

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Obesitas

II.1.1 Pengertian Obesitas

Obesitas merupakan suatu kondisi di mana jumlah energi dalam tubuh melebihi jumlah yang dikeluarkan, maka berat badan akan semakin meningkat. Oleh sebab itu, obesitas merupakan ketidakseimbangan antara jumlah energi yang masuk dengan energi yang keluar, yaitu energi yang masuk lebih besar dibandingkan energi yang keluar. Obesitas juga merupakan kelebihan lemak di dalam tubuh, secara umumnya ditimbun di dalam jaringan subkutan (di bawah kulit), sekitar organ tubuh dan kadang terjadi perluasan ke dalam jaringan organnya. (Guyton A.C., dan Hall, J.E. 2012).

Obesitas disebabkan oleh berbagai faktor diantaranya yaitu faktor genetik dan juga faktor lingkungan. Pengaruh yang terjadi karena faktor lingkungan diakibatkan karena ketidakseimbangan antara pola makan dan perilaku makan. Hal ini terjadi karena perubahan gaya hidup yang mengikuti gaya hidup kebaratan, yang berakibat pada perubahan pola makan dan konsumsi makanan yang tidak sehat, seperti makanan yang tinggi kalori, tinggi lemak dan kolesterol, dan juga makan siap saji (*fastfood*). Mengonsumsi jenis makanan yang seperti ini, berisiko meningkatkan obesitas. Kebiasaan mengonsumsi makanan cepat saji banyak atau sering terjadi di kalangan remaja. Hal ini menyebabkan banyak remaja yang menderita obesitas di usia muda

Pengukuran obesitas dapat dilakukan dengan cara menghitung Indeks Massa Tubuh (IMT). IMT dihitung sebagai berat badan dalam kilogram dibagi dengan kuadrat tinggi dalam meter (kg/m^2) (Lim, J. U., Jae, H. L dkk.,2017). Standar klasifikasi obesitas berdasarkan IMT dapat dilihat pada tabel II.1

Tabel II.1
Klasifikasi Obesitas Berdasarkan IMT Indonesia
(Riskesdas, 2013)

IMT (kg/m^2)	Klasifikasi
< 18.5	<i>Underweight</i>
18.5–24.9	Normal
$\geq 25,0$	Bobot badan berlebih
25.0 – <27.00	<i>Overweight</i>
≥ 27.0	Obesitas

Tabel II.2
Klasifikasi Obesitas Berdasarkan IMT Asia Pasifik
(WHO,2000)

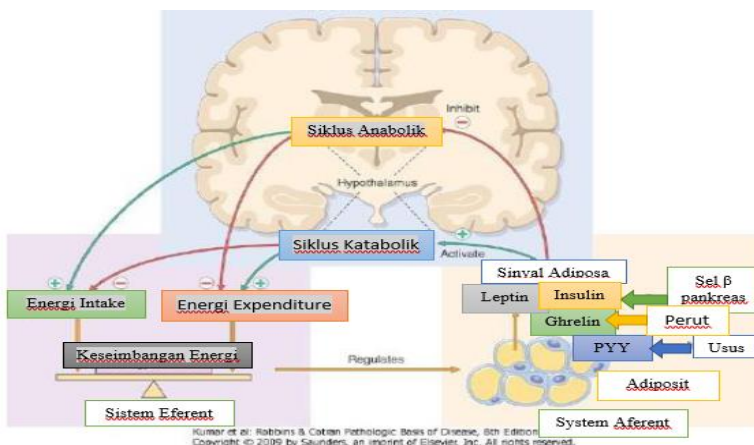
IMT (kg/m^2)	Klasifikasi
< 18.5	<i>Underweight</i>
18.5–22,9	Normal
$\geq 23,0$	Bobot badan berlebih
23.0–24.9	<i>Overweight</i>
25,0-29,9	Obesitas I
≥ 30.0	Obesitas II

Penentuan obesitas selain dengan IMT, juga dapat dilakukan dengan cara mengukur lingkaran pinggang. Lingkaran pinggang juga memiliki spesifikasi untuk jenis kelamin dan populasi, dan dapat dilihat pada tabel II.2 :

Tabel II.3
Spesifikasi Lingkaran Pinggang Berdasarkan Jenis Kelamin
(International Diabetes Federation (IDF)., 2013)

Jenis Kelamin	Ukuran Lingkaran Perut
Pria	≥ 90 cm
Wanita	≥ 80 cm

II.1.2 Patofisiologi Obesitas



Gambar II.1
Pengaturan keseimbangan Energi
(Kumar,V., Abbas,A.K., dkk.2010).

Obesitas terjadi karena ketidakseimbangan antara kalori yang masuk dan kalori yang keluar dari tubuh dan penurunan aktivitas fisik (*sedentary life style*) sehingga mengakibatkan penumpukan lemak di sejumlah bagian tubuh. (Redinger, Richard N. 2007).

Hipotalamus mengatur keseimbangan energi melalui 3 proses fisiologis, yaitu pengendalian rasa lapar dan kenyang, laju pengeluaran energi, serta regulasi sekresi hormone (Gambar II.1). Penyimpanan energi diatur oleh sinyal eferen yang berpusat di hipotalamus setelah mendapatkan sinyal aferen dari jaringan perifer (jaringan adipose, usus dan jaringan otot). Sinyal tersebut bersifat anabolik yaitu meningkatkan rasa lapar dan menurunkan pengeluaran energi serta dapat pula bersifat katabolik (anoreksia, meningkatkan pengeluaran energi) sinyal tersebut dibagi menjadi 2 kategori, yaitu sinyal pendek dan sinyal panjang. Sinyal pendek mempengaruhi porsi makan dan juga waktu makan, serta berhubungan dengan faktor distensi pada lambung dan peptida gastrointestinal yang diperankan oleh kolesistokinin (CCK), kolesistokinin berfungsi sebagai stimulator dalam peningkatan rasa lapar. Sinyal panjang diperankan oleh *fat-derived* hormon leptin dan insulin yang mengatur penyimpanan dan keseimbangan energi (Kumar,V., Abbas,A.K., dkk.2010). Apabila asupan energi yang masuk ke tubuh melebihi dari yang dibutuhkan, maka jaringan adiposa akan meningkat disertai dengan peningkatan kadar leptin dalam darah. Leptin kemudian merangsang *anorexigenic center* di hipotalamus agar menurunkan produksi *Neuro Peptide Y* (NPY), sehingga terjadi penurunan nafsu makan. Demikian pula sebaliknya apabila tubuh membutuhkan energi

yang lebih besar dari asupan energi yang masuk ke tubuh , dengan begitu jaringan adiposa berkurang dan terjadi rangsangan pada orexigenic center di hipotalamus yang menyebabkan peningkatan nafsu makan. Pada sebagian besar penderita obesitas terjadi resistensi leptin, sehingga tingginya kadar leptin tidak menyebabkan penurunan nafsu makan (Kumar,V., Abbas,A.K., dkk.2010).

II.1.3 Faktor-Faktor Penyebab Terjadinya Obesitas

Obesitas terjadi karena ketidakseimbangan jumlah energi yang masuk dengan energi yang keluar. Selain itu ada beberapa faktor lain yang dapat menyebabkan obesitas diantaranya adalah :

1. Genetik

Teori mengemukakan bahwa faktor herediter disimpan dalam fokus gen di kromosom, di mana gen tersebut mengandung satuan informasi genetik yang mengatur sifat-sifat turunan. Peran genetik masih sulit ditemukan, karena anggota keluarga umumnya memiliki kebiasaan makan dan pola aktivitas fisik yang sama. Namun, kini banyak bukti yang menunjukkan bahwa 20-25 % kasus karena obesitas dapat disebabkan oleh faktor genetik. Gen yang berasosiasi dengan obesitas yaitu gen ob (*obesity*) dan gen db (*diabetic*). Gen ob memproduksi leptin yang dihasilkan oleh sel-sel lemak yang dikeluarkan ke peredaran darah. Leptin yang berikatan dengan reseptor di otak mempengaruhi aktivitas saraf simpatis yang mempengaruhi nafsu makan (Guyton A.C., dan Hall, J.E. 2012).

2. Hormonal

Dari segi hormonal terdapat leptin, insulin, kortisol, dan peptida usus yang menyebabkan obesitas. Leptin adalah sitokin yang menyerupai polipeptida yang dihasilkan oleh adiposit yang bekerja melalui aktivasi reseptor hipotalamus. Injeksi leptin akan mengakibatkan penurunan jumlah makanan yang dikonsumsi. Insulin adalah anabolik hormon, dan berhubungan langsung dalam penyimpanan dan penggunaan energi pada sel adiposa. Kortisol adalah glukokortikoid yang bekerja dalam mobilisasi asam lemak yang tersimpan pada trigliserida, hepatic *gluconeogenesis*, dan proteolisis (Guyton A.C., dan Hall, J.E. 2012).

3. Neurogenik

Obesitas juga dapat timbul akibat kerusakan pada hipotalamus. Hipotalamus yang mempengaruhi penyerapan makan yaitu *hipotalamus lateral* (HL) yang menggerakkan nafsu makan (awal atau pusat makan) dan hipotalamus ventromedial (HVM) yang bertugas merintangi nafsu makan (pemberhentian atau pusat kenyang). Bila HL rusak maka individu menolak untuk makan atau minum sedangkan bila HVM rusak, maka seseorang akan menjadi rakus dan kegemukan (Guyton A.C., dan Hall, J.E. 2012).

4. Aktivitas Fisik

Kurangnya aktivitas fisik merupakan salah satu penyebab utama dari meningkatnya kejadian obesitas di tengah masyarakat. Seseorang yang cenderung mengonsumsi makanan tinggi lemak, tinggi karbohidrat dan tidak melakukan aktivitas fisik yang

seimbang akan berpengaruh terhadap kenaikan berat badan (Sahoo, K., Bishnupriya, S dkk., 2015).

5. Gaya Hidup

Kebiasaan mengkonsumsi makanan siap saji, mengkonsumsi makanan tinggi lemak, selain itu faktor lingkungan juga mempengaruhi gaya hidup diantaranya dengan maraknya restoran yang menyediakan makanan cepat saji, Sehingga meningkatkan dorongan untuk makan diluar. Makanan yang disajikan di restoran cepat saji cenderung mengandung banyak kalori dengan nilai gizi rendah (Sahoo, K., Bishnupriya, S dkk., 2015).

II.1.4 Terapi Obesitas

Beberapa cara terapi obesitas yang dapat dilakukan diantaranya adalah terapi farmakologi dan terapi non farmakologi.

1. Terapi non farmakologi

- a. Mengurangi porsi makan dari biasanya, perbanyak makan buah, sayur dan kacang-kacangan
- b. Mengurangi penggunaan minyak (gorengan) dan santan, dianjurkan memasak dengan cara dikukus, direbus, dipanggang.
- c. Mengurangi makanan dan minuman yang manis
- d. Mengurangi penggunaan garam dan makanan yang diawetkan, diasinkan dan dikemas dalam kaleng.
- e. Hindari susu tinggi lemak, minumlah susu yang rendah lemak.

- f. Melakukan aktivitas fisik minimal 30 menit setiap hari. Kegiatan ini dapat dilakukan dimana saja dan kapan saja seperti berjalan kaki, bersepeda, membersihkan rumah dan kebun, mencuci motor/mobil (Kemenkes RI, 2012).

2. Terapi farmakologi

Pada umumnya obat antiobesitas merupakan golongan anoreksan atau penekan nafsu makan. Obat - obat ini bekerja dengan cara merangsang SSP sehingga menyebabkan adiksi.

a. Orlistat

Orlistat merupakan inhibitor lipase yang menginduksi penurunan berat badan dengan menurunkan penyerapan lemak dari makanan, juga meningkatkan profil lipid, Glukosa kontrol dan sindrom metabolik lainnya. Kotoran lunak, sakit perut, perut kembung, urgensi tinja, dan inkontinensia terjadi pada 80% individu yang menggunakan orlistat, orlistat mengganggu penyerapan Vitamin larut lemak, *levothyroxine*, dan kontrasepsi oral (Dipiro, J. T., Wells, B.G., dkk., 2015).

b. Sibutramine

Sibutramine meningkatkan kadar tekanan darah pada pasien normotensif (Lue, V. G., dan Eveline, D, 2016). Sibutramine telah ditarik dari pasaran karena Dari hasil Studi SCOUT (*Sibutramine on Cardiovascular Outcomes Trial*), menunjukkan bahwa subjek dengan pre-existing penyakit kardiovaskular yang menerima sibutramine untuk

penggunaan jangka panjang, menunjukkan adanya peningkatan risiko non-fatal infark miokard dan non-fatal stroke (BPOM, 2010)

c. Dietilpropion

Dietilpropion adalah salah satu supresan selera makan nonadrenergik dan dapat digunakan pada pasien dengan hipertensi ringan hingga sedang atau angina, obat ini sebaiknya tidak diberikan pada penderita hipertensi parah atau penyakit kardiovaskular yang signifikan (Dipiro,J. T.,Wells,B.G., dkk .,2015).

II.2 Dislipidemia

II.2.1 Pengertian Dislipidemia

Dislipidemia merupakan peningkatan kolesterol total, *Low Density Lipoprotein* (LDL), atau trigliserida dan rendahnya *High Density Lipoprotein* (HDL) (Dipiro,J. T.,Wells,B.G., dkk .,2015).

Dislipidemia juga dikenal sebagai hiperlipoproteinemia, yang ditandai dengan ketidaknormalan konsentrasi lipid dalam darah yang berhubungan dengan aterosklerosis, yang merupakan penyebab penyakit jantung Koroner (PJK) dan stroke. Dislipidemia disebabkan oleh metabolisme lipid dan lipoprotein yang abnormal. Dislipidemia merupakan salah satu faktor risiko PJK (Kaushik, V., Shivali dkk.,2014).

II.2.2 Klasifikasi Dislipidemia

Berdasarkan kenaikan lipoprotein dan lipid dalam darah, dislipidemia dapat diklasifikasikan kedalam 5 tipe:

Tabel II.4
Pola Lipoprotein Pada Berbagai Tipe Dislipidemia
(Gunawan, 2009).

Pola Lipoprotein	Peningkatan Utama Dalam Plasma	
	Lipoprotein	Lipid
Tipe I	Kilomikron	Trigliserid
Tipe IIa	LDL	Kolesterol
Tipe IIb	LDL dan VLDL	Kolesterol dan Trigliserid
Tipe III	IDL	Kolesterol dan Trigliserid
Tipe IV	VLDL	Trigliserid
Tipe V	VLDL dan Kilomikron	Kolesterol dan Trigliserid

1. Tipe I

Merupakan dislipidemia yang biasanya disebabkan oleh defisiensi lipoprotein lipase atau adanya perubahan pada apolipoprotein C II yang dibutuhkan pada metabolisme kilomikron untuk memecah lemak menjadi asam lemak bebas dan gliserol di jaringan ekstrahepatik (Nirosha, K. M., Divya, S dkk.,2014).

2. Tipe II

Dislipidemia tipe II, terbagi menjadi 2 tipe yakni tipe IIa dan tipe IIb, dimana tipe pembagiannya berdasarkan atas tingginya kadar trigliserida terhadap LDL kolesterol.

- Tipe IIa

Penderita Dislipidemia tipe IIa memiliki presentasi yang tidak terlalu signifikan di dalam populasi. Hasil penelitian

menunjukkan bahwa pasien yang menderita Dislipidemia tipe II disebabkan adanya perubahan pada gen reseptor LDL

- Tipe IIb

Pada tipe ini ditandai dengan meningkatnya kadar VLDL meliputi meningkatnya kadar trigliserida, acetyl CoA dan adanya peningkatan sintesis dari Apo B-100. Hal tersebut dapat disebabkan oleh menurunnya konsentrasi dari reseptor LDL dan meningkatnya Apoprotein B. Presentasi penderita Dislipidemia tipe IIb mencapai 10% dari populasi (Nirosha, K. M., Divya, S dkk.,2014).

3. Tipe III

Dislipidemia tipe III ditandai dengan tingginya kadar kilomikron dan IDL (*intermediate density* lipoprotein). Tipe ini juga dikenal sebagai *dysbetalipoproteinemia*, Peningkatan IDL pada tipe ini disebabkan oleh blokade parsial dalam metabolisme VLDL menjadi LDL dan adanya peningkatan kadar apoprotein E (Nirosha, K. M., Divya, S dkk.,2014).

4. Tipe IV

Merupakan dislipidemia yang paling banyak dijumpai, Pada tipe IV ini Kadar kolesterol cenderung normal, trigliserida meningkat dan kadar VLDL juga meningkat. Tipe ini biasanya disebabkan oleh penyakit sekunder atau pola hidup yang kurang baik (Nirosha, K. M., Divya, S dkk.,2014).

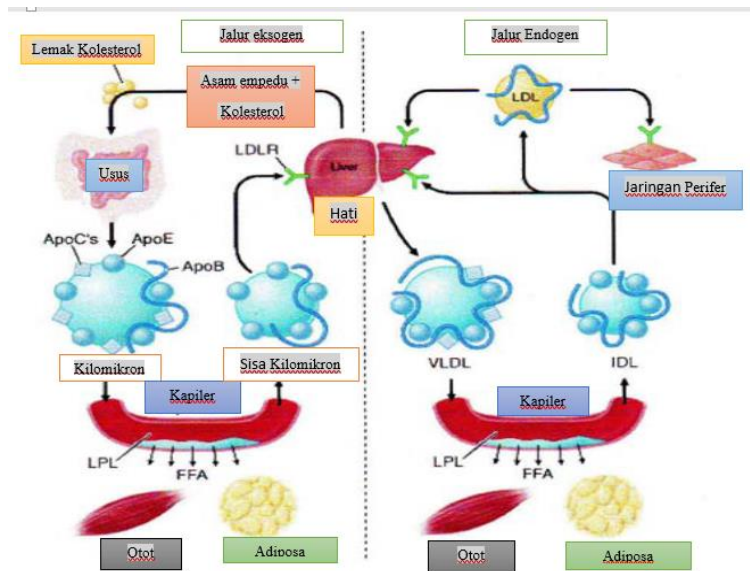
5. Tipe V

Dislipidemia tipe V ini, jarang ditemukan. Tipe ini menunjukkan peningkatan kilomikron dan VLDL Tipe ini juga dikenal sebagai hipertrigliseridemia. VLDL dan kilomikron yang tinggi

disebabkan karena, ketidakmampuan tubuh untuk memetabolisme dan membuang kelebihan trigliserida sebagaimana mestinya. Tipe ini biasanya ditemui pada pasien yang menderita diabetes, dan hiperurisemia (Nirosha, K. M., Divya, S dkk.,2014).

II.2.3 Patofisiologi Dislipidemia

Lemak dalam darah diangkut dengan 2 cara, yaitu melalui jalur eksogen dan jalur endogen.



Gambar II. 2

Jalur Eksogen dan Endogen

(Jim, Edmond L, 2013)

1. Jalur eksogen

Dalam makanan, lipid yang terbanyak yaitu trigliserida serta sejumlah kecil fosfolipid, kolesterol, dan ester kolesterol. lipid mengalami emulsifikasi oleh empedu menjadi partikel lebih kecil sehingga enzim pencernaan dapat bekerja. Trigliserida dihidrolisis didalam usus halus menjadi asam lemak bebas, sedangkan kolesterol akan mengalami esterifikasi kolesterol ester. keduanya bersama dengan fosfolipid dan apoprotein B-48 akan membentuk lipoprotein yang disebut kilomikron *nascent*. Kilomikron masuk ke saluran limfa dan akhirnya melalui *duktus torasikus* akan masuk ke dalam aliran darah. Kilomikron *nascent* memiliki Apo B-48, Apo A-1, Apo A-IV, dan mendapat Apo C-II dan Apo E dari HDL di kelenjar limfa dan darah. Trigliserida dalam kilomikron akan di hidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase (LPL, diaktifkan oleh Apo C-II) yang berasal dari endotel kapiler di jaringan adiposa, jantung, serta otot rangka, dan melepaskan asam lemak bebas FFA (*free fatty acid*). FFA selanjutnya disimpan kembali sebagai trigliserida dalam jaringan adiposa. Kilomikron kemudian berubah menjadi kilomikron remnant setelah kehilangan trigliserida dengan sisa kolesterol ester lalu dibawa ke hati (Jim, Edmond L, 2013).

2. Jalur endogen

Trigliserida dan fosfolipid yang digunakan untuk pembentukan VLDL disintesis dalam retikulum endoplasma, selanjutnya masuk ke aparatus golgi, menyatu dengan permukaan lumen hepatosit, melepaskan VLDL ke celah Disse, dan masuk ke kapiler jaringan adiposa dan otot sebagai lipoprotein VLDL *nascent* dengan Apo B 100. Lipoprotein VLDL terdiri dari 85-90% lipid (55%

trigliserida, 20% kolesterol, 15% fosfolipid) dan 10-15% protein. Apo B 100 merupakan bentuk hepatic dari Apo B. Selain itu, VLDL juga berisi Apo E dan Apo C yang didapat dari HDL dalam sirkulasi. Trigliserida VLDL yang terbentuk akan dihidrolisis oleh enzim *lipoprotein lipase* (LPL) dan *hepatic lipase* (HL) menjadi asam lemak bebas. Lipoprotein VLDL dikonversi ke IDL yang hanya mengandung Apo B dan Apo E. Lipoprotein IDL dapat diambil oleh reseptor LDL (LRP, *low density lipoprotein receptor-related proteins*) di hati. Lipoprotein IDL dengan Apo E normal dihidrolisis oleh LPL dan HL menjadi LDL. Lipoprotein LDL merupakan lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol dan merupakan produk akhir dari hidrolisis VLDL yang dimediasi lipase. Sebagian LDL dibawa ke hati dan jaringan steroidogenik seperti kelenjar adrenal, testis, dan ovarium yang memiliki reseptor LDL, dan dimediasi oleh Apo B-100. Lipoprotein LDL didegradasi di hepatosit dan akan melepaskan kolesterol yang digunakan untuk biosintesis VLDL dan sintesis membran atau menjadi prekursor biosintesis asam empedu. Asam empedu dan kolesterol bebas dibawa ke kantong empedu. Sebagian kecil kolesterol-LDL masuk ke subendotel, mengalami oksidasi, ditangkap oleh reseptor *scavenger-A* (SR-A) makrofag endotel pembuluh darah dan akan menjadi sel busa (foam cell) (Jim, Edmond L, 2013).

II.2.4 Faktor Risiko Dislipidemia

Dislipidemia dapat disebabkan oleh beberapa hal diantaranya adalah:

a. Genetik

Faktor genetik merupakan salah satu pencetus terjadinya dislipidemia primer.

b. Jenis kelamin

Risiko dislipidemia lebih besar pada pria daripada wanita. Hal ini terjadi karena pada wanita produktif terdapat efek perlindungan terhadap aterosklerosis yang didapat dari hormon estrogen sedangkan pada pria lebih banyak menderita aterosklerosis karena hormon testosteron mempercepat timbulnya aterosklerosis. Pada wanita menopause mempunyai risiko lebih besar dari pada wanita pre-menopause.

c. Usia

Usia juga dapat menyebabkan faktor risiko dislipidemia. Semakin bertambahnya usia fungsi organ juga tubuh semakin menurun, begitu juga dengan penurunan aktivitas reseptor LDL sehingga bercak perlemakan dalam tubuh semakin meningkat dan menyebabkan kadar kolesterol total lebih tinggi, sedangkan kadar Kolesterol HDL relatif tidak berubah. Pada usia 10 tahun bercak perlemakan sudah dapat ditemukan di lumen pembuluh darah dan meningkat pada usia 30 tahun.

d. Obesitas

Pada orang obes menunjukkan *output* VLDL trigliserida yang tinggi dan kadar trigliserida plasma yang lebih tinggi. Trigliserida yang berlebihan dalam sirkulasi juga mempengaruhi lipoprotein lain. Bila trigliserida LDL dan HDL mengalami

lipolisis, akan menjadi *Small Dense LDL* dan HDL, abnormalitas ini secara tipikal ditandai dengan kadar HDL kolesterol yang rendah (Anwar, 2004).

e. Asupan makan

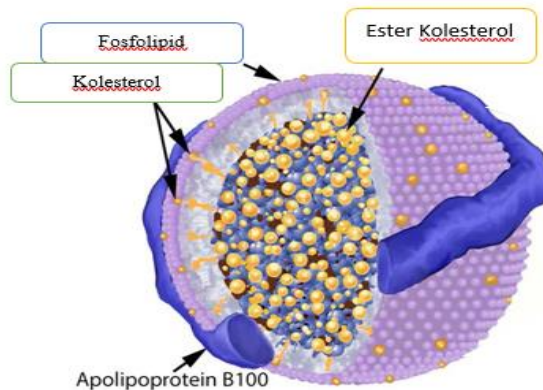
Asupan makanan tinggi kolesterol dapat menyebabkan peningkatan kadar kolesterol total dan LDL sehingga mempunyai risiko terjadinya dislipidemia. Ada 3 hal yang mempengaruhi asupan makan yaitu kebiasaan makan, pengetahuan gizi dan ketersediaan makanan dalam keluarga (Gibney, M. J., Wolmarans, P. 2008).

II.2.5 Obesitas dan Dislipidemia

Obesitas meningkatkan risiko kardiovaskular melalui faktor risiko seperti peningkatan plasma trigliserida, kolesterol *low density lipoprotein* (LDL) tinggi, kolesterol *high density lipoprotein* (HDL). Hipertrigliseridemia, obesitas abdominal dan resistensi insulin berhubungan dengan sekresi yang berlebihan dari trigliserida yang kaya partikel *very low density lipoprotein* (VLDL). Peningkatan serapan *free fatty acids* (FFA) di hati merangsang sekresi Apo B 100, yang menyebabkan peningkatan jumlah partikel apolipoprotein (Apo-B) dan hipertrigliseridemia. Obesitas visceral menyebabkan resistensi insulin di bagian yang dimediasi oleh adipokin dan asam lemak bebas (FFA). Obesitas, terutama obesitas sentral, adalah penyebab utama metabolik sindrom, yang meliputi, resistensi insulin, diabetes mellitus tipe 2, hipertensi, *sleep apnea syndrome*, *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD), dislipidemia, dan semua faktor risiko penyakit kardiovaskular. Dislipidemia khas obesitas terdiri dari peningkatan

trigliserida (TG) dan FFA, penurunan HDL-C dengan disfungsi HDL dan LDL-C normal. Konsentrasi plasma apolipoprotein (Apo) B juga sering meningkat, sebagian disebabkan oleh hati yang overproduksi lipoprotein yang mengandung Apo B. Peningkatan asam lemak bebas (FFA) ke hati, yang menyebabkan akumulasi trigliserida (TG) dalam hati. Hal ini menyebabkan peningkatan sintesis hepatic *very low density lipoprotein* (VLDL) dalam jumlah besar, yang menghambat lipolisis dari kilomikron karena persaingan terutama pada tingkat *lipoprotein lipase* (LPL) dengan peningkatan sisa trigliserida yang diangkut ke hati. Lipolisis dihambat oleh obesitas dengan tingkat ekspresi mRNA berkurang dari LPL di jaringan adiposa dan menurunnya aktivitas LPL di otot rangka. Selanjutnya hipertrigliseridemia menginduksi peningkatan pertukaran ester kolesterol dan trigliserida antara VLDL, HDL, dan LDL oleh *cholesterol ester transfer protein* (CETP). Hal ini menyebabkan penurunan konsentrasi HDL dan penurunan trigliserida di LDL. Selain itu, lipase hepatic mengambil trigliserida dan fosfolipid dari LDL untuk pembentukan akhir dari trigliserida (Klop, B., Jan, W. F dkk.,2013).

II.2.6 Apolipoprotein B (Apo B)



Gambar II. 3

Molekul LDL dengan Apo B-100

(Schade, D. S., Deborah, H., 2017)

Lipid merupakan suatu senyawa organik yang terdapat dalam tumbuhan, hewan, atau manusia. Lipid memiliki sifat sukar larut, oleh karena itu dibutuhkan pelarut yaitu protein yang dikenal sebagai apolipoprotein (Apo). Terdapat beberapa macam Apolipoprotein yaitu : Apo A -I, Apo A- II, Apo A- IV, Apo B- 100, Apo B- 48, Apo C- I, dll. Dalam diagnosis PJK apolipoprotein yang digunakan adalah Apo B karena Apo B berperan dalam menentukan risiko kejadian PJK (Suirakoa,2012). Apolipoprotein B merupakan protein struktural yang diperlukan untuk pembentukan dan sekresi kilomikron dan VLDL. Sekresinya diatur oleh ketersediaan lemak inti (trigliserida dan kolesterol teresterifikasi) yang kemudian dilepaskan ke sirkulasi. Apolipoprotein B memiliki dua bentuk utama, yaitu Apo B 48 dan

Apo B 100. Apo B 48 disintesis di dalam usus, dan bergabung dengan trigliserida dan kolesterol bebas yang diserap dari lumen usus untuk membentuk partikel kilomikron. Apo B 48 mengandung 2152 asam amino, sedangkan Apo B-100 disintesis di dalam hati dan berada dalam partikel VLDL, IDL dan LDL dan Apo B 100 terdiri dari 4356 asam amino. Hanya 1 molekul Apo B yang berada pada setiap partikel lipoprotein tersebut, sehingga pengukuran Apo B menggambarkan semua partikel yang bersifat aterogenik tersebut. Apo B berperan penting dalam pengikatan partikel LDL pada reseptor LDL, sehingga memungkinkan sel untuk menginternalisasi LDL dan dengan demikian dapat menyerap kolesterol. Kelebihan partikel lipoprotein yang mengandung Apo B adalah pemicu utama terjadinya proses aterosklerosis. Individu dengan LDL-C yang tampaknya rendah atau normal kadar ini masih dapat meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular. Namun, berdasarkan studi-studi epidemiologis yang ada, Apo B diketahui sebagai prediktor yang lebih baik daripada LDL-C. Karena Apo B terdapat di semua lipoprotein yang bersifat aterogenik, maka kadar Apo B dapat menggambarkan prediksi terjadinya aterosklerosis lebih akurat dibandingkan dengan LDL-C. Studi *Apolipoprotein-Related Mortality Risk Study* (AMORIS) mengemukakan bahwa kadar Apo B yang meningkat merupakan prediktor yang baik (Walldius, D., dan Jungner I., 2007). Apo B juga bisa menentukan nilai dari *Small Dense LDL* (sdLDL), jika rasio kadar LDL-C dengan Apo B berada dibawah 1,2, individu tersebut dapat dikatakan berisiko terkena penyakit jantung koroner (PJK). *Small Dense LDL* (sdLDL) adalah LDL yang berukuran kecil dan padat, sehingga memiliki kemungkinan (potensi) aterogenik lebih

besar. Sifat aterogenik sdLDL disebabkan oleh karena lebih mudah masuk ke dalam pembuluh darah dan , mempunyai kerentanan tinggi untuk teroksidasi. Afinitas ikatan lebih kecil pada reseptor LDL dan afinitas ikatan lebih besar pada proteoglikan di dinding arteri. Aterogenesis yang diawali dengan terbentuknya sel busa, berlangsung secara perlahan-lahan selama bertahu-tahun. sel busa tersebut berubah menjadi alur lemak (*fatty streak*) yang nantinya akan membentuk kerak aterosklerosis pada usia tertentu. (Suiraoaka,2012).

II.2.7 Terapi Dislipidemia

Terdapat 2 cara pengobatan dislipidemia yaitu terapi farmakologi dan non farmakologi.

1. Terapi non farmakologi

Terapi non farmakologi dilakukan dengan cara perubahan gaya hidup, termasuk diet, penurunan berat badan, dan peningkatan aktivitas fisik. Meningkatkan aktivitas fisik dengan intensitas sedang kurang lebih 30 menit sehari. Tujuan dilakukannya diet yaitu untuk mengurangi asupan lemak total, lemak jenuh, dan kolesterol, dan untuk mencapai kadar kolesterol normal (Dipiro,J. T.,Wells,B.G., dkk .,2015).

2. Terapi farmakologi

Terapi farmakologi dislipidemia dapat menggunakan obat-obatan seperti :

a. *Inhibitor HMG KoA reduktase (statin)*

Statin adalah obat pilihan pertama untuk mengobati pasien hiperkolesterolemia. Obat ini merupakan penurun lipid paling efektif untuk menurunkan kolesterol LDL dan terbukti

aman tanpa efek samping yang berarti. Selain berfungsi untuk menurunkan kolesterol LDL, statin juga mempunyai efek meningkatkan kolesterol HDL dan menurunkan trigliserida. Statin bekerja dengan cara menghambat kerja HMG-CoA reduktase. Efeknya dalam regulasi CETP (*Cholesterol Ester Transfer Protein*) menyebabkan penurunan konsentrasi kolesterol LDL dan VLDL. Di hepar, statin meningkatkan regulasi reseptor kolesterol LDL sehingga meningkatkan pembersihan kolesterol LDL (PERKI, 2013).

b. *Inhibitor absorpsi kolesterol*

Ezetimibe merupakan obat penurun lipid pertama yang menghambat ambilan kolesterol dari diet dan kolesterol empedu tanpa mempengaruhi absorpsi nutrisi yang larut dalam lemak. Kombinasi statin dan ezetimibe menurunkan kolesterol LDL lebih besar dari pada menggandakan dosis statin. Kombinasi ezetimibe dan simvastatin telah diujikan pada subjek dengan stenosis aorta dan pasien gagal ginjal kronik. Sampai saat ini belum ada laporan efek samping yang berarti dari pemakaian ezetimibe. kombinasi ezetimibe dan statin direkomendasikan sebagai obat penurun kolesterol LDL lini kedua apabila pemakaian dengan statin dosis maksimal tidak mencapai target. Pemakaian ezetimibe tunggal atau kombinasinya dengan bile acid sequestrant atau asam nikotinat dapat dipertimbangkan pada pasien yang tidak toleran terhadap statin (PERKI, 2013).

c. *Bile acid sequestrant*

Terdapat 3 jenis bile acid sequestrant yaitu kolestiramin, kolesevelam, dan kolestipol. *Bile acid sequestrant* mengikat asam empedu di usus sehingga menghambat sirkulasi entero-hepatik dari asam empedu dan meningkatkan perubahan kolesterol menjadi asam empedu di hati. *Bile acid sequestrant* tidak mempunyai efek terhadap kolesterol HDL sementara konsentrasi trigliserida dapat meningkat. Walaupun tidak menurunkan kejadian infark miokard dan kematian akibat PJK dalam sebuah penelitian pencegahan primer, *bile acid sequestrant* direkomendasikan bagi pasien yang tidak toleran terhadap statin. Efek sampingnya terutama berkenaan dengan sistem pencernaan seperti rasa kenyang, terbentuknya gas, dan konstipasi. *Bile acid sequestrant* berinteraksi dengan obat lain seperti digoksin, warfarin, tiroksin, atau tiazid, sehingga obat-obatan tersebut hendaknya diminum 1 jam sebelum atau 4 jam sesudah bile acid sequestrant. Absorpsi vitamin K dihambat oleh bile acid sequestrant akibatnya mudah terjadi perdarahan dan sensitisasi terhadap terapi warfarin (PERKI, 2013).

d. *Fibrat*

Fibrat adalah agonis dari PPAR- α . Melalui reseptor ini, fibrat menurunkan regulasi gen Apo C III serta meningkatkan regulasi gen Apo A I dan A II. Berkurangnya sintesis Apo C III menyebabkan peningkatan katabolisme trigliserida oleh lipoprotein lipase, berkurangnya pembentukan kolesterol VLDL, dan meningkatnya pembersihan kilomikron.

Peningkatan regulasi Apo A I dan Apo A II menyebabkan meningkatnya konsentrasi kolesterol HDL. Fibrat dapat menyebabkan miopati, peningkatan enzim hepar, dan kolelitiasis. Risiko miopati lebih besar pada pasien dengan gagal ginjal kronik dan bervariasi menurut jenis fibrat. Gemfibrozil lebih berisiko menyebabkan miopati dibandingkan fenofibrat jika dikombinasikan dengan statin. Jika fibrat diberikan bersama statin maka sebaiknya waktu pemberiannya dipisah untuk mengurangi konsentrasi dosis puncak (PERKI, 2013).

e. *Asam nikotinat (Niasin)*

Asam nikotinat menghambat mobilisasi asam lemak bebas dari jaringan lemak perifer ke hepar sehingga sintesis TG dan sekresi kolesterol VLDL di hepar berkurang. Asam nikotinat juga mencegah konversi kolesterol VLDL menjadi kolesterol LDL, mengubah kolesterol LDL dari partikel kecil (small, dense) menjadi partikel besar, dan menurunkan konsentrasi Lp(a). Asam nikotinat meningkatkan kolesterol HDL melalui stimulasi produksi Apo A I di hepar (PERKI, 2013).