

BAB I

TINJAUAN PUSTAKA

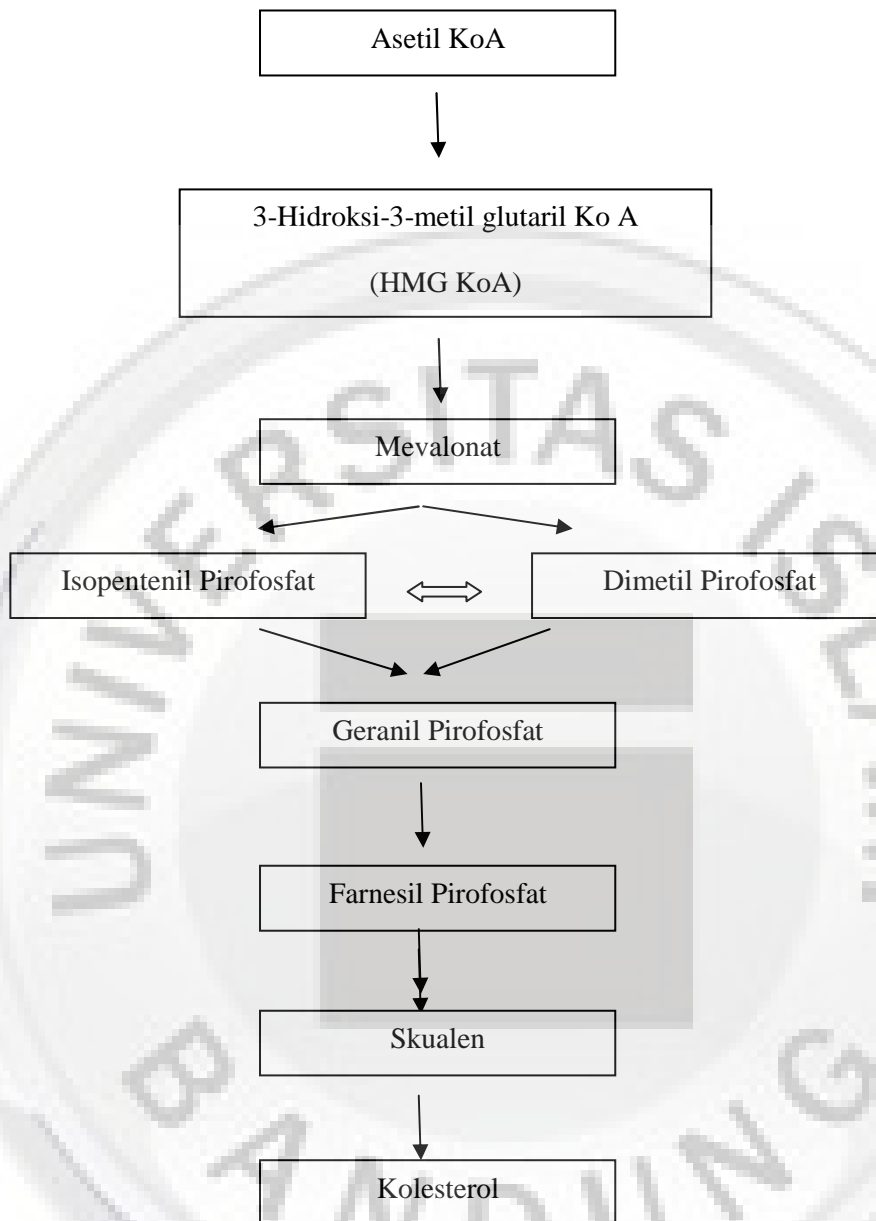
1.1 Kolesterol

Kolesterol merupakan salah satu senyawa yang termasuk dalam kelompok steroid yang termasuk lipid di dalam semua sel hewan. Kolesterol mempunyai rantai hidrokarbon dengan delapan atom karbon yang diberi nomor 20 sampai 27 sebagai lanjutan nomor pada inti steroid (Montgomery et al, 1993; 892). Kolesterol berbentuk padatan apabila di dalam suhu kamar dengan rumus molekul $C_{27}H_{46}O$. Sifat dari kolesterol yaitu mudah larut dalam pelarut organik seperti kloroform, eter, benzen, petroleum eter, dan heksana (Murray, 2003).

1.1.1 Biokimia kolesterol

a) Jalur Endogen

Kolesterol disintesis dari asetil KoA, yang dapat berasal dari karbohidrat, asam amino, atau asam lemak. Hati merupakan tempat utama untuk sintesis kolesterol, tetapi usus juga merupakan tempat penting untuk sintesis pada manusia. Disamping itu, kolesterol di sintesis dalam kelenjar yang memproduksi hormon steroid misalnya korteks adrenal, testes, dan ovarium. Semua reaksi sintesis berlangsung dalam kompartemen sitoplasma sel dan kebanyakan enzim yang diperlukan terdapat dalam retikulum endoplasma. Jalur biosintesis kolesterol yaitu jalur isoprenoid, yang memproduksi kolesterol, mempunyai banyak titik percabangan, yang mengarahkan ke sintesis senyawa-senyawa yang secara biologik penting (Montgomery et. al, 1993: 918)



Gambar I.1 Sintesis kolesterol jalur endogen (Montgomery et. al, 1993)

b) Jalur Eksogen

Kolesterol yang berada di dalam tubuh bisa berasal dari makanan yang dikonsumsi. Jenis-jenis makanan yang banyak mengandung kolesterol antara lain daging (sapi maupun unggas), ikan dan produk susu. Makanan yang berasal dari daging hewan biasanya banyak mengandung kolesterol, tetapi makanan yang

berasal dari tumbuh-tumbuhan tidak mengandung kolesterol. Ester kolesterol dalam makanan dihidrolisis menjadi kolesterol bebas. Kolesterol ini bercampur dengan kolesterol yang tidak teresterifikasi dari makanan dan kolesterol empedu sebelum penyerapan dari usus bersama dengan unsur lipid lainnya. Senyawa ini bercampur dengan kolesterol yang disintesis di usus dan kemudian disatukan ke dalam kilomikron (Murray, 2003).

Kilomikron merupakan lipoprotein yang berfungsi untuk mengangkut produk pencernaan yang bersifat hidrofobik dan larut lemak, seperti trigliserid dan kolesterol, dari usus ke dalam sirkulasi darah. Protein transporter ini sebagian besar terdiri dari trigliserid. Trigliserid yang terkandung dalam kilomikron mengalami penguraian oleh enzim lipoprotein lipase, sehingga terbentuk asam lemak bebas dan kilomikron *remnant*. Kilomikron *remnant* adalah kilomikron yang trigliseridnya telah diambil. Asam lemak bebas akan menembus jaringan lemak atau sel otot untuk diubah menjadi trigliserida kembali sebagai cadangan energi, sedangkan kilomikron *remnant* akan dimetabolisme dalam hati sehingga menghasilkan kolesterol bebas (Murray, 2003).

Sepuluh dari kolesterol yang mencapai organ hati diubah menjadi asam empedu yang berfungsi seperti deterjen dan membantu proses penyerapan lemak dari makanan. Asam empedu ini akan dikeluarkan ke dalam usus. Sisanya akan didistribusikan ke seluruh tubuh dengan bantuan VLDL yang terbentuk di hati dan dikeluarkan melalui saluran empedu tanpa dimetabolisme menjadi asam empedu (Murray, 2003).

1.2 Lipoprotein

Lipid plasma adalah lemak-lemak netral (trigliserida), fosfolipid, kolesterol (kolesterin), ester kolesterol, dan asam lemak bebas. Karena lipid tak larut dalam air, maka dalam darah tidak diangkut dalam bentuk bebas, melainkan sebagai lipoprotein. Lipoprotein merupakan kompleks protein-lipid dengan disalut oleh apoprotein. Berdasarkan sifatnya pada elektroforesis atau pada ultrasentrifugasi, lipoprotein di bagi atas kilomikron, pre- β -lipoprotein, lipoprotein kerapatan sangat rendah (VLDL), β -lipoprotein, lipoprotein kerapatan rendah (LDL), dan α -lipoprotein, lipoprotein kerapatan tinggi (HDL).

1.2.1 Metabolisme lipoprotein normal

Lipoprotein memiliki daerah inti hidrofobik yang mengandung ester kolesterol dan trigliserida yang dikelilingi oleh kolesterol yang tidak di esterifikasi, fosfolipid, dan apoprotein. Lipoprotein tertentu mengandung protein B berberat molekul sangat tinggi yang terdapat dalam dua bentuk: B-48, yang dibentuk di dalam usus halus dan ditemukan dalam kilomikron dan sisanya, dan B-100, yang disintesis dalam hati dan ditemukan dalam VLDL, IDL, LDL, dan Lipoprotein (a).

a. Kilomikron

Kilomikron dibentuk dalam usus halus dan mengangkut trigliserida yang berasal dari makanan, kolesterol yang tidak diesterifikasi, dan ester kolesterol. Mereka melintasi duktus torasikus ke aliran darah. Trigliserida dikeluarkan dari kilomikron dalam jaringan ekstrahepatik melalui jalur yang sama dengan VLDL, yang melibatkan hidrolisis oleh sistem lipoprotein lipase (LPL). Penurunan pada

diameter partikel timbul seiring berkurangnya trigliserida. Lipid pada permukaan dan berbagai apoprotein yang kecil di transfer ke HDL. Kilomikron sisanya diambil kembali oleh endositosis yang diperantarai reseptor ke dalam hepatosit (Katzung, 2010).

b. Lipoprotein densitas sangat rendah (*Very Low Density Lipoprotein/VLDL*)

VLDL disekresi oleh hati dan mengangkut trigliserida ke jaringan perifer. Trigliserida VLDL dihidrolisis oleh LPL, menghasilkan asam lemak bebas untuk disimpan dalam jaringan adiposa dan untuk oksidasi jaringan seperti otot jantung dan otot rangka. Depleksi trigliserida menghasilkan partikel lebih kecil atau sisa (IDL), beberapa IDL ini di endositosis langsung oleh hati. Sisanya diubah menjadi LDL oleh pengeluaran trigliserida lebih lanjut yang diperantarai oleh hepatic lipase. Proses ini menerangkan fenomena 'β shift', yakni peningkatan LDL (β-lipoprotein) dalam serum seiring berkurangnya hipertrigliseridemia. Peningkatan kadar LDL dapat dihasilkan dari peningkatan sekresi VLDL ataupun dari penurunan katabolisme LDL (Katzung, 2010).

c. Lipoprotein densitas rendah (*Low Density Lipoprotein/LDL*)

LDL terutama di katabolisasi dalam hepatosit dan dalam sel lainnya oleh endositosis yang diperantarai reseptor ester kolesterol dari LDL kemudian di hidrolisis, menghasilkan kolesterol bebas untuk sintesis membran sel. Sel juga mendapatkan kolesterol dari sintesis via jalur yang melibatkan pembentukan asam mevalonat oleh HMG KoA reduktase. Produksi enzim ini dan produksi reseptor LDL diatur pada tingkat transkripsional oleh kandungan kolesterol dalam sel. Normalnya sekitar 70% LDL dikeluarkan dari plasma oleh hepatosit. Bahkan

lebih banyak lagi kolesterol yang dikirim ke hati via IDL dan kilomikron. Tidak seperti sel lainnya, hepatosit dapat mengeliminasi kolesterol dengan menyekresikannya dalam empedu dan dengan mengubahnya menjadi asam empedu (Katzung, 2010).

d. Lipoprotein Lp(a)

Lipoprotein Lp(a) dibentuk dari LDL dan protein A yang dihubungkan oleh jembatan disulfida. Protein a sangat homolog dengan plasminogen tapi tidak diaktivasi oleh aktivator plasminogen jaringan. Protein ini dijumpai dalam berbagai isoform dengan berat molekular yang berbeda. Kadar Lipoprotein-a bervariasi mulai dari nol hingga melampaui 500 mg/dL, dan ditentukan terutama oleh faktor genetik. Lipoprotein a dapat dijumpai dalam plak aterosklerotik dan dapat juga berperan menimbulkan penyakit koroner dengan menghambat trombolisis. Kadarnya meningkat pada nefrosis (Katzung, 2010).

e. Lipoprotein densitas tinggi (*High Density Lipoprotein/HDL*)

Apoprotein HDL disekresi oleh hati dan usus. Kebanyakan lipid dalam HDL berasal dari lapisan tunggal kilomikron dan VLDL, dipermukaan selama lipolisis. HDL juga mendapat kolesterol dari jaringan perifer sehingga melindungi homeostasis kolesterol dalam sel. Kolesterol bebas ditranspor dari membran sel oleh suatu transporter abg1, yang didapat oleh satu partikel kecil yang di namakan hld pra β -1, dan kemudian diesterifikasi oleh lesitin kolesterol asiltransferase (LCAT), menyebabkan pembentukan spesies HDL yang lebih besar. Kolesterol juga diangkut dari makrofag oleh transporter abcg1 ke partikel HDL yang besar. Ester kolesterol ini ditransmisi ke VLDL, IDL, dan LDL dan sisa kilomikron

dengan bantuan protein transfer ester kolesteril (CETP). Oleh karena itu, kebanyakan ester kolesteril yang ditransfer pada akhirnya akan diangkut ke hati oleh endositosis lipoprotein penerima. HDL dapat juga mengirimkan ester kolesteril langsung ke hati via reseptor penangkap (*scavenger receptor*) yang tidak menyebabkan endositosis lipoprotein (Katzung, 2010).

1.2.2 Metabolisme lipoprotein tidak normal

Gangguan lipoprotein dideteksi melalui pengukuran lipid dalam serum setelah puasa selama 10 jam. Risiko penyakit jantung meningkat sesuai dengan konsentrasi lipoprotein aterogenik, berbanding terbalik dengan nilai HDL dan dimodifikasi oleh faktor resiko lainnya (Mutschler, 1991 dan Mycek et. al, 2001: 211).

Tabel I.1 Klasifikasi Hiperlipidemia

Tipe	Sifat Lipoprotein	Istilah	Keterangan
I	kilomikron bertambah banyak	hiperkilomikronemia familial	Hipertrigliseridemia eksogen, yang diinduksi oleh lemak
IIa	β -lipoprotein bertambah banyak	Hiper- β -lipoproteinemia	Hiperkolesterolemia xantomatosis familia
	Kolesterol banyak, LDL banyak	Hiperkolesterolemia familial	
IIb	β -lipoprotein dan pra β -lipoprotein bertambah banyak	Hiper- β -lipoproteinemia dan hiperpra- β -lipoproteinemia	Hiperkolesterolemia disertai hipertrigliseridemia
III	Dapat dideteksi adanya abnormalitas β -lipoprotein	<i>Broad β disease</i>	Hiperkolesterolemia dan hipertrigliseridemia
	trigliserida dan kolesterol banyak	Disbetalipoproteinemia Familial	
IV	Pra β lipoprotein bertambah banyak	Hiperpra- β -lipoprotein	Hipertrigliseridemia endogen (diinduksi oleh karbohidrat)
	VLDL dan trigliserida banyak, LDL normal	Hipertrigliserida familial	
V	Pra β lipoprotein dan khilomikron bertambah banyak	VLDL dan trigliserida banyak, LDL normal	Hipertrigliseridemia campuran eksogen dan endogen

a. Hipertrigliseridemia Primer

Hipertrigliserida terkait dengan peningkatan resiko penyakit koroner. VLDL dan IDL telah dijumpai dalam plak aterosklerotik. Penderita ini cenderung memiliki VLDL berdiameter partikel kecil yang kaya akan kolesterol.

1) Kilomikronemia primer

Kilomikron tidak ditemukan dalam serum orang normal yang telah berpuasa selama 10 jam. Sifat resesif defisiensi lipoprotein lipase dan kofaktornya biasanya berkaitan dengan lipemia berat (2000-2500 mg/dL trigliserida jika pasien mengkonsumsi diet amerika sehari-hari). Kelainan ini mungkin tidak terdiagnosis sampai terjadi serangan pankreatitis akut. Pasien dapat mengalami xantoma eruptif, hepatosplenomegali, hipersplenisme, dan sel busa yang mengandung lipid dalam sumsum tulang, hati, dan limpa. Lipemia ini diperberat oleh estrogen karena estrogen merangsang produksi VLDL, dan kehamilan dapat menyebabkan peningkatan kadar trigliserida yang jelas walaupun kontrol diet ketat.

2) Hipertriglisidemia familial

a) Berat (Biasanya Lipemia Campuran)

Biasanya lipemia campuran terjadi akibat adanya gangguan pembuangan lipoprotein kaya trigliserida. Faktor yang meningkatkan produksi VLDL memperberat lipemia karena VLDL dan kilomikron merupakan substrat yang berkompetesi dengan lipoprotein. Lipemia campuran mungkin mencerminkan banyaknya determinasi genetik.

b) Sedang

Peningkatan primer kadar VLDL juga mencerminkan suatu predisposisi genetik dan dapat diperburuk oleh berbagai faktor yang meningkatkan laju sekresi VLDL oleh hati, yaitu obesitas, alkohol, diabetes, dan estrogen.

3) Hiperlipoproteinemia Kombinasi Familial

Pada kelainan yang terkait dengan peningkatan insiens penyakit koroner ini, penderitanya dapat menderita peningkatan kadar VLDL, LDL, atau keduanya, dan polanya dapat berubah dari waktu ke waktu. Hiperlipoproteinemia kombinasi familial melibatkan pelipatgandaan sekresi VLDL dan tampaknya diturunkan sebagai bakat semidominan. Trigliserida dapat ditingkatkan oleh faktor-faktor diatas. Peningkatan kolesterol dan trigliserida biasanya sedang, dan biasanya tidak dijumpai adanya xantoma.

4) Disbetalipoproteinemia Familial

Pada kelainan ini, terjadi akumulasi sisa kilomikron dan VLDL. Kadar LDL biasanya menurun. Karena sisia kilomikron kaya akan ester kolesteril, kadar kolesterol mungkin setinggi kadar trigliserida. Pasien penderita ini cenderung obes, dan beberapa menderita gangguan toleransi glukosa. Faktor ini, seperti juga hipotiroidisme dapat memperburuk lipemia. Frekuensi aterosklerosis koroner dan perifer meningkat.

b. Hiperkolesterolemia Primer

1) Hiperkolesterolemia Familial

Kelainan ini merupakan sifat autosomal dominan. Walaupun kadar LDL cenderung meningkat selama masa kanak-kanak, diagnosis kelainan ini sering

ditegakkan berdarakan peningkatan kolesterol darah tali pusat. Pada kebanyakan heterozigot, kadar kolesterol serum biasanya berkisar 260-500 mg/dL. Kadar trigliserida biasanya normal, sering dijumpai xantoma tendon. Penyakit koroner cenderung timbul secara prematur. Pada hiperkolesterolemia familial homozigot, yang dapat menyebabkan penyakit koroner pada anak-anak kadar kolesterol sering melebihi 1000 mg/dL, serta terjadi xantoma tuberosa dan tendinosa dini. Defek reseptor LDL mendasari hiperkolesterolemia familial. Beberapa individu menderita heterozigositas kombinasi untuk alel yang memproduksi reseptor yang tidak berfungsi dan rusak secara kinetik.

2) Apoprotein B Defektif Ligan Familial

Defek pada ranah apo B-100 yang berikatan dengan reseptor LDL mengganggu endositosis LDL, menyebabkan hiperkolesterolemia sedang. Dapat terjadi xantoma. Prevalensi kelainan ini serupa dengan hiperkolesterolemia familial.

3) Hiperlipoproteinemia Kombinasi Familial

Penderita kelainan ini hanya mengalami peningkatan kadar LDL dan kolesterol serum biasanya kurang dari 350 mg/dL.

4) Hiperlipoproteinemia Lipoprotein (a)

Kelainan familial ini yang dikaitkan dengan peningkatan aterogenesis, ditentukan terutama oleh alel yang mengatur peningkatan produksi gugus protein (a).

5) Kelainan Lainnya

Defisiensi kolesterol 7 α -hidroksilase dapat meningkatkan LDL pada keadaan heterozigot dan penderita homozigot dapat mengalami peningkatan trigliserida. Hiperkolesterolemia autosomal resesif terjadi akibat mutasi protein yang biasanya membantu endositosis LDL. Mutasi pada gen PCSK9 juga menyebabkan sedikit peningkatan LDL. Hipoalipoproteinemia familial merupakan kelainan yang lebih sering terjadi dengan kadar kolesterol HDL yang biasanya dibawah 35 mg/dL pada laki-laki dan 45 mg/dL pada perempuan. Penderita kelainan ini cenderung menderita aterosklerosis prematur dan kadar HDL rendah mungkin menjadi satu-satunya faktor resiko yang dapat diidentifikasi.

6) Defisiensi HDL

Kelainan genetik yang jarang terjadi termasuk penyakit tangier dan kelainan LCAT, terkait dengan kadar serum HDL yang sangat rendah.

c. Hiperlipoproteinemia Sekunder

Sebelum kelainan primer dapat ditegakkan, harus dipertimbangkan adanya penyebab sekunder fenotip ini. Kelainan lipoprotein membaik jika kelainan yang mendasarinya berhasil diobati.

1.3 Hiperkolesterolemia

Hiperkolesterolemia merupakan kondisi fisik yang menunjukkan adanya kenaikan kadar kolesterol di dalam darah. Mekanisme terjadinya hiperkolesterolemia dapat dipengaruhi oleh faktor makanan (eksogen) atau faktor

bukan makanan, khususnya mekanisme pengaturan metabolik endogen yang dapat ditentukan secara genetik.

Kelainan hiperkolesterolemia sekunder disebabkan oleh hipotiroidisme, kerusakan pada hati sindrom nefrotik, anoreksia nervosa, porfiria akut, dan karena obat-obatan seperti thiazid (diuretik), glukokortikoid, beta-bloker, inhibitor protease, progestin, sirolimus, dan siklosporin (Dipiro et al., 2008: 390)

Tabel I.2Kriteria Kadar Kolesterol

Parameter	Ideal	Perbatasan	
		Tinggi ¹	Tinggi
Kolesterol Total	< 200 (5,2) ²	200-239 ² (5,2 - 6,2)	>240 (6,2) ²
Kolesterol LDL	< 130 (3,4) ³	130-159 (3,4 - 4,1)	>160 (4,1)
kolesterol HDL			
Laki-laki	>40 (1,04)		
Perempuan	>50 (1,30)		
Trigliserida	< 120 (1,4)	120-199 (1,4-2,3)	>200 (2,3)

Keterangan:

¹ Dianggap tinggi jika terdapat penyakit jantung koroner atau lebih dari dua faktor resiko

²mg/dL (mmol/L)

³nilai optimalnya adalah < 100 (2,6)

(Sylvia & Lorraine, 1995)

1.4 Obat-obatan Antihiperkolesterol

a) Penghambat kompetitif HMG KoA reduktase

Senyawa ini merupakan analog struktural HMG-KoA (3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A). Lovastatin, atorvastatin, simvastatin, dan fluvastatin termasuk kedalam golongan ini. Kesemuanya paling efektif menurunkan LDL. Efek lain meliputi penurunan stres oksidatif dan inflamasi vaskular dengan peningkatan stabilitas lesi aterosklerotik. Terapi awal dengan penghambat

reduktase segera setelah sindrom koroner akut tanpa melihat kadar lipidnya, sudah menjadi suatu praktik yang standar.

HMG-KoA reduktase memerantarai tahap khusus pertama dalam biosintesis sterol. Bentuk aktif penghambat reduktase merupakan analog struktural perantara HMG-KoA yang dibentuk oleh HMG-KoA reduktase dalam sintesis mevalonat. Analog ini menyebabkan inhibisi parsial enzim, dan dengan demikian dapat mengganggu sintesis isoprenoid, seperti ubiquinon dan dolikol serta prenilasi protein. Penghambat reduktase memicu peningkatan jumlah reseptor LDL berafinitas tinggi. Efek ini meningkatkan laju katabolik fraksional LDL dan ekstraksi prekursor LDL (sisa VLDL) oleh hati dari darah sehingga menurunkan LDL (Katzung, 2010: 581-583).

b) Niasin (Asam nikotinat)

Niasin menurunkan kadar VLDL dan LDL, dan lipoprotein (a) pada kebanyakan pasien. Niasin juga sering meningkatkan kadar HDL secara signifikan.

Asam nikotinat sesuai dengan besarnya dosis menurunkan konsentrasi asam lemak bebas serta kadar trigliserida dan kolesterol dalam plasma. Niasin menghambat sekresi VLDL sehingga menurunkan produksi LDL. Peningkatan bersihan VLDL melalui jalur lipoprotein berperan menurunkan trigliserida. Niasin tidak berefek terhadap produksi asam empedu. Eksresi sterol netral dalam feses meningkat secara akut karena kolesteroldimobilisasi dari depot jaringan sehingga tercapai keadaan stabil yang baru. Laju katabolik HDL menurun, kadar fibrinogen ikut menurun dan kadar aktivator plasminogen jaringan meningkat.

Niasin menghambat lipase jaringan adiposa intrasel melalui penyampaian sinyal yang diperantarai reseptor, kemungkinan menurunkan produksi VLDL, dengan mengurangi aliran asam lemak bebas ke hati. Akan tetapi penghambatan lipolisis menetap belum dipastikan (Katzung, 2010: 583-584).

c) Turunan asam fibrat

Wakil utama kelompok zat ini adalah turunan asam ariloksibutirat yaitu klofibrat yang menurunkan kadar trigliserida yang naik. Sebaliknya senyawa ini hanya menurunkan sedikit kadar kolesterol darah yang meningkat. Obat ini terutama digunakan untuk menurunkan pra- β -lipoprotein pada hiperlipidemia tipe IIb dan tipe III – V (Mustchler., 1991).

Gemfibrozil dan fenofibrat menurunkan kadar VLDL dan terkadang LDL juga. (Katzung, 2010). Agen-agen ini terutama berfungsi sebagai ligan untuk reseptor transkripsi nuklear. Agen-agen ini meningkatkan lipolisis trigliserida melalui lipoprotein. Lipolisis intrasel dalam jaringan adiposa berkurang kadar VLDL menurun, sebagian disebabkan oleh penurunan sekresinya oleh hati. Pada kebanyakan pasien, hanya terjadi penurunan sedang kadar LDL. Dilain pihak, terutama penderita hiperlipidemia campuran, kadar LDL seringkali meningkat seiring menurunnya trigliserida. Kadar kolesterol HDL meningkat sedang, sebagian terjadi penurunan trigliserida dalam plasma disertai berkurangnya pertukaran trigliserida menjadi HDL ditempat ester kolesterol (Katzung, 2010: 584-585).

d) Resin pengikat asam empedu

Kolestipol, kolestiramin, dan kolesevelam hanya berguna pada keadaan terjadinya sedikit peningkatan LDL. Pada penderita yang juga menderita hipertrigliseridemia, kadar VLDL dapat lebih ditingkatkan selama pengobatan dengan resin. Agen-agen ini merupakan resin pengganti kationik polimerik yang besar dan tidak larut dalam air. Ketiganya mengikat asam empedu dalam lumen usus dan mencegah reabsorpsinya, sementara resin itu sendiri tidak diabsorpsi.

Asam empedu yang merupakan metabolit kolesterol, dalam keadaan normal direabsorpsi secara efisien dalam jejunum dan ileum. Eksresinya meningkat sampai sepuluh kali lipat ketika diberikan resin, menimbulkan peningkatan konversi kolesterol menjadi asam empedu dalam hati melalui 7α -hidroksilasi, yang biasanya dikendalikan oleh umpan balik negatif asam empedu. Peningkatan ambilan LDL dan IDL dari plasma terjadi akibat peningkatan reseptor LDL, terutama dalam hati. Oleh karena itu, resin tidak berefek pada penderita hiperkolesterolemia familial homozigot yang tidak mempunyai reseptor yang berfungsi, tetapi dapat bermanfaat pada penderita kombinasi keadaan heterozigot dengan defek reseptor (Katzung, 2010: 585)

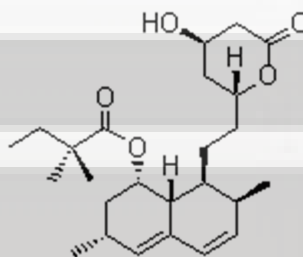
e) Penghambat absorpsi sterol usus

Ezetimibe merupakan anggota pertama dari golongan obat yang menghambat absorpsi fitosterol dan kolesterol oleh usus. Efek klinis utamanya adalah penurunan kadar LDL. Ezetimibe cepat diabsorpsi dan dikonjugasi dalam usus menjadi glukuronida aktif, mencapai kadar darah puncak dalam 12-14 jam. Ezetimibe adalah penghambat selektif absorpsi kolesterol dan fitosterol dalam

usus. Suatu protein khusus yaitu NPC1L1 tampaknya menjadi sasaran obat ini. Ezetimibe efektif bahkan dalam keadaan tidak adanya kolesterol dalam makanan karena ezetimibe ini menghambat reabsorpsi kolesterol yang dieksresi dalam empedu (Katzung, 2010: 586).

1.5 Simvastatin

Simvastatin merupakan obat antihiperlipidemia dari golongan penghambat aktivitas enzim HMG KoA reduktase dalam sintesis sterol.



Gambar I.4 Struktur Simvastatin(Sweetman, 2009; 1390)

1.5.1 Sifat fisikokimia

Senyawa simvastatin dengan rumus molekul $C_{25}H_{38}O_5$ dan berat molekul 418,6 ini berbentuk serbuk kristal putih atau hampir putih. Praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam alkohol, dan sangat larut dalam diklorometana, mudah kloroform dan metil alkohol, sedikit larut dalam propilen glikol, sangat tidak larut dalam petroleum (Sweetman, 2009: 1390).

1.5.2 Mekanisme kerja

HMG-KoA reduktase sebagai perantara tahap khusus pertama dalam biosintesis sterol. Bentuk aktif penghambat reduktase merupakan analog struktural perantara HMG-KoA yang dibentuk oleh HMG-KoA reduktase dalam sintesis mevalonat. Analog ini menyebabkan inhibisi parsial enzim, dan dengan demikian

dapat mengganggu sintesis isoprenoid, seperti ubiquinon dan dolikol serta prenilasi protein.

1.5.3 Farmakokinetika

Simvastatin di absorpsi dari saluran cerna dan harus di hidrolisis untuk menjadi bentuk aktifnya yaitu asam β -hidroksi. Bentuk metabolit aktif yang lainnya telah terdeteksi dan sejumlah metabolit inaktif juga terbentuk. Simvastatin adalah substrat untuk isoenzim sitokrom P-450 CYP3A4 dan menjalani metabolisme lintas pertama di hati. Kurang dari 5% dari dosis oral yang diberikan, mencapai sirkulasi sebagai metabolit aktif. Baik simvastatin dan asam β – hidroksi merupakan obat yang 95% terikat protein plasma. Simvastatin di eksresikan dalam feses melalui asam empedu. Sekitar 10-15% simvastatin ditemukan di urin terutama dalam bentuk tidak aktif. Waktu paruh dari asam β -hidroksi adalah 1,9 jam (Sweetman, 2009: 1394)

1.5.4 Efek samping

Pada simvastatin terdapat sedikit efek samping yang berhubungan dengan hati dan otot. Kelainan biokimiawi fungsi hati telah terjadi dalam penggunaan obat penghambat HMG KoA reduktase ini, karena hati dapat menyebabkan penumpukan obat. Selain pada hepatitis dan pankreatitis, efek samping yang ditimbulkan juga terjadi pada otot berupa miopati dan lemah otot yang disertai kenaikan konsentrasi kreatin fosfokinase (Sweetman, 2009: 1390)

1.6 Wortel

Wortel (*Daucus carota* L.) termasuk jenis tanaman sayuran umbi semusim, berbentuk semak (perdu) yang tumbuh tegak dengan ketinggian antara 30 cm-100 cm atau lebih, tergantung jenis atau varietasnya. Wortel digolongkan sebagai tanaman semusim karena hanya memproduksi satukali dan kemudian mati. Tanaman wortel berumur pendek, yakni berkisar antara 70-120 hari, tergantung varietasnya (Cahyono, 2002:15).

1.6.1 Taksonomi

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Sub kelas	: Rosidae
Bangsa	: Apiales
Suku	: Apiaceae
Marga	: <i>Daucus</i>
Jenis	: <i>Daucus carota</i> L. (Cronquist, 1981:477-478)

1.6.2 Morfologi

Secara morfologi, bagian-bagian penting yang terdapat pada tanaman wortel adalah sebagai berikut:

a. Daun

Daun tanaman wortel termasuk daun majemuk, menyirip ganda dua atau tiga, dan bertangkai. Daun memiliki anak-anak daun yang berbentuk lanset (garis-gari). Bagian tepi daun bercangap. Setiap tanaman memiliki 5-7 tangkai daun

berukuran agak panjang. Tangkai daun kaku dan tebal dengan permukaan yang halus, sedangkan helaian daun lemas dan tipis. (Cahyono, 2002: 16-19).

b. Batang

Batang tanaman wortel sangat pendek sehingga hampir tidak tampak, berbentuk bulat, tidak berkayu, agak keras, dan berdiameter kecil (sekitar 1 cm-1,5 cm). Pada umumnya, batang berwarna hijau tua. Batang tanaman tidak bercabang, namun ditumbuhi oleh tangkai-tangkai daun yang berukuran panjang, sehingga terlihat seperti bercabang-cabang. Batang memiliki permukaan yang halus dan mengalami penebalan pada tempat tumbuh tangkai-tangkai daun. (Cahyono, 2002: 16-19).

c. Akar

Tanaman wortel memiliki sistem perakaran tunggang dan serabut. Dalam pertumbuhannya, akar tunggang akan mengalami perubahan bentuk dan fungsi menjadi tempat penyimpanan cadangan makanan. Bentuk akar akan berubah menjadi besar dan bulat memanjang, hingga mencapai diameter 6 cm dan memanjang sampai 30 cm, tergantung varietasnya. Akar tunggang yang telah berubah bentuk dan fungsi inilah yang sering disebut atau dikenal sebagai “umbi wortel”. Akar serabut menempel pada akar tunggang yang telah membesar (umbi), tumbuh menyebar ke samping, dan berwarna kekuning-kuningan (putih gading) (Cahyono, 2002: 16-19).

d. Bunga

Bunga tanaman wortel tumbuh pada ujung tanaman, berbentuk payung berganda, dan berwarna putih atau merah jambu agak pucat seperti pada **Gambar**

I.3. Bunga memiliki tangkai yang pendek dan tebal. Kuntuk-kuntum bunga terletak pada bidang lengkung yang sama. Bunga wortel yang telah mengalami penyerbukan akan menghasilkan buah dan biji-biji yang berukuran kecil-kecil dan berbulu (Cahyono, 2002: 16-19).



Gambar I.3 Bunga tanaman wortel berbentuk payung dan berwarna putih.(Cahyono,2002: 17)

e. Biji

Biji wortel merupakan biji tertutup dan berkeping dua seperti pada **GambarI.4**, dapat digunakan untuk perbanyak tanaman (perkembangbiakan). Biji berbentuk bulat pipih dan berwarna kecoklat-coklatan, serta berukuran sangat kecil, yaitu panjang 3mm dan lebar 1,5 mm. setiap gram benih berisi \pm 200 biji (Cahyono, 2002: 16-19).



Gambar 1. 4 Biji tanaman wortel berbentuk bulat lonjong dan berwarna kecoklat-coklatan. (Cahyono, 2002: 16-19)

f. Umbi

Umbi wortel terbentuk dari akar tunggang berubah fungsi menjadi tempat penyimpanan cadangan makanan (karbohidrat, protein, lemak, vitamin, mineral, dan air). Umbi wortel merupakan produk utama dari tanaman wortel yang dikonsumsi oleh manusia sebagai bahan pangan. Kulit umbi tipis dan berwarna kuning kemerahan atau jingga kekuningan, karena kandungan karoten yang tinggi. Daging umbi bertekstur renyah dengan rasa agak manis. (Cahyono, 2002:16-19).

Daerah sentra produksi wortel di Pulau Jawa terdapat di provinsi Jawa Barat, Jawa Tengah, dan Jawa Timur. Sentra produksi wortel di Jawa Barat meliputi Kabupaten Bandung, Bogor, Cianjur, Garut, Sukabumi, Kuningan, Pandeglang, dan Majalengka (Cahyono, 2002: 14).

1.6.3 Kandungan kimia

Kandungan air dari varietas wortel yaitu 86-89%. Wortel juga merupakan sumber yang baik untuk karbohidrat dan mineral seperti kalsium, fosfor, besi, dan magnesium.

Tabel I.3 Komposisi zat gizi wortel per 100 g berat basah

komposisi	Satuan	Jumlah
karbohidrat	%	6
Gula total	%	5.6
Serat	%	2.4
Kalsium	mg	34
Besi	mg	0.4
Fosfor	mg	25
Natrium	mg	40
Kalium	mg	240
Magnesium	mg	9
Tembaga	mg	0.02
Zinc	mg	0.2
Vitamin C	mg	4
Karoten	mg	5.33
Kalori	KiloJoule	126

(Sharma et al., 2011)

Selain kandungan seperti pada tabel, pada dinding sel wortel mengandung pektik atau pektin. Pektin tersusun dari arabinosagalaktan dan rhamnogalakturonan yang mengandung gula netral seperti galaktosa, rhamnosa, dan xylosa yang secara kovalen terikat pada rantai galakturonan (Konno and Yamasaki, 1981: 64)

1.6.4 Kegunaan

Sebagai bahan pangan, umbi wortel mengandung nilai gizi yang tinggi. Umbi wortel memiliki rasa yang enak, renyah, dan agak manis, sehingga disukai

oleh masyarakat. Umbi wortel dapat digunakan untuk membuat bermacam-macam masakan misalnya sup, bistik, mie dsb. Selain itu umbi wortel dapat digunakan sebagai bahan pewarna pangan alami (dalam bentuk tepung umbi) (Cahyono, 2002: 10-12).

Umbi wortel juga memiliki kegunaan sebagai bahan obat-obatan untuk mengobati beberapa jenis penyakit, karena mengandung zat-zat yang berkhasiat, antara lain:

- 1) Senyawa β -karoten yang dapat menimbulkan kekebalan tubuh terhadap penyakit tumor, menghambat penyebaran sel kanker. Selain itu β -karoten juga bermanfaat untuk menyamarkan flek (noda coklat) pada kulit.
- 2) Senyawa karoten (pro-vitamin A) yang dapat mencegah penyakit rabun senja.
- 3) Senyawa-senyawa lain yang dapat mengatasi jenis-jenis penyakit tertentu, misalnya lemah syaraf, mual-mual pada wanita hamil, dll (Cahyono, 2002: 10-12).

Pada masyarakat, biji wortel yang aromatic memiliki khasiat sebagai karminatifa, diuretic, dan stimulant serta digunakan untuk mengobati penyakit gembur-gembur (*dropsy*), disentri kronis, penyakit ginjal ringan, dan sebagai anticacing. Umbinya yang bersifat dingin digunakan sebagai anticacing dalam bentuk infusa, diuretic, dan dapat mengeliminasi asam urat serta merupakan makanan untuk orang-orang yang sering mengalami encok. Selain itu digunakan sebagai stimulant local untuk bisul dan kandungan lain dari wortel digunakan

sebagai penurun gula darah. Jus wortel digunakan untuk mengobati ulser karsinoma di leher dan di rahim (Duke et. al, 1993: 220).

Wortel juga mengandung pektin yang diduga potensial dalam menekan kolesterol darah karena pada penelitian daun jambu biji sebagai agen antikolesterol, daun jambu biji mengandung pektin dan berhasil menurunkan kadar kolesterol darah sebesar 1,34% (Sutioso, 2012).

