

## **Bab II**

### **Tinjauan Pustaka**

#### **2.1 Penyakit Jantung Koroner**

##### **2.1.1 Definisi PJK**

Penyakit Jantung Koroner (PJK) adalah penyakit akibat penyempitan di arteria koronaria. Penyempitan pembuluh darah koroner ini terjadi karena proses aterosklerosis atau spasme atau kombinasi keduanya. Aterosklerosis yang terjadi dikarenakan oleh timbunan kolesterol pada dinding pembuluh darah, hal ini sering ditandai dengan keluhan nyeri pada dada.<sup>17</sup> Penyakit jantung koroner dapat disebabkan oleh beberapa hal, antara lain:<sup>18</sup>

##### **2.1.2 Faktor risiko PJK**

Faktor risiko PJK terdiri dari faktor risiko yang bisa diperbaiki dan yang tidak bisa diperbaiki.<sup>19</sup>

**Tabel 2.** Faktor risiko PJK<sup>19</sup>

<b>Tidak bisa dimodifikasi</b>	<b>Bisa dimodifikasi</b>
Umur Yang Meningkat	Dislipidemia
Pria > 45 Tahun	Homosisteinemia
Wanita > 55 Tahun	Hiperfibrinogenemi
Jenis Kelamin Pria	Hipertensi
Riwayat Keluarga PJK	Diabetes melitus
Etnis	Merokok
	Obesitas
	Kurang olahraga
	C-reaktif protein yang tinggi

Hiperglikemia kronik juga dapat menjadi faktor risiko terjadinya penyakit jantung koroner. Hiperglikemia kronik menyebabkan disfungsi endotel melalui beberapa mekanisme, salah satunya adalah menyebabkan glikosilasi non enzimatis dari makromolekul seperti *Deoxyribonucleic acid* (DNA), yang akan menyebabkan perubahan sifat antigenik dari protein dan DNA. Keadaan ini akan menyebabkan perubahan tekanan intravaskuler akibat gangguan ketidakseimbangan Nitrat Oksida (NO) dan prostaglandin. Selain itu hiperglikemia kronik juga akan disertai dengan tendensi protrombotik dan agregasi platelet. Sel endotel sangat peka terhadap pengaruh stres oksidatif, dan hiperglikemia kronis akan meningkatkan tendensi stres oksidatif dan peningkatan lipoprotein yang teroksidasi terutama sdLDL yang bersifat aterogenik. Upaya pencegahan terhadap terjadinya PJK ialah menentukan seberapa banyak faktor risiko yang dimiliki seseorang (selain kadar kolesterol LDL) untuk menentukan sasaran kadar kolesterol LDL yang akan dicapai. NCEP-ATP III telah menentukan faktor risiko selain kolesterol LDL yang digunakan untuk menentukan sasaran kadar kolesterol LDL yang diinginkan pada orang dewasa > 20 tahun.<sup>20</sup>

### **2.1.3 Patogenesis PJK**

Perkembangan arterosklerosis berawal dari terjadinya disfungsi endotel. Endotel pembuluh darah koroner yang mengalami disfungsi ini menyebabkan sel LDL yang ikut dalam

peredaran darah akan masuk ke dalam lapisan subintima. Didalam lapisan subintima ini partikel LDL akan mengalami oksidasi menjadi LDL-teroksidasi. LDL yang teroksidasi akan memacu protein<sup>2</sup> kemoatraktan yang akan merangsang monosit yang berada dalam peredaran darah ikut masuk ke dalam lapisan subintima. Monosit ini akan berubah menjadi makrofag yang akan memfagositasi LDL yang teroksidasi membentuk *foam cell*. *Foam cell* akan mengalami apoptosis yang akan meninggalkan *fatty streak* di lapisan intima koroner. *Fatty streak* ini lama-lama akan terakumulasi sehingga mendorong lapisan dalam lumen pembuluh darah koroner sehingga terjadi penyempitan lumen koroner.<sup>21</sup>

Plak aterosklerosis ini dapat bersifat stabil maupun tidak stabil, tergantung ketebalan *lipid core* ketebalan *fibrous cap* nya. Semakin tebal *lipid core* dan semakin tipis *fibrous cap* maka plak akan menjadi semakin tidak stabil. Plak yang tidak stabil akan lebih mudah mengalami pecah atau erosi yang kemudian akan merangsang aktivasi sistem kaskade koagulasi. Pengaktifan sistem koagulasi ini akan memacu terbentuknya trombus dan fibrin yang akan menutup lumen koroner secara akut.<sup>22</sup> Hal ini yang kemudian dikenal sebagai Sindroma Koroner Akut (SKA).

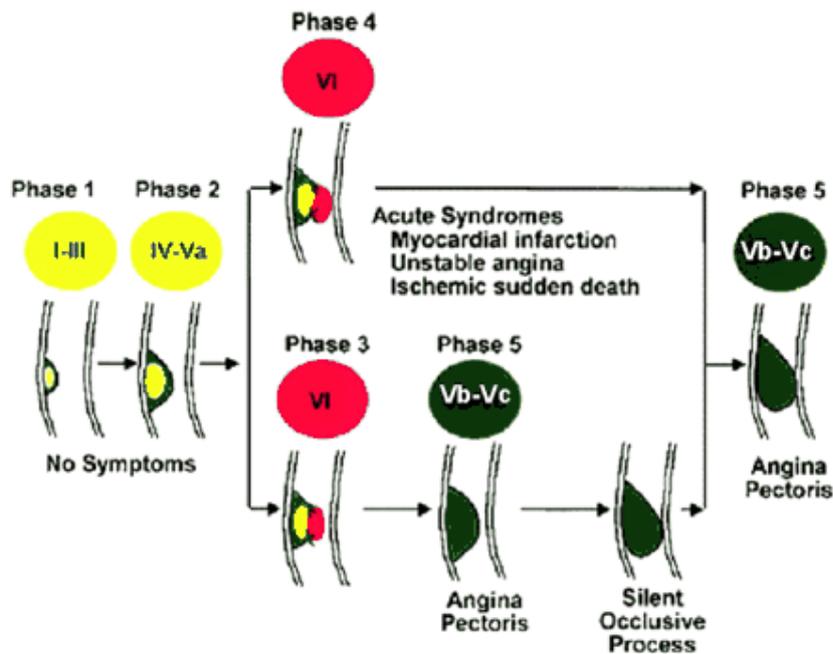
#### **2.1.4 Plak aterosklerosis**

Karakteristik plak aterosklerosis adalah proliferasi otot polos, akumulasi lipid, jaringan ikat dan matrik. Proses pembentukan plak aterosklerosis dijelaskan pertama kali oleh

Virchow pada tahun 1856. Pembentukan plak aterosklerotik melalui lima fase (Gambar 13) seperti yang dijelaskan oleh Fuster et al. Lipid memainkan peran besar dalam pembentukan plak aterosklerosis ini terutama saat fase 1 sampai fase 3.<sup>23,24</sup>

**a. Fase 1**

Fase ini terjadi pada usia muda. Fase 1 terdiri dari 3 tipe lesi yaitu lesi tipe I yang mengandung *foam cells* yang berasal dari *makrofag*. Lesi tipe II mengandung sel-sel otot polos, makrofag dan deposit lipid ekstraselular.<sup>25</sup> Lesi tipe III mengandung sel-sel otot polos yang dikelilingi oleh jaringan ikat ekstraseluler, fibrin dan deposit lipid.



Gambar 1. Hubungan patologi klinik dari aterosklerosis asimtomatik ke aterotrombosis simptomatik.<sup>25</sup>

Aliran darah secara umum adalah aliran laminar tetapi apabila melewati segmen tertentu seperti bifurkasi, lekukan, atau stenosis dapat mengalami turbulensi dan terbentuk daerah dengan *shear stress* relatif rendah sehingga terbentuklah lesi awal.

## **b. Fase 2**

Fase 2 terdiri dari 2 varian yaitu lesi tipe IV dan tipe Va. Lesi tipe IV disebut lesi atheroma, memiliki kadar lipid ekstraseluler yang tinggi dan terakumulasi di intima yang menggantikan sel-sel otot polos dan matriks interseluler dibawah intima. Akumulasi lipid ini disebut juga sebagai *lipid core*. Lesi tipe ini pada permulaannya merupakan lesi eksentrik dan terjadi positif *remodeling* dari pembuluh darah sehingga belum menimbulkan stenosis. Selanjutnya lesi ini akan berkembang terus menjadi lesi tipe Va dimana *cover* dari *lipid core* yang semula normal akan mengalami peningkatan jumlah jaringan fibrosa menjadi *fibrous cap*. Lesi tipe Va ini disebut sebagai fibroatheroma. Reaksi inflamasi yang meningkat, banyaknya proteoglikan dan makrofag *foam cell*, dan minimalnya kolagen serta *fibrous cap* atau pelapis *lipid core* yang tipis menyebabkan lesi pada fase ini lebih rentan untuk terjadinya erosi atau ruptur. Plak yang memiliki *core* dengan rasio antara kadar kolesterol bebas dan kolesterol esterifikasi yang besar serta tepi plak dengan kadar kolesterol esterifikasi yang tinggi adalah plak yang mudah

ruptur. Plak pada fase 2 selanjutnya dapat berevolusi menjadi fase 3 dan 4.<sup>23</sup>

**c. Fase 3**

Lesi fase 3 yaitu lesi tipe VI. Lesi ini terjadi akibat ruptur atau erosi, hematoma dan atau trombosis yang tidak oklusif dari lesi tipe IV atau Va. Ruptur plak ini berhubungan dengan peningkatan rasio antara kadar kolesterol total dan HDL. HDL memiliki efek anti-apoptosis sel endotel pembuluh darah, sehingga plak lebih stabil dan tidak mudah terjadi ruptur.<sup>23,25</sup>

**d. Fase 4**

Lesi fase 4 yaitu lesi tipe VI. Lesi ini yang terjadi akibat dari trombosis yang oklusif dari lesi tipe IV atau Va. Pada fase 3 dan 4 terjadi perubahan geometri pada plak yang ruptur dan terjadi organisasi trombus dengan jaringan ikat yang mengakibatkan stenosis oklusif atau stenosis yang bermakna dan plak fibrotik. Lipid tidak memainkan peran secara langsung dalam evolusi lesi fase 4, namun peningkatan deposisi lipid dalam plak dapat membuat fase 4 lebih parah dan memperbesar ukuran trombus.<sup>23</sup>

#### **e. Fase 5**

Pada fase 5, lesi tipe IV dan Va dapat berkembang progresif menjadi lesi tipe Vb (kalsifikasi) atau Vc (fibrosis). Pada lesi tipe ini deposit mineral atau jaringan fibrosa akan menggantikan sisa sel yang mati, lipid ekstraseluler dan intima. Deposisi lipid tidak berperan dalam fase 5 karena fase ini digambarkan sebagai lesi yang sembuh.<sup>25</sup>

#### **2.1.5 Diagnosis PJK**

Diagnosis penyakit jantung koroner dapat diketahui dengan beberapa cara, antara lain:

##### **a. Anamnesis**

Angina pectoris adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan ketidaknyamanan atau rasa nyeri tumpul seperti rasa tertindih yang biasanya terletak substernum. Biasanya dipengaruhi oleh aktifitas atau emosi dan berkurang dengan istirahat. Gejala ini berdurasi kurang dari 20 menit pada angina pectoris stabil atau lebih dari 20 menit pada Sindroma Koroner Akut / SKA.<sup>26</sup> Biasanya pasien juga memiliki riwayat faktor risiko mayor PJK yaitu dyslipidemia, hipertensi, DM, merokok, atau riwayat keluarga PJK.

##### **b. Pemeriksaan fisik**

Pemeriksaan fisik seringkali tidak menemukan tanda-tanda spesifik, sering pemeriksaan fisik normal pada

kebanyakan pasien. Pemeriksaan fisik yang dilakukan pada waktu nyeri dada dapat ditemukan bila disertai komplikasi seperti detak jantung yang tak teratur, *gallop* bahkan murmur, ronki basah dibagian basal paru.<sup>22,26</sup>

c. Elektrokardiogram (EKG)

EKG yang dapat digunakan untuk mendiagnosis PJK khususnya dalam mendiagnosis angina pektoris stabil, yaitu EKG istirahat dan EKG aktivitas (*Treadmill test*). Temua EKG yang mendukung kearah PJK adalah adanya perubahan di gelombang segmen ST dan gelombang T.<sup>26</sup>

d. Pemeriksaan enzim jantung

Ada beberapa macam enzim jantung yang dapat digunakan sebagai alat untuk membantu mendeteksi adanya kerusakan otot jantung akibat penyumbatan koroner, antara lain *Creatinin Kinase* (CK), CK MB, *Lactic Dehidrogenase* (LDH), *cardiac specific troponin* (cTn) T atau cTn I, dan lain sebagainya.

e. Angiografi koroner (*Percutaneous Angiography Coroner/PAC*)

Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan *gold standar* untuk menegakkan adanya Penyakit jantung Koroner.<sup>27</sup> Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan invasive dimana kateter akan dimasukkan perkutan lewat arteri femoralis atau arteri radialis hingga ke muara arteri koroner.

Media kontras akan diinjeksikan di muara arteri koroner untuk melihat lokasi dan derajat keparahan penyumbatan untuk kemudian difoto dengan media X-Ray.

## **2.2 Dislipidemia**

### **2.2.1. Definisi dan epidemiologi dislipidemia**

Dislipidemia merupakan kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan ketidaknormalan kadar lipid kolesterol dan/ atau trigliserida dalam darah yang diangkut oleh lipoprotein. Dislipidemia merupakan masalah penting di dunia karena termasuk faktor risiko utama yang turut berperan terhadap kejadian penyakit kardiovaskular. Menurut data WHO tahun 2008, prevalensi hiperkolesterolemia (TC > 200 mg/dl) di dunia sekitar 39% sedangkan di Indonesia sebesar 30-40%.<sup>4</sup> Kadar kolesterol yang meningkat diperkirakan bertanggung jawab terhadap sepertiga penyakit jantung iskemik.<sup>1</sup> *American Heart Association (AHA)* memperkirakan pada tahun 2010 penduduk Amerika diatas 20 tahun yang memiliki kadar kolesterol total diatas 200 mg/dl sebanyak lebih dari 98 juta jiwa (43,4%), yang memiliki kadar kolesterol total diatas 240 mg/dl sebanyak lebih dari 31 juta jiwa (13,8%) dan yang memiliki kadar LDL kolesterol diatas 130 mg/dl sebanyak 71 juta jiwa (31,1%).<sup>28</sup>

### 2.2.2. Klasifikasi dislipidemia

Secara patogenik dislipidemia dibagi menjadi dua yaitu primer dan sekunder:

#### a. Dislipidemia Primer

Dislipidemia primer adalah dislipidemia akibat kelainan genetik atau bawaan yang dapat menyebabkan kelainan kadar lipid dalam darah.

#### b. Dislipidemia sekunder

Dislipidemia sekunder adalah dislipidemia yang terjadi akibat adanya suatu penyakit lain yang mendasari seperti di tabel 2.<sup>29</sup>

Tabel 3. Dislipidemia sekunder pada beberapa penyakit.<sup>29</sup>

Penyakit penyebab	Kelainan lipid
Diabetes mellitus	TG↑ dan HDL↓
Gagal ginjal kronis	TG↑
Sirosis hepatis	TC↑
Penyalahgunaan alkohol	TG↑
Obat-obatan (kontrasepsi oral, kortikosteroid, steroid anabolic, progestin)	TG↑ dan/ TC↑, HDL↓

TG = Trigliserida, TC = Total kolesterol, HDL= *high density lipoprotein*

↑= meningkat, ↓= menurun

Pada tahun 1966, Fredrickson, Levy dan Lees mempublikasikan klasifikasi dislipidemia berdasarkan fenotipnya (Tabel 4).<sup>30</sup>

Tabel 4. Klasifikasi dislipidemia menurut Fredrickson.<sup>30</sup>

Phenotype	Lipoprotein(s) elevated	Result	Atherogenicity
I	Chylomicrons	Very high TG	?
IIa	LDL	Elevated cholesterol	+++
IIb	LDL and VLDL	Elevated cholesterol and TG	+++
III	IDL	Elevated cholesterol and TG	+++
IV	VLDL	Elevated TG and normal to slightly elevated cholesterol	+
V	VLDL and chylomicrons	Very high TG and normal to slightly elevated cholesterol	+

LDL= *low density lipoprotein*, VLDL= *very low density lipoprotein* , TG = trigliserida, IDL= *intermediate density lipoprotein*

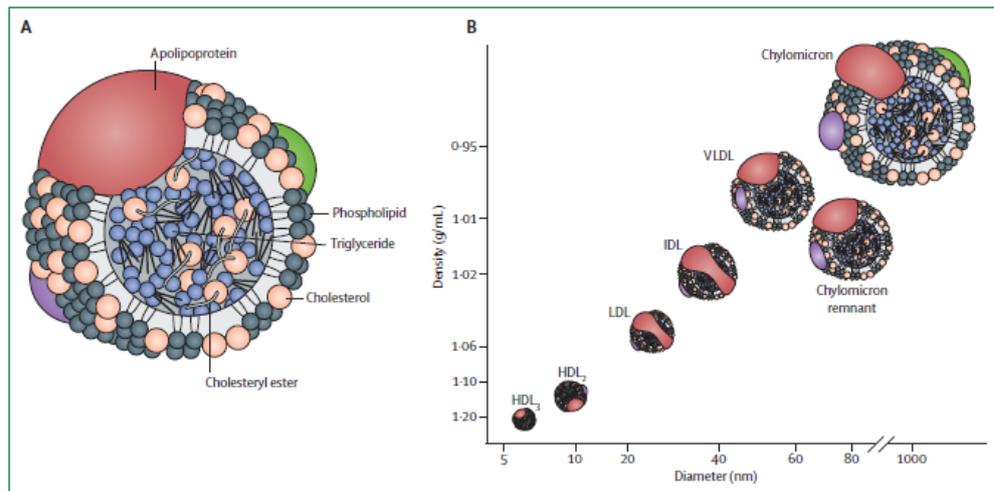
### 2.3. Lipoprotein

#### 2.3.1. Fungsi lipoprotein

Lipoprotein adalah partikel yang terdiri dari lipid dan protein yang mempunyai dua fungsi utama yaitu sebagai *transport* atau pembawa TG untuk disimpan di jaringan lemak dan otot, dan sebagai *transport* atau pembawa TG dari tempat penyimpanannya di jaringan lemak dan otot, untuk selanjutnya dibawa ke hati untuk diolah dan digunakan sebagai substrat energi. Disamping itu lipoprotein merupakan transport kolesterol yang digunakan untuk pembentukan membran sel, hormon steroid, dan sintesis asam empedu. Keberadaan sistem transport lipid melalui darah telah diduga oleh Boyle pada tahun 1665 saat dia menemukan adanya cairan limfe yang menyerupai susu setelah hewan tersebut mengkonsumsi makanan berlemak. Pada tahun 1774 Hanson membuktikan bahwa cairan yang menyerupai susu tersebut mengandung lemak.<sup>31</sup>

### 2.3.2. Komposisi lipoprotein

Seperti kita ketahui bahwa minyak dan air tidak dapat bercampur demikian juga trigliserida dengan darah. Organ hati dapat mengatasinya dengan membungkus trigliserida dengan protein, kolesterol dan fosfolipid menjadi lipoprotein sehingga trigliserida dapat bercampur dengan darah dan ikut dalam aliran darah. Lipoprotein plasma terdiri dari *lipid polar*, *lipid core* dan protein khusus yang disebut dengan apolipoprotein (Gambar 2A). Bagian utama *lipid polar (external layer)* ini antara lain fosfolipid dan kolesterol bebas. Fosfolipid merupakan molekul amfipatik yang mengandung molekul lipid yang bersifat hidrofobik (tidak dapat mengikat air) dan fosfat yang bersifat hidrofilik (dapat mengikat air) sehingga lipoprotein dapat berinteraksi dengan plasma. Sedangkan bagian utama *lipid core* antara lain kolesterol ester (*cholesteryl esters*) dan trigliserida. Apolipoprotein merupakan bagian dari lipoprotein yang berikatan dengan reseptor molekul dan berfungsi menjaga stabilitas dan kelarutan lipoprotein.<sup>32,33,34</sup>



Gambar 2. Komponen lipoprotein (A) dan pembagian lipoprotein berdasarkan diameter dan densitasnya (B)<sup>34</sup>

### 2.3.3. Pengelompokan lipoprotein

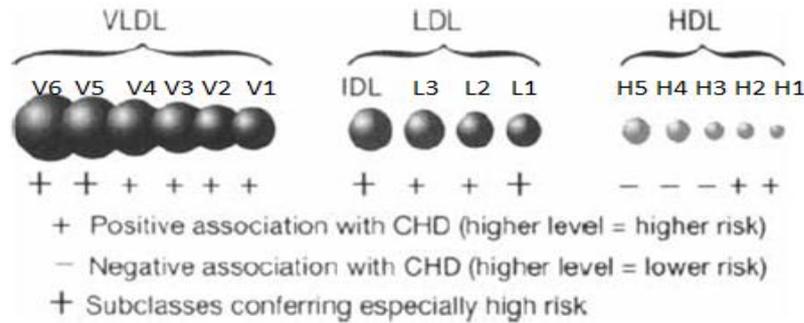
Lipoprotein dikelompokkan berdasarkan densitasnya, diameter partikelnya (Gambar 1B) dan mobilitas dari partikel. Lipoprotein berkurang densitasnya jika rasio antara TG dan kolesterol meningkat sedangkan diameter lipoprotein bergantung dari diameter fosfolipid pembungkusnya.<sup>35</sup> Pada Tabel 5 lipoprotein dikelompokkan berdasarkan diameter, densitas, mobilitas dan komposisinya.

Tabel 5. Kandungan lipoprotein plasma di dalam tubuh manusia.<sup>32</sup>

TABLE 1-1 Properties of Human Plasma Lipoproteins									
Class	D (nm)	d (g/mL)	Mobility	Composition (%)					Major Apos
				Core		Surface			
				TG	CE	FC	PL	Pro	
Chylomicrons	80-500	<0.93	$\alpha_2$	86	3	2	7	2	B-48, E, A-I, A-II, A-IV, C
VLDL	30-80	0.95-1.006	Pre- $\beta$	55	12	7	18	8	B-100, C-I, C-II, C-III, E
IDL	25-35	1.006-1.019	Slow pre- $\beta$	23	29	9	19	19	B-100, E
LDL	21.6	1.019-1.063	$\beta$	6	42	8	22	22	B-100
HDL <sub>2</sub>	10	1.063-1.125	$\alpha$	5	17	5	33	40	A-I, A-II
HDL <sub>3</sub>	7.5	1.125-1.210	$\alpha$	3	13	4	25	55	A-I, A-II

aapos, apolipoproteins; D, diameter; d, density; CE, cholesteryl ester; FC, free cholesterol; HDL, high-density lipoprotein; IDL, intermediate-density lipoprotein(s); LDL, low-density lipoprotein; Lp(a), lipoprotein(a); PL, phospholipid; TG, triglyceride(s); VLDL, very-low-density lipoprotein(s).

*Nuclear magnetic resonance* (NMR) membedakan subgrup dari lipoprotein berdasarkan pancaran dari partikel-partikel yang terkandung dalam masing- masing lipoprotein. Ada 15 subgrup yang dapat dibedakan dengan teknik ini (Gambar 3).<sup>35</sup>



Gambar 3. Subgrup partikel lipoprotein berdasarkan pemeriksaan dengan NMR.

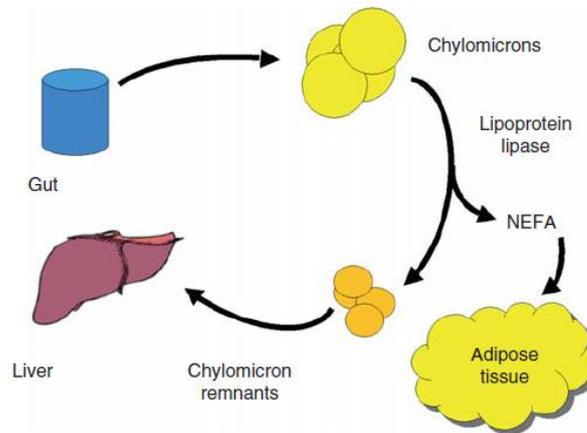
CHD = penyakit jantung koroner (PJK)

### 2.3.4. Metabolisme lipoprotein

Metabolisme lipoprotein melalui 2 jalur, yaitu jalur eksogen (jalur intestinal) dan jalur endogen (jalur hepatic).

#### 1. Jalur eksogen

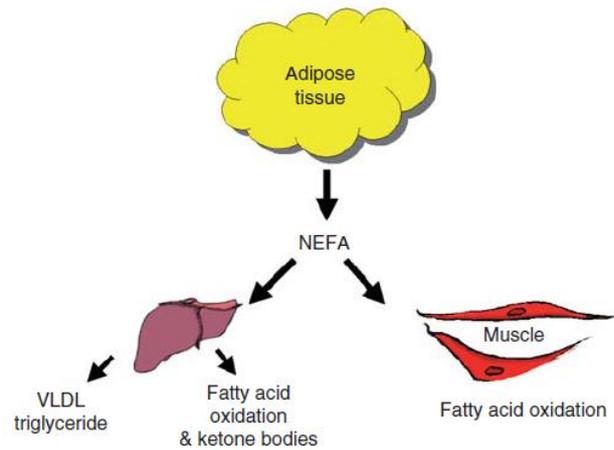
Lemak yang berasal dari makanan akan diikat oleh kilomikron masuk ke pembuluh limfe di usus, selanjutnya melalui duktus thoraxicus akan menuju ke sirkulasi sistemik. Di pembuluh kapiler, lipoprotein lipase akan menghidrolisis trigliserida (yang terkandung di kilomikron) menjadi asam lemak non-esterifikasi (NEFAs). Asam lemak tersebut akan masuk ke jaringan lemak. Sedangkan kilomikron sisa/ *remnant* akan menuju ke hati untuk dibuang (Gambar 4).<sup>36</sup>



Gambar 4. Jalur transport eksogen lipid. NEFA = asam lemak nonesterifikasi.

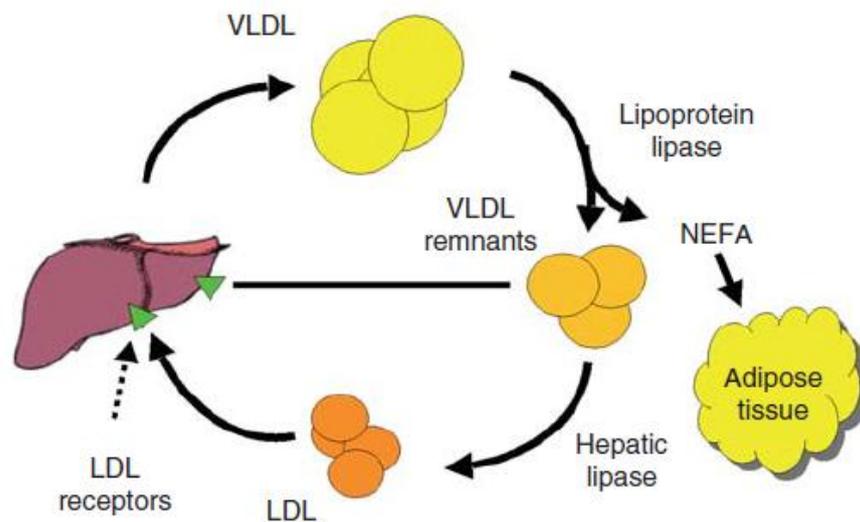
## 2. Jalur endogen

Dalam keadaan puasa dimana kadar insulin plasma rendah maka aktifitas hormon lipase di dalam jaringan akan meningkat, sehingga trigliserida di jaringan lemak akan dihidrolisis, dan selanjutnya NEFAs akan dilepaskan menuju sirkulasi. Kurang lebih 2/3 NEFAs akan memasuki otot rangka menjadi sumber energi. NEFAs yang tersisa akan menuju hati untuk diesterifikasi menjadi trigliserida. Trigliserida selanjutnya dilepaskan ke dalam sirkulasi darah dalam bentuk VLDL trigliserida. Sebagian NEFAs yang tidak diesterifikasi akan dioksidasi dan menjadi substrat *ketone bodies* (Gambar 5).<sup>36</sup>



Gambar 5. Perubahan asam lemak nonesterifikasi (NEFAs) dari jaringan lemak menjadi lipoprotein dan sumber energi. NEFA = asam lemak nonesterifikasi.

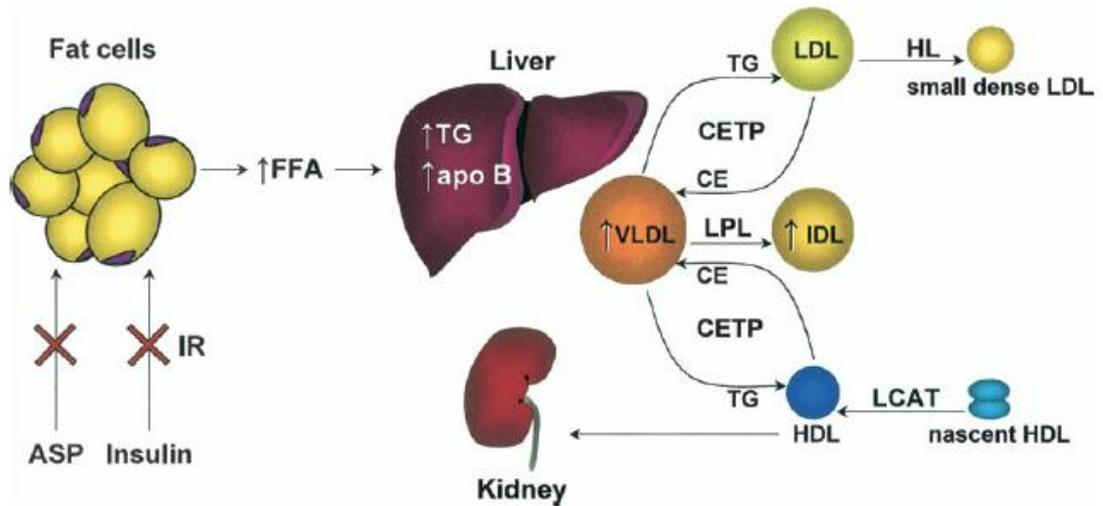
VLDL trigliserida selanjutnya akan dilipolisis oleh lipoprotein lipase menjadi NEFAs dan kemudian disimpan di jaringan lemak. Partikel sisanya disebut VLDL sisa/ *remnant* yang mengandung banyak kolesterol ester akan masuk ke hepar secara langsung melalui LDL reseptor dan sebagian VLDL sisa akan dilipolisis oleh hepatic lipase menjadi LDL. Sebagian besar LDL meninggalkan plasma darah menuju ke hati melalui LDL reseptor (Gambar 6).<sup>36</sup>



Gambar 6. Jalur transport endogen dari trigliserida. NEFA = asam lemak nonesterifikasi.

### 2.3.5 Efek resistensi insulin terhadap lipoprotein

Resistensi insulin dan gangguan aktifitas *acylation stimulatory protein* (ASP) menyebabkan tingginya aliran asam lemak bebas di plasma darah yang masuk ke hepar. Hal ini menyebabkan terjadinya peningkatan TG, yang berakibat terjadi peningkatan produksi dan sekresi VLDL yang kaya akan trigliserida dan selanjutnya terjadi pertukaran TG dari VLDL dengan kolesterol ester dari HDL dan LDL dengan bantuan cholesteryl ester transfer protein (CETP), yang menghasilkan HDL dan LDL yang kaya TG dan relatif rendah kolesterol. TG didalam inti lipoprotein ini akan dihidrolisis oleh *hepatic lipase* (HL) sehingga terbentuk sd LDL dan *small HDL*. Tipe HDL ini mudah dikeluarkan secara cepat melalui ginjal sehingga menjadikan kadar HDL kolesterol rendah. (Gambar 7).<sup>37</sup>



Gambar 7. Efek resistensi insulin terhadap lipoprotein. ASP = *acylation stimulatory protein*, CETP = *cholesteryl ester transfer protein*, CE = *cholesteryl esters*, FFA = *free fatty acids*, HL = *hepatic lipase*, IR = *insulin resistance*, LCAT = *lecithin – cholesterol acyl transferase*, LPL= *lipoprotein lipase*

Dalam tinjauan pustaka ini kami mencoba membahas lipoprotein yang cukup rutin dalam pemeriksaan laboratorium, yaitu LDL dan HDL. Perlu diketahui bahwa VLDL berperan penting dalam rangkaian metabolisme lipoprotein sehingga peneliti membahas secara singkat VLDL.

#### 2.4. *Very Low-Density Lipoprotein (VLDL)*

VLDL merupakan lipoprotein aterogenik yang memindahkan trigliserida, fosfolipid dan kolesterol melalui aliran darah. VLDL merupakan larutan dengan dasar air yang dibentuk di hepar, terdiri dari partikel trigliserida sebanyak 55-65%, kolesterol 10-15%, fosfolipid 15-20% dan apolipoprotein 5-10%. VLDL mempunyai diameter kurang lebih 30-80 nm.

Pengukuran kadar VLDL tidak mudah dan tidak akurat, sampai saat ini tidak ada pengukuran secara langsung karena VLDL cepat berubah menjadi VLDL *remnants*, *intermediate density lipoprotein* (IDL) dan LDL. Pengukuran kadar VLDL diperoleh dengan menggunakan estimasi prosentase dari kadar trigliserida, dimana  $\text{VLDL kolesterol} = 20\% \times \text{kadar TG}$ .<sup>38</sup>

#### **2.4.1. Metabolisme VLDL**

*Nascent* VLDL yang baru terbentuk di hepar mengandung apolipoprotein B100, C1 dan E, kolesterol, kolesterilester dan trigliserida. Di dalam peredaran darah, VLDL mengambil apolipoprotein C-II dan E dari HDL sehingga menjadi *mature* VLDL. VLDL akan berinteraksi dengan lipoprotein lipase (LPL) di dalam pembuluh kapiler, jaringan lemak, jantung dan muskuloskeletal. LPL akan merangsang trigliserida terlepas dari VLDL untuk disimpan atau digunakan sebagai energi. Selanjutnya VLDL bertemu kembali dengan HDL untuk mengembalikan apolipoprotein C-II. HDL juga melakukan pertukaran muatan dengan VLDL dimana HDL memberikan kolesterilester, sementara VLDL memberikan trigliserida dan fosfolipid melalui cholesterylester CETP enzim. Semakin banyak trigliserida yang dilepaskan dari VLDL, maka komposisi VLDL akan berubah menjadi IDL. Jika kandungan kolesterolnya lebih besar dari TG maka IDL akan menjadi LDL.<sup>38</sup>

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

LDL pertama kali diisolasi oleh Oocley pada tahun 1950.<sup>31</sup> Lipoprotein ini merupakan pembawa utama kolesterol dalam darah dan merupakan hasil metabolisme dari IDL dan VLDL dimana hanya VLDL kecil dan IDL yang akan berubah menjadi LDL. LDL partikel mempunyai diameter rata-rata 22 nm dan mengandung sekitar 3000 molekul lipid. Di dalam intinya terdapat 170 molekul trigliserida, 1600 molekul kolesterol ester dan 200 molekul kolesterol tidak teresterifikasi. Pada permukaannya terdapat hanya 1 molekul apo B100, 400 molekul free kolesterol dan 700 molekul fosfolipid yang terdiri dari fosfatidilkolin sebanyak 450 molekul dan sfingomilin sebanyak 185 molekul.

Pemeriksaan yang umum dilakukan untuk menentukan kadar LDL yaitu pemeriksaan LDL kolesterol dengan menghitung kadar kolesterol di dalam LDL.<sup>37</sup> LDL dapat dikelompokkan menjadi 4 subgrup berdasarkan pemeriksaan dengan NMR yaitu IDL, L3, L2, L1. Dari keempat subgroup ini, L1 dan IDL memiliki risiko tinggi untuk PJK.<sup>35</sup>

Glikasi dari LDL oleh methylglyoxal pada pasien DM dapat mengurangi ukuran dari partikel LDL ini sehingga akan menyebabkan meningkatnya kejadian PJK.<sup>39-43</sup> Beberapa peneliti menduga bahwa peningkatan kadar LDL kolesterol memberikan efek buruk PJK pada individu dengan resistensi insulin dan DM dibandingkan dengan individu non-DM dan tanpa resistensi insulin.<sup>44</sup>

### **2.5.1. LDL kolesterol, LDL partikel dan aterosklerosis atau PJK**

Beberapa penelitian pada penderita aterosklerosis yang mendapatkan terapi golongan statin, dengan target terapi kadar LDL kolesterol, didapatkan penurunan kejadian PJK sebesar 30-37%. Namun sisanya akan mengalami progresifitas dari aterosklerosis walaupun sudah terjadi penurunan yang bermakna dari kadar LDL kolesterol.<sup>6, 45-48</sup> Pada penelitian Hirano dkk. didapatkan bahwa kadar LDL kolesterol pada kelompok PJK tidak meningkat dan tidak berbeda secara bermakna dengan kelompok kontrol yang normolipid.<sup>49</sup> Hal ini menyebabkan timbulnya keraguan peran LDL kolesterol sebagai prediktor PJK.

LDL kolesterol diharapkan mempunyai korelasi dengan jumlah LDL partikel, namun ternyata tidak demikian halnya karena adanya variasi konsentrasi kolesterol di dalam berbagai ukuran partikel LDL, atau bahwa LDL kolesterol tidak mencerminkan jumlah maupun variasi ukuran LDL partikel.<sup>37,50</sup> El Harchaoui dkk. Juga menemukan bahwa bahwa populasi dengan kadar HDL kolesterol yang rendah dan atau kadar trigliserida yang tinggi sering diikuti peningkatan kadar LDL partikel tanpa adanya peningkatan kadar LDL kolesterol.<sup>51</sup>

Pengukuran jumlah dan ukuran LDL partikel diduga merupakan pengukuran yang dapat dipercaya untuk memprediksi aterogenesis, namun pengukuran ini tidak mudah karena partikel LDL merupakan kelompok partikel yang heterogen dimana jumlah LDL partikel bervariasi berdasarkan umur, jenis kelamin dan ras.<sup>52,53,54</sup> Otvos dkk. menyimpulkan

bahwa LDL partikel berhubungan dengan kejadian kardiovaskular, namun tidak demikian dengan LDL kolesterol.<sup>35</sup> Menurut Austin dkk. terdapat korelasi yang bermakna antara ukuran LDL partikel dengan PJK setelah dikoreksi dengan faktor-faktor lain seperti HDL dan TG. *The familial atherosclerosis treatment study* melaporkan bahwa perubahan ukuran LDL partikel mempunyai korelasi dengan progresivitas PJK, terbukti dengan pemeriksaan angiografi, pada sampel dengan riwayat keluarga prematur PJK.<sup>50</sup>

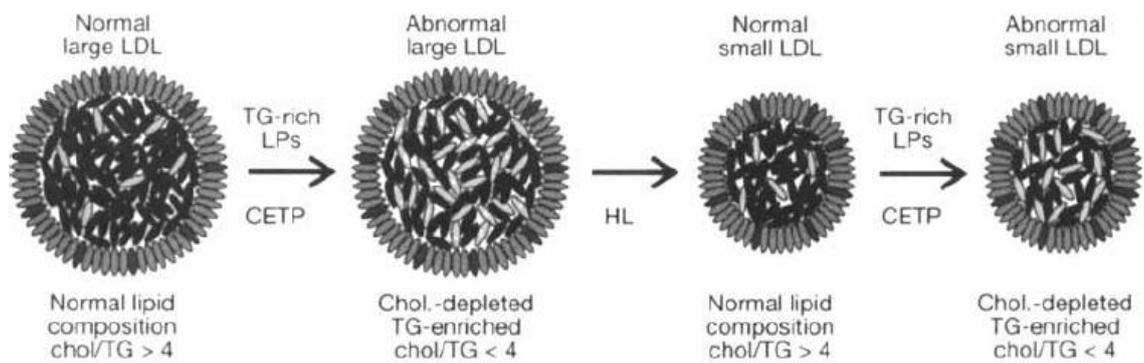
The EPIC-Norfolk merupakan studi kohort prospektif dengan populasi sekitar 25.000 laki-laki dan perempuan sehat dimana didapatkan adanya hubungan kuat antara LDL partikel dan non-HDL kolesterol dengan kejadian PJK, jika dibandingkan hubungan antara LDL kolesterol dengan kejadian PJK. Namun setelah dilakukan koreksi dengan HDL kolesterol dan trigliserida, ternyata LDL partikel tidak lebih baik dalam memprediksi PJK dibandingkan dengan LDL kolesterol.<sup>51</sup> Mora dkk. menyimpulkan ukuran dan jumlah LDL partikel merupakan prediktor dari kejadian PJK namun tidak superior dibanding pemeriksaan lipid yang konvensional.<sup>55</sup> Hasil penelitian dari EPIC-Norfolk dan Mora berbeda dengan hasil penelitian dari Otvos, Austin dan *The familial atherosclerosis treatment study* sehingga tidak didapatkan dukungan yang kuat terhadap penggunaan rutin LDL partikel dalam stratifikasi risiko PJK.

### **2.5.2. Fenotip LDL partikel**

Pada prinsipnya ada 2 fenotip atau subgrup LDL partikel yaitu subgrup A dan subgrup B. Fenotip/ subgrup A memiliki ukuran besar  $\geq 25,5$  nm, dengan karakteristik memiliki daya apung tinggi, densitas yang lebih rendah ( $<1,044$  gr/ml) serta mengandung trigliserida yang lebih rendah (rasio kolesterol: TG  $>4$ ). Fenotip/ subgrup B memiliki ukuran kecil  $< 25,5$  nm, dengan karakteristik memiliki daya apung rendah, densitasnya lebih tinggi ( $1,044-1,063$  gr/ml) serta mengandung kadar trigliserida yang lebih tinggi (rasio kolesterol : TG  $<4$ ) yang dikenal sebagai small dense LDL (sdLDL).<sup>32,3356</sup>

### **2.5.3. Perubahan LDL normal menjadi LDL abnormal**

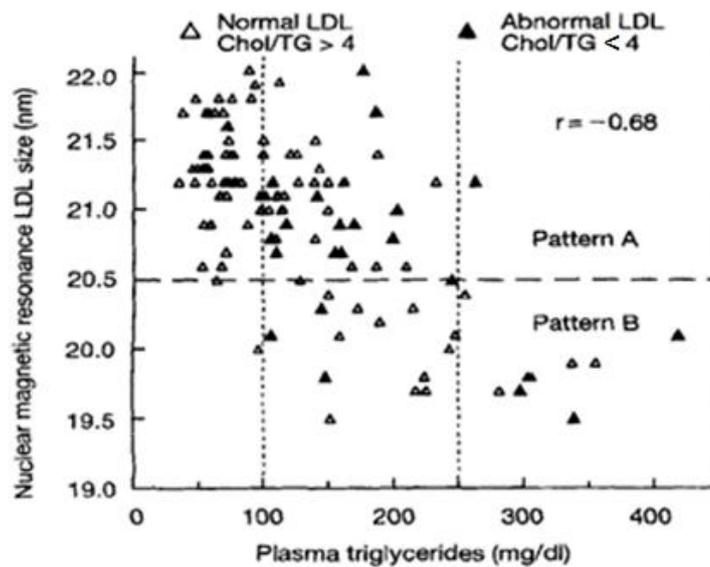
Dengan terjadinya peningkatan kadar VLDL maka akan terjadi pertukaran TG dengan kolesterol ester bagian dari LDL sehingga didapatkan LDL yang kaya akan trigliserida. Trigliserida dari LDL ini akan dihidrolisis oleh enzim hepatic lipase sehingga LDL ini mengalami transformasi oleh pengaruh CETP menjadi LDL partikel kecil. Akibat pengaruh trigliserida yang tinggi dan CETP maka selanjutnya terbentuklah sdLDL (Gambar 8).<sup>35</sup>



Gambar 8. Perubahan dari normal LDL menjadi *small* LDL. CETP = cholesteryl ester transfer protein, HL = *hepatic* lipase, LPs = lipoprotein, LDL = *low density lipoprotein*, Chol = kolesterol, TG = trigliserida

#### 2.5.4. Hubungan LDL dengan trigliserida

Otvos dkk. melakukan penelitian dengan mengukur LDL partikel pada 118 orang yang sehat. Kelompok pertama (65%) mempunyai *large* LDL dengan komposisi lipid yang normal. Semua sampel dengan kadar TG <100 mg/dl hanya memiliki *large* LDL dengan komposisi lipid yang normal. Pada kelompok ini tidak disarankan pemeriksaan sdLDL. Sedangkan kelompok kedua (35%) memiliki LDL yang bervariasi berupa *large* LDL dengan komposisi lipid abnormal, *small* LDL dengan komposisi lipid normal dan *small* LDL dengan komposisi lipid abnormal (Gambar 9).



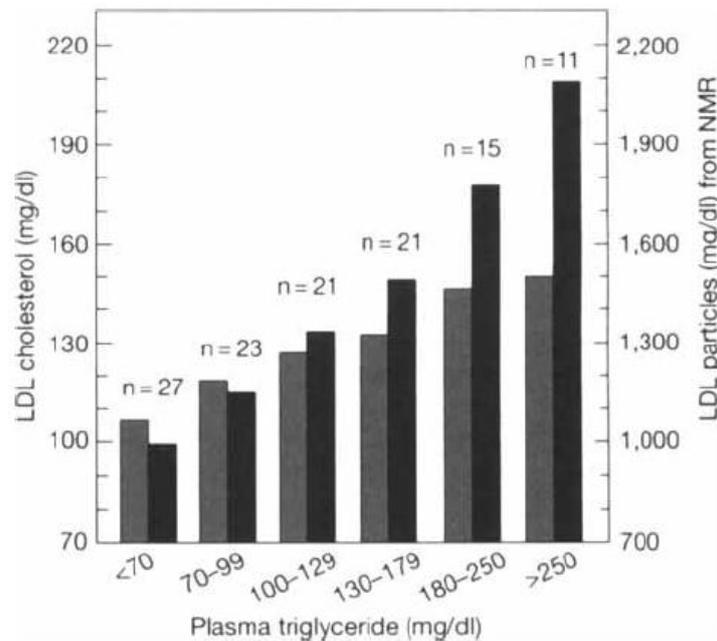
Gambar 9. Hubungan antara kadar trigliserida dengan ukuran LDL dan komposisi lipid.<sup>18</sup> Chol = kolesterol, TG = trigliserida

Andy dkk. Menemukan bahwa pada pasien PJK sdLDL mempunyai korelasi yang kuat dan bermakna dengan trigliserida dan total kolesterol, berkorelasi sedang dan bermakna dengan LDL, namun tidak berkorelasi secara bermakna dengan HDL.<sup>57</sup>

Pada kelompok dengan kadar TG yang relatif rendah didapatkan peningkatan kadar LDL kolesterol berjalan paralel dengan peningkatan kadar LDL partikel. Namun pada kelompok dengan kadar TG yang tinggi didapatkan kadar LDL partikel jauh lebih tinggi, khususnya kadar sdLDL, dibandingkan dengan kadar LDL kolesterol.

Pada kelompok dengan kadar TG >250 mg/dl jika hanya dilakukan pemeriksaan LDL kolesterol saja akan menyebabkan *underestimate* risiko PJK karena pada kelompok ini kadar LDL partikel jauh lebih tinggi dibandingkan kadar LDL kolesterol dimana menurut

Otros dkk LDL partikel berhubungan dengan kejadian PJK (Gambar 10).<sup>35</sup> Dua hal yang dapat menjelaskan mengapa rasio kadar LDL partikel dan LDL kolesterol lebih besar pada kelompok dengan TG >250 mg/dl adalah sebagai berikut. Pertama, inti dari LDL relatif kaya TG dan rendah kolesterolester sehingga pengukuran LDL kolesterol rendah palsu. Kedua, LDL partikel didominasi oleh partikel ukuran kecil dimana kandungan kolesterolnya relatif rendah.



Gambar 10. Diagram batang hubungan antara trigliserida dengan LDL kolesterol dan LDL partikel<sup>35</sup>

## 2.6. *Small dense low density lipoprotein (sdLDL)*

Individu dengan normolipid mengandung sdLDL kolesterol  $\pm 30\%$  dari total LDL kolesterol. sdLDL ditemukan pada 30% pria dewasa, 5-10% pada usia <20 tahun, dan 15-25% pada wanita post-menopause. Proporsi ini ditemukan meningkat pada penderita PJK.<sup>58</sup> Banyak ahli

berpendapat sdLDL lebih aterogenik dibandingkan LDL partikel yang besar oleh karena itu sdLDL disebut juga dengan lipoprotein aterogenik.

### **2.6.1. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kadar sdLDL**

Faktor genetik dan faktor lingkungan merupakan faktor-faktor yang berpengaruh terhadap LDL. Kromosom 19p, gen apo CIII pada kromosom 11 dan gen CTEP pada kromosom 16 ditemukan berpengaruh terhadap terbentuknya sdLDL dalam plasma. Faktor-faktor lain yang berpengaruh terhadap kadar sdLDL seperti usia, jenis kelamin, merokok, hipertrigliseridemia, obesitas, resistensi insulin, status hormonal dan obat-obatan.<sup>59</sup> Penggunaan obat asam nikotinat dan fibrat menyebabkan pergeseran sdLDL menjadi LDL partikel besar namun tidak berkorelasi dengan *outcomes*-nya. Obat golongan statin menurunkan total LDL kolesterol namun tidak konsisten terhadap efek perubahan ukuran LDL partikel. Pravastatin menyebabkan penurunan ukuran LDL sedangkan atorvastatin dan rosuvastatin menyebabkan ukuran sdLDL menjadi lebih besar sehingga kadar sdLDL turun.<sup>16,60-62</sup>

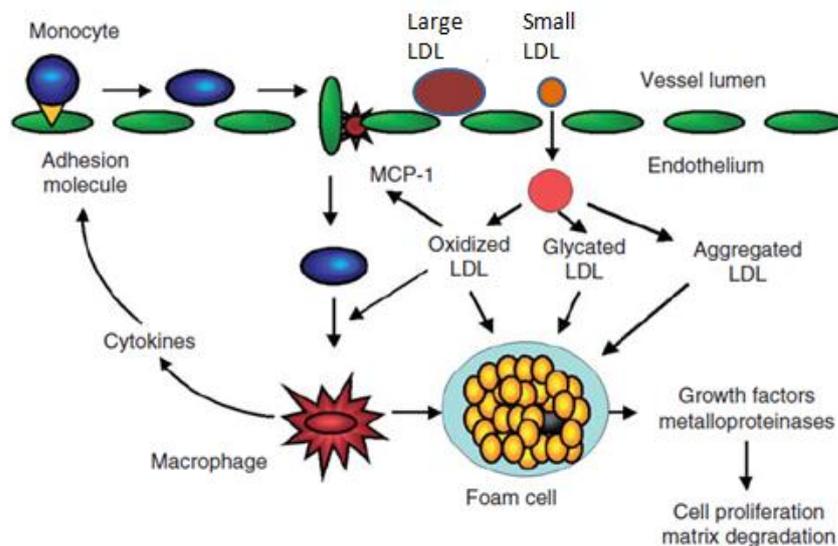
Penelitian di Jepang menunjukkan bahwa kadar sdLDL bervariasi antara laki-laki dan wanita. Pada laki-laki mempunyai ukuran LDL partikel yang lebih kecil dan kadar sdLDL yang lebih tinggi, sekitar 1,0 mmol/L (40 mg/dL) dibandingkan dengan wanita. Namun kadar sdLDL ini akan meningkat pada wanita seiring dengan bertambahnya usia dan berat badan. Penurunan berat badan pada laki-laki berperan lebih besar dalam penurunan sdLDL dibandingkan pada wanita.<sup>6,63-65</sup> Kadar sdLDL lebih tinggi pada wanita menopause dibandingkan dengan pre-menopause

namun kadar LDL kolesterol tidak berbeda secara bermakna.<sup>39,66</sup> Hirano dkk. Di Jepang dan Feingold dkk. Di Amerika mendapatkan konsentrasi sdLDL yang tinggi pada penderita DM tipe 2.<sup>49,67</sup> Kadar sdLDL yang tinggi disertai dengan kadar TG yang tinggi dan kadar HDL yang rendah banyak ditemukan pada penderita DM dan sindroma metabolik.<sup>49</sup>

### **2.6.2 Peran sdLDL dalam proses aterosklerosis**

LDL bersifat proinflamasi dan kolesterol yang terkandung di dalam LDL merupakan sumber utama kolesterol untuk proses terbentuknya aterosklerosis atau pembentukan plak. sdLDL mempunyai afinitas yang rendah terhadap reseptor LDL karena berkurangnya paparan regio apo B sdLDL dengan reseptor LDL akibat dari perubahan bentuk apo B. Hal ini menyebabkan terjadinya penurunan ekskresi sdLDL dari hepar dan jaringan lemak sehingga sdLDL bertahan lebih lama dalam plasma darah dibanding dengan LDL dengan ukuran besar. sdLDL mudah berikatan dengan proteoglikan pembuluh darah dan memiliki permeabilitas yang tinggi sehingga proses *re-uptake* sdLDL oleh dinding pembuluh darah meningkat dan sdLDL lebih mudah masuk ke lapisan subintima melalui barier endotel. LDL selanjutnya akan mengalami modifikasi melalui proses oksidasi, glikasi dan agregasi. sdLDL lebih mudah mengalami oksidasi karena kadar kolesterol yang rendah dan tingginya kandungan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) dan Apo B.<sup>6,59,68</sup> LDL yang teroksidasi merangsang endotel mengeluarkan *monocyte chemotactic protein 1* (MCP-1) untuk menarik monosit memasuki intima pembuluh darah dan akhirnya menjadi makrofag.

Makrofag akan memakan LDL yang teroksidasi yang kemudian menghasilkan *foam cell*. *Foam cell* kemudian akan hancur dan merangsang terjadinya proliferasi sel dan pembentukan scar dimana pada saat yang sama juga terjadi proses degradasi dari integritas plak menjadikannya plak yang tidak stabil.<sup>32,36,69</sup> Disamping itu akibat akumulasi makrofag dan limfosit T aktif memacu pelepasan sitokin sehingga menyebabkan peningkatan adhesi molekul untuk menarik monosit masuk ke dalam dinding pembuluh darah (Gambar 11).



Gambar 11. Mekanisme peran LDL dalam proses aterosklerosis. MCP-1 = *monocyte chemotactic protein 1*

LDL yang teroksidasi dapat merangsang migrasi dan proliferasi sel otot polos dari tunika media ke tunika intima, menghambat relaksasi dan merangsang adhesi dan agregasi platelet melalui penurunan produksi nitrit oksida (NO). LDL yang teroksidasi juga akan merangsang pengeluaran *plasminogen activator inhibitor protein-1* (PAI-I) dari endothel sel. Peningkatan konsentrasi dari PAI-I merupakan penghambat

fibrinolisis dan akan meningkatkan risiko PJK. LDL yang teroksidasi mungkin dapat menyebabkan kerusakan sel secara apoptosis maupun nekrosis.<sup>6,42,59,70-72</sup>

### **2.6.3. Hubungan sdLDL dengan penyakit jantung koroner**

Penelitian Framingham *Offspring Study* dan Toft-Petersen dkk. menemukan bahwa kelompok dengan PJK memiliki kadar sdLDL yang lebih tinggi dibandingkan kelompok tanpa PJK.<sup>71,72</sup> Koba dkk. Juga mendapatkan pasien dengan PJK memiliki prevalensi kadar sdLDL yang tinggi walaupun kadar LDL kolesterol dalam batas normal.<sup>73</sup> Hal ini juga mendukung hasil penelitian El Harchaoui yang menemukan adanya hubungan yang lebih kuat antara kadar sdLDL dengan PJK dibandingkan hubungan antara kadar LDL kolesterol dengan PJK.<sup>51</sup>

Stanford *Coronary Risk Intervention Project* melaporkan temuan sdLDL dengan diameter 22,0-23,3 nm dapat memprediksi progresivitas stenosis.<sup>74</sup> Penelitian Mackey menyimpulkan bahwa sdLDL berhubungan dengan kalsifikasi pembuluh koroner pada wanita sehat postmenopause setelah dikoreksi dengan usia, tekanan darah, merokok, LDL, HDL dan TG.<sup>75</sup>

Quebec *Cardiovascular Study* dan Suita *Study* merupakan penelitian dengan populasi lebih dari 2000 orang menyimpulkan bahwa sdLDL merupakan prediktor yang kuat terhadap kejadian PJK.<sup>76</sup> Suita *study* dari Jepang juga mendapatkan populasi dengan kadar sdLDL >53,5

mg/dL mempunyai risiko relatif kejadian PJK 3,26 kali lebih besar dibandingkan populasi dengan kadar sdLDL < 27,8 mg/dl.<sup>77</sup>

## **2.7 Karbohidrat**

### **2.7.1 Asupan karbohidrat**

Karbohidrat adalah senyawa organik yang terdiri dari karbon, hidrogen dan oksigen yang disimpan dalam otot dan hati. Karbohidrat dapat diubah dengan cepat ketika tubuh memerlukan energi. Setiap 1 gram karbohidrat menghasilkan 4 kilokalori (kcal) energi.<sup>78</sup> Karbohidrat dibagi menjadi dua golongan besar yaitu karbohidrat sederhana dan karbohidrat kompleks. Karbohidrat sederhana terdiri dari monosakarida (glukosa, fruktosa, galaktosa, manosa, pentosa), disakarida (sukrosa, maltosa, laktosa, trehalosa), gula alkohol (sorbitol, manitol, inositol), dan oligosakarida, sedangkan karbohidrat kompleks terdiri atas polisakarida (pati, dekstrin, glikogen), dan serat atau polisakarida non pati.<sup>79</sup>

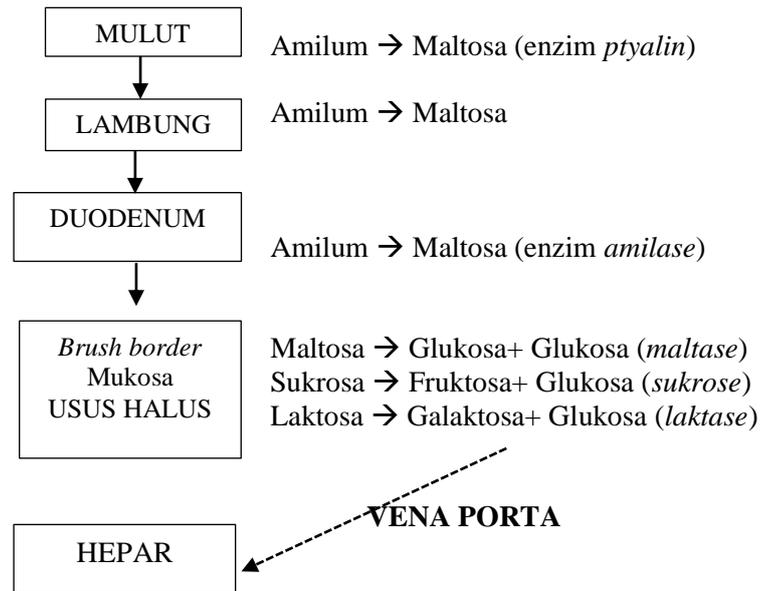
Asupan karbohidrat pada masyarakat Indonesia sebagian besar bersumber dari nasi. Studi Diet Total (SDT) 2014 dalam Riset Kesehatan Nasional (Riskesnas) berbasis komunitas, hasil analisis Survei Konsumsi Makanan Individu (SKMI) 2014 menunjukkan bahwa beras dikonsumsi oleh sebagian besar penduduk Indonesia yaitu 97,7% (201,3 gr/orang/hari) diikuti dengan terigu dan olahannya yaitu 30,2% (51,6 gr/orang/hari), selanjutnya adalah jenis umbi-umbian dan olahannya kurang lebih 19,6% (27,1 gr/orang/hari).<sup>9</sup> Di negara berkembang, kurang lebih 80% produksi energi berasal dari karbohidrat, sedangkan pada

negara maju lebih rendah yakni 50% energi yang berasal dari karbohidrat.<sup>80</sup>

Rekomendasi asupan karbohidrat sangat beragam. *Food and Nutrition Board* menyarankan asupan karbohidrat 45-65% dari total asupan kalori, sedangkan Pedoman Gizi Seimbang untuk masyarakat Indonesia menyarankan asupan karbohidrat tidak >60% asupan kalori per hari. *American Heart Association* (AHA) merekomendasikan asupan karbohidrat yang disarankan untuk *Therapeutic Lifestyle Changes* (TLC) sebesar 50–60% dari kalori total, tetapi pasien PJK seringkali meningkatkan asupan karbohidrat melebihi jumlah tersebut sebagai kompensasi dari penurunan asupan lipid sehingga mengakibatkan terjadinya hipertrigliseridemia.<sup>78</sup>

Karbohidrat juga bisa dibagi menjadi 2 jenis yaitu karbohidrat *refined* dan karbohidrat *non-refined*. Karbohidrat *refined* adalah karbohidrat yang sudah diolah atau yang komposisinya sudah diubah dengan penambahan gula atau zat buatan lainnya dan komponen nutrisi serat, vitamin dan mineral telah berkurang. Sedangkan karbohidrat *non-refined* adalah karbohidrat yang belum tidak diolah dan masih mengandung semua nutrisi yang dibutuhkan tubuh.

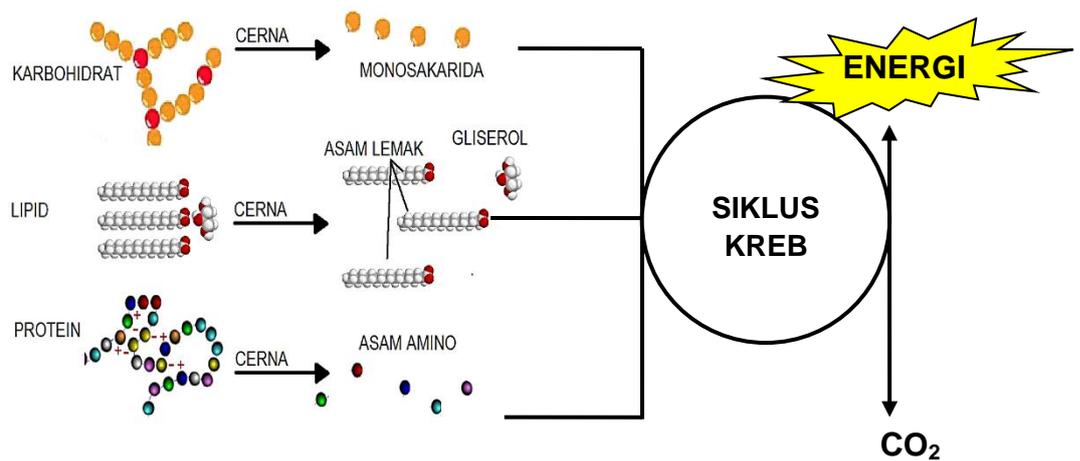
### 2.7.2 Pencernaan karbohidrat



Gambar 12. Pencernaan karbohidrat.<sup>81</sup>

### 2.7.3 Metabolisme karbohidrat

Karbohidrat sebagai makanan sumber energi perlu dirubah menjadi molekul-molekul berukuran kecil agar dapat lebih mudah diserap dan diolah. Hasil pencernaan karbohidrat berupa monosakarida terutama glukosa. Semua hasil pencernaan karbohidrat, lipid dan protein kemudian akan diproses melalui lintasan metaboliknya masing-masing menjadi Asetil KoA, yang kemudian akan dioksidasi secara sempurna melalui siklus asam sitrat dan dihasilkan energi berupa *adenosin trifosfat* (ATP).<sup>82</sup>



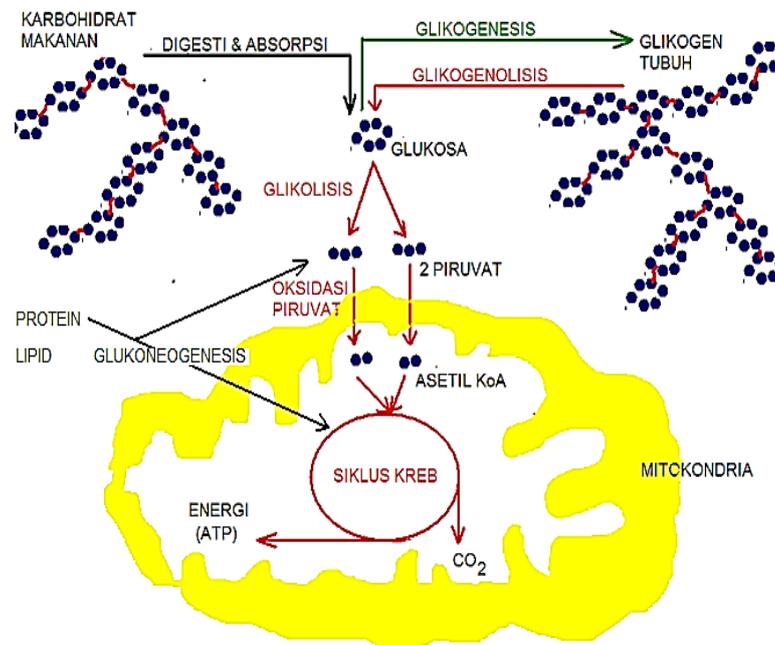
Gambar 13. Ilustrasi skematis dari lintasan metabolik dasar<sup>82</sup>

Secara ringkas, jalur metabolisme karbohidrat dijelaskan sebagai berikut:<sup>82</sup>

- 1) Glukosa mengalami glikolisis (dipecah) menjadi 2 piruvat jika tersedia oksigen (dihasilkan energi berupa ATP). Masing-masing piruvat dioksidasi menjadi asetil KoA.
- 2) Asetil KoA akan masuk ke jalur persimpangan yaitu siklus asam sitrat (dihasilkan energi berupa ATP). Jika sumber glukosa berlebihan, melebihi kebutuhan energi maka glukosa tidak akan dipecah, melainkan akan ubah menjadi polimer glukosa (glikogen). Glikogen ini disimpan di hati dan otot sebagai cadangan energi jangka pendek. Jika kapasitas penyimpanan glikogen sudah penuh, maka karbohidrat harus dikonversi menjadi jaringan lipid sebagai cadangan energi jangka panjang.
- 3) Jika terjadi kekurangan glukosa dari asupan makanan sebagai sumber energi, maka glikogen dipecah menjadi glukosa. Selanjutnya glukosa

mengalami glikolisis, diikuti dengan oksidasi piruvat sampai dengan siklus asam sitrat.

- 4) Jika glukosa dari asupan makanan tak tersedia dan cadangan glikogen juga habis, maka sumber energi non-karbohidrat yaitu lipid dan protein akan digunakan. Proses ini dinamakan glukoneogenesis (pembentukan glukosa baru) karena lipid dan protein harus diubah menjadi glukosa baru yang selanjutnya mengalami katabolisme untuk memperoleh energi.



Gambar 14. Beberapa jalur metabolisme karbohidrat <sup>82</sup>

Metabolisme karbohidrat di pengaruhi oleh enzim-enzim dan diatur oleh hormon-hormon tertentu. Hormon Insulin yang dihasilkan oleh pankreas sangat memegang perananan penting. Insulin akan mempercepat oksidasi glukosa di dalam jaringan, merangsang perubahan glukosa menjadi glikogen di dalam sel-sel hepar maupun otot. Hal ini terjadi apabila kadar glukosa di dalam darah meninggi. Sebaliknya apabila kadar

glukosa darah menurun, glikogen hati dimobilisasikan sehingga kadar glukosa darah akan naik kembali. Insulin juga merangsang glukoneogenesis, yaitu mengubah lipid atau protein menjadi glukosa.<sup>81</sup>

#### **2.7.4 Hubungan antara Karbohidrat dengan sdLDL**

Beberapa penelitian belum ada yang secara langsung melihat hubungan antara asupan karbohidrat dengan kadar sdLDL. Penelitian oleh Sugiri menelaah bawa *high refined carbohydrate* kemungkinan berhubungan dengan kadar Trigliserida pada pasien PJK muda.<sup>82</sup> Hubungan antara karbohidrat dengan sdLDL diduga berhubungan dengan peningkatan kadar trigliserida. Seperti dijelaskan sebelumnya bahwa pada kondisi kaya trigliserida maka inti dari lipoprotein akan berubah dimana rasio antara kolesterol banding trigliserida akan mengecil. Sifat ini yang kemudian akan dibawa pada sdLDL. Mekanisme karbohidrat menginduksi hipertrigliseridemia pertama kali diobservasi pada tahun 1950-an, dimana Watkin dkk menemukan kondisi “lipemia” pada subyek yang merestriksi asupan lemak. Beberapa penelitian kemudian menunjukkan peningkatan trigliserida pada pasien yang diberikan diet tinggi karbohidrat yang dikenal sebagai “*carbohydrate-induced hypertriglyceridemia*”. Kuo dan Basset mendapatkan kelompok yang diberi monosakarida lebih banyak terjadi hipertrigliseridemia dibandingkan pasien yang diberi polisakarida. Para peneliti menjelaskan bahwa triacylglycerol (trigliserida) meningkat karena terjadinya peningkatan absorpsi glukosa di intestinal yang sangat cepat, melebihi jalur metabolisme karbohidrat yang normal, sehingga akan mengaktifkan

jalur metabolisme yang lain (hexose monophosphate shunt) yang akan menginduksi metabolisme asam lemak.<sup>83</sup> Data menunjukkan bahwa lipoprotein yang banyak meningkat pada “*carbohydrate-induced hypertriglyceridemia*” adalah VLDL, kilomikron, ApoB, serta partikel – partikel lipoprotein yang lebih kecil. Asupan karbohidrat yang berlebih juga akan memacu proses lipogenesis de novo.<sup>83</sup>

### **2.7.5 Survey konsumsi makanan**

Survey konsumsi makanan merupakan metode yang dapat digunakan untuk menentukan status gizi perorangan atau kelompok, sehingga diketahui kebiasaan makan dan dapat dinilai kecukupan makanan yang dikonsumsi seseorang. Berdasarkan jenis data yang didapat, metode survey konsumsi makanan dibagi dua yaitu bersifat kualitatif dan kuantitatif. Metode yang bersifat kualitatif antara lain:<sup>84</sup>

- a. Metode frekuensi makanan (*food frequency*)
- b. Metode *dietary history*
- c. Metode telepon
- d. Metode pencatatan makanan (*food list*)

Sedangkan metode kuantitatif antara lain :<sup>84</sup>

- a. Metode *recall* 24 jam
- b. Penimbangan makanan (*food weighing*)
- c. Metode *food account*
- d. Metode perkiraan makanan (*estimate food record*)
- e. Metode inventaris (*inventory method*)
- f. Metode pencatatan (*household food records*)

Masing-masing metode pengukuran asupan makanan diatas memiliki kelebihan dan kekurangannya masing-masing. Penggunaan berbagai metode di atas ditentukan berdasarkan tujuan penelitian, jumlah responden yang akan diteliti, ketersediaan dana dan tenaga. Metode frekuensi makanan paling sering digunakan dalam penelitian epidemiologi gizi. Metode ini dilakukan dengan wawancara tentang frekuensi konsumsi sejumlah bahan makanan selama periode tertentu dengan tujuan untuk mengetahui gambaran pola konsumsi bahan makanan secara kuantitatif dan juga untuk menilai hubungan antara penyakit dan kebiasaan makan. Kuesioner frekuensi makanan memuat tentang daftar bahan makanan dan frekuensi penggunaan makanan tersebut pada periode tertentu.<sup>84,85</sup>

*Food Frequency Questionnaire* (FFQ) telah banyak digunakan, terutama pada penelitian epidemiologi penyakit kronik, untuk melihat pola makan dari individu yang menjadi subyek penelitian. Pertanyaan-pertanyaan pada FFQ didesain untuk mengukur asupan secara umum dan asupan jangka panjang. FFQ terdiri dari dua bagian yaitu daftar makanan atau kelompok makanan, dan respon yang mengindikasikan seberapa sering makanan atau kelompok makanan dikonsumsi selama periode waktu tertentu. Frekuensi respon pilihan dapat dibuat secara umum (seperti sering, kadang-kadang, dan tidak pernah) atau lebih rumit dan spesifik (seperti: jumlah konsumsi perhari, perminggu, perbulan), periode waktu dalam mengingat, umumnya dari 1 bulan hingga 1 tahun.<sup>86</sup>