

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Lipid

Lipid adalah sekelompok senyawa heterogen meliputi : lemak (*fat*), minyak, steroid, malam (*wax*) dan senyawa terkait, yang berkaitan lebih karena sifat fisiknya daripada sifat kimianya. Lipid memiliki sifat umum berupa (1) relatif tidak larut dalam air dan (2) larut dalam pelarut nonpolar misalnya eter dan kloroform.⁹

Lemak disimpan dalam jaringan subkutan dan memiliki fungsi sebagai pelindung tubuh, sumber energi, bahan dasar pembentukan membran sel dan hormon steroid, sumber asam lemak esensial, transport vitamin larut lemak, penghemat protein, penghasil panas, dan pemberi rasa kenyang. Lipid juga merupakan komponen penting sel saraf dalam penjalaran gelombang depolarisasi di sepanjang serabut saraf bermielin.¹⁰

Kombinasi lipid dan protein (lipoprotein) adalah konstituen sel yang penting, yang terdapat baik di membran sel maupun mitokondria dan juga berfungsi sebagai bentuk pengangkutan lipid dalam darah.⁹

2.2 Trigliserid

Trigliserid adalah senyawa lemak utama dalam makanan dan tubuh. Energi yang dihasilkan dari proses pemecahan sempurna trigliserid adalah 9 Kkal/gram. Jumlah kalori tersebut dua kali lipat lebih besar daripada yang

dihasilkan karbohidrat dan protein sehingga pengurangan asupan lemak merupakan cara yang efektif untuk mengurangi kandungan kalori suatu diet. Penghitungan total kalori ini dilakukan di luar tubuh manusia dengan alat kalorimeter bom.¹¹

Struktur umum dari trigliserid mengandung tiga asam lemak yang terikat melalui ikatan ester pada suatu molekul gliserol. Asam lemak yang berikatan dapat berupa asam lemak jenuh dan asam lemak tak jenuh. Asam lemak merupakan asam monokarboksilat yang rantai karbonnya tidak bercabang dan radikal karboksilnya terdapat pada ujung rantai karbon tersebut. Panjang rantai asam lemak pada trigliserid bervariasi, namun panjang yang paling umum adalah 16, 18, atau 20 atom karbon.¹²

Fungsi utama trigliserid adalah sebagai sumber cadangan energi saat tubuh memerlukan tambahan. Ketika digunakan enzim lipase akan memecah trigliserid menjadi gliserol dan asam lemak serta melepaskannya ke dalam pembuluh darah.¹³

Trigliserid dari tumbuhan berbentuk cair pada suhu ruangan karena memiliki proporsi asam lemak tidak jenuh yang lebih besar daripada trigliserid dari hewan yang berbentuk padat atau semi padat pada suhu yang sama. Asam lemak tidak jenuh (unsaturasi) adalah asam lemak yang memiliki dua atau lebih ikatan karbon ganda. Perbedaan dalam kandungan asam lemak tidak jenuh ini mendapat banyak perhatian karena asupan harian yang berlebihan dari asam lemak jenuh dan kolesterol berkaitan dengan terjadinya penyakit jantung koroner. Dokter akan menyarankan pembatasan diet trigliserid hewan (dan kolesterol) lebih ketat daripada trigliserid tumbuhan.⁹

2.3 Absorpsi Lipid

Orang dewasa mengonsumsi sekitar 60 – 150 gram lipid per hari yang lebih dari 90 persennya adalah trigliserid. Pencernaan lipid dimulai dalam lambung yang dikatalis oleh enzim lipase lingual dan gastrik. Molekul trigliserid, terutama yang mengandung asam lemak rantai pendek dan sedang adalah target utama enzim ini. Kedua enzim ini relatif stabil terhadap asam dengan pH optimal 4. Karena waktu pengosongan lambung sekitar 2 - 4 jam maka hanya 30 - 40 % trigliserid yang dapat dihidrolisis. Asam lemak rantai pendek hasil hidrolisis langsung diabsorpsi ke dalam sirkulasi porta dan terikat oleh albumin menuju hati, sedangkan asam lemak rantai panjang melanjutkan ke duodenum.

Proses kritis pengemulsian lipid dalam makanan terjadi di duodenum. Proses emulsifikasi akan meningkatkan kerja enzim agar berjalan efektif. Emulsifikasi dicapai melalui dua mekanisme komplementer yaitu (1) penggunaan sifat detergen garam empedu dan (2) pencampuran mekanik akibat peristaltik. Garam empedu mengandung struktur cincin sterol dan rantai samping glisin atau taurin. Setelah disekresikan oleh hati, garam empedu akan berinteraksi dengan partikel lipid sehingga menstabilkan partikel tersebut.

Molekul trigliserid yang tidak tercerna di lambung tadi, akan dihidrolisis oleh enzim lipase pankreas yang terutama memutus rantai asam lemak pada karbon 1 dan 3. Asam lemak pada karbon 2 sangat sulit untuk dipecah karena adanya ikatan ester sekunder. Untuk menghidrolisis ikatan ini harus melalui proses pemindahan menjadi ikatan ester primer yang relatif membutuhkan waktu cukup panjang, sehingga hanya kurang dari seperempat yang dapat dihidrolisis

sempurna. Dengan demikian produk utama hasil hidrolisis enzim lipase pankreas adalah 2-monoasilgliserol dan asam lemak bebas.

Sel eksokrin pankreas juga mensekresi enzim *co-lipase* yang berfungsi mengikat dan menambatkan lipase pada permukaan lipid. Sekresi kedua enzim pankreas ini diatur secara hormonal oleh *cholecystokinin* (CCK) yang diproduksi oleh sel mukosa jejunum dan duodenum. Selain berfungsi untuk memacu sekresi enzim pankreas, CCK juga berfungsi untuk mengkontraksikan kantung empedu.

Asam lemak bebas, kolesterol bebas, 2-monoasilgliserol, dan sedikit 1-monoasilgliserol hasil hidrolisis bersama garam empedu dan fosfatidil kolin akan membentuk misel campuran (*mixed micelles*). Misel ini bersifat larut dalam air di lumen usus dan akan menuju *membrane brush border* enterosit (sel mukosa).

Campuran lipid yang diserap di sel enterosit akan masuk retikulum endoplasma untuk disintesis kembali menjadi lipid kompleks. Pertama-tama asam lemak bebas akan dikonversi menjadi bentuk aktif oleh enzim *asil-KoA sintetase*. Gliserol juga akan diaktifkan menjadi gliserol 3-fosfat oleh ATP. Semua komponen lipid yang sudah aktif tadi kemudian digabungkan kembali membentuk trigliserid dengan bantuan enzim *trigliserid sintetase*. Begitupun kolesterol bebas diubah menjadi kolesterol ester.

Trigliserid dan kolesterol ester yang baru disintesis bersifat hidrofobik sehingga perlu dikelilingi oleh lapisan yang terdiri dari fosfolipid, kolesterol yang tak teresterifikasi, dan molekul protein tunggal (apolipoprotein B-48) membentuk cairan yang disebut *khilus*. Partikel yang kecil dinamakan kilomikron yang dilepas menuju lacteal (pembuluh limfatik dari vili usus halus).^{14,15,16}

2.4 Transport Lipid

Lemak (*fat*) yang diserap dari makanan dan lipid yang disintesis dari hati harus diangkat ke berbagai jaringan dan organ untuk digunakan dan disimpan. Karena lipid tidak larut dalam air, masalah cara pengangkutan lipid dalam plasma darah yang berbahan dasar air dipecahkan dengan cara menggabungkan lipid non polar (trigliserid dan ester kolesteril) dengan lipid amfipatik (fosfolipid dan kolesterol) serta protein untuk menghasilkan lipoprotein yang dapat bercampur dengan air.

Lipid plasma terdiri dari triasilgliserol (16%), fosfolipid (30%), kolesterol (14%), dan ester kolesterol (36%) serta sedikit asam lemak rantai panjang tak teresterifikasi (asam lemak bebas) (4%). Asam lemak bebas secara metabolik adalah lemak plasma yang paling aktif.^{9,14}

Pada dasarnya metabolisme lipid dalam tubuh terjadi melalui 3 jalur yaitu jalur eksogen, jalur endogen, dan jalur *reverse cholesterol transport*. Kedua jalur pertama berhubungan dengan metabolisme kolesterol LDL dan trigliserid, sedangkan jalur ketiga khusus mengenai metabolisme kolesterol-HDL.³

1) Jalur Eksogen

Trigliserid dan kolesterol dari makanan serta kolesterol dari hati yang dieksresikan bersama empedu ke usus halus merupakan lemak eksogen. Trigliserid dan kolesterol dalam usus halus ini akan diserap ke dalam enterosit mukosa usus halus. Trigliserid akan diserap sebagai asam lemak bebas sedangkan kolesterol ester diserap sebagai kolesterol bebas. Dalam sel usus halus, asam lemak bebas akan diubah lagi menjadi

trigliserid, sedangkan kolesterol akan mengalami esterifikasi menjadi kolesterol ester lagi. Keduanya bersama dengan fosfolipid dan apolipoprotein akan membentuk lipoprotein yang dikenal dengan kilomikron. Lipoprotein ini pada permukaannya terdapat apolipoprotein A, B-48, C, dan E. Kilomikron akan masuk ke saluran limfe dan akhirnya melalui duktus toraksikus akan masuk ke dalam aliran darah.

Trigliserid dalam kilomikron akan mengalami hidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase yang berasal dari endotel menjadi asam lemak bebas dan kilomikron remnant. Asam lemak bebas ini akan menembus jaringan yang membutuhkan atau disimpan di jaringan adipose dalam bentuk trigliserid. Sedangkan kilomikron remnant akan menuju ke hati untuk dimetabolisme menghasilkan kolesterol bebas. Sebagian kolesterol akan dipakai hati untuk memproduksi asam empedu dan sisanya akan didistribusikan ke jaringan tubuh melalui jalur endogen.^{3,17,18}

2) Jalur Endogen

Trigliserid dan kolesterol yang disintesis di hati akan disekresikan ke dalam sirkulasi darah sebagai VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*). VLDL memiliki apolipoprotein B-100, C, dan E. Dalam sirkulasi darah, VLDL akan mengalami hidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase menjadi IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*) dan trigliserid. IDL memiliki apolipoprotein B-100 dan E. Kemudian IDL juga akan mengalami hidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase menjadi LDL (*Low Density*

Lipoprotein) dan trigliserid. LDL memiliki apolipoprotein B dan E serta merupakan lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol. Kolesterol ester dalam LDL akan dibawa ke hati dan jaringan steroidogenik seperti kelenjar adrenal, testis, dan ovarium yang memiliki reseptor kolesterol LDL.

Sebagian kolesterol LDL akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh reseptor scavenger-A (SR-A) di makrofag menjadi sel busa (*foam cell*). Peningkatan jumlah kolesterol yang ditangkap makrofag dipengaruhi oleh : (1) meningkatnya jumlah *small dense*-LDL pada sindroma metabolik dan (2) menurunnya kadar kolesterol HDL yang memiliki sifat protektif oksidasi LDL.^{3,17,18}

3) Jalur *Reverse Cholesterol Transport*

HDL (*High Density Lipoprotein*) nascent dilepaskan sebagai partikel kecil miskin kolesterol yang mengandung apolipoprotein A, C, dan E oleh usus halus dan hati. HDL nascent akan mendekati makrofag dan mengambil kolesterol sehingga menjadi HDL dewasa. Agar dapat diambil oleh HDL nascent, kolesterol di bagian dalam makrofag harus dibawa ke permukaan membran sel oleh suatu transporter yang disebut *adenosine triphosphate-binding cassette transporter-1* (ABC-1). Protein transmembran ini menggunakan energi ATP untuk membawa berbagai substrat di intraselular dan ekstraselular membran.

Setelah mengambil kolesterol bebas dari sel makrofag, kolesterol

akan diesterifikasi oleh enzim *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT). Selanjutnya sebagian kolesterol ester yang dibawa oleh HDL akan mengambil dua jalur. Jalur pertama ke hati dan ditangkap oleh *scavenger receptor class B type I* (SR-B1). Jalur kedua kolesterol ester akan ditukar dengan trigliserid dari VLDL dan IDL dengan bantuan *cholesterol ester transfer protein* (CETP).^{3,18}

2.5 Dislipidemia

2.5.1 Definisi

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang paling utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, trigliserid, dan penurunan kadar HDL.² Klasifikasi dislipidemia yaitu (1) primer yang tidak jelas etiologinya dan (2) sekunder yang memiliki penyakit dasar seperti sindroma nefrotik, diabetes mellitus, dan hipotiroidisme. Selain itu dislipidemia dapat juga dibagi berdasarkan profil lipid yang menonjol, seperti hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, *isolated low HDL-cholesterol*, dan dislipidemia campuran.³

2.5.2 Diagnosis

Berdasarkan *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) tahun 2001, nilai profil lipid :

Tabel 2. Kadar profil lipid menurut NCEP-ATP III

	Kadar (mg/dl)	Status
Kolesterol Total	< 200	Diinginkan
	200 - 239	Batas tinggi
	≥ 240	Tinggi
Kolesterol LDL	< 100	Optimal
	100 - 129	Mendekati optimal
	130 - 159	Batas tinggi
	160 - 189	Tinggi
	≥ 190	Sangat tinggi
Kolesterol HDL	< 40	Rendah
	≥ 60	Tinggi
Trigliserid	< 150	Normal
	150 - 199	Batas tinggi
	200 - 499	Tinggi
	≥ 500	Sangat tinggi

2.5.3 Akibat dari Dislipidemia

Dislipidemia merupakan salah satu faktor resiko terbesar terjadinya penyakit kardiovaskuler terutama penyakit jantung koroner (PJK). Faktor resiko lain terjadinya PJK adalah genetik, diet atherogenik, merokok, hipertensi, sindroma metabolik, resistensi insulin, diabetes, inaktivitas, obesitas, menopause, stres mental, dan depresi. Menurut studi Framingham terdapat 4 variabel yang merupakan predictor terjadinya PJK yaitu : (1) umur, (2) kadar kolesterol plasma total, (3) kadar kolesterol HDL plasma, dan (4) tekanan darah.¹⁹

PJK adalah penyakit gangguan aliran darah ke jantung melalui

arteri koronaria akibat adanya sumbatan plak atherogenik sehingga jantung kekurangan asupan oksigen (iskemia) dan zat yang diperlukan untuk metabolisme sel. Sumbatan ini dapat berakibat pada penurunan fungsi jantung hingga kematian.

Dinding arteri terdiri dari struktur tri-laminar, yaitu tunika intima, tunika media, dan tunika adventitia. Pada tunika intima terdapat lapisan sel endotel yang kontak dengan aliran darah termasuk zat yang terkandung di dalamnya. Lesi atherosklerosis diklasifikasikan menjadi 3 tahap secara morfologik yaitu bercak perlemakan, plak fibrosa, dan lesi terkomplikasi. Sebelum terjadi bercak perlemakan ditemukan sel busa (*foam cell*). Bercak perlemakan sudah bisa ditemukan pada usia 10 tahun dan meningkat kekerapannya pada usia 30 tahun. Plak fibrosa adalah bentuk lesi yang khas untuk atherosklerosis yang sudah berkembang. Lesi terkomplikasi adalah plak fibrosa yang sudah mengalami perubahan oleh peningkatan nekrosis sel, perdarahan, deposit kalsium atau deskuamasi endotel di atasnya, dan pembentukan thrombus. Perlekatan thrombus ini akan melepaskan faktor pertumbuhan sehingga terjadi proliferasi sel yang mengakibatkan lesi lanjut.^{2,20}

2.5.4 Triglisericid pada Atherosklerosis

Secara patofisiologi kadar triglisericid tidak berhubungan langsung dengan atherosklerosis, tetapi secara klinis dapat membantu mengetahui faktor resiko terhadap PJK karena kadar triglisericid darah cenderung

berubah secara terbalik dengan kadar kolesterol HDL darah.¹ Berdasarkan data NCEP, kenaikan trigliserid diatas 150 mg/dl menunjukkan adanya peningkatan resiko terjadinya PJK.²¹

Abnormalitas TG – HDL aksis lebih sering ditemukan pada pasien PJK atau dengan faktor resiko PJK daripada peningkatan kolesterol LDL. Data dari literatur tentang intervensi farmakologis TG – HDL aksis masih sedikit dibanding dengan data mengenai kolesterol LDL. Obat primer untuk intervensi TG – HDL aksis adalah golongan fibrat, asam nikotinat, dan asam lemak omega-3. Namun simvastatin berdasarkan penelitian juga dapat menurunkan kadar trigliserid meskipun mekanismenya belum jelas.

Peningkatan kadar TG sering ditemukan pada penderita sindroma metabolik, diabetes, obesitas sentral, diet tinggi kalori dan asam lemak jenuh. Peningkatan kadar TG sangat tinggi terjadi pada penyakit genetik dan diabetes tidak terkontrol. Kadar berlebih dari TG akan meningkatkan jumlah kilomikron dan VLDL yang kemudian juga meningkatkan jumlah LDL sehingga resiko timbulnya plak atherosklerosis lebih besar.^{1,8}

2.5.5 Terapi

Ada dua macam pedoman NCEP terbaru untuk penanganan pasien gangguan lipid yaitu (1) pendekatan berbasis populasi yang ditujukan untuk menurunkan kolesterol darah melalui anjuran diet : mengurangi kalori total dari lemak hingga < 30% dan dari lemak jenuh hingga < 10%, konsumsi kolesterol <300 mg per hari, serta menjaga berat badan ideal dan

(2) pendekatan berbasis pasien dengan target profil lipid NCEP-ATP III.

Sebelum memulai terapi diperlukan pemeriksaan faktor resiko PJK dengan tujuan mencocokkan intensitas pengobatan terhadap tingkat keparahan resiko PJK pada pasien tanpa riwayat penyakit pembuluh atherosklerosis simptomatik sebelumnya. Kondisi beresiko tinggi atau “setara PJK” didefinisikan sebagai > 20% kemungkinan menderita PJK dalam 10 tahun kedepan.^{3,21}

2.6 Manggis (*Garcinia mangostana L*)

Manggis (*Garcinia mangostana L*) adalah jenis pohon hijau yang tumbuh di iklim tropis. Pohon ini berasal dari Asia Tenggara dan telah menyebar ke daerah lain seperti Amerika Tengah, Papua Nugini, Srilanka, Madagaskar, Honduras, Brazil, dan Australia Utara. Di Indonesia, manggis memiliki beberapa nama lokal seperti manggu di Jawa Barat, manggus di Lampung, manggusto di Sulawesi Utara, dan manggista di Sumatra Barat. Sedangkan dalam bahasa asing manggis dikenal sebagai mongkhul di Kamboja dan mangostanaier di Prancis.²²

2.6.1 Morfologi dan Taksonomi

Pohon manggis dapat tumbuh mencapai tinggi 7 – 25 meter dan mulai berbuah pada usia 5 – 7 tahun. Pohon ini memiliki 35 variasi genus dan 800 variasi spesies, namun hanya sekitar 40 spesies yang menghasilkan buah. Di Indonesia, spesies yang banyak ditemukan adalah *Garcinia mangostana*, *Garcinia cambogia*, *Garcinia dulcis*, dan *Garcinia*

tinctoria.

Buah manggis berwarna merah keunguan berdiameter 5 – 8 cm dengan putik dan kelopak tetap. Kulit buah manggis cukup tebal bila dibandingkan kulit buah lain sekitar 0,6 – 1 cm dan mengandung getah kuning. Daging buah manggis terdapat di bagian tengah yang berbentuk seperti bawang. Daging buah ini memiliki rasa yang manis dan sedikit asam. Sedangkan biji buah manggis terdapat di dalam daging buah dengan jumlah 1 - 3 yang diselimuti oleh selaput biji tebal berair, berwarna putih, dan dapat dimakan.^{23,24}

Berdasarkan ilmu taksonomi, manggis diklasifikasikan ke dalam :

Tabel 3. Taksonomi manggis

Divisio	Spermatophyta
Sub divisio	Angiospermae
Class	Dicotyledonae
Ordo	Malpighiales
Family	Guttiferae
Genus	Garcinia
Spesies	<i>Garcinia mangostana</i>

2.6.2 Kandungan Kulit Buah Manggis

Kulit buah manggis yang dianggap tidak berguna ternyata menyimpan banyak senyawa yang baik bagi kesehatan dan berpotensi dikembangkan menjadi obat. Senyawa utama dalam kulit buah manggis yang dilaporkan bertanggung jawab atas beberapa aktivitas farmakologi adalah golongan *Xanthones*.

Senyawa *xanthones* yang telah teridentifikasi diantaranya adalah (1) 1,3,6-trihidroksi-7-metoksi-2,8-bis(3-metil-2-butenil)-9H-xanten-9-on atau yang dikenal dengan alfa-mangostin dan (2) 1,3,6,7-tetrahidroksi-2,8-bis(3-metil-2-butenil)-9H-xanten-9-on atau yang dikenal dengan gamma-mangostin (Jinsart, 1992). Ho *et al.* (2002) juga melaporkan adanya senyawa *xanthones* lain dari kulit buah manggis yang menunjukkan aktivitas farmakologi yaitu garcinon E. Lebih lanjut Jung *et al.* (2006) berhasil mengidentifikasi kandungan *xanthones* dari ekstrak larut dalam diklorometana yaitu 2 *xanthones* terprenilasi teroksigenasi dan 12 *xanthones* lainnya. Dua senyawa *xanthones* terprenilasi teroksigenasi tersebut adalah 8-hidroksikudraksanton G dan 7-metoksi-2-(3-metil-2-butenil)-8-(3-metil-2-okso-3-butenil)-1,3,6-trihidroksiksanton atau yang dikenal dengan mangostingon. Sedangkan dua belas *xanthones* lainnya adalah : kudraksanton G, 8-deoksigartanin, garsimangoson B, garsinon D, garsinon E, gartanin, 1-isomangostin, alfa-mangostin, gamma-mangostin, mangostinon, smeathxanthon A, dan tovofillin A.

Selain senyawa *xanthones* tersebut, kulit buah manggis juga mengandung senyawa lain yang berguna yaitu : (1) antosianin yang terdiri dari cyanidin-3-sophoroside dan cyanidin-3-glucoside merupakan pigmen warna kulit buah manggis berfungsi sebagai anti oksidan dan anti kanker dan (2) senyawa pectin, tanin, dan resin yang berfungsi sebagai zat pewarna hitam untuk makanan.^{22,24}

2.6.3 Efek Farmakologis Kulit Buah Manggis

Sebenarnya penggunaan kulit buah manggis sebagai obat tradisional sudah dilakukan sejak lama. Pada umumnya kulit buah manggis tersebut digunakan sebagai obat sariawan, disentri, cystitis, diare, gonorrhoea, dan eksim. Namun dewasa ini telah dilakukan berbagai penelitian dan didapatkan bahwa kulit buah manggis memiliki efek :

1) Anti-histamin

Histamin merupakan salah satu mediator yang dilepaskan oleh sel mast akibat adanya reaksi alergi. Berdasarkan Chairungrilerd *et al.* (1996a, 1996b, 1998) disimpulkan bahwa alfa-mangostin dikategorikan sebagai pengeblok reseptor histaminergik khususnya H₁, sedangkan gamma-mangostin sebagai pengeblok reseptor serotonergik khususnya 5-hidroksitriptamin 2A.²²

2) Anti-inflamasi

Inflamasi terjadi ditandai dengan sintesis mediator dan enzim seperti prostaglandin (PGE₂) dan siklooksigenase (COX-1 dan COX-2). Pada penelitian Nakatani *et al.* (2004) didapatkan bahwa gamma-mangostin secara langsung menghambat aktivitas enzim Ikappa B kinase untuk kemudian mencegah proses transkripsi gen COX-2 dan menurunkan produksi PGE₂.^{22,24}

3) Anti-oksidan

Anti oksidan adalah senyawa yang dapat menghambat proses oksidasi yang menghasilkan radikal bebas. Menurut Weecharangsan *et al.* (2006) menunjukkan bahwa ekstrak kulit buah manggis yang dilarutkan dalam etanol memiliki potensi sebagai penangkal radikal bebas dan aktivitas neuroprotektif.²²

4) Anti-kanker

Pengobatan kanker dilakukan dengan cara menghambat pembelahan sel yang berlebih dan memacu apoptosis. Beberapa penelitian seperti Ho *et al.* (2002) mengatakan bahwa garsinon E memiliki efek sitotoksitas paling poten pada sel line kanker hati, selain itu Moongkarndi *et al.* (2004) melaporkan bahwa ekstrak etanol kulit buah manggis dapat menghambat proliferasi sel kanker payudara SKBR3 dan memacu apoptosis.²²

5) Anti-mikroorganisme

Mikroorganisme patogen adalah penyebab infeksi dan dapat disembuhkan dengan antibiotik. Berdasarkan penelitian Suksamrarn *et al.* (2003) menyebutkan bahwa alfa-mangostin, gamma-mangostin, dan garsinon B dapat menghambat kuat *Mycobacterium tuberculosis*. Selain itu Sakagami *et al.* (2005) juga mendapatkan adanya aktivitas aktif penghambat bakteri

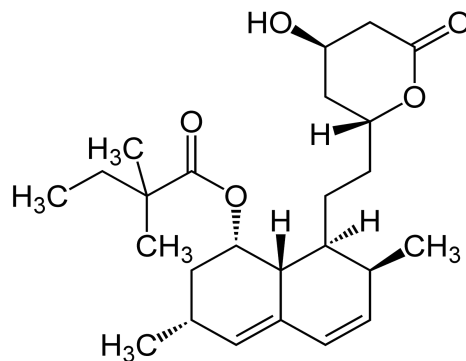
Enterococci dan *Staphylococcus aureus* dari alfa-mangostin. Lebih lanjut menurut Mahabusarakam *et al.* (2006) menemukan efek antiplasmodial level menengah terhadap *Plasmodium falciparum* pada *xanthones*.^{22,25}

6) Kardioprotektif

Terjadinya PJK akibat adanya oksidasi lipoprotein sehingga timbul plak atherosklerosis. Menurut William *et al.* (1995) alfa-mangostin mampu mengambat proses oksidasi LDL. Fakta ini diperkuat oleh penelitian Dwi Laksono *et al.* (2013) yang mengatakan bahwa ekstrak etanol dari kulit buah manggis memiliki efek menurunkan kolesterol total, trigliserid, LDL, dan meningkatkan HDL pada tikus yang mendapat diet tinggi lemak.^{8,22}

2.7 Simvastatin

Simvastatin adalah salah satu obat hipolipidemik golongan HMG-CoA reduktase inhibitor. Golongan obat ini paling efektif dan paling baik toleransinya dalam mengobati dislipidemia. Sesuai nama golongannya, kerja obat ini sebagai penghambat kompetitif reversible 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) reduktase, yang mengkatalis tahap awal laju pada biosintesis kolesterol. Simvastatin memiliki efek yang lebih kuat dari obat lain golongan sejenis dan dalam dosis tinggi dapat menurunkan kadar trigliserid.^{21,26}



Gambar 1. Struktur kimia simvastatin

2.7.1 Karakteristik Simvastatin

Simvastatin adalah senyawa hasil metabolit fungi yang mengandung cincin heksahidronaftalen dan rantai samping ester dimetilbutirat. Simvastatin merupakan *prodrug* lakton yang diubah di hepar menjadi bentuk aktif asam β -hidroksi. Absorpsi simvastatin cukup baik yaitu sekitar 85 % dan konsentrasi puncak didapat dalam waktu 1 – 4 jam. Eksresi utama simvastatin terjadi di hepar.

Dosis awal simvastatin yang diizinkan oleh FDA adalah 20 mg per hari sebelum tidur malam apabila diberikan dalam *single dose*. Pemilihan waktu pemberian malam dikarenakan berhubungan dengan ritme diurnal sintesis kolesterol. Apabila penurunan kolesterol LDL yang dibutuhkan lebih dari 45%, maka FDA mengizinkan pemberian dosis awal sebesar 40 mg per hari. Dosis maksimal simvastatin adalah 80 mg per hari, namun apabila pasien sedang menggunakan siklosporin, fibrat, atau niasin dosis harian tidak boleh melebihi 20 mg.²¹

2.7.2 Mekanisme Kerja

Simvastatin memiliki efek utama yaitu penurunan kadar LDL melalui hambatan kerja enzim HMG-CoA reduktase. Adanya kolesterol sebenarnya menekan transkripsi gen yang mensintesis reseptor LDL. Sehingga sebagai respon berkurangnya kolesterol maka efek penekanan gen tadi menghilang. Proses tersebut terjadi dalam sel hepatosit dengan mekanisme rinci yaitu SREBP (*sterol regulatory element binding protein*) yang terikat pada membran dipecah oleh enzim protease dan dipindahkan ke nukleus. Faktor transkripsi kemudian diikat oleh unsur gen reseptor LDL yang responsif terhadap sterol, kemudian meningkatkan sintesis dan menurunkan degradasi reseptor LDL. Peningkatan jumlah reseptor LDL di permukaan hepatosit inilah yang menyebabkan semakin banyak LDL hilang dari darah karena berikatan dengan reseptor.

Mekanisme lain penurunan kadar LDL adalah dengan cara peningkatan katabolisme precursor LDL yaitu VLDL dan IDL. VLDL remnant dan IDL kaya akan apolipoprotein E, maka lipoprotein-lipoprotein tersebut dapat ditangkap oleh reseptor LDL yang juga dapat mengenali apolipoprotein E. Seiring meningkatnya jumlah reseptor LDL di hepar, maka terjadi pula peningkatan katabolisme VLDL dan IDL.^{21,26}

2.7.3 Penurunan Triglisericid oleh Statin

Kadar TG > 250 mg/dl dapat dikurangi secara berarti oleh statin dan persentase penurunannya sama dengan persentase penurunan kadar

kolesterol LDL. Dengan demikian pasien hipertriglisericid yang mendapat simvastatin dosis maksimal (80 mg perhari) akan mengalami penurunan kolesterol LDL dan TG puasa sebesar 35 – 45%. Namun jika kadar TG < 250 mg/dl, maka penurunannya tidak lebih dari 25%.²¹ Mekanisme penurunan kadar TG oleh simvastatin belum diketahui secara pasti.

2.7.4 Efek Statin Lainnya

Selain menurunkan kolesterol LDL dan memperbaiki profil lipid, statin juga memiliki efek kardioprotektif lain yaitu :

- Statin dapat memperbaiki vasodilatasi koroner dengan meningkatkan respon terhadap asetil kolin dan menstabilkan mRNA nitrogen monoksida sintase sehingga meningkatkan produksinya.
- Statin dapat menstabilkan plak dengan menghambat infiltrasi monosit dan menghambat sekresi makrofag metaloproteinase sebagai pengurai matriks dan perapuh pembungkus plak.
- Statin dapat bekerja sebagai anti radang yaitu dengan menurunkan kadar C-reaktif protein (CRP) yang berperan sebagai penanda resiko tinggi PJK.
- Statin dapat menurunkan kerentanan oksidasi lipoprotein.
- Statin juga dapat mengurangi agregasi platelet.²¹