

TESIS

**UJI ANTIHIPERLIPIDEMIA EKSTRAK ETANOL DAUN  
PALIASA (*Kleinhovia hospita* L.) PADA TIKUS MODEL  
HIPERLIPIDEMIA YANG DIINDUKSI TRITON X-100**

*ANTIHYPERLIPIDEMIA EFFECT OF THE ETHANOL EXTRACT OF  
PALIASA LEAVES (*Kleinhovia hospita* L.) ON TRITON X-100-INDUCED  
HYPERLIPIDEMIA MODEL RATS*

ANDI IRMA SURYANI

P062202033



PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK  
SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR

2023

**UJI ANTIHIPERLIPIDEMIA EKSTRAK ETANOL DAUN  
PALIASA (*Kleinhovia hospita* L.) PADA TIKUS MODEL  
HIPERLIPIDEMIA YANG DIINDUKSI TRITON X-100**

ANDI IRMA SURYANI

P062202033



PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK  
SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR

2023

**ANTIHYPERLIPIDEMIA EFFECT OF THE ETHANOL EXTRACT OF  
PALIASA LEAVES (*Kleinhovia hospita* L.) ON TRITON X-100-  
INDUCED HYPERLIPIDEMIA MODEL RATS**

ANDI IRMA SURYANI

P062202033



GRADUATE SCHOOL  
BIOMEDICAL SCIENCE PROGRAM  
HASANUDDIN UNIVERSITY  
MAKASSAR

2023

**UJI ANTIHIPERLIPIDEMIA EKSTRAK ETANOL DAUN  
PALIASA (*Kleinhovia hospita* L.) PADA TIKUS MODEL  
HIPERLIPIDEMIA YANG DIINDUKSI TRITON X-100**

Tesis

Sebagai salah satu syarat mencapai gelar Magister

Program Studi Ilmu Biomedik

Disusun dan diajukan oleh:

ANDI IRMA SURYANI

P062202033

Kepada

PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK

SEKOLAH PASCASARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

**LEMBAR PENGESAHAN TESIS**

**UJI ANTIHIPERLIPIDEMIA EKSTRAK ETANOL DAUN PALIASA  
(*Kleinhovia hospita* L.) PADA TIKUS MODEL HIPERLIPIDEMIA YANG  
DIINDUKSI TRITON X-100**

**Disusun dan diajukan oleh**

**ANDI IRMA SURYANI  
P062202033**

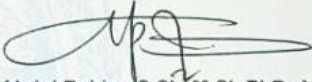
Telah dipertahankan di hadapan panitia ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Biomedik  
Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal 30 Oktober 2023  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama


Pembimbing Pendamping

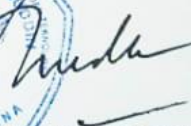
  
Prof. Yulia Yesrini Djibir, S.Si., MBM.Sc., M.Si., PhD., Apt.  
NIP. 19780728 200212 2 003

  
Abdul Rahim, S.Si., M.Si., PhD., Apt.  
NIP. 19771111 200812 1 001

Ketua Program Studi  
Magister Ilmu Biomedik

Dekan Sekolah Pascasarjana  
Universitas Hasanuddin

  
dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D., Sp.PD-KHOM., FINASIM  
NIP. 19680218 199903 2 002

  
Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K), M.Med.Ed.  
NIP. 19661231 199503 1 009

**PERNYATAAN KEASLIAN TESIS  
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "UJI ANTIHIPERLIPIDEMIA EKSTRAK ETANOL DAUN PALIASA (*Kleinhovia hospita* L.) PADA TIKUS MODEL HIPERLIPIDEMIA YANG DIINDUKSI TRITON X-100" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Prof. Yulia Ysurini Djabir, S.Si.,M.Si,MBM,Sc,Ph.D.,Apt., sebagai Pembimbing Utama dan Abdul Rahim, S.Si.,M.Si.,,Ph.D.,Apt sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 31 Oktober 2023

  
Audi Irena Suryani  
P062202033

## UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah. Puji Syukur penulis panjatkan kepada Allah Azza Wajalla atas Berkat, Rahmat dan Petunjuk-Nya, sehingga atas Izin-Nya tesis ini dapat diselesaikan. Salam dan Shalawat semoga senantiasa tercurahkan kepada Rasulullah SAW. Dalam pembuatan tesis penulis tidak terlepas dari bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Untuk itu, penulis menyampaikan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Yulia Yurini Djabir, S.Si., M.Si, MBM,Sc,Ph.D.,Apt., selaku Pembimbing Utama yang telah membimbing, memberikan arahan, dan motivasi, serta telah meluangkan waktu kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan masa studinya selama di Pascasarjana Ilmu Biomedik Universitas Hasanuddin
2. Abdul Rahim, S.Si.,M.Si.,,Ph.D.,Apt selaku Pembimbing Pendamping yang telah membimbing, memberikan masukan serta saran dan telah meluangkan waktu kepada penulis sehingga menyelesaikan Tesis ini.
3. Prof. dr.Peter Kabo, Sp.F, Ph.D, Sp,JP (K), Prof. dr.Rosdiana Natsir, Ph.D, Dr.dr. Anna Khuzaimah, M.Kes., selaku tim penguji yang telah meluangkan waktu untuk memberikan saran dan masukan yang membangun kepada penulis sehingga menyelesaikan Tesis ini.
4. Suami tercinta H.M. Muhammad FajrinAdnan, SE., LC., yang telah mendoakan, mendukung, mensponsori, dan memberikan motivasi sehingga penulis dapat menyelesaikan Tesis ini.
5. Orang tua tercinta, Andi Sawawi Muchtar, SE. dan Dra Hj. Bau Ratna, yang telah mendoakan, mendukung, membantu, dan memberikan motivasi sehingga penulis dapat menyelesaikan Tesis ini
6. Mertua tercinta, Dr.Hj. Muhammad Adnan Lira, SH,MH., dan Hj. Nurlia, yang telah mendoakan, mendukung, memberikan motivasi sehingga penulis dapat menyelesaikan Tesis ini.
7. Anak-anakku tersayang, Shofiyah Annuha Fajrin dan Syakirah Maryam Fajrin yang telah sabar dan selalu mendukung penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan Tesis ini.
8. Adik-adikku, dr. Andi Radiah Permatasari dan Andi Nabila Putri Aulia, yang telah memberikan doa dan dukungan untuk menyelesaikan Tesis ini.
9. Teman saya, Fitriani W. Alani, S.Farm, M.Biomed., yang telah banyak membantu dan memberikan arahan sehingga penulis dapat menyelesaikan Tesis ini
10. Semua pihak yang telah membantu dan tidak sempat disebutkan namanya satu persatu

Penulis menyadari bahwa penyusunan Tesis ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan masukan yang membangun dari berbagai pihak. Semoga karya ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan, khususnya ilmu Biomedik. Amin.



## ABSTRAK

ANDI IRMA SURYANI. **Uji Antihiperlipidemia Ekstrak Etanol Daun Paliasa (*Kleinhovia hospita* L.) pada Tikus Model Hiperlipidemia yang diinduksi Triton X-100** (dibimbing oleh Yulia Yusrini Djabir dan Abdul Rahim).

Hiperlipidemia merupakan penyebab aterosklerosis dan berujung pada terjadinya penyakit jantung koroner. Daun paliasa (*Kleinhovia hospita* L.) secara tradisional telah dimanfaatkan sebagai obat herbal untuk menurunkan kadar lipid darah. Namun data ilmiah mengenai aktivitas antihiperlipidemia tanaman ini masih kurang. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek antihiperlipidemia ekstrak etanol daun paliasa (*K. hospita*) terhadap tikus yang diinduksi Triton X-100. Dua puluh empat ekor tikus Wistar albino jantan dibagi secara acak menjadi empat kelompok (n = 6). Kelompok perlakuan masing-masing mendapat ekstrak etanol daun paliasa (*K. hospita*) dosis 250 mg/kg dan 500 mg/kg selama 7 hari diikuti dengan pemberian Triton X-100, sedangkan kelompok negatif hanya diberikan Triton X-100 dengan dosis 400 mg/kg per oral pada hari ke 8 untuk menginduksi hiperperlipidemia. Kontrol normal tidak mendapatkan Triton X-100. Setelah 48 jam induksi, sampel darah diambil. Biomarker serum darah yang dianalisis yaitu kolesterol total, trigliserida, dan HDL. Data dianalisis menggunakan metode analisa varians satu arah (ANOVA) diikuti dengan uji post hoc *Fisher's Least Significant Difference* (LSD). Triton X-100 secara signifikan meningkatkan kadar kolesterol total (TC) namun tidak secara signifikan meningkatkan kadar Trigliserida (TG), dan tidak pula menurunkan *High Density Lipoprotein* (HDL). Pemberian ekstrak etanol daun paliasa (*K. hospita*) selama 7 hari sebagai *pretreatment* dilanjutkan dengan Triton X-100 menurunkan kadar TC. Ekstrak daun paliasa (*K. hospita*) pada 250 mg/kg dan 500 mg/kg melindungi terhadap terjadinya hiperkolesterolemia pada tikus yang diinduksi dengan Triton X-100.

**Kata kunci:** Triton X-100, Kolesterol Total, *Kleinhovia hospita*, Antihiperlipidemia

## ABSTRACT

ANDI IRMA SURYANI. **ANTIHYPERLIPIDEMIA EFFECT OF THE ETHANOL EXTRACT OF PALIASA LEAVES (*Kleinhovia hospita* L.) ON TRITON X-100-INDUCED HYPERLIPIDEMIA MODEL RATS** (Supervised by Yulia Yusrini Djabir and Abdul Rahim).

Hyperlipidemia is a main cause of atherosclerosis and leads to coronary heart disease. Paliasa leaves (*Kleinhovia hospita* L.) have traditionally been used as a herbal medicine to lower blood lipid levels. However, scientific data regarding the antihyperlipidemic properties of this plant is still lacking. This research was conducted to determine the antihyperlipidemic effect of *K. hospita* leaf ethanolic extract on rats induced by Triton X-100. Twenty-four male albino Wistar rats were randomly divided into four groups (n = 6). The treatment group received *K. hospita* leaf ethanolic extract doses of 250 mg/kg and 500 mg/kg for 7 days followed with administration of Triton X-100, while negative control was given administration of Triton X-100 at a dose of 400 mg/kg orally on day 8 to induce hyperlipidemia. Normal controls did not receive Triton X-100. After 48 hours of induction, blood samples were taken. Blood serum biomarkers were analyzed, namely total cholesterol, triglycerides, and HDL. The data were analyzed using one-way analysis of variance (ANOVA) followed with *Fisher's Least Significant Difference* (LSD) post hoc test. Triton X-100 significantly increased Total Cholesterol (TC) levels but did not significantly increase Triglyceride (TG) levels, nor did it decrease High Density Lipoprotein (HDL). Administration of *K. hospita* leaf ethanolic extract for 7 days as pretreatment followed by Triton X-100 reduced TC levels. *K. hospita* leaf extract at 250 mg/kg and 500 mg/kg protected against Triton X-100-induced rat hypercholesterolemia.

**Keywords:** Triton X-100, Total Cholesterol, *Kleinhovia hospita*, Antihyperlipidemia

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN TESIS.....	v
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA.....	vi
UCAPAN TERIMAKASIH.....	vii
ABSTRAK.....	viii
DAFTAR ISI .....	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	4
C. Tujuan Penelitian .....	5
1. Tujuan Umum .....	5
2. Tujuan Khusus .....	5
D. Manfaat Penelitian .....	5
1. Manfaat Akademis .....	5
2. Manfaat Praktis .....	5
3. Manfaat Klinis .....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	6
A. Tumbuhan Paliasa.....	6
1. Taksonomi dan Morfologi.....	6
2. Kandungan Kimia.....	7
3. Toksisitas Paliasa.....	10
4. Manfaat Paliasa.....	11
B. Lipid.....	15

1. Klasifikasi Lipid.....	15
2. Metabolisme Lipid.....	23
C. Hiperlipidemia.....	27
1. Definisi.....	27
2. Epidemiologi.....	27
3. Klasifikasi Hiperlipidemia dan Kadar Lipid Normal.....	27
4. Patofisiologi.....	28
5. Manifestasi Klinis.....	31
6. Diagnosis.....	31
7. Penatalaksanaan.....	31
D. Triton X-100.....	36
E. Kerangka Teori.....	37
F. Kerangka Konsep.....	38
G. Hipotesis.....	39
 BAB III METODE PENELITIAN.....	 40
A. Rancangan Penelitian .....	40
B. Waktu dan Lokasi Penelitian .....	40
C. Variabel Penelitian .....	40
D. Populasi dan sampel .....	40
1. Populasi .....	40
2. Sampel .....	41
3. Pehitungan Jumlah Sampel .....	41
E. Alat dan Bahan.....	42
1. Alat : .....	42
2. Bahan : .....	42
F. Definisi operasional .....	42
G. Prosedur penelitian .....	43
1. <i>Preliminary Study</i> .....	43
2. Pemeliharaan Hewan Coba.....	45
3. Persiapan dan Ekstraksi Daun Paliasa.....	45
4. Induksi Hiperlipidemia pada Tikus.....	46

5. Pengambilan Sampel Darah Sebelum Perlakuan.....	47
6. Pemberian Ekstrak Paliasa.....	47
7. Pengambilan Sampel Darah setelah Perlakuan.....	50
H. Analisis Statistik .....	50
I. Kelayakan Etik .....	51
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	48
A. Hasil.....	48
B. Pembahasan.....	52
BAB V. PENUTUP.....	55
A. Kesimpulan.....	55
B. Saran.....	55
DAFTAR PUSTAKA .....	56
LAMPIRAN.....	60

## DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
1	Karakteristik Lipoprotein Plasma	15
2	Karakteristik beberapa Apolipoprotein	16
3	Klasifikasi Fredrickson pada hiperlipidemia primer	27
4	Kadar Profil Lipid	28
5	Efek terapi obat pada lipid dan lipoprotein	36
6	Hasil Pengukuran kadar kolesterol total pada serum tikus	49
7	Hasil Pengukuran kadar trigliserida pada serum tikus	50
8	Hasil Pengukuran HDL pada serum tikus	51
9	Hasil rata-rata berat badan tikus	54

## DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
1	Tanaman paliasa	27
2.	Apoprotein+Lipid= Lipoprotein	15
3.	Biosintesis kolesterol	19
4	Jalur metabolisme lipid terbagi menjadi dua jalur dasar, jalur eksogen dan jalur endogen	22
5	Jalur <i>Reverse Cholesterol Transportation</i>	25
6	Kadar Kolesterol Total serum tikus	50
7	Kadar Triglicerida serum tikus	51
8	Kadar HDL serum tikus	52

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Lemak merupakan molekul yang dibutuhkan oleh manusia sebagai sumber energi serta pelarut berbagai vitamin. Selain itu, lemak juga berfungsi untuk membentuk dinding sel-sel didalam tubuh kita. Jika jumlah lemak yang masuk didalam tubuh berlebih maka kadar lipid/lemak didalam tubuh akan meningkat sehingga dapat menyebabkan terjadinya berbagai penyakit yang berkaitan dengan peningkatan kadar lipid/lemak (Saputra, 2021).

Hiperlipidemia adalah keadaan medis dimana terjadi kenaikan kadar plasma terhadap satu atau bahkan lebih dari jenis lipid/lemak (Saputra, 2021). Hiperlipidemia merupakan penyebab penyakit jantung koroner dan aterosklerosis yang dihasilkan dari deposisi lipid yang lambat tapi pasti di dinding arteri (Yadav *et al.*, 2014).

Kolesterol yang tinggi secara global menyebabkan terjadinya penyakit jantung iskemik sebesar 30%. Secara keseluruhan, 2.6 juta kematian di dunia disebabkan oleh terjadinya peningkatan kolesterol (4.5% dari total keseluruhan) dan menyebabkan disabilitas sebesar 29,7 juta atau sebesar 2% dari DALYS (*Disability Adjusted Life Year*). Peningkatan terhadap kadar kolesterol total yang merupakan faktor risiko terjadinya penyakit jantung iskemik dan stroke menjadi beban penyakit utama di negara maju maupun di negara berkembang. Prevalensi global tahun 2008 memperlihatkan peningkatan kolesterol pada wanita dewasa yaitu sebesar 39% dan pada pria dewasa sebesar 40% (WHO, 2022).

Menurut RISKESDAS (Riset Kesehatan Dasar) tahun 2018, prevalensi hiperlipidemia di Indonesia sudah sangat memprihatinkan. Penduduk Indonesia yang berusia  $\geq 15$  tahun yang memiliki kadar



kolesterol total diatas 200 mg/dL yaitu sebesar 28,8%, yang memiliki kadar LDL diatas 100 mg/dL yaitu sebesar 72,8%, yang memiliki kadar HDL kurang dari 40 mg/dL yaitu sebesar 24,4% serta yang memiliki kadar trigliserida yang kurang dari 150mg/dL yaitu sebesar 27,9%. Menurut jenis kelamin, hiperlipidemia lebih banyak ditemukan pada wanita. Sedangkan menurut tempat tinggal, hiperlipidemia lebih banyak terjadi pada penduduk perkotaan (KEMENKES RI, 2018).

Penatalaksanaan hiperlipidemia secara farmakologis banyak dilakukan dengan penggunaan obat-obat antihiperlipidemia. Ada beberapa golongan obat antihiperlipidemia, namun yang umum digunakan saat ini ialah yang berasal dari golongan *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors* atau statin. Obat ini bekerja dengan menghambat enzim reduktase HMG-CoA sehingga menghambat biosintesis kolesterol di hati hingga akhirnya menurunkan kadar lipid di dalam hati (Shattat, 2014).

Namun, penggunaan jangka panjang obat-obatan ini dapat menyebabkan berbagai macam efek samping. Diantaranya golongan obat statin memiliki beberapa efek samping berupa miopati, rhabdomyolisis, kardiomiopati, dan peningkatan serum transaminase yang dapat menyebabkan kerusakan ginjal (Shattat, 2014).

Karena adanya beberapa efek samping yang disebabkan oleh obat antihiperlipidemia tersebut, maka penelitian tentang obat-obatan herbal banyak dikembangkan sebagai strategi alternatif yang berguna dalam mengobati hiperlipidemia. Dari beberapa penelitian sebelumnya dibuktikan bahwa tanaman yang mengandung flavonoid, polifenol (Tej *et al.* 2019; Bencheikh *et al.*, 2021) saponin, tanin, dan steroid dapat memberikan efek antihiperlidemik (hipolipidemik) (Rauf *et al.*, 2021; Govindula *et al.*, 2019).

Tumbuhan paliasa (*Kleinhovia hospita* L.) adalah tumbuhan yang banyak tumbuh di Indonesia dan telah banyak dimanfaatkan bagian-bagian tanamannya untuk kehidupan sehari-hari. Telah banyak

dilakukan penelitian untuk tumbuhan paliasa ini, baik dari bagian daun, kulit, akar, dan bagian lainnya (Raflizar, 2009).

Menurut penelitian yang telah dilakukan ekstrak daun paliasa dengan dosis 250, 500, 750, dan 1000 mg/kgBB secara efektif mampu menurunkan aktivitas enzim SGPT dan berkhasiat untuk pengobatan radang hati (Paramita, 2016). Penelitian lain menyatakan ekstrak daun paliasa mampu menurunkan kadar glukosa darah puasa pada tikus wistar hiperglikemia yang diinduksi aloksan (Yuliana *et al.*, 2013). Serta beberapa penelitian juga telah membuktikan manfaat daun paliasa sebagai antioksidan (Arung *et al.*, 2012).

Penelitian terhadap uji antihiperlipidemia ekstrak daun paliasa sendiri telah dilakukan secara *in vitro*. Selain itu, penelitian dengan melihat efek pemberian ekstrak daun paliasa secara subkronik, hanya menunjukkan adanya penurunan signifikan kadar kolesterol tikus albino dengan pemberian ekstrak daun paliasa 250 dan 500 mg/kgBB (Saputri *et al.*, 2019).

Ada berbagai cara menginduksi hiperlipidemia pada model hewan penelitian, seperti hiperlipidemia yang diinduksi Triton X-100, hiperlipidemia yang diinduksi Triton WR-1339, hiperlipidemia yang diinduksi poloxamer 407, dan hiperlipidemia yang diinduksi metionin. Hiperlipidemia yang diinduksi Triton X-100 adalah model yang terkenal untuk menginduksi hiperlipidemia. Triton X-100 adalah surfaktan non-ionik yang mempercepat sintesis kolesterol hati dan meningkatkan penyerapan lipid usus melalui proses emulsifikasi. (Parwin *et al.*, 2018).

Belum ada penelitian yang mengukur kadar lipid darah pada pada hewan coba dengan model hiperlipidemia yang telah diberikan ekstrak daun paliasa. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk menguji efek antihiperlipidemia ekstrak etanol daun paliasa (*K. hospita* L ) pada tikus model hiperlipidemia yang diinduksi Triton X-100. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai penggunaan daun paliasa sebagai terapi alternatif pada pasien dengan hiperlipidemia.

## **B. Rumusan Masalah**

1. Bagaimana pemberian ekstrak etanol daun paliasa (*K. hospita* L.) dapat memberikan efek antihiperlipidemia pada tikus model hiperlipidemia yang diinduksi Triton X-100?
2. Bagaimana kadar profil lipid (Kolesterol total, Trigliserida, HDL) pada tikus model hiperlipidemia yang diinduksi Triton X-100 setelah pemberian ekstrak etanol daun paliasa (*K. hospita* L.)?

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Mengetahui efek antihiperlipidemia ekstrak etanol daun paliasa (*K. hospita* L ) pada tikus model hiperlipidemia yang diinduksi Triton X-100

### **2. Tujuan Khusus**

Mengetahui kadar Kolesterol total, Trigliserida, dan HDL pada tikus model hiperlipidemia yang diinduksi Triton X-100 setelah pemberian ekstrak etanol daun paliasa (*K. hospita* L )

## **D. Manfaat Penelitian**

### **1. Manfaat Akademis**

Memberikan informasi ilmiah tentang efek antihiperlipidemia ekstrak etanol daun paliasa (*K. hospita* L ) dan dapat dijadikan sebagai rujukan penelitian selanjutnya

### **2. Manfaat praktis**

Jika ekstrak etanol daun paliasa (*K. hospita* L ) memiliki efek antihiperlipidemia, maka dapat dijadikan alternatif pengobatan hiperlipidemia dengan menggunakan herbal

### **3. Manfaat klinis**

Memberikan informasi kepada tenaga medis mengenai alternatif pengobatan hiperlipidemia

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tumbuhan Paliasa

##### 1. Taksonomi dan Morfologi

Paliasa (*Kleinhovia hospita* L.) memiliki nama berbeda dari tiap daerah: bintangar (Sulawesi utara); aju pali atau kauwasan (Bugis), paliasa (Makasar); ngededo atau ngaru (Maluku Utara); tahongai (Kalimantan Timur), katimaha (Kalimantan Selatan); tangkele atau tangkolo (Sunda); timoho, katimoho, katimanga, timanga atau kayu tahun (Jawa); katimahar atau kimau (Melayu); manjar (Lampung); katemaha (Madura); katimala (Bali); kadanga (Flores); klundang (Sumba);. Penelitian mengenai tanaman paliasa sudah sangat berkembang, baik dari bagian kulit, daun, kayu dan bagian lainnya (Saputra, 2021)

Paliasa mempunyai klasifikasi yaitu: (Paramita, 2016)

<i>Kingdom</i>	:Plantae
<i>Subkingdom</i>	:Tracheobionta
<i>Superdivision</i>	:Spermatophyta
<i>Division</i>	:Magnoliophyta
<i>Class</i>	:Magnoliopsida
<i>Subclass</i>	:Dillenidae
<i>Ordo</i>	:Malvales
<i>Family</i>	:Malvaceae
<i>Genus</i>	:Kleinhovia L.
<i>Spesies</i>	: <i>Kleinhovia hospita</i> L.

Tanaman paliasa memiliki karakteristik pohon ketinggian pendek hingga sedang, ukuran antara 5-20 m. Kulit kayunya berwarna kelabu, ranting berwarna abu-abu kehijauan dan berambut

jarang. Daun tanaman paliasa memiliki tangkai panjang, dengan ukuran 3-5 x 5-10 cm. Helai daun tanaman paliasa memiliki bentuk jantung lebar, berukuran 4,5-27 x 3-24 cm, yang pada pangkalnya bertulang dengan daun menjari. Bunga tanaman paliasa berkumpul dalam malai (bunga majemuk) di ujung ranting, lebar dan berambut halus serta daun pelindungnya berbentuk oval. Kelopak bunga paliasa bermahkota lima, berbentuk lanset, ukuran 6-19 mm, berwarna merah muda, sisi luarnya berambut bintang. Daun mahkota ada 5 helai, empat diantaranya berbentuk pita lebar, pangkal berbentuk kantung sepanjang 6 mm berwarna merah, helai yang kelima lebih pendek, oval melintang, dengan tepi yang terlipat ke dalam dan satu dengan yang lainnya melekat, berujung kuning. Dasar bunga diperpanjang dengan tiang androginofofor yang tipis, berambut, pangkalnya dikelilingi oleh tonjolan dasar bunga berbentuk cawan. Benang sari dalam 5 berkas tiga-tiga di ujung tiang. Buah paliasa berbentuk seperti buah pir, bertaju lima, panjang sekitar 2 cm, membuka menurut ruang, berwarna merah muda kehijauan dan menggantung. Biji paliasa memiliki bentuk hampir bulat dengan diameter 1,5-2 mm, berwarna hitam atau coklat gelap (Paramita, 2016).

Adapun gambar tanaman paliasa seperti pada Gambar 1.

## 2. Kandungan Kimia

Secara kualitatif daun paliasa mengandung fitokimia antara lain alkaloid, tanin, saponin, flavonoid, triterpenoid dan steroid (Budiarti dan Joko priambodo, 2020; Clara dan Alfarabi, 2019; Solihah *et al.*, 2018; Yunita *et al.*, 2009).



Gambar 1. Tanaman paliasa (Saputra, 2021)

Scopoletin, quercetin, rutin (Latiff, 1997), kaempferol (Arung et al, 2009) telah ditemukan sebagai hasil isolasi dari penelitian sebelumnya. Hasil isolasi lainnya yang berhasil ditemukan dalam tumbuhan paliasa ialah saponin, bufadienol, cardenolin, dan antrakinon (Raflizal dan Sihombing, 2009) serta fenol (Dini & Darminto, 2012). Penelitian sebelumnya juga berhasil mengisolasi ekstrak metanol *K. Hospita* L. dan memperoleh 9 senyawa triterpenoid sikloartan, 6 diantaranya merupakan senyawa baru (Rahim *et al.*, 2018).

Ekstrak etanol daun paliasa mengandung alkaloid 2,83%, flavonoid 19,78% dan saponin 14,23% jika dinilai secara kuantitatif (Saputra, 2021).

Flavonoid berperan dalam menghambat pelepasan O<sub>2</sub> radikal yang reaktif sehingga mencegah terjadinya kerusakan dinding pembuluh darah (endotel) dan berperan dalam menghambat proses inflamasi, sehingga mencegah makin banyaknya makrofag. Penelitian yang dilakukan oleh Venugopal *et al* tahun 2002 menunjukkan bahwa flavonoid bekerja menghambat enzim reduktase *3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reduktase* (HMG-CoA

reduktase) yang mengakibatkan terhambatnya sintesis kolesterol hati (Naim *et al.*, 2017).

Dari penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa quercetin dapat mencegah hiperlipidemia dengan menurunkan ekspresi protein SREBP-1c (*sterol regulatory element binding protein-1c*) dan meningkatkan ekspresi PPAR-  $\gamma$  (*peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$* ) pada hati hewan coba (tikus) sehingga menurunkan sintesis trigliserida, menurunkan pembentukan asam lemak bebas *de novo* dan aktifitas ACC (*acetyl-CoA carboxylase*) pada sel hepatosit tikus (Naim *et al.*, 2017).

Pada tanaman paliasa terdapat senyawa steroid yang disebut fitosterol. Senyawa steroid ini bekerja menurunkan kadar kolesterol LDL dengan berperan sebagai ligan dari reseptor nuclear LXR-RXR. Reseptor ini memiliki ikatan heterodimer untuk mengatur gen-gen yang terlibat dalam sintesis, absorpsi, dan ekskresi untuk metabolisme lipoprotein serta homeostasis kolesterol. Gen-gen yang diatur diantaranya ekspresi gen ABC A1 (*ATP-Binding Cassette Transporter A1*) yang diatur peningkatan ekspresinya, dimana gen ini sebagai transporter yang akan membawa kolesterol dari sel enterosit, hepatosit, dan makrofag. Gen lain yang diatur adalah gen transporter ABC-G5 dan G8, dimana ekspresi gen ini ditingkatkan untuk membawa kolesterol dari hepatosit ke kantong empedu. Ekspresi gen lainnya yaitu ABCA1 (*ATP-Binding Cassette Transporter A1*) dimana transporter ini akan berinteraksi dengan Apo-1 kemudian tersekresi dalam bentuk lipid poor Apo A1 didalam plasma, kemudian membentuk pre- $\beta$ -HDL (*nascent*). Kolesterol bebas yang terdapat pada HDL, dimana HDL ini diesterifikasi oleh enzim LCAT (*Lechitin Cholesterol Acyl Transferase*) dengan tujuan mengubah pre- $\beta$ -HDL (*nascent*) menjadi  $\alpha$ -HDL. LCAT merupakan enzim yang berperan dalam pengikatan lipoprotein atau asam lemak bebas plasma yang disekresi di hati (Naim *et al.*, 2017).

Kerja lain dari fitosterol adalah menghambat ikatan protein yang mengtranskripsi gen reseptor LDL, yaitu sterol regulatory element binding protein (SREBP) dengan sterol regulatory element (SRE). Efek dari penghambatan ini ialah menurunnya aktivitas enzim HMG-CoA reduktase. Jika enzim ini berkurang maka kolesterol di dalam sel berkurang sehingga pembentukan kilomikron akan menurun. Akibatnya di dalam hati terjadi penurunan masuknya remnant kilomikron serta sekresi VLDL oleh sel hati akan menurun. Hal ini akan menstimulasi sintesis reseptor LDL dan menurunnya konversi VLDL menjadi LDL. Dampaknya, terjadi penurunan LDL didalam tubuh (Naim *et al.*, 2017).

Tanin bekerja dengan menginhibisi penyerapan lipid melalui peningkatan ekskresi kolesterol tinja dalam bentuk asam empedu (Chahlia, 2009).

Senyawa saponin diketahui bekerja dengan meningkatkan aksi enzim lipase lipoprotein yang dapat mempercepat katabolisme LDL-kolesterol melalui receptor hepatiknya untuk eliminasi akhir dalam bentuk asam empedu. Proses inilah yang dapat mereduksi kadar lipid pada tikus (Balboa *et al.* 2020).

### 3. Toksisitas Paliasa

Sebuah penelitian berhasil menemukan isolat dari daun paliasa berupa senyawa alkaloid tersubstitusi metoksi aklilik benzen, yang diujikan pada udang *Artemia Salina*. Hasil ini menunjukkan isolat tidak bersifat toksik dengan LC50 1511,77ug/mL. Pada penelitian lain dengan menggunakan metode BSLT (*Brine Shrimp Lethality Test*) dengan menguji toksisitas ekstrak daun paliasa pada udang *Artemia Salina* menunjukkan hasil toksisitas bersifat rendah hingga menengah dengan LC50 sebesar 698,54ug/mL.

Penelitian lain yang menguji ekstrak alkohol paliasa pada hewan coba yang ingin dilihat toksisitas subkroniknya, memberikan



hasil yaitu diantara seluruh dosis ekstrak yang diberikan untuk parameter SGOT, SGPT, ureum, kreatinin, kerusakan liver, bilirubin direk dan indirek tidak menunjukkan perbedaan yg signifikan. Penelitian lainnya menunjukkan tidak ada efek pemberian ekstrak metanol daun paliasa selama 7 hari pada lambung tikus dalam bentuk ulkus gaster maupun perforasi dengan bekuan darah. (Paramita, 2016).

#### **4. Manfaat Paliasa**

##### **a. Antikanker**

Penelitian tentang sitotoksitas ekstrak metanol daun paliasa menunjukkan bahwa ekstrak tanaman ini memiliki efek sitotoksitas yang sedang (moderat) terhadap HepG2 (sel karsinoma hepatoseluler). Hasil pengukurannya menunjukkan bahwa seiring dengan meningkatnya konsentrasi ekstrak metanol daun paliasa, maka efek sitotoksitasnya semakin meningkat pada sel HepG2 yang dibandingkan dengan kontrol positif ( $H_2O_2$ ). Hasil pengukuran juga menunjukkan bahwa efek sitotoksik terkuat berurutan ialah pada fraksi dietil eter, disusul dengan fraksi n-heksan dan etil asetat.

Hasil isolat kulit batang dan akar tanaman paliasa yaitu senyawa triterpenoid, 2,3-dihidroksi-12 oleanen-28-olat, menunjukkan aktivitas antitumor terhadap sel leukemia murin (P388) dengan IC50 sebesar 15ug/mL. Hasil isolat lainnya dari paliasa yaitu pentacyclic triterpenoid dan steroid C29, bersifat antiproliferasi pada sel karsinoma kolorektal (HCT 116) dan pada sel karsinoma gaster (SGC-7901). Isolat paliasa, alkaloid quinolin yang tersubstitusi metoksi alilik benzen, terhadap sel kanker serviks, bioaktivitasnya rendah dengan IC50 429,54 ug/mL. Isolat kampferol serta eleutherol dari paliasa tidak memiliki efek toksik terhadap sel HepG2 (Mo *et al.*, 2014).

Skrining *Preliminary* terhadap ekstrak metanol paliasa menunjukkan aktivitas sitotoksik yang poten melawan sel A549 (karsinoma paru), MDA-MB-231 (estrogen receptor-negative, progesterone receptor-negative), HER2-negative breast cancer), MCF-7 (estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer), KB (diisolasi dari karsinoma epidermoid nasofaring) dan sub lini KB, KB VIN (vincristine) yang menunjukkan fenotipe MDR (*Multidrug Resistance*) dengan ekspresi berlebih dari P-glikoprotein (P-gp) dengan IC50 <20ug/mL. Sementara itu, sebuah senyawa alkaloid sikloartan triterpenoid (Kleinhospitin E), enam senyawa baru sikloartan triterpenoid, tiga senyawa sikloartan triterpenoid yang telah diketahui, dan taraxeron dievaluasi untuk melihat aktivitas antiproliferatif terhadap lima sel line tumor manusia, A549, MDA-MB-231, MCF-7, KB, dan KB-sublini, KB-VIN. Sebagian besar senyawa menunjukkan nilai IC50 > 10 µM terhadap semua sel line yang diuji. Namun, semua senyawa yang dievaluasi adalah ekuipotensial atau lebih kuat melawan lini sel tumor MDR dibandingkan lini sel tumor non-MDR (Rahim *et al.*, 2018).

#### b. Antidiabetes

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pada tikus wistar yang diinduksi aloksan, kondisi hiperglikemianya dapat diturunkan yaitu kadar glukosa darah puasanya dengan ekstrak daun paliasa. Efek penurunan kadar glukosanya berbanding terbalik dengan dosis paliasa yang diberikan. Hasil penurunan kadar glukosa paling tinggi pada pemberian dosis 750 mg/kg (P<0.05). Rata-rata penurunan kadar glukosa darah berurutan pada kelompok kontrol sebesar  $2,9 \pm 0,17$ , kelompok dosis I 250 mg/kgBB sebesar  $29,28 \pm 1,15$ , kelompok dosis II 500 mg/kgBB sebesar  $46,7 \pm 2,1$ , dan kelompok dosis III 750 mg/kgBB sebesar  $74,8 \pm 1,88$ . Berdasarkan hal tersebut maka pemberian ekstrak paliasa dapat menurunkan kadar glukosa darah

tikus hiperglikemik. Senyawa triterpenoid dalam ekstrak paliasa diduga berperan dalam mekanisme penurunan gula darah ini, dengan mengaktivasi jalur enzim AMP- *activated* protein kinase, untuk terjadinya translokasi glukosa, sehingga glukosa dapat masuk ke dalam sel (Yuliana *et al.*, 2013).

#### c. Antioksidan

Berdasarkan hasil penelitian metode DPPH, ekstrak metanol daun paliasa memiliki sifat antioksidan yang hampir sama dengan vitamin C yaitu masing-masing sebesar 96% dan 98%. Hasil berbagai fraksinasi terhadap paliasa menunjukkan aktivitas antiradikal bebas, yang kekuatannya secara berurutan dari yang terkuat yaitu fraksi etil asetat, n-heksan, dietil eter, dan fraksi residu. Isolat eleutherol dan kaempferol berperan sebagai antioksidan melalui metode DPPH dengan masing-masing IC<sub>50</sub> yaitu 71,4 dan 491,8 (Arung *et al.*, 2012).

#### d. Hepatoprotektif

Kleinhospitines A,B,C, dan D merupakan isolat cycloartane triterpenoid alkaloid dari paliasa. Aktivitas hepatoprotektif ditunjukkan oleh Kleinhospitines C dan D terhadap kultur sel hepatosit yang diinduksi kerusakannya dengan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Zhou *et al.*, 2013). Penelitian lain menunjukkan adanya empat isolat cycloartane triterpenoid dari paliasa yang memberikan efek hepatoprotektif pada sel karsinoma hepatoseluler (HepG2) yang diinduksi sitotoksitas oleh nitrofurantoin (Gan *et al.*, 2009). Sebuah penelitian menunjukkan adanya efek hepatoprotektif dari ekstrak daun paliasa, untuk pada hewan coba yang hepatitis akibat diinduksi paparan karbon tetraklorida. Ekstrak daun paliasa pada variasi berbagai dosis (250,500,750 hingga 1000mg/kg) dari hasil penelitian menunjukkan efek penurunan enzim hati, sehingga mampu mencegah rusaknya

hepatosit oleh karbon tetraklorida. Kandungan bufadienol, cardenolin, saponin, dan antrakuinon pada daun paliasa diduga berperan dalam efek hepatoprotektif ini (Raflizar dan Sihombing, 2009).

Ekstrak paliasa juga telah diteliti memiliki potensi mengurangi kerusakan pada hati serta jantung yang telah diinduksi oleh doxorubisin pada dosis 250 mg/kg. Hasil penelitian ini didukung oleh gambaran histologi jaringan hati dan jantung hewan coba yang mengalami perbaikan setelah pemberian ekstrak paliasa (Djabir *et al.*, 2017).

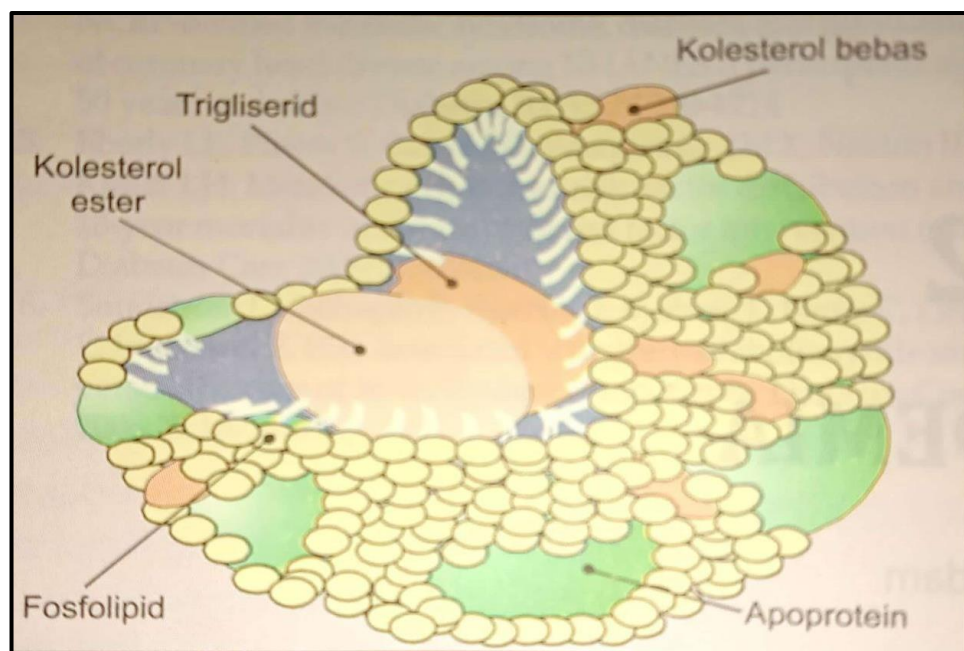
#### e. Antibakteri

Aktivitas antibakteri pada ekstrak petroleum eter (minyak) paliasa secara signifikan mencegah perkembangan bakteri gram negatif seperti *Bacillus subtilis* (dosis 61,75µg/ml) dan *Bacillus licheniformis* (60,02µg/ml), serta bekerja pula dalam mencegah perkembangan bakteri gram positif seperti *E. coli* (35,75µg/ml) dan *Acinobacter jejuni* (30,04µg/ml). Ekstrak etanol paliasa pada konsentrasi minimal 35% memiliki daya hambat yang kuat terhadap *Escherichia coli* dan memiliki daya hambat yang sedang pada konsentrasi minimal 55% terhadap *Salmonella thyphi*. Ekstrak etanol paliasa dengan konsentrasi 100 g/L dapat menghambat secara signifikan ( $p < 0,05$ ) pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*. Senyawa asam 3-3-asetil-12-en28-oat menunjukkan zona hambat terhadap *E. Coli*, *Salmonella thyphi*, *S. Aureus* dan *Candida albicans* dan (R)-Ntransferuloyloctopamine mampu menghambat *E. Coli*, *S. Thyphi*, *S. Aureus* dan *C. Albicans* (Saputra, 2021).

## **B. LIPID**

### 1. Klasifikasi Lipid

Lipid adalah senyawa organik yang tidak larut air, yang esensial untuk banyak fungsi fisiologis makhluk hidup. Lipid adalah komponen penting bagi membran sel, lipid digunakan untuk penyimpanan energi, dan lipid memiliki peranan penting sebagai kofaktor enzim, hormon, dan pengantar pesan intraselular. Karena lipid adalah molekul yang tidak larut dalam air, lipid tidak dapat ditransportasikan dalam larutan aquous, seperti plasma. Oleh karena itu, lipid ditransportasikan dalam plasma dalam bentuk kompleks makromolekul yang dikenal sebagai lipoprotein. Lipoprotein memiliki struktur sferikal yang terdiri atas inti hidrofobik yang mengandung lipid (seperti trigliserida dan atau ester kolesterol) dan ampofilik (hidrofobik dan hidrofilik) bagian terluar dari fosfolipid, kolesterol bebas, dan protein yang membentuk amplop protektif disekitar inti lipid (Karam *et al*, 2017). Gambar 2. (Adam, 2014).



Gambar 2. Apoprotein+Lipid= Lipoprotein (Adam, 2014)

Lipoprotein dapat dibedakan berdasarkan ukuran, densitasnya, komposisi lemak, dan komposisi apoprotein (Adam, 2014). Derajat lipid pada lipoprotein mempengaruhi densitasnya, semakin rendah densitas

liporoteinnnya maka akan mengandung lebih banyak lipid terhadap protein. Dengan menggunakan ultrasentrifusi, pada manusia dapat dibedakan enam jenis lipoprotein yaitu kilomikron, VLDL (*Very-Low Density Lipoprotein*), LDL (*Low-Density Lipoprotein*), IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*), HDL (*High-Density Lipoprotein*) dan lipoprotein kecil (Lp(a)). (Adam, 2014)(Tabel 1)

Tabel 1. Karakteristik Lipoprotein Plasma (Adam, 2014)

	Densitas	Lipid Utama	Diameter	Apolipoprotein menurut urutan yang terpenting
HDL	1.21-1.063	Kolesterol ester	7.5-10.5	A-1,A-II,C,E
LDL	1.063-1.019	Kolesterol ester	21.5	B-100
IDL	1.019-1.006	Kolesterol ester, trigliserid	25-3	B-100, C,dan E
VLVL	<1.006	Trigliserid	39-100	B-100, C,dan E
Kilomikron	<1.006	Trigliserid	60-500	B-48,C,E,A-I,A-II,A-IV
Lp(a)	1.04-1.08	Kolesterol ester	21-30	B-100, Lp(a)

Protein yang menjadi bagian dari lipoprotein dikenal sebagai apolipoprotein (atau apoprotein) dan memainkan peran yang penting dalam transpor lipid dan metabolismenya. Lipoprotein dapat mengandung satu atau beberapa apolipoprotein, yang mengatur metaboliknya pada beberapa fungsi fisiologis lipoprotein seperti memfasilitasi transpor lipid, mempertahankan integritas struktural, dan pengaktifan beberapa enzim yang memainkan peran kunci dalam metabolisme lipid. Saat ini dikenal ada sembilan jenis apoprotein yang diberi nama secara alfabetis, terangkum pada tabel 2 (Adam, 2014).

Tabel 2. Karakteristik beberapa Apolipoprotein(Adam, 2014)

Apolipoprotein	Massa molekul	Lipoprotein	Fungsi Metabolik
Apo AI	28.016	HDL, kilomikron	Komponen structural HDL, activator LCAT
Apo AII	17.414	HDL, kilomikron	Belum diketahui
Apo AIV	46.465	HDL, kilomikron	Belum diketahui, mungkin sebagai fasilitator transfer Apo lain antara HDL dan kilomikron
Apo B48	264.000	Kilomikron	Dibutuhkan for assembly dan sekresi kilomikron dari usus halus
Apo B100	540.000	VLDL,IDL,LDL	Dibutuhkan for assembly dan sekresi VLDL dari hati, struktur protein dari VLDL,IDL,LDL; ligand untuk reseptor LDL
Apo CI	6630	Kilomikron, VLDL,IDL,LDL	Dapat menghambat ambilan hati terhadap LDL,IDL,kilomikron dan remnant VLDL
Apo CII	8900	Kilomikron, VLDL,IDL,HDL	Aktivator enzim liporptein lipase
Apo CIII	8800	Kilomikron, LDL	Inhibitor enzim liporptein lipase;dapat menghambat ambilan kilomikron, VLDL, HDL, IDL dan VLDL di hati
Apo E	34.145	Kilomikron, LDL,VLDL,IDL,HDL	Ligand untuk beberapa lipoprotein dari reseptor LDL, LRP, dan kemungkinan terhadap apo E reseptor hati lain

Empat tipe mayor lipoprotein adalah kilomikron, VLDL, LDL, dan HDL. Dua tipe lipoprotein yang banyak mengandung trigliserida: kilomikron dan VLDL. Kilomikron disintesis oleh enterosit dari lipid yang diserap didalam usus halus. VLDL disintesis di dalam hati. Fungsi dari lipoprotein ini adalah mengantarkan energi yang kaya akan trigliserida ke dalam sel tubuh. Trigliserida dipecah dari kilomikron dan VLDL melalui bantuan lipoprotein lipase, yaitu enzim yang ditemukan di permukaan sel endotel. Enzim ini mencerna trigliserida menjadi asam lemak dan gliserida, yang nantinya akan berdifusi ke dalam sel untuk dioksidasi, atau pada sel adiposa, akan di sintesis kembali menjadi trigliserida dan

disimpan didalam sel. Ketika partikel VLDL yang terpecah dari triasilgliserol, VLDL menjadi lebih padat. Partikel-partikel ini diremodel dihati dan di ubah menjadi LDL. Fungsi LDL adalah mengantar kolesterol ke dalam sel, yang digunakan pada membran atau untuk sintesis hormon steroid.

Sel-sel menerima kolesterol melalui proses endositosis dimediasi dengan reseptor. LDL berikatan dengan reseptor spesifik LDL dan dimasukkan kedalam vesikel endositik. Reseptor-reseptor diperbaharui dipermukaan sel, sementara hidrolisis di endolisosom melepaskan kolesterol untuk digunakan dalam sel.

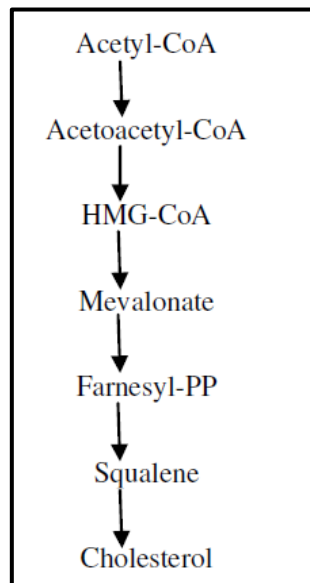
HDL terlibat dalam transpor kolesterol terbalik. Kolesterol berlebih dieliminasi dari tubuh oleh hati, yang mensekresikan kolesterol dalam empedu atau mengubahnya kedalam asam empedu. Hati memindahkan LDL dan lipoprotein berlebih dari sirkulasi melalui endositosis dimediasi reseptor. HDL (HDL prekursor) disintesis dan disekresikan oleh hati dan usus halus. HDL berjalan di sirkulasi, mengumpulkan kolesterol untuk membentuk HDL matur, yang kemudian mengembalikan kolesterol ke hati melalui jalur yang bermacam (Karam *et al.*, 2017).

Lipid mayor yang ditemukan di aliran pembuluh darah adalah:

a. Kolesterol

Kolesterol adalah sterol dengan berat molekul tinggi. Kolesterol merupakan komponen penting dari membran sel, termasuk membran organel di dalam sel. Biosintesis kolesterol adalah proses multistep yang terjadi terutama di hati dan usus, dan melibatkan lebih dari dua puluh reaksi yang dikatalisis oleh enzim untuk mengubah asetat menjadi kolesterol (Gambar 3) (Yadav *et al.*, 2014).





Gambar 3. Biosintesis kolesterol (Yadav *et al.*, 2014)

Reaksi pembatasan laju dalam biosintesis kolesterol dikatalisis oleh 3-hidroksi-3- metilglutaril-CoA (HMGCoA) reduktase, dan langkah enzimatik inilah yang telah digunakan sebagai target farmakologis pengobatan statin. Kolesterol digunakan oleh tubuh sebagai bahan baku untuk proses penyembuhan. Inilah alasan daerah yang terluka di arteri (seperti pada aterosklerosis) memiliki kolesterol disepanjangnya dengan beberapa komponen lain (seperti kalsium dan kolagen) pada jaringan luka yang dibentuk untuk menyembuhkan luka. Kolesterol bergerak melalui darah dengan transporter, yang disebut lipoprotein seperti LDL dan HDL. Untuk melakukan banyak fungsi penting dalam tubuh, kolesterol diangkut dari hati ke sel, jaringan, dan kelenjar dengan karier/pembawa LDL. Pengangkutan kolesterol balik (dari sel dan jaringan ke hati) adalah melalui karier/pembawa HDL (Yadav *et al.*, 2014).

b. *Low-Density Lipoprotein* (LDL)

Lipoprotein ini memiliki sejumlah besar kolesterol. Lapisan proteinnya memungkinkan jaringan untuk menggunakan

kolesterol ini. Reseptor LDL pada jaringan ini yang membuat interaksi ini. Di jaringan seperti hati dan lapisan dalam dinding arteri, kolesterol diambil dari LDL. Radikal bebas dalam tubuh adalah senyawa yang sangat reaktif dan oksidatif yang dapat mengoksidasi kolesterol LDL dan membantu plak aterosklerotik terbentuk di arteri sehingga LDL dianggap sebagai kolesterol jahat (Yadav *et al.*, 2014).

c. *High-density lipoprotein* (HDL)

Hati juga menghasilkan jenis lipoprotein lain, bernama *high-density lipoprotein* (HDL). HDL mengumpulkan kelebihan kolesterol yang dimana sel-sel pemetabolisme kolesterol tidak dapat memanfaatkannya. Lesitin-kolesterol asiltransferase (LCAT) adalah enzim yang bertanggung jawab untuk mengangkut kelebihan kolesterol kembali ke molekul HDL. Kolesterol yang tidak terpakai dari arteri, hati, dan jaringan lain diserap oleh kolesterol HDL. Ada bukti bahwa bahkan beberapa LDL teroksidasi dapat dihilangkan oleh LCAT dan kolesterol HDL. Jadi HDL dianggap sebagai kolesterol baik. HDL beredar di dalam tubuh dan mengumpulkan kolesterol dari jaringan, kemudian menjadi matur dan kembali ke hati. Di sana, HDL diidentifikasi oleh lipoprotein yang menutupi dan bersarang di kolam kolesterol hati (Yadav *et al.*, 2014).

d. Kolesterol ester

Kolesterol diangkut ke seluruh tubuh dalam bentuk kolesterol ester. Kolesterol berlebih juga disimpan dalam intraseluler sebagai kolesterol ester. Enzim kolesterol esterase mengontrol hidrolisis kolesterol ester yang disimpan ini menghasilkan kolesterol dan asam lemak yang *bioavailable*. Kolesterol esterase menghidrolisis rantai panjang dan ester asam lemak tak jenuh pada laju lebih besar dibandingkan pada asam lemak jenuh rantai pendek. Kolesterol esterase juga berkontribusi

terhadap penggabungan kolesterol ke dalam misel campuran dan membantu dalam pengangkutan kolesterol bebas ke dalam enterosit (Yadav *et al.*, 2014).

e. Triglicerida

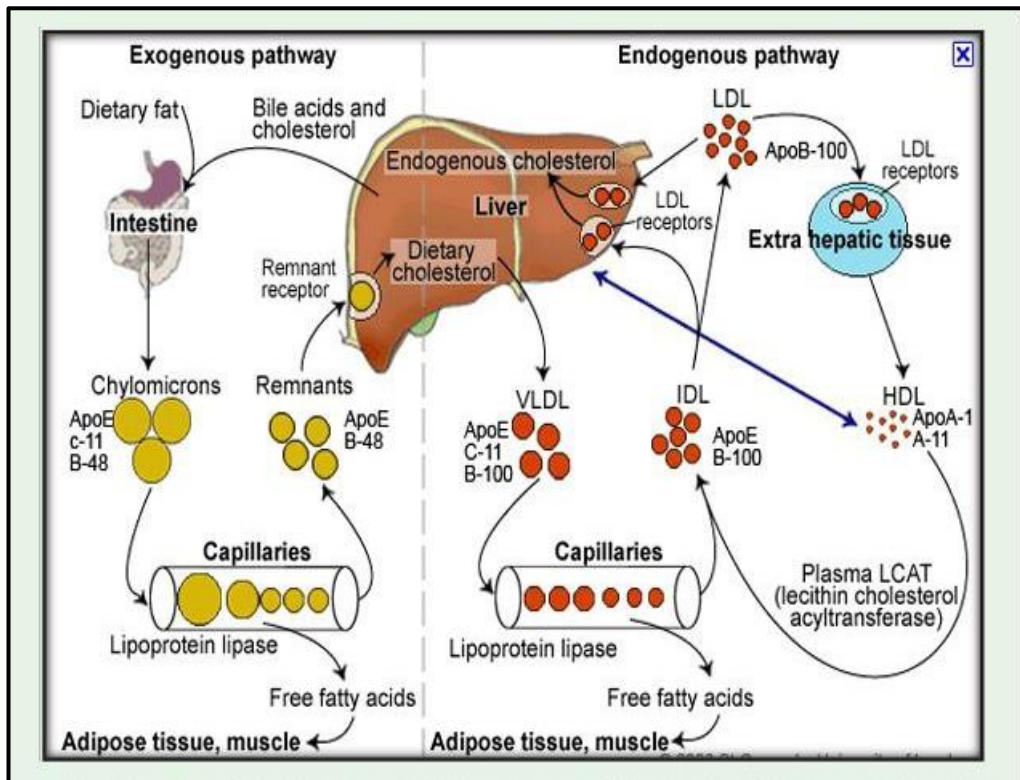
Lemak dalam makanan yang kita makan sebagian besar dalam bentuk triglicerida. Triglicerida adalah jenis lemak utama diangkut oleh tubuh kita. Setelah makan, tubuh mencerna lemak makanan dan mengemas ulang lemak sebagai triglicerida, yang dilepaskan ke aliran darah kita. Darah membawa triglicerida ke seluruh tubuh kita untuk memberi energi atau disimpan sebagai lemak. Hati kita juga menghasilkan triglicerida dan mengubah beberapa menjadi kolesterol. Hati kita bisa mengubah setiap sumber kelebihan kalori menjadi triglicerida. Tapi ketika tubuh membuat terlalu banyak triglicerida, hasilnya dapat berkontribusi untuk hiperlipidemia (Yadav *et al.*, 2014).

f. Fosfolipid

Fosfolipid (PL) adalah lipid ampifilik yang ditemukan di semua membran sel, tersusun sebagai lipid bilayer. Membran sel pada dasarnya mengandung gliserol-fosfolipid (GPLs), yang terdiri dari asam lemak (FA) diesterifikasi menjadi tulang punggung(*backbone*) gliserol, gugus fosfat dan residu hidrofilik (misalnya kolin, menghasilkan fosfatidilkolin atau lesitin). Tulang punggung PL juga bisa menjadi aminoalkohol rantai panjang sphingosin sebagai pengganti gliserol. PL ini diklasifikasikan sebagai sphingophospholipids, yang paling representatif adalah sphingomyelin, ditemukan dalam jumlah tinggi di otak dan jaringan saraf, terdiri dari sphingosin diesterifikasi menjadi satu FA dan fosfokolin. Selain fosfolipid gliserol (GPL) dan sphingomyelin (SPM), membran biologis juga terdiri dari glikolipid dan kolesterol, serta protein membran integral dan perifer (Yadav *et al.*, 2014).

### 3. Metabolisme lipid

Metabolisme lipid terbagi menjadi dua jalur dasar yaitu jalur eksogen (Gambar 4) dan jalur endogen (Karam *et al.*, 2017), ditambah dengan jalur reverse cholesterol transport (transport kolesterol terbalik) (Adam, 2014).



Gambar 4. Jalur metabolisme lipid terbagi menjadi dua jalur dasar, jalur eksogen dan jalur endogen (Karam *et al.*, 2017).

Pada jalur eksogen yang merupakan langkah pertama dalam metabolisme lipid makanan adalah proses digesti. Diet lemak yang dikonsumsi terdiri atas trigliserida dan kolesterol. Selain kolesterol yang berasal dari makanan, dalam usus juga terdapat kolesterol dari hati yang diekskresi bernama empedu ke usus halus (Adam, 2014). Makanan berlipid yang mencapai usus duodenum mengalami emulsifikasi, kemudian terhidrolisis oleh enzim pankreatik dan lipase usus (Karam *et al.*, 2017).

Hasil hidrolisis (utamanya asam lemak bebas dan monogliserida) kemudian di transfer ke sel epitel usus, dimana mereka berdifusi melalui membran sel epitel menuju ke sel mukosa usus. Didalam sel mukosa usus, asam lemak bebas dan monogliserida bergabung kembali untuk membentuk trigliserida, yang kemudian bergabung dengan fosfolipid, kolesterol bebas, dan kolesterol teresterifikasi, (Karam *et al*, 2017) yang kemudian dikemas menjadi kilomikron ( Shattat, 2014; Karam *et al.*, 2017).

Kilomikron adalah golongan lipoprotein yang bertanggung jawab untuk transfer lipid makanan. Setelah pembentukan di enterosit, kilomikron yang utamanya mengandung trigliserida, disekresikan kedalam lakteal dan pertama memasuki limfatik dan kemudian sirkulasi darah (Karam *et al.*, 2017).

Lipoprotein ini bergerak ke dalam aliran darah, dimana mereka terhidrolisis oleh lipase lipoprotein endotelial yang menghidrolisis trigliserida menjadi gliserol dan asam lemak tdk teresterifikasi/asam lemak bebas (Shattat, 2014).

Asam lemak bebas masuk ke dalam sel-sel otot (sel-sel ini digunakan untuk produksi energi) dan atau adiposit (sel sel ini di teresterifikasi menjadi trigliserida untuk penyimpanan) (Karam *et al.*, 2017). Setelah itu sisa kilomikron diserap di hati dan dikemas dengan kolesterol, ester kolesteril, dan apo-b100 untuk membentuk VLDL (Shattat, 2014; Karam *et al.*, 2017).

Jalur metabolisme endogen dimulai saat trigliserida dan kolesterol yang disintesis di hati dan disekresi ke dalam sirkulasi sebagai lipoprotein VLDL (Adam, 2014). Setelah pelepasan VLDL kedalam aliran darah, VLDL akan dikonversi menjadi IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*) oleh aksi lipase lipoprotein dan lipase hepatik, dimana fosfolipid dan apolipoprotein ditransfer kembali menjadi HDL. Selanjutnya, setelah hidrolisis oleh lipase hepatik, IDL akan

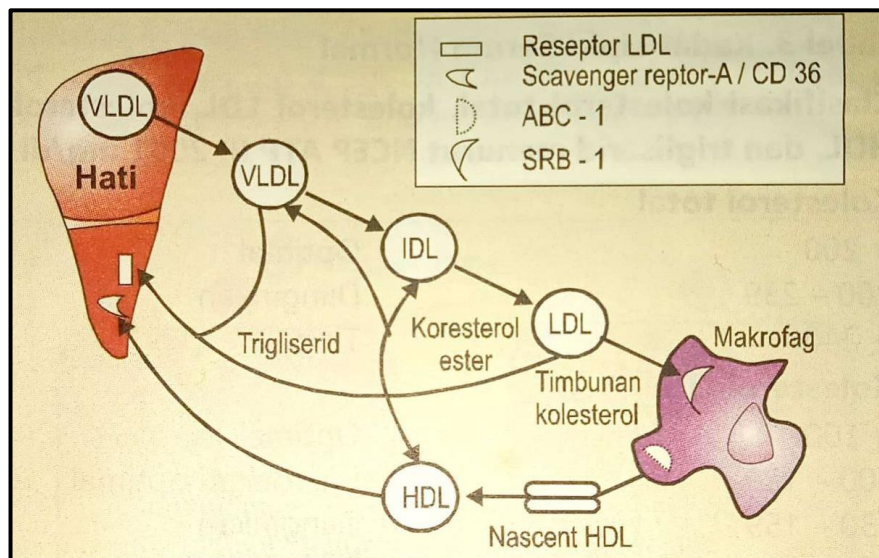
dikonversi menjadi LDL dan kehilangan lebih banyak apolipoprotein ( Shattat, 2014).

Sebagian dari VLDL, IDL, dan LDL akan mengangkut kolesterol ester kembali ke hati. LDL yang utamanya mengandung kolesterol ester dan fosfolipid, bersirkulasi di darah dan berikatan dengan reseptor spesifik yang didistribusikan secara luas melalui jaringan dengan tujuan untuk mengantar kolesterol ke hati dan jaringan steroidogenik lainnya seperti kelenjar adrenal, testis, dan ovarium, (Adam, 2014) yang dapat digunakan untuk sintesis hormon steroid dan membran maupun untuk metabolisme hepatic (Karam *et al.*, 2017).

Sebagian lagi dari kolesterol LDL akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh reseptor *Scavenger- A* (SR-A) di makrofag dan akan menjadi sel busa (*foam cell*). Makin banyak kadar kolesterol LDL dalam plasma makin banyak yang akan dioksidasi dan ditangkap oleh makrofag (Adam, 2014).

Jalur *Reverse Cholesterol Transport* atau jalur transpor kolesterol balik yaitu ketika kolesterol perifer dikembalikan ke hati menggunakan HDL. HDL dilepaskan sebagai partikel kecil miskin kolesterol yang mengandung apolipoprotein A,C,dan E; dan disebut sebagai HDL *nascent*. HDL *nascent* berasal dari hati dan usus halus, mempunyai bentuk gepeng dan mengandung apolipoprotein A1. HDL *nascent* akan mendekati makrofag untuk mengambil kolesterol yang tersimpan didalam makrofag. Kemudian HDL *nascent* akan berubah menjadi HDL dewasa yang berbentuk bulat. Agar dapat diambil oleh HDL *nascent*, kolesterol (kolesterol bebas) dibagian dalam dari makrofag harus dibawa ke permukaan membran sel makrofag oleh suatu transporter yang disebut *adenosine triphosphate - binding cassette transporter-1* atau disingkat ABC-1 (Adam, 2014).

Di darah, setelah HDL mengambil kolesterol bebas dari makrofag kolesterol HDL diesterifikasi oleh LCAT (*lecithin cholesterol acyltransferase*) menjadi kolesterol ester (Adam, 2014). Selanjutnya sebagian kolesterol ester yang dibawa oleh HDL akan mengambil dua jalur. Jalur pertama ialah ke hati dan ditangkap oleh *Scavenger receptor class B type 1* dikenal dengan SR-B1. Jalur kedua adalah kolesterol ester dalam HDL akan dipertukarkan dengan trigliserida dari VLDL dan IDL dengan bantuan CETP (*Cholesterol Ester Transfer Protein*). Dengan demikian fungsi HDL sebagai penyerap kolesterol dari makrofag mempunyai dua jalur yaitu langsung ke hati dan tidak langsung melalui VLDL dan IDL untuk membawa kolesterol kembali ke hati (gambar 5) (Adam, 2014).



Gambar 5. Jalur *Reverse Cholesterol Transportation* (Adam, 2014).

## C.HIPERLIPIDEMIA

### 1. Definisi

Hiperlipidemia adalah peningkatan pada satu atau lebih lipid plasma, yakni kolesterol, trigliserida, kolesterol ester, dan fosfolipid

dan atau lipoprotein plasma yakni VLDL dan LDL, serta menurunnya kadar HDL (Shattat, 2014).

## 2. Epidemiologi

Kolesterol yang tinggi secara global menyebabkan terjadinya penyakit jantung iskemik sebesar 30%. Secara keseluruhan, 2.6 juta kematian di dunia disebabkan oleh terjadinya peningkatan kolesterol (4.5% dari total keseluruhan) dan menyebabkan disabilitas sebesar 29,7 juta atau sebesar 2% dari DALYS (*Disability Adjusted Life Year*). Peningkatan terhadap kadar kolesterol total yang merupakan faktor risiko terjadinya penyakit jantung iskemik dan stroke menjadi beban penyakit utama di negara maju maupun di negara berkembang. Prevalensi global tahun 2008 memperlihatkan peningkatan kolesterol pada wanita dewasa yaitu sebesar 39% dan pada pria sebesar 40% (WHO, 2022).

Menurut RISKESDAS tahun 2018, prevalensi hiperlipidemia di Indonesia sudah sangat memprihatinkan. Penduduk Indonesia yang berusia  $\geq 15$  tahun yang memiliki kadar kolesterol total di atas 200 mg/dL yaitu sebesar 28,8%, yang memiliki kadar LDL di atas 100 mg/dL yaitu sebesar 72,8%, yang memiliki kadar HDL kurang dari 40 mg/dL yaitu sebesar 24,4% serta yang memiliki kadar trigliserida yang kurang dari 150mg/dL yaitu sebesar 27,9%. Menurut jenis kelamin, hiperlipidemia lebih banyak ditemukan pada wanita. Sedangkan menurut tempat tinggal, hiperlipidemia lebih banyak terjadi pada penduduk perkotaan (KEMENKES RI, 2018).

## 3. Klasifikasi hiperlipidemia dan kadar lipid normal

- a. Primer: hiperlipidemia primer disebut juga hiperlipidemia familial karena adanya defek genetik, yang dapat bersifat monogenik yaitu defek pada gen tunggal, atau poligenik yaitu defek pada banyak gen. Hiperlipidemia primer terbagi menjadi pola-pola



lipoprotein yang abnormal, terangkum pada tabel 1 (Shattat, 2014).

Tabel 3. Klasifikasi Fredrickson pada hiperlipidemia primer (Shattat, 2014).

Type	Disorder	Cause	Occurrence	Elevated plasma lipoprotein
I	Familial hyperchylomicronemia Or Primary hyperlipoproteinemia	Lipoprotein lipase deficiency or Altered ApoC2	Very rare	Chylomicrons
Ila	Familial hypercholesterolemia Or Polygenic hypercholesterolemia	LDL receptor deficiency	Less common	LDL
Ilb	Familial combined hyperlipidemia	Decreased LDL receptor	Commonest	LDL and VLDL
III	Familial dysbetalipoproteinemia	Defect in Apo E-2 synthesis and increased ApoB	Rare	IDL
IV	Familial hypertriglyceridemia	Increased VLDL production and decreased excretion	common	LDL
V	Endogenous hypertriglyceridemia	Increased VLDL production and decreased LPL	Less common	VLDL and chylomicrons

- b. Sekunder: hiperlidemia sekunder disebut juga hiperlipidemia yang didapat karena disebabkan oleh penyakit lain, seperti diabetes, sindrom nefritis, pecandu alkohol kronik, hipotiroid dan penggunaan obat kortikosteroid, *beta blockers*, dan kontrasepsi oral. Hiperlidemia sekunder bersama dengan hipertrigliseridemia yang signifikan dapat menyebabkan pankreatitis (Shattat, 2014; Karam *et al*, 2017).

Nilai normal lipid seseorang tidak dapat dinilai pada satu variabel lipid, karena perbedaan faktor risiko multiple coroner pada individu tertentu. Oleh karena itu, *National cholesterol education program adult panel III* (NCEP-ATP III) telah membuat satu batasan yang dapat dipakai secara umum tanpa melihat factor risiko coroner seseorang, terangkum pada tabel (Adam, 2014).

Tabel 4. Kadar Profil Lipid (Adam, 2014)

Total cholesterol	
<200mg/dL	Desirable
200-239mg/dL	Borderline high
≥/240mg/dL	High
LDL cholesterol	
<100mg/dL	Optimal
100-129mg/dL	Near or above optimal
130-159mg/dL	Borderline high
160-189mg/dL	High
≥/ 190md/dL	Very high
HDL cholesterol	
<40mg/dL	Low
≥/60mg/dL	High
Triglycerides	
<150mg/dL	Low
150-199mg/dL	Borderline high
200-299mg/dL	High
≥/500mg/dL	Very high

#### 4. Patofisiologi

Kolesterol yang terakumulasi akibat dislipidemia teroksidasi dan mempercepat deskripsi ICAM1 dan endotelial selektin (E-selectin) untuk adhesi monosit, kemudian sekuensing terhadap masuknya monosit dan generasi sitokin. Monosit-monosit dibedakan menjadi makrofag dan mensintesis *monocyte chemoattractant protein* (MCP)-1 untuk lebih mempromosikan masuknya monosit. Selanjutnya, monosit mensintesis sitokin seperti interleukin (IL)-6, dan meningkatkan oksidasi kolesterol melalui pelepasan zat pengoksidasi. Makrofag menyerap kolesterol teroksidasi dan menjadi sel foam, yang terdeposit didalam dinding pembuluh darah. Prosedur ini sekuens didalam formasi plak dan menyebabkan aterosklerosis. Dengan demikian, dislipidemia mempercepat risiko

terjadinya aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular. Lesi aterosklerotik diduga meningkat oleh transpor dan retensi LDL plasma melalui lapisan sel endotel ke matriks ekstraseluler ruang subendotel. Ketika berada di dinding arteri, LDL secara kimiawi diperbaiki melalui oksidasi dan glikasi nonenzimatik, LDL yang teroksidasi secara ringan kemudian mengajak monosit ke dalam dinding arteri (Bereda, 2022).

Monosit-monosit ini kemudian berubah menjadi makrofag yang meningkatkan oksidasi LDL. Kerusakan dan perbaikan yang berulang pada plak aterosklerotik akhirnya akan memicu fibrous cap (sumbatan/tutupan fibrosa) yang melindungi inti yang mendasari lipid, kolagen, kalsium, dan sel-sel inflamasi seperti limfosit T. Plak fibrosa yang bertahan bersifat kritis dapat menjadi ruptur plak dan kemudian menjadi trombosis koroner. Stres oksidatif mewakili salah satu dasar patogenesis dari aterosklerosis, yang sangat berkaitan terhadap disfungsi endotel dan promosi respon inflamasi pembuluh darah. Situasi umum lainnya yang juga sebagai faktor risiko kardiovaskular yang berpredisposisi menjadi aterosklerosis ialah hiperkolesterolemia, hipertensi, diabetes, dan merokok, yang dapat mempercepat proses dari ROS. Aterosklerosis juga dikenal sebagai gangguan inflamasi pada arteri sedang dan besar. Sitokin memiliki pengaruh terpenting pada patogenesis penyakit ini karena terlibat di semua tahap aterosklerosis. *Tumour necrosis factor* (TNF- $\alpha$ ), interleukin (IL) 1, dan IL6 adalah sitokin pro-aterogenik dihasilkan oleh makrofag, limfosit, sel natural killer, dan sel otot halus pembuluh darah. TNF- $\alpha$  dan IL-1 mempromosikan deskripsi sitokin, molekul adhesi, dan migrasi dan mitogenesis otot halus pembuluh darah dan sel endotel pada dinding pembuluh darah selama proses aterosklerosis (Bereda, 2022).

## 5. Manifestasi klinis

Umumnya, hiperlipidemia tidak memiliki gejala yang jelas tapi biasanya ditemukan melalui pemeriksaan rutin atau jika sudah sampai pada tahap yang berbahaya seperti strok atau serangan jantung. Pada pasien yang memiliki kadar kolesterol darah yang tinggi atau pasien dengan hiperlipidemia familial dapat ditemukan xantoma yang merupakan deposit kolesterol yang dapat terbentuk dibawah kulit khususnya di bawah mata. Pada waktu yang sama, pasien yang memiliki kadar trigliserida yang tinggi dapat timbul beberapa lesi seperti jerawat dibeberapa bagian tubuhnya (Shattat, 2014).

## 6. Diagnosis

Diagnosis hiperlipidemia berdasarkan pada pengukuran laboratorium untuk index hiperlipidemia, yang termasuk trigliserida, kolesterol total, LDL, dan HDL. Hiperlipidemia ditandai dengan peningkatan trigliserida, total kolesterol, LDL dan penurunan HDL. Penentuan apapun terhadap konsentrasi lipid plasma harus selalu diikuti dengan puasa minimal 12 jam. Metode untuk kuantitatif dan penentuan karakter lipid pada pemeriksaan darah rutin kolesterol total dan konsentrasi trigliserida pada serum atau plasma biasanya diperoleh melalui penggunaan spektrofotometri atau metode enzimatik. Metode lain (seperti elektroforesis lipoprotein, ultrasentrifugasi) juga pernah digunakan tapi memiliki keterbatasan (Karam *et al*, 2017).

## 7. Penatalaksanaan

### a. Modifikasi gaya hidup

Manajemen dasar hiperlipidemia adalah berfokus pada konsumsi makanan dan aktifitas fisik minimal 30-60 menit. Paparan rokok (aktif maupun pasif) harus dihindari dan

kebiasaan tidur yang sesuai usia harus diadopsi. Membatasi konsumsi lemak total, lemak tersaturasi, *intake* kolesterol, akselerasi sederhana lemak tidak jenuh ganda, akselerasi pemasukan serat larut dan pengurangan berat badan (target awal 10%) jika di butuhkan. Makanan yang disarankan tergantung pada peningkatan konsumsi buah, sayur, dan gandum dibandingkan dengan rata-rata lemak yang di cerna (lipid 25%-30%, karbohidrat 55%, dan proteon 15%-20% dari total kalori) (Bereda, 2022).

b. *3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme-A Reductase Inhibitors* (statin)

Statin mencegah reduktase HMG CoA, yang akan membatasi laju sekresi kolesterol hepatik atau enzim yang membatasi sintesis kolesterol endogen dengan mengurangi isi kolesterol intraseluler dan mempercepat pembersihan LDL. Statin tetap menjadi lini pertama dalam pengobatan dislipidemia. ADA merekomendasikan statin sebaiknya digunakan, terlepas dari nilai awal lipid, pada pasien diabetes dengan penyakit kardiovaskular atau seseorang yang berusia diatas 40 tahun dan memiliki satu atau lebih faktor risiko penyakit kardiovaskular yang melibatkan riwayat keluarga dengan penyakit kardiovaskular, hipertensi, merokok, dislipidemia, dan albuminuria. Pengobatan statin juga direkomendasikan untuk pasien diabetes dibawah usia 40 tahun dengan faktor risiko penyakit kardiovaskular yang multipel atau LDL >100 mg/dL meskipun dengan intervensi gaya hidup. Statin lebih efektif menurunkan LDL dan untuk tingkat yang lebih rendah juga menurunkan trigliserida dan menaikkan HDL. Selain itu, statin memiliki efek antiinflamasi dan antitrombotik dan kemampuan untuk menstabilkan plak aterosklerotik. Yang paling sering

digunakan adalah rosuvastatin atau pravastatin (diatas 8 tahun), dan statin lainnya (atorvastatin, simvastatin, atau lovastatin) direkomendasikan untuk usia diatas 10 tahun. Efek samping obat yaitu konstipasi kurang dari 10%; peningkatan level serum aminotransferase; peningkatan level kreatin kinase; miopati (Bereda, 2022).

c. Asam nikotinat

Asam nikotinat (misalnya niasin *extended release*, *immediate release*) mencegah lipolisis adiposit, yang sekuens dalam mengurangi level asam lemak bebas, menurunkan VLDL, sekresi dan percepatan pada laju generasi HDL, dan mengurangi katabolisme HDL. Perubahan ini kemudian memicu 15-35% penurunan level TG dan 10-25% peningkatan konsentrasi HDL. Niasin baru-baru ini menjadi pengobatan poten yang sering dalam meningkatkan HDL kolesterol. Niasin juga memiliki efek moderat dalam menurunkan LDL kolesterol, trigliserida, dan lipoprotein. Reaksi efek samping yaitu *cutaneous flushing*, gatal (aspirin 325 mg secara singkat sebelum mencerna niasin), intoleransi gastrointestinal, hiperglikemi, hiperurisemi, dan hepatotoksisitas (Bereda, 2022).

d. Sekuestran asam empedu (*Bile acid sequestrants*-BAS)

Scavenger asam empedu (seperti resin kolestiramin, kolesvelam, colestipol HCl) berikatan pada asam empedu, menurunkan absorpsinya, dan meningkatkan sekresi hepatiknya, sehingga mengurangi isi kolesterol hepatosit. BAS berikatan dengan asam empedu didalam lumen usus, kemudian memotong sirkulasi enterohepatik asam empedu. Selanjutnya, hati mempercepat generasi asam empedu, yang

memicu pengurangan kolam kolesterol. BAS menurunkan total plasma dan LDL kolesterol ketika meningkatkan HDL kolesterol dan apoA1. Efek penurunan kolesterol karena BAS yaitu diikuti dengan peningkatan trigliserida.

Reaksi efek samping BAS adalah konstipasi, kembung, rasa penuh, mual, dan flatus adalah yang paling sering diamati dan penyerapan gagal vitamin larut lemak, digoksin, warfarin, thiazid, beta blocker, tiroksin, dan fenobarbital. Beberapa hal yang direkomendasikan untuk pasien yang mengonsumsi BAS yaitu meningkatkan intake cairan, memodifikasi diet untuk meningkatkan massal, dan menggunakan pencahar (Bereda, 2022).

#### e. Inhibitor Absorpsi Kolesterol

Inhibitor absorpsi kolesterol (misalnya ezetimibe) adalah sekelas obat hipokolesterolemik yang mencegah penyerapan kolesterol di usus dari sterol tanaman. Obat ini dapat dikonsumsi mulai usia 10 tahun sebagai monoterapi atau kombinasi dengan statin, berguna untuk anak/remaja dengan hiperkolesterolemia familial atau yang memiliki faktor risiko tinggi untuk penyakit kardiovaskular immatur, yang tidak mencapai objektif terapi dengan dosis statin yang optimal. Obat ini tidak mengubah penyerapan trigliserida, vitamin A dan D, lemak, atau asam empedu. Ezetimibe mengurangi isi kolesterol baik saat puasa atau lipoprotein kaya trigliserida postprandial, kemudian menurunkan konsentrasi aterogenik partikel-partikel sisa (Bereda, 2022).

f. Fibrat

Fibrat adalah agonis dari PPAR- $\alpha$ . Fibrat bekerja dengan meningkatkan regulasi gen apoA-I dan A-II serta menurunkan regulasi gen apoC-III melalui reseptor PPAR-  $\alpha$ . Berkurangnya sintesis apoC-III menyebabkan peningkatan katabolisme trigliserida oleh lipoprotein lipase, berkurangnya pembentukan kolesterol VLDL, dan meningkatnya pembersihan kilomikron. Peningkatan regulasi apoA-I dan apoA-II menyebabkan meningkatnya konsentrasi kolesterol HDL.

Fibrat sangat direkomendasikan penggunaannya pada saat nilai Trigliserida diatas 200 mg/dl. Kombinasi terapi fibrat dengan statin direkomendasikan pada pasien DM jika disertai hipelipidemia dengan nilai trigliserida diatas 200 mg/dL, nilai LDL diatas atau sama dengan 84 mg/dL dan nilai HDL kurang atau sama dengan 34 mg/dL. Penelitian ini memperkuat pendapat bahwa terapi penurunan konsentrasi TG ditujukan hanya pada pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi yang konsentrasi kolesterol LDL-nya telah mencapai target dengan terapi statin dan konsentrasi TG-nya masih di atas 200 mg/dL. Efek samping obat fibrat adalah keluhan gastrointestinal; kemerahan; pusing; kenaikan sementara level transaminase dan alkalin fosfatase (PERKI, 2013).

g. Omega 3 asam lemak atau suplementasi minyak ikan

Omega 3 asam lemak menurunkan trigliserida tapi memiliki efek yang minimal terhadap nilai LDL dan HDL. Sebagai tambahan terhadap konsekuensi hipotrigliseridemia, omega 3 asam lemak diharapkan memperbaiki inflamasi, melemahkan fungsi endotel, dan menurunkan formasi



trombus. Omega 3 asam lemak, yang mengurangi sekresi hepatic dan akumulasi trigliserida, telah diindikasikan menurunkan trigliserida plasma sebesar 25% hingga 30% secara efektif menurunkan sintesis hepatic VLDL (Bereda, 2022).

- h. Proprotein *convertase* subtilisin/kexin tipe 9 (PCSK9 inhibitor)  
 PCSK9 inhibitor (seperti alirocumab, evolocumab) mencegah pemecahan lisosomal reseptor LDL, sehingga mempercepat deskripsi permukaan sel nya. PCSK9 adalah protein yang pertama kali di kenal di hati, usus dan ginjal. PCSK9 berikatan dengan reseptor LDL dan mempromosikan pemecahannya, sehingga menurunkan pemindahan LDL dari plasma. Ketika didapat mutasi fungsi PCSK9 menyebabkan hiperkolesterolemia, kehilangan mutasi fungsi PCSK9 dapat dikaitkan dengan hipokolesterolemik dan penurunan risiko penyakit jantung pembuluh darah (Bereda, 2022).

Tabel 5. Efek terapi obat pada lipid dan lipoprotein (Bereda, 2022)

Medications	Class	Mechanism of action	Effects on lipids	Effects on lipoproteins
Niacin	Nicotinic acid	Decrease LDL and VLDL synthesis	Decrease cholesterol and decrease triglycerides	Decrease LDL, increase HDL and decrease VLDL
Cholestyramine resin, colessevelam, colestipol HCl	Bile acid sequestrants	Increase LDL catabolism; decrease cholesterol absorption;	Decrease cholesterol	Decrease LDL and increase VLDL
Lovastatin, rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin	HMG-CoA or statin	Decrease LDL synthesis and increase LDL catabolism	Decrease cholesterol	Decrease LDL
Ezetimibe	Cholesterol absorption inhibitors	Blocks cholesterol absorption across the intestinal border	Decrease cholesterol	Decrease LDL
Bezafibrate, fenofibrate, gemfibrozil	Fibrates	Increase VLDL clearance and decrease VLDL synthesis	Decrease triglycerides and decrease cholesterol	Decrease LDL, increase HDL and decrease VLDL
Omega-3-fatty acids	Fish oil supplementation	decrease the hepatic synthesis of TG	Decrease TG	Decrease hepatic secretion of VLDL

#### **D. Triton X-100**

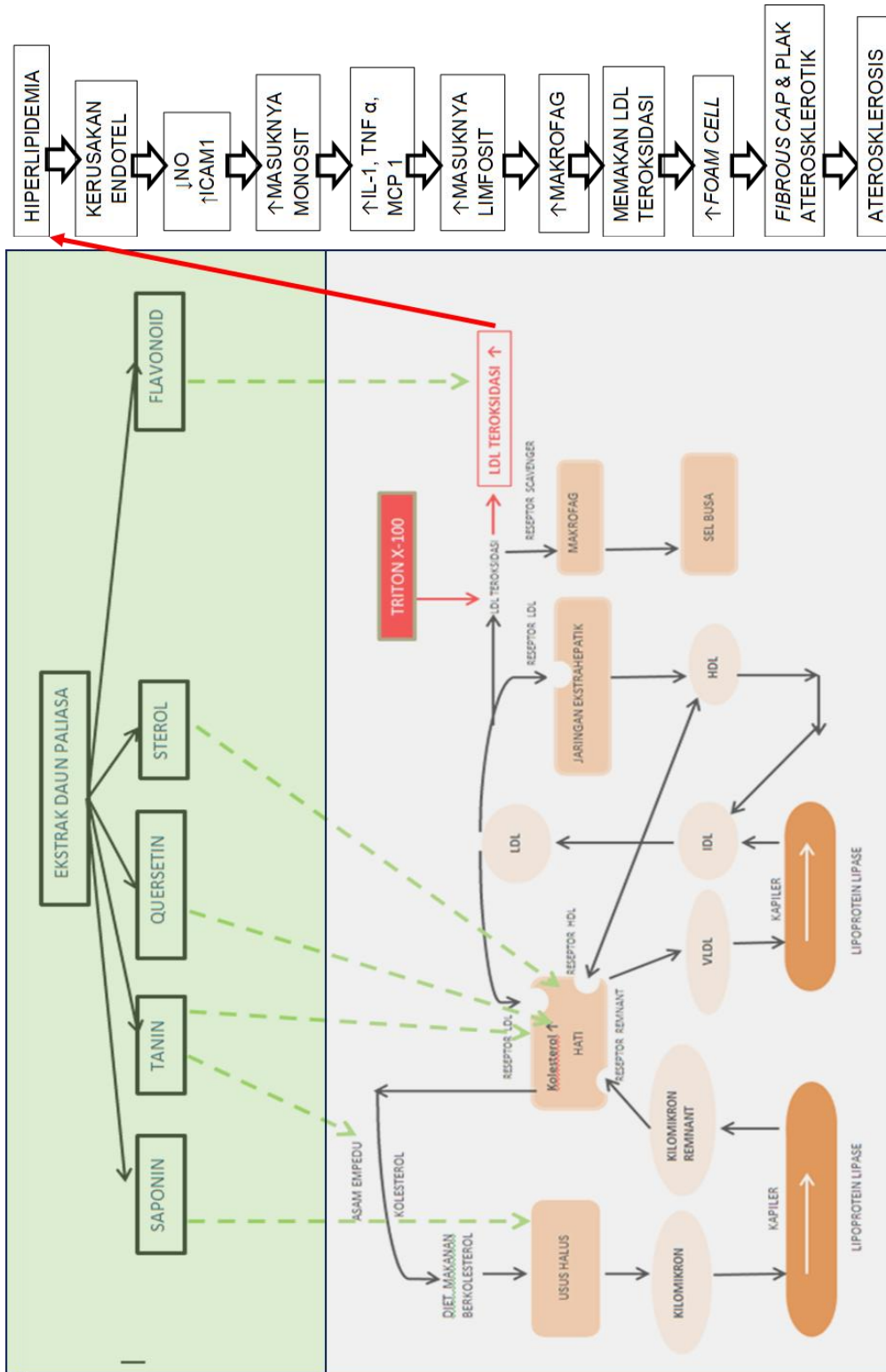
Sejak penemuan bahwa Triton WR 1339 menyebabkan hiperlipidemia pada hewan percobaan, deterjen telah digunakan secara luas sebagai alat untuk mempelajari metabolisme lipid. Peneliti awal memanfaatkan kapasitasnya untuk memblokir pembersihan lipid untuk mengukur tingkat trigliserida dan sintesis kolesterol dan, baru-baru ini, tindakan penghambatan deterjen telah digunakan untuk menyelidiki keterkaitan metabolik antara lipoprotein plasma (Ricardo *et al*, 2001).

Triton X-100 dapat meningkatkan stres oksidatif melalui peningkatan TBARS (*Thiobarbituric Acid Reactive Substance*) terkait dengan penipisan glutathione dan aktivitas GST, SOD, GSH-Px, dan CAT dalam plasma, hati, dan otak. Triton X-100 menginduksi fragmentasi DNA dan menghambat aktivitas asetilkolinesterase dan mono aminoksidase di otak. (Abdou, 2018).

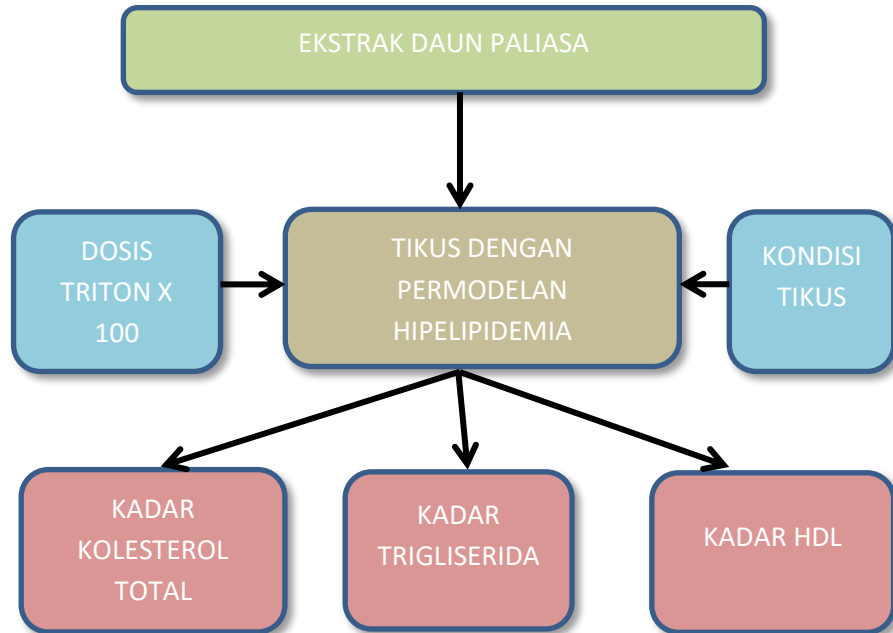
Triton X-100 adalah surfaktan non-ionik yang mempercepat sintesis kolesterol hati dan meningkatkan penyerapan lipid usus melalui proses emulsifikasi. Ini menekan aksi lipoprotein lipase dan menghalangi pengambilan lipoprotein dari sirkulasi oleh jaringan ekstrahepatik, menghasilkan peningkatan konsentrasi lipid darah (Parwin *et al*, 2018).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Balboa (2020), injeksi Triton X-100 dengan dosis 100mg/KgBB dalam cairan salin dapat menginduksi hiperlipidemia pada tikus hewan coba setelah 72 jam.





## E. KERANGKA TEORI



## F. KERANGKA KONSEP



Keterangan :

-  : Variabel independen
-  : Variabel control
-  : Variabel antara
-  : Variabel dependen

## **G. HIPOTESIS PENELITIAN**

### 1. Hipotesis Nol ( $H_0$ )

Ekstrak etanol daun paliasa tidak memiliki efek antihiperlipidemia pada tikus model hiperlipidemia yang diinduksi Triton X-100

### 2. Hipotesis Alternatif ( $H_a$ )

Ekstrak etanol daun paliasa memiliki efek antihiperlipidemia pada tikus model hiperlipidemia yang diinduksi Triton X-100