

BAB. II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Hiperlipidemia

2.1.1 Definisi Hiperlipidemia

Hiperlipidemia adalah kondisi dimana kadar lipid darah yang melebihi dari kadar normalnya (Aminudin et al., 2018). Hiperlipidemia didefinisikan sebagai kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan atau penurunan lipid dalam plasma. Kelainan yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, trigliserida, dan penurunan kolesterol HDL (Hasibuan Putir, 2018).

Kolesterol total adalah jumlah kolesterol yang dibawa oleh semua partikel pembawa kolesterol dalam darah termasuk HDL, LDL dan VLDL (Ujiani, 2015).

2.1.2 Kadar Lipid

Kadar lipid normal sulit dipatok oleh suatu angka, karena normal untuk seseorang belum tentu normal untuk yang lainnya yang memiliki faktor penyerta risiko koroner. Walaupun demikian, *National Cholesterol Education Program Adult Panel III* (NCEP-ATP III) telah membuat batasan normal yang dapat dipakai secara umum tanpa melihat faktor risiko koroner.

Tabel 2.1.2. Klasifikasi kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, dan trigliserida menurut NCEP ATP 2001 mg/dl.

Kolesterol Total		
< 200		Optimal
200 - 239		Batas Tinggi
≥ 240		Tinggi
Kolesterol LDL		
< 100		Optimal
100 - 129		Mendekati Optimal
130 – 159		Batas Tinggi
160 – 189		Tinggi
≥ 190		Sangat Tinggi
Kolesterol HDL		
< 40		Rendah
≥ 60		Tinggi
Trigliserida		
< 150		Optimal
150 – 199		Batas Tinggi
200 – 499		Tinggi
≥ 500		Sangat Tinggi

(Erwinanto et al., 2013)

2.1.3 Jenis-Jenis Hiperlipidemia

Jenis-jenis hiperlipidemia antara lain :

a. Hiperlipidemia Primer

Hiperlipidemia primer adalah hiperlipidemia yang diakibatkan oleh kelainan genetik.

b. Hiperlipidemia Sekunder

Hiperlipidemia sekunder adalah hiperlipidemia yang terjadi dikarenakan adanya faktor penyakit lain seperti hipotiroidisme, sindrom nefrotik, diabetes melitus dan sindrom metabolic (Aman et al., 2019).

2.1.4 Klasifikasi Hiperlipidemia

Klasifikasi Hiperlipidemia antara lain :

a. Hiperlipidemia Tipe I

Hiperlipidemia tipe ini memperlihatkan hiperkilomikronemia pada waktu puasa bahkan dengan diet lemak normal dan biasanya disebabkan oleh defisiensi lipoprotein lipase yang dibutuhkan untuk metabolisme kilomikron. Kelainan tipe ini biasanya muncul sebelum seseorang berumur 10 tahun dengan gejala kolik, nyeri perut berulang, xantoma dan hepatosplenomegali. Pada orang dewasa nyeri mirip akut abdomen sering disertai demam, leukositosis, anoreksia dan muntah. Pengobatan hiperlipidemia tipe ini dapat dilakukan dengan diet rendah lemak (Erwinanto et al., 2013).

b. Hiperlipidemia Tipe II A

Hiperlipidemia tipe ini memperlihatkan peningkatan LDL dengan kadar VLDL normal karena penghambatan dalam degradasi LDL, sehingga terdapat peningkatan kolesterol serum tetapi triasigliserol normal. Hiperlipidemia tipe ini disebabkan karena kurangnya reseptor LDL normal. Pengobatan pada hiperlipidemia tipe ini dapat dilakukan dengan diet rendah kolesterol dan lemak jenuh dalam diet serta alkohol (Erwinanto et al., 2013).

c. Hiperlipidemia Tipe II B

Hiperlipidemia tipe ini memperlihatkan peningkatan LDL dengan kadar VLDL meningkat karena penghambatan dalam degradasi LDL, sehingga menyebabkan triasigliserol serum dan kolesterol meningkat. Hiperlipidemia tipe ini disebabkan karena produksi VLDL oleh hati

berlebihan. Pengobatan pada hiperlipidemia tipe ini dapat dilakukan pembatasan kolesterol dan lemak jenuh dalam diet serta alkohol (Erwinanto et al., 2013).

d. Hiperlipidemia Tipe III

Hiperlipidemia tipe ini memperlihatkan konsentrasi IDL serum meningkat menyebabkan peningkatan kadar triasigliserol dan kolesterol, biasanya disebabkan karena produksi yang berlebih atau IDL kurang digunakan, karena mutasi apolipoprotein E. pengobatan pada hiperlipidemia tipe ini dapat dilakukan enurunan berat badan dan pembatasan diet kolesterol dan alkohol. (Erwinanto et al., 2013).

e. Hiperlipidemia Tipe IV

Hiperlipidemia tipe ini memperlihatkan adar VLDL meningkat, sedangkan kadar LDL normal atau berkurang, yang mengakibatkan kolesterol normal atau meningkat dan peningkatan kadar triasigliserol yang beredar. Hiperlipidemia tipe ini disebabkan karena produksi yang berlebih dan berkurangnya pengeluaran VLDL triasgliserol dalam serum. Pengobatan pada hiperlipidemia tipe ini dapat dilakukan dengan menurunkan berat badan dan pembatasan diet dalam karbohidrat yang terkontrol, lemak yang diubah dan dikonsumsi alkohol rendah. (Erwinanto et al., 2013)

f. Hiperlipidemia Tipe V

Hiperlipidemia tipe ini memperlihatkan kadar VLDL dan kilomikron serum meningkat, LDL normal atau berkurang. Ini menyebabkan kadar kolesterol meningkat dan triasgliserol sangat meningkat. Hiperlipidemia tipe ini disebabkan oleh peningkatan produksi atau penurunn bersihan

VLDL dan kilomikron, biasanya suatu kelainan genetik. Pengobatan pada hiperlipidemia tipe ini dapat dilakukan dengan menurunkan berat badan. Diet harus mengandung protein, rendah lemak dan karbohidrat yang terkontrol serta tidak mengkonsumsi alkohol. (Erwinanto et al., 2013).

2.1.5 Gejala Hiperlipidemia

Keadaan hiperlipidemia terkadang tidak menimbulkan adanya gejala dan hanya diketahui pada saat pemeriksaan kesehatan rutin. Tidak jarang, hiperlipidemia didiagnosis pertama kali setelah pasien mengalami infark miokard atau stroke. Benjolan yang tidak nyeri yang disebut xanthoma dapat ditemukan pada daerah tendo, siku, dan bokong. Kelainan ini terjadi akibat endapan kolesterol intraseluler dan ekstraseluler (Ma'rufi & Rosita, 2014).

2.2 Lipid Plasma

Lipid merupakan konstituen penting pada makhluk hidup, karena berperan secara fisiologis maupun patofisiologi pada sistem kehidupan. Lipid plasma yang utama yaitu kolesterol, trigliserida, fosfolipid, dan asam lemak bebas tidak larut dalam cairan plasma. Agar lipid plasma dapat diangkut dalam sirkulasi, maka susunan molekul lipid tersebut perlu dimodifikasi, yaitu dalam bentuk lipoprotein yang bersifat larut dalam air (Wardani et al., 2018).

2.3. Lipoprotein

Lipoprotein bertugas mengangkut lipid dari tempat sintetisnya menuju ke tempat penggunaannya. Apolipoprotein berfungsi untuk mempertahankan struktur lipoprotein dan mengarahkan metabolisme lipid tersebut. Dengan menggunakan

elektroforesis, lipoprotein dibedakan menjadi 5 golongan besar, yaitu kilomikron, lipoprotein densitas sangat rendah (*Very Low Density Lipoprotein* yang disingkat VLDL), lipoprotein densitas sedang (*Intermediate Density Lipoprotein* yang disingkat IDL), lipoprotein densitas rendah (*Low Density Lipoprotein* yang disingkat LDL), dan lipoprotein densitas tinggi (*High Density Lipoprotein* yang disingkat HDL) (Anwar & Hasan, 2019).

2.3.1 Kilomikron

Kilomikron merupakan lipoprotein dengan berat molekul terbesar yaitu 80% komponennya terdiri dari trigliserida dan kurang dari 5% HJB kolesterol ester. Kilomikron membawa trigliserida dari makanan ke jaringan lemak dan otot rangka, juga membawa kolesterol makanan ke hati (Hasibuan Putir, 2018).

2.3.2 Lipoprotein Densitas Sangat Rendah (VLDL)

Lipoprotein ini terdiri dari 60% trigliserida (endogen) dan 10-15% kolesterol. VLDL disekresi oleh hati untuk mengangkut trigliserida ke jaringan perifer. Trigliserida VLDL dihidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase (LPL) yang menghasilkan asam lemak bebas untuk disimpan dalam jaringan adiposa dan bahan oksidasi di jantung dan oto skelet. Karen asam lemak bebas dan gliserol dapat disintesis dari karbohidrat, maka makanan yang kaya akan karbohidrat akan meningkatkan kadar VLDL (Hasibuan Putir, 2018).

2.3.3 Lipoprotein Densitas Sedang (IDL)

Lipoprotein ini mengandung 30% trigliserida dan IDL adalah zat perantara yang terjadi ketika VLDL dikatabolisme menjadi LDL (Hasibuan Putir, 2018).

2.3.4 Lipoprotein Densitas Rendah (LDL)

LDL merupakan lipoprotein pengangkut kolesterol terbesar dalam tubuh manusia, yaitu 70% total. Partikel LDL mengandung trigliserida sebanyak 10% dan kolesterol 50%. Jalur utama katabolisme LDL berlangsung lewat *receptor-mediated endo-cytosis* di hati dan sel lain. Ester kolesterol dari inti LDL dihidrolisis yang menghasilkan kolesterol bebas untuk sintesis sel membran dan hormon steroid (Hasibuan Putir, 2018).

2.3.5 Lipoprotein Densitas Tinggi (HDL)

HDL disekresi di hati dan usus. Kebanyakan lipid dalam HDL berasal dari lapisan tunggal kilomikron dan VLDL diperlakukan selama lipolysis. Kadar HDL menurun pada kegemukan, perokok, pasien diabetes yang tidak terkontrol dan pada pemakai kombinasi estrogen-progestin. HDL merupakan lipoprotein protektif yang menurunkan resiko penyakit jantung koroner. Efek protektifnya diduga karena mengangkut kolesterol dari perifer untuk dimetabolisasi di hati (Hasibuan Putir, 2018).

2.4 Metabolisme Lipoprotein

Metabolisme Lipoprotein dibagi menjadi 3 jalur, yaitu jalur metabolismme eksogen, jalur metabolism endogen, dan jalur *reverse cholesterol transport*.

2.4.1 Jalur Metabolisme Eksogen

Trigliserida dan kolesterol yang ada pada tubuh berasal dari makanan berlemak yang dikonsumsi. Selain kolesterol yang berasal dari makanan, pada usus juga terdapat kolesterol dari hari yang dieksresi bersama empedu ke usus halus. Lemak di usus halus yang berasal dari makanan ataupun dari hati disebut lemak eksogen. Trigliserida dan kolesterol dalam usus halus akan diserap kedalam eritrosit mukosa usus halus. Trigliserida akan diserap sebagai asam

lemak bebas sedangkan kolesterol sebagai kolesterol. Dalam usus halus asam lemak bebas akan diubah menjadi trigliserida, sedangkan kolesterol akan mengalami esterifikasi menjadi kolesterol ester dan keduanya bersama dengan dosfolipid dan apolipoprotein akan membentuk lipoprotein yang dikenal dengan kilomikron. Kilomikron ini akan masuk kedalam saluran limfa dan akhirnya melalui duktus torasikus akan masuk kedalam aliran darah. Trigliserida dalam kilomikron akan mengalami hidrolisi oleh enzim *lipoprotein lipase* yang berasal dari endotel menjadi asam lemak *free fatty acid* (FFA) = *non-esterified fatty acid* (NEFA) (Erwinanto et al., 2013).

2.4.2 Jalur Metabolisme Endogen

Trigliserid dan kolesterol yang disintesis dihati dan disekresi kedalam sirkulasi sebagai lipoprotein VLDL. Dalam sirkulasi, trigliserid di VLDL berubah menjadi IDL yang juga akan mengalami hidrolisis dan berubah menjadi LDL. Sebagian dari VLDL, IDL, dan LDL akan mengangkut kolesterol ester kembali ke hati. LDL adalah lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol. Sebagian dari kolesterol pada LDL akan dibawa ke hati dan jaringan steroidogenik lainnya seperti kelenjar adrenal, testis, dan ovarian yang memiliki reseptor untuk kolesterol LDL. Sebagian lagi sterolrol LDL akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh reseptor *scavenger-A* (SR-A) di makrofag dan akan menjadi sel busa (*foam cell*). Semakin banyak kadar kolesterol LDL dalam plasma makin banyak pula yang akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh sel makrofag (Erwinanto et al., 2013).

2.4.3 Jalur Reverse Cholesterol Transport

HDL dilepaskan sebagai partikel kecil kolesterol dan disebut HDL *nascent* yang berasal dari usus halus dan hati, mempunyai bentuk gepeng. HDL *nascent*

akan mendekati makrofag untuk mengambil kolesterol yang tersimpan di makrofag. Setelah mengambil kolesterol dari makrofag, HDL *nascent* berubah menjadi HDL dewasa yang berbentuk bulat. Agar dapat diambil oleh HDL *nascent*, kolesterol (kolesterol bebas) di bagian dalam makrofag harus dibawa ke permukaan membran sel makrofag oleh suatu transporter yang disebut *adenosine triphosphate-binding cassette transporter-1* atau disingkat ABC-1.

Setelah kolesterol bebas diambil dari sel makrofag, kolesterol bebas akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim *lethochin cholesterol acyltransferase* (LCAT), lalu sebagian kolesterol ester yang dibawa oleh HDL akan mengambil dua jalur. Jalur pertama yaitu ke hati dan ditangkap oleh *scavenger receptor class B type 1* dikenal dengan SR-B1. Jalur kedua adalah kolesterol ester dalam HDL akan dipertukarkan dengan trigliserid dari VLDL dan IDL dengan bantuan *cholesterol ester transfer protein* (CETP). Dengan demikian, fungsi HDL sebagai penyerap kolesterol dari makrofag memiliki dua jalur yakni langsung ke hati dan tidak langsung melalui VLDL serta IDL untuk membawa kolesterol kembali ke hati (Hasibuan Putir, 2018).

2.5 Penatalaksanaan Hiperlipidemia

2.5.1 Terapi Non Farmakologi

Penatalaksanaan non-farmakologis lebih dikenal dengan nama perubahan gaya hidup, meliputi terapi nutrisi medis, aktivitas fisik, berhenti merokok, menurunkan berat badan bila terlalu gemuk dan mengurangi minuman beralkohol. Langkah awal penatalaksanaan hiperlipidemia harus dimulai dengan penilaian jumlah faktor risiko koroner yang ditemukan pada pasien tersebut (*risk assessment*) untuk menentukan sasaran kolesterol-LDL yang perlu dicapai. Dianjurkan untuk semua pasien hiperlipidemia harus memulai

dengan pengobatan non-farmakologis ini yang kemudian dilanjutkan dengan pemberian obat penurun lipid (Hasibuan Putir, 2018).

a. Terapi Nutrisi Medis

Terapi ini merupakan tahap awal penatalaksaan seseorang dengan keluhan hiperlipidemia, oleh karena itu disarankan untuk berkonsultasi dengan ahli gizi yang pada dasarnya sebagai pembatasan jumlah kalori dan jumlah lemak dalam tubuh. Pasien dengan kadar kolesterol LDL atau kadar kolesterol total tinggi dianjurkan untuk mengurangi asupan lemak jenuh dan meningkatkan asupan lemak tidak jenuh rantai tunggal dan ganda *Mono Unsaturated Fatty Acid* (MUFA) dan *Poly Unsaturated Fatty Acid* (PUFA). Pada pasien dengan kadar trigliserida yang tinggi perlu mengurangi asupan karbohidrat, alkohol dan lemak (Hasibuan Putir, 2018).

b. Aktivitas Fisik

Pada prinsipnya pasien dianjurkan untuk meningkatkan aktivitas fisik sesuai dengan kondisi dan kemampuannya. Tujuannya adalah untuk mencapai berat badan yang ideal, mengurangi risiko terjadinya sindrom metabolic dan mengontrol faktor risiko PJK. Pengaruh aktivitas fisik terhadap parameter lipid terutama berupa penurunan trigliserida dan peningkatan kolesterol HDL (Hasibuan Putir, 2018).

c. Berhenti Merokok

Merokok merupakan salah satu faktor risiko kuat terutama pada penyakit jantung koroner, penyakit vascular perifer dan strok. Merokok mempercepat pembentukan plak pada koroner dan dapat menyebabkan ruptur plak sehingga sangat berbahaya bagi orang dengan aterosklerosis

koroner yang luas. Dengan berhenti merokok dapat meningkatkan konsentrasi kolesterol HDL sebesar 5 – 10% (Erwinanto et al., 2013).

d. Penurunan Berat Badan

Indeks masa tubuh dan lingkar pinggang digunakan sebagai ukuran untuk menilai obesitas umum dan obesitas abdominal. Obesitas umum dan obesitas abdominal sangat berhubungan dengan risiko kematian. Konsep obesitas terutama dihubungkan dengan konsep sindrom metabolik. Pada pasien dengan kelebihan berat badan disarankan untuk mengurangi 10% dari berat badannya (Erwinanto et al., 2013).

e. Diet

Prinsip utama pengobatan hiperlipoproteinemia adalah mengatur diet yang mempertahankan berat badan normal dan mengurangi kadar lipid plasma. Individu dengan berat badan berlebih sebaiknya segera mengkonsumsi makanan dengan diet penurun berat badan. Dianjurkan juga untuk mengkonsumsi makanan yang rendah kolesterol (<300 mg/hari), rendah lemak total (<30% dari kalori) dan rendah lemak jenuh (<10% dari kalori). Diet yang dapat digunakan untuk menurunkan kolesterol LDL adalah diet asam lemak tidak jenuh karena faktor diet yang paling berpengaruh terhadap peningkatan konsentrasi LDL adalah asam lemak jenuh (Erwinanto et al., 2013).

1. Diet Suplemen

a) Fitosterol

Fitosterol berkompetisi dengan absorpsi kolesterol di usus sehingga dapat menurunkan konsentrasi kolesterol total. Secara alami, fitosterol banyak ditemukan pada minyak nabati dan dalam

jumlah yang lebih sedikit pada buah segar, kacang kenari dan kacang polong (Erwinanto et al., 2013).

b) Protein kedelai

Protein kedelai berhubungan dengan penurunan 3-5% kolesterol LDL. Sebagian besar studi menggunakan protein kedelai lebih dari 40 mg/hari. Dan sebuah studi menunjukkan 25 mg/hari berhubungan dengan penurunan kolesterol LDL sebesar 5 mg/dL (Erwinanto et al., 2013).

c) Makanan kaya akan serat

Diet serat yang larut dalam air seperti kacang polong, sayuran, buah danereal mempunyai efek hipokolesterolemik. Diet serat yang larut dalam air sebanyak 5 – 10 gr/hari dapat menurunkan kadar kolesterol LDL sebesar 5%. Anjuran diet serat yang larut dalam air untuk menurunkan kolesterol LDL adalah 5 – 15 gr/hari (Erwinanto et al., 2013).

d) PUFA Omega-3

Polyunsaturated fatty acid omega-3 adalah komponen yang ada dalam minyak ikan atau diet mediterania. Asupan PUFA omega-3 yang berasal dari produk laut (seperti minyak ikan) sebesar 4 gram sehari dilaporkan menurunkan konsentrasi trigliserida 25 – 30%, menurunkan konsentrasi kolesterol LDL 5 - 10% dan menaikkan konsentrasi HDL sebesar 1 – 3% (Erwinanto et al., 2013).

2.5.2 Terapi Farmakologi

Obat yang digunakan untuk menurunkan kadar lipid plasma disebut Antihiperlipidemia. Salah satu tindakan yang ditujukan untuk menurunkan risiko penyulit aterosklerosis adalah dengan menurunkan kadar lipid plasma. Pengobatan antihiperlipidemia terutama ditujukan bagi pasien dengan riwayat aterosklerosis prematur dalam keluarga dan dengan adanya faktor risiko lain seperti diabetes melitus, hipertensi, dan merokok (Aman et al., 2019).

a. Penghambat HMG-CoA Reductase (Statin)

Terapi pertama pada kebanyakan pasien hiperlipidemia adalah golongan statin. Statin merupakan obat penurun lipid yang paling efektif untuk menurunkan kolesterol LDL dan terbukti aman tanpa efek samping yang berarti. Beberapa contoh obatnya adalah Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin dan Simvastatin.

Statin bekerja dengan cara menghambat sintesis kolesterol dalam hati, dengan menghambat enzim HMG CoA reductase. Di hati, statin meningkatkan regulasi reseptor kolesterol LDL. Semakin banyak jumlah reseptor LDL pada pemukaan hepatosit, akan semakin banyak LDL yang hilang dari darah sehingga kadar kolesterol LDL menurun. Statin menurunkan kejadian penyakit jantung koroner fatal dan non fatal, stroke, dan angka mortalitas totalnya.

Statin diabsorpsi sekitar 40 – 75%, kecuali fluvastatin yang diabsorpsi hampir sempurna. Semua obat mengalami metabolisme lintas pertama di hati. Waktunya berkisar 1 – 3 jam, kecuali Atorvastatin selama 14 jam dan Rosuvastatin selama 19 jam. Obat-obat ini sebagian besar dieksreksi oleh hati ke dalam cairan empedu dan sebagian kecil lewat ginjal.

Efek samping yang sering terjadi adalah miositis yang ditandai dengan nyeri otot dan meningkatnya kadar creatin phosphokinase. Efek samping statin yang paling berbahaya adalah miopati dan rabdomiolisis. Efek samping lainnya yaitu terjadinya gangguan pada fungsi hati. Oleh karena itu, penting sekali untuk memantau fungsi hati. Ada hubungan antara efek samping dengan dosis obat. Semakin tinggi dosis obat, maka semakin besar kemungkinan terjadinya efek samping dari obat tersebut. Obat ini tidak dianjurkan untuk wanita hamil, wanita menyusui dan wanita yang sedang mengikuti program kehamilan (Erwinanto et al., 2013).

b. Penghambat Absorpsi Kolesterol

Ezetimibe merupakan jenis pertama dari golongan inhibitor absorpsi kolesterol. Ezetimibe bekerja dengan menghambat absorpsi kolesterol, baik dari makanan maupun dari asam empedu di usus halus, sehingga kolesterol total dan kadar kolesterol LDL dalam plasma berkurang. Umumnya obat ini tidak digunakan secara tunggal, tetapi dikombinasikan dengan obat penurun lipid lain seperti inhibitor HMG-CoA reductase.

Ezetimibe diabsorpsi lewat saluran pencernaan. Saat di usus mengalami glukuronidasi dan dieksresi kedalam empedu. Karena mengalami sirkulasi enterohepatik, waktu paru obat ini panjang yaitu selama 22 jam, yang kira-kira 80% obat diekskresi melalui feses. Efek samping dari obat ini yaitu sakit kepala, nyeri perut dan diare (Erwinanto et al., 2013).

c. Resin pengikat Asam Empedu (*Bile Acid Sequestration*)

Ada tiga jenis resin pengikat asam empedu, yaitu Cholestyramin, Colestipol dan Colesvelam. Obat ini tidak diserap di usus halus dan bekerja mengikat asam empedu di usus halus dan akan dikeluarkan bersama feses. Dengan demikian, asam empedu yang kembali ke hati akan menurun dan memacu hati untuk memecahkan kolesterol lebih banyak dan menghasilkan asam empedu yang dikeluarkan ke usus. Akibatnya kolesterol darah akan lebih banyak ditarik ke hati sehingga kolesterol serum menurun. Golongan obat ini dapat menyebabkan gangguan pencernaan seperti sembelit, kembung, mual dan epigastrium. Gangguan tersebut dapat dikelola dengan meningkatkan asupan cairan, meningkatkan pola makan dan mengkonsumsi obat pencahar (Erwinanto et al., 2013).

d. Derivat Asam Fibrat

Ada 4 jenis derivat asam fibrat, yaitu Gemfibrozil, Bezafibrat, Ciprofibrat dan Fenofibrat. Obat ini berfungsi untuk menurunkan trigliserida pada hati dan juga menurunkan sintesis trigliserida di hati. Cara kerjanya yaitu dengan mengaktifkan enzim lipoprotein lipase yang kerjanya memecahkan trigliserida serta meningkatkan kadar kolesterol HDL. Semua derivat asam fibrat diabsorpsi lewat usus secara cepat dan lengkap (>90%), terutama bila diberikan bersama makanan. Hasil metabolisme asam fibrat diekskresi dalam urine (60%) dalam bentuk glukuronid dan 25% lewat feses (Erwinanto et al., 2013).

Efek sampingnya berupa gangguan pada saluran pencernaan seperti mual, diare, perut kembung dan lain lain yang terjadi pada 10% pasien dan berkurang setelah beberapa waktu. Efek samping lain yang

dapat terjadi adalah ruam kulit, alopecia, impotensi, leukopenia, anemia, bertambahnya berat badan, dan gangguan irama jantung. Klofibrat dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan hati dan ginjal pada wanita hamil dan menyusui (Erwinanto et al., 2013).

e. Asam Nikotinat (Niasin)

Asam nikotinat adalah salah satu vitamin B-kompleks yang sampai saat ini digunakan secara luas untuk pengobatan antihiperlipidemia. Untuk mendapatkan efek hipolipidemik, asam nikotinat harus diberikan dalam dosis yang lebih besar daripada yang diperlukan untuk efeknya sebagai vitamin. Asam nikotinat merupakan hipolipidemik yang paling efektif dalam meningkatkan HDL yaitu sebanyak 30 - 40%. Obat ini berfungsi menurunkan trigliserida sebaik fibrat sebanyak 35 - 45% dan menurunkan LDL sebanyak 20 - 30%. Kadar Lp(a) menurun hingga 40%. Contoh golongan obat ini antara lain Niacin, Niaspan, dan Aspimoks (Erwinanto et al., 2013).

Obat ini bekerja menghambat enzim hormon sensitif lipase di jaringan adipose yang dimana akan mengurangi jumlah asam lemak bebas. Dan diketahui bahwa asam lemak bebas yang ada dalam darah sebagian akan ditangkap oleh hati dan akan menjadi sumber pembentukan VLDL. Dengan menurunnya sintesis VLDL di hati, mengakibatkan penurunan kadar trigliserida dan juga kadar LDL di plasma. Pemberian asam nikotinat juga dapat meningkatkan kadar kolesterol HDL. Karena itu menurunkan trigliserid, menurunkan kolesterol LDL dan meningkatkan kolesterol HDL disebut dengan *broad spectrum lipid lowering agent* (Erwinanto et al., 2013).

Efek samping asam nikotinat pada pengobatan hiperlipidemia yang paling mengganggu adalah gatal dan kemerahan kulit terutama pada daerah wajah dan tengkuk, yang timbul beberapa menit hingga beberapa jam setelah penggunaan. Efek samping yang paling berbahaya adalah gangguan fungsi hati dan juga gangguan pada saluran pencernaan seperti mutah, diare, ulkus lambung karena sekresi asam lambung meningkat. Selain itu juga dapat terjadi acanthosis nigricans dan pandangan kabur pada pemakaian jangka lama. Asam nikotinat tidak dianjurkan dikonsumsi oleh ibu hamil (Erwinanto et al., 2013).

f. Asam Lemak Omega-3

Minyak ikan yang kaya akan asam lemak omega-3 yaitu *asam eicosapentaenoic* (EPA) dan *asam docosahexaenoic* (DHA). Minyak ikan berfungsi menurunkan sintesis VLDL dan dapat menurunkan kadar kolesterol. Obat ini dipasarkan dalam bentuk kapsul dengan dosis yang tergantung dari jenis asam lemak omega-3. Efek samping dari obat ini yaitu mual dan contoh obatnya antara lain Maxepa (Erwinanto et al., 2013).

2.5.3 Terapi Obat Kombinasi

Terapi kombinasi dapat dipertimbangkan bagi pasien yang target kolesterol LDL nya tidak tercapai dengan terapi statin dosis tinggi atau bagi pasien yang tidak toleran terhadap statin.

Tabel 2.5.3. Kombinasi Obat Antihiperlipidemia

No	Kombinasi	Efek
1.	Statin + Bile Acid Sequitran	• Memperkuat penurunan kolesterol LDL sebesar 10 – 20%

		<p>dibandingkan dengan terapi statin tunggal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Menurunkan laju aterosklerosis yang dideteksi dengan angiografi
2.	Ezetimibe + Statin	Menurunkan kolesterol LDL lebih besar daripada menggandakan dosis statin
3.	Ezetimibe + Bile Acid Sequitran	Penurunan konsentrasi kolesterol LDL lebih besar dibandingkan penggunaan obat tunggal
4.	Derivat Fibrat + Statin	Menurunkan konsentrasi kolesterol LDL dan trigliserida serta meningkatkan kolesterol HDL lebih tinggi daripada terapi tunggal manapun

(Erwinanto et al., 2013)