

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Lipid

2.1.1 Definisi dan Fungsi Lipid

Lipid ialah senyawa organik yang memiliki sifat tidak larut dalam air, dan dapat diekstraksi oleh larutan organik nonpolar. Lipid merupakan salah satu zat makromolekul yang digunakan oleh tubuh untuk proses metabolisme. Lipid mempunyai fungsi melindungi organ tubuh, membentuk sel, penghasil panas dalam tubuh, sebagai sumber asam lemak esensial, pelarut vitamin yang larut dalam lemak, pemberi rasa kenyang dan kelezatan. Lipid juga merupakan struktur penting dari membran sel, saraf dan merupakan komponen getah empedu. Lipid diperlukan oleh tubuh berasal dari dua sumber yaitu dari luar dan dalam tubuh, dari makanan dan dari produksi hati.⁹

2.1.2 Lipid plasma dan 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.^{11,16} 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.¹⁷

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.¹⁸

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.¹⁹

2.1.2.1 Kilomikron

Kilomikron ialah lipoprotein yang diproduksi oleh usus halus dan bertugas mengangkut trigliserida dari makanan ke dalam jaringan.

2.1.2.2 *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL)

VLDL merupakan lipoprotein yang terdiri atas 60% trigliserida, 10-15% kolesterol dan bertugas membawa kolesterol dari hati ke jaringan perifer.

2.1.2.3. Low Density Lipoprotein (LDL)

LDL ialah lipoprotein pada manusia yang berguna sebagai pengangkut kolesterol ke jaringan perifer dan berguna untuk sintesis membran dan hormon steroid. LDL mengandung 10% trigliserida serta 50% kolesterol, dipengaruhi oleh banyak faktor misalnya kadar kolesterol dalam makanan, kandungan lemak jenuh, dan tingkat kecepatan sintesis dan pembuangan LDL dan VLDL dalam tubuh.

2.1.2.4 High Density Lipoprotein (HDL)

HDL disebut juga α -lipoprotein adalah lipoprotein terkecil yang berdiameter 8-11 nm, namun mempunyai berat jenis terbesar dengan inti lipid terkecil.²⁰ Unsur lipid yang paling dominan dalam HDL ialah kolesterol dan fosfolipid. Komponen HDL adalah 20% kolesterol, <5% trigliserida, 30% fosfolipid dan 50% protein. HDL ialah protein lipid yang memiliki inti dominan ester kolesterol dan terdiri atas Apo – I, Apo-II, Apo C, Apo E, dan Apo D. HDL berfungsi sebagai pengangkut kolesterol dalam jalur *cholesterol transport* dari ekstra hepar ke dalam hepar.^{21,22}

HDL berfungsi sebagai penyimpan apolipoprotein C dan E yang menjadi bahan dalam metabolisme kilomikron dan VLDL.²³ HDL dalam plasma memiliki banyak macam ukuran, bentuk, komposisi dan muatan listrik. HDL memiliki beberapa macam bentuk yaitu HDL-1, HDL-2 dan HDL-3. HDL dalam mikroskop elektron tampak sebagai partikel sferis yang terdapat dalam plasma normal atau berbentuk diskoidal. HDL merupakan hasil produksi dari hepar dan usus yang membentuk HDL

dalam limfe dan plasma. Katabolisme kilomikron dan VLDL juga menghasilkan HDL, karena HDL memberikan Apo C dan Apo E untuk kilomikron dan VLDL yang membentuk HDL nascent.^{22,24} HDL berperan dalam proses *Reverse Cholesterol Transport* (RCT) sehingga HDL dapat meningkatkan pengangkutan kolesterol dari jaringan untuk dikembalikan ke hepar dan diekskresikan lewat empedu.²⁵ HDL dibentuk di hepar dengan pembentukan Apo A-1 yang kemudian berinteraksi dengan *hepatic ATP-Binding Cassette Transporter A1* (ABCA 1) hepar lalu tersekresi dalam plasma dengan bentuk Lipid poor Apo A1 yang berinteraksi dengan ABCA 1 yang mengambil kolesterol berlebih dari sel dan membentuk pre- β -HDL (nascent). Kolesterol bebas dari HDL diesterifikasi enzim LCAT untuk merubah pre- β -HDL (nascent) menjadi α -HDL.²¹ LCAT adalah enzim yang bertugas mengikat lipoprotein atau lemak bebas dalam plasma dan disekresi oleh hati. LCAT diduga dapat mempertahankan gradien kolesterol yang tak teresterifikasi antara sel perifer dan HDL.

Pemecahan HDL berada di dalam hepar. HDL mengalami 2 jalur transport ke hepar. Pertama melalui reseptor scavenger, kelas B, tipe 1 (SR-B1) yang merupakan reseptor scavenger hepar. Kedua, dengan berinteraksi melalui VLDL dan LDL dengan enzim CETP yang merupakan glikoprotein plasma yang berguna untuk pertukaran ester kolesterol pada HDL dengan TG pada LDL. Partikel HDL kemudian menjadi lebih kaya akan TG dan kembali ke hepar.^{21,24}

Fungsi HDL yang lain, HDL diduga dapat memiliki efek antiaterogenik, seperti menghambat oksidasi LDL, meningkatkan produksi nitrit oksida dalam endotel, menghambat inflamasi dalam endotel, meningkatkan bioavailabilitas protasiklin, menghambat koagulasi serta agregasi platelet.

Lipoprotein yang berperan penting dalam pendistribusian kolesterol ialah HDL dan LDL. Fungsi HDL yaitu mengangkut kolesterol kembali ke hati untuk proses metabolisme. Fungsi LDL ialah sebagai pembawa kolesterol ke sel-sel yang mengandung reseptor LDL guna dimanfaatkan sel tersebut. Lipoprotein mengalami metabolisme melalui 3 jalur, yakni jalur metabolisme eksogen, endogen, dan *reverse cholesterol transport*. Pertama, jalur eksogen berarti penyerapan trigliserida dan kolesterol dari sumber makanan yang berasal di usus untuk membentuk kilomikron selanjutnya masuk ke sirkulasi limfe, sirkulasi darah, dan dihidrolisis oleh LPL menjadi FFA yang selanjutnya diserap oleh jaringan. Kilomikron yang menjadi kilomikron remnant karena kehilangan sebagian trigliseridnya masuk ke dalam hepar. Kedua, metabolisme endogen ialah sintesis cVLDL dari TG dan kolesterol dalam hepar. cVLDL dalam darah mengalami hidrolisis oleh LPL menjadi cIDL dan dipecah lagi menjadi cLDL. Hepar dan jaringan perifer steroidogenik yang mempunyai reseptor kolesterol LDL (rLDL atau ApoB/E receptor) akan menangkap cLDL. Kolesterol LDL dioksidasi dan ditangkap oleh makrofag menjadi sel busa (*foam cell*). Ketiga, jalur *reverse cholesterol transport* ialah membawa

kolesterol untuk dikembalikan ke hepar dengan bantuan cHDL yang merupakan hasil esterifikasi pre β -HDL oleh LCAT. Sistem reseptor scavenger kelas B tipe (SR-B1) atau melalui bantuan *Cholesterol Ester Transfer Protein* (CETP) menukar kolesterol ester HDL dengan TG pada VLDL dan LDL untuk kembali ke hepar melalui rLDL.^{10,16,19,26-28}

2.1.3 Apolipoprotein

Apolipoprotein merupakan protein yang mempertahankan struktur lipoprotein, metabolisme lipid, dan sebagai petanda jenis lipoprotein selain menurut ukurannya. Ada beberapa jenis lipoprotein.^{16,18,19}

1. Apo B

Apo B berbeda dengan Apo lainnya karena ia tidak berpindah tempat dari lipoprotein satu ke partikel yang lainnya. Apo B mempunyai 2 asal yaitu dari hepar (Apo B100) dan usus (Apo B48). Apo B100 terdapat dalam VLDL yang diproduksi oleh hepar, IDL dan LDL, Apo B 48 berada di kilomikron.

2. Apo A

Apo A berada di HDL dan kilomikron. Apo A terdiri dari Apo A-1, Apo A II dan Apo A-IV. Apo A-1 adalah Apo terbanyak pada serum, Apo utama dalam HDL dan kilomikron, dan juga kofaktor dari LCAT.

Apo A-II merupakan bagian penting dari HDL dan bergabung dengan Apo E melalui jembatan dimer disulfida. Apo A-IV hanya terdapat di kilomikron namun tidak pada HDL.

3. Apo C

Apo C ialah kofaktor dari LPL, dan merupakan Apo yang berpindah di antara lipoprotein. Apo C memiliki 3 spesies yaitu C-1, C-II, dan C-III.

4. Apo D

Apo D merupakan transport sentripetal kolesterol bersama dengan LCAT

5. Apo E

6. Protein Lp(a)

Tabel 2. Karakteristik dan komposisi lipoprotein (Kane JP & Malloy MJ)^{10,18}

Lipoprotein	Mobilitas elektroforesis dalam gel agarosa	Densitas (g/cm ³)	Lipid inti dominan	Diameter (nm)	Apo
HDL	Alfa	1,21-1,063	Kolesterol Ester	7,5-10,5	A-I, A-II, C,D,E
LDL	Beta	1,063-1,019	Kolesterol Ester	21,5	B-100, B-74, B-26
IDL	Beta	1,019-1,006	Kolesterol ester, TG	25-30	B-100, beberapa C,E
VLDL	Pra – beta	<1,006	TG	30-100	B-100, C,E
Kilomikron	Tetap pada aslinya	<1,006	TG	80-500	B-48, C, E, A-I, A-II, Apo kaya prolin
Lp (a)	Pra – beta		Kolesterol ester	21-30	B-100, Lp(a)

2.3 Absorpsi dan transport lipid

Digesti lipid adalah proses hidrolisis lipid sebelum dapat diserap usus, TG yang banyak dari sumber bahan makanan harus dipecah jadi asam lemak dan gliserol dengan bantuan enzim lipase pankreas.^{11,17}

Proses emulsifikasi bertujuan supaya lipid bisa bercampur dengan air dan enzim pencernaan terutama lipase dapat bekerja. Proses emulsifikasi lipid terjadi dalam usus halus dan dilakukan oleh garam empedu. Absorpsi lipid dapat terjadi dengan cara difusi pasif yang terjadi dalam usus halus (duodenum terbanyak / jejunum) dalam bentuk monogliserida dan FFA dan membentuk misel. Selain proses difusi pasif, absorpsi lipid dapat terjadi secara aktif untuk TG, kolesterol dan fosfolipida yang dibentuk dalam usus, kemudian mengikuti aliran darah untuk selanjutnya bergabung dengan protein (apoprotein) sehingga terbentuk lipoprotein dapat beredar dalam sirkulasi darah.²⁹

2.4 Dislipidemia

Berdasarkan pataloginya, dislipidemia dibagi 2 yaitu dislipidemia primer dan sekunder.²⁹

a. Dislipidemia Primer

Dislipidemia primer berhubungan dengan gen yang mengatur enzim dan apoprotein yang berkaitan dengan metabolisme lipoprotein maupun reseptor. Dislipidemia primer biasanya didasari oleh mutasi genetik.

b. Dislipidemia Sekunder

Dislipidemia sekunder akan terjadi bila pasien mempunyai penyakit, stres atau kurang berolahraga, atau efek samping dari obat lain.

2.5 Profil lipid serum

Keseimbangan lipid dalam darah diatur oleh beberapa mekanisme yaitu meningkatkan atau menurunkan kecepatan pengeluaran lipoprotein dalam darah dan mengurangi pembentukan lipoprotein serta jumlahnya yang masuk dalam darah. Kolesterol LDL meningkatkan risiko serangan jantung karena LDL dapat menembus dinding pembuluh darah dan menghambat aliran darah pada arteri koronaria yang mendarahi jantung. Kolesterol yang dibawa oleh HDL akan menurunkan risiko serangan jantung karena kolesterol ini membawa sisa kolesterol menuju hepar untuk dimetabolisme.

Tabel 3. Kadar lipid serum normal (Adam JM) ¹⁰

Profil lipid	Nilai	Kategori
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

2.6 Faktor risiko perubahan kadar kolesterol HDL

Kadar kolesterol HDL dipengaruhi oleh beberapa faktor:

1) Genetik

Hiperlipidemia familial adalah suatu kelainan gen yang berperan pada metabolisme lemak yang menyebabkan penderita memiliki kadar lemak yang tinggi dan bervariasi sesuai jenis kelainan genetik.³⁰

2) Usia

Usia mempunyai pengaruh yang cukup besar terhadap peningkatan kadar kolesterol dalam tubuh. Semakin bertambahnya usia, metabolisme dalam tubuh semakin berkurang termasuk efektivitas dalam metabolisme lemak.

3) Jenis kelamin

Hormon *estrogen* pada wanita bermanfaat untuk memberi perlindungan terhadap kejadian penyakit kardiovaskuler.³¹ Wanita dan pria berisiko sama mengalami aterosklerosis setelah wanita tersebut mengalami menopause.

4) Diet (asupan karbohidrat, lemak, kolesterol, serat)

Energi yang diperlukan untuk aktivitas fisik dan metabolisme basal sangat dipengaruhi oleh sekresi LVLDL dari hati. Diet kolesterol yang kurang dari 200 mg/ hari untuk individu normal dan diet rendah lemak jenuh sebanyak 8% dari total kalori diet bisa mengurangi 10-15% kadar kolesterol dalam serum. Konsumsi bahan makanan tinggi karbohidrat dapat menyebabkan hipertrigliseridemia yang akan muncul dalam 48-72 jam setelah diet diberikan. Konsumsi diet tinggi serat dapat bermanfaat baik untuk menurunkan kolesterol dalam darah.

5) Obesitas

Kadar lemak yang tinggi dalam darah dapat ditemukan pada individu dengan obesitas terutama pada obesitas sentral. Menurut penelitian, kadar kolesterol LDL yang lebih tinggi juga dapat ditemukan pada individu yang berat badannya lebih dari normal ($BMI > 27 \text{ kg/m}^3$)³⁰

6) Aktifitas fisik

Aktivitas fisik merupakan gerakan otot rangka tubuh yang memerlukan energi untuk melakukannya. Aktifitas fisik yang kurang menyebabkan penurunan kolesterol HDL, peningkatan kolesterol LDL, peningkatan tekanan darah, dan penurunan sensitivitas insulin yang merupakan faktor risiko untuk terjadinya penyakit kardiovaskuler.³⁰

7) Merokok, alkohol, stres, dan obat- obatan

Frammingham Heart Study menyatakan bahwa jumlah rokok yang dihisap per hari berhubungan erat dengan kadar kolesterol HDL yang rendah.³¹ Kadar kolesterol ditemukan berbanding lurus dengan tingkat stres seseorang.. Metabolisme lemak juga dipengaruhi oleh konsumsi alkohol dan penggunaan obat–obatan seperti obat antihipertensi dan kontrasepsi.³⁰

8) Penyakit

Penelitian mengungkapkan bahwa ada suatu keabnormalan profil lipid pada individu yang memiliki penyakit metabolik seperti *diabetes mellitus*, hipotiroid, penyakit ginjal dan aterosklerosis.³⁰

2.7 Ekstrak kulit manggis

2.7.1 Tanaman manggis

Manggis (*Garcinia mangostana*) adalah tanaman yang banyak dimanfaatkan sebagai makanan, baik dalam keadaan mentah maupun olahan. Kulit buah manggis menjadi ramuan tradisional di Thailand untuk mengobati infeksi kulit, luka dan diare. Ekstrak kulit manggis dipasarkan sebagai suplemen diet yang dianjurkan oleh *Food and Drug Administration* (FDA) oleh pemerintah Amerika Serikat karena berpotensi sebagai antioksidan.³¹

2.7.2 Manfaat ekstrak kulit manggis

Penelitian menyebutkan manggis mengandung senyawa kimia yang berperan dalam respon farmakologis terhadap anti inflamasi, anti histamin, anti kanker, anti bakteri, anti jamur, anti virus dan mengobati kelainan jantung.²³ Kandungan kimia yang terkandung dalam kulit manggis ialah *xanthone*, *mangostin*, *mangosterol*, *mangostin A dan B*, *trapezifolixanthone*, *tovophyllin B*. *Alfa dan beta mangostin*, *garcinon B*, *mangostanol*, *flavonoid*, *epikatekin*, dan *gartanin*.³² Senyawa yang sangat berperan dalam respon farmakologis ialah golongan *xanthone*, yang lebih dikenal sebagai *alfa mangostin* dan *gamma mangostin*. *Xanthone* ialah substansi kimia alami yang berhubungan dengan *flavonoid* dan termasuk dalam golongan senyawa *phenol* atau *polyphenolic*. *Xanthone* mempunyai peran untuk mengikat radikal bebas dalam tubuh karena memiliki gugus hidroksida (OH). Kulit manggis memiliki kandungan antioksidan yang sangat tinggi nilainya dalam *Oxygen Radical Absorbance Capacity* (ORAC)

dengan nilai 17.000- 20.000. Nilai ini tinggi jika dibandingkan dengan buah yang mengandung antioksidan lain seperti jeruk (2.440), apel (1.400) dan anggur (1.100) . ORAC adalah kemampuan antioksidan menetralkan radikal penyebab penyakit degeneratif misalnya jantung, stroke, dan kanker karena menghambat oksidasi LDL dan mencegah terjadinya *foam cell*.¹⁴

2.7.3 Ekstrak kulit manggis sebagai antilipemik

Penelitian yang dahulu, tercatat bahwa kulit manggis memiliki sifat sebagai antilipemik karena kandungan *xanthone* dalam ekstrak kulit manggis dapat meningkatkan kadar kolesterol HDL dengan menginduksi peningkatan PPAR terutama PPAR α yang bekerja di banyak titik kerja, seperti meningkatkan sintesis lipoprotein lipase yang dapat meningkatkan katabolisme VLDL yang kaya akan trigliserida. Kadar HDL bervariasi timbal balik dengan triasilgliserol plasma dan secara langsung dengan aktivitas lipoprotein lipase. Proses ini kemungkinan disebabkan oleh hasil samping yang dibebaskan dari hidrolisis kilomikron dan VLDL seperti kolesterol, fosfolipid, dan Apo A-I yang dapat membentuk pra β -HDL. PPAR α juga dapat meningkatkan ekspresi dari Apo A-I dan Apo A-II secara langsung dari siklus HDL dan membentuk pra β -HDL setelah berikatan dengan fosfolipid dan kolesterol. Proses *reverse cholesterol transport* juga dapat meningkat karena pengaruh PPAR α yang bisa meningkatkan ABCA1 yang dapat memindahkan kolesterol dari sel ke partikel yang memiliki sedikit kandungan lipid seperti pra β -HDL /Apo A-I. Aktivitas *xanthone* dalam menginduksi PPAR α menyebabkan hasil akhir berupa produk kolesterol HDL akan meningkat.^{11,12}

2.8 Simvastatin

Simvastatin adalah suatu senyawa yang diisolasi dari jamur *Penicillium citrinum*, yang bekerja dengan cara menghambat sintesis kolesterol dalam hati dengan penghambatan enzim *HMG-KoA reduktase*, sehingga SREBP pada membran dipecah oleh protease lalu diangkut ke nukleus. Faktor transkripsi berikatan dengan gen reseptor LDL. Peningkatan reseptor LDL dalam membran sel hepatosit menurunkan kadar kolesterol darah dalam jumlah besar sehingga LDL, VLDL, IDL menurun dan HDL akan meningkat.²⁵

Simvastatin adalah suatu prodrug yang akan memberikan manfaat jika dihidrolisis dahulu dalam hati menjadi bentuk aktifnya yaitu β -hidroksi yang kemudian akan berikatan dengan protein plasma. Simvastatin memiliki kadar obat bebas dalam sirkulasi darah yang rendah (< 5%) dan mempunyai waktu paruh 2 jam, kemudian obat ini akan dimetabolisme melalui hati. Dosis pemberian pada manusia adalah sebanyak 5-10 mg / hari, dengan maksimal dosis sebanyak 80 mg/ hari, dan diberikan pada waktu malam hari.²⁵

2.8.1. Efek samping

Penggunaan obat statin dapat menyebabkan peningkatan kadar enzim hati dalam 5 bulan pertama pemberian terapi, namun hal ini akan normal kembali dengan sendirinya. Hanya sebanyak 2% pasien yang mengalami peningkatan yang bermakna tergantung dari jumlah statin yang digunakan dan akan kembali normal jika penggunaan statin dikurangi atau dihentikan.

Pemantauan kadar enzim hati dapat dilakukan secara teratur pada bulan pertama, ke- 3, ke- 6, dan sekali per tahunnya.³³ Statin juga memiliki efek samping miopati pada 5% pasien yang memberikan gejala nyeri otot dan sendi, namun tak ada perubahan dalam kadar kreatin kinase (CK). Sebanyak 0,2 % pasien mengalami miopati yang hebat (rhabdomyolisis) dengan peningkatan kadar kreatin kinase 10 kali batas normal, CK yang normal berkisar antara 10-150 IU/L, jika hal ini terjadi maka penggunaan obat harus dihentikan. Miopati banyak terjadi pada pasien dengan kombinasi obat antilipemik. Efek samping lainnya yang dapat ditemukan ialah gangguan saluran cerna, ruam, dan insomnia.²⁵

2.8.2 Penggunaan

Statin dapat menurunkan kejadian penyakit jantung koroner fatal dan non fatal, stroke dan angka mortalitas totalnya. Pemberian statin lebih baik dimulai dengan dosis kecil kemudian ditingkatkan sampai didapat efek yang diinginkan.³⁴ Interaksi statin dengan obat lain dapat dipertimbangkan karena karena memiliki efek menghambat sitokrom P450 dalam hati. Penggunaan statin biasanya dapat ditoleransi baik kecuali jika ada efek samping yang dirasakan, dan dapat dilakukan pemantauan terapi selama menggunakan obat statin.^{33,35}