

**EFEK SUPPLEMENTASI VITAMIN D DIBANDINGKAN OMEGA-3  
SEBAGAI TERAPI ADJUVAN SIMVASTATIN TERHADAP  
PENINGKATAN PROFIL LIPID DAN INDEKS ATEROGENIK  
TIKUS TERINDUKSI DIET TINGGI LEMAK**

**DEVY LIANTO**

**N012211022**



**PROGRAM STUDI ILMU FARMASI**

**SEKOLAH PASCASARJANA**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2022**

**EFFECT OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION COMPARED TO  
OMEGA-3 AS ADJUVANT FOR SIMVASTATIN THERAPY ON  
LIPID PROFILE AND ATHEROGENIC INDEX IMPROVEMENT IN  
HIGH FAT DIET INDUCED RATS**

**DEVY LIANTO**

**N012211022**



**GRADUATE PROGRAM  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR, INDONESIA  
2022**

**EFEK SUPPLEMENTASI VITAMIN D DIBANDINGKAN OMEGA-3  
SEBAGAI TERAPI ADJUVAN SIMVASTATIN TERHADAP  
PENINGKATAN PROFIL LIPID DAN INDEKS ATEROGENIK  
TIKUS TERINDUKSI DIET TINGGI LEMAK**

Tesis

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar magister

Program Studi Ilmu Farmasi

Disusun dan diajukan oleh

DEVY LIANTO

N012211022

kepada

PROGRAM MAGISTER ILMU FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022

**LEMBAR PENGESAHAN TESIS**

**EFEK SUPPLEMENTASI VITAMIN D DIBANDINGKAN OMEGA 3  
SEBAGAI TERAPI ADJUVAN SIMVASTATIN TERHADAP  
PENINGKATAN PROFIL LIPID DAN INDEKS ATEROGENIK TIKUS  
TERINDUKSI DIET TINGGI LEMAK**

Disusun dan diajukan oleh


**DEVY LIANTO**  
N012211022

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi  
Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal 24 Januari 2023  
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama


Pembimbing Pendamping

  
Yulia Yusrini Djabri, M.Si., MBM.Sc., Ph.D., Apt  
NIP. 497807262002122003

  
dr. M. Aryadi Arsyad, MBM.Sc., Ph.D.  
NIP. 197608202002121003

Ketua Program Studi Magister Ilmu Farmasi  
Fakultas Farmasi

Dekan Fakultas Farmasi Universitas  
Hasanuddin

  
Muhammad Aswad, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt  
NIP. 19800101 200312 1 004.

  
Prof. Dr. re. ret. Marianti A. Manggau, Apt.  
NIP. 19670319 199203 002



## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Devy Lianto  
NIM : N012211022  
Program Studi : Farmasi  
Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul:

“Efek Supplementasi Vitamin D dibandingkan Omega-3 sebagai Terapi  
Adjuvan Simvastatin Terhadap Peningkatan Profil Lipid dan Indeks  
Aterogenik Tikus Terinduksi Diet Tinggi Lemak”

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 24 Januari 2023

Yang Menyatakan



Devy Lianto

## Ucapan Terima Kasih

Saya bersyukur bahwa tesis ini akhirnya dapat terselesaikan dengan baik. Penelitian yang saya lakukan dapat terlaksana dengan sukses dan disertasi ini dapat terampungkan atas bimbingan, diskusi, dan arahan dari Yulia Yusrini Djabir, M.Si, MBM.Sc, Ph.D, Apt. sebagai promotor dan dr. M. Aryadi Arsyad, MBM.Sc, Ph.D. sebagai ko-promotor. Saya mengucapkan berlimpah terima kasih kepada mereka. Penghargaan yang tinggi juga saya sampaikan kepada adik dan teman-teman saya Anwar Syam, Bethania Mustamu, Indah Permata Sari, Elfira, dan Mutiara yang telah membantu saya selama melakukan penelitian di laboratorium. Terima kasih juga saya sampaikan kepada Syaadatun Nadia atas bantuan dalam pengujian statistik dan kepada Ardiyah Marzaman serta Tri Puspita Roska atas bantuan dalam penulisan tesis dan pembuatan manuskrip. Ucapan terima Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang telah memfasilitasi saya menempuh program magister serta para dosen dan rekan-rekan dalam tim penelitian.

Akhirnya, kepada almarhum Ayah dan Ibu tercinta saya mengucapkan limpah terima kasih dan sembah sujud atas doa, pengorbanan, dan motivasi mereka selama saya menempuh Pendidikan. Penghargaan yang **besar saya juga sampaikan kepada suami dan anak tercinta dan seluruh** keluarga atas motivasi dan dukungan tak ternilai.

Penulis,



Devy Lianto



## ABSTRAK

DEVY. Efek suplementasi vitamin D dibandingkan omega-3 sebagai terapi adjuvan simvastatin terhadap peningkatan profil lipid dan indeks aterogenik tikus terinduksi diet tinggi lemak (dibimbing oleh Yulia Yusrini dan M.Aryadi)

Terapi adjuvan seringkali digunakan untuk mengoptimalkan efek antihiperlipidemik dari simvastatin. Suplementasi dengan omega-3 dan vitamin D merupakan bentuk terapi adjuvan yang direkomendasikan pada terapi statin dengan intensitas rendah. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan efek dari vitamin D dan omega-3 sebagai terapi adjuvan simvastatin dalam meningkatkan profil lipid dan indeks aterogenik plasma (IAP) pada tikus dengan dislipidemia. Tiga puluh enam tikus jantan dirandomisasi dan dibagi dalam enam kelompok: kontrol sehat, tikus dislipidemia tanpa terapi, dan tikus dislipidemia yang diterapi hanya dengan simvastatin dosis rendah atau dengan omega-3 atau dengan vitamin D dosis rendah dan dosis tinggi. Induksi dislipidemia dilakukan dengan memberikan pakan tinggi lemak selama empat minggu, diikuti dengan pemberian terapi selama dua minggu berikutnya. Sampel darah diambil sebelum dan setelah pemberian terapi simvastatin. Tikus yang diinduksi diet tinggi lemak mengalami peningkatan kadar trigliserida tanpa disertai peningkatan kolesterol total dan penurunan HDL sehingga tikus menderita dislipidemia fenotipe I (berdasarkan fenotipe Frederickson). Terapi dengan simvastatin dosis rendah tidak memberikan perbaikan signifikan pada parameter trigliserida (TG), kolesterol total (TC), high-density lipoprotein (HDL), atau non-HDL. Ketika dikombinasikan dengan vitamin D dosis tinggi, terapi simvastatin secara signifikan menurunkan TG dan meningkatkan HDL ( $p < 0.05$ ), juga memperbaiki IAP. Perbaikan ini tidak dijumpai pada tikus yang diterapi dengan omega-3 atau vitamin D dosis rendah. Adapun pemberian terapi adjuvan berupa omega-3, vitamin D dosis rendah dan tinggi belum dapat menurunkan kadar kolesterol total dan kadar non-HDL. Disimpulkan bahwa vitamin D dosis tinggi sebagai terapi adjuvan simvastatin lebih baik daripada omega-3 dalam memperbaiki kadar TG, HDL, dan IAP. Hasil penelitian kami mengimplikasikan bahwa vitamin D dosis tinggi dapat digunakan sebagai terapi adjuvan simvastatin dalam klinik untuk menurunkan resiko sindrom koroner pada pasien dengan dislipidemia.

Kata kunci: Vitamin D, Omega-3, Indeks Aterogenik, Simvastatin, Terapi Adjuvan, Profil Lipid, Fruktosa

## ABSTRACT

DEVY. Effect of vitamin D supplementation compared to omega-3 as adjuvant for simvastatin therapy on lipid profile and atherogenic index improvement in high fat diet induced rats (supervised by Yulia Yusrini and M.Aryadi).

Adjuvant therapy is often used to optimize the antihyperlipidemic effect of simvastatin. Omega-3 and vitamin D supplementation are among recommended adjuvant therapies to low-intensity statins. This study aimed to compare the effect of vitamin D and omega-3 as adjuvant therapy to simvastatin to improve the lipid profiles and atherogenic index of plasma (AIP) in dyslipidemic rats. Thirty-six male rats were randomized and divided into six groups: healthy control, dyslipidemic rats with no treatment, and dyslipidemic rats treated with either low-dose simvastatin alone or in combination with omega-3 or vitamin D at low or high dose. Dyslipidemia was induced with high-fat diets for four weeks, followed by treatments for the next two weeks. Blood samples were withdrawn before and after simvastatin treatments. High-fat induced rats experienced increased triglyceride without increased total cholesterol and reduced HDL hence rats suffered from phenotype-1 dyslipidemia (based on Frederickson phenotype). Treatment with low-dose simvastatin did not result in significantly improved triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDLc), or non-HDLc levels. When combined with high-dose vitamin D, simvastatin significantly reduced TG and increased HDLc levels ( $p < 0.05$ ), hence improving AIP levels. This improvement was not shown in rats treated with omega-3 or vitamin D at a lower dose. As for omega-3, low-dose and high-dose vitamin D as adjuvant therapy did not decrease TC and non-HDL levels. It is concluded that high-dose vitamin D as an adjuvant to simvastatin therapy was superior to omega-3 in improving TG, HDL, and AIP levels. Our results implies that vitamin D in high-dose can be used as adjuvant therapy to simvastatin in clinical setting to reduce the risk of coronary syndrome in dyslipidemia patients.

Keywords: Vitamin D, Omega-3, Atherogenic Index, Simvastatin, Adjuvant Therapy, Lipid Profile, Fructose



## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN PENGAJUAN	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	v
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR ISTILAH, SINGKATAN, DAN LAMBANG	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.5. Hipotesis	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1. Lipid dan Metabolisme Lipid	8
2.1.1. Metabolisme Triasilgliserol, Fosfolipid, dan Koletserol Ester	8
2.1.2. Absorpsi Lemak	10
2.1.3. Pelepasan Lemak Dalam Sirkulasi	11
2.1.4. Transportasi dan Penyimpanan Lemak	12
2.1.5. Metabolisme Lipoprotein	13
2.1.6. Transpor Lipid Endogen	14
2.1.7. <i>Reverse Cholesterol Transport</i>	15
2.1.8. Penyimpanan Lemak dalam Jaringan	17
2.2. Lipid, Lipoprotein, dan Resiko Penyakit Kardiovaskular	17

2.3. Dislipidemia	20
2.4. Hewan Model Diet Tinggi Lemak	22
2.5. Statin	23
2.5.1. Farmakodinamik dan Farmakokinetik Statin	23
2.5.2. Efek Samping Statin	24
2.6. Simvastatin	25
2.7. Omega-3	27
2.7.1. Nomenklatur Omega-3	27
2.7.2. Peran Omega-3 dalam Penyakit Kardiovaskular	27
2.8. Vitamin D	29
2.8.1. Nomenklatur Vitamin D	29
2.8.2. Mekanisme Aksi Vitamin D	30
2.8.3. Fungsi Vitamin D	31
2.8.4. Fungsi Kardioprotektif Vitamin D	32
2.8.5. Vitamin D, Dislipidemia, dan Penyakit Aterosklerosis	33
2.8.6. Peranan Vitamin D dalam Fungsi Metabolik Jaringan Lemak	36
2.8.7. Dosis Anjuran Vitamin D	39
2.9. Indeks Aterogenik	41
KERANGKA TEORI PENELITIAN	43
KERANGKA KONSEP PENELITIAN	45
BAB III METODE PENELITIAN	46
3.1. Rancangan Penelitian	46
3.2. Bahan dan Alat	49
3.3. Populasi dan Sampel	57
3.4. Prosedur Pelaksanaan Penelitian	59
3.4.1. Aklimatisasi Hewan Coba	59
3.4.2. Pengelompokan Hewan Coba	59
3.4.3. Pengambilan Darah dan Pengukuran Parameter Dislipidemia	60
3.5. Definisi Operasional	63
3.6. Teknik Analisis Data	66

KERANGKA OPERASIONAL	67
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	69
4.1. Hasil Pemeriksaan Profil Lipid Setelah Induksi Diet Tinggi Lemak	69
4.2. Hasil Pemeriksaan Profil Lipid Setelah Pemberian Terapi	73
4.3. Hasil Pemeriksaan IAP	75
4.4. Pembahasan	77
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	88
5.1. Kesimpulan	88
5.2. Kesimpulan Berdasarkan Rumusan Masalah	88
5.3. Saran	89
DAFTAR PUSTAKA	90
LAMPIRAN	96

## DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
1. Komposisi pakan standar ADII	50
2. Definisi operasional	63
3. Data pengukuran kadar TC, TG, HDL, dan non-HDL hewan coba setelah pemberian diet tinggi lemak selama 4 minggu sebelum pemberian terapi dan setelah pemberian terapi lemak selama 2 minggu	72
4. Hasil perhitungan IAP setelah pemberian terapi	79

## DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
1. Sistem transportasi lipoprotein	11
2. <i>Reverse Cholesterol Transport</i>	17
3. Diagram skematik pembentukan plak aterosklerosis	19
4. Mekanisme bagaimana vitamin D bisa menurunkan resiko penyakit kardiovaskular	33
5. Regulasi vitamin D dalam metabolisme jaringan lemak	37
6. Efek jaringan lemak pada proses pembentukan aterosklerosis	38
7. Rancangan penelitian	47

## DAFTAR LAMPIRAN

Nomor urut	Halaman
1. Tabel uji normalitas kadar TC, TG, HDL, dan non-HDL setelah induksi	99
2. Tabel hasil uji LSD kadar TG setelah induksi	100
3. Tabel uji normalitas kadar TC, TG, HDL, dan non-HDL setelah pemberian terapi	101
4. Tabel hasil uji LSD kadar TG setelah pemberian terapi	103
5. Tabel hasil uji LSD kadar HDL setelah pemberian terapi	104
6. Tabel uji normalitas kadar IAP	105
7. Tabel hasil uji LSD Kadar IAP	105
8. Rerata konsumsi pakan diet tinggi lemak hewan coba	106
9. Rerata konsumsi air dan air fruktosa 16,5% hewan coba	108
10. Data rerata bobot badan hewan coba tiap kelompok per minggu	109
11. Tabel uji normalitas bobot hewan coba	109
12. Hasil uji <i>One-Way Anova</i> bobot hewan coba	110
13. Contoh perhitungan indeks aterogenik plasma (IAP)	110
14. Foto penelitian	111

## Daftar Istilah, Singkatan, dan Lambang

Lambang/singkatan	Arti dan penjelasan
μ	Mikro
AC	Atherogenic coefficient= (TC-HDL-c)/HDL-c
ADH	Alcohol dehydrogenase
AIP	Atherogenic Index of Plasma
ALA	Alfa-asam linoleate
Apo B100	Apolipoprotein-B100
Apo C	Apolipoprotein-C
Apo E	Apolipoprotein-E
ASCVD	Atherosclerotic Cardiovascular Disease
BPJS Kesehatan	Badan Penyelenggara Jaminan Sosial Kesehatan
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CETP	Cholesterol ester transfer protein
CHOD-PAP	Cholestrol Oksidase Para Amino Phenazone
CRR	Cardiac risk ratio= TC/HDL-c
DPA	Docoxapentaenoic acid
DHA	Docosahexaenoic acid
EKG	Elektrokardiografi
EPA	Eicosapentaenoic acid
FABP	Fatty acid binding protein
FER <sub>HDL</sub>	Fractional esterification rate of HDL cholesterol
GPO-PAP	Gliseril Phospo Para Amino Phenazone
HDL	High-density lipoprotein
HL	Hepatic Lipase
HMG-CoA reductase	3-hidroksi-3-methylglutaryl coenzyme A reductase
=	
IAP	Indeks aterogenik plasma
IDL	Intermediate-density lipoprotein
IL-6	Interleukin-6
IU	International Unit
LCAT	Lecithin:cholesterol acyltransferase
LDL	Low-density lipoprotein
LPL	Lipoprotein lipase
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1
M-CSF	Macrophage colony-stimulating factor
mRNA	messenger ribonucleic acid
MSCT	Multislice Computed Tomography
ng	Nanogram
Non-HDL	Non-high-density lipoprotein
PAD	Peripheral Artery Disease
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
PERKI	Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia
PPAR <sub>γ</sub>	



PJK	Peroxisome proliferator-activated receptor
PUFA	gamma
	Penyakit Jantung Koroner
	Polyunsaturated fats
RALDHs	Retinal dehidrogenase
RDH	Retinol dehidrogenase
rpm	Rotation per minute
RXR	Retinoid X Receptor
sd-LDL	Small dense LDL
SREBP	Sterol regulatory-element binding proteins
TC	Total cholesterol
TG	Trigliserida
TNF	Tumor Necrosis Factor
VDR	Vitamin D Receptor
VLDL	Very low-density lipoprotein

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Simvastatin sebagai salah satu obat kolesterol yang paling banyak dikonsumsi masyarakat Indonesia bekerja dengan mencegah kerja enzim 3-hidroksi-3-methylglutaryl coenzyme A reduktase (HMG-CoA reduktase) yaitu enzim di hati yang bekerja pada sintesis kolesterol, menurunkan sintesis apolipoprotein-B100 (ApoB100), serta meningkatkan reseptor *low-density lipoprotein* (LDL) pada permukaan hati. Sebagai akibatnya kadar kolesterol LDL darah akan ditarik ke hati yang akan menurunkan kadar kolesterol LDL dan juga *very low-density lipoprotein* (VLDL) (Katzung et al., 2013; Sudoyo A et al., 2009). Efek lain simvastatin mencakup penurunan stress oksidatif dan peradangan vaskular disertai peningkatan stabilitas lesi aterosklerotik. Simvastatin merupakan satu-satunya obat antihiperkolesterolemia yang ditanggung oleh Badan Penyelenggara Jaminan Sosial Kesehatan (BPJS Kesehatan) di semua tingkat fasilitas kesehatan berdasarkan formularium nasional tahun 2020 (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

Penggunaan simvastatin yang lebih banyak dikaitkan dengan harga yang lebih murah dan terjangkau kebanyakan pasien namun beberapa data rumah sakit menunjukkan penurunan kadar rerata kolesterol total setelah terapi statin masih belum signifikan (Handayani and Simatupang, 2019).

Bahkan berbagai penelitian menunjukkan bahwa hingga 65-75% kejadian penyakit aterosklerosis tidak dapat dicegah dengan penurunan LDL-kolesterol dengan terapi statin (Yin et al., 2005). Salah satu alasan yakni statin seringkali tidak dititrasi ke dosis optimalnya dalam praktik, utamanya disebabkan kekhawatiran mengenai efek sampingnya, termasuk miopati dan/atau kelainan fungsi hati. Alasan lainnya yakni sebagian kecil pasien memiliki hiperkolesterol refrakter dan tidak dapat mencapai target bahkan bila diterapi dengan dosis tinggi statin (Kong et al., 2008). Oleh karena itu, terapi kombinasi statin dengan agen penurun lipid lainnya menjadi salah satu strategi yang dapat diterapkan di klinik (Toth et al., 2016).

Berdasarkan pedoman tatalaksana dislipidemia, kombinasi statin dengan *polyunsaturated fats* (PUFA) omega-3 direkomendasikan sebagai pilihan pengobatan dislipidemia khususnya hipertrigliseridemia (Aman et al., 2019; Erwinanto et al., 2013; Mach et al., 2020). Minyak ikan yang kaya akan asam lemak omega-3, asam eicosapentaenoic (EPA) dan asam docosahexaenoic (DHA), merupakan salah satu bentuk terapi adjuvan yang dapat diberikan dan tidak meningkatkan resiko efek samping di hati atau otot (Erwinanto et al., 2013; Nambi and Ballantyne, 2006). Bukti substansial dari data epidemiologi dan studi kontrol kasus mengindikasikan bahwa konsumsi ikan, *fatty fish*, dan *n-3* PUFAs rantai panjang menurunkan resiko kematian akibat kardiovaskular dengan menurunkan konsentrasi triasilgliserol darah; menurunkan produksi kemoatraktan, faktor pertumbuhan, molekul adhesi, eicosanoid inflamasi, dan sitokin inflamasi;

menurunkan tekanan darah; meningkatkan produksi nitrit oksida; memicu relaksasi endotel dan *vascular compliance*; menurunkan resiko thrombosis dan aritmia jantung; dan meningkatkan variabilitas denyut jantung (Calder, 2017). Namun, faedah PUFA omega-3 terhadap mortalitas kardiovaskular berdasarkan berbagai studi tidak konsisten. Satu studi di Jepang melaporkan terapi EPA berhubungan dengan penurunan 19% kejadian kardiovaskular (Erwinanto, 2013). Sedangkan satu metaanalisis dengan jumlah partisipan sebanyak 77917 menemukan bahwa suplementasi omega-3 selama 4,4 tahun tidak memiliki pengaruh signifikan penurunan kejadian penyakit jantung koroner atau kejadian vaskular mayor lain (Aung et al., 2018). Berdasarkan hal tersebut, perlu dipertimbangkan pemberian terapi adjuvan lain selain omega-3 sebagai alternatif tambahan pengobatan statin pada penderita dislipidemia.

Selama bertahun-tahun, vitamin D (yang dikenal dengan kalsiferol) dihubungkan dengan pertumbuhan tulang dan kekuatan tulang terutama berikatan dengan penyakit riket/osteomalasia (A Susan et al; 2020; Almatsier S, 2005; Gropper, 2021). Namun mulai berkembang penelitian yang melaporkan bahwa defisiensi vitamin D berhubungan dengan peningkatan resiko penyakit kardiovaskular termasuk hipertensi, gagal jantung, dan penyakit jantung iskemik (Kendrick et al., 2009). Mekanisme bagaimana vitamin D bisa memperbaiki keadaan penyakit kardiovaskular masih samar, namun beberapa hipotesis telah dikemukakan termasuk *downregulation* sistem renin-angiotensin-aldosteron (efek anti-hipertensi),

efek langsung pada jantung, dan perbaikan kontrol glikemik (Beveridge and Witham, 2013; Judd and Tangpricha, 2009; Vaidya et al., 2011).

Berbagai data mengenai hubungan vitamin D dan kadar lipid darah masih belum konsisten. Penelitian lain yang mengevaluasi hubungan defisiensi vitamin D dan resiko dislipidemia dan penyakit jantung menemukan level serum 25(OH)D berhubungan terbalik dengan kadar trigliserida dan LDL-C dan berhubungan secara positif dengan TC (Wang et al., 2016). Studi meta-analisis menemukan suplementasi vitamin D dengan dosis beragam (300 IU per hari hingga 200.000 IU dosis tunggal) memiliki efek pada kadar LDL-C namun tidak memiliki efek signifikan pada total kolesterol (TC), *high density lipoprotein* (HDL) dan trigliserida (TG) (Wang et al., 2012).

Berdasarkan uraian di atas, peneliti tertarik untuk meneliti efek perbaikan profil lipid dan indeks aterogenik plasma vitamin D sebagai terapi adjuvan simvastatin pada tikus model yang diinduksi diet tinggi lemak serta membandingkannya dengan omega 3 sebagai terapi adjuvan simvastatin yang direkomendasikan dan telah banyak digunakan saat ini.

## **1.2 Rumusan Masalah**

- Apakah pemberian vitamin D sebagai terapi adjuvan simvastatin lebih efektif daripada omega 3 dalam memperbaiki kadar lipid dan indeks aterogenik plasma tikus model yang diinduksi diet tinggi lemak?

- Apakah pemberian vitamin D dosis tinggi (6000 IU/hari) lebih efektif daripada vitamin D dosis harian (600 IU/hari) sebagai terapi adjuvan simvastatin dalam memperbaiki profil lipid dan indeks aterogenik plasma tikus model yang diinduksi diet tinggi lemak?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk:

- Membandingkan efektivitas vitamin D dan omega-3 sebagai terapi adjuvan simvastatin terhadap perbaikan profil lipid dan indeks aterogenik plasma tikus model yang diinduksi diet tinggi lemak
- Membandingkan efektivitas dosis harian (600 IU/hari) dengan dosis tinggi (6000 IU/hari) vitamin D untuk digunakan sebagai terapi adjuvan simvastatin dalam memperbaiki profil lipid dan indeks aterogenik plasma tikus model yang diinduksi diet tinggi lemak

### **1.4 Manfaat Penelitian**

- Memberikan informasi mengenai efek terapi adjuvan dibandingkan terapi tunggal simvastatin terhadap profil lipid dan indeks aterogenik plasma pada tikus yang diinduksi diet tinggi lemak
- Memberikan informasi mengenai efek penambahan vitamin D pada terapi simvastatin bila dibandingkan dengan penambahan omega 3 pada terapi simvastatin terhadap profil lipid dan indeks aterogenik plasma pada tikus model yang diinduksi diet tinggi lemak

- Memberikan informasi bagi masyarakat mengenai manfaat vitamin D dan omega 3 sebagai terapi adjuvan pada pasien dislipidemia untuk meminimalisasi terjadinya komplikasi kardiovaskular
- Memberikan informasi terkait kadar vitamin D yang dianjurkan sebagai terapi adjuvan pemberian simvastatin pada penderita dislipidemia
- Menjadi dasar penelitian selanjutnya yang berkaitan dengan pengaruh vitamin D dan omega 3 terhadap terapi dislipidemia dalam menurunkan profil lipid dan perbaikan indeks aterogenik plasma.

## 1.5 Hipotesis

### Hipotesis Nol (H0)

- Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara pemberian vitamin D (dosis pemeliharaan dan dosis tinggi) dan omega-3 sebagai terapi tambahan simvastatin terhadap penurunan kadar lipid dan indeks aterogenik plasma pada tikus yang diinduksi diet tinggi lemak.
- Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara pemberian vitamin D dosis pemeliharaan dengan vitamin D dosis tinggi sebagai terapi tambahan simvastatin terhadap penurunan kadar lipid serta perbaikan indeks aterogenik plasma pada tikus yang diinduksi dengan diet tinggi lemak.

### Hipotesis Alternatif (Ha)

- Terdapat perbedaan yang signifikan dalam pemberian vitamin D dosis pemeliharaan dan dosis tinggi dibandingkan dengan omega-3 sebagai terapi tambahan simvastatin terhadap penurunan kadar lipid serta



perbaikan indeks aterogenik plasma pada tikus yang diinduksi dengan diet tinggi lemak

- Terdapat perbedaan yang signifikan antara pemberian vitamin D dosis pemeliharaan dengan vitamin D dosis tinggi sebagai terapi tambahan simvastatin terhadap penurunan kadar lipid serta perbaikan indeks aterogenik plasma pada tikus yang diinduksi dengan diet tinggi lemak

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 LIPID DAN METABOLISME LIPID**

Lipid (atau lemak) merupakan komponen organik yang terdiri dari rangka utama karbon dan mengandung substitusi hidrogen dan oksigen, bersifat larut pada pelarut nonpolar. Lipid berfungsi sebagai cadangan energi, memberikan perlindungan terhadap organ internal dan terhadap kehilangan panas, serta membentuk bagian tubuh. Lipid merupakan pembentuk membran sel, hormon steroid, asam empedu, eikosanoid, dan molekul lainnya.

Lipid yang dikonsumsi bersifat hidrofobik, oleh karena itu perlu diemulsifikasi dengan mediasi garam empedu sehingga dapat dicerna oleh enzim pencernaan. Lipid yang dicerna berupa triasilgliserol, fosfolipid, kolesterol, dan fitosterol. Enzim pencernaan yang berfungsi dalam pencernaan lipid antara lain lipase (triasilgliserol), fosfolipase (fosfolipid), kolesterol esterase (kolesterol ester dan fitosterol ester) (Gropper, 2021).

##### **2.1.1 Metabolisme Triasilgliserol, Fosfolipid, dan Kolesterol Ester**

Pencernaan triasilgliserol dimulai di dalam mulut dan lambung dengan bantuan enzim lipase lingual yang dikeluarkan oleh kelenjar serosa dan lipase gaster yang dikeluarkan di *chief cells* di lambung. Tahap

pencernaan berikutnya berlangsung di duodenum dimana lipid yang terhidrolisis parsial (droplet lipid kecil) bercampur dengan garam empedu. Di duodenum pencernaan berjalan efisien hingga 95% karena tingkat keasaman telah berkurang sehingga lipase lebih efektif mengemulsifikasi lemak dan diserap. Pankreas secara simultan mensekresikan lipase dan bikarbonat yang juga berperan dalam pencernaan triasilgliserol. Triasilgliserol diubah menjadi 2,3-diasilgliserol dan 1,2-diasilgliserol diubah menjadi 2-monoasilgliserol. Tahap akhir berupa isomerase 2-monoasilgliserol menjadi 1-monoasilgliserol yang kemudian dihidrolisis. Proses pencernaan oleh lipase pankreas yang menghasilkan 2-monoasilgliserol dan asam lemak bebas menyebabkan ukuran droplet lemak menjadi lebih kecil sehingga terbentuk misel stabil-garam empedu (Gropper, 2021).

Fosfolipid baik yang diperoleh melalui makanan maupun disekresi empedu (berupa fosfatidilkolin) dicerna oleh fosfolipase A2 menghasilkan lisofosfolipid dan asam lemak bebas. Lisofosfolipid dan asam lemak bebas bersama dengan triasilgliserol membentuk misel yang akan ditransportasikan ke sel usus (Gropper, 2021).

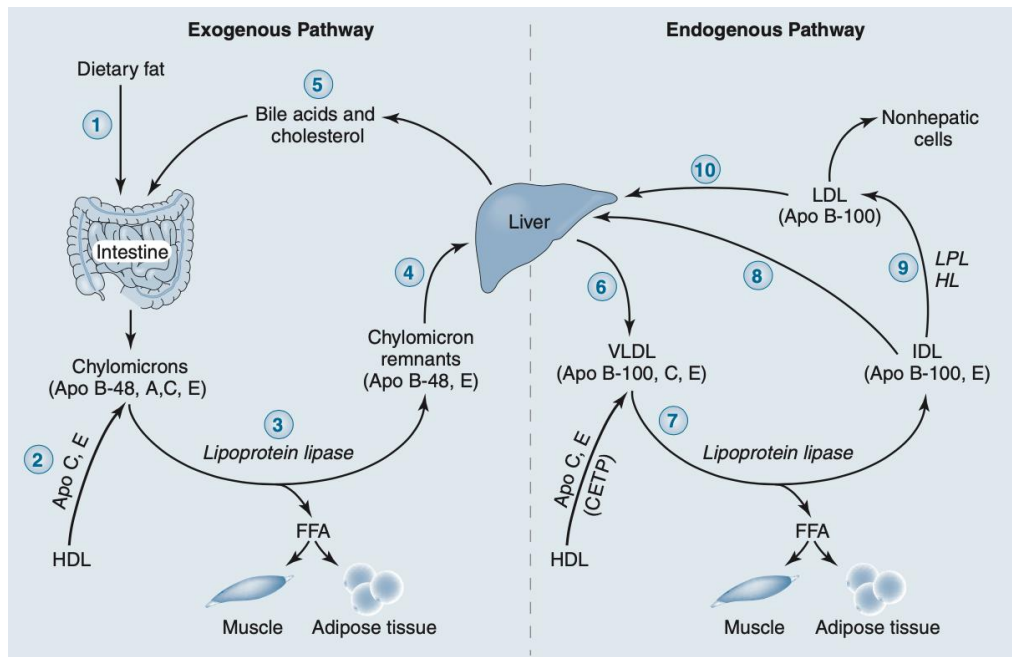
Kolesterol ester tidak dapat diabsorpsi sehingga harus dicerna dengan bantuan enzim kolesterol esterase yang disekresi pankreas. Hasil pencernaan berupa kolesterol bebas dan asam lemak bebas yang bergabung dalam misel untuk ditransportasikan ke sel usus. Sedangkan

fitosterol bebas menggantikan kolesterol dalam misel sehingga menyebabkan absorpsi kolesterol berkurang (Gropper, 2021).

### **2.1.2 Absorpsi Lemak**

Hasil akhir pencernaan lemak berupa misel yang mengandung asam lemak bebas rantai panjang, 2-monoasilgliserol, lisofosfolipid, kolesterol bebas, fitosterol, dan vitamin larut lemak. Partikel misel distabilisasi oleh garam empedu yang bersifat polar kemudian berinteraksi dengan mikrovilli pada usus dimana kandungan lipid berpindah ke enterosit. Proses absorpsi meliputi beberapa tahap yaitu perpindahan lipid yang sudah dicerna dari lumen usus ke *brush membrane border*, penyusunan kembali lipid yang telah diesterifikasi, dan pelepasan lipid ke sirkulasi (Gropper, 2021).

Setelah masuk ke dalam enterosit, produk pencernaan lipid (asam lemak bebas, monoasilgliserol, dan lisofosfolipid) berpindah ke retikulum endoplasma kemudian diesterifikasi. Dari retikulum endoplasma, lipid dibawa oleh *fatty acid binding protein* (FABP) ke *aqueous cytosol*. Di retikulum endoplasma pula, *acyltransferase* mengubah molekul *fatty acid-CoA* menjadi monoasilgliserol dan lisofosfolipid membentuk triasilgliserol dan fosfolipid. Triasilgliserol juga dapat disintesis dari  $\alpha$ -glycerophosphate dalam enterosit. Melalui proses penyusunan kembali, lipid dapat bergabung dalam kilomikron untuk diantarkan ke jaringan tubuh (Gropper, 2021).



Gambar 1. Sistem transportasi lipoprotein. (1) Lemak dari makanan diabsorpsi di usus halus dan dikemas sebagai kilomikron. Kilomikron kaya akan trigliserida dan memasuki sirkulasi sistemik melalui jalur limfatik (2) Apo E dan sub tipe apo C ditransfer ke kilomikron dari partikel HDL dalam sirkulasi (3) Apo C meningkatkan interaksi kilomikron dengan lipoprotein lipase (LPL) di permukaan endotel jaringan lemak dan otot menyebabkan hidrolisis trigliserida dan asam lemak bebas (4) Kilomikron remnant dikeluarkan dari sirkulasi oleh hati dimediasi apo E (5) Sebagian kolesterol di hati bergabung dengan empedu dan dikeluarkan di usus (mengakhiri jalur transport eksogen) (6) Hepar mengemas kolesterol dan trigliserida dalam bentuk partikel VLDL (7) VLDL dikatabolisme oleh LPL menghasilkan asam lemak. VLDL berinteraksi dengan HDL (pertukaran trigliserida dengan sub tipe apo C, apo E, dan kolesterol ester dari HDL). (8) Sebanyak 50% VLDL remnant (dinamakan *intermediate-density lipoprotein/IDL*) dikeluarkan dari hati melalui reseptor yang mengenali apo E (9) IDL tersisa dikatabolisme oleh LPL dan lipase hepatic (HL) membentuk partikel LDL (10) Pembersihan LDL plasma melalui endositosis dimediasi reseptor LDL di hati dan sel perifer (Lilly, 2011)

### 2.1.3 Pelepasan Lemak ke dalam Sirkulasi

Kilomikron adalah partikel sferis yang mengandung triasilgliserol dan sejumlah kolesterol ester di inti dan di permukaan terdapat fosfolipid, kolesterol bebas, dan protein. Apolipoprotein B-48 (apo-48) membantu

stabilisasi kilomikron yang kaya akan triasilgliserol. Kilomikron kemudian berpindah melalui ruangan interselluler enterosit ke sistem limfa menuju duktus thorakikus ke vena subklavia dan memasuki sistem sirkulasi sistemik. Dalam perjalanannya, kilomikron tidak melewati hepar sehingga tidak terjadi katabolisme dan triasilgliserol bisa mencapai otot dan jaringan lemak. Asam lemak rantai sedang tidak melalui proses metabolisme karena dapat langsung masuk ke sistem peredaran darah melalui enterosit, tanpa membentuk kilomikron (Gropper, 2021).

#### **2.1.4 Transportasi dan Penyimpanan Lemak**

Lipid ditransportasikan di dalam darah dalam bentuk lipoprotein. Lipoprotein terdiri dari kilomikron, *very-low-density lipoproteins* (VLDL), *intermediate-density lipoproteins* (IDL), *low-density lipoproteins* (LDL), dan *high-density lipoproteins* (HDL). Semua jenis lipoprotein memiliki struktur yang mirip dengan bagian inti sferis terdiri dari lipid netral dan hidrofobik, lapisan tunggal terdiri dari fosfolipid amfipatik dan kolesterol bebas, dan apolipoprotein/apoprotein di permukaan. Apoprotein berfungsi sebagai aktivator enzim atau ligand reseptor sel untuk menjaga stabilitas struktur dan fungsi. Kilomikron adalah lipoprotein terbesar dan paling tidak padat, memiliki perbandingan lipid:protein yang tinggi, sedangkan HDL adalah lipoprotein terkecil dan terpadat memiliki perbandingan lipid:protein terendah (Gropper, 2021).

### 2.1.5 Metabolisme Lipoprotein

Sistem transportasi eksogen lipid terdiri dari kilomikron, dimana triasilgliserol ditransportasikan dari usus ke jaringan perifer menjadi cadangan energi. Kilomikron menghilang setelah pengantaran ke jaringan perifer. Sistem transportasi endogen melibatkan VLDL, IDL, dan LDL dimana triasilgliserol ditransportasikan dari hati ke jaringan perifer. Sistem endogen berjalan terus menerus untuk mengatur keseimbangan asam lemak dan triasilgliserol yang terakumulasi di hati dalam metabolisme normal. HDL berperan sebagai mekanisme pembalik (*reverse mechanism*) transportasi kolesterol dengan membawa kelebihan kolesterol di jaringan perifer menuju hati untuk dikonversi menjadi molekul penting lain atau diekskresi dari tubuh melalui garam empedu (Gropper, 2021).

Kilomikron berinteraksi dengan jaringan yang mengekspresikan enzim lipoprotein lipase, terutama di otot skelet, otot jantung, dan jaringan lemak (bukan hati). Kilomikron melekat di permukaan sel dan lipase menghidrolisis triasilgliserol pada kilomikron menjadi asam lemak bebas dan 2-monoasilgliserol yang kemudian masuk ke dalam sel. Proses terjadi hingga 80% triasilgliserol diambil oleh sel dan kilomikron berubah ukuran menjadi lebih kecil dan membentuk partikel kilomikron “remnant”. Kilomikron remnant masuk kembali ke dalam sirkulasi menuju hati dan dapat berikatan dengan reseptor LDL (Gropper, 2021).



### **2.1.6 Transpor Lipid Endogen**

Triasilgliserol hepatic dikemas dalam bentuk VLDL dan dikirim ke jaringan perifer mirip seperti kilomikron. Setelah pengantaran, partikel tersisa tidak mengandung triasilgliserol namun kaya akan kolesterol, partikel ini dinamakan LDL. LDL kemudian dikatabolisme agar hilang dari sirkulasi dengan bantuan reseptor spesifik di membran plasma sel, terutama pada hepatosit. Kekurangan reseptor LDL ini menyebabkan kadar LDL darah naik karena terjadi akumulasi (Gropper, 2021).

Karena kapasitas penyimpanan triasilgliserol oleh hepar terbatas, maka hepar memproduksi VLDL untuk mempertahankan keseimbangannya di tubuh. Lipid dari retikulum endoplasma dikumpulkan dalam VLDL bersama apoB-100 dan disekresi dari sel melalui proses eksositosis. VLDL yang baru disekresi juga mengandung apo C-1 dan apo-E, VLDL sirkulasi mengandung apo-E dari HDL. VLDL kemudian berinteraksi dengan lipoprotein lipase (LPL) di jaringan lemak dan otot. Pada jaringan otot, asam lemak bebas dan monoasilgliserol dari VLDL dioksidasi menjadi energi. Pada jaringan lemak, asam lemak yang diabsorpsi digunakan untuk resintesis triasilgliserol untuk disimpan. VLDL yang kehilangan triasilgliserol membentuk partikel lebih kecil, IDL sementara. Beberapa partikel IDL kembali ke sirkulasi, namun sebagian besar melanjutkan metabolisme triasilgliserol membentuk partikel LDL. Semakin kecil partikel LDL, maka makin sedikit apoprotein kecuali apoB-100. LDL dengan densitas lebih kecil terbukti lebih aterogenik secara klinis.

VLDL kaya akan triasilgliserol sebagai sumber energi sel sedangkan LDL kaya akan fosfolipid, kolesterol bebas, dan kolesterol ester sehingga merupakan pembawa kolesterol primer dalam sirkulasi (Gropper, 2021).

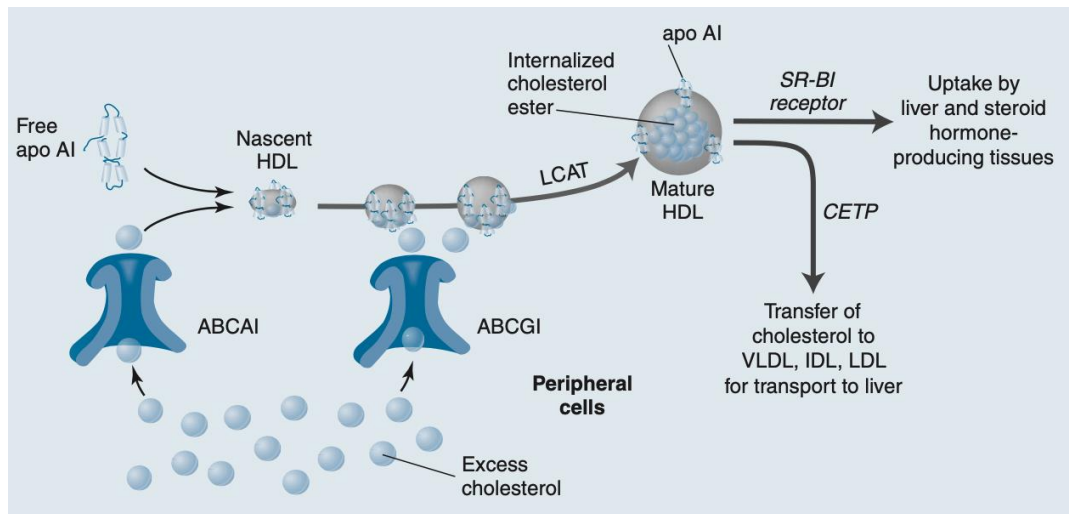
LDL dihilangkan dari sirkulasi dengan bantuan reseptor LDL yang berikatan dengan apoB-100 dan apoE. LDL reseptor terdapat di hepar dan berfungsi 70-80% menghilangkan LDL dari sirkulasi. Partikel LDL yang berikatan reseptor kemudian berfusi dengan lisosom dalam sel. Dalam lisosom, apoprotein dan kolesterol ester dihidrolisis menjadi asam amino, asam lemak bebas, dan kolesterol bebas (Gropper, 2021).

Peningkatan kadar serum kolesterol LDL merupakan faktor resiko penyakit kardiovaskular aterosklerosis. Beberapa faktor diketahui mempengaruhi jumlah reseptor LDL. Asam lemak trans dan jenuh menurunkan kadar reseptor, sedangkan serat larut dan fitosterol meningkatkan reseptor (Gropper, 2021).

### **2.1.7 Reverse Cholesterol Transport**

Merupakan kemampuan HDL sirkulasi untuk mengambil kelebihan kolesterol di jaringan perifer untuk dibawa ke hepar untuk dieksresikan dari tubuh dalam bentuk kolesterol bebas atau garam empedu. *Nascent* HDL terbentuk ketika lipid bebas apoA-1 berinteraksi dengan reseptor ABCA1 liver dan mendapatkan fosfolipid serta kolesterol bebas dari hepatosit. ABCA1 mengkode transporter protein transmembran yang menginisiasi efluks kolesterol dari sel ke kompleks lipid-apo A1. ABCG1 berfungsi memfasilitasi lebih jauh efflux kolesterol dari sel sehingga terbentuk partikel

HDL matur. Interaksi *Nascent* HDL dengan ABCA1 dan SR-B1 di jaringan perifer (otot, jaringan lemak, dan makrofag) menyebabkan penambahan fosfolipid dan kolesterol. Kemampuan *Nascent* HDL menerima kolesterol dari makrofag sangat berguna untuk mengurangi deposit kolesterol di sel endotel pembuluh darah sehingga menurunkan resiko penyakit kardiovaskular aterosklerosis. Dengan bantuan enzim intravaskular lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) yang membentuk kolesterol ester non polar, *Nascent* HDL membentuk HDL matur. HDL matur berinteraksi dengan jaringan perifer melalui reseptor SR-B1 dan ABCG1 menyebabkan HDL bertambah besar dan bisa membagikan kolesterol ester ke VLDL dan LDL melalui *cholesterol ester transfer protein* (CETP). Mekanisme ini meningkatkan kemampuan HDL menerima kolesterol dari jaringan dan menurunkan resiko kardiovaskular. Pada tahap akhir, HDL berikatan reseptor SR-B1 di hepar dan didegradasi oleh lisosom. Kolesterol ester dihidrolisis oleh kolesterol ester hidrolase dan kolesterol bebas disekresi langsung ke empedu atau dikonversi menjadi garam empedu dan disekresi. Sesuai fungsinya maka tingginya kadar HDL merupakan indikator rendahnya resiko penyakit kardiovaskular. Semakin kecil ukuran HDL menggambarkan inefisiensi kemampuan HDL dalam mengumpulkan kolesterol ester untuk dibawa ke hati. Fungsi lain HDL meliputi regulasi anti inflamasi, bagian kekebalan bawaan (*innate immunity*), dan antiapoptotik (Gropper, 2021; Lilly, 2011).



Gambar 2. *Reverse Cholesterol Transport* (Lilly, 2011)

### 2.1.8 Penyimpanan Lemak dalam Jaringan

Triglisilgliserol dalam jaringan lemak merupakan sumber utama cadangan energi. Triglisilgliserol yang tersimpan bila dibutuhkan akan dimobilisasi oleh proses hidrolisis yang dikatalisasi lipase dan dilepaskan di sirkulasi dalam bentuk asam lemak bebas. Jaringan lemak secara terus menerus mengatur pengambilan dan pelepasan asam lemak untuk mengatur penggunaan energi tubuh. Kelebihan nutrisi dari makanan (termasuk kelebihan monosakarida dan asam lemak) juga disimpan di jaringan lemak (Gropper, 2021).

## 2.2. LIPID, LIPOPROTEIN, DAN RESIKO PENYAKIT

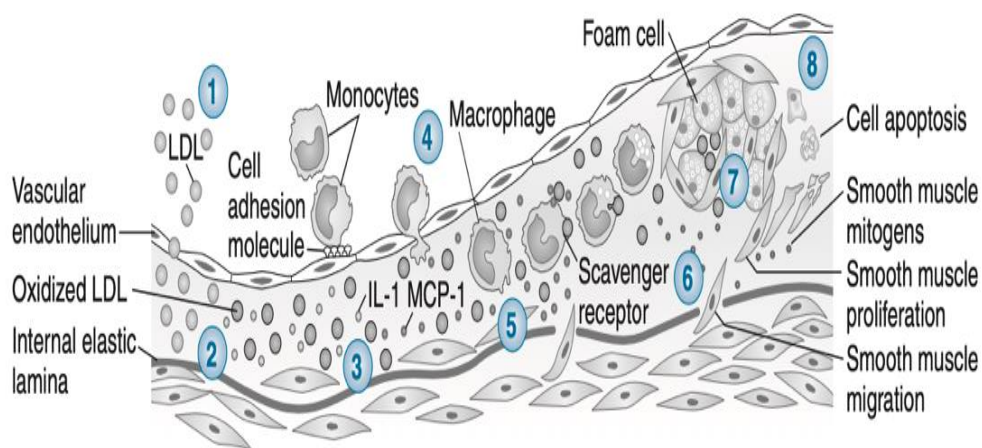
### KARDIOVASKULAR

Level lipid sirkulasi yang tidak normal merupakan salah satu faktor resiko mayor dari aterosklerosis. Data *Framingham Heart Study* dan

penelitian kohort lain menunjukkan peningkatan resiko penyakit jantung iskemik terjadi seiring peningkatan level total serum kolesterol. Resiko koroner kurang lebih meningkat dua kali lipat pada setiap orang dengan kadar total kolesterol 240 mg/dL dibandingkan dengan orang dengan level kolesterol 200 mg/dL (Lilly, 2011).

Prinsip utama proses aterogenik adalah mekanisme proinflamasi dan lipid (terutama kolesterol dan ester kolesterol). Respon awal kerusakan arteri berupa peningkatan pengikatan monosit dan limfosit T pada area kerusakan yang kemudian memediasi proses aterogenik melalui efek kemotaktik sel fagosit pada area tersebut. Tingginya LDL sirkulasi dan deposisi serta modifikasi oksidatif koletserol ester meningkatkan proses inflamasi. LDL yang berlebihan di sirkulasi dapat berakumulasi pada ruang subendotelial vaskular dan mengalami modifikasi kimia (oksidasi, glikasi, agregasi, dan penggabungan ke dalam kompleks imun) yang secara lebih jauh merusak tunika intima memperparah terjadinya disfungsi endotel. Keseluruhan proses ini ditandai adanya sel fagosit yang memfagositosis LDL dan membentuk *foam cell*. Proses fagositosis bertambah cepat bila komponen apoB-100 dari LDL teroksidasi. LDL yang telah mengalami modifikasi kimia bersifat kemotaktik terhadap monosit lain dan meningkatkan ekspresi gen dari *macrophage colony-stimulating factor* dan *monocyte chemotactic protein* dari sel endotel. Sebagai akibatnya, proses ini membantu memperluas respon inflamasi dengan stimulasi replikasi dari *monocyte-derived macrophages* dan masuknya monosit baru ke dalam lesi.

Respon inflamasi yang berkelanjutan tersebut menstimulasi migrasi dan proliferasi dari sel otot polos yang berakumulasi dalam area inflamasi untuk membentuk lesi fibroproliferative intermediet yang menyebabkan penebalan dinding arteri (Gropper, 2021; Lilly, 2011; Rosendorff, 2015).



Gambar 3. Diagram skematik pembentukan plak aterosklerosis (1) Akumulasi partikel lipoprotein dalam intima. Warna lebih gelap menandakan modifikasi lipoprotein (berupa oksidasi atau glikasi) (2) Stress oksidatif, termasuk unsur mLDL, menginduksi elaborasi sitokin lokal (3) Sitokin meningkatkan ekspresi molekul adhesi yang berkaitan dengan leukosit dan molekul kemoatraktan (*monocyte chemoattractant protein-1/MCP-1*) sehingga leukosit bermigrasi ke intima (4) Monosit dalam dinding arteri mendapatkan stimulus dari *macrophage colony-stimulating factor* (M-CSF) sehingga meningkatkan ekspresi reseptor scavenger (5) Reseptor scavenger memediasi pengambilan partikel lipoprotein sehingga terbentuk *foam cells*. *Foam cell* merupakan sumber tambahan sitokin dan molekul efektor seperti anion superoksida ( $O_2^-$ ) dan matriks metalloproteinase (6) Sel otot polos bermigrasi dari tunika intima ke media meningkatkan ketebalan intima (7) Sel otot polos intima terbagi dan terjadi akumulasi matriks dalam plak aterosklerosis yang bertumbuh (8) Tahap akhir terjadi kalsifikasi dan fibrosis, diikuti kematian sel otot sehingga terbentuk kapsul fibrosis asellular dikelilingi inti kaya lipid (Lilly, 2011)

Dari penjelasan di atas, maka makin banyak kadar kolesterol LDL dalam plasma maka makin banyak terjadi oksidasi dan banyak terbentuk

*foam cell*. Beberapa keadaan mempengaruhi meliputi: (Sudoyo A et al., 2009)

- Meningkatnya jumlah LDL kecil padat (*small dense LDL*) seperti pada sindrom metabolik dan diabetes melitus
- Kadar kolesterol-HDL, makin tinggi kadar kolesterol-HDL akan bersifat protektif terhadap oksidasi LDL

### **2.3. DISLIPIDEMIA**

Dislipidemia merupakan kondisi dimana terjadi ketidakseimbangan lipid seperti kolesterol, *low-density lipoprotein cholesterol* (LDL-C), trigliserida, and *high-density lipoprotein* (HDL). Dislipidemia merupakan faktor resiko dari penyakit kardiovaskular. Klasifikasi dislipidemia dapat dibagi menjadi dislipidemia primer yang tidak diketahui jelas penyebabnya dan dislipidemia sekunder yang memiliki penyakit dasar. Selain itu, dislipidemia dapat dibagi berdasarkan kelainan profil lipid yang menonjol seperti hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, *isolated low HDL-cholesterol*, dan dislipidemia campuran 1 (Hedayatnia et al., 2020; Pappan and Rehman, 2021).

Berdasarkan fenotipe Frederickson, dislipidemia dapat dibagi menjadi lima kategori yaitu: (Pappan and Rehman, 2021)

1. Fenotip I berupa kelainan kilomikron dan menghasilkan kelainan trigliserida lebih besar dari 99 persentil. Kelainan biasanya disebabkan defisiensi lipoprotein lipase.



2. Fenotip IIa secara utama terdiri dari kelainan LDL dengan konsentrasi total kolesterol lebih besar dari 90 persentil dan kemungkinan apolipoprotein B lebih dari 90 persentil.
3. Fenotip IIB terdiri dari kelainan LDL dan VLDL dengan kolesterol total dan/atau trigliserida lebih dari 90 persentil dan apolipoprotein lebih dari 90 persentil
4. Fenotip III berupa kelainan VLDL remnant dan kilomikron dengan peningkatan total kolesterol dan trigliserida lebih dari 90 persentil. Pada tipe ini terjadi penimbunan IDL yang bisa disebabkan blockade parsial dalam metabolisme VLDL menjadi LDL, peningkatan produksi apoprotein B atau apoprotein E total. Pengambilan sisa VLDL dan sisa kilomikron oleh hati terhambat.
5. Fenotip IV berupa kelainan VLDL dengan total kolesterol lebih dari 90 persentil dan HDL rendah atau trigliserida lebih besar dari 90 persentil dan HDL rendah. Tipe ini paling banyak dijumpai di negara Barat dengan peningkatan VLDL dengan hipertrigliseridemia.
6. Fenotip V berupa kelainan kilomikron dan VLDL dengan trigliserida lebih dari 99 persentil. Pada tipe ini terjadi akumulasi VLDL dan kilomikron yang mungkin disebabkan gangguan katabolisme trigliserida endogen dan eksogen.

Penegakan diagnosis dislipidemia melalui pemeriksaan panel lipid puasa yang terdiri dari pemeriksaan kolesterol total, LDL, HDL, dan trigliserida. Sebagian besar penelitian klinis menggunakan kolesterol LDL

sebagai target terapi sehingga kolesterol LDL menjadi target primer terapi dislipidemia (Erwinanto, 2013).

Terapi farmakologi lini pertama dislipidemia berupa statin. Statin adalah obat penurun lipid paling efektif untuk menurunkan kolesterol LDL, juga memiliki efek meningkatkan kolesterol HDL dan menurunkan TG. Berbagai jenis statin dapat menurunkan kolesterol LDL 18-55%, meningkatkan kolesterol HDL 5-15%, dan menurunkan TG 7-30% (Aman et al., 2019; Erwinanto et al., 2013; Pappan and Rehman, 2021).

## **2.4 HEWAN MODEL DIET TINGGI LEMAK**

Diet tinggi lemak telah sejak lama diteliti pada tikus. Konsumsi lemak yang tinggi memiliki hubungan dengan obesitas dan penyakit metabolik, sedangkan lemak jenuh berhubungan dengan kejadian penyakit kardiovaskular. Konsumsi lemak jenuh berhubungan dengan beberapa faktor resiko seperti peningkatan konsentrasi LDL dan apolipoprotein B (Wali et al., 2020).

Hewan pengerat yang diberikan diet tinggi lemak seringkali digunakan sebagai hewan model untuk mengetahui faktor resiko penyakit kardiovaskular. Diet normal hewan pengerat mengandung sekitar 10% lemak. Diet tinggi lemak yang digunakan dalam penelitian biasanya mengandung 40-60% kalori dari lemak yang bersumber dari lemak babi dan lemak sapi yang kaya akan asam lemak jenuh. Diet tinggi lemak juga dapat memiliki kandungan sukrosa yang tinggi (terdiri dari glukosa dan fruktosa)

sehingga memudahkan eksaserbasi efek induksi. Penelitian pada tikus mengonfirmasi efek diet tinggi lemak dan kolesterol pada perubahan kadar lipid hewan coba berupa peningkatan konsentrasi total trigliserida (Speakman, 2019; Wali et al., 2020).

## **2.5. STATIN**

Statin merupakan analog struktural HMG-KoA (3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A) bekerja dengan menghambat kerja HMG-KoA reduktase. Enzim HMG-KoA reduktase berfungsi dalam sintesis kolesterol di hati. Statin berfungsi paling efektif mengurangi LDL, menurunkan stress oksidatif dan peradangan vaskular, dan meningkatkan stabilitas lesi aterosklerotik. Namun statin jg memiliki efek dalam menurunkan trigliserida dan meningkatkan HDL (Erwinanto, 2013; Katzung et al., 2013).

### **2.5.1 Farmakodinamik dan Farmakokinetik Statin**

HMG-KoA reduktase memerantari tahap pertama biosintesis sterol. Statin bekerja dengan cara menghambat sintesis HMG-KoA reduktase sehingga menghambat sintesis kolesterol dalam hati. Penurunan sintesis kolesterol mengakibatkan SREBP yang terdapat pada membran dipecah oleh protease, lalu diangkat ke nukleus. Faktor-faktor transkripsi kemudian akan berikatan dengan gen reseptor LDL, sehingga terjadi peningkatan sintesis reseptor LDL. Sebagai akibatnya, terjadi peningkatan laju katabolik fraksional LDL dan ekstraksi prekursor LDL (sisa VLDL) oleh hati dari darah sehingga LDL berkurang. Efek lain yaitu penurunan VLDL, IDL, trigliserida,

dan peningkatan HDL. Dalam keadaan hipertrigliseridemia, statin membersihkan kolesterol VLDL. Namun, mekanisme statin dalam meningkatkan konsentrasi kolesterol HDL sampai sekarang belum jelas (Erwinanto, 2013; Katzung et al., 2013; Suyatna FD, 2007). Mekanisme lain statin berupa penurunan prenilasi protein Rho dan Rab, Rho terprenilasi berperan mengaktifkan Rho kinase yang berfungsi dalam berbagai mekanisme terkait biologi vaskular (Katzung et al., 2013).

Semua statin kecuali lovastatin dan simvastatin berada dalam bentuk asam  $\beta$ -hidroksi. Statin diabsorpsi 40-75% dan dimetabolisme pertama di hati. Waktu paruh sekitar 1-3 jam, kecuali atorvastatin dan rosuvastatin. Statin sebagian besar terikat protein plasma dan diekskresikan sebagian besar ke cairan empedu oleh hati dan sebagian kecil melalui ginjal (Suyatna FD, 2007).

### **2.5.2 Efek Samping Statin**

Pada umumnya statin ditoleransi dengan baik. Efek samping yang sering terjadi berupa miopati dan gangguan fungsi hati. Miopati terjadi pada 5% pasien pengguna statin dan dapat berupa mialgia, miositis, atau rabdomiolisis. Untuk keamanan, pengguna statin memerlukan pemeriksaan transaminase pada awal pemberian dan 3-6 bulan setelahnya dan diulangi pada 6-12 bulan untuk menghindari efek samping berupa gangguan hati. Peningkatan enzim hepar terjadi pada 0,5-2% pengguna statin terutama pada dosis tinggi. Efek samping lain berupa gangguan saluran cerna, sakit

kepala, rash, neuropati perifer, dan sindrom lupus (Erwinanto, 2013; Suyatna FD, 2007).

Golongan statin seperti losartan, simvastatin, atorvastatin, dan serivastatin dimetabolisme oleh CYP3A4, sedangkan fluvastatin dan rosuvastatin dimetabolisme melalui CYP2C9. Pemberian statin perlu memperhatikan interaksi dengan obat lain terkait metabolismenya di hati. (Suyatna FD, 2007).

## **2.6 SIMVASTATIN**

Simvastatin merupakan prodrug lakton inaktif yang dihidrolisis di saluran cerna menjadi turunan  $\beta$ -hidroksil aktif (Katzung et al., 2013). Simvastatin merupakan senyawa golongan statin yang paling banyak digunakan disebabkan hingga saat ini berdasarkan formularium yang berlaku pada tahun 2021 simvastatin merupakan satu-satunya obat penurun lipid yang ditanggung BPJS kesehatan di seluruh tingkat layanan kesehatan. Simvastatin diindikasikan pada kadar LDL > 160 mg/dL untuk pasien tanpa komplikasi diabetes melitus/ PJK, pasien ASCVD (post PCI, CABG, stroke iskemi dan/atau PAD, pasca infark) yang dibuktikan dengan EKG atau MSCT atau riwayat angiografi dengan target LDL adalah  $\leq 70$  mg/dL, kadar LDL > 130 mg/dL untuk pasien diabetes melitus (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

Simvastatin diberikan dengan dosis 5-80 mg per hari pada malam hari, terkait dengan pembentukan kolesterol yang terutama berlangsung

pada malam hari (Katzung et al., 2013). Penggunaan simvastatin yang lebih banyak dikaitkan dengan harga yang lebih murah dan terjangkau kebanyakan pasien. Namun berbagai penelitian menunjukkan efek statin menurunkan kadar rerata kolesterol total tidak signifikan dan hingga 65-75% kejadian penyakit aterosklerosis tidak dapat dicegah dengan penurunan LDL-kolesterol dengan terapi statin (Handayani and Simatupang, 2019; Yin et al., 2005). Dalam praktek klinis, lebih dari setengah pasien dengan penyakit jantung koroner tidak mencapai target LDL-kolesterol; dan banyak dari mereka yang mengalami gangguan kardiovaskular. Alasan pertama yakni statin seringkali tidak dititrasi ke dosis optimalnya dalam praktik disebabkan kekhawatiran mengenai efek sampingnya (miopati dan/atau kelainan fungsi hati). Alasan kedua yakni sebagian kecil pasien memiliki hiperkolesterol refrakter (Kong et al., 2008).

Disebabkan keadaan yang telah disebutkan, terapi kombinasi statin dengan agen penurun lipid lainnya adalah sebuah pilihan di klinik. Keuntungan terapi kombinasi adalah dapat meningkatkan efek penurunan kadar lipid, menurunkan dosis statin, dan menurunkan resiko efek samping statin. Namun berbagai penelitian melaporkan terjadi interaksi bila statin dikombinasikan dengan obat lain, bahkan dengan obat penurun kadar lipid golongan lainnya (Davidson, 2002).

## **2.7 OMEGA-3**

### **2.7.1 Nomenklatur Omega-3**

Omega-3 merupakan salah satu jenis asam lemak esensial yang harus diperoleh dari makanan karena sel tubuh manusia tidak memiliki kemampuan biokimia dalam memproduksinya sendiri (Mahan and Raymond, 2017). Asam lemak omega-3 meliputi alfa-asam linoleat/ALA (C 18:3  $\omega$ -3), asam eikosapentaenoat/EPA (C 20:5  $\omega$ -3), asam dokosapentaenoik (DPA), asam dokosaheksaenoat/DHA (C 22:6  $\omega$ -3) berhubungan dengan penurunan resiko penyakit kardiovaskular fatal. (Almatsier, 2001; Calder, 2017).

### **2.7.2 Peran Omega-3 dalam Penyakit Kardiovaskular**

Asam lemak omega-3 telah terbukti secara epidemiologis dan percobaan klinis dapat menurunkan insidens penyakit kardiovaskular. Studi pencegahan sekunder menggunakan  $n-3$  PUFA rantai panjang pada pasien post infark miokard menunjukkan  $n-3$  PUFA menurunkan konsentrasi triasilgliserol; menurunkan produksi kemotaktan, faktor pertumbuhan, molekul adhesi, eicosanoid inflamasi, dan sitokin inflamasi; menurunkan tekanan darah; meningkatkan produksi nitrit oksida; relaksasi endotel; memperbaiki kondisi pembuluh; menurunkan thrombosis dan aritmia jantung; dan meningkatkan variabilitas denyut jantung (Calder, 2004).

Asam lemak omega-3 tampaknya mengimbangi fungsi asam arakidonat dalam mekanisme peradangan. Asam lemak omega-3

membersihkan plasma dari lipoprotein kilomikron dan kemungkinan juga dari VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) dan menurunkan produksi trigliserida dan apolipoprotein  $\beta$  di dalam hati. Asam lemak omega-3 dihubungkan dengan pencegahan penyakit jantung koroner (Almatsier, 2001; Sudoyo et al, 2009).

Omega-3 memiliki beberapa efek dalam metabolisme lipid, salah satu yang paling menonjol adalah kemampuan dalam menurunkan kadar trigliserida plasma post absorpsi hingga 20-30%. Efek lain yaitu stimulasi aktivitas lipoprotein lipase pada jaringan lemak sehingga terjadi penurunan konsentrasi lipoprotein remnant yang dapat meningkatkan pengambilan kolesterol dari dinding arteri dan organ lain seperti hati. Omega-3 dapat meningkatkan ukuran partikel dan komposisi dari LDL sirkulasi dan HDL sehingga sangat bermanfaat dalam menurunkan resiko penyakit kardiovaskular. Di hati, omega-3 menekan produksi triasilgliserol endogen dengan menghambat enzim fosfatidil asam fosfatase dan diasilgliserol transferase dan secara selektif meningkatkan degradasi apo B-100 sehingga menurunkan produksi VLDL yang kaya akan triasilgliserol secara lebih jauh (A Susan et al; 2020). Penelitian pada hewan coba juga menunjukkan hasil serupa berupa penurunan TC, TAG, LDL-C, VLDL-C dan peningkatan HDL-C. Penelitian juga menunjukkan perbaikan indeks aterogenik hewan coba hiperkolesterolemia setelah pemberian omega-3 (Ibrahim Fouad, 2020).



Terdapat tiga mekanisme tambahan dari EPA dan DHA meliputi pengaruh pada elektrofisiologi jantung dengan menurunkan denyut jantung, peningkatan variabilitas denyut jantung dan penurunan kejadian aritmia; aksi anti trombotik sebagai hasil dari perubahan pola produksi dari mediator eikosanoid yang mengontrol agregasi platelet; dan efek anti inflamasi yang bisa menstabilkan plak aterosklerosis (Calder, 2017). PERKI merekomendasikan asupan PUFA omega-3 dari produk laut (seperti minyak ikan) sebesar 4 gram sehari dapat menurunkan konsentrasi TG 25-30%, menurunkan konsentrasi kolesterol LDL 5-10%, dan menaikkan konsentrasi kolesterol HDL sebesar 1-3% (Erwinanto et al., 2013). Dosis farmakologis yang dianjurkan untuk menurunkan konsentrasi TG yaitu 2-4 gram per hari (Aman et al., 2019; Erwinanto, 2013; Mach et al., 2020). *The American Heart Association* merekomendasikan dosis 1 gram/hari EPA+DHA untuk kardioproteksi dan 2-4 gram/hari EPA+DHA untuk menurunkan trigliserida yang meningkat (Covington, 2004).

## **2.8 VITAMIN D**

### **2.8.1 Nomenklatur Vitamin D**

Vitamin D adalah nama generik dari dua molekul, yaitu ergokalsiferol (vitamin D<sub>2</sub>) dan kolekalsiferol (vitamin D<sub>3</sub>). Prekursor vitamin D hadir dalam fraksi sterol dalam jaringan hewan (di bawah kulit) dalam bentuk 7-dehidrokolesterol dan tumbuh-tumbuhan dalam bentuk ergosterol. Keduanya membutuhkan radiasi sinar ultraviolet untuk mengubahnya ke

dalam bentuk provitamin D<sub>3</sub> (kolekalsiferol) dan D<sub>2</sub> (ergokalsiferol). Kolekalsiferol dan ergokalsiferol dikonversi menjadi bentuk aktif melalui penambahan dua gugus hidroksil. Provitamin D berasal dari hewan membentuk 1,25 dihidroksikolekalsiferol, dikenal sebagai kalsitriol, sedangkan yang berasal dari tumbuh-tumbuhan membentuk 1,25 dihidroergokalsiferol, dikenal sebagai erkalsitriol. Kedua bentuk vitamin D efektif untuk manusia (Almatsier, 2001; Gropper, 2021).

### **2.8.2 Mekanisme Aksi Vitamin D**

Mekanisme dimana kalsitriol melakukan berbagai fungsi bisa dibagi menjadi dua kategori yakni genomik dan non genomik. Secara genomik dimediasi melalui efek transkripsi VDR dalam sel nukleus dan secara non-genomik apabila VDR menginduksi pemberian sinyal secara cepat di membran sel dan/atau sitoplasma. Sinyal vitamin D melalui *vitamin D receptor* (VDR), sebuah reseptor spesifik *zinc-finger nuclear* (Chang and Lee, 2019). Banyak aksi non genomik dari kalsitriol dimediasi oleh aktivasi jalur sinyal transduksi (dinamakan juga sinyal intraseluler) yang berhubungan dengan membran sel jaringan tertentu (khususnya usus, kelenjar paratiroid, hati, dan sel beta pankreas) (Gropper, 2021).

Sedangkan pada mekanisme aksi genomik, kalsitriol berpindah dari sitosol ke dalam nukleus, dimana kalsitriol berikatan dan menginduksi perubahan pada reseptor nuklear vitamin D. VDR merupakan faktor transkripsi diaktifasi ligand yang berfungsi dalam kontrol ekspresi gen. VDR secara langsung berikatan dengan sekuens spesifik di dekat promoter dan

merekrut kompleks koregulator yang akan menjalankan fungsi tambahan yang dibutuhkan dalam modifikasi hasil keluaran transkripsi. Reseptor nuklear vitamin D telah ditemukan pada lebih 30 organ, termasuk tulang, usus, ginjal, paru-paru, otot, dan kulit (Chang and Lee, 2019; Gropper, 2021).

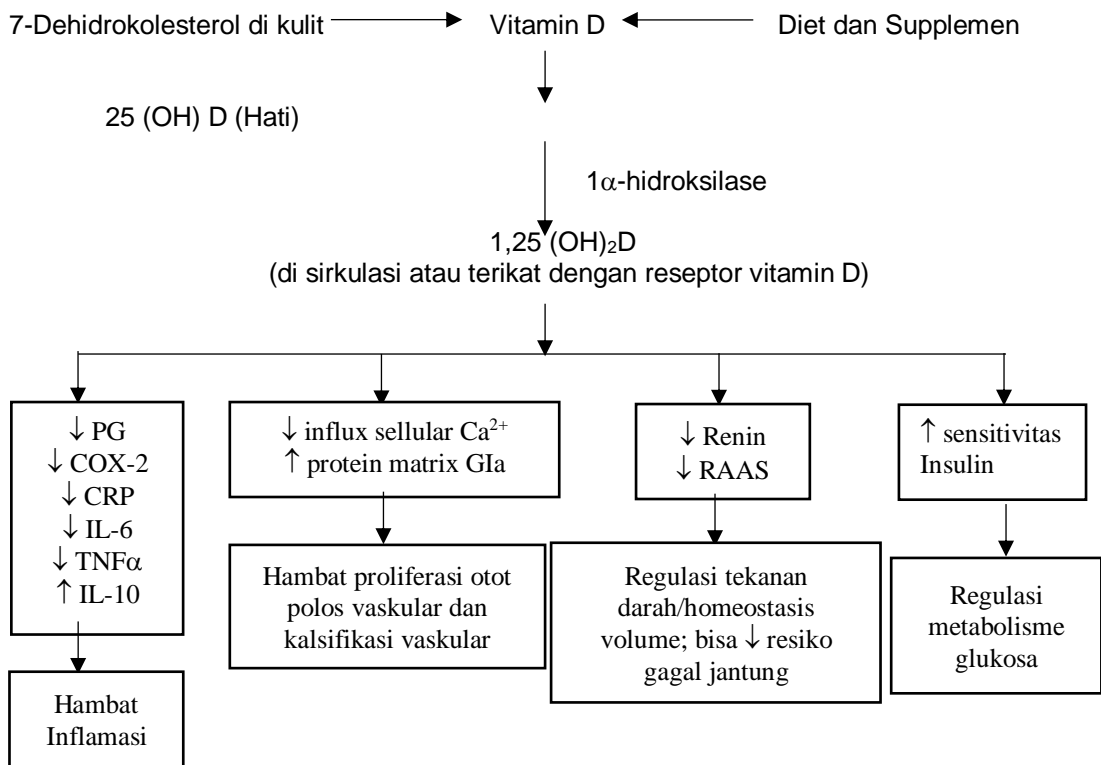
### **2.8.3 Fungsi Vitamin D**

Selama bertahun-tahun vitamin D dihubungkan dengan pertumbuhan tulang dan kekuatan tulang. Fungsi utama vitamin D adalah membantu pembentukan dan pemeliharaan tulang melalui regulasi absorpsi dan homeostasis kalsium. Peranan tambahan meliputi homeostatis serum fosfor; diferensiasi, proliferasi, dan pertumbuhan sel; struktur dan fungsi otot. (A Susan et al, 2020; Almatsier, 2001; Gropper, 2021).

Kalsitriol memiliki efek pada pengaturan proliferasi dan diferensiasi sel dengan membantu pertumbuhan normal sel, memicu diferensiasi terminal, dan menghambat proliferasi sel. Terkait sistem imun, kalsitriol membantu dalam melindungi tubuh dari agen infeksi. Hampir semua sistem imun, sel B dan sel T aktif, *antigen-presenting dendritic cells*, monosit, makrofag, dan sel T sitotoksik diketahui mengekspresikan VDR dan memproduksi kalsitriol. Vitamin D meningkatkan regulasi sitokin anti-inflamasi dan menurunkan sintesis beberapa sitokin proinflamasi (A Susan et al, 2020; Gropper, 2021).

#### **2.8.4 Fungsi Kardioprotektif Vitamin D**

Fungsi kardioprotektif vitamin D diketahui setelah melalui berbagai penelitian membuktikan defisiensi vitamin D berhubungan dengan peningkatan resiko penyakit kardiovaskular termasuk hipertensi, gagal jantung, dan penyakit jantung iskemik. Sebuah survei yang dilakukan di Amerika Serikat, menunjukkan bahwa partisipan dengan penyakit kardiovaskular memiliki frekuensi menderita defisiensi 25(OH)D yang lebih besar (defisiensi didefinisikan sebagai kadar serum 25(OH)D <20 ng/ml) (Gropper, 2021; Kendrick et al., 2009). Penelitian lain melaporkan bahwa defisiensi vitamin D berhubungan dengan beberapa resiko mayor penyakit kardiovaskular dan perubahan struktur jantung (Pekkanen et al., 2015). Mekanisme bagaimana vitamin D bisa memperbaiki keadaan penyakit kardiovaskular masih samar, namun beberapa hipotesis telah dikemukakan termasuk downregulasi sistem renin-angiotensin-aldosteron, efek langsung pada jantung, dan perbaikan kontrol glikemik (Judd and Tangpricha, 2009).



Gambar 4. Mekanisme bagaimana vitamin D bisa menurunkan resiko penyakit kardiovaskular  
 COX-2 mengindikasikan cyclooxygenase-2; CRP, C-reactive protein; IL-6, interleukin-6; IL-10, interleukin-10; PG, prostaglandin; RAAS, renin-angiotensin-aldosteron system; TNF $\alpha$ , tumor necrosis-  $\alpha$ . Diadaptasi dari Manson et al. (Manson et al., 2020)

### 2.8.5 Vitamin D, Dislipidemia, dan Penyakit Aterosklerosis

Data mengenai hubungan vitamin D dan kadar lipid darah masih belum konsisten. Sebuah penelitian pada 1475 orang di Cina yang mengevaluasi hubungan defisiensi vitamin D dan resiko dislipidemia dan penyakit jantung dengan mengukur kadar AIP (*Atherogenic Index of Plasma*) menemukan pada pria level serum 25(OH)D berhubungan terbalik dengan kadar trigliserida dan LDL-C dan berhubungan secara positif

dengan TC. Konsentrasi serum 25 (OH)D secara negatif berhubungan dengan AIP pada pria namun tidak pada wanita (Wang et al., 2016).

Studi metaanalisis lain yang mengevaluasi efek suplementasi vitamin D pada lipid darah menemukan suplementasi vitamin D memiliki efek pada kadar LDL-C namun tidak memiliki efek signifikan pada TC, HDL-C and TG (Wang et al., 2012). Penelitian yang meneliti hubungan kadar vitamin D<sub>3</sub> dengan lipid, lipoprotein, dan apolipoprotein menunjukkan kadar vitamin D<sub>3</sub> berhubungan negatif dengan TC, LDL-C, TG, Non-HDL-C, LDL-P, sLDL-P, sLDL-C, ApoB dan rasio ApoB/ApoA serta berhubungan positif dengan kadar HDL2-C (Elmi et al., 2021).

Pada sebuah *randomized control trials* yang mengevaluasi efek vitamin D pada profil lipid pasien hiperkolesterolemia yang diterapi statin diperoleh hasil setelah 6 bulan suplementasi vitamin D 2000 IU/hari terdapat penurunan total kolesterol 22.1 mg/dl dan trigliserida 28.2 mg/dl yang signifikan dibandingkan placebo, sehingga vitamin D dapat digunakan sebagai terapi adjuvan pada pasien dengan hiperkolesterolemia (Qin et al., 2015). Hubungan antara defisiensi vitamin D dan dislipidemia aterogenik telah dinyatakan namun mekanisme masih belum jelas. Salah satu penelitian yang meneliti efek vitamin D pada serum lipid dengan menggunakan genotipe filaggrin sebagai variabel instrument menunjukkan 23,8% level HDL-c lebih tinggi dan 30,5% level trigliserida lebih rendah setiap kali dobel dosis vitamin D. Mekanisme yang mungkin yaitu vitamin D menekan sekresi hormon paratiroid yang lebih lanjut sehingga terjadi

peningkatan lipolisis. Peningkatan kalsium dari diet oleh vitamin D menekan  $\text{Ca}^{2+}$  adiposit intrasellular dan memodulasi metabolisme energi dan mengurangi resiko obesitas. Mekanisme lain yaitu peningkatan kalsium oleh vitamin D berperan menurunkan pembentukan dan sekresi trigliserida di hepar (Skaaby et al., 2013).

Studi epidemiologis di Cina menemukan bahwa serum 25(OH)D ditemukan berhubungan secara positif dengan konsentrasi lipoprotein lipase. Penemuan ini bisa menjelaskan hubungan terbalik antara serum 25(OH) D dan trigliserida (Huang et al., 2013). Adapun penelitian in vitro menunjukkan inkubasi dengan kalsitriol ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) meningkatkan ekspresi dan aktivitas lipoprotein lipase pada adiposit yang dikultur. Lipoprotein lipase berfungsi dalam hidrolisis trigliserida dalam pembuluh darah, trigliserida yang dimaksud adalah yang terdapat pada VLDL dan kilomikron. Lipoprotein lipase kemudian akan menyusutkan kilomikron dengan menghilangkan asam lemak dari trigliserida sementara kilomikron remnant diambil oleh hati untuk endositosis dimediasi reseptor (Pirahanchi et al., 2021; Qurfeld et al., 1999). Kadar lipoprotein lipase juga diketahui berbanding terbalik resistensi insulin dan diabetes melitus tipe 2 sehingga memiliki efek protetktif terhadap faktor resiko penyakit aterosklerosis lainnya (Huang et al., 2013).

Terdapat bukti bahwa vitamin D menekan pembentukan adiposit dari preadiposit, keduanya baik melalui inhibisi ekspresi gen dan juga kompetisi dengan PPAR $\gamma$ , pengatur utama dari adipogenesis, untuk ketersediaan

RXR untuk dimerisasi. Terdapat kemungkinan bahwa tidak adekuatnya vitamin D menjadi salah satu faktor terbentuknya sindrom metabolik (kombinasi dari resistensi insulin, hiperlipidemia, dan aterosklerosis berhubungan dengan obesitas abdominal) (A Susan et al, 2020).

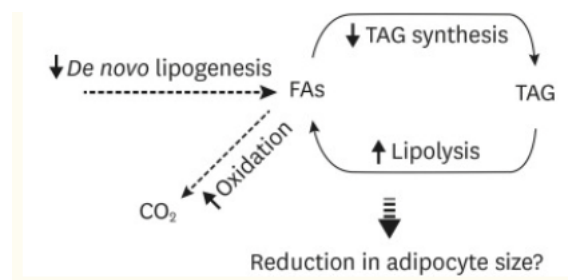
## **2.8.6 Peranan Vitamin D dalam Fungsi Metabolik Jaringan**

### **Lemak**

Adiposit memiliki peran penting dalam patofisiologi penyakit aterosklerosis terkait fungsi adiposit dalam metabolisme lemak dan sekresi sejumlah hormon peptida dan sitokin, termasuk leptin, adiponectin, dan IL-6. Adiposit menyimpan kelebihan energi dalam bentuk triasilgliserol dan melepaskannya dalam bentuk asam lemak dan gliserol bila diperlukan tubuh. Jumlah triasilgliserol yang tersimpan di adiposit bergantung pada keseimbangan sintesis dan penghancuran lipid. Bentuk aktif vitamin D  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  dilaporkan mempengaruhi adiposit melalui berbagai mekanisme. Salah satunya menstimulasi influks kalsium ke dalam adiposit dan melalui membran terikat VDR mempengaruhi metabolisme lipid. Mekanisme lain yaitu terjadi penurunan akumulasi triasilgliserol dengan peningkatan stimulasi lipolisis basal dan adrenergik dan penurunan lipogenesis di adiposit 3T3-L1.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  menstimulasi ekspresi mRNA yang berhubungan oksidasi asam lemak termasuk CPT1A, PGC1 $\alpha$ , PPAR $\alpha$ , UCP1 dan meningkatkan oksidasi asam lemak di adiposit 3T3-L1. Keseluruhan data membuktikan efek katabolik yang menurunkan akumulasi lemak yang menurunkan ukuran adiposit dan penyimpanan lemak adiposit



sehingga bersifat protektif terhadap akumulasi massa lemak dan kelainan metabolik terkait (He et al., 2018; Judd and Tangpricha, 2009; Nimitphong et al., 2020).

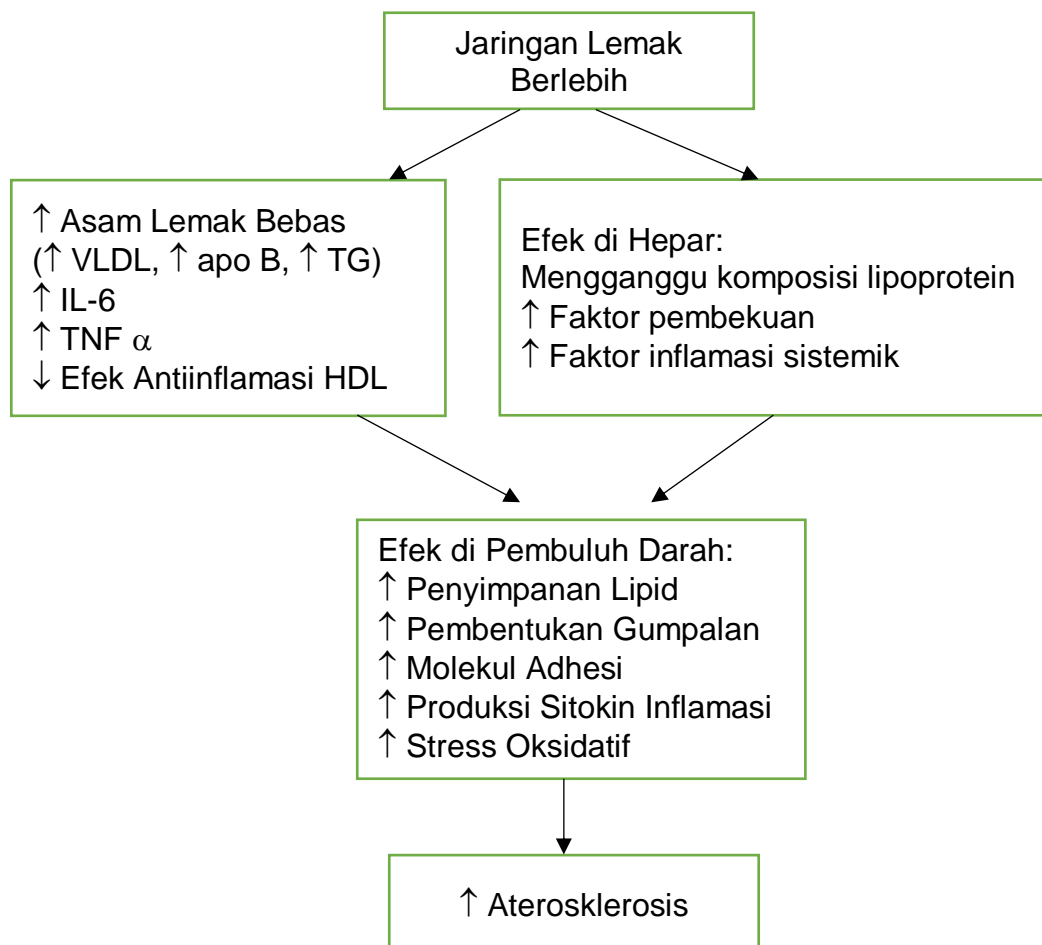


Gambar 5. Regulasi vitamin D dalam metabolisme jaringan lemak  
 Hasil penelitian *in vitro* menunjukkan vitamin D meningkatkan lipolisis dan oksidasi asam lemak dan menurunkan lipogenesis *de novo*. Kombinasi proses ini menyebabkan penurunan akumulasi lipid dan pengurangan ukuran adiposit (Nimitphong et al., 2020)

Jaringan lemak melepaskan berbagai metabolit, sitokin, dan hormon yang dapat mempengaruhi hati dan menyebabkan berbagai perubahan pada lipoprotein, faktor pembekuan, dan faktor inflamasi yang mempengaruhi perjalanan proses aterosklerosis pembuluh darah. Pada penderita obesitas, jaringan lemak diketahui meningkatkan pelepasan asam lemak sehingga dapat meningkatkan VLDL, apolipoprotein B, dan sekresi trigliserida. Jaringan lemak juga meningkatkan ekspresi TNF (*Tumor Necrosis Factor*) dan dapat memiliki efek multipel pada metabolisme lipid baik melalui efek parakrin pada adiposit dan hati. Jaringan lemak dapat mempengaruhi metabolisme dan fungsi lipoprotein sistemik dengan mensekresikan apolipoprotein. Amyloid A merupakan salah satu apolipoprotein dan sitokin inflamasi yang diproduksi adiposit. Serum Amyloid A memiliki efek penting dalam metabolisme dan fungsi HDL

dimana secara parsial kompleks SAA HDL menghalangi ikatan HDL dengan proteoglikan permukaan sel sehingga menghalangi akses HDL ke membran plasma yang berakibat hilangnya kemampuan antiinflamasi HDL (Fantuzzi and Mazzone, 2007).

Peningkatan pelepasan asam lemak dari jaringan lemak juga mempercepat pembentukan proses aterosklerosis tidak bergantung lipid. Kelebihan asam lemak di jaringan perifer meningkatkan resistensi insulin dan proses inflamasi melalui aktivasi *Toll-like receptor 4*. Selain itu, asam lemak bebas juga menginduksi apoptosis sel dan kelainan vasodilatasi terkait endotel (Fantuzzi and Mazzone, 2007).



Gambar 6. Efek jaringan lemak pada proses pembentukan aterosklerosis

### **2.8.7 Dosis Anjuran Vitamin D**

Dalam keadaan normal, suplementasi vitamin D tidak diperlukan. Jumlah cukup vitamin D dapat diperoleh dengan paparan sinar matahari selama 15 menit pada individu dengan kulit cerah pada pagi menjelang siang selama beberapa kali seminggu. Orang dengan kulit lebih gelap membutuhkan paparan yang lebih lama. Paparan matahari diharapkan dapat meningkatkan konsentrasi serum 25-OH D hingga 45 ng/mL (Almatsier, 2001; Gropper, 2021).

Rekomendasi pemberian suplementasi vitamin D dianjurkan pada orang dengan resiko defisiensi vitamin D yaitu: (Holick et al., 2011)

- Pada infan dan anak usia 0-1 tahun direkomendasikan vitamin D minimal 400 IU/hari, setara 25ng
- Pada anak usia 1-18 tahun direkomendasikan vitamin D minimal 400-600 IU/hari, direkomendasi minimal 1000 IU/hari bila perlu meningkatkan kadar 25(OH)D konsisten di atas 30 ng/ml (75 nmol/liter)
- Pada dewasa usia 19-50 tahun direkomendasikan vitamin D minimal 600 IU/hari, direkomendasi minimal 1500-2000 IU/hari bila perlu meningkatkan kadar 25(OH)D konsisten di atas 30 ng/ml
- Pada dewasa usia 50-70 tahun dan lebih 70 tahun direkomendasikan vitamin D minimal 600-800 IU/hari, direkomendasi minimal 1500-2000 IU/hari bila perlu meningkatkan kadar 25(OH)D konsisten di atas 30 ng/ml

- Pada ibu hamil dan laktasi direkomendasikan vitamin D minimal 600 IU/hari, direkomendasi minimal 1500-2000 IU/hari bila perlu meningkatkan kadar 25(OH)D konsisten di atas 30 ng/ml
- Batas atas paling tinggi dari vitamin D yaitu 1000 IU/hari untuk infan hingga 6 bulan, 1500 IU/hari untuk infan usia 6 bulan-1 tahun, minimal 2500 IU/hari pada anak usia 1-3 tahun, 3000 IU/hari pada anak usia 4-8 tahun, dan 4000 IU/hari untuk usia di atas 8 tahun

Pada penderita defisiensi rekomendasi yaitu: (Holick et al., 2011)

- Pada infan dan anak usia 0-1 tahun, vitamin D 2000 IU/hari atau 50.000 IU sekali seminggu selama 6 minggu untuk mencapai level darah 25(OH)D di atas 30 ng/ml diikuti dosis pemeliharaan 400-1000 IU/hari
- Pada anak usia 1-18 tahun, vitamin D 2000 IU/hari selama minimal 6 minggu atau 50.000 IU sekali seminggu selama minimal 6 minggu untuk mencapai level darah 25(OH)D di atas 30 ng/ml diikuti dosis pemeliharaan 600-1000 IU/hari
- Pada dewasa, vitamin D 6000 IU/hari selama 8 minggu atau 50.000 IU sekali seminggu selama 8 minggu untuk mencapai level darah 25(OH)D di atas 30 ng/ml diikuti dosis pemeliharaan 1500-2000 IU/hari

Defisiensi vitamin D didefinisikan sebagai hasil pemeriksaan 25(OH)D kurang 20 ng/ml (50 nmol/liter) dan insufisiensi didefinisikan sebagai 25(OH)D 21-29 ng/ml (52,5-72,5 nmol/liter). (Holick et al., 2011; Marciniowska-Suchowierska et al., 2018). Toksisitas akut terjadi bila dosis

vitamin D melebihi 10.000 IU/hari sehingga konsentrasi serum >150 ng/ml (>375 nmol/l) (Marcinowska-Suchowierska et al., 2018).

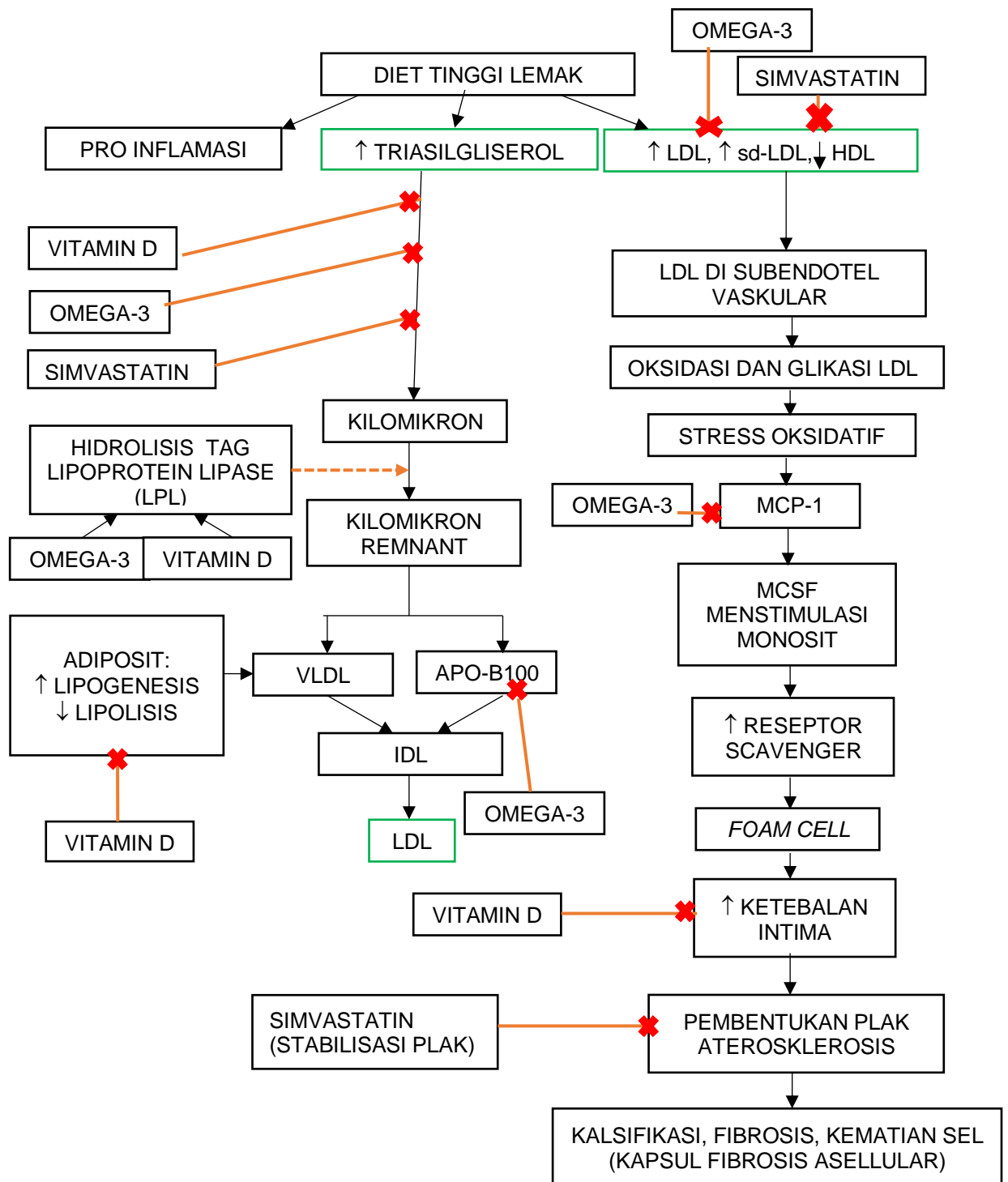
## 2.9 INDEKS ATEROGENIK

Sejumlah parameter berhubungan dengan lipid telah digunakan untuk memprediksi resiko penyakit arteri koroner meliputi konsentrasi plasma lipid dan lipoprotein, apoprotein, rasio dari TC (atau LDL-C) terhadap HDL-C, atau kombinasi dengan parameter lain. Prediktor lain resiko koroner adalah tingkat esterifikasi kolesterol dalam penurunan plasma lipoprotein aterogenik apoB FER<sub>HDL</sub>. FER<sub>HDL</sub> berhubungan sangat erat dengan rasio plasma trigliserida terhadap kolesterol HDL yang telah ditransformasikan secara logaritma (Log(TG/HDL-C)). Nilai FER<sub>HDL</sub> juga berhubungan erat dengan ukuran partikel LDL dan nilai FER<sub>HDL</sub> yang meningkat berhubungan dengan predominansi partikel HDL kecil (Dobiášová and Frohlich, 2001).



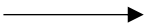


*Atherogenic Index of Plasma (AIP)* yang dihitung dengan rumus Log(TG/HDL-C) bisa digunakan sebagai indikator fenotip lipoprotein aterogenik. AIP berhubungan baik dengan ukuran partikel LDL dan bisa menjadi indikator fenotip lipoprotein. Secara spesifik, AIP merupakan indikator *small dense LDL (sdLDL)*. LDL kecil dan padat bersifat proaterogenik dan rentan proses oksidasi. Konsentrasi sdLDL tinggi berhubungan peningkatan 3-7 kali resiko penyakit arteri koroner dan ditemukan pada pasien dengan peninggian trigliserida dan penurunan HDL.

Keuntungan praktis penggunaan AIP adalah bahwa nilainya bervariasi dari negatif ke positif dengan hasil 0 secara dekat sesuai dengan diameter LDL 25,5 nm. Individu dengan resiko rendah penyakit arteri koroner, meliputi anak dan wanita, memiliki nilai AIP dalam rentan negatif (aman), sedangkan individu dengan resiko lebih tinggi memiliki nilai AIP yang meningkat secara progresif (misalnya pada laki-laki dan individu dengan hipertensi, diabetes, hiperlipidemia) (Dobiášová and Frohlich, 2001; Ilhamfitri, 2018).

## KERANGKA TEORI PENELITIAN

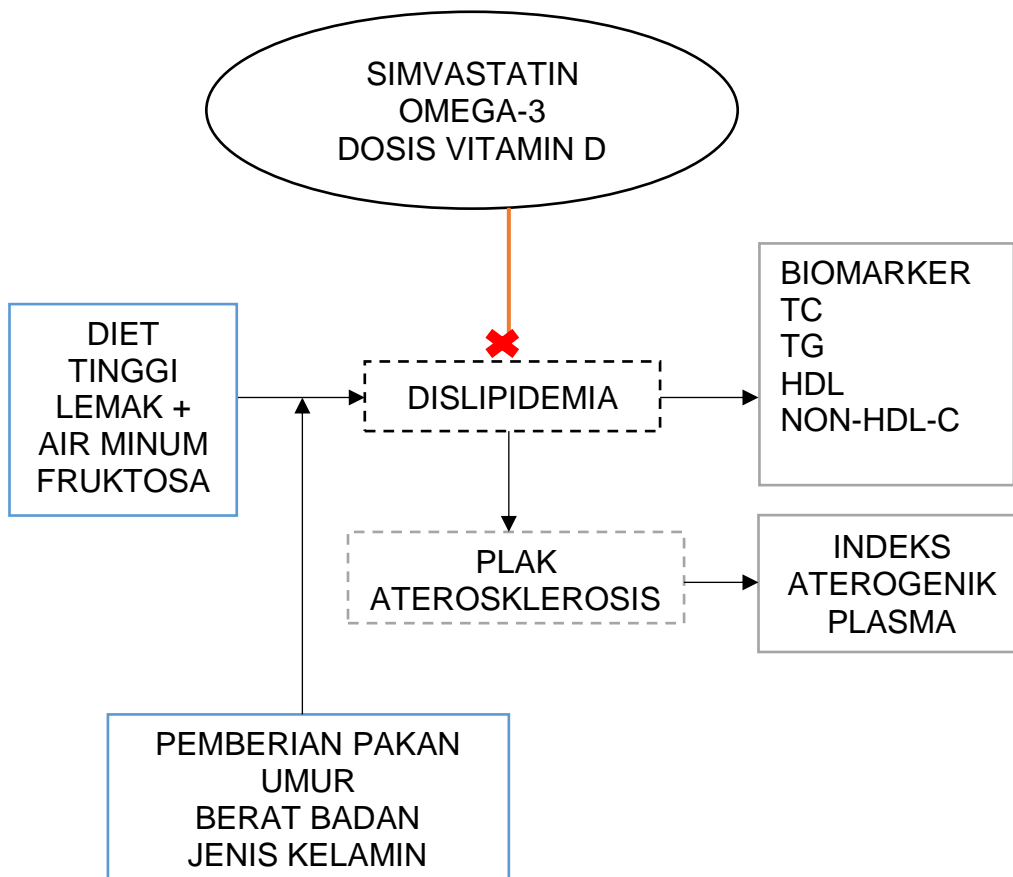


**KETERANGAN:**





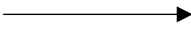

-  Variabel yang diteliti
-  Variabel yang tidak diteliti
-  Arah induksi
-  Arah hambatan
-  Lipoprotein Lipase memicu hidrolisis triasilgliserol dalam kilomikron sehingga terbentuk kilomikron remnant



## KERANGKA KONSEP PENELITIAN



### KETERANGAN:

-  : Variabel bebas
-  : Variabel terikat
-  : Variabel antara
-  : Variabel kendali
-  : Menyebabkan
-  : Mencegah