

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Hiperkolesterolemia**

Hiperkolesterolemia adalah suatu keadaan dimana kadar kolesterol dalam darah melebihi di atas normal. Hiperkolesterolemia terjadi karena adanya gangguan metabolisme lemak yang dapat menyebabkan peningkatan kadar lemak darah yang disebabkan oleh defisiensi enzim lipoprotein, lipase, defisiensi reseptor LDL, kelainan genetika, dan penurunan kemampuan hati dalam membersihkan kolesterol dalam darah.<sup>12</sup>

Hiperkolesterolemia adalah abnormalitas fraksi lipid dalam darah atau lebih dikenal dengan dislipidemia. Pada dislipidemia terdapat kelainan fraksi lipid ditandai dengan adanya kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, trigliserida (TG), serta penurunan kolesterol HDL. Dislipidemia dapat menimbulkan PJK karena pada dislipidemia terjadi peningkatan konsentrasi kolesterol LDL, trigliserida, kolesterol total, dan penurunan kolesterol HDL yang bersifat anti-aterogenik, anti oksidan, dan anti inflamasi, dimana keseluruhan proses tersebut akan mengurangi cadangan anti oksidan alamiah.<sup>13</sup> Kondisi kekurangan anti oksidan ini akan membuat pembuluh darah lebih rentan mengalami cedera endotel, yang merupakan cikal bakal terjadinya aterosklerosis pada PJK. Apabila telah terjadi cedera pada endotel, maka akan terjadi

peningkatan paparan molekul adhesi pada sel endotel dan akan terjadi penurunan kemampuan endotel tersebut dalam melepaskan *nitric oxide* dan zat lain yang membantu mencegah perlekatan makromolekul, trombosit, dan monosit. Setelah itu monosit dan lipid (kebanyakan berupa LDL) yang beredar mulai menumpuk di tempat yang mengalami kerusakan, lalu terbentuklah plak ateroma pada pembuluh darah tersebut.<sup>14</sup>

Dislipidemia dapat diklasifikasikan menjadi :

1. Dislipidemia primer

Dislipidemia ini menjadi beberapa keadaan, yakni :<sup>15</sup>

- i. Hiperkolesterolemia Poligenik

Keadaan ini merupakan penyebab hiperkolesterolemia tersering (>90%). Merupakan interaksi antara kelainan gen yang multipel, nutrisi, dan faktor lingkungan lainnya serta lebih mempunyai lebih dari satu dasar metabolik. Hiperkolesterolemia biasanya ringan atau sedang dan tidak ada xantoma (penumpukan lemak di bawah lapisan kulit).

- ii. Hiperkolesterolemia Familial

Kelainan ini bersifat autosomal dominan dan terdapat bentuk homozigot maupun heterozigot. Hiperkolesterolemia familial homozigot memiliki kadar kol-total antara 600-1000 mg/dl, tidak dapat diobati, menyebabkan PJK dan stenosis aorta pada masa kanak-kanan dan dewasa muda. Hiperkolesterolemia timbul karena peningkatan kadar kol-LDL yang

disebabkan oleh kelainan fungsi atau jumlah reseptor LDL. Pada hiperkolesterolemia familial heterozigot biasanya kadar kol-total bervariasi antara 350-460 mg/dl, tetapi adanya nilai >300 mg/dl pada dewasa atau >260 mg/dl untuk usia <16 tahun perlu dicurigai diagnosis hiperkolesterolemia familial. Diagnosisnya dapat dibuat pada saat kelahiran dengan menggunakan darah yang berasal dari umbilikus. Kadar TG normal atau sedikit meningkat.

## 2. Dislipidemia sekunder

Dislipidemia sekunder adalah dislipidemia yang terjadi akibat suatu penyakit lain, misalnya hipotiroidisme, sindroma nefrotik, diabetes melitus, dan lain-lain. Penatalaksanaan penyakit primer akan memperbaiki dislipidemia yang ada. Risiko PJK mungkin berkurang pada dislipidemia sekunder dibandingkan dislipidemia primer karena masa berlangsung yang lebih pendek.

## 2.2 LDL (Low Density Lipoprotein)

LDL merupakan derivat dari VLDL atau merupakan hasil konversi dari IDL. VLDL akan segera dihidrolisis oleh lipoprotein lipase setelah keluar dari hati dan masuk ke dalam sirkulasi. Hal ini menyebabkan VLDL akan kehilangan trigliserida dan terbentuklah IDL (*VLDL remnant*). IDL tersebut akan mengalami hidrolisis lagi, setelah itu barulah LDL terbentuk. LDL yang terbentuk kemudian

diambil oleh reseptor LDL dalam hati dan jaringan ekstrahepatik. Dari dalam sirkulasi, LDL akan ditangkap oleh reseptor LDL yang berada pada permukaan sel. Produksi reseptor LDL terdapat di hepar dan jaringan ekstrahepatik, tetapi aktivitas reseptor paling tinggi terdapat di hepar<sup>17</sup>

Kolesterol LDL sering disebut sebagai kolesterol jahat, karena perannya dalam pembentukan plak aterosklerosis yang berhubungan erat dengan kejadian Penyakit Jantung Koroner (PJK). LDL yang tidak teroksidasi oleh sel *scavenger* tidak dapat kembali ke aliran darah, sehingga menyebabkan terjadinya penumpukan LDL di pembuluh darah, yang berujung pada pembentukan plak. Plak ini kemudian akan bereaksi dengan protein dan kalsium, sehingga dapat menyebabkan kekakuan serta menyumbat pembuluh darah.

Menurut NCEP ATP III, kadar kolesterol optimal dalam tubuh adalah <100 mg/dl. Kadar kolesterol LDL 100-129 mg/dl termasuk mendekati optimal, kadar kolesterol LDL 130-159 mg/dl termasuk *borderline high*, kadar kolesterol LDL 160-189 mg/dl termasuk tinggi, dan kadar kolesterol LDL  $\geq 190$  mg/dl termasuk sangat tinggi.<sup>33</sup>

Konsentrasi LDL dalam sirkulasi darah ditentukan oleh :

1. Laju pembentukan LDL, dimana sepertiga dari VLDL yang dibentuk di hepar akan diubah menjadi LDL, sisanya diambil oleh hepar lewat Apolipoprotein E reseptor.
2. Laju pembersihan fraksional, dimana reseptor jaringan hepar dan

di luar hepar berafinitas tinggi dan akan menarik LDL melalui HDL yang mengandung Apolipoprotein B-100 (Apo B-100).

Faktor-faktor yang mempengaruhi pembersihan kolesterol LDL plasma:

#### 1. Reseptor Kolesterol LDL

Kolesterol LDL berikatan dengan reseptor kolesterol LDL. Reseptor kolesterol LDL adalah reseptor permukaan sel yang berisi ApoB-100. Selain itu, permukaan sel terdapat reseptor ApoE yang mempunyai afinitas kuat terhadap *remnant* kolesterol VLDL, khususnya di hepar. Peningkatan reseptor ApoE menurunkan kolesterol LDL. Komplek reseptor-kolesterol LDL memasuki sel melalui endositosis. Di dalam endosom (lisosom), kolesterol LDL dan ApoB-100 dipisahkan dari reseptornya. Reseptor kolesterol LDL yang sudah terpisah dari kompleks reseptor-kolesterol LDL kembali ke permukaan sel. Molekul kolesterol LDL sendiri dihancurkan menjadi beberapa asam amino dan kolesterol bebas.<sup>3</sup> Reseptor kolesterol LDL jalur *scavenger* mempunyai afinitas rendah terhadap kolesterol LDL.<sup>17</sup> Reseptor kolesterol LDL jalur *scavenger* dipengaruhi oleh kolesterol bebas. Peningkatan kolesterol bebas intrasel menurunkan aktivitas pembentukan reseptor kolesterol LDL (*down regulation*). Aktivitas *down regulation* menyebabkan peningkatan kolesterol LDL. Mutasi reseptor kolesterol LDL sangat berpengaruh terhadap kolesterol LDL. Mutasi tersebut meningkatkan kolesterol LDL. Peningkatan kolesterol LDL menyebabkan sistem *scavenger* makrofag bekerja keras membersihkan kolesterol LDL.<sup>18</sup> Hal tersebut

menyebabkan makrofag membentuk sel-sel busa (*foam cell*). Pembentukan *foam cell* merupakan salah satu prediktor aterosklerosis. Oleh karena itu, reseptor kolesterol LDL sebagai *competitor inhibitor* pembersihan kolesterol LDL melalui sistem *scavenger*.

## 2. Partikel Kolesterol LDL

Partikel kolesterol LDL mempunyai ukuran, densitas dan komponen kimia heterogen. Pola kolesterol LDL dibagi menjadi dua fenotip, yaitu fenotip A yang berukuran besar dan fenotip B yang berukuran sangat kecil. Fenotip A disebut dengan kolesterol LDL *peak partikel diameter*. Kolesterol tersebut merupakan kolesterol utama. Di samping itu, kolesterol LDL fenotip A membutuhkan waktu yang panjang dalam pembersihan kolesterol LDL karena berjalan sangat lambat. Sebaliknya, kolesterol LDL fenotip B atau sd-LDL sangat mudah berikatan dengan jaringan perifer sehingga pembersihan kolesterol LDL berjalan cepat.<sup>19,20</sup>

## 3. Kolesterol bebas

Kolesterol bebas meningkatkan enzim ACAT. Kandungan ACAT tikus putih sangat tinggi.<sup>17</sup> ACAT mengkatalisis esterifikasi kolesterol dan penurunan ACAT akan menurunkan kadar kolesterol. Kolesterol bebas menghambat enzim HMG KoA reduktase. Penurunan HMG KoA reduktase meningkatkan pemasukan kolesterol LDL dengan meningkatkan sintesis reseptor kolesterol LDL.<sup>18</sup>

### 2.2.1 Faktor Risiko

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

#### 1. Usia dan Jenis kelamin

Terjadi penurunan fungsi-fungsi fisiologis organ tubuh seiring bertambahnya usia yang menyebabkan metabolisme lipid dalam tubuh menjadi tidak sempurna sehingga mengakibatkan peningkatan kadar kolesterol . Hormon estrogen dikenal sebagai agen kardioprotektif, yang mencegah pembentukan aterosklerosis. Peran estrogen ini menjadikan wanita *premenopause* lebih tidak rentan terhadap aterosklerosis dibandingkan pria pada usia yang sama. Namun, setelah mencapai masa *menopause*, risiko terjadinya aterosklerosis pada pria dan wanita menjadi sama.<sup>34,38</sup>

#### 2. 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 kg/m). Walau pengaruh penurunan berat badan terhadap kolesterol total dan LDL hanya sedikit, untuk semua pasien dengan kelebihan berat badan direkomendasikan untuk mengurangi 10% berat badan.<sup>23</sup> Setiap penurunan 10 kg berat badan berhubungan dengan penurunan kolesterol LDL sebesar 8 mg/dL.<sup>34,35</sup>

### 3. Gaya hidup

Pentingnya intervensi gaya hidup berhubungan dengan perubahan positif terhadap kadar profil lipid seseorang. Gaya hidup seperti merokok, mengonsumsi alkohol secara berlebihan, diet yang tidak seimbang dan stress dapat memberi dampak buruk bagi tubuh. Dampak buruk ini termasuk peningkatan LDL dan kolesterol total, serta penurunan HDL. Sebuah studi menyatakan bahwa menghentikan kebiasaan merokok dapat meningkatkan konsentrasi kolesterol HDL sebanyak 5-10%.<sup>34</sup>Stres dapat memacu adrenalin dan meningkatkan kadar kolesterol.<sup>21</sup>

### 4. Penyakit penyerta

Adanya penyebab sekunder sehingga terjadi peningkatan kolesterol LDL pada individu yang memiliki penyakit hipotirodisme, sindrom nefrotik, kehamilan, sindrom cushing, diabetes mellitus, penyakit ginjal dan aterosklerosis.<sup>34</sup>

Pasien diabetes mellitus tipe 2 akan mempunyai kadar abnormalitas lipid dengan ditandai peningkatan plasma trigliserida, peningkatan LDL dan penurunan HDL. Penyakit tiroid seperti hipotiroidisme berhubungan dengan peningkatan plasma kolesterol LDL terutama karena penurunan fungsi reseptor LDL hepar.<sup>21,39</sup>

### 5. Diet

Diet yang dapat dipakai untuk menurunkan kolesterol LDL adalah diet asam lemak tidak jenuh seperti MUFA dan PUFA karena faktor diet yang paling berpengaruh terhadap peningkatan konsentrasi kolesterol LDL adalah asam lemak



jenuh. Diet yang memiliki efek hipokolesterolemik secara langsung didapatkan dengan diet makanan kaya serat seperti kacang-kacangan, buah, sayur dan sereal. Peningkatan serat larut 5-10 gram perhari dapat mengalami penurunan kadar LDL sebesar 5%.<sup>34,36</sup>

## **2.3 Belimbing Wuluh**

### **2.3.1 Taksonomi Belimbing Wuluh**

Klasifikasi ilmiah tanaman belimbing wuluh adalah Dasuki (1991),

Kingdom : Plantae

Subkingdom : Tracheobionta

Superdivisio : Spermatophyta

Divisio : Magnoliophyta

Kelas : Magnoliopsida

Sub-kelas : Rosidae

Ordo : Geraniales

Familia : Oxalidaceae

Genus : *Averrhoa*

Spesies : *Averrhoa bilimbi* L

### 2.3.2 Kandungan Kimia

Hampir seluruh bagian dari tanaman belimbing wuluh dapat dimanfaatkan, salah satunya adalah bagian daun. Daun belimbing wuluh memiliki kandungan flavonoid, saponin, tanin, sulfur, asam format, peroksidase, kalsium oksalat, dan kalium sitrat.<sup>23</sup> Di samping itu juga buahnya mengandung asam askorbat, vitamin A, protein, kalsium, fosfat, karoten, serta niasin. Sedangkan batangnya mengandung alkalosida dan polifenol.

Daun belimbing wuluh mengandung flavonoid yang berfungsi sebagai antioksidan, antimikrobia, antivirus, antihipertensi dan mengobati gangguan fungsi hati.. Flavonoid secara umum terdapat hampir pada semua tumbuhan yang terikat pada gula sebagai glikosida dan aglikon. Flavonoid dapat menurunkan kadar kolesterol darah dengan cara menurunkan penyerapan kolesterol dan asam empedu pada usus halus sehingga menyebabkan peningkatan ekskresi lewat feses, hal ini menyebabkan sel-sel hati meningkatkan pembentukan asam empedu dari kolesterol akan menurunkan lemak karena diubah menjadi energi.<sup>24</sup>

Saponin merupakan salah satu metabolit sekunder belimbing wuluh adalah glikosida yang tersusun dari gula yang berikatan dengan aglikon memiliki struktur yang terdiri dari rantai triterpenoid atau steroid dan bersifat non polar. Struktur saponin tersebut menyebabkan saponin bersifat seperti sabun atau deterjen sehingga saponin disebut sebagai surfaktan alami.<sup>25,26</sup> Saponin mempunyai aktivitas farmakologi yang cukup luas yaitu imunomodulator, antitumor,

antiinflamasi, anti jamur, antivirus, efek hipoglikemik dan efek hipokolesterol. Saponin juga mempunyai sifat yang beragam seperti terasa manis, pahit, dapat berbentuk buih, dapat menstabilkan emulsi, dan menyebabkan haemolisis.<sup>10</sup>

Tanin terdiri dari dua jenis yaitu tanin terkondensasi dan tanin terhidrolisis. Kedua jenis tanin ini terdapat dalam tumbuhan, tetapi yang paling dominan terdapat dalam tanaman adalah tannin terkondensasi. Kadar tanin yang tinggi pada daun belimbing wuluh muda sebesar 10,92%.<sup>9</sup> Tanin berfungsi sebagai antioksidan dan hiperkolesterolemia. Tanin bekerja dengan cara bereaksi dengan protein mukosa dan sel epitel usus sehingga menghambat penyerapan.<sup>27</sup> Tanin mampu mencegah peningkatan kadar kolesterol total melalui mekanisme antioksidan yaitu mencegah terjadinya stress oksidatif dengan menghambat oksidasi LDL. Bale-Smith dan Swain yang dikutip Haslam (1989), menjelaskan tanin sebagai senyawa fenolik larut air dengan massa molar sekitar 300-3000, menunjukkan reaksi alami fenol, mempresipitasi alkaloid, gelatin, dan protein lain.

#### **2.4 Simvastatin**

Simvastatin adalah salah satu obat lini pertama hiperkolesterolemia dan memiliki efek utama yaitu penurun kadar LDL melalui hambatan kerja enzim HMG-CoA reduktase. Simvastatin merupakan calon obat laktone tak aktif yang dihidrolisis disaluran gastrointestinal menjadi turunan  $\beta$ -hidroksil yang aktif dan

mengalami ekstraksi lintas-pertama yang tinggi di hati. Kebanyakan dosis yang diabsorpsi diekskresi dalam empedu; 5-20% diekskresi dalam urine. Waktu paruh plasma obat ini berkisar dari 1 jam hingga 3 jam.

Statin memengaruhi kadar darah dengan menghambat pembentukan kolesterol di hati yang dapat menekan transkripsi gen yang mensintesis reseptor LDL. Sebagai respon terhadap berkurangnya kandungan kolesterol maka efek penekanan gen tadi menghilang. Proses tersebut terjadi dalam sel hepatosit dengan mekanisme SREBP yang terikat pada membrane dipecah oleh enzim protease dan dipindahkan ke nucleus. Faktor transkripsi kemudian diikat oleh unsur gen reseptor LDL yang responsive terhadap sterol yang meningkatkan sintesis dan menurunkan degradasi reseptor LDL. Peningkatan jumlah reseptor LDL pada permukaan hepatosit menyebabkan semakin banyak LDL yang hilang dari darah karena berikatan dengan reseptor sehingga kadar LDL menurun.<sup>41</sup>

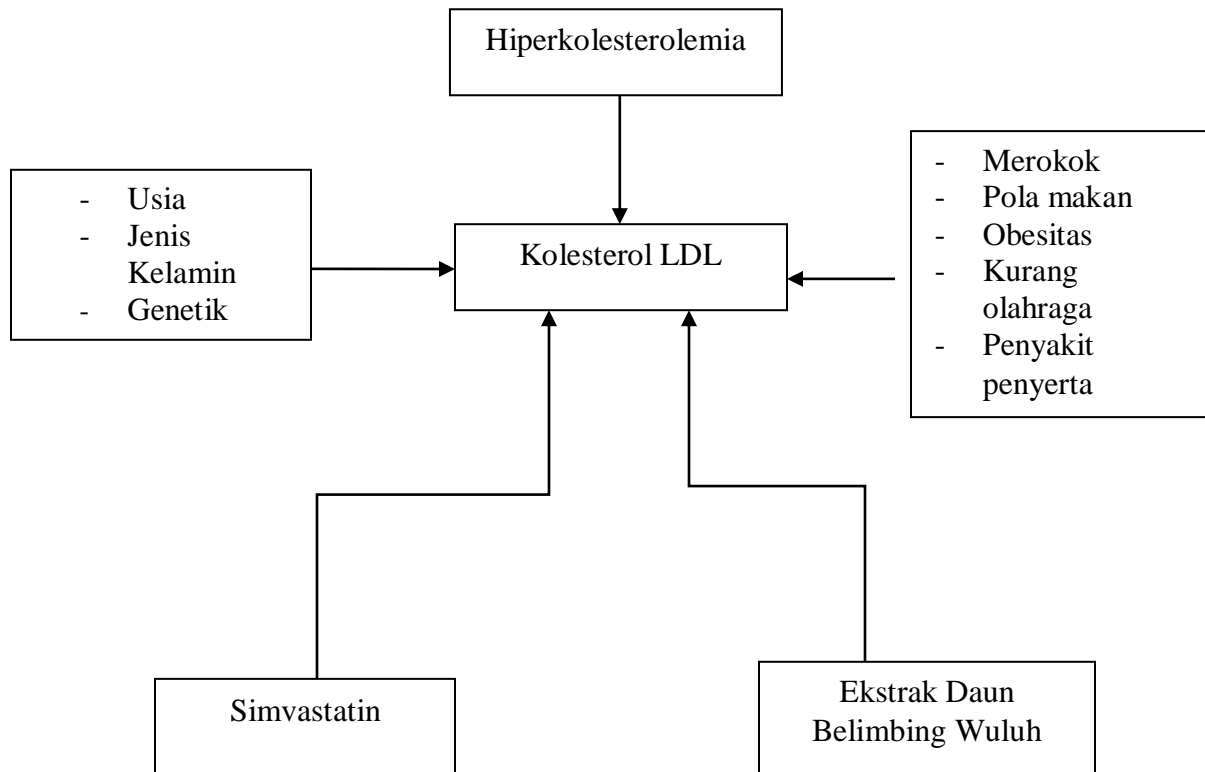
Cara kerja lain simvastatin dalam penurunan kadar LDL adalah dengan cara meningkatkan prekursor LDL yaitu VLDL dan IDL. VLDL remnant dan IDL kaya akan apolipoprotein E, sehingga lipoprotein tersebut dapat ditangkap oleh reseptor LDL yang mengenali apolipoprotein E. Seiring meningkatnya jumlah reseptor LDL di hepar akan meningkatkan katabolisme VLDL dan IDL.

Simvastatin biasanya diberikan pada malam hari karena berhubungan dengan ritme diurnal sintesis kolesterol. Pemberian dimulai dengan dosis kecil kemudian ditingkatkan ke dosis yang lebih tinggi sampai didapatkan efek yang

diinginkan. Dosis simvastatin dimulai dari 5 mg hingga 80 mg per hari, namun apabila pasien sedang menggunakan siklosporin, fibrat atau niasin dosis harian tidak boleh melebihi 20 mg.<sup>28</sup>

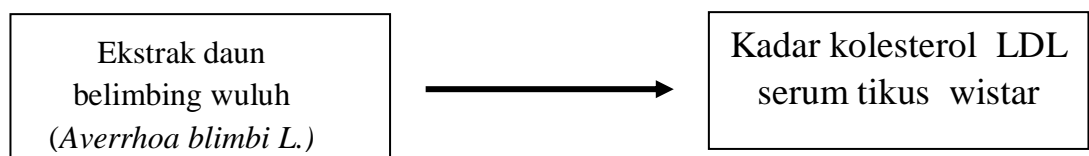
Simvastatin dapat menimbulkan efek samping seperti gangguan saluran cerna, nyeri otot, iritasi lambung, kerusakan hati, batu empedu, dan kerusakan ginjal terutama pada penggunaan jangka panjang.<sup>8</sup>

## 2.5 KerangkaTeori



**Gambar 1.** Kerangka teori

## 2.6 KerangkaKonsep



**Gambar 2.** Kerangka konsep

## **2.7 Hipotesis**

### **2.7.1 Hipotesis Mayor**

Terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa blimbi L.*) dengan dosis 250 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB terhadap kadar kolesterol LDL serum tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksipakan hiperkolesterolemik.

### **2.7.2 Hipotesis Minor**

- 1) Pemberian ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa blimbi L.*) berbagai dosis dapat menurunkan kadar serum LDL tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi pakan hiperkolesterolemik.
- 2) Tidak terdapat perbedaan efektivitas antara ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa blimbi L.*) dengan simvastatin dalam menurunkan kadar serum LDL darah tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksipakan hiperkolesterolemik.