

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Lipid**

##### **2.1.1 Definisi, klasifikasi, dan fungsi lipid**

Lipid adalah sekelompok senyawa heterogen, meliputi lemak, minyak, steroid, malam (*wax*), dan senyawa-senyawa lain yang terkait. Sifat umum lipid antara lain tidak larut dalam air dan larut dalam pelarut non polar seperti misalnya eter dan kloroform. Lipid merupakan salah satu zat yang kaya akan energi yang penting dan dipergunakan dalam metabolisme tubuh<sup>12</sup>.

Lipid mempunyai fungsi sebagai penghasil panas tubuh, pembentukan dari dinding sel<sup>12</sup>, pelindung organ tubuh, sumber asam lemak esensial, transporter vitamin larut lemak, dan sebagai pelumas. Lemak yang beredar dalam tubuh diperoleh dari dua sumber yaitu dari makanan dan hasil produksi organ hati. Lemak disimpan di dalam jaringan adiposa, yang berfungsi sebagai insulator panas di jaringan subkutan.

Lipid diklasifikasikan menjadi dua yaitu lipid sederhana dan lipid kompleks. Lipid sederhana meliputi ester asam lemak dengan berbagai alkohol. Contoh lipid sederhana antara lain :

1. Lemak (*fat*) merupakan ester asam lemak dengan gliserol.
2. Minyak (*oil*) adalah lemak dalam keadaan cair.

3. *Wax* (malam) merupakan ester asam lemak dengan alkohol monohidrat yang berat molekulnya tinggi.

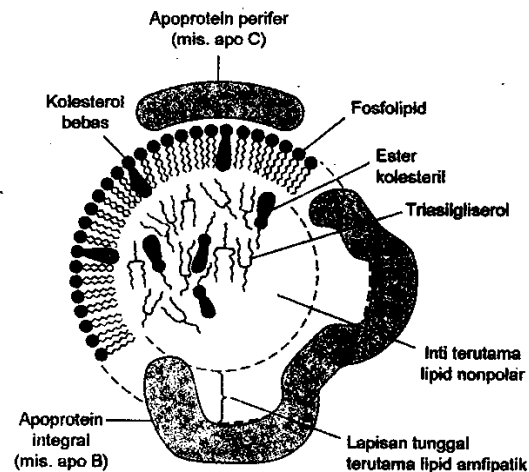
Berbeda dengan lipid sederhana, lipid kompleks merupakan ester asam lemak yang mengandung gugus-gugus selain alkohol dan asam lemak, seperti fosfolipid dan glikolipid. Fosfolipid adalah lipid yang mengandung suatu residu asam fosfor, selain asam lemak dan alkohol, sedangkan glikolipid adalah lipid yang mengandung asam lemak, sfingosin, dan karbohidrat. Lipid kompleks lain juga meliputi sulfolipid, aminolipid, dan lipoprotein<sup>5</sup>.

### **2.1.2 Lipid plasma, lipoprotein, dan apolipoprotein**

Lipid plasma yang utama yaitu kolesterol, trigliserida, fosfolipid dan asam lemak bebas yang tidak larut dalam cairan plasma. Agar lipid plasma dapat diangkut dalam sirkulasi, maka susunan molekul lipid perlu dimodifikasi yaitu dalam bentuk lipoprotein yang bersifat larut dalam air. Lipoprotein adalah partikel-partikel globuler dengan berat molekul tinggi<sup>13</sup>.

Pada inti lipoprotein terdapat kolesterol ester dan triasilgliserol yang dikelilingi oleh fosfolipid, kolesterol non ester dan apolipoprotein. Lipoprotein ini bertugas mengangkut lipid dari tempat sintesisnya menuju tempat penggunaannya. Apolipoprotein

berfungsi untuk mempertahankan struktur lipoprotein dan mengarahkan metabolisme lipid tersebut<sup>6</sup>.



Gambar 1. Struktur umum lipoprotein plasma<sup>6</sup>.

Empat kelompok utama lipoprotein yang penting dalam diagnosis klinis adalah:

1. Kilomikron

Berasal dari penyerapan triasilgliserol dan lipid lain di usus. Kilomikron dikeluarkan ke dalam limfe usus untuk dibawa ke kapiler jaringan lemak dan otot rangka<sup>13</sup>.

2. Lipoprotein VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*)

VLDL atau pra- $\beta$ -lipoprotein adalah lipoprotein berdensitas sangat rendah dan berasal dari hati untuk ekspor triasilgliserol.

### 3. Lipoprotein LDL (*Low Density Lipoprotein*)

LDL atau  $\beta$ -lipoprotein adalah lipoprotein berdensitas rendah yang menggambarkan suatu tahap akhir metabolisme VLDL.

### 4. Lipoprotein HDL (*High Density Lipoprotein*)

HDL atau  $\alpha$ -lipoprotein adalah lipoprotein berdensitas tinggi yang berperan dalam transpor kolesterol dan metabolisme VLDL dan kilomikron.

Triasilgliserol adalah lipid utama pada kilomikron dan VLDL, sedangkan kolesterol dan fosfolipid masing-masing adalah lipid utama pada LDL dan HDL<sup>8</sup>. Lipid di dalam darah diangkut dengan tiga mekanisme antara lain:

#### a. Jalur Eksogen

Trigliserida dan kolesterol yang berasal dari makanan di dalam usus dikemas sebagai kilomikron. Kilomikron diangkut menuju ke dalam pembuluh darah melalui duktus torasikus. Di dalam jaringan lemak, trigliserida dalam kilomikron mengalami hidrolisis oleh lipoprotein lipase yang terdapat pada permukaan sel endotel. Proses hidrolisis menghasilkan asam lemak dan kilomikron remnant. Asam lemak bebas menembus endotel dan masuk dalam jaringan

lemak dan sel otot untuk diubah menjadi trigliserida kembali (cadangan) atau dioksidasi (energi).

Kilomikron remnant adalah kilomikron yang sebagian besar trigliseridanya dihilangkan sehingga ukurannya mengecil tetapi jumlah kolesterol esternya tetap. Hati membersihkan kilomikron remnant ini dari sirkulasi dengan mekanisme endositosis oleh lisosom dan hasil metabolismenya berupa kolesterol bebas yang digunakan kembali untuk sintesis berbagai struktur lain. Kolesterol bebas ini dapat disimpan di dalam hati sebagai kolesterol ester atau diekskresi ke dalam empedu menjadi asam empedu<sup>6,13</sup>.

Kolesterol dapat disintesis dari asetat di bawah pengaruh enzim HMG-CoA reduktase yang menjadi aktif jika terdapat kekurangan kolesterol endogen. Asupan kolesterol dari darah diatur oleh jumlah reseptor LDL yang terdapat pada permukaan hati<sup>6</sup>.

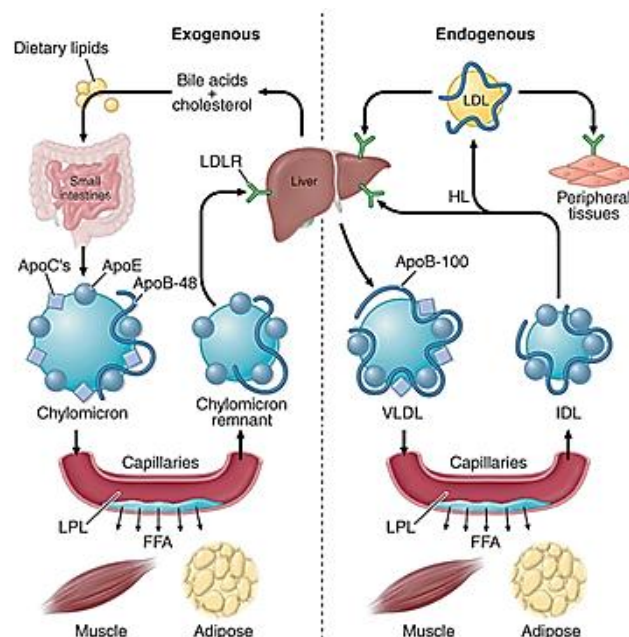
#### b. Jalur Endogen

Trigliserida dan kolesterol yang disintesis oleh hati diangkut secara endogen dalam bentuk VLDL kaya trigliserida dan mengalami hidrolisis dalam sirkulasi oleh lipoprotein lipase. Enzim ini menghidrolisis kilomikron

mejadi lipoprotein yang lebih kecil yaitu IDL dan LDL. LDL merupakan lipoprotein yang mengandung kolesterol paling banyak, yakni sekitar 60-70%<sup>5,6</sup>. Sebagian LDL akan dibawa ke hati, kelenjar adrenal, testis, dan ovarium yang mempunyai reseptor untuk kolesterol LDL<sup>14</sup>.

### c. Jalur Reverse Cholesterol Transport

Suatu proses yang membawa kolesterol dari jaringan kembali ke hati. HDL merupakan lipoprotein yang berperan dalam jalur ini<sup>15</sup>.



Gambar 2. Jalur transpor lipid<sup>6</sup>

Apolipoprotein merupakan suatu gugus protein pada lipoprotein dan membentuk hampir 70% dari sebagian HDL dan

hanya 1% kilomikron. Sebagian besar apolipoprotein bersifat integral dan tidak dapat dikeluarkan<sup>8</sup>. Terdapat beberapa jenis apolipoprotein :

a. Apo A

Apo A merupakan apolipoprotein pada HDL dan kilomikron. Apo A-I merupakan Apo utama pada HDL dan juga terdapat pada kilomikron sedangkan Apo A-II adalah konstituen penting HDL dan membentuk jembatan disulfide dengan Apo E. Apo A-IV terdapat pada kilomikron tapi tidak pada HDL.

b. Apo B

Merupakan apolipoprotein utama pada LDL ( $\beta$ -lipoprotein) yang ditemukan juga pada VLDL<sup>8</sup>. Apo B memiliki karakteristik berbeda dengan Apo lainnya. Apo B berasal dari hati (Apo B100) dan usus (Apo B48). Kilomikron mengandung bentuk Apo B yang terpotong, yakni Apo B48 sedangkan VLDL mengandung Apo B100.

c. Apo C

Apo C yang terdiri atas Apo C-I, Apo C-II, dan Apo C-III adalah polipeptida yang lebih kecil dan bebas dipindahkan dari satu lipoprotein ke lipoprotein lain.

d. Apo D

Apolipoprotein ini masih diperkirakan merupakan faktor penting dalam penyakit neurodegeneratif manusia .

e. Apo E

Apo E ditemukan di VLDL, HDL, kilomikron, dan sisa kilomikron. Pada orang normal Apo E membentuk 5-10% apolipoprotein VLDL total<sup>8</sup>.

f. Protein Lp (a)

Lipoprotein Lp (a) dibentuk dari LDL dan protein (a) yang dihubungkan oleh jembatan disulfida<sup>16</sup>.

## **2.2 Sintesis, transport, dan ekskresi kolesterol dalam tubuh manusia**

Sekitar separuh kolesterol tubuh berasal dari proses sintesis (sekitar 700 mg/hari) dan sisanya diperoleh dari makanan. Hati dan usus masing-masing menghasilkan 10% dari sintesis total pada manusia. Hampir pada semua jaringan tubuh yang mengandung sel berinti mampu membentuk kolesterol dan berlangsung di retikulum endoplasma dan sitosol<sup>8</sup>.

Bioseintesis kolesterol dapat dibagi menjadi lima tahap, yaitu :

### **2.2.1 Tahap 1 – Biosintesis mevalonat**

Pada tahap ini, asetoasetil-KoA mengalami kondensasi dengan molekul asetoasetil-KoA lainnya yang dikatalisis oleh HMG-KoA



sintase. Hasilnya berupa HMG-KoA direduksi menjadi mevalonat oleh NADPH dan dikatalisis oleh HMG-KoA reductase.

Tahap 1 merupakan tahap regulatorik utama di jalur sintesis kolesterol dan merupakan tempat kerja golongan obat penurun kadar kolesterol paling efektif, yaitu inhibitor HMG-KoA reduktase (obat-obat golongan statin).

#### 2.2.2 Tahap 2 – Pembentukan Unit Isoprenoid

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

#### 2.2.3 Tahap 3 – Pembentukan Skualen

Isopentil difosfat mengalami isomerisasi melalui pergeseran ikatan rangkap untuk membentuk dimetilalil difosfat, yang kemudian bergabung dengan molekul lain dan membentuk gerail difosfat. Kondensasi lebih lanjut akan membentuk farnesil difosfat. Dua molekul farnesil difosfat bergabung untuk membentuk skualen.

#### 2.2.4 Tahap 4 – Siklisasi Skualen menghasilkan steroid induk, yakni lanosterol

Skualen dapat melipat dan membentuk suatu struktur yang sangat mirip dengan inti steroid.

### 2.2.5 Tahap 5 – Pembentukan Kolesterol dari lanosterol

Pada tahap ini, pembentukan berlangsung di retikulum endoplasma dan melibatkan pertukaran-pertukaran di inti steroid.

Kolesterol diangkut di dalam lipoprotein di dalam plasma darah manusia. Kolesterol dari makanan mencapai keseimbangan dengan kolesterol plasma dalam beberapa hari dan dengan kolesterol jaringan dalam beberapa minggu. Ester kolesteril dalam makanan dihidrolisis menjadi kolesterol yang kemudian diserap oleh usus bersama dengan kolesterol tak-teresterifikasi dan lipid lain dalam makanan.

Kolesterol yang diserap 80-90 % mengalami esterifikasi dengan asam lemak rantai panjang di mukosa usus. Sembilan puluh lima persen kolesterol kilomikron disalurkan ke hati dalam bentuk sisa kilomikron, dan sebagian besar kolesterol yang disekresikan oleh hati dalam bentuk VLDL dipertahankan selama pembentukan IDL dan akhirnya LDL diserap oleh reseptor LDL di hati dan jaringan ekstrahepatik.

Setiap harinya, satu gram kolesterol dikeluarkan dari tubuh dan separuhnya diekskresikan di dalam feses setelah mengalami konversi menjadi asam empedu. Sisanya diekskresikan sebagai kolesterol. Sebagian besar garam empedu yang disekresikan diserap kembali ke dalam sirkulasi porta dan dikembalikan ke hati sebagai bagian dari sirkulasi enterohepatik<sup>8</sup>.

### 2.3 Low density lipoprotein (LDL)

Kolesterol adalah suatu jenis lemak yang ada di dalam tubuh dan dibagi menjadi kolesterol LDL, HDL, total kolesterol, dan trigliserida. Kolesterol akan diangkut dari hati menuju ke sel otot jantung, otak, dan lain-lain oleh lipoprotein yang bernama LDL<sup>17</sup>. LDL dikatakan kolesterol jahat karena 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-materi yang berperan dalam proses pembekuan darah. Hal inilah yang kemudian dapat berkembang menjadi aterosklerosis<sup>4,17</sup>.

Hati dan banyak jaringan ekstrahepatik mengekspresikan reseptor LDL (apo B-100, E). Reseptor ini dinamai demikian karena spesifik untuk apo B-100, tetapi tidak untuk B-48 yang tidak memiliki dominan terminal karboksil B-100 yang mengandung ligan reseptor LDL, dan juga menyerap lipoprotein yang kaya akan apo E.

Reseptor LDL akan mengikat kolesterol LDL yang diserap secara utuh melalui proses endositosis. Apoprotein dan kolesterol ester kemudian dihidrolisis di lisosom, dan kolesterol dipindahkan ke dalam sel. Reseptor didaur ulang ke permukaan sel. Influx kolesterol ini menghambat transkripsi gen-gen yang berikatan dengan HMG-KoA sintase – HMG-KoA reduktase sehingga menekan sintesis dan penyerapan kolesterol<sup>8</sup>.

## 2.4 Profil lipid serum

Penatalaksanaan dislipidemia memiliki target yaitu menormalkan profil lipid sesuai dengan faktor risiko yang ada. Pengobatan medikamentosa dengan obat-obat hipolipidemik. Pengobatan non medikamentosa dengan perubahan gaya hidup untuk mencegah obesitas, membatasi konsumsi minuman beralkohol, menghindari merokok, dan terapi nutrisi<sup>5</sup>. Target profil lipid antara lain :

Tabel 2. Target Profil Lipid<sup>6</sup>.

	Kadar yang ingin dicapai (mg/dl)	Kadar batas hingga tinggi (mg/dl)	Kadar tinggi (mg/dl)
Kolesterol total	<200	200-239	>240
LDL	<130	130 - 159	>160
HDL			
Pria	>40	>60	
Wanita	>50		
Trigliserida	<150	150 - 199	>200

## 2.5 Dislipidemia

Secara umum, kelebihan lipid dibedakan menjadi tiga kelompok yaitu hiperkolesterolemia (kelebihan kolesterol dalam darah),

hipertrigliseridemia (kelebihan trigliserida dalam darah), dan dislipidemia<sup>12</sup>. Dislipidemia adalah sebuah gangguan metabolisme lipoprotein, termasuk kelebihan maupun kekurangan lipoprotein. Dislipidemia berasal dari peningkatan kolesterol total, Low Density Lipoprotein (LDL) dan konsentrasi trigliserida, dan penurunan dari konsentrasi High Density Lipoprotein (HDL) dalam darah<sup>18</sup>.

Dislipidemia, khususnya peningkatan kadar kolesterol LDL dapat memicu terjadinya aterosklerosis, yang merupakan faktor resiko yang dapat menyebabkan penyakit kardiovaskuler, stroke, bahkan kematian<sup>1,2</sup>. Prevalensi dislipidemia di Indonesia pada usia 25 sampai 34 tahun sebesar 9,3% dan pada usia 55 sampai 64 tahun sekitar 15,5% menurut Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 2004<sup>3</sup>. Pada penelitian yang dilakukan oleh Sudijanto Kamsu dll (2004) terhadap responden di 4 kota besar di Indonesia (Jakarta, Bandung, Yogyakarta, dan Padang) didapatkan prevalensi dislipidemia pada wanita 56,2% dibandingkan pria 47%. Dari keseluruhan wanita yang mengidap dislipidemia tersebut ditemukan prevalensi dislipidemia terbesar pada rentang usia 55-59 tahun yaitu 62,1% dibandingkan yang berada pada rentang usia 60-69 tahun yaitu 52,3% dan berusia diatas 70 tahun yaitu 52,6%<sup>4,5</sup>

Dislipidemia dapat digolongkan menjadi dislipidemia primer dan dislipidemia sekunder<sup>8</sup>. Dislipidemia primer bersifat genetik dan ditandai dengan adanya kelainan pada enzim atau apoproteinnnya<sup>4,8</sup>. Dislipidemia primer antara lain :

Tabel 3. Dislipidemia primer<sup>5,8</sup>

<b>Bentuk Kelainan</b>	<b>Defek yang ditimbulkan</b>
Hipolipoproteinemia <b>Abetalipoproteinemia</b>	Tidak ada kilomikron, VLDL, atau LDL yang dibentuk karena defek pemindah pada protein triasilgliserol.
<b>Hipobetalipoproteinemia</b>	Konsentrasi LDL 10-60% dari normal.
<b>Defisiensi alfa-lipoprotein familial</b>	HDL yang rendah atau hampir tidak ada
Hiperlipoproteinemia <b>Defisiensi lipoprotein lipase familial (tipe 1)</b>	Hipertriasilgliserolemia karena defisiensi atau produksi lipoprotein lipase yang abnormal.
<b>Hiperkolesterolemia familial (tipe 2)</b>	Tipe IIa: cacat pada reseptor LDL
<b>Hiperlipoproteinemia familial (tipe 3)</b>	Hiperkolesterolemia karena peningkatan kilomikron dan sisa VLDL <1,019
<b>Hipertriasilgliserolemia familial (tipe 4)</b>	Kelebihan produksi VLDL sering disertai dengan intoleransi glukosa dan hiperinsulinemia.
<b>Hiperlipoproteinemia familial (tipe 5)</b>	Kenaikan kilomikron dan VLDL
<b>Hiperalfalipoproteinemia familial</b>	Peningkatan konsentrasi HDL

Sedangkan dislipidemia sekunder terjadi akibat adanya korelasi penyakit seperti diabetes mellitus, penyakit ginjal, tiroid, alkohol<sup>13</sup> dan obat-obatan tertentu seperti diuretika, *beta-blocker*, kontrasepsi oral, dan kortikosteroid<sup>3</sup>.

Kadar kolesterol LDL yang beredar di dalam darah tinggi akan meningkatkan angka terjadinya hiperlipidemia. Hal ini dikarenakan bila terjadi defek pada dinding pembuluh darah, maka kolesterol LDL akan mudah menempel dan mengendap membentuk gumpalan-gumpalan lipid. Gumpalan-gumpalan lipid inilah yang menyebabkan terjadinya aterosklerosis<sup>12,13</sup>.

Kadar kolesterol LDL yang tinggi dapat dipengaruhi oleh beberapa hal diantaranya sebagai berikut :

1. Perilaku / *Life Style*

Kebiasaan hidup yang tidak sehat dapat menyebabkan peningkatan kadar kolesterol LDL, seperti kurangnya aktivitas fisik, asupan kolesterol dan lemak jenuh yang tinggi<sup>12,17</sup> kebiasaan merokok dan mengkonsumsi obat-obatan, serta stres.

Konsumsi makanan tinggi karbohidrat dapat menimbulkan hipertrigliseridemia setelah 48-72 jam dan akan mencapai maksimum dalam 1-5 minggu<sup>7</sup>. Beberapa penyakit metabolik akan mulai timbul sehingga berpengaruh juga terhadap perubahan metabolisme dan profil lipid dalam tubuh seperti penyakit diabetes mellitus<sup>7,12,13</sup>.

2. Genetik

Setiap individu memiliki variasi genetik yang berbeda-beda. Adanya riwayat kelainan metabolisme lipid dari generasi

sebelumnya akan meningkatkan faktor risiko individu mengalami kelainan yang sama.

Klasifikasi dislipidemia primer merupakan bentuk kelainan metabolisme lipid yang diturunkan secara genetik. Penderita hiperkolesterolemia familial mempunyai lemak yang terus menerus tinggi dan derajatnya bervariasi sesuai jenis kelainan genetiknya<sup>19</sup>.

### 3. Usia

Semakin bertambah usia seseorang, maka akan mengalami penurunan sistem metabolik tubuh yang berpengaruh juga terhadap peningkatan kadar kolesterol LDL dalam darah<sup>15,20</sup>.

### 4. Obesitas

Beberapa penelitian membuktikan bahwa kadar lipid pada orang yang *overweight* / obesitas menunjukkan kadar yang lebih tinggi terutama kadar kolesterol LDL dibandingkan dengan kadar lipid pada orang dengan BMI normal<sup>19</sup>.

### 5. Obat-obatan

Beberapa obat-obatan seperti obat-obat hormonal, obat-obat antihipertensi, dan pil kontrasepsi dapat mempengaruhi metabolisme lipid dalam tubuh<sup>15,19</sup>.



## 2.6 Xanthone dan pengaruhnya terhadap kolesterol LDL

Buah manggis yang mempunyai nama spesies *Garciana mangostana* merupakan salah satu tanaman yang sering dimanfaatkan. Kulit buah manggis dapat digunakan dalam pengobatan tradisional. Penelitian tentang khasiat kulit buah manggis telah dilakukan di beberapa negara. Khasiat tersebut terletak pada kandungan senyawa antioksidan kompleksnya, yaitu *xanthone*.

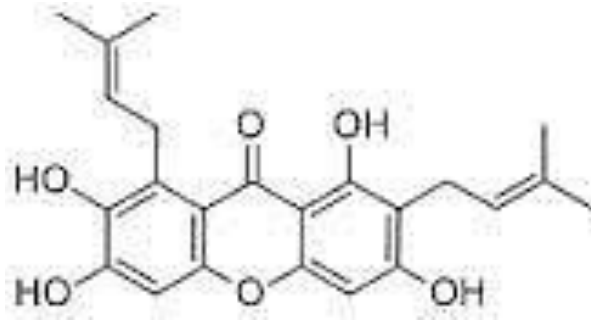
*Xanthone* merupakan senyawa keton siklik polipenol dengan rumus molekul  $C_{13}H_8O_2$ . Struktur dasar *xanthone* terdiri dari tiga benzena dengan satu benzena di tengahnya yang merupakan keton. Hampir semua molekul turunan *xanthone* mempunyai gugus penol, karenanya *xanthone* sering disebut dengan polipenol. Dibandingkan dengan kandungan antioksidan pada buah-buah lain, kandungan antioksidan pada kulit buah manggis merupakan kedua terbesar setelah buah *wolfberry*. Hasil penelitian sebelumnya, *xanthone* mampu menghambat oksidasi kolesterol LDL dan mencegah terjadinya *foam cell*. Penelitian yang lain juga membuktikan bahwa *mangostin* dalam kulit buah manggis mampu menurunkan kadar kolesterol LDL sehingga mencegah terjadinya aterosklerosis<sup>9</sup>.

Pada penelitian terdahulu disebutkan bahwa adanya sifat dari kulit manggis sebagai antilipid yang bekerja dengan meningkatkan aktivitas enzim lipoprotein lipase yang akan meningkatkan katabolisme VLDL

yang akan mengakibatkan konsentrasi kolesterol total, trigliserida, dan LDL akan menurun dan kadar HDL akan meningkat<sup>10</sup>.

Gamma mangostin ( $\gamma$ -mangostin) adalah salah satu komponen kimia penting yang terdapat pada xanthone. Pada penelitian Matsuura Nobuyasu,  $\gamma$ -mangostin dapat mengaktivasi *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor* (PPAR)  $\alpha$  dan PPAR  $\delta$ <sup>21</sup>. PPAR merupakan kelompok protein reseptor nuklear yang berfungsi sebagai faktor transkripsi yang mengatur ekspresi gen. PPAR berperan penting dalam regulasi diferensiasi selular dan metabolisme baik karbohidrat, lipid, dan protein<sup>21,22</sup>. PPAR juga bertugas mengontrol metabolisme lipid di hepar dan otot-otot skeletal.

Pada komponen PPAR  $\alpha$  mekanisme kerjanya agonis dengan mekanisme kerja bezafibrat (obat golongan fibrat) sehingga berfungsi sebagai obat hipolipidemik dan dapat menurunkan kadar trigliserida serta meningkatkan kadar kolesterol HDL<sup>21</sup>. Penurunan LDL juga terjadi disebabkan karena meningkatnya afinitas LDL terhadap reseptor LDL dan meningkatnya jumlah reseptor LDL karena peningkatan produksi SREBP-1 (*Sterol Regulatory Element Binding Proteins-1*) di hati yang diinduksi oleh PPAR  $\alpha$ <sup>6</sup>. SREBP adalah suatu family protein yang mengatur transkripsi berbagai gen yang berperan dalam penyerapan dan metabolisme kolesterol serta lipid lain oleh sel<sup>8</sup>.



Gambar 3. Struktur molekul  $\gamma$ -mangostin<sup>9</sup>

Sedangkan pada komponen PPAR  $\delta$ , dapat mencegah terjadinya oksidasi LDL dan mencegah terjadinya *foam cell*<sup>10</sup>.

Gamma mangostin ( $\gamma$ -mangostin) pada penelitian lain juga dapat menginduksi ekspresi asil-KoA sintase dan carnitine palmitoyl-transferase. Hasilnya,  $\gamma$ -mangostin diyakini mempunyai potensial sebagai agen preventif mencegah terjadinya sindroma metabolik<sup>21</sup>.

## 2.7 Simvastatin

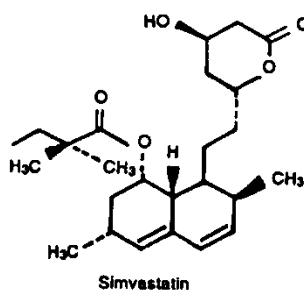
Obat-obat golongan statin saat ini merupakan obat hipolipidemik yang paling efektif dan aman. Obat golongan ini terutama efektif untuk menurunkan kadar kolesterol di dalam darah terutama paling efektif menurunkan kadar kolesterol LDL<sup>17</sup>. Pada dosis tinggi statin juga dapat menurunkan kadar trigliserida.

Statin berkerja dengan cara menghambat sintesis kolesterol dalam hati, dengan menghambat enzim HMG-KoA reduktase (enzim yang mengkatalisis HMG-KoA menjadi mevalonat, yang penting dalam pembentukan kolesterol). Akibat penurunan sintesis kolesterol ini, maka

SERBP-1 (*Sterol Regulatory Element Binding Proteins-1*) yang terdapat di membran dipecah oleh protease, lalu diangkut ke nucleus. Faktor-faktor transkripsi kemudian akan berikatan dengan gen reseptor LDL sehingga terjadi peningkatan sintesis reseptor LDL. Peningkatan jumlah reseptor LDL pada membrane hepatosit akan menurunkan kadar kolesterol LDL dalam darah.

Statin merupakan prodrug dalam bentuk atom yang harus dihidrolisis terlebih dahulu menjadi bentuk aktifnya yaitu asam  $\beta$ -hidroksi di hati. Statin diabsorpsi sekitar 40-75 % dan mengalami metabolisme lintas pertama di hati. Obat-obatan ini sebagian besar diekskresi oleh hati ke dalam cairan empedu dan sebagian kecil lewat ginjal.

Pemberian dosis statin lebih baik jika dimulai dari dosis kecil lalu ditingkatkan hingga dosis yang lebih tinggi sampai didapatkan efek yang diinginkan. Salah satu contoh obat golongan statin adalah simvastatin. Dosis simvastatin pada manusia berkisar antara 5-80 mg/hari.



Gambar 4. Rumus bangun simvastatin<sup>6</sup>

Efek samping dari pemakaian simvastatin adalah miopati<sup>6,7</sup>. Insiden terjadinya miopati cukup rendah (<1%). Akan tetapi pada pasien dengan risiko tinggi terhadap gangguan otot, pemberian simvastatin harus diperhatikan<sup>6,16</sup>.