

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Dislipidemia

2.2.1. Definisi Dislipidemia

Dislipidemia merupakan penyakit yang mencakup berbagai kelainan genetik yang diwujudkan dengan peningkatan kadar lipid dalam tubuh manusia seiring dengan kadar kolesterol LDL. Lipid dalam tubuh manusia tersusun dari trigliserida, fosfolipid, kolesterol, dan lemak netral yang disebut juga asam lemak bebas. VLDL (Very Low Density Lipoprotein) merupakan senyawa lipoprotein densitas sangat rendah yang berfungsi sebagai pengangkut trigliserida ke seluruh jaringan dalam tubuh. LDL (low-density lipoprotein) merupakan low-density lipoprotein yang fungsinya membawa kolesterol di dalam hati dihantarkan ke seluruh jaringan tubuh yang memerlukannya, LDL juga sebagai bahan baku pembentukan hormon dan dinding sel. HDL (high-density lipoprotein) adalah high-density lipoprotein, suatu senyawa lipoprotein dengan kepadatan spesifik yang tinggi. HDL digunakan untuk mengangkut kelebihan kolesterol dari seluruh jaringan tubuh ke hati. Oleh karena itu, lipoprotein ini digunakan untuk menghilangkan kelebihan kolesterol dalam jaringan, terutama kolesterol yang digunakan sebagai bahan baku produksi empedu dan hormon. (DiPiro dkk., 2020).

2.2.2. Etiologi Dislipidemia

Dislipidemia terbagi menjadi dua jenis : dislipidemia primer dan dislipidemia sekunder. Dislipidemia primer disebabkan oleh beberapa kelainan genetik yang mungkin diwariskan dari orang tua ke anak., sedangkan dislipidemia sekunder disebabkan oleh kebiasaan makan yang tidak sehat atau gaya hidup yang tidak teratur, paling sering disebabkan oleh etiologi lain yang mendasarinya, misalnya Obat-obatan amiodarone, glukokortikoid, hipotiroidisme, diabetes yang tidak terkontrol dan/atau penyakit jantung. Pada sebagian besar pasien, dislipidemia memiliki pola pewarisan poligenik, dan manifestasi penyakit ini disebabkan oleh faktor sekunder seperti obesitas (sentral), asupan asam lemak jenuh, dan kandungan kolesterol makanan, yang sangat dipengaruhi oleh beberapa faktor. Ada dua alasan yaitu 300 hingga 700 mg per hari berasal dari sumber eksternal seperti dari asupan

lemak makanan yang berlebihan, terutama lemak hewani. 800-1200 mg per hari merupakan hasil sintesis endogen, terutama kerja hati. Selain konsumsi lemak hewani yang berlebihan, penyebab umum hiperkolesterolemia dan peningkatan trigliserida lainnya termasuk diabetes, gagal ginjal kronis, sindrom nefrotik, hipotiroidisme, penuaan, dan gaya hidup yang kurang bergerak seperti olahraga. Penyebab iatrogenik lainnya mungkin termasuk penggunaan obat-obatan tertentu, seperti diuretik thiazide, penghambat beta, kontrasepsi estrogen-progestin, dan antiretroviral. (DiPiro et al., 2020).

2.2.3. Patofisiologi Dislipidemia

Jenis lipoprotein diantaranya kilomikron, VLDL, LDL, dan HDL, masing-masing memiliki kandungan lipid dan protein yang berbeda dengan kontribusi pada fungsinya masing-masing. Asam lemak, kolesterol, protein, dan apoprotein, yang terdapat dalam kilomikron. Dimana kilomikron bergerak di seluruh tubuh dan mengangkut lipid dan TG ke jaringan yang membutuhkannya. Kilomikron yang tersisa diangkut ke hati dan terikat dengan reseptor LDL, yang kemudian mengubah glukosa dari makanan menjadi asetil-KoA. Pada akhirnya, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A reduktase (HMG-CoA) mengubah asetil-KoA menjadi kolesterol. (DiPiro et al., 2020). HDL disintesis sebagian besar di hati dan sebagian kecil di usus. Komposisi HDL terdiri dari sekitar 20% kolesterol ester, 60% fosfolipid, dan sisanya adalah trigliserida. HDL berfungsi untuk mengangkut kolesterol dari membran plasma sel, termasuk sel-sel makrofag di dinding arteri, kembali ke hati. Di dalam makrofag, kolesterol ester dihidrolisis menjadi kolesterol bebas, yang kemudian diangkut oleh transporter seperti ABCA1 ke Apo A1, membentuk HDL nascent. Proses ini diikuti oleh esterifikasi kolesterol bebas oleh LCAT, yang mengubah HDL nascent menjadi HDL matang. (Lestari dkk., 2020)

Peningkatan kolesterol dalam tubuh dapat menyebabkan pembentukan plak dan penumpukan di dalam pembuluh darah, yang menyebabkan penyakit kardiovaskular (Libby et al., 2019). sel busa, migrasi sel otot polos dari media ke intima berkontribusi terhadap perluasan plak (Libby et al., 2019). Proses pembentukan plak aterosklerosis dapat menyebabkan penurunan diameter arteri

dan pecahnya plak, sehingga berpotensi menimbulkan akibat iskemik atau trombotik. (Su dkk., 2021), HDL berperan penting dalam menjaga keseimbangan lipid dalam tubuh dan melindungi terhadap penyakit kardiovaskular melalui mekanisme transportasi kolesterol yang efisien

2.2.4. Manifestasi klinis Dislipidemia

Dislipidemia seringkali tidak memiliki gejala yang nyata namun merupakan faktor risiko utama penyakit kardiovaskular. (Carroll dkk., 2015). Kadar kolesterol yang sangat tinggi, biasanya terlihat pada hiperkolesterolemia familial, dapat bermanifestasi sebagai xanthomas dan arcus kornea. Komplikasi dari hiperkolesterolemia yang tidak ditangani dengan baik meliputi penyakit arteri karotis, stroke, penyakit pembuluh darah perifer, tekanan darah tinggi, dan diabetes melitus tipe dua. (Su dkk., 2021)

2.2.5. Diagnosis Dislipidemia

Diagnosis dislipidemia berdasarkan profil kadar lipid plasma menurut NCEP ATP III dapat dilihat pada tabel dibawah ini

Tabel 1. Diagnosis Dislipidemia

Profil lipid (mg/dl)		Interpretasi
Kolesterol total	<200	Normal
	200-239	Batas normal (border line)
	≥ 240	Tinggi
LDL	<100	Optimal
	100-129	Batas normal (border line)
	130-159	Batas tinggi (borderline high)
	160-189	Tinggi
	≥ 190	Sangat tinggi
HDL	<40	Rendah
	≥ 60	Tinggi
Trigliserida	>150	Normal
	150-199	Batas normal (border line)
	200-499	Tinggi
	≥ 500	Sangat tinggi

Dapat didiagnosa dislipidemia perlu dilakukan mengukur lipid dengan pemeriksaan pengambilan sampel darah puasa pasien minimal 12 jam. Tes ini memberikan nilai kolesterol total, trigliserida, dan HDLC puasa, dan konsentrasi

LDL-C yang kemudian dapat dihitung menggunakan persamaan Friedewald. (Faisal dkk., 2019)

2.2.6. Klasifikasi Dislipidemia

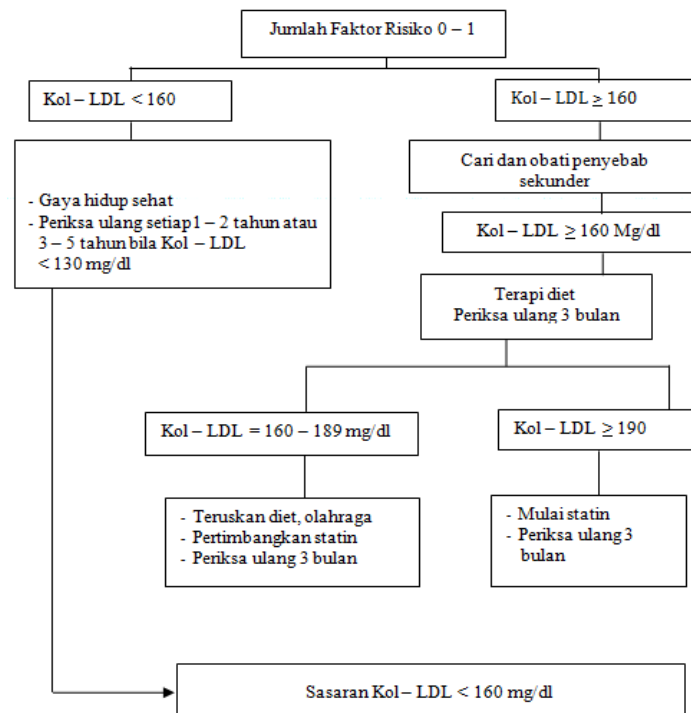
Dislipidemia dikategorikan ke dalam dua jenis: dislipidemia primer dan dislipidemia sekunder. Dislipidemia primer yaitu jenis dislipidemia yang diakibatkan oleh kelainan keturunan yang mengganggu kadar lipid darah.. Sedangkan dislipidemia sekunder merupakan jenis dislipidemia yang diakibatkan oleh suatu penyakit lain seperti hipotiroidisme, sindroma nefrotik, diabetes mellitus tidak terkontrol, kelebihan berat badan dan pola hidup tidak sehat (Rahmawaty dkk., 2022).

Tabel 2. Klasifikasi Fredickson

Peningkatan Utama dalam Plasma		
Tipe	Lipoprotein	Lipid
I	Kilomikron	Trigliserida Eksogen
IIA	LDL	Kolesterol
IIB	VLDL dan LDL	Trigliserida dan Kolesterol
III	IDL	Trigliserida dan Kolesterol
IV	VLDL	Trigliserida Endogen
V	VLDL dan Kilomikron	Trigliserida Endogen

2.2.7. Tata laksana

Perawatan pada pasien dislipidemia tujuan utamanya untuk meningkatkan kualitas hidup pasien. Dengan menurunkan kadar LDL tidak lebih dari 160 mg/dL, kadar kolesterol totalnya tidak lebih dari 240 mg/dL, kadar trigliserida kurang dari 400 mg/dL dan kolesterol HDLnya lebih dari 40 mg/dL.(Bertram G. Katzung & Trevor, 2013). Untuk menurunkan kadar tersebut maka diperlukan untuk berolahraga dan merubah pola makan serta obat yang dianjurkan oleh dokter dengan beberapa jenis seperti Statin adalah sekelompok obat antidislipidemia, antara lain termasuk simvastatin, atorvastatin, dan pravastatin. (Bertram G. Katzung & Trevor, 2013)



Gambar 1. Tatalaksana Dislipidemia

2.2.8. Terapi non farmakologi dan farmakologi Dislipidemia

1. Terapi non Farmakologi

Pengobatan dislipidemia dilakukan secara farmakologi dan non-farmakologi. Beraktifitas fisik, Diet hewani dan lemak jenuh merupakan faktor diet utama yang berkontribusi terhadap peningkatan kadar lipoprotein plasma. Diet yang terencana untuk mengurangi asupan lemak dan zat lain sehingga metode pertama akan cukup untuk mengurangi kadar lipoprotein ke kisaran yang aman. Hindari juga alkohol karena dapat meningkatkan kadar trigliserida dan lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL) (Bertram G. Katzung & Trevor, 2013).

2. Terapi Farmakologi

Terapi Farmakologi pada setiap pasien tentu berbeda dengan didasarkan pada kelainan lipid. Obat-obatan yang efektif dalam menurunkan kolesterol LDL termasuk HMG-CoA penghambat HMG-CoA reduktase, resin, ezetimibe, dan niasin. Serat turunan asam (misalnya, gemfibrozil), niasin dan omega-3 laut asam lemak paling efektif dalam menurunkan trigliserida dan VLDL dan meningkatkan konsentrasi kolesterol HDL (Bertram G. Katzung & Trevor, 2013). Terapi

farmakologi untuk dislipidemia dapat mencakup penggunaan statin, inhibitor PCSK9, niasin, dan ezetimibe. Obat statin menurunkan risiko penyakit kardiovaskular akibat dislipidemia dengan menghambat enzim 3-hidroksi-3-metil-glutaryl-CoA (HMG-CoA) reduktase, yang mengontrol laju produksi kolesterol.. (Armitage dkk., 2019).

Statin adalah obat oral yang paling manjur untuk pencegahan dan pengobatan penyakit kardiovaskular yang terkait dengan dislipidemia. Statin secara kompetitif memblokir penurunan HMG-CoA, yang mengarah pada penurunan produksi kolesterol intraseluler (Mueller et al., 2021). Ketika alirocumab digunakan dengan obat statin, alirocumab mengurangi kadar LDL-C hingga 60%. Airlocumab berfungsi dengan menekan PCSK9, sehingga memfasilitasi daur ulang LDL-R pada membran sel. Hal ini meningkatkan pembuangan LDL-C dari aliran darah. Airlocumab dan evolocumab adalah antibodi monoklonal manusia yang bertindak sebagai penghambat PCSK9. Evolocumab dan alirocumab diberikan melalui injeksi subkutan.. (DiPiro dkk., 2020).

Obat penurun lipid telah terbukti efektif dalam mengurangi risiko penyakit kardiovaskular aterosklerotik, menyoroti hubungan sebab akibat antara dislipidemia dan aterosklerosis. Statin, penghambat reduktase HMG-CoA, mengurangi kadar LDL-C plasma. Ezetimibe menghambat penyerapan kolesterol di usus, di mana terapi ezetimibe dikaitkan dengan penurunan proporsional kejadian kardiovaskular. Antibodi monoklonal PCSK9 meningkatkan pembersihan LDL dari darah (Armitage dkk., 2019) .

2.2. Tumbuhan Sambung Nyawa (*Gynura procumbens* (Lour.) Merr)

Tumbuhan sambung nyawa (*Gynura procumbens* (Lour.) Merr) berasal dari daerah Afrika yang beriklim tropis menyebar ke Srilangka, Sumatera dan Jawa Daun tanaman ini biasa dikonsumsi dan secara ilmiah telah terbukti aman untuk dikonsumsi. Di Malaysia, daun sambung nyawa biasanya dimakan mentah dan di Thailand, daunnya juga digunakan untuk memasak. Di bahasa Melayu, *G. procumbens* disebut Sambung Nyawa artinya yaitu "perpanjangan hidup" sedangkan didalam bahasa Cina disebut Bai Bing Cao dengan artinya "100

penyakit" sedangkan Bahasa sunda “tanaman dewa” Hal ini karena telah digunakan dalam pengobatan tradisional atau sistemik yang maupun mengaplikasikan secara topikal untuk pengobatan berbagai jenis penyakit. (Krishnan dkk., 2015), Sambung nyawa termasuk ke dalam suku Asteraceae atau compositae yang dapat diklasifikasi sebagai berikut

Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae
Bangsa	: Asterales
Suku	: Asteraceae
Marga	: Gynura
Jenis	: <i>Gynura procumbens</i> (Kasim & Yusuf, 2020)



Gambar 2. tanaman sambung nyawa (*Gynura procumbens* (Lour.) Merr)

2.2.1. Morfologi

Sambung nyawa atau disebut ngokilo di beberapa daerah, merupakan tumbuhan semak semusiman yang dapat tumbuh hingga 1-3 meter (Rahman & Al Asad, 2013). Sambung nyawa tumbuh vertikal dengan batang lunak, memiliki banyak cabang dan berwarna ungu kehijauan. Memiliki helaian daun berwarna hijau, berbentuk bulat telur memanjang atau lanset yang tersusun bergantian, ujung daun runcing, pangkal daun membulat dan sisi daun rata atau sedikit bergelombang. Permukaan daun memiliki rambut halus dengan bagian atas memiliki warna hijau kekuningan, sedangkan bagian bawahnya hijau muda (Tan dkk., 2016).

2.2.2. Kandungan

Pada daun tanaman *Gynura procumbens* (sambung nyawa) terdapat senyawa flavonoid, tanin, saponi, steroid, triterpenoid, asam vanilat, asam para kumarat, asam p-hidroksi benzoat, asparaginase, sterol tak jenuh, triterpen, polifenol dan minyak atsiri yang terdapat pada daun sambungnyawa sebanyak (0,05%) (Kasim & Yusuf, 2020). Senyawa flavonoid dalam kelompok quercetin memiliki kemampuan untuk mengurangi sintesis kolesterol dengan cara menghambat aktivitas enzim ACAT dalam sel HepG2. Enzim ini terlibat dalam mengurangi esterifikasi kolesterol di usus dan hati. Selain itu, senyawa ini juga menghambat aktivitas enzim 3-hidroksi-3-metil-glutaryl-CoA, yang selanjutnya menghambat sintesis kolesterol. Sambung nyawa mengandung senyawa aktif lainnya, seperti saponin, yang dapat mengikat asam empedu dan kolesterol dari makanan, membentuk misel yang tidak dapat diserap oleh usus. Sambung nyawa juga mengandung senyawa tanin aktif yang mengikat protein tubuh dan melapisi dinding usus, sehingga menghambat penyerapan lemak (Rahmawaty et al., 2022).

2.2.3. Manfaat Tanaman

Di Masyarakat umum tanaman sambung nyawa (*Gynura procumbens* (Lour.) Merr) dipercaya dapat menyembuhkan beberapa penyakit dengan efektivitas dan kandungan senyawa didalamnya seperti antihipertensi, kardio protektif, antihiperglikemik, peningkatan kesuburan, antikanker, antimikroba, antioksidan, pelindung organ, dan antiinflamasi (Tan dkk., 2016).

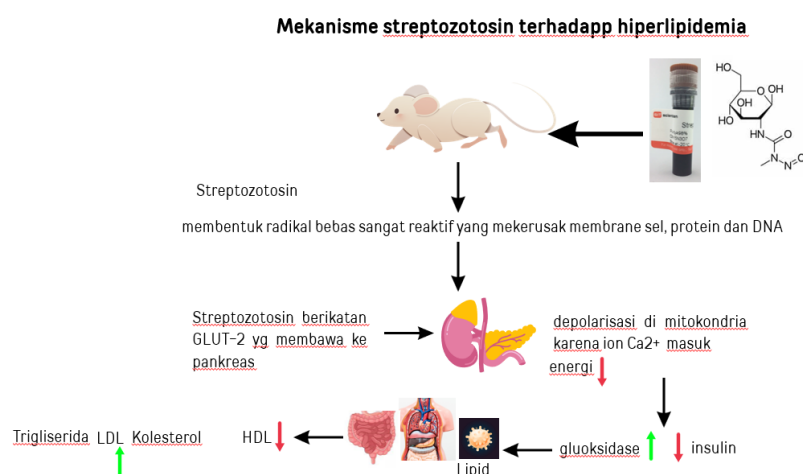
2.3. Metode Dislipidemia dari Tikus Diabetes

2.3.1. Metode induksi streptozotocin

Metode induksi streptozotocin ini merupakan metode sakit terhadap hewan uji, streptozotocin merupakan nitrosurea yang bersifat spesifik terhadap sel beta pankreas, streptozotocin dan aloksan memiliki persamaan yaitu untuk menginduksi hewan uji sehingga diabetes tetapi induksi menggunakan streptozotocin lebih stabil karena memiliki waktu paruh yang cukup lama dan tidak mudah teroksidasi (Nihayah Enis dkk., 2021).

2.3.2. Mekanisme kerja streptozotocin

Mekanisme kerja streptozotocin yaitu membentuk radikal bebas sangat reaktif yang mekerusak membrane sel, protein, dan deoxyribonucleic acid (DNA), sehingga menyebabkan gangguan produksi insulin oleh sel beta Langerhans pancreas yang mengakibatkan peningkatan kadar glukosa di dalam tubuh. Streptozotocin berikatan dengan GLUT-2 yang difasilitasi sehingga masuk ke dalam sitoplasma khususnya sel pankreas lalu menyebabkan depolarisasi di mitokondria karena ion Ca^{2+} yang masuk akan terjadi kekurangan energi di dalam sel. Mekanisme tersebut menyebabkan produksi insulin terganggu, hasilnya terjadi defisiensi insulin dimana seluruh glukosa yang dikonsumsi tidak dapat diproses secara sempurna maka akan mengakibatkan kadar glukosa di dalam darah meningkat (Goyal dkk., 2016).



Gambar 3. Mekanisme Streptozotocin Terhadap Dislipidemia

2.3.3. Tikus diabetes terhadap dislipidemia

Diabetes melitus tipe 2 adalah kondisi medis yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah dan ketidaknormalan metabolisme lemak, karbohidrat, dan protein. Hal ini disebabkan oleh gangguan pada resistensi insulin, yang dapat menyebabkan percepatan pemecahan lemak dan berkurangnya penyerapan glukosa dalam sel otot atau lemak sehingga terjadi glikemik yang mengakibatkan tingginya kadar lipid dalam darah (Jialal & Singh, 2019). Kerusakan pankreas yang diinduksi oleh streptozotocin menyebabkan defisiensi insulin, yang

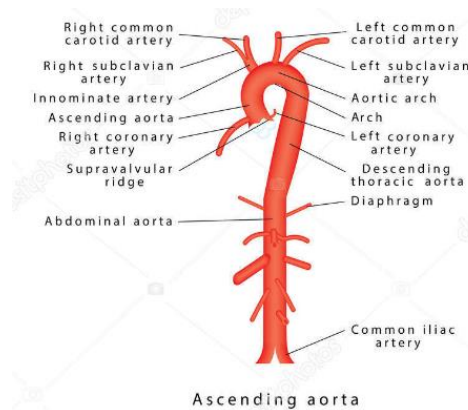
menyebabkan aktivasi lipase yang peka terhadap hormon intraseluler. Aktivasi ini menghasilkan peningkatan pelepasan asam lemak non-esterifikasi dari trigliserida yang disimpan dalam jaringan adiposa. Peningkatan kadar asam lemak tak teresterifikasi dalam aliran darah meningkatkan sintesis trigliserida di hati, yang mengarah pada peningkatan pelepasan apolipoprotein B (apoB). (Khan dkk., 2020) Parameter kontrol glikemik pada pasien diabetes yaitu HbA1c. Meningkatnya kadar HbA1c merupakan faktor resiko komplikasi vaskuler pada diabetes. Tidak bisa mengontrol glikemik juga dapat menyebabkan dislipidemia dengan peningkatan trigliserida dan kolesterol *Low Density Lipoprotein* (Kolesterol LDL) dan menurunnya kolesterol *High Density Lipoprotein* (kolesterol HDL). (Made Junior Rina Artha dkk., 2019) peningkatan kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan trigliserida serta menurunnya kolesterol HDL dapat menyebabkan terjadinya aterosklerosis, *High Density Lipoprotein* memiliki fungsi penting dalam mengurangi resiko aterosklerosis, sedangkan trigliserida dan LDL memiliki peranan yang penting dalam peningkatan resiko aterosklerosis karena berperan dalam kejadian aterogenik. (Lestari dkk., 2020).

2.4 Aorta

Aorta adalah arteri darah yang paling besar dalam tubuh manusia. Fungsi arteri ini adalah untuk mengangkut darah beroksigen dari jantung ke seluruh bagian tubuh lainnya. Aorta berasal dari daerah yang terhubung ke jantung. Katup aorta terletak di segmen pertama aorta. Katup ini memfasilitasi aliran darah dari jantung ke seluruh tubuh ketika dalam keadaan terbuka, dan menghalangi aliran darah kembali ke jantung ketika dalam keadaan tertutup. (Hariawan hariadi dkk., 2023). Aorta terdiri dari tiga lapisan yang berbeda, yang dikenal sebagai tunika intima, tunika media, dan tunika adventitia (Eroschenko dan Fiore, 2017), ketika diteliti di bawah mikroskop zoom x400. Aorta memiliki peran yang sama dengan arteri utama. Aliran darah yang terus menerus ke organ-organ tubuh saat jantung berelaksasi didorong oleh karakteristik elastisitas dinding arteri (Guyton dan Hall, 2020).

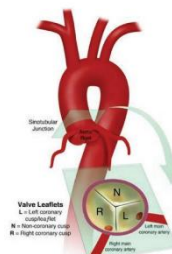
2.4.1. Anatomi Aorta

Aorta dimulai dari ventrikel kiri jantung, memanjang ke atas menuju dada membentuk sebuah lengkungan (arkus aorta), kemudian berlanjut ke bawah menuju toraks dan abdomen yang akan bercabang menjadi arteri iliaka tepat diatas panggul (Hariawan hariadi dkk., 2023)



Gambar 4. Anatomi aorta

Aorta dimulai dari bagian yang melekat pada jantung. Bagian utama dari permulaan aorta adalah katup aorta yang akan membuat darah mengalir dari jantung ke seluruh tubuh ketika katup terbuka dan mencegah darah mengalir kembali ke jantung ketika katup tertutup. Arteri koroner sinistra dan dekstra bercabang dari aortic root (ujung awal aorta) untuk memvaskularisasi aliran darah yang dibutuhkan ke jantung (Hariawan hariadi dkk., 2023)



Gambar 5. Anatomi Aorta Root ; Permulaan Aorta

pars thoracica aorta dibagi menjadi (Winata, 2019):

- aorta ascendens;
- arkus aorta; dan
- aorta descendens.

Aorta ascendens berasal dari dasar ventrikel kiri dan memanjang ke atas dan ke depan, memposisikan diri di belakang sudut tengah sternum kanan, di mana ia bertransisi ke arkus aorta. Aorta ascendens terletak di dalam perikardium fibrosa dan dikelilingi oleh selubung perikardial serosa, bersama dengan batang paru. (Hariawan hariadi dkk., 2023)

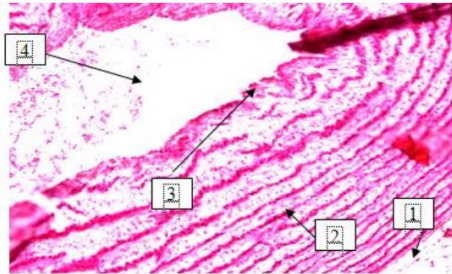
2.4.2. Perbedaan Aorta Normal dan Hiperlipid

Histologis aorta normal akan menunjukkan struktur yang terorganisir dengan baik dari lapisan Tunica Intima yaitu Lapisan terdalam yang bersentuhan langsung dengan aliran darah, lapisan Tunica Media yaitu Lapisan tengah yang paling tebal, yang terdiri dari Sel otot polos, serat elastis dan serat kolagen, Lapisan terluar dari arteri disebut Tunica Adventitia. Lapisan ini terdiri dari jaringan ikat longgar, pembuluh darah kecil, dan saraf.. Ketiga lapisan ini tanpa adanya tanda-tanda penebalan abnormal, kerusakan, atau penumpukan material seperti lipid yang dapat menyebabkan aterosklerosis. (Hariawan hariadi dkk., 2023)

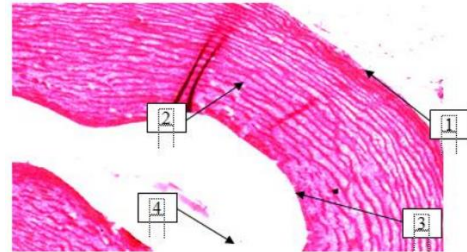
Aterosklerosis adalah kontributor utama terhadap perkembangan penyakit kardiovaskular. Aterosklerosis adalah kondisi peradangan jangka panjang yang terjadi pada dinding arteri. Kondisi ini ditandai dengan tidak berfungsinya sel-sel yang melapisi arteri (disfungsi endotel) dan produksi sel busa di dalam plak yang berkembang di dalam arteri. (Raubenheimer dkk., 2019) Usia, hipertensi, jenis kelamin, diabetes melitus, merokok, obesitas, dan dislipidemia merupakan faktor yang berpengaruh dalam perkembangan aterosklerosis. Aterosklerosis diklasifikasikan sebagai penyakit inflamasi karena adanya makrofag yang berasal dari monosit dan limfosit, yang merupakan konsekuensi langsung dari proses inflamasi. Sel-sel kekebalan adalah komponen utama dari lesi aterosklerotik awal, dan bahan kimia yang diproduksi oleh sel-sel kekebalan ini berkontribusi pada perkembangan lesi. (Kurniati dkk., 2018)

Histologi aorta terkena dislipidemia yaitu terdapat Penebalan Tunica Intima dan Media dimana tunica intima sering mengalami penebalan karena penumpukan lipid dan proliferasi sel otot polos serta sel endotelial. Tunica media juga

menunjukkan penebalan akibat peningkatan produksi matriks ekstraseluler dan akumulasi sel otot polos (Cuchel dkk., 2023)



Gambar 6. Histologi Aorta terdampak dislipidemia



Gambar 7. Histologi aorta normal