

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Lipid

Lipid adalah sekelompok senyawa non heterogen yang meliputi asam lemak dan turunannya, lemak netral (trigliserida), fosfolipid serta sterol (Ganong ,2008). Lipid memiliki arti lain sebagai kelompok besar biomolekul dengan gugus fungsional karboksil (-COOH) atau gugus ester (-COOR), yang tidak dapat larut dalam air, tapi larut dalam larutan non polar, seperti eter, aseton, bensin, karbon tetraklorida, dan lain sebagainya (Baraas, 2006). Lipid akan larut dalam pelarut organik seperti aseton, alkohol, kloroform, eter, dan benzena (Bintang, 2010). Lipid dikelompokkan berdasarkan struktur dan karakteristik non polarinya menjadi lemak (*fat*), lilin, fosfolipid, sfingolipid, glikolipid, eikosanoat, steroid, lipoprotein, dan vitamin yang larut di dalam lemak. Beberapa jenis lipid memiliki gugus polar dan non polar, sehingga lipid bersifat amfipatik akan membentuk misel di dalam air (Ritter, 1996) .

Sifat yang dimiliki lipid diantaranya adalah sebagai berikut:

- Hidrolisis dari lipid akan menghasilkan asam lemak yang berperan pada metabolisme tumbuhan dan hewan.
- Lipid tidak larut dalam air, tetapi dapat larut dalam pelarut organik (benzena, eter, aseton, kloroform, dan karbontetraklorida)
- Lipid mengandung unsur-unsur karbon, hidrogen, oksigen. Beberapa jenis lipid juga memiliki kandungan nitrogen dan fosfor
- Lipid tidak mempunyai satuan yang berulang, tidak seperti karbohidrat dan protein (Marks et al, 2000).

Fungsi lipid adalah sebagai sumber energi , pelindung organ tubuh , pembentukan sel, sumber asam lemak essensial , alat pengangkut vitamin larut lemak , menghemat protein , memberi rasa kenyang dan kelezatan , sebagai pelumas, dan menjaga suhu tubuh (Guyton dan Hall, 2007).

2.1.1 Klasifikasi Lipid

Lipid dapat dibedakan dalam tiga kelompok besar, yaitu:

- Lipid sederhana (*simple lipids*), Lipid sederhana merupakan ester gugus asam lemak (sering disebut juga sebagai gugus *asil*) dengan molekul alkohol gliserol. Lipid sederhana dapat berbentuk monogliserida, digliserida atau trigliserida (triasilgliserol). Trigliserida merupakan lipid yang tersimpan dalam sitoplasma sel-sel adiposa.
- Lipid kompleks (*complex lipids*) lipid kompleks, merupakan ester gugus asam lemak dengan molekul alkohol, lipid kompleks juga berikatan dengan molekul yang lain, seperti asam fosfat dan senyawa nitrogen tertentu. Asam lemak tidak hanya mengalami proses esterisasi menjadi molekul lipid yang lebih kompleks, tapi juga dapat mengalami proses transformasi metabolik menjadi senyawa-senyawa baru yang disebut sebagai turunan lipid.
- Turunan lipid (*derived lipids*). Turunan lipid dapat dikelompokkan menjadi beberapa kelompok besar, seperti eikosanoid, isoprenoid, badan keton (*keton bodies*), dan sebagainya. (Baaras,2006; Mayes, 1999 ; Santoso,2009)

2.2 Kolesterol

Kolesterol merupakan lipid amfipatik yang penting dalam pengaturan permeabilitas dan fluiditas membran, dan juga sebagai lapisan luar lipoprotein plasma (Murray,2012). Kolesterol merupakan sebuah struktur organik yang mempunyai berat molekul 386 Da dan memiliki 27 atom karbon, dimana 17 diantaranya tergolong kepada empat cincin yang tergabung, dua termasuk kepada kelompok metil bersegi yang lengket pada pertemuan cincin AB dan CD, dan delapan adalah pada rantai sisi perifer. Kolesterol tersusun oleh karbon hidrogen dan karbon, dengan kelompok hidroksil soliter berlekatan pada C3. Kolesterol juga hampir jenuh secara sempurna, memiliki hanya satu ikatan ganda C5 dan C6 (Dominiczak dan Wallace, 2009).

2.2.1 Biosintesis Kolesterol

Proses biosintesis kolesterol dapat dijelaskan dalam beberapa tahap berikut (Murray , et al ,2012):

- Biosintesis mevalonat

Dua molekul asetil-KoA bersatu untuk membentuk asetoasetil-KoA yang dikatalisis oleh tiolase sitosol. Asetoasetil-KoA mengalami kondensasi dengan molekul asetil-KoA lain yang dikatalisis oleh HMG-KoA sintase untuk membentuk HMG-KoA yang direduksi menjadi mevalonat oleh NADPH dan dikatalisis oleh HMG-KoA reduktase (Murray , et al ,2012).

- Pembentukan unit isoprenoid

Mevalonat mengalami fosforilasi secara sekuensial oleh ATP dengan tiga kinase, dan setelah dekarboksilasi terbentuk unit isoprenoid aktif, isopentenil difosfat(Murray , et al ,2012).

- Enam unit isoprenoid membentuk skualen

Isopentenil difosfat mengalami isomerisasi melalui pergeseran ikatan rangkap untuk 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 (Murray , et al ,2012).

- Pembentukan lanosterol

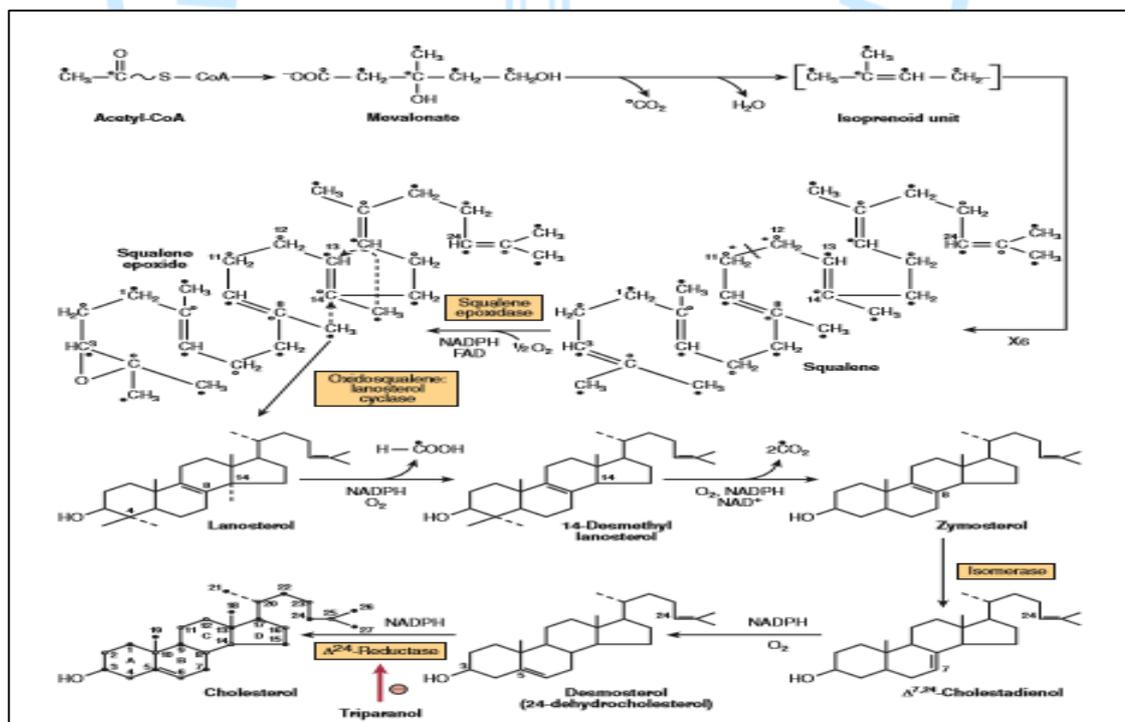
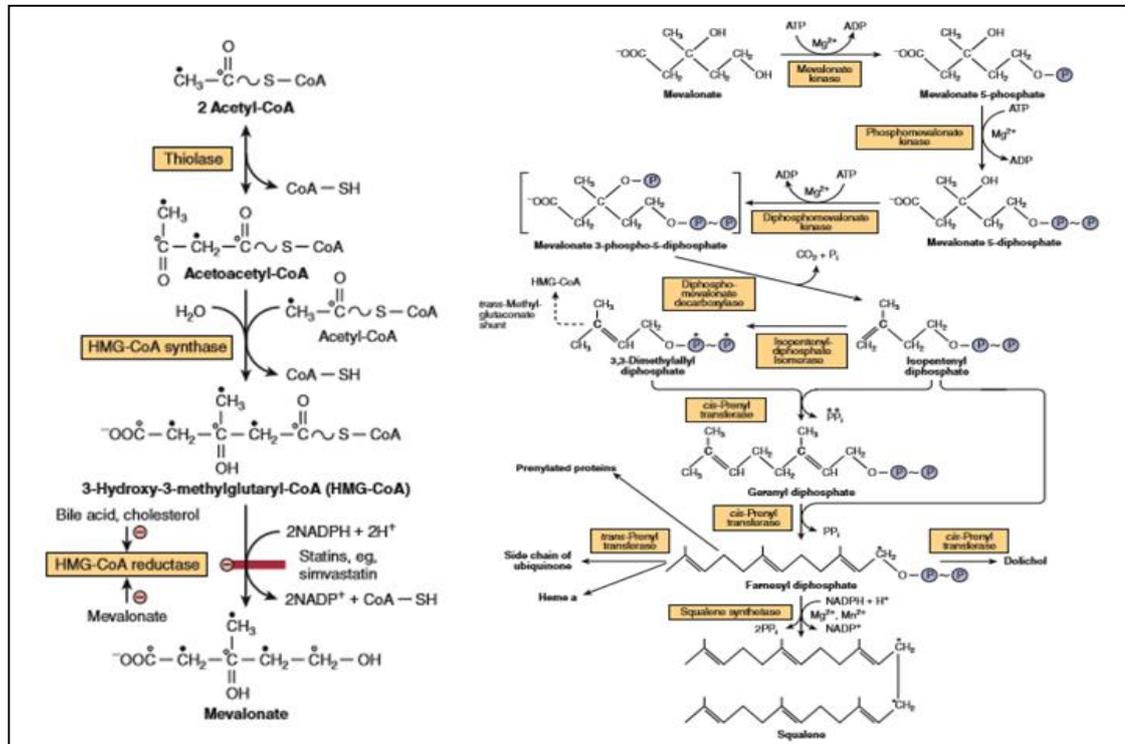
Skualen dapat melipat membentuk suatu struktur yang sangat mirip dengan inti steroid. Sebelum terjadi penutupan cincin, skualen diubah menjadi skualen 2,3-epoksida oleh oksidase berfungsi-campuran di retikulum endoplasma, yaitu skualen eposidase. Gugus metil di C₁₄ dipindahkan ke C₁₃ dan yang ada di C₈ ke C₁₄ sewaktu terjadi siklasi, dikatalisis oleh oksidoskualen: lanosterol siklase (Murray , et al ,2012).

- Pembentukan kolesterol

Pembentukan kolesterol dari lanosterol berlangsung di membran retikulum endoplasma dan melibatkan pertukaran di inti steroid dan rantai samping. Gugus metil di C₁₄ dan C₄ dikeluarkan untuk membentuk 14-desmetil lanosterol dan kemudian zimosterol. Ikatan rangkap di C₈-C₉ kemudian dipindahkan ke C₅-C₆ dalam dua langkah, yang membentuk desmosterol. Akhirnya, ikatan rangkap rantai samping direduksi, dan menghasilkan kolesterol (Murray , et al ,2012)



Biosintesis kolesterol dapat dilihat pada gambar 2.1



Gambar 2.1 Biosintesis Kolesterol (Murray et al ,2012)

2.2.2 Fungsi Kolesterol

Sejauh ini manfaat kolesterol nonmembran yang paling banyak dalam tubuh adalah untuk membentuk asam kolat di dalam hati. Sebanyak 80 % kolesterol dikonversi menjadi asam kolat. Kolesterol berkonjugasi dengan zat lain membentuk garam empedu, yang membantu pencernaan dan absorpsi lemak.

Sebagian kecil dari kolesterol dipakai oleh kelenjar adrenal untuk membentuk hormon adrenokortikal; ovarium, untuk membentuk progesteron dan estrogen; dan oleh testis untuk membentuk testosteron. Kelenjar-kelenjar ini juga dapat membentuk sterol sendiri dan kemudian membentuk hormon dari sterol tersebut.

Sejumlah besar kolesterol diendapkan dalam lapisan korneum kulit. Hal ini bersama dengan lemak lainnya, membuat kulit lebih resisten terhadap absorpsi zat yang larut dalam air dan juga kerja dari berbagai zat kimia, karena kolesterol dan lemak lain sangat tidak berdaya terhadap zat-zat seperti asam lemak dan berbagai pelarut, yang bila tidak dapat lebih mudah menembus tubuh. Juga, zat lemak ini membantu mencegah evaporasi air dari kulit; tanpa proteksi ini jumlah evaporasi (seperti terjadi pada pasien yang kehilangan kulitnya karena luka bakar) dapat mencapai 5 sampai 10 liter setiap hari sedangkan kehilangan yang biasa hanya 300 sampai 400 mililiter (Guyton dan Hall, 2006).

2.3 Lipoprotein

Lipid di dalam plasma darah ialah kolesterol, trigliserida (TG), fosfolipid dan asam lemak yang tidak larut dalam cairan plasma. Lipid – lipid ini memerlukan modifikasi dengan bantuan protein untuk dapat diangkut dalam sirkulasi darah karena sifatnya yang tidak larut dalam air. Lipoprotein merupakan molekul yang mengandung kolesterol dalam bentuk bebas maupun ester, trigliserida, fosfolipid, yang berikatan dengan protein yang disebut apoprotein. (Mayes et al, 2003) Dalam molekul lipoprotein inilah lipid dapat larut dalam sirkulasi darah, sehingga bisa diangkut dari tempat sintesis menuju tempat penggunaannya serta dapat didistribusikan ke jaringan tubuh. (Almatsier, 2001) Lipoprotein memiliki dua

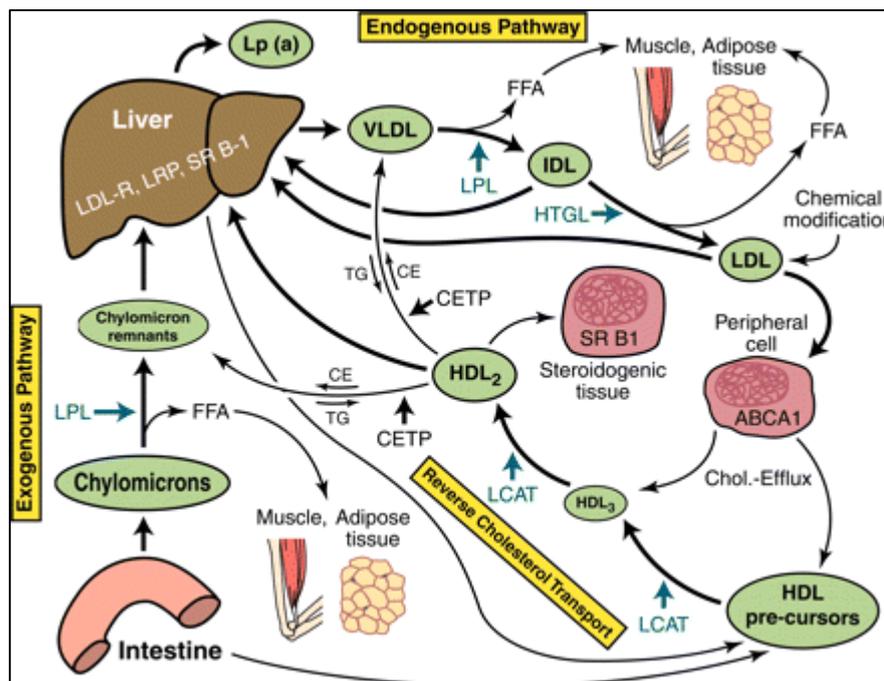
bagian yaitu inti yang terdiri dari trigliserida dan ester kolesterol yang tidak larut air dan bagian luarnya terdiri dari kolesterol bebas, fosfolipid, dan apo-protein yang lebih larut air. HDL, LDL, dan Lp (a) dominan intinya mengandung ester kolesterol, pada VLDL dan kilomikron, TG merupakan komponen yang dominan (Kane dan Malloy, 2000). Lipoprotein dibagi menjadi beberapa jenis, berdasarkan berat jenisnya, yaitu, kilomikron, *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL), *Low Density Lipoprotein* (LDL), *High Density Lipoprotein* (HDL). Lipoprotein ini dapat berinteraksi dengan enzim tubuh seperti Lipoprotein Lipase (LPL), Lechitin Cholesterol Acyl Transferase (LCAT), dan Hepatic Triglyceride Lipase (HTGL) sehingga lipoprotein ini dapat berubah jenisnya (Kusmiyati, 2000).

Lipoprotein merupakan senyawa kompleks antara lemak dan protein. Dalam serum darah terdiri atas empat jenis lipoprotein, yaitu kilomikron, VLDL, LDL, dan HDL (Marks et al, 2000).

- Kilomikron mengandung 96 % trigliserida; 1,7 % protein; 1,75 % kolesterol; dan 0,6 % fosfolipida. Kilomikron berfungsi sebagai pengangkut lemak dari usus ke tempat-tempat yang membutuhkan.
- VLDL mengandung 60 trigliserida; 15 % kolesterol; 10 % protein; dan 15 % fosfolipida. VLDL berfungsi sebagai pengangkut trigliserida endogen dari tempat-tempat pembentukannya ke tempat yang membutuhkan.
- LDL mengandung 10 % trigliserida; 45 % kolesterol; 25 % protein; dan 20 % fosfolipida. LDL berfungsi mengangkut kolesterol dari sel yang satu ke sel lainnya dimana kolesterol tersebut diperlukan untuk pembentukan hormon steroid dan steroid.
- HDL mengandung 3 % trigliserida; 18 % kolesterol; 50 % protein, dan 30 % fosfolipida. HDL berfungsi mengangkut kolesterol ke hati untuk didegradasi menjadi asam empedu dan dibuang dalam kantong empedu. (Marks et al, 2000)

2.3.1 Metabolisme Lipoprotein

Metabolisme lipoprotein dapat dibagi atas tiga jalur yaitu jalur metabolisme eksogen, jalur metabolisme endogen, dan jalur *reverse cholesterol transport*, kedua jalur utama berhubungan dengan metabolisme kolesterol-LDL dan trigliserid, sedang jalur *reverse cholesterol transport* khusus mengenai metabolisme kolesterol-HDL. (Adam,2007).



Gambar 2.2. Jalur Metabolisme Lipoprotein
(Journal of The American Society of Nephrology, 2007)

Metabolisme lipoprotein terdiri dari tiga jalur yaitu :

- Jalur metabolisme eksogen

Makanan berlemak yang dimakan terdiri atas trigliserid dan kolesterol. Selain kolesterol yang berasal dari makanan terdapat juga kolesterol yang berasal dari hati yang diekskresi bersama empedu ke usus halus. Lemak inilah yang disebut lemak eksogen. Trigliserid dan kolesterol dalam usus halus akan diserap ke dalam enterosit mukosa usus halus dimana trigliserid akan diserap sebagai asam lemak bebas sementara kolesterol sebagai kolesterol. Di dalam

usus halus asam lemak bebas akan diubah lagi menjadi trigliserid, sedang kolesterol akan mengalami esterifikasi menjadi kolesterol ester dan keduanya bersama dengan fosfolipid dan apolipoprotein akan membentuk lipoprotein yang dikenal dengan kilomikron.

Kilomikron ini akan masuk ke saluran limfe dan akhirnya melalui duktus torasikus akan masuk ke dalam aliran darah. Trigliserid dalam kilomikron akan mengalami hidrolisis oleh enzim *lipoprotein lipase* yang berasal dari endotel menjadi asam lemak bebas. Asam lemak bebas dapat disimpan sebagai trigliserid kembali di jaringan lemak, tetapi bila terdapat dalam jumlah yang banyak sebagian akan diambil oleh hati menjadi bahan untuk pembentukan trigliserid hati. Kilomikron yang sudah kehilangan sebagian besar trigliserid akan menjadi kilomikron remnant yang mengandung kolesterol ester dan akan dibawa ke hati. (Adam,2007).

- Jalur metabolisme endogen

Trigliserid dan kolesterol yang disintesis di hati dan disekresi ke dalam sirkulasi sebagai lipoprotein VLDL. Apolipoprotein yang terkandung dalam VLDL adalah apolipoprotein B100. Dalam sirkulasi, trigliserid di VLDL akan mengalami hidrolisis oleh enzim *lipoprotein lipase* dan VLDL berubah menjadi IDL yang juga akan mengalami hidrolisis dan berubah menjadi LDL. Sebagian dari VLDL, IDL, dan LDL akan mengangkut kolesterol ester kembali ke hati. LDL adalah lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol. Sebagian dari kolesterol di LDL akan dibawa ke hati dan jaringan steroidogenik lainnya seperti kelenjar adrenal, testis, dan ovarium yang mempunyai reseptor untuk kolesterol-LDL. Sebagian lagi dari kolesterol-LDL akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh reseptor *Scavenger-A* (SR-A) di makrofag dan akan menjadi sel busa (*foam cell*). Makin banyak kadar kolesterol-LDL dalam plasma makin banyak yang akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh sel makrofag. Jumlah kolesterol yang akan teroksidasi tergantung dari kadar kolesterol yang terkandung di LDL.

Beberapa keadaan mempengaruhi tingkat oksidasi seperti meningkatnya jumlah *small dense* LDL seperti pada sindroma metabolik dan diabetes melitus

serta Kadar kolesterol-HDL, makin tinggi kadar kolesterol-HDL akan bersifat protektif terhadap oksidasi LDL. (Adam, 2007).

- Jalur *reverse cholesterol transport*

HDL dilepaskan sebagai partikel kecil miskin kolesterol yang mengandung apolipoprotein (apo) A, C dan 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 dari makrofag harus dibawa ke permukaan membran sel makrofag oleh suatu transporter yang disebut *adenosine triphosphate-binding cassette transporter-1* atau disingkat ABC-1.

Setelah mengambil kolesterol bebas dari sel makrofag, kolesterol bebas akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim *lecithincholesterol 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 1* dikenal dengan SR-B1. Jalur kedua adalah kolesterol ester dalam HDL akan dipertukarkan dengan trigliserid 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 hati dan jalur tidak langsung melalui VLDL dan IDL untuk membawa kolesterol kembali ke hati (Adam,2007).

- Jalur *reverse cholesterol transport*

HDL dilepaskan sebagai partikel kecil miskin kolesterol yang mengandung apolipoprotein (apo) A, C dan 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 dari

makrofag harus dibawa ke permukaan membran sel makrofag oleh suatu transporter yang disebut *adenosine triphosphate-binding cassette transporter-1* atau disingkat ABC-1.

Setelah mengambil kolesterol bebas dari sel makrofag, kolesterol bebas akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim *lecithincholesterol 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 1* dikenal dengan SR-B1. Jalur kedua adalah kolesterol ester dalam HDL akan dipertukarkan dengan trigliserid 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 hati dan jalur tidak langsung melalui VLDL dan IDL untuk membawa kolesterol kembali ke hati (Adam,2007).

2.4 Dislipidemia

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan atau penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida serta penurunan kadar HDL (Gordon, 2003). Prevalensi dislipidemia dewasa ini meningkat dengan cepat disebabkan dengan adanya gaya hidup tidak sehat dengan kurangnya olah raga serta tingginya konsumsi makanan tidak sehat. Dislipidemia menurut WHO diperkirakan menyebabkan 2,6 juta kematian (4,5% dari total). Prevalensi dislipidemia tertinggi menurut WHO Wilayah Eropa (54% untuk kedua jenis kelamin), diikuti oleh WHO Wilayah Amerika (48% untuk kedua jenis kelamin). Sedangkan presentase terendah adalah Afrika yaitu 22,6 % dan *South East Asia* yaitu 29,0 (WHO, 2015). Menurut data Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 2004 prevalensi penyakit dislipidemia di Indonesia mencapai 14% (Ginting, 2011).

2.4.1 Klasifikasi Dislipidemia

Diagnosis dislipidemia ditentukan berdasarkan beberapa batasan kadar kolesterol beberapa batasan dapat dilihat pada tabel 2.1 dan 2.2.

Tabel 2.1 Klasifikasi Profil Lipid Menurut NCEP ATP III 2001(Adam , 2007)

Profil Lipid (mg/dl)	Interpretasi
Kolesterol total	
<200	Optimal
200-239	Diinginkan
≥240	Tinggi
Kolesterol LDL	
<100	Optimal
100-129	Mendekati normal
130-159	Diinginkan
160-189	Tinggi
≥190	Sangat tinggi
Kolesterol HDL	
<40	Rendah
≥60	Tinggi
Trigliserid	
<150	Optimal
150-199	Diinginkan
200-499	Tinggi
≥500	Sangat tinggi

Selain NCEP(*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) 2001 , WHO juga membagi Dislipidemia dengan melakukan modifikasi pada klasifikasi Frederickson. Klasifikasi menurut who dapat dilihat di tabel 2.2

Tabel 2.2 Klasifikasi Dislipidemia Menurut WHO (Hendromartono et al, 2007)

Fredrickson	Klasifikasi Generik	Klasifikasi Terapetik	Peningkatan Lipoprotein
I	Dislipidemia	Hipertrigliseridemia Eksogen	Kilomikron
II a	Hiperkolesterolemia	Hiperkolesterolemia	<i>LDL</i>
II b	Dislipidemia kombinasi	Hipertrigliseridemia Endogen + Dislipidemia kombinasi	<i>LDL+VLDL</i>
III	Dislipidemia Remnant	Hipertrigliseridemia	Partikel endogen
IV	Dislipidemia endogen	Hipertrigliseridemia Endogen	<i>VLDL</i>
V	Dislipidemia campuran	Hipertrigliseridemia Endogen	<i>VLDL+Kilomikron</i>

Ada pula yang membagi dislipidemia dibagi berdasarkan faktor primer dan sekunder. Dislipidemia Primer, merupakan dislipidemia yang disebabkan oleh kelainan penyakit genetik atau bawaan yang dapat menyebabkan kelainan kadar lipid dalam darah. Dislipidemia Sekunder, merupakan dislipidemia yang disebabkan oleh suatu keadaan seperti misalnya hiperkolesterolemia yang diakibatkan oleh hipotiroidisme, sindrom nefrotik, kehamilan, anoreksia nervosa, dan penyakit hati obstruktif. Atau selain itu seperti hipertrigliserida disebabkan oleh Diabetes Mellitus, konsumsi alkohol, gagal ginjal kronik, infark miokard, dan kehamilan dan akromegali (Adam, 2007).

2.4.2 Faktor Risiko Dislipidemia

- Obesitas

Pada obesitas terdapat peningkatan massa jaringan adiposa dan penurunan sensitivitas insulin, hal tersebut merupakan faktor penting terjadinya dislipidemia. Peningkatan insulin menyebabkan sintesis asam lemak di hepar dan asam lemak bebas yang berasal dari jaringan adiposa banyak ditransport ke hepar untuk diesterifikasi menjadi trigliserida yang dikemas dalam VLDL sebelum akhirnya disekresikan ke sirkulasi sistemik. Kadar HDL pada obesitas juga biasanya rendah.

- Diabetes Melitus (DM)

Penderita diabetes melitus tipe I umumnya tidak disertai hiperlipidemia jika kontrol glukosa darah baik, sebaliknya tipe II biasanya selalu disertai dengan hiperlipidemia bahkan bila kontrol glukosa darah baik karena kadar insulin yang sangat tinggi dan resistensi insulin memiliki efek terhadap metabolisme lemak. Efek terhadap metabolisme lemak seperti penurunan kadar lipoprotein lipase (LPL) menyebabkan penurunan katabolisme VLDL dan kilomikron, peningkatan pelepasan asam lemak bebas dari jaringan adiposa, peningkatan sintesis asam lemak dan produksi VLDL di hati.

- Penyakit Tiroid

Hipotiroidisme terkait dengan peningkatan kadar LDL akibat berkurangnya fungsi reseptor LDL di hati dan klirens LDL yang tertunda.

- Alkohol

Konsumsi alkohol secara rutin dapat berpengaruh pada kadar lipid plasma seperti peningkatan sintesis trigliserida hati, sekresi VLDL, dan sedikit meningkatkan kadar HDL

- Gangguan hati

Hati merupakan tempat pembentukan dan katabolisme dari lipoprotein, apabila terdapat penyakit hati dapat menyebabkan peningkatan kadar lipid dalam berbagai jalur. Hepatitis akibat infeksi, obat atau alkohol sering dikaitkan dengan peningkatan sintesis VLDL dan hipertrigliseridemia. Pada hepatitis yang berat

dan gagal hati terjadi penurunan kolesterol dan trigliserida karena penurunan kapasitas biosintesis lipoprotein.

- Gangguan Ginjal

Hiperlipidemia pada sindrom nefrotik terjadi karena peningkatan metabolisme *LDL* dan penurunan klirens *VLDL*.

- Obat-obatan

Beberapa jenis obat mempunyai pengaruh terhadap metabolisme lipid, contoh golongan obat beta blocker dapat menurunkan kadar *HDL* dan meningkatkan kadar *VLDL*. (Rader & Hobbs, 2010)

2.4.3 Hubungan Dislipidemia Dengan Penyakit Kardiovaskuler

Dislipidemia merupakan salah satu faktor risiko dari penyakit kardiovaskular yang disebabkan oleh terbentuknya arterosklerosis pada pembuluh darah yang mengakibatkan meningkatnya kejadian penyakit kardiovaskular. Menurut WHO 17,5 juta orang meninggal karena penyakit kardiovaskular pada tahun 2012, dan merupakan 31% dari seluruh kematian global. Dari kematian ini, diperkirakan 7,4 juta adalah karena penyakit jantung koroner (WHO,2016). Sekitar 2400 penduduk Amerika meninggal akibat penyakit kardiovaskular setiap hari dan disimpulkan rata-rata satu kematian setiap 37 detik. Pada tahun 2004 angka kematian dari penyakit kardiovaskular adalah 288,0 per 100.000 kematian di Amerika Serikat (Rosamond et al., 2007). Prevalensi kematian akibat penyakit kardiovaskular di Amerika Serikat pada tahun 2009 adalah 236.1 per 100.000 orang (Go et al.,2012) Penyakit jantung aterosklerotik, atau dikenal sebagai penyakit jantung koroner atau penyakit arteri koroner yang paling sering disebabkan oleh aterosklerosis yang terjadi akibat pengendapan kolesterol di dinding arteri, menyebabkan akumulasi plak yang mengakibatkan penyempitan arteri dan meningkatkan risiko infark miokard dan stroke iskemik (Rosamond et al., 2007).

Dislipidemia merupakan faktor risiko terjadinya penyakit jantung koroner karena pada dislipidemia terjadi peningkatan konsentrasi kolesterol LDL, kolesterol total, trigliserida, serta penurunan kolesterol HDL yang bersifat anti-aterogenik,

anti oksidan, dan anti inflamasi, dimana keseluruhan proses tersebut akan mengurangi cadangan anti oksidan alamiah (Sudoyo et al , 2009). Kurangnya anti oksidan ini akan membuat pembuluh darah rentan mengalami cedera endotel, yang merupakan awal terjadinya aterosklerosis pada penyakit jantung koroner. Apabila telah terjadi cedera pada endotel, maka akan terjadi peningkatan paparan molekul adhesi pada sel endotel dan akan terjadi penurunan kemampuan endotel tersebut dalam melepaskan nitric oxide dan zat lain yang membantu mencegah perlekatan makromolekul, trombosit, dan monosit. Setelah itu monosit dan lipid (kebanyakan berupa LDL) yang beredar mulai menumpuk di tempat yang mengalami kerusakan, lalu terbentuklah plak atheroma pada pembuluh darah tersebut. (Guyton , 2007)

Aterosklerosis terutama mengenai lapisan intima merupakan kelainan yang mendasari penyakit jantung iskemik. Lesi aterosklerosis di klasifikasikan atas tiga tahap secara morfologik yaitu bercak perlemakan, plak fibrosa, dan lesi terkomplikasi. Sebelum terjadinya bercak perlemakan terjadi sel – sel busa. Flak fibrosa adalah bentuk lesi yang khas untuk aterosklerosis yang sudah berkembang sedangkan lesi terkomplikasi adalah plak fibrosa yang sudah mengalami perubahan oleh peningkatan nekrosis sel, perdarahan, deposit kalsium atau dikuamasi permukaan endotel di atasnya dan pembentukan trombus. Lesi terkomplikasi dapat mengakibatkan gangguan aliran di lumen pembuluh darah.

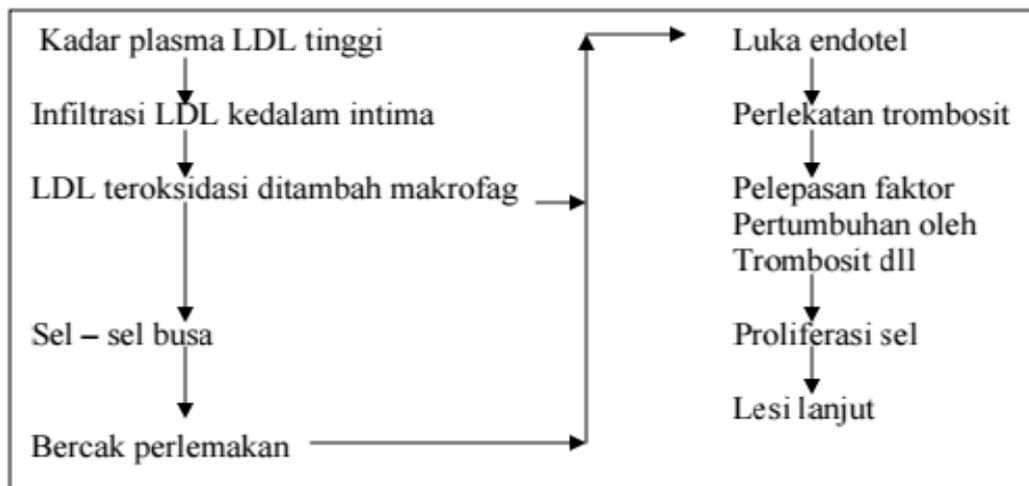
Faktor yang bertanggung jawab atas penumpukan lipid pada dinding pembuluh darah dan beberapa teori (Anwar ,2004):

- Adanya defek pada fungsi reseptor LDL di membran gel.
- Gangguan transpor lipoprotein transeluler (endositototiktik).
- Gangguan degrasi oleh lisosom lipoprotein.
- Perubahan permeabilitas endotel.

Tahap awal yang penting pada aterogenesis adalah adanya partikel LDL yang ada dalam sirkulasi terjebak di dalam intima. LDL ini mengalami oksidasi atau perubahan lain dan kemudian dipindahkan oleh reseptor "Scavenger" khusus pada makrofag dan gel -gel mural yang lain. Tidak ada pengendalian umpan balik atas pembentukan reseptor -reseptor ini, dan ester-ester kolesterol kemudian berakumulasi didalam gel sehingga membentuk gel busa. Set gel busa membentuk

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

Hubungan antara Hipotesis infiltrasi lipid dengan luka endotel pada perkembangan aterosklerosis ada pada gambar 2.3



Gambar 2.3. Hubungan Antara Hipotesis Infiltrasi Lipid Dengan Luka Endotel (Anwar ,2004)

2.4.4 Penatalaksanaan Dislipidemia

Langkah awal penatalaksanaan dislipidemia harus dimulai dengan penilaian jumlah faktor risiko koroner yang ditemukan pada pasien tersebut (*risk assessment*) untuk menentukan sasaran kolesterol – *LDL* yang harus dicapai. Penatalaksanaan dislipidemia terdiri atas penatalaksanaan non-farmakologis dan penggunaan obat penurun lipid. Dianjurkan agar semua pasien dislipidemia harus dimulai dengan pengobatan non-farmakologis selama 3 bulan terlebih dahulu, baru dilanjutkan dengan pemberian obat penurun lipid (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2005).

Penatalaksanaan Non – Farmakologi

- Terapi Nutrisi Medis

Pasien dengan kadar kolesterol *LDL* atau kolesterol total tinggi dianjurkan untuk mengurangi asupan lemak jenuh, dan meningkatkan asupan lemak tidak jenuh rantai tunggal dan ganda (*mono unsaturated fatty acid* = PUFA). Pada pasien dengan kadar trigliserid yang tinggi perlu dikurangi asupan karbohidrat, alkohol, dan lemak.

- Aktivitas Fisik

Pasien dianjurkan untuk meningkatkan aktivitas fisik sesuai dengan kondisi dan kemampuannya. Semua jenis aktivitas fisik bermanfaat, seperti jalan kaki, naik sepeda, berenang, dll. Penting sekali agar jenis olahraga disesuaikan dengan kemampuan dan kesenangan pasien, selain itu agar berlangsung terus menerus.

Penatalaksanaan Farmakologi

Bila penatalaksanaan non farmakologi gagal maka akan dilakukan penatalaksanaan farmakologi. Pada saat ini dikenal sedikitnya enam jenis obat yang dapat memperbaiki profil lipid serum yaitu:

- Bile acid sequestran

Terdapat 3 jenis yaitu cholestyramin, colestipol, dan colesevelam. Obat ini tidak diserap di usus dan bekerja mengikat asam empedu di usus halus dan akan dikeluarkan dengan tinja. Dengan demikian asam empedu yang kembali ke hati akan menurun, hal ini akan memicu hati memecah kolesterol lebih banyak untuk menghasilkan asam empedu yang dikeluarkan di usus. Akibatnya kolesterol darah akan lebih banyak ditarik ke hati sehingga kolesterol serum menurun. Obat golongan resin ini dapat menurunkan kadar kolesterol-*LDL* sebesar 15 – 30%.

- HMG-CoA reductase inhibitor (statin)

Pada saat ini telah dipasarkan enam jenis yaitu lofastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, dan rosuvastatin. Obat ini bekerja mencegah kerja enzim HMG- CoA reductase di hati yang berperan pada sintesis kolesterol. Dengan menurunnya sintesis kolesterol di hati akan menurunkan sintesis Apo B100, disamping itu meningkatkan reseptor *LDL* pada permukaan hati. Dengan demikian kadar kolesterol-*LDL* darah akan ditarik ke hati, hal mana akan menurunkan kadar kolesterol-*LDL* dan juga *VLDL*.

- Asam nikotinic

Obat ini diduga bekerja menghambat enzim *hormone sensitive lipase* di jaringan adiposa, dengan demikian akan mengurangi jumlah , asam lemak bebas dan menurunkan pembentukan *VLDL*. Dengan menurunnya sintesis *VLDL* di hati akan menurunkan kadar trigliserid dan juga kolesterol-*LDL* di plasma. Selain itu asam nikotinic juga dapat meningkatkan kadar kolesterol-*HDL*.

- Asam lemak omega-3

Minyak ikan kaya akan asam lemak omega-3 yaitu asam eicosapentaenoic (EPA) dan asam docosaheptaenoic (DHA). Minyak ikan menurunkan kadar kolesterol dengan cara menurunkan sintesis *VLDL*.

- Derivat asam fibrat

Terdapat empat jenis yaitu gemfibrozil, bezafibrat, cipofibrat, dan fenofibrat. Obat ini menurunkan trigliserid plasma, selain menurunkan sintesis trigliserid di hati. Obat ini bekerja mengaktifkan enzim lipoprotein lipase yang kerjanya memecah trigliserid.

- Ezetimibe

Ezetimibe bekerja sebagai penghambat selektif penyerapan kolesterol baik yang berasal dari makanan maupun dari asam empedu di usus halus.

NCEP-ATP III menganjurkan golongan *HMG-CoA reductase inhibitor*, sebagai obat pilihan pertama oleh karena sesuai dengan kesepakatan kadar *LDL* merupakan

sasaran utama pencegahan penyakit arteri koroner. (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia,2005)

Terdapat penatalaksanaan dislipidemia yang relatif aman yaitu dengan tanaman herbal. Salah satu tanaman hebal yang berkhasiat dapat menurunkan kadar kolesterol diantaranya kolesterol LDL adalah teh oolong



2.5 *Camellia sinensis*

Negara pertama yang menanam teh adalah India dan Cina. Teh dibuat dari daun tanaman teh *Camellia sinensis* yang dipetik dan mengalami proses pemanasan untuk mencegah oksidasi atau bisa diartikan minuman yang dihasilkan dari seduhan daun teh tersebut. Tanaman teh tumbuh di daerah tropis dan subtropis dengan curah hujan sepanjang tahun tidak kurang dari 1500 mm. Tanaman ini memerlukan kelembapan tinggi dan temperature udara antara 13-29,5°C (Sutejo, 1972)

Taksonomi *Camellia sinensis* dapat di golongan sebagai berikut: (Steenis , 2005)

Kingdom	: Plantae
Diviso	: Spermatophyta
Sub Divisio	: Angiospermae
Class	: Dicotyledonae
Ordo	: Guttiferales
Famili	: Tehaceae
Genus	: <i>Camelia</i>
Spesies	: <i>Camelia sinensis</i>

Berdasarkan pengolahannya, teh dapat dibedakan menjadi tiga kategori, yaitu teh hijau (tidak mengalami fermentasi), teh oolong (semi fermentasi), dan teh hitam (fermentasi penuh) (Takeo,1992).

Teh oolong merupakan teh semifermentasi yang lama fermentasinya berada diantara teh hijau dan teh hitam. Sumber dari teh tersebut dari *Camellia sinensis*. Berbeda dengan proses pengolahan teh hitam, untuk menghasilkan teh oolong, daun-daun yang telah dilayukan kemudian dipanaskan dengan menggunakan panas api atau udara panas, difermentasikan terlebih dahulu kemudian dimasukkan ke mesin *rollers* dan akhirnya di keringkan . Proses pemanasan yang dilakukan segera setelah proses penggulungan daun, dengan tujuan untuk menghentikan proses fermentasi. Oleh karena itu, teh oolong disebut sebagai teh semifermentasi (Siswoputranto, 1978).

2.5.1 Kandungan *Camellia sinensis*

Komposisi *Camelia sinensis* sangat kompleks antara lain terdiri atas (Cabrera et al., 2006) : Protein (15 – 20% berat kering), dimana enzim merupakan bagian yang penting, Asam amino (1 – 4% berat kering), seperti tiamin atau 5-N *ethylglutamine* , asam glutamik, triptopan, glisin, serin, asam aspartik, tiroksin, valin, leusin, threonin, arginin, lisin, Karbohidrat (5-7% berat kering), seperti selulosa, pektin, glukosa, fruktosa, sukrosa, Lemak seperti linoleat dan alfa asam linoleat , Sterol seperti stigmasterol Vitamin (B, C, E) Xanthic seperti kafein dan teophilin Pigmen seperti clorofil dan carotenoid Senyawa volatile seperti aldehit, alkohol, ester, laktones, hidrokarbon, dll. Mineral dan unsur-unsur lain (5% berat kering) : Ca, Mg, Cr, Mn, Fe, Cu, Zn, Mo, Se, Na, P, Cu, Sr, Ni, K, F dan Al (Cabrera et al , 2006)

Camelia sinensis juga merupakan sumber dari polyphenol bagian dari flavonoid. Flavonoid merupakan sintesis derivat phenol dengan jumlah (0,5 – 1,5%) dan bervariasi dan didistribusikan secara luas pada berbagai tumbuhan. *United States Departement of Agriculture* (USDA) belakangan ini mempublikasikan bahwa isi flavonoid merupakan makanan pilihan flavonoid utama yang ada pada teh hijau adalah katekin (flovan -3 ols) (Cabrera et al., 2006; Yang dan Landau, 2000).

Empat jenis katekin adalah (Cabrera et al., 2006; Yang and Landau, 2000)

- *Epigallocatechin – 3 gallate* (EGCG) 59% dari total katekin
- *Epigallocatechin* (EGC) : 19%
- *Epicatechin – 3 – gallate* (ECG) 13,6%
- *Epicatechin* (EC) 6,4.

Tabel 2.3 Komposisi kimia daun teh muda (*Camelia sinensis*) (Robertson 1992)

Komponen	% berat kering (bk)
Karbohidrat	4
Polisakarida	
Pati	2-5
Lainnya	12
Selulosa	7
Lignin	6
Protein	15
Lemak	3
Abu	5
Asam amino	
Teanin	2
Lainnya	2
Asam organik	0,5
Kafein	3-4
Komponen volatil	0,01
Asam fenolik	
Teogalin	2
Lainnya	2
Leukoantosianin	2-3
Flavanol	
Epigalokatekin galat	9-13
Epigalicatekin	3-6
Epikatekin galat	3-6
Epikatekin	1-3
Galokatekin	1-2
Katekin	1-2
Falvanol dan glikosidanya	3-4

2.5.2 Teh Oolong

Teh oolong adalah teh hasil semioksidasi enzimatis alias tidak bersentuhan lama dengan udara saat diolah. Teh oolong terletak diantara teh hijau dan teh hitam. Fermentasi terjadi namun hanya sebagian (30 – 70 %).(Sujayanto, 2008)



Gambar 2.4. Teh Oolong

(Martell ,2015)

Sebelum menjadi teh oolong yang kering dan dapat dikonsumsi secara praktis, teh tersebut mengalami beberapa tahapan proses yaitu:

- Proses Pemetikan
Proses ini dilakukan dengan tangan agar lebih selektif. Kalau dengan alat pemotong, misalnya ani-ani yang digunakan untuk memanen padi, batang keras pun kemungkinan besar akan ikut terpotong.
- Proses Pelayuan
Proses pelayuan ini dilakukan dengan menggunakan sinar matahari selama 90 menit. Kemudian dipaparkan di dalam ruangan untuk dilakukan kembali proses pelayuan selama 4-8 jam.
- Proses Pengeringan
Pada proses pengeringan dilakukan dengan Panning System, hal ini bertujuan untuk inaktivasi enzim agar fermentasi tidak sempurna atau fermentasinya parsial.
- Proses Penggulungan

Proses penggulangan ini dilakukan dengan sistem open top roller selama 5-12 menit. Tujuannya adalah untuk memecah sel daun sehingga menghasilkan rasa sepat. Tapi proses penggulangannya tidak sampai hancur seperti pada proses teh hitam (pada bagian penggilingan) (Sujayanto, 2008).

Tabel 2.4 Komponen Kafein dan Katekin Dalam Teh Oolong(He et al., 2009)

Komponen	Teh Oolong (mg / 100 ml)
Asam galat	2,19
Kafein	23,51
<i>Gallocatechine</i>	6,68
<i>Epigallocatechine</i>	16,14
<i>Catechine</i>	1,65
<i>Epicatechine</i>	5,08
<i>Epigallocatechine gallate</i>	25,73
<i>Allocatechine gallate</i>	1,85
<i>Epicatechine gallate</i>	5,73
<i>Catechine gallate</i>	0,60
<i>Polymerized</i>	33,65

2.5.3 Hubungan Teh Oolong dengan LDL

Teh oolong mengandung polifenol ,terutama flavonoid seperti katekin dan juga mengandung kafein kandungan teh oolong ini sebenarnya hampir sama dengan teh hijau yang juga mengandung katekin dan kafein namun hanya berbeda dari besarnya kandungan zat- zat tersebut. Kerja polifenol efektif menghambat LDL kolesterol oksidasi dan peningkatan aktivitas antioksidan serum (Yokozawa et al, 2002) . Flavonoid katekin (*catechin*) yang merupakan salah satu zat yang terkandung dalam teh oolong tersebut memiliki fungsi mencegah terjadinya penyerapan lemak dengan cara menghambat aktivitas lipase pankreas (Huggins,2003). Pengaruh katekin dalam menurunkan kadar LDL di buktikan melalui penelitian dari Kim et al yang menyatakan bahwa katekin dapat menurunkan kadar LDL (Kim et al, 2011). Kandungan katekin utama dalam teh

dibagi menjadi 5 jenis yaitu *Epigallocatechin 3-gallate* (EGCG), *Epicatechin* (EC), *Epicatechin 3-gallate* (ECG), *Epigallocatechin* (EGC), dan *Catechin* (C). EGCG merupakan katekin yang aktifitas biologisnya paling aktif terhadap LDL (Rohdiana, 2011). Mekanisme katekin dalam menurunkan LDL diantaranya adalah menghambat proses oksidasi LDL (dengan cara mereduksi pembentukan radikal bebas, menjaga dan meregenerasi α -tokoferol dan antioksidan lain), menurunkan aktivitas 3-hydroxymethylglutaryl Coenzim A (HMG-CoA) reduktase (regulator enzim dan biosintesis kolesterol), meningkatkan ekspresi reseptor LDL, serta menurunkan absorpsi kolesterol diet dan reabsorpsi asam empedu (Hartoyo, 2003).

Oksidasi LDL-cholesterol, dikaitkan dengan risiko aterosklerosis dan penyakit jantung, dapat dihambat dengan konsumsi teh karena *Epicatechin* (EC) dan aktivitas antioksidan *Epigallocatechin 3-gallate* (EGCG). Aktivitas antioksidan *Epigallocatechin 3-gallate* (EGCG) pada Oksidasi LDL secara in vitro lebih kuat dari *Epicatechin* (EC) (Gomikawa S, 2002).

Efek anti obesitas dari kafein adalah dapat menurunkan kadar lemak tubuh dengan meningkatkan termogenesis. Hal ini dijelaskan oleh penelitian Dulloo et al yang menyatakan bahwa katekin mampu menghambat katekol-O-metil-transferase yaitu enzim yang mendegradasi noradrenalin (NA), dan kafein menghambat fosfodiesterase transcellular (enzim yang memecah cAMP NA-induced), maka gabungan katekin dan kafein, efektif dalam merangsang termogenesis dengan menghilangkan hambatan pada titik-titik kontrol berbeda sepanjang NA-cAMP axis. Interaksi sinergis antara catechin-polifenol dan kafein ini dapat meningkatkan dan memperpanjang stimulasi simpatis yang akan memperpanjang termogenesis (Dulloo et al., 2000). Menurut American Journal of Physiology kafein yang di kombinasi dengan katekin akan menurunkan kadar lemak lebih cepat dibandingkan bila mengonsumsi zat tersebut secara terpisah. Menurut penelitian dari He et al teh oolong dapat menaikkan HDL dan menurunkan LDL serta dapat menurunkan Total kolesterol, LDL, dan Trigliserida pada plasma darah subjek (He et al., 2009) hal ini sejalan pula dengan hasil penelitian dari Abd – Elraheim A. Elshater et al yang menyatakan pula bahwa kandungan katekin dan kafein dapat menurunkan kolesterol, trigliserida dan LDL (Abd – Elraheim A. Elshater et al., 2008).

Penelitian oleh Tomonori Nagao tahun 2005 membuktikan bahwa teh oolong dapat menurunkan kadar LDL laki-laki secara signifikan setelah pemberian seduhan teh oolong selama 12 minggu (Nagao, et al., 2005).

