

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Dislipidemia

Dislipidemia didefinisikan sebagai kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan kadar fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total (K-total), kolesterol LDL (LDL-C), trigliserida (TG), serta penurunan kolesterol HDL (HDL-C). Lipid adalah substansi lemak, agar dapat larut dalam darah, molekul lipid harus terikat pada molekul protein (yang dikenal dengan nama apolipoprotein, yang sering di singkat dengan nama apo. Senyawa lipid dengan apoprotein dikenal sebagai lipoprotein. Tergantung dari kandungan lipid dan jenis apoprotein yang terkandung maka di kenal lima jenis lipoprotein yaitu kilomikron, very low density lipoprotein (VLDL), intermediate density lipoprotein (IDL), low density lipoprotein (LDL), dan high density lipoprotein (HDL) (Aman, dkk, 2019).

Dislipidemia sendiri juga bisa dikatakan sebagai hiperlipidemia yang mana merupakan peristiwa peningkatan lipid dalam serum, yang bertindak sebagai faktor resiko timbulnya penyakit lain seperti penyakit kardiovaskular (Wahjuni, 2015).

Efektifitas merupakan seberapa jauh suatu obat dapat mencapai efek yang diinginkan dalam praktek klinis (Marley, 2000) Tujuan dari terapi penggunaan obat dislipidemia menurut NCEP ATP III yaitu untuk menurunkan risiko terkena penyakit lain seperti penyakit kardiovaskular seperti jantung koroner (PJK) dan stroke. Tujuan untuk kadar lipid dalam plasma yaitu Kolesterol Total (mg/dl) < 200, Kolesterol LDL (mg/dl) <100, Kolesterol HDL (mg/dl) 40-60, trigliserid (mg/dl) < 150. (Aman, dkk, 2019).

Tabel 2.1 Klasifikasi kadar lipid plasma.

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

(Jacobson,*et al.*, 2015).

2.2 Lipoprotein

Lipoprotein adalah semua jenis gabungan lipid-protein yang berfungsi sebagai pengangkut lipid didalam darah. Partikel lipoprotein terdiri dari inti trigliserida atau ester kolesterol berbentuk bulat hidrofobik yang disekelilingnya terdapat satu lapisan fosfolipid, kolesterol, dan apolipoprotein yang amfipatik (Dorland, 2010).

Tabel 2.2 Jenis lipoprotein, apoprotein, dan kandungan lipid.

Jenis Lp	Jenis Apo	Lokasi Sintesis	Kandungan Lipid %		
			Trigliserida	Kolesterol	Fosfolipid
Kilomikron	B-48	Usus	80-95	2-7	3-9
VLDL	B-100	Hati	55-80	5-15	10-20
IDL	B-100	Hati katabolisme VLDL	20-50	20-40	15-25
LDL	B-100	Hati katabolisme VLDL	5-15	40-50	20-25
HDL	A-I, A-II	Usus, hati dan plasma	5-10	15-25	20-30

(Arsana, dkk.,2015).

Keterangan: Lp : Lipoprotein

Apo : Apoprotein

2.2.1 Kilomikron

Kilomikron adalah hasil dari penyerapan triasilgliserol dan lipid lainnya di usus yang selanjutnya akan transportasikan ke jaringan lemak dan otot-otot rangka. Kilomikron memiliki densitas $<0,95$ dan diameter 90 – 1000 nm. Kilomikron diproduksi oleh intestinum dan mengandung banyak triasilgliserol yang 85–95% nya didapat dari makanan. Kilomikron mengandung sedikit kolesterol bebas dan fosfolipid, dan mengandung sekitar 1–2 % protein. (Syafitri, 2019).

2.2.2 Lipoprotein Densitas Sangat Rendah (VLDL)

VLDL (Very Low Density Lipoprotein) atau yang dikenal dengan pra- β -lipoprotein merupakan jenis lipoprotein dengan densitas paling rendah dibandingkan dengan jenis lipoprotein lainnya.

VLDL ini bersumber dari hati dan berfungsi sebagai transporter triasilgliserol dari hati ke jaringan ekstrahepatik untuk memenuhi kebutuhan energi untuk disimpan. Partikel VLDL memiliki diameter 30-90 nm, densitas 0,95-0,006 dan kaya akan triasilgliserol. (Syafitri, 2019).

2.2.3 Lipoprotein Densitas Rendah (LDL)

LDL (Low Density Lipoprotein) atau β -lipoprotein adalah tahap akhir dari metabolisme VLDL dengan lipoprotein densitas rendah. Sekitar 50% dari total massa lipoprotein dalam plasma manusia tersusun atas oleh LDL. Sekitar 50% dari massa LDL adalah kolesterol, yang sebagian besarnya teresterifikasi dan sekitar 25% adalah protein. LDL memiliki diameter 20-25 nm dan densitas 1,019–1,063. (Syafitri, 2019).

2.2.4 Lipoprotein Densitas Tinggi (HDL)

HDL (High Density Lipoprotein) sering disebut juga dengan alfa lipoprotein. HDL adalah suatu partikel kecil yang terdiri dari sekitar 50% protein (kebanyakan apo A, tetapi juga beberapa apo C dan apo E), sekitar 20% kolesterol (kebanyakan teresterifikasi), dan 30% fosfolipid dan hanya sedikit triasilgliserol. HDL berperan dalam membawa kolesterol dari sel tubuh ke hati. HDL sering dibedakan lagi menjadi HDL2 dan HDL3. HDL2 memiliki diameter 10–20 nm dengan densitas 1,062–1,125 sedangkan HDL3 memiliki diameter 7,5–10 nm dengan densitas 1,125–1,120 (Murray, dkk., 2014).

2.2.5 Apolipoprotein

Apolipoprotein adalah protein yang memiliki fungsi berikatan dengan reseptor sel sehingga lipid dapat masuk ke dalam sel. Apolipoprotein mengaktifkan enzim penting dalam metabolisme lipoprotein sehingga berfungsi sebagai ligan untuk reseptor permukaan sel. Terdapat beberapa jenis apolipoprotein, diantaranya yaitu lipoprotein-a (Lp-a), Apo-A, Apo-B, Apo-C, Apo-D dan juga Apo-E (Mahley, 2014).

Apolipoprotein A adalah jenis apolipoprotein yang memiliki fungsi sebagai pengaktif enzim untuk metabolisme lipoprotein seperti HDL dan kilomikron. Sementara APOB-100 adalah apolipoprotein yang berikatan dengan LDL, VLDL dan IDL. Ada pula apoD yang memiliki fungsi dalam berikatan dengan subfraksi HDL (Mahley, 2014)

2.3 Epidemiologi

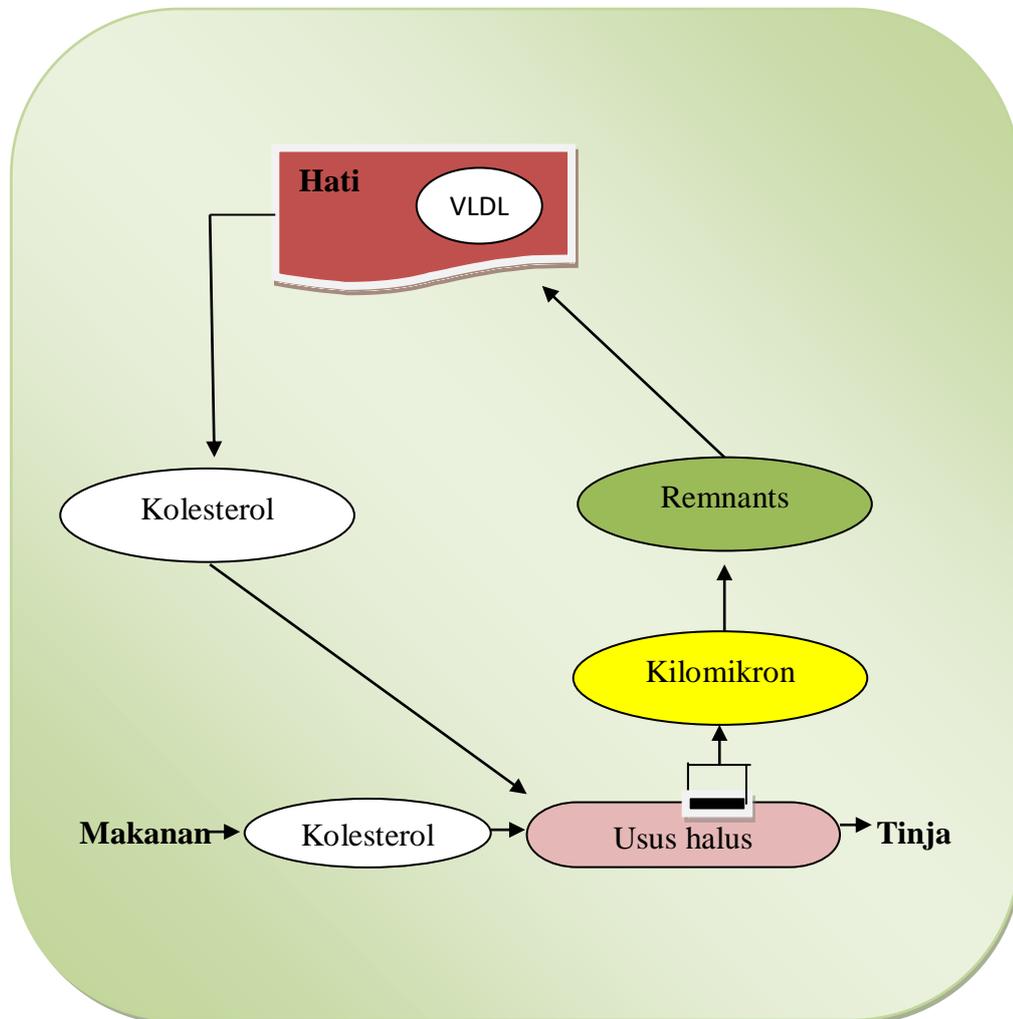
Data di Indonesia yang diambil dari riset kesehatan dasar nasional (2013), menunjukkan ada 35,9% dari penduduk Indonesia yang berusia ≥ 15 tahun dengan kadar kolesterol abnormal (berdasarkan National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)), dengan kadar kolesterol ≥ 200 mg/dl) dimana perempuan lebih banyak dari laki-laki dan perkotaan lebih banyak dari di pedesaan. Data Riskesdas juga menunjukkan 15,9% populasi yang berusia ≥ 15 tahun mempunyai proporsi LDL yang sangat tinggi (≥ 190 mg/dl), 22,9% mempunyai kadar HDL yang kurang dari 40 mg/dl, dan 11,9% dengan kadar trigliserid yang sangat tinggi (≥ 500 mg/dl).

Dislipidemia merupakan faktor risiko primer untuk PJK dan mungkin berperan sebelum faktor risiko utama lainnya muncul. Data epidemiologi menunjukkan bahwa hiperkolesterolemia merupakan faktor risiko untuk stroke iskemia. Grundy dkk menunjukkan bahwa untuk setiap penurunan LDL sebesar 30 mg/dL maka akan terjadi penurunan risiko relatif untuk PJK sebesar 30% (Arsana, dkk., 2015).

2.4 Patofisiologi

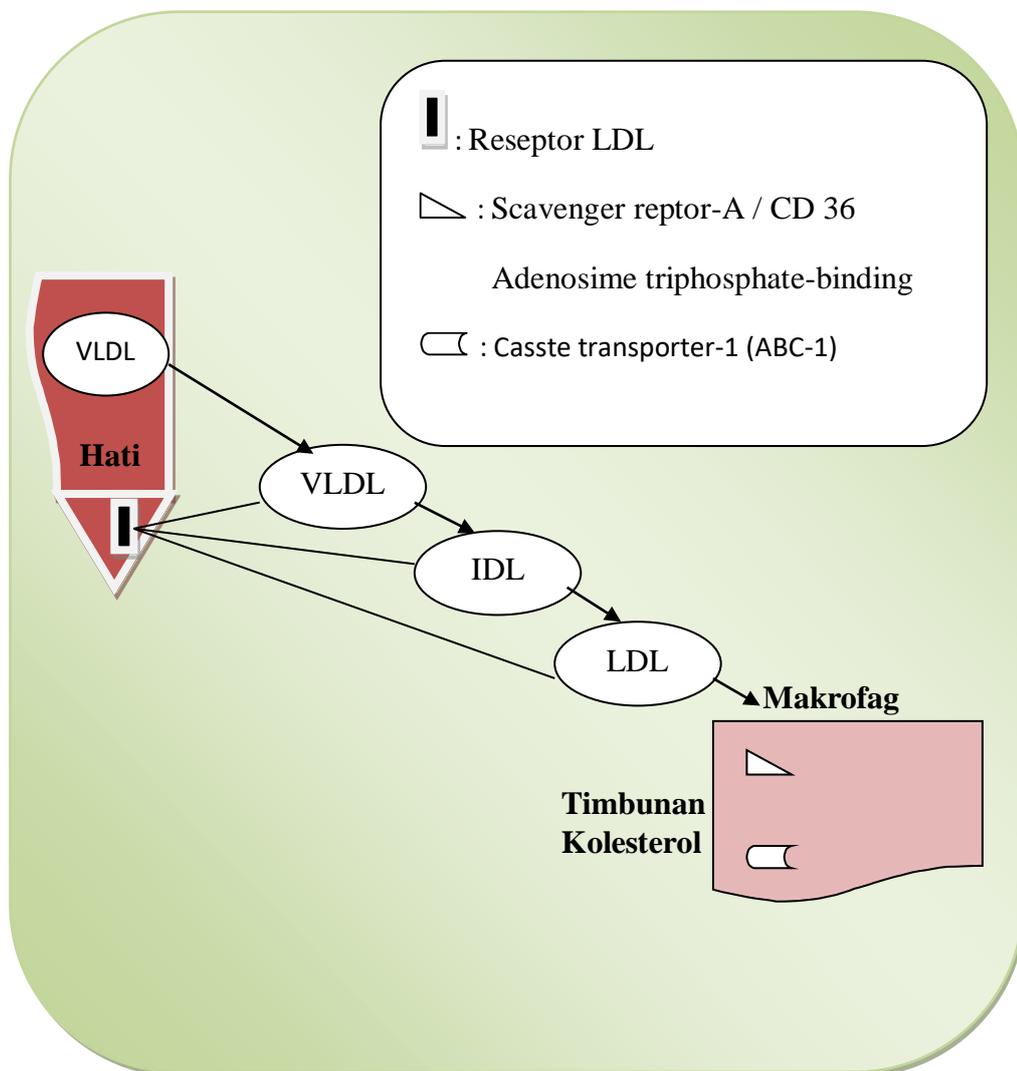
Kolestrol, trigliserida, dan fosfolipid diangkut dalam darah sebagai kompleks lipid dan protein (lipoprotein). Lipid dalam darah diangkut dengan 2 caranya dengan jalur eksogen dan juga jalur endogen. Jalur eksogen yaitu trigliserida dan kolesterol yang berasal dari makanan dalam usus dikemas sebagai kilomikron. Selain kolesterol yang berasal dari makanan dalam usus juga terdapat kolesterol dari hati yang diekskresi bersama empedu ke usus halus.

Baik lemak di usus halus yang berasal dari makanan maupun berasal dari hati disebut lemak eksogen.



Gambar 2.1 Jalur Eksogen

Jalur endogen yaitu trigliserida dan kolestrol yang disintesis oleh hati mengalami hidrolisis dalam sirkulasi oleh lipoprotein lipase yang juga menghidrolisis kilomikron menjadi partikel lipoprotein yang lebih kecil. LDL merupakan lipoprotein yang mengandung kolestrol paling banyak (60-70%). Lipoprotein dikelompokkan menjadi 6 kategori yaitu : I (Kilomikron), IIa (LDL), IIb (LDL+very-low-density lipoprotein [VLDL]), III (intermediate density lipoprotein), IV (VLDL), V (VLDL+kilomikron) (Dipiro *et al*, 2015).



Gambar 2.2 Jalur Endogen

2.5 Klasifikasi Dislipidemia

Berbagai klasifikasi dapat ditemukan dalam kepustakaan, tetapi yang mudah digunakan adalah pembagian dislipidemia dalam bentuk dislipidemia primer dan dislipidemia sekunder. Dislipidemia sekunder diartikan dislipidemia yang terjadi sebagai akibat suatu penyakit lain. Pembagian ini penting dalam menentukan pola pengobatan yang akan diterapkan (Arsana, dkk., 2015).

2.5.1 Dislipidemia Primer

Dislipidemia primer, yaitu dislipidemia yang disebabkan karena kelainan penyakit genetik dan bawaan yang dapat menyebabkan kelainan kadar lipid dalam darah. Pasien dislipidemia sedang disebabkan oleh hiperkolesterolemia poligemik dan dislipidemia kombinasi familial. Dislipidemia berat umumnya karena hiperkolesterolemia familial, dislipidemia remnan, dan hipertrigliseridemia primer (Aman, dkk., 2019).

2.5.2 Dislipidemia Sekunder

Dislipidemia sekunder, yaitu dislipidemia yang terjadi akibat suatu penyakit lain misalnya hipotiroidisme, sindroma nefrotik, diabetes melitus, dan sindroma metabolik. Pengelolaan penyakit primer akan memperbaiki dislipidemia yang ada. Dalam hal ini pengobatan penyakit primer yang diutamakan.

Akan tetapi pada pasien diabetes melitus pemakaian obat hipolipidemik sangat dianjurkan, sebab risiko koroner pasien tersebut sangat tinggi. Pasien diabetes melitus dianggap mempunyai risiko yang sama (*ekivalen*) dengan pasien penyakit jantung koroner. Pankreatitis akut merupakan manifestasi umum hipertrigliseridemia yang berat (Arsana, dkk., 2015).

Tabel 2.3 Klasifikasi Dislipidemia Menurut Atherosclerosis Society (EAS).

Jenis Kelainan	Peningkatan	
	Lipoprotein	Lipid plasma
Hiperkolesterolemia	LDL	Kolesterol > 240 mg/dl
Dislipidemia campuran (kombinasi)	VLDL + LDL	Trigliserida > 200 mg/dl Kolesterol > 240 mg/dl
Hipertrigliseridemia	VLDL	Trigliserida > 200 mg/dl

(Perkeni, 2004).

2.6 Pemeriksaan Laboratorium

Angka patokan kadar lipid yang memerlukan pengelolaan, penting dikaitkan dengan terjadinya komplikasi kardiovaskuler. Dari berbagai penelitian jangka panjang di negara-negara barat, yang dikaitkan dengan besarnya resiko untuk terjadinya penyakit kardiovaskular, dikenal patokan kadar kolesterol total sbb :

- Kadar yang diinginkan dan diharapkan masih aman (desirable) adalah < 200mg/dl.
- Kadar yang sudah mulai meningkat dan harus diwaspadai untuk mulai dikendalikan (borderline high) adalah 200-239 mg/dl.
- Kadar yang tinggi dan berbahaya bagi pasien (high) adalah > 240 mg/dl.

Untuk trigliserida besarnya pengaruh terhadap kemungkinan terjadinya komplikasi kardiovaskuler belum disepakati benar. NECP (National Cholesterol Education Program) tidak memasukkan kadar trigliserida dalam anjuran pengelolaan lipid mereka. Sebaliknya kelompok kontinental memasukkan juga faktor trigliserida dalam algoritma yang mereka anjurkan, dilandasi oleh penelitian mereka di Eropa (studi Procarn dan studi Paris).

Di Indonesia data epidemiologis mengenai lipid masih langka, apalagi longitudinal yang berkaitan dengan angka kesakitan atau angka kematian penyakit kardiovaskuler (Anwar, 2004).

Tabel 2.4 Pedoman klinis kadar kolesterol.

Jenis Kolesterol	Diinginkan mg/Dl	Diwaspadai mg/dL	Berbahaya mg/Dl
Kolesterol total	<200	200-239	>240
Kolesterol LDL	<130	130-159	>160
Kolesterol HDL	>45	36-44	<35
Trigliserida	<200	200-399	>400

(Anwar, 2004).

Pemeriksaan laboratorium berperan penting dalam menegakkan diagnosa. Parameter yang diperiksa: kadar kolesterol total, LDL, HDL dan trigliserid.

Berikut beberapa pemeriksaan yang harus dilakukan menurut Anwar, 2004:

a. Persiapan

- Sebaiknya subjek dalam keadaan metabolik stabil, tidak ada perubahan berat badan, pola makan, kebiasaan merokok, olahraga, minum kopi/alkohol dalam 2 minggu terakhir sebelum diperiksa, tidak ada sakit berat atau operasi dalam 2 bulan terakhir.
- Tidak mendapat obat yang mempengaruhi kadar lipid dalam 2 minggu terakhir. Bila hal tersebut tidak memungkinkan, pemeriksaan tetap dilakukan tetapi, dengan disertai catatan.

b. Pengambilan bahan pemeriksaan

- Pengambilan bahan dilakukan setelah puasa 12-16 jam (boleh minum air putih). Sebelum bahan diambil subjek duduk selama 5 menit.
- Pengambilan bahan dilakukan dengan melakukan bendungan vena minimal mungkin.
- Bahan yang diambil adalah serum.

c. Analisis

- Analisis kolesterol total dan trigliserida dilakukan dengan metode ensimatik.
- Analisis kolesterol HDL dan kolesterol LDL dilakukan dengan metode presipitasi dan ensimatik kadar kolesterol LDL sebaiknya diukur secara langsung, atau dapat juga dihitung menggunakan rumus Friedewald kalau kadar trigliserida < 400 mg/d, sbb:

$$\text{Kadar kol.LDL} = \text{kol.Total} - \text{kol.HDL} - 1/5 \text{ trigliserida}$$

2.7 Terapi Dislipidemia

Bukti penurunan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular yang berhubungan dengan intervensi gaya hidup tidak sekuat bukti yang berhubungan dengan intervensi farmakologis. Berikut ini adalah metode yang dapat dilakukan untuk mengobati atau mencegah terjadinya penyakit dislipidemia: ada beberapa intervensi gaya hidup untuk dislipidemia menurut dari guideline, menurut pedoman ESC/EAS 2016 merekomendasikan untuk membatasi asupan lemak jenuh hingga < 7% dari total asupan energi dan untuk membatasi asupan asam lemak trans hingga < 1% dari total asupan energi dengan menghindari makanan olahan. Pedoman AHA/ACC 2013 merekomendasikan membatasi asupan asam lemak jenuh hingga 5% dan 6% dari total asupan energi dan menghindari lemak trans. Beberapa sumber kaya lemak jenuh termasuk lemak daging, kulit unggas, mentega serta minyak kelapa sawit. Sumber utama lemak trans adalah minyak terhidrogenasi, seperti margarin. Berdasarkan dari beberapa pedoman didapatkan hasil. Pedoman ACC/AHA untuk rekomendasi diet, serta pada pedoman ESC/EAS 2016 juga menekankan pentingnya pemilihan makanan sehat untuk mencegah serta mengelola dislipidemia. (Jung Rhee, *et al.*, 2018).

2.7.1 Terapi Non Farmakologi

Ada beberapa perubahan pola gaya hidup yang bisa diterapkan untuk mengendalikan kadar kolestrol dan trigliserida, diantaranya:

a. Aktivitas fisik

Aktivitas fisik yang disarankan meliputi program latihan yang mencakup setidaknya 30 menit aktivitas fisik dengan intensitas sedang (menurunkan 4-7 kkal/menit) 4 sampai 6 kali seminggu, dengan pengeluaran minimal 200 kkal/hari. Kegiatan yang disarankan meliputi jalan cepat, bersepeda statis, ataupun berenang. Tujuan aktivitas fisik harian ini dapat dipenuhi dalam satu sesi atau beberapa sesi sepanjang rangkaian dalam sehari (minimal 10 menit).

Bagi beberapa pasien, beristirahat selama beberapa saat disela sela aktivitas dapat meningkatkan kepatuhan terhadap program aktivitas fisik. Selain aerobik, aktivitas penguatan otot dianjurkan dilakukan minimal 2 hari seminggu (Arsana,dkk., 2015).

b. Berhenti merokok

Merokok merupakan faktor resiko kuat, terutama untuk penyakit jantung koroner, penyakit vaskular perifer, dan stroke. Merokok mempercepat pembentukan plak pada koroner dan dapat menyebabkan ruptur plak sehingga sangat berbahaya bagi orang dengan aterosklerosis koroner yang luas. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa merokok memiliki efek negatif yang besar pada kadar K-HDL dan rasio K-LDL/K-HDL. Berhenti merokok minimal dalam 30 hari dapat meningkatkan K-HDL secara signifikan (Arsana, dkk., 2015).

Menghentikan merokok dapat meningkatkan konsentrasi kolesterol HDL. Merokok berhubungan dengan peningkatan konsentrasi TG, menghentikan merokok menyebabkan penurunan konsentrasi TG (Erwinanto, dkk., 2013).

c. 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. Penurunan kolesterol LDL yang diakibatkan oleh diet PUFA lebih besar dibandingkan dengan diet MUFA. Kebiasaan mengonsumsi ikan (mengandung PUFA OMEGA-3) berhubungan dengan reduksi resiko kardiovaskular independen terhadap efek pada lipid plasma (Erwianto, dkk., 2013)

Bagi orang dewasa, disarankan untuk mengonsumsi diet rendah kalori yang terdiri dari buah-buahan dan sayuran (≥ 5 porsi / hari), biji-bijian (≥ 6 porsi / hari), ikan, dan daging tanpa lemak. Asupan lemak jenuh, lemak trans, dan kolesterol harus dibatasi, sedangkan makronutrien yang menurunkan kadar LDL-C harus mencakup tanaman stanol/sterol (2 g/ hari) dan serat larut air (10-25 g /hari) (Arsana, dkk., 2015).

d. Penurunan berat badan

Indeks Masa Tubuh (IMT) dan lingkaran pinggang dipakai sebagai ukuran untuk menilai obesitas umum dan obesitas abdominal. Baik obesitas umum maupun obesitas abdominal berhubungan dengan risiko kematian. Konsep obesitas terutama dihubungkan dengan konsep sindrom metabolik. Untuk semua pasien dengan kelebihan berat badan hendaknya diusahakan untuk mengurangi 10% berat badan.

Walaupun ukuran antropometri lain seperti lingkar pinggang atau rasio pinggul terhadap pinggang dapat menambah informasi, IMT sendiri adalah prediktor kuat untuk mortalitas secara keseluruhan. Lingkar pinggang normal untuk Asia adalah <90 cm untuk pria dan <80 cm untuk wanita. Bertambahnya mortalitas secara progresif akibat peningkatan IMT terutama berhubungan dengan mortalitas penyakit vaskular.

Hubungan antara IMT dengan kematian di Asia menunjukkan perbedaan antar etnis. IMT yang tinggi berhubungan dengan peningkatan mortalitas pada etnis Asia Timur (Cina, Jepang dan Korea), tetapi tidak pada etnis India dan Bangladesh. Kesepakatan klasifikasi indeks massa tubuh (IMT) untuk populasi Asia dapat dilihat pada tabel 2.1 berikut.

Tabel 2.5 Klasifikasi IMT untuk populasi Asia dewasa.

No	Klasifikasi	IMT (Kg/m ²)
1.	Berat Badan Kurang	<18,5
2.	Normal	18,5 – 22,9
3.	Berat Badan Lebih:	≥ 23
	Berisiko	23 – 24,9
	Obesitas I	25 – 29,9
	Obesitas II	≥ 30

(Erwinanto, dkk., 2013).

Cara menghitung IMT dapat dilakukan dengan perhitungan

sebagaimana berikut:
$$IMT = \frac{\text{Berat Badan (Kg)}}{\text{Tinggi Badan}^2 \text{ (m)}}$$

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. Setiap penurunan 10 kg berat badan berhubungan dengan penurunan kolesterol LDL sebesar 8 mg/dL. Konsentrasi kolesterol high density lipoprotein (HDL) justru berkurang saat sedang aktif menurunkan berat badan dan akan meningkat ketika berat badan sudah stabil. Setiap penurunan 1 kg berat badan berhubungan dengan peningkatan kolesterol HDL sebesar 4 mg/dL dan penurunan konsentrasi TG sebesar 1,3 mg/dL (Erwinanto, dkk., 2013).

Sebuah studi dengan masa pemantauan maksimum 13,5 tahun menunjukkan bahwa intervensi gaya hidup yang intensif pada penderita diabetes melitus tipe 2 dengan kelebihan berat badan (*overweight*) atau obesitas tidak menurunkan kolesterol LDL tetapi menurunkan HbA1C dan semua risiko kardiovaskular. Studi ini menunjukkan bahwa intervensi berupa penurunan berat badan minimal 7%, peningkatan aktivitas fisik, dan mengurangi asupan kalori pada pasien yang mendapat terapi obat proteksi kardiovaskular tidak menurunkan laju kejadian kardiovaskular (Erwinanto, dkk., 2013).

2.7.2 Terapi Farmakologi

2.7.2.1 Penghambat HMG KoA reduktase (statin)

Statin adalah obat penurun lipid paling efektif untuk menurunkan kolesterol LDL dan terbukti aman tanpa efek samping yang berarti.

Penghambat 3-hidroksi-3-metilglutaril (HMG) koenzim A (KoA) reduktase (lazim dikenal dengan statin) menurunkan kadar kolesterol LDL yang meningkat, yang menyebabkan reduksi kejadian-kejadian koroner yang bermakna dan mengakibatkan kematian akibat PJK (Harvey, 2013).

Selain berfungsi untuk menurunkan kolesterol LDL, statin juga mempunyai efek meningkatkan kolesterol HDL dan menurunkan TG. Berbagai statin dapat juga menurunkan kolesterol LDL 18-55%, meningkatkan kolesterol HDL 5-15%, dan menurunkan TG 7-30% (Erwinanto, dkk., 2013).

Kelompok agen-agen antihiperlipidemik ini menghambat langkah enzimatik pertama dalam pembuatan kolesterol dan kelompok ini merupakan terapi lini pertama dan lebih efektif untuk pasien dengan peningkatan kadar kolesterol LDL.

Manfaat terapeutik termasuk stabilisasi plak, perbaikan fungsi endotel koroner, penghambatan pembentukan trombus trombosit dan aktivitas antiinflamasi. Manfaat penurunan kadar kolesterol dengan obat-obat statin saat ini telah diperlihatkan pada:

- 1) pasien dengan PJK dengan atau tanpa hiperlipidemia,
- 2) laki-laki dengan hiperlipidemia tetapi tidak diketahui mengidap PJK, dan
- 3) laki-laki dan perempuan dengan kadar kolesterol total dan LDL dan tidak diketahui mengidap PJK (Harvey, 2013).

Tabel 2.6 Dosis statin (mg) yang dibutuhkan untuk mencapai berbagai tingkat penurunan kolesterol LDL dari titik awalnya.

Nama Obat	20- 25%	26- 30%	31- 35%	36- 40%	41- 45%	46- 50%
Atorvastatin	-	-	10mg	20mg	40mg	80mg
Serivastatin	0,2mg	0,3mg	0,4mg	0,8mg	-	-
Fluvastatin	20mg	40mg	80mg	-	-	-
Lovastatin	10mg	20mg	40mg	80mg	-	-
Pravastatin	10mg	20mg	40mg	-	-	-
Simvastatin	-	10mg	20mg	40mg	80mg	-

(Mahlay dan Bersot,2012).

Mekanisme kerja:

- a. Penghambat HMG KoA reduktase : lovastatin, simvastatin, pravastatin, atorvastatin, fluvastatin, dan rosuvastatin merupakan analog HMG, prekursor kolesterol.

Lovastatin dan simvastatin merupakan lakton yang dihidrolisis menjadi obat yang aktif. Pravastatin dan fluvastatin juga sama aktifnya.

Karena afinitas obat-obat tersebut yang kuat terhadap enzim tersebut, semua berkompetisi secara aktif untuk menghambat HMG KoA reduktase, langkah sintesis kolesterol secara de novo, obat-obat tersebut mengurangi persediaan kolesterol intraseluler. Rosuvastatin dan atorvastatin merupakan obat-obat statin penurun kolesterol yang paling poten, diikuti oleh simvastatin, pravastatin, dan kemudian lovastatin, serta fluvastatin.

b. Peningkatan reseptor LDL: penurunan kolesterol intraseluler menyebabkan sel meningkatkan jumlah reseptor LDL permukaan sel yang spesifik yang dapat berikatan dan menekan LDL sirkulasi, dengan demikian, hasil akhirnya adalah penurunan kolesterol plasma, baik dengan penurunan sintesis kolesterol maupun peningkatan katabolisme LDL. [Catatan: Karena agen-agen ini mengalami ekstraksi lintas pertama yang nyata oleh hati, efek dominan agen-agen tersebut terjadi pada organ tersebut]. Penghambatan HMG KoA reduktase, seperti skuestran asam empedu cholestyramine, dapat meningkatkan kadar HDL, plasma pada beberapa pasien yang menyebabkan penurunan tambahan risiko PJK. Penurunan trigliserida juga terjadi.

2.7.2.2 Niacin (Nicotinic Acid)

Dapat menurunkan kadar kolesterol densitas rendah (karier kolesterol "jahat" sebanyak 10-20% dan merupakan agen terefektif peningkat kadar HDL (karier kolesterol "baik") niacin dapat digunakan dalam bentuk kombinasi dengan statin dan kombinasi dosis tetap lovastatin dengan niacin kerja panjang telah tersedia.

- 1) Mekanisme kerja: dalam dosis gram, niacin menghambat secara kuat lipolisis pada jaringan adiposa-prosedur primer asam lemak bebas yang bersirkulasi. Hepar secara normal, menggunakan asam lemak yang bersirkulasi ini sebagai prekursor utama untuk sintesis triasilgliserol.

Dengan demikian, niacin menyebabkan penurunan sintesis triasilgliserol hepar, yang diperlukan untuk produksi VLDL. LDL (lipoprotein kaya kolesterol) diturunkan dari VLDL dalam plasma. Oleh sebab itu, reduksi konsentrasi VLDL juga mengakibatkan penurunan konsentrasi LDL plasma. Dengan demikian, triasilgliserol plasma (dalam VLDL) dan kolesterol (dalam VLDL dan LDL) sama-sama diturunkan. Lebih lanjut, terapi niacin meningkatkan kadar kolesterol HDL. Bahkan dengan meningkatkan sekresi pengaktif plasminogen jaringan dan meningkatkan kadar fibrinogen plasma, niacin dapat mengembalikan beberapa disfungsi sel endotel yang berperan dalam trombosis akibat hiperkolesterolemia dan aterosklerosis (Harvey, 2013).

- 2) Kegunaan terapeutik: niacin menurunkan kadar kolesterol dan triasilgliserol plasma. Oleh sebab itu, obat ini terutama berguna dalam pengobatan hiperlipidemia familial. Niacin juga digunakan untuk mengobati hiperkolesterolemia berat lainnya, seringkali dalam bentuk kombinasi dengan agen-agen hiperlipidemia lain. Selain itu obat ini merupakan antihiperlipidemia paling poten untuk meningkatkan kadar HDL plasma, yang merupakan indikasinya (Harvey, 2013).

2.7.2.3 Fibrat: Fenofibrat dan Gemfibrozil

Terdapat empat jenis obat yaitu Gemfibrozil, Bezafibrat, Ciprofibrat, dan Fenofibrat. Obat ini menurunkan trigliserid plasma, selain menurunkan sintesis trigliserid di hati. Selain untuk menurunkan kadar trigliserid, obat ini juga mampu meningkatkan kadar kolesterol HDL yang juga melalui apoprotein A-1 dan A-1. (Aman, dkk, 2019)

Merupakan suatu derivat asam fibrat yang menurunkan kadar triasilgliserol serum dan meningkatkan kadar HDL. Keduanya memiliki mekanisme kerja yang sama. Namun, fenofibrate lebih efektif dibanding gemfibrozil dalam penurunan kadar kolesterol plasma dan kadar triasilgliserida.

Mekanisme kerja: reseptor yang diaktifkan proliferasi peroksisom (peroxisome proliferator-activated receptor/PPAR) anggota kelompok supergenreseptor nukleus yang mengatur metabolisme lipid. PPAR berfungsi sebagai faktor transkripsi yang diaktifkan ligan. Meskipun berikatan dengan ligan alaminya (asam lemak atau eikosanoid) atau obat-obat hipolipidemik, PPAR diaktifkan. Kemudian PPAR berikatan dengan elemen respon proliferasi peroksisom, yang terletak pada sejumlah pemacu gen. Secara khusus, PPAR mengatur ekspresi gen yang mengkode protein yang terlibat dalam struktur dan fungsi lipoprotein. Ekspresi gen yang diperantarai fibrat, akhirnya menyebabkan penurunan konsentrasi triasilgliserol dengan peningkatan ekspresi lipoprotein lipase dan penurunan konsentrasi apo CII.

Fibrat juga meningkatkan kadarkolesterol HDL dengan cara meningkatkan ekspresi apo AI dan apo AII. Fenofibrat merupakan prodrug, yang menghasilkan metabolit aktif, asamfenofibrat yang bertanggung jawab terhadap efek primer obat tersebut. (Hasibuan, 2018).

2.7.2.4 Resin Terkait-Asam Empedu

Sekuestran asam empedu (resin) memiliki efek penurunan kadar kolesterol yang bermakna meskipun manfaatnya lebih kecil dibandingkan dengan yang diamati pada statin. Mekanisme kerja: kolestiramin, kolestipol, dan kolesevelam merupakan resin pengganti anion yang berikatan dengan asam empedu dan garam empedu bermuatan negatif dalam usus halus.

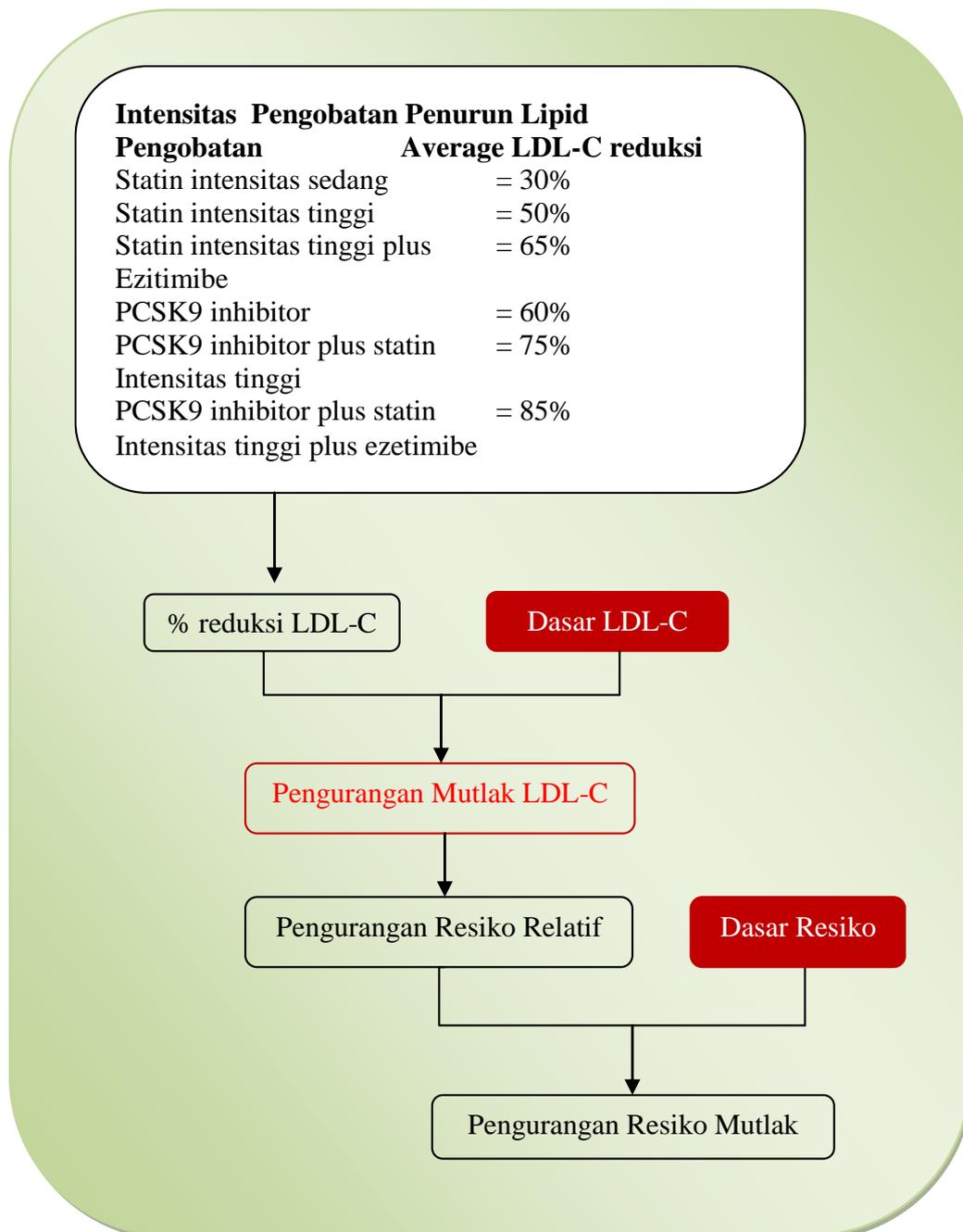
Kompleks resin/asam empedu kembali menuju hepar melalui sirkulasi enterohepatik. Penurunan konsentrasi asam empedu menyebabkan hepatosit meningkatkan konversi alkohol menjadi asam empedu, yang mengakibatkan pengisian ulang senyawa ini, merupakan komponen penting dalam empedu. Akibatnya konsentrasi kolesterol intraseluler menurun yang meningkatkan peningkatan ambilan hepatic partikel LDL mengandung kolesterol sehingga menyebabkan penurunan LDL plasma. [Catatan: peningkatan ambilan ini diperantarai oleh regulasi naik (up-regulation) reseptor LDL permukaan sel]. Pada beberapa pasien, kenaikan kadar HDL plasma yang sedang juga teramati. Hasil akhir rangkaian kejadian ini adalah penurunan konsentrasi kolesterol plasma total. (Hasibuan, 2018).

2.7.2.5 Penghambatan Absorpsi Kolesterol

Ezetimibe menghambat absorpsi diet dan kolesterol empedu pada usus kecil secara selektif, yang menyebabkan penurunan hantaran kolesterol usus menuju hepar. Hal ini menyebabkan reduksi simpanan kolesterol hepar dan peningkatan kebersihan

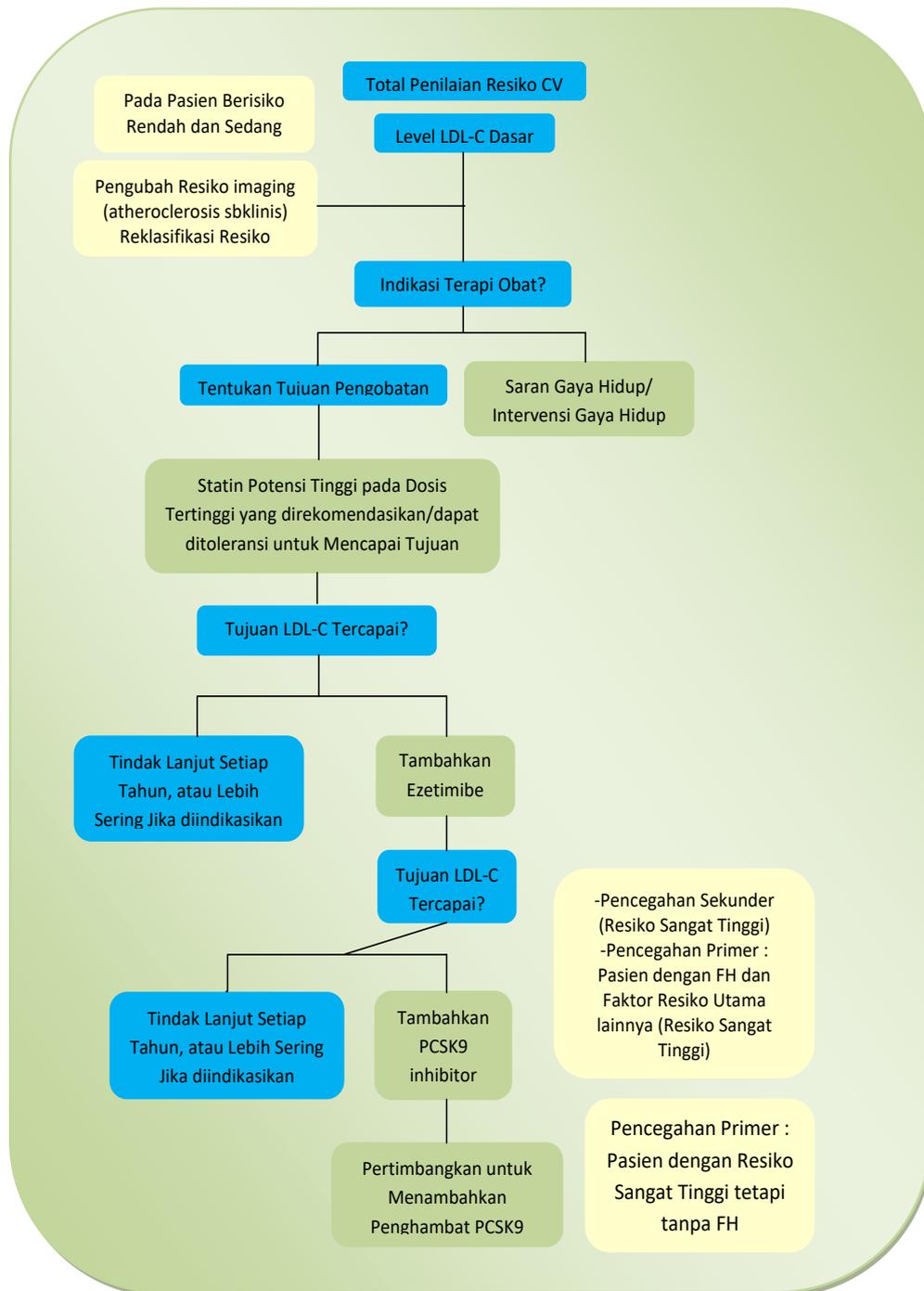
kolesterol dari dalam darah. Ezetimibe menurunkan kolesterol LDL sebanyak 17 persen dan triasilgliserol sebanyak 6 persen, sertameningkatkan kolesterol HDL, sebanyak 1,3 persen (Harvey, 2013).

2.7.2.6 Guidelines Dislipidemia (ESC/EAS 2019)



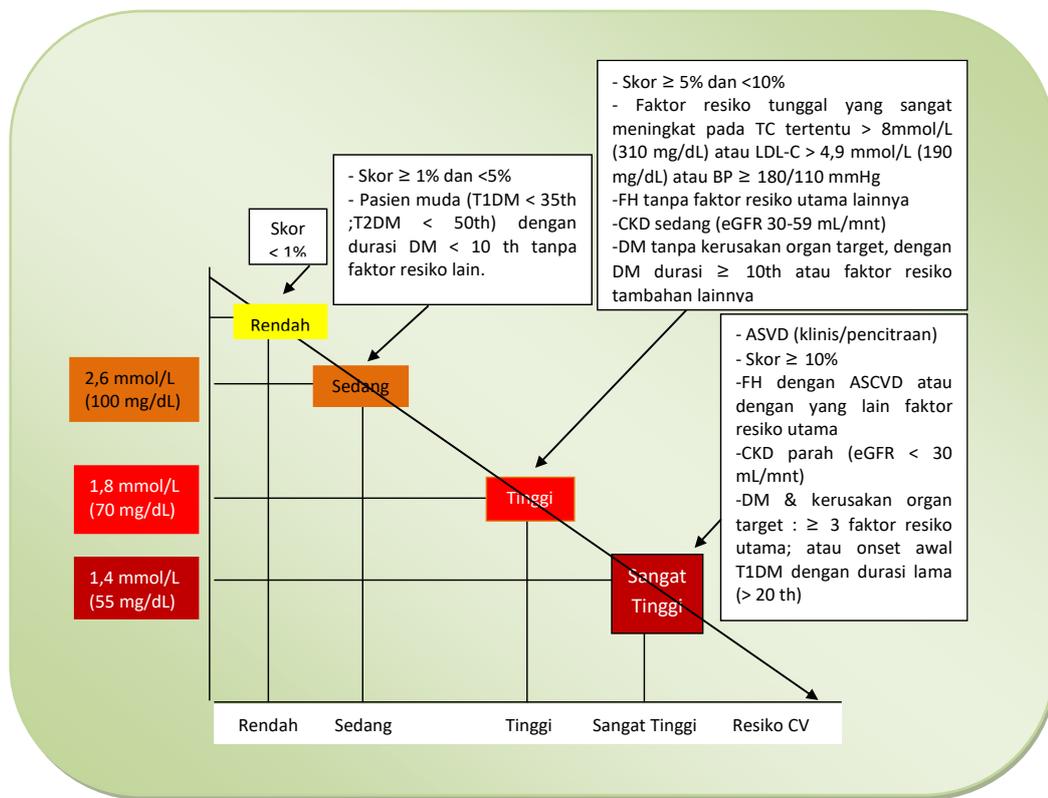
Gambar 2.3 Intensitas Pengobatan Penurun Lipid

Manfaat klinis yang diharapkan dari terapi penurun kolesterol lipoprotein densitas rendah. Manfaat klinis yang diharapkan dari perawatan untuk menurunkan kepadatan rendah kolesterol lipoprotein untuk siapa saja dapat diperkirakan; itu tergantung pada intensitas terapi, baseline kolesterol lipoprotein densitas rendah tingkat, penurunan absolut yang diharapkan dicapai dalam kolesterol lipoprotein densitas rendah, dan perkiraan risiko dasar aterosklerotik kardiovaskula penyakit. Intensitas terapi harus dipilih untuk mencapai pengurangan proporsional yang direkomendasikan berdasarkan kolesterol lipoprotein densitas rendah perkiraan risiko penyakit kardiovaskular aterosklerotik. Mengalikan penurunan proporsional dalam kolesterol lipoprotein densitas rendah dengan tingkat kolesterol lipoprotein kepadatan rendah dasar seseorang memperkirakan penurunan absolut yang diharapkan dalam kolesterol lipoprotein kepadatan rendah yang mungkin terjadi untuk dicapai dengan terapi itu. Karena setiap penurunan absolut 1,0 mmol / L pada kolesterol lipoprotein densitas rendah dikaitkan dengan penurunan 20% risiko kejadian kardiovaskular, penurunan absolut yang lebih besar pada kolesterol lipoprotein densitas rendah menyebabkan penurunan risiko proporsional yang lebih besar. Mengalikan pengurangan proporsional dalam risiko yang diharapkan untuk pengurangan absolut yang dicapai dalam kolesterol lipoprotein densitas rendah dengan estimasi seseorang Risiko dasar penyakit kardiovaskular aterosklerotik menentukan pengurangan risiko absolut yang diharapkan untuk orang tersebut. LDL-C = lipoprotein densitas rendah kolesterol; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin / kexin tipe 9.



Gambar 2.4 Algoritma Penurunan LDL-C

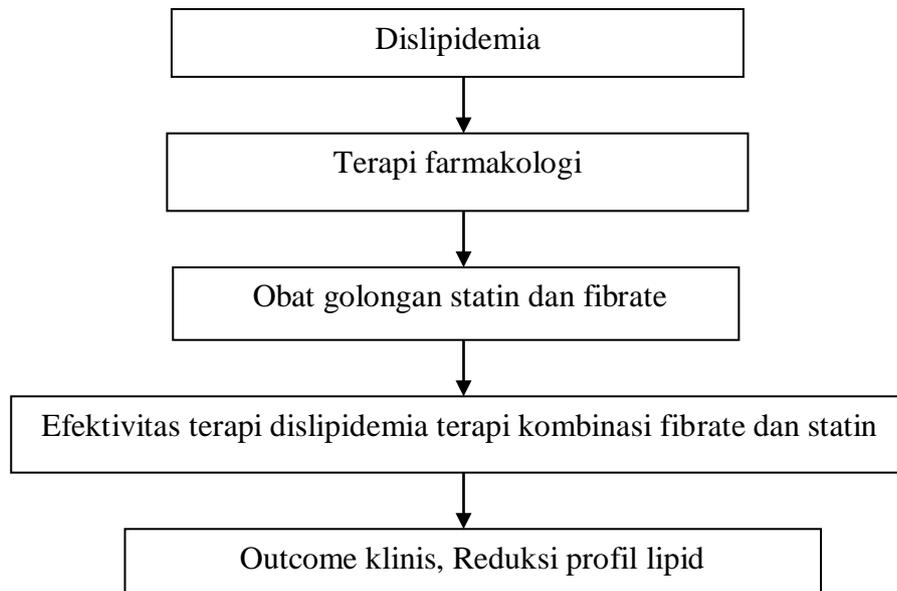
Algoritma pengobatan untuk penurunan kolesterol lipoprotein farmakologis rendah.



Gambar 2.5 Tujuan Pengobatan untuk LDL-C

Tujuan pengobatan untuk lipoprotein densitas rendah kolesterol di seluruh kategori risiko penyakit kardiovaskular total. ASCVD = penyakit kardiovaskular aterosklerotik; BP = tekanan darah; CKD = kronis penyakit ginjal; CV = kardiovaskular; DM = diabetes melitus; eGFR = taksiran laju filtrasi glomerulus; FH = hiperkolesterolemia familial; LDL-C = kolesterol lipoprotein densitas rendah; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin / kexin tipe 9; SCORE = Estimasi Risiko Koroner Sistematis; T1DM = tipe 1 DM; T2DM = DM tipe 2; TC = kolesterol total.

2.8 Kerangka Konsep Studi Literatur



Gambar 2.6 Kerangka Konsep Studi Literatur