

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Profil Lipid

Profil lipid adalah tes darah yang mengukur kolesterol total, trigliserida, dan kolesterol HDL. Kolesterol LDL kemudian dihitung dari hasilnya. Sebuah profil lipid merupakan salah satu ukuran risiko seseorang terhadap penyakit kardiovaskular.

2.1.1 Trigliserida

Trigliserida adalah salah satu jenis lemak yang dibawa dalam aliran darah dan juga merupakan zat yang disimpan di dalam jaringan sebagai hasil dari konversi sebagian besar jenis lemak di dalam tubuh, yang berbentuk partikel lipoprotein (Soeharto.I, 2004). Trigliserida menyusun sekitar 90% lemak dalam makanan, tubuh membutuhkan trigliserida untuk energi, tetapi bila jumlahnya terlalu banyak akan buruk bagi pembuluh arteri. Kadar trigliserida akan dipengaruhi makanan yang masuk sebelum test darah, banyak kondisi medis yang bisa memicu tingginya kadar trigliserida termasuk diabetes yang tidak terkontrol, diuretik kortikostreoid atau kebanyakan alkohol. Kadar trigliserida menurut panduan NCEP (*National Cholesterol Education Program*) yang normal adalah kurang dari 150 mg/dL, 150-199 mg /dl dianggap beresiko sedang, sedangkan 200 mg / dl ke atas beresiko tinggi. Kadar trigliserida yang tinggi, dan disimpan di bawah kulit sebagai bahan dasar pembentukan VLDL (*very low densty lipoprotein*) di hati yang akan masuk ke dalam cairan darah (Soeharto.I, 2004).

Kelainan tubuh yang menyebabkan tidak mampu mengolah kilomikron, sehingga menaikkan kadar trigliserida. Kilomikron mengandung 90-95% trigliserida dalam beratnya dan biasanya dibuang dari aliran darah sekitar 12 jam setelah makan. Lemak dan karbohidrat yang tidak langsung digunakan akan disimpan di dalam jaringan di luar hati seperti pembuluh darah, otot dan jaringan lemak di bawah kulit dalam bentuk trigliserida (Mason dan Christine, 2008; Rifqy, 2012).

2.1.2 Kolesterol

Kolesterol adalah senyawa lemak kompleks yang dihasilkan oleh tubuh untuk bermacam-macam fungsi antara lain membentuk dinding sel. Kolesterol dalam zat makanan akan meninggalkan kadar kolesterol dalam darah, sejauh kadar kolesterol tetap seimbang dengan kebutuhan tubuh akan tetap sehat. Kolesterol yang masuk dalam tubuh berlebihan, dan mengendap di dalam pembuluh darah arteri menyebabkan penyempitan dan pengerasan (Soeharto. I, 2004).

Kolesterol merupakan salah satu jenis lipid yang ditemukan pada membran sel, dan disirkulasikan dalam plasma darah. Sekitar 80% dari tubuh kolesterol diproduksi oleh hati, sisanya berasal dari diet makanan yang dimakan (Yoviana. Y, 2012).

Tubuh memerlukan kolesterol untuk membuat hormon dan pertumbuhan sel, sehingga kadar kolesterol dalam darah pada tingkat yang dianggap normal yang sesuai dengan NCEP (*National Cholesterol Education Program*) sekitar 200 mg/dL atau kurang. Kadar kolesterol 200 - 239 mg/dL dianggap berisiko

sedang dan jika melebihi 240 mg/dL ke atas berisiko tinggi yang menyebabkan terjadinya stroke (Soeharto. I, 2004).

Pengukuran kadar kolesterol total dalam sampel dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Analisis ini berjalan secara enzimatis. Reagen CHOD-PAP yang digunakan, bekerja dalam tiga tahap reaksi yaitu reaksi hidrolisis, oksidasi dan pemasangan (couple reaction). Reaksi hidrolisis dilakukan dengan bantuan enzim pengkatalisis kolesterol ester menjadi kolesterol yaitu enzim kolesterol esterase. Enzim ini menghidrolisis ikatan kolesterol ester sehingga menjadi kolesterol. Memasuki tahap oksidasi, kolesterol kemudian dioksidasi menjadi cholest-4-ene-3-one dengan bantuan enzim kolesterol oksidase. Namun kelemahan cholest-4-ene-3-one tidak dapat menunjukkan perubahan absorbansi pada panjang gelombang yang diinginkan. Sehingga, ketika tidak mungkin memonitor secara langsung progress dari sebuah reaksi, maka peroksidase bersama 4-amino antipyrine yang terkandung pada reagen CHOD-PAP akan membentuk couple reaction menghasilkan quinoneimine kromogen. Quinoneimine kromogen inilah yang akan diukur absorbansinya dan mewakili absorbansi kolesterol (Ratna, 2007).

2.1.3. LDL Kolesterol

LDL kolesterol memiliki kecenderungan melekat di dinding pembuluh darah sehingga dapat menyempitkan pembuluh darah, terutama pembuluh darah kecil yang menyuplai makanan ke jantung dan otak. Kadar LDL kolesterol berlebihan akan mengendap pada dinding pembuluh darah arteri dan membentuk plak serta menimbulkan dan menyebabkan penumpukan lemak yang memicu

aterosklerosis (pengerasan dan penyumbatan timbunan lemak semakin lama semakin tebal dan keras). Plak terlepas dapat menyumbat aliran darah ke otak dan menyebabkan stroke (Durstine. L, 2012).

LDL kolesterol mengandung banyak lemak sehingga akan mengambang di dalam darah. Protein yang membentuk LDL kolesterol adalah Apo-B (*apolipoprotein-B*). LDL kolesterol dapat diukur dengan metode indirect, yaitu secara tidak langsung seperti metode ultrasentrifugasi, elektroforesis, presipitasi polianion, kombinasi dan friedwald. Metode lain adalah dengan LDL kolesterol direk yang saat ini banyak berkembang seperti metode imunokimia, metode presipitasi LDL secara langsung dan metode homogenous LDL kolesterol. Keuntungan metode direct adalah dapat langsung mengukur LDL kolesterol dan dapat digunakan untuk memperkirakan kadar small dense LDL dengan menggunakan rasio LDL kolesterol/ APO B.

2.1.4 HDL Kolesterol.

HDL (*high density lipoprotein*) berfungsi mengangkut kolesterol dari pembuluh darah membersihkan dan mengangkut timbunan lemak dari dinding pembuluh darah ke hati atau jaringan lain yang menuju hati untuk dikeluarkan sebagai asam empedu. Protein utama yang membentuk HDL adalah Apo-A (*apolipoprotein*), HDL mempunyai kandungan lemak lebih sedikit. HDL kolestreol menurut pedoman NCEP ATP III (*National Chloesterol Education Program, Adult Panel Traeatmaent III*) harus lebih tinggi dari 40 mg/dL untuk laki laki dan di atas 50 mg/dL untuk perempuan (Prakoso.A, 2012).

HDL kolesterol adalah kolesterol bertindak sebagai *vacuum cleaner* yang menghisap sebanyak mungkin kolesterol berlebih. HDL kolesterol mengambil kolesterol ekstra dari sel-sel dan jaringan-jaringan dalam tubuh, kemudian membawanya kembali ke hati (Freeman dan Christine, 2008). Kadar HDL kolesterol rendah dapat meningkatkan risiko terjadinya pembekuan darah. Pembentukan bekuan darah dalam arteri karotis bisa menyebabkan resiko stroke. Kadar HDL kolesterol terlalu rendah sama bahayanya dengan memiliki kadar LDL kolesterol terlalu tinggi. Kadar HDL kolesterol yang terlalu rendah yang diiringi kadar LDL kolesterol yang tinggi dapat memicu pembentukan plak dalam pembuluh arteri, dan berpotensi menghambat aliran darah ke semua organ, dan otak. HDL kolesterol rendah disebabkan antara lain merokok, obesitas dan kurang berolahraga (Yoviana.S, 2012).

HDL disebut juga α -lipoprotein adalah lipoprotein terkecil yang berdiameter 8-11 nm, namun mempunyai berat jenis terbesar dengan inti lipid terkecil. Unsur lipid yang paling dominan dalam HDL ialah kolesterol dan fosfolipid. Komponen HDL adalah 20% kolesterol, <5% trigliserida, 30% fosfolipid dan 50% protein. HDL ialah protein lipid yang memiliki inti dominan ester kolesterol dan terdiri atas Apo – I, Apo-II, Apo C, Apo E, dan Apo D. HDL berfungsi sebagai pengangkut kolesterol dalam jalur cholesterol transport dari ekstra hepar ke dalam hepar (Almatsier, 2009).

HDL berfungsi sebagai penyimpan apolipoprotein C dan E yang menjadi bahan dalam metabolisme kilomikron dan VLDL. HDL dalam plasma memiliki banyak macam ukuran, bentuk, komposisi dan muatan listrik. HDL memiliki

beberapa macam bentuk yaitu HDL-1, HDL-2 dan HDL-3. HDL dalam mikroskop elektron tampak sebagai partikel sferis yang terdapat dalam plasma normal atau berbentuk diskoidal. HDL merupakan hasil produksi dari hepar dan usus yang membentuk HDL dalam limfe dan plasma. Katabolisme kilomikron dan VLDL juga menghasilkan HDL, karena HDL memberikan Apo C dan Apo E untuk kilomikron dan VLDL yang membentuk HDL nascent (Freeman dan Junge, 2008).

HDL berperan dalam proses Reverse Cholesterol Transport (RCT) sehingga HDL dapat meningkatkan pengangkutan kolesterol dari jaringan untuk dikembalikan ke hepar dan diekskresikan lewat empedu. HDL dibentuk di hepar dengan pembentukan Apo A-1 yang kemudian berinteraksi dengan hepatic ATP-Binding Cassette Transporter A1 (ABCA 1) hepar lalu tersekresi dalam plasma dengan bentuk Lipid poor Apo A1 yang berinteraksi dengan ABCA 1 yang mengambil kolesterol berlebih dari sel dan membentuk pre- β -HDL (nascent). Kolesterol bebas dari HDL diesterifikasi enzim LCAT untuk merubah pre- β -HDL (nascent) menjadi α -HDL. LCAT adalah enzim yang bertugas mengikat lipoprotein atau lemak bebas dalam plasma dan disekresi oleh hati. LCAT diduga dapat mempertahankan gradien kolesterol yang tak teresterifikasi antara sel perifer dan HDL (Imam Soeharto, 2007).

Pemecahan HDL berada di dalam hepar. HDL mengalami 2 jalur transport ke hepar. Pertama melalui reseptor scavenger, kelas B, tipe 1 (SR-B1) yang merupakan reseptor scavenger hepar. Kedua, dengan berinteraksi melalui VLDL dan LDL dengan enzim CETP yang merupakan glikoprotein plasma yang berguna

untuk pertukaran ester kolesterol pada HDL dengan TG pada LDL. Partikel HDL kemudian menjadi lebih kaya akan TG dan kembali ke hepar. Fungsi HDL yang lain, HDL diduga dapat memiliki efek antiaterogenik, seperti menghambat oksidasi LDL, meningkatkan produksi nitrit oksida dalam endotel, menghambat inflamasi dalam endotel, meningkatkan bioavailabilitas protasiklin, menghambat koagulasi serta agregasi platelet (Yoviana.S, 2012).

2.1.5 Struktur dan fungsi HDL

Kolesterol HDL berfungsi untuk mengangkut kolesterol dari jaringan perifer dan lipoprotein lain ke hati melalui dua jalur yaitu langsung dan tidak langsung. Melalui jalur langsung partikel HDL akan langsung diserap oleh hati dengan dimediasi oleh Scavenger Receptor Class BI (SR-BI). SR-BI akan memediasi penyerapan kolesterol secara selektif dari partikel HDL. Kemudian SR-BI akan mempromosikan serapan kolesterol ke dalam hati (baik esterifikasi dan tanpa esterifikasi) tanpa mediasi degradasi dari apolipoprotein HDL. Sedangkan jalur tidak langsung pemindahan ester kolesterol nya diperantarai oleh Cholesterol Ester Transfer Protein (CETP) suatu protein pemindah ester kolesterol. Akibat dari pemindahan ini VLDL berubah menjadi IDL dan IDL akan mengalami penguraian dihati sehingga terbentuklah LDL (Murray et al., 2009).

Kolesterol yang ditranspor ke hati akan diubah menjadi asam kolat dan asam kenokolat dan akan disekresikan ke dalam empedu sebagai asam empedu (Murray et al., 2009). Asam empedu ini akan disimpan dalam kandung empedu dan akan dikeluarkan ke dalam usus sewaktu makan yang berfungsi untuk membantu pencernaan lemak dalam makanan (Marks et al., 2000).

2.1.6 Metabolisme HDL

High density lipoprotein nascent memindahkan protein apoC11 dan apoE ke kilomikron dan VLDL, suatu lipoprotein yang memiliki banyak triasilgliserol. ApoC11 ini merangsang penguraian triasilgliserol dalam partikel kilomikron dan juga VLDL dengan mengaktifkan lipoprotein lipase (LPL). Penguraian ini menghasilkan sisa kilomikron (dari kilomikron) dan IDL (dari VLDL). Sementara apoE berfungsi sebagai ligan untuk reseptor di membran sel hati yang berperan dalam penyerapan sisa kilomikron dan IDL (Marks et al., 2000). Sewaktu HDL nascent disekresikan ke dalam darah, partikel HDL berukuran kecil dan berbentuk diskoid. Partikel HDL nascent yang imatur ini hampir tidak mengandung ester kolesterol dan triasilgliserol.

Kolesterol HDL ini menyerap kolesterol dari jaringan perifer dan lipoprotein lain, setelah itu terjadilah proses esterifikasi dimana kolesterol akan diubah menjadi ester kolesterol oleh enzim LCAT yang dirangsang oleh apoA-1 yang merupakan komponen pada partikel HDL nascent. Sewaktu HDL terisi oleh ester kolesterol dan triasilgliserol, partikel menjadi besar dan berbentuk sferis (Marks et al., 2000).

High density lipoprotein yang berukuran besar dan berbentuk sferis ini memindahkan ester kolesterol ke VLDL untuk dipertukarkan dengan triasilgliserol. Pertukaran ini diperantai oleh CETP suatu protein pemindah ester kolesterol. Ketika diuraikan oleh LPL, VLDL memindahkan apolipoprotein C11 yang semula berasal dari partikel HDL kembali ke partikel HDL lagi. Akibat dari pertukaran tersebut VLDL berubah menjadi IDL yang berukuran lebih kecil dan

lebih padat. Triasilgliserol pada IDL mengalami penguraian dihati terbentuk LDL dan apoE dipindahkan kembali ke HDL. Partikel HDL menjadi semakin kecil dan partikel HDL ini belum diketahui secara pasti kegunaan selanjutnya (Marks et al., 2000). Selain jalur yang diperantarai oleh CETP terdapat juga jalur langsung dimana partikel HDL langsung diserap oleh hati dengan di mediasi oleh SR-BI. SR-BI akan memediasi penyerapan kolesterol secara selektif dari partikel HDL. Kemudian SR-BI akan mempromosikan serapan kolesterol ke dalam hati (baik esterifikasi dan tanpa esterifikasi) tanpa mediasi degradasi dari apolipoprotein HDL (Rader, 2006).

2.1.7 Hiperkolesterolemia

Hiperkolesterolemia adalah suatu kondisi dimana meningkatnya konsentrasi kolesterol dalam darah yang melebihi nilai normal (Guyton & Hall, 2008). Kolesterol telah terbukti mengganggu dan mengubah struktur pembuluh darah yang mengakibatkan gangguan fungsi endotel yang menyebabkan lesi, plak, oklusi, dan emboli. Selain itu juga kolesterol diduga bertanggung jawab atas peningkatan stress oksidatif (Stapleton et al., 2010).

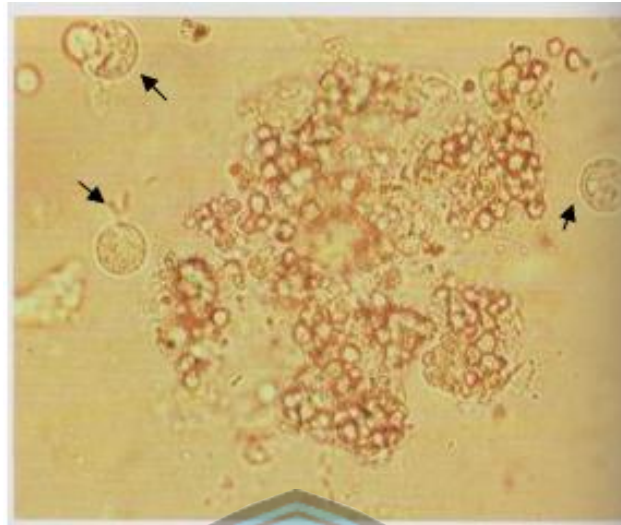
Kolesterol yang berada dalam zat makanan yang kita makan akan dapat meningkatkan kadar kolesterol dalam darah yang berakibat hiperkolesterolemia (Soeharto, 2004). Salah satu penyakit tersering yang disebabkan oleh meningkatnya kadar kolesterol dalam darah adalah aterosklerosis (Guyton & Hall, 2008).

2.1.8 Aterosklerosis

Tanda awal aterosklerosis adalah disfungsi endotel, aktivasi oksidasi lipid pada subendothelium, dan ekspresi VCAM-1, yang merangsang adhesi leukosit dan migrasi platelet teraktivasi ke endothelium dengan peningkatan permeabilitas untuk plasma lipid (LDL). Monosit dan sel T melekat pada VCAM-1 mengekspresi sel endotel kemudian bermigrasi ke endothel. Monosit kemudian berdiferensiasi menjadi makrofag yang akan mengakumulasi kolesterol membentuk *foam cell*. (Chen et al, 2010). Pada awal terjadinya aterosklerosis, makrofag dan sel T ada dalam intima, dan memerankan peran penting pada pertumbuhan dan progresivitas plak aterosklerosis. Pada aterosklerosis, T helper (Th) mengendalikan kondisi imunopathologi yang mengganggu diferensiasi sel CD4+ T ke dalam Th1 atau Th2. Th1 dominan pada atherosklerosis dan membuat kondisi proinflamasi dalam plak dengan menghasilkan sitokin dan kemokin, menghasilkan perekrutan dan aktivasi sel inflamatory (Van et al, 2010).

2.2 Oval Fat Bodies

Pada pemeriksaan sedimen urin, dapat ditemukan unsur abnormal seperti oval fat bodies. Oval fat bodies didefinisikan sebagai epitel tubulus yang berisi butir lemak. OFB berwarna kuning sampai coklat dan terkadang sampai berwarna hitam karena indeks biasnya yang tinggi. Butiran lemak tersebut dapat berasal dari filtrasi glomerus yang masuk ke dalam sel tubulus. Oval Fat Bodies sering didefinisikan sebagai sel epitel tubulus yang mengalami degenerasi lemak (Lilian dan Kristy, 2010).



Gambar 1. Oval fat bodies
(Sumber: Lilian dan Kristy, 2010)

Oval fat bodies adalah sel-sel tubulus ginjal yang mengandung tetesan-tetesan lemak, yang disaring oleh glomerulus. OFB juga dapat berupa makrofag atau leukosit polimorfonuklear yang menyimpan lemak didalamnya atau yang mengalami degenerasi.

Lemak juga dapat muncul dalam urin sebagai tetesan lemak bebas. Lemak bebas ini dapat menggambang bebas di urin dan ada yang tergabung dalam suatu sel atau cor, yang terdiri dari ester kolesterol (kolesterol bebas) atau trigliserida. Tetesan ini bervariasi dalam bentuk dan ukuran ada yang berupa tetesan-tetesan dan ada yang berupa tetesan yang menyatu atau bergumpal-gumpal. OFB berwarna kuning sampai coklat dan terkadang sampai berwarna hitam karena indeks biasnya yang tinggi. Lipiduria (ekskresi lipid dalam urin) tetesan lemak bebas dapat ditemukan menggambang dipermukaan urin.

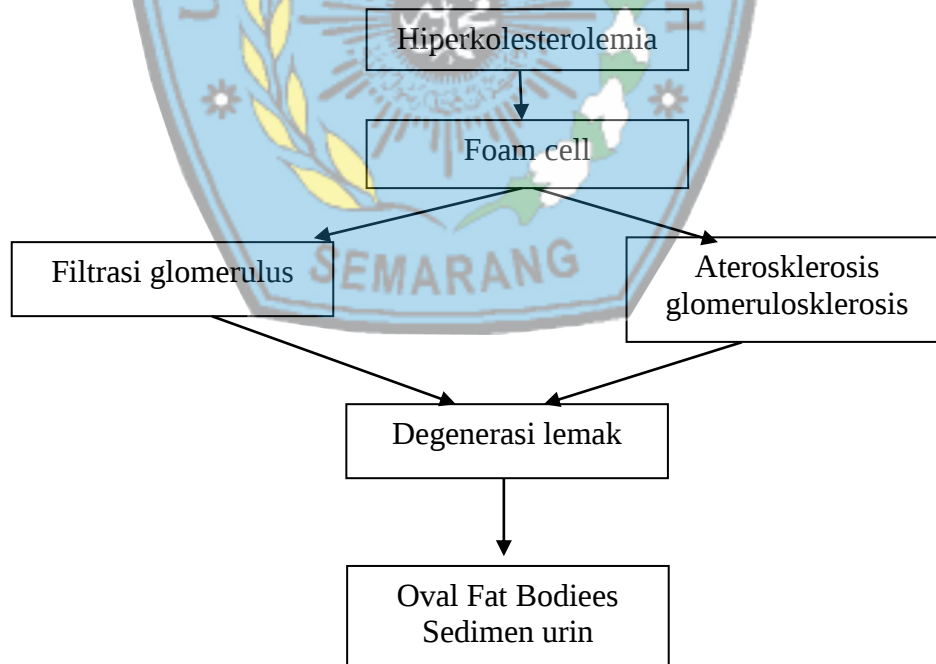
OFB dari degenerasi lemak tubulus ini sering ditemukan pada sindrom nefrotik, diabetes melitus dan gangguan metabolik lainnya yang mengakibatkan

kerja glomerulus ginjal menurun (Lilian dan Kristy, 2010). Tetesan lemak pada OFB terbentuk karena adanya disfungsi glomerulus dengan kebocoran plasma ke dalam urin dan kematian sel epitel tubulus.

OFB didefinisikan sebagai epitel tubulus yang berisi butir lemak. Butir lemak tersebut dapat berasal dari filtrasi glomerulus yang masuk ke sel tubulus melalui reabsorpsi. Adanya OFB dapat pula disebabkan epitel tubulus yang mengalami degenerasi lemak, selain itu, OFB dapat merupakan makrofag atau leukosit polimorfonuklear yang “menelan” butir lemak/foam cell. Butir lemak yang dimaksud dapat merupakan kolesterol maupun trigliserid.

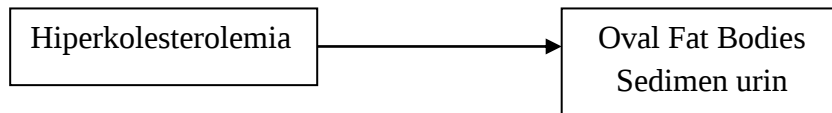
2.3 Kerangka Teori, Kerangka Konsep dan Hipotesis

1. Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka Teori

2. Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka Konsep

3. Hipotesis

Ada hubungan hiperkolesterolemia terhadap adanya oval fat bodies dalam urin.

