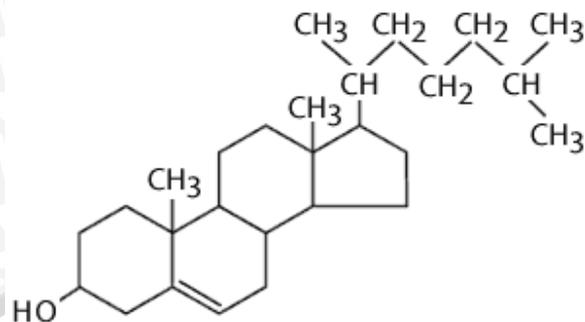
Kolesterol total adalah jumlah keseluruhan kolesterol yang beredar dalam plasma tubuh. Kolesterol merupakan lipid amfipatik dan merupakan komponen struktural esensial pada membran dan lapisan luar lipoprotein plasma. Kolesterol terdapat di jaringan dan plasma sebagai kolesterol bebas atau dalam bentuk simpanan, yang berikatan dengan asam lemak rantai panjang sebagai kolesterol eter. Kolesterol disintesis pada banyak jaringan dari asetil Ko-A dan merupakan prekursor semua steroid lain di tubuh, termasuk kortikosteroid, hormon seks, asam empedu, dan vitamin D (Murray et al, 2014).

Kolesterol adalah pembentuk struktur sel yang berfungsi sebagai komponen yang dibutuhkan dalam kebanyakan sel tubuh. Kolesterol merupakan bahan yang menyerupai lilin, sekitar 80% kolesterol diproduksi oleh hati dan selebihnya berasal dari makanan (Silalahi, 2006).

Kolesterol yang diproduksi terdiri atas dua jenis, yaitu kolesterol *High Density Lipoprotein (HDL)* dan kolesterol *Low Density Lipoprotein (LDL)*. Kolesterol total sebenarnya merupakan susunan dari banyak zat, termasuk trigliserida, kolesterol LDL, dan kolesterol HDL. Trigliserida merupakan lemak, yang cenderung meningkat ketika mengkonsumsi alkohol, peningkatan berat badan, diet kaya akan gula dan lemak, serta gaya hidup yang kurang adanya pergerakan tubuh (Santoso, 2011).

2.2.2 Struktur kolesterol

Kolesterol merupakan suatu senyawa alkohol steroid dengan rumus molekul $C_{27}H_{45}OH$. Kolesterol mudah mengalami proses oksidasi, karena merupakan molekul dengan ikatan tak jenuh pada C5-6 inti sterolnya. Penelitian membuktikan bahwa kolesterol yang ada pada makanan berbahan baku hewani mengalami proses autooksidasi selama proses pengolahan dan penyimpanannya. Produk oksidasi kolesterol biasanya disebut *Cholesterol Oxidation Products (COP)*. COP inilah yang mempunyai aktivitas aterogenik, mutagenik, karsinogenik, angiotoksik, sitotoksik, merusak membrane sel, dan menghambat biosintesis kolesterol, serta menyebabkan aterosklerosis (Zang, 2005). Berikut struktur kimia kolesterol:



Gambar 2.1 Struktur Kimia Kolesterol (Riyanto, 2006)

2.2.3 Fungsi kolesterol

Kolesterol merupakan salah satu kelas dari lipid yang mempunyai karakteristik tidak berbau, berwarna putih, dan bertekstur licin (Lau, 2009).

Kolesterol dalam tubuh mempunyai fungsi yang penting, diantaranya adalah :

1. Sebagai komponen pembentuk membran sel (Devlin, 2006).

Kolesterol merupakan komponen struktural esensial yang membentuk membran sel dan lapisan eksternal lipoprotein plasma (Murray et al, 2014).

2. Sebagai prekursor sintesis asam empedu dalam hati (Devlin, 2006).

Dalam proses pengangkutan balik kolesterol (*reverse cholesterol transport*), kolesterol bebas yang sudah dikeluarkan dari jaringan oleh HDL akan diangkut menuju hati untuk diubah menjadi asam empedu (Murray et al, 2014).

3. Sebagai prekursor berbagai hormon steroid dan vitamin D (Devlin, 2006).

Kortikosteroid, hormon seks (estrogen, testosteron) dan vitamin D membutuhkan kolesterol sebagai prekurnya (Murray et al, 2014).

2.2.4 Macam-macam kolesterol

Kolesterol dalam tubuh dibagi menjadi dua jenis, yaitu *LDL-cholesterol* dan *HDL-cholesterol*. LDL sering disebut sebagai kolesterol jahat karena dapat menempel pada pembuluh darah, sebaliknya HDL merupakan lemak yang dapat melarutkan kandungan LDL dalam tubuh. Jumlah keseluruhan kolesterol yang ada pada tubuh disebut kolesterol total. Kadar kolesterol normal dalam tubuh adalah 160-200 mg (Sutanto, 2010).

2.2.5 Biosintesis kolesterol

Kolesterol merupakan komponen penting untuk pembentukan membran sel dan disintesis di seluruh jaringan, tetapi 90% disintesis dalam sel mukosa usus dan hepatosit. Kolesterol merupakan prekursor dari asam empedu dalam hati, dalam gonad dan kelenjar anak ginjal, kolesterol berperan sebagai prekursor dari hormon steroid. Asam lemak bebas (*free fatty acids*) dibebaskan ke dalam plasma oleh lemak jaringan, diantara waktu makan dan selama berpuasa digunakan sebagai bahan bakar terutama oleh jaringan otot dan jantung (Kosasih, E.N dan A.S Kosasih, 2008).

Biosintesis kolesterol terjadi di hati, usus halus, dan pada hampir semua jaringan yang mengandung inti sel. Proses biosintesis berlangsung didalam retikulum endoplasma dan sitosol (Botham dan Mayes, 2009). Biosintesis kolesterol diawali dengan asetil-KoA dalam proses yang sangat rumit, yaitu melibatkan 32 macam enzim, beberapa diantaranya dapat larut dalam sitosol dan yang lainnya terikat pada membran RE. Penyusun karbon dasar pada kolesterol adalah isoprena (Kutchel. 2006).

Biosintesis kolesterol dapat dibagi menjadi lima tahap, yaitu (Murray et al, 2014):

1. Sintesis mevalonat dari asetil-KoA

Hidroksi Metil Glutaril-KoA (HMG-KoA) dibentuk melalui berbagai reaksi kimia untuk memproduksi badan keton pada mitokondria. Sintesis kolesterol berada di luar mitokondria, sehingga kedua jalur ini berbeda. Dua molekul asetil-KoA, pada awalnya bersatu untuk membentuk asetoasetil-KoA yang dikatalisis oleh tiolase siitosol. Asetoasetil-KoA mengalami kondensasi dengan molekul asetoasetil-KoA yang lain yang dikatalisis oleh HMG-KoA sintase untuk membentuk HMG-KoA yang direduksi menjadi mevalonat oleh *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosfat (NADPH)* dan dikatalisis oleh HMG-KoA reduktase. Tahap ini merupakan tahap regulatorik utama pada jalur sintesis kolesterol.

2. Pembentukan unit isoprenoid dari mevalonat melalui pengeluaran CO₂

Mevalonat mengalami fosforilasi secara sekuensial oleh ATP dengan tiga kinase, dan setelah dekarboksilasi terbentuk unit isoprenoid aktif, yaitu isopentenil difosfat.

3. Kondensasi enam unit isoprenoid untuk membentuk skualen

Isopentenil difosfat mengalami isomerisasi melalui pergeseran ikatan rangkap membentuk dimetilalil difosfat, yang kemudian bergabung dengan molekul lain isopentenil difosfat untuk membentuk zat antara sepuluh-karbon geranil difosfat. Kondensasi lebih lanjut dengan isopentenil difosfat membentuk farnesil difosfat. Dua molekul farnesil difosfat bergabung di ujung difosfat untuk membentuk skualen. Pirofosfat anorganik pada awalnya, dieliminasi, membentuk pra-skualen difosfat kemudian

mengalami reduksi oleh NADPH disertai eliminasi satu molekul pirofosfat anorganik lainnya.

4. Siklisasi skualen menghasilkan steroid induk, yaitu lanosterol

Skualen dapat melipat membentuk suatu struktur yang sangat mirip dengan inti steroid. Skualen diubah menjadi skualen 2,3-epoksida sebelum terjadi penutupan cincin, oleh skualen epoksidase di dalam Retikulum Endoplasma (RE). Gugus metal pada C14 dipindahkan ke C13, dan pada C8 dipindah ke C14 saat terjadi siklisasi, dikatalis oleh oksidoskualen yaitu lanosterol siklase.

5. Pembentukan kolesterol dari lanosterol

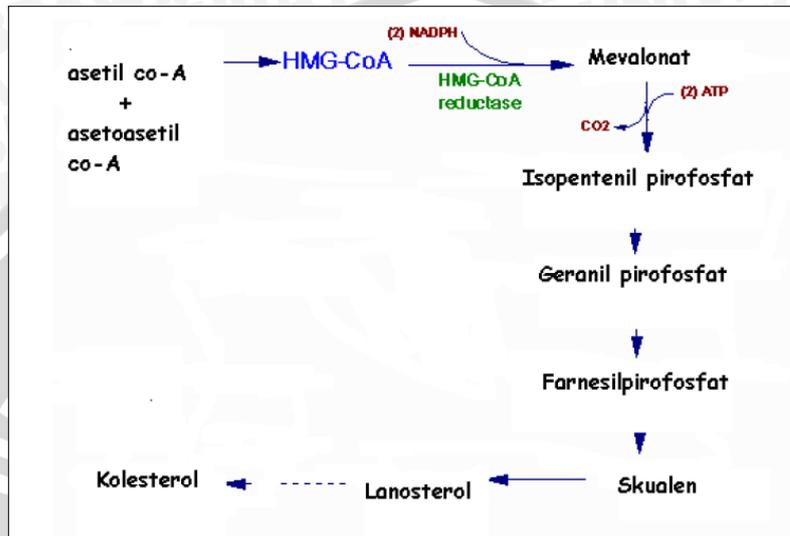
Pembentukan kolesterol dari lanosterol berlangsung di membran RE dan melibatkan pertukaran pada inti steroid dan rantai samping. Gugus metal pada C14 dan C4 dikeluarkan membentuk 14-desmetil lanosterol dan kemudian zimosterol. Ikatan rangkap di C8-C9 kemudian dipindahkan ke C5-C6, dalam dua langkah sehingga membentuk desmosterol. Ikatan rangkap rantai samping akhirnya direduksi, dan menghasilkan kolesterol.

Sintesis kolesterol di hati sebagian diatur oleh kolesterol dalam makanan.

Keseimbangan kolesterol di jaringan, dipertahankan oleh faktor yang menyebabkan penambahan kolesterol, misalnya sintesis, penyerapan melalui reseptor *scavenger* atau LDL, dan faktor yang menyebabkan berkurangnya kolesterol seperti sintesis steroid, pembentukan ester kolesterol, dan ekskresi.

Untuk mencapai keseimbangan ini, aktivitas reseptor LDL dimodulasi oleh kadar kolesterol dalam sel. Pada transport kolesterol terbalik, HDL menyerap kolesterol dari jaringan dan enzim *lecithin-cholesterol acyltransferase* (LCAT) mengesterifikasinya serta mengendapkannya di bagian tengah partikel. Ester

kolesterol pada HDL diserap oleh hati, baik secara langsung maupun setelah berpindah ke VLDL, *Intermediate Density Lipoprotein (IDL)*, atau LDL melalui protein transfer ester kolesterol (Murray et al, 2014).



Gambar 2.2 Biosintesis Kolesterol (Modul e-Learning ENBP, Departemen Ilmu & Teknologi Pangan-Fateta-IPB 2007)

2.2.6 Transportasi kolesterol

Kolesterol bersifat tidak larut dalam air sehingga diperlukan suatu alat transportasi untuk beredar dalam darah yaitu apoprotein yang merupakan salah satu jenis protein. Kolesterol akan membentuk kompleks dengan apoprotein sehingga membentuk suatu ikatan yang disebut lipoprotein. Lipoprotein ini dibagi menjadi 4 jenis (E.N Kosasih dan A.S Kosasih, 2008):

- Kilomikron** : Komponen utamanya adalah trigliserida (85% - 90%) dan kolesterolnya hanya 6%. Fungsinya mentransfer lemak dari usus dan tidak berpengaruh dalam proses aterosklerosis.
- VLDL** : Pre Beta Lipoprotein, terdiri dari protein (8% – 10%) dan kolesterol (19%) dibentuk di hati dan sebagian di usus. Fungsinya mengangkut triasil – gliserol.

c) LDL : Beta Lipoprotein Komponen terdiri dari protein 20% dan kolesterol 45%. Fungsinya mentransfer kolesterol dalam darah ke jaringan perifer dan memegang peranan mentransfer fosfolipid membran sel, dibutuhkan untuk pembentukan hati dari sisa-sisa VLDL, diambil oleh sel sasaran melalui endositosis yang diperantarai reseptor.

d) HDL : Alpha Lipoprotein Disebut juga Alpha-1-Lipoprotein dibentuk oleh sel hati dan usus. Fungsinya mentransportasikan kolesterol dari perifer ke hati dimana zat tersebut dimetabolisasi dan diekskresi.

2.2.7 Ekskresi kolesterol

Sekitar 1 gram kolesterol setiap hari dikeluarkan dari tubuh, sebagian diekskresikan melalui feses (tinja), dan sebagian lain diekskresikan sebagai kolesterol. Koprostanol adalah sterol utama dalam tinja, senyawa ini dibentuk dari kolesterol oleh bakteri di usus bagian bawah (Murray et al, 2014).

Kelebihan kolesterol diekskresikan dari hati dalam empedu sebagai kolesterol atau garam empedu. Garam empedu yang diekskresikan, sebagian besar akan diserap kembali ke dalam sirkulasi dan dikembalikan ke hati sebagai bagian dari sirkulasi enterohepatik (Murray et al, 2014).

2.3 Lipoprotein

2.3.1 Definisi lipoprotein

Lipoprotein adalah suatu makromolekul kompleks yang mengangkut lipid di dalam plasma. Lipid yang disintesis di hati dan usus harus ditransportasikan ke berbagai jaringan untuk menyelesaikan fungsi metabolik, sedangkan sifatnya tidak mudah larut dalam air. Lipoprotein berbentuk partikel sederhana yang dilapisi oleh fosfolipid. Lipoprotein dikategorikan sebagai kilomikron, VLDL, IDL, LDL, dan HDL (Burtis, 2006).

2.3.2 Macam-macam lipoprotein

1. Kilomikron

Kilomikron merupakan lipoprotein dengan komponen 80% trigliserida dan 5% kolesterol ester. Kilomikron membawa makanan ke jaringan lemak dan otot rangka serta membawa kolesterol kembali ke hati. Kilomikron yang dihidrolisis akan mengecil membentuk kilomikron *remnant* yang kemudian masuk ke hati dan diubah menjadi kolesterol bebas (Ganiswara, 2007).

2. *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL)

VLDL merupakan senyawa lipoprotein yang berat jenisnya sangat rendah. Jenis lipoprotein ini memiliki kandungan lipid tinggi. Kira-kira 20% kolesterol terbuat dari lemak endogen 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 menjadi LDL. Dengan bantuan enzim lipoprotein lipase, VLDL diubah menjadi IDL dan selanjutnya menjadi LDL (Kenastino, 2008).

VLDL mengandung banyak plasma trigliserida pada saat puasa, namun lain halnya pada saat tidak puasa. Kilomikron berkontribusi secara signifikan terhadap level plasma trigliserida total pada saat tidak puasa (Burtis, 2006).

3. *Low Density Lipoprotein* (LDL)

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 merupakan kolesterol jahat karena memiliki sifat aterogenik, yaitu mudah melekat pada dinding sebelah dalam pembuluh darah dan mengurangi pembentukan reseptor LDL (Heslet, 2007).

4. *High Density Lipoprotein* (HDL)

HDL merupakan senyawa lipoprotein yang berat jenisnya tinggi. HDL membawa lemak total rendah, protein tinggi, dan dibuat dari lemak endogenus dihati. 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. Apabila kadar HDL dalam darah cukup tinggi, terjadinya proses pengendapan lemak pada dinding pembuluh darah pun dapat dicegah (Kenastino, 2008).

Kolesterol yang diangkut ke hati terutama berupa kolesterol yang akan dimanfaatkan sebagai bahan baku pembuatan empedu dan hormon. 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 (Kenastino, 2008).

2.3.3 **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 lemak sebagai cadangan energi. Lemak yang terdapat dalam makanan akan diuraikan menjadi kolesterol, trigliserida, fosfolipid dan asam lemak bebas pada saat dicerna dalam usus. Keempat unsur lemak ini akan diserap dari usus dan masuk kedalam darah (Guyton, 2014).

Lemak tidak larut dalam air, itu berarti lemak juga tidak larut dalam plasma darah. Lemak harus 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. Setiap jenis lipoprotein memiliki fungsi yang berbeda dan dipecah serta dibuang dengan cara yang sedikit berbeda. Lemak dalam darah diangkut dengan dua cara, yaitu melalui jalur eksogen dan jalur endogen (Adam, 2014).

2.3.3.1 Jalur metabolisme eksogen

Makanan berlemak yang kita makan terdiri atas trigliserida dan kolesterol. Trigliserida & kolesterol dalam usus halus akan diserap ke dalam enterosit mukosa usus halus. Trigliserida akan diserap sebagai asam lemak bebas, sedangkan kolesterol tetap sebagai kolesterol. Asam lemak bebas dalam usus halus akan diubah lagi menjadi trigliserida, sedangkan kolesterol mengalami esterifikasi menjadi kolesterol ester. Keduanya bersama fosfolipid dan apolipoprotein akan membentuk partikel besar lipoprotein, yang disebut kilomikron. Kilomikron ini akan membawanya ke dalam aliran darah. Trigliserida 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 trigliserida hati. Trigliserida akan dipecah jika kita membutuhkan energi dari lemak, menjadi asam lemak dan gliserol, yang kemudian ditransportasikan menuju 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 *remnant* 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, dan 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. Kilomikron yang tersisa (yang lemaknya telah diambil), pada akhirnya 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).

2.3.3.2 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. Partikel IDL kemudian diambil oleh hati dan mengalami pemecahan lebih lanjut menjadi produk akhir yaitu LDL. LDL ini bertugas mengedarkan kolesterol ke dalam tubuh. Sebagian kolesterol yang dibawa LDL akan dikembalikan ke hati dan sebagian lainnya ditangkap oleh reseptor LDL pada makrofag. LDL selanjutnya diubah menjadi sel busa di makrofag. Sel busa inilah yang berperan langsung dalam penyebab aterosklerosis (Adam, 2014).

2.3.3.3 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 berbetuk bulat. 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 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 trigliserida dari VLDL dan IDL dengan bantuan *Cholesterol Ester Transfer Protein* (CETP). 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).

Penelitian tersebut menunjukkan bahwa dislipidemia lebih banyak terjadi pada usia produktif, meskipun bisa dimulai terjadi pada usia muda (Indranila, 2009).

2.4.2 Klasifikasi dislipidemia

Dislipidemia dapat dibagi menjadi dua berdasarkan etiologinya, yaitu primer dan sekunder. Dislipidemia primer yaitu dislipidemia yang tidak jelas penyebabnya, sedangkan dislipidemia sekunder adalah dislipidemia yang berkaitan dengan penderita penyakit tertentu seperti sindroma nefrotik, diabetes mellitus, dan hipotiroidisme. Dislipidemia juga dapat dibagi berdasarkan profil lipid yang menonjol, seperti hiperkolesterolemia, hipertrigliseridaemia, *isolated low HDL-cholesterol*, dan dislipidemia campuran (Adam, 2014)

Klasifikasi fenotipik hiperlipidemia 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 hipertrigliseridaemia
6. Hiperlipidemia tipe V : Peningkatan kadar kilomikron dan VLDL

Kadar lipid normal sebenarnya sulit dipatok pada satu angka, oleh karena normal untuk seseorang belum tentu normal untuk orang lain yang disertai faktor resiko *coroner multiple*. *National Cholesterol Education Program Adult Panel III*

(NCEP-ATP III) telah membuat suatu batasan yang dapat dipakai secara umum tanpa melihat faktor resiko koroner seseorang (Adam, 2014)

Klasifikasi ATP III terhadap Kadar LDL, HDL, Total Kolesterol, dan Trigliserida

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
Trigliserida	
<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*)

2.4.3 Mekanisme dislipidemia (Hiperlipidemia)

LDL adalah lipoprotein yang bertindak sebagai patogenesis hiperlipidemia, LDL disebut juga β -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 sisa sel dan materi yang berperan dalam proses pembekuan darah. Plak yang menebal tersebut menyebabkan mengerasnya pembuluh darah yang dikenal dengan nama aterosklerosis (Gandha, 2009).

2.4.4 Manifestasi Klinis Dislipidemia

Tidak ada gejala yang berhubungan dengan dislipidemia. Keadaan dislipidemia diketahui setelah pemeriksaan rutin (*general check up*). Abnormalitas lipid didiagnosa pertama kali setelah seseorang menderita infark miokardium atau stroke. Hiperlipidemia merupakan faktor resiko utama aterosklerosis. Aterosklerosis 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 fibrinolisis. 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 (PJK)

Etiologi aterosklerosis adalah multifaktorial, tetapi hubungan sebab akibat hiperlipidemia 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 ateroklerotik. Sedangkan *large buoyant* LDL bersifat tidak toksik terhadap dinding pembuluh darah dan kurang memicu perkembangan aterosklerosis. Peningkatan trigliserida juga dapat meningkatkan resiko PJK. Namun kilomikron dan VLDL tidak bersifat aterogenik secara langsung karena lipoprotein ini terlalu besar untuk penetrasi ke dalam arteri. Produk katabolik dari kilomikron dan VLDL lah bersifat aterogenik (Cipla, 2005).

3. *Peripheral Artery Disease* (PAD)

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

4. Stroke

WHO menyatakan, stroke adalah suatu sindroma klinis dengan gejala berupa gangguan fungsi otak secara local atau global, yang dapat menimbulkan kematian atau kelainan yang menetap lebih dari 24 jam, tanpa penyebab lainnya kecuali gangguan vaskuler (Wiley, 2007)

Sekitar 80% sampai 85% stroke adalah stroke iskemik, yang terjadi akibat obstruksi atau bekuan di satu atau lebih arteri besar pada sirkulasi serebrum (Wiley, 2007).

2.4.5 Penegakan diagnosis dislipidemia

1. Anamnesa

Dislipidemia sering tidak menimbulkan gejala dan untuk anamnesa biasanya dilihat dari riwayat faktor risiko yang berhubungan. Gejala pada dislipidemia kebanyakan 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 melitus, obesitas, merokok dan alkohol. Riwayat keluarga perlu ditanyakan apakah terdapat orang tua yang memiliki kadar kolesterol yang tinggi, penyakit jantung, hipertensi, dan diabetes mellitus. Riwayat sosial ekonomi perlu ditanyakan aktivitas fisik orang tersebut dan juga diet orang tersebut (Adam, 2014).

2. Pemeriksaan Fisik

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

3. Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan laboratorium memiliki peranan penting dalam menegakkan diagnosis dan bisa menjadi *gold standart*. Pemeriksaan tersebut meliputi (Adam, 2014):

1. Pemeriksaan lipid serum

Pemeriksaan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, dan trigliserida plasma. NCEP-ATP III telah membuat batasan tentang kadar lipid serum normal tanpa melihat faktor risiko koroner seseorang.

b. 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 0,3-3,4 mIU/L.

c. Elektrokardiogram (EKG)

Elektrokardiogram digunakan untuk mengetahui apakah terjadi komplikasi pada sistem kardiovaskular atau tidak.

d. Gula Darah Puasa (GDP)

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 Gula Darah Puasa adalah 72-126 mg/dl menurut WHO.

2.4.6 Penatalaksanaan dislipidemia

Pengobatan dislipidemia bertujuan menurunkan kolesterol, LDL, dan atau trigliserida, serta meningkatkan kadar HDL. Terdapat bukti bahwa kedua efek tersebut dapat memperlambat atau 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 Amerika Serikat menyatakan bahwa LDL harus kurang dari 160 mg/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 dimulai dengan diet rendah lemak, tinggi karbohidrat. Jika diet ini gagal untuk menormalkan hiperlipidemia secara adekuat setelah 3 bulan, maka dipertimbangkan terapi dengan obat penurun lipid. Sebagian besar pasien dengan kolesterol tinggi diobati dengan statin karena statin secara konsisten menunjukkan dapat menurunkan PJK dan kematian yang disebabkan (Cipla, 2005).

2.5 Daun Suruhan (*Peperomia pellucida* [L.] Kunth)

2.5.1 Taksonomi daun suruhan (*Peperomia pellucida* [L.] Kunth)

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



Gambar 2.4 Daun Suruhan (*Peperomia pellucida* [L.] Kunth) (Majumder, K.V. Arun Kumar, 2011)

2.5.2. Nama lain

Suruhan memiliki nama yang berbeda berdasarkan tempatnya tumbuh, seperti di Sumatera disebut sebagai ketumpangan, Melayu disebut sebagai ayer, Sunda dinamakan saladanan, Jawa disebut sebagai rangu-rangu, sladanan, suruhan dan di Ternate disebut gofu, dan goroho (Dalimartha, 2009). Suruhan juga dikenal di Negara lain selain Indonesia, yaitu *ulasiman bato* di Filipina, dan *cao hu jiao* di Cina. 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 yang agak lembab atau pada daerah yang kurang subur, seperti pinggiran selokan, sela bebatuan, celah dinding yang retak, dinding yang curam, ladang, dan pekarangan. Tanaman yang berasal dari Amerika tropis ini bisa ditemukan dari dataran rendah sampai pada ketinggian 1000 mdpl. Tanaman semusim ini tumbuh tegak dengan tinggi 20-40

cm. Bentuk batang tumbuhan ini bulat, dengan luas penampang 3-5 mm (Dalimartha, 2009).

2.5.4 Kandungan kimia dan efek farmakologis

Peperomia pellucida [L.] Kunth mengandung alkaloid, kalsium oksalat, tannin, saponin, polifenol, lemak, dan minyak atsiri. Penelitian yang dilakukan oleh Majumder dan Arun Kumar pada tahun 2011 membuktikan hasil uji fitokimia daun tumbuhan ini juga mengandung steroid, triterpenoid dan karbohidrat. Anggota famili *piperaceae* ini bersifat pedas dan sejuk (Dalimartha, 2009).

Kandungan kimia senyawa diklasifikasikan menjadi dua berdasarkan kelarutannya, yaitu senyawa polar dan nonpolar. Senyawa polar adalah senyawa yang larut dalam pelarut polar, sedangkan senyawa nonpolar adalah senyawa yang larut dalam pelarut nonpolar. Kandungan kimia *Peperomia pellucida* [L.] Kunth yang akan dibuat dekok seharusnya bersifat polar agar dapat larut dalam air. Penelitian menunjukkan saponin, tannin, flavonoid, alkaloid, kalsium oksalat, dan karbohidrat yang merupakan kandungan *Peperomia pellucida* [L.] Kunth adalah senyawa yang bersifat polar. Triterpenoid yang juga merupakan salah satu kandungan *Peperomia pellucida* [L.] Kunth bersifat semi-polar, yaitu bisa larut dalam pelarut polar maupun nonpolar. Kandungan lain yaitu lemak, merupakan senyawa yang bersifat nonpolar (Susanti, 2013).

Kandungan senyawa alkaloid yang ada dalam *Peperomia pellucida* [L.] Kunth yaitu secolignans, tetrahidrofuran lignin, *methoxylated dihydronaphthalenone*, peperomins A, B, C, E, sesamin, dan isoswertisin. Tumbuhan ini juga mengandung beberapa minyak atsiri, terutama dillapiole, β -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 (Lamanepa, 2005).

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).

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 lain yang terdapat dalam tumbuhan (Lenny, 2006).

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, 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 *deoxyribose-nucleic acid* (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.

