

# DISLIPIDEMIA

Hendra Sutardhio\*

## ABSTRACT

*Dyslipidemia is an abnormal lipid metabolism, which is indicated by either increasing or decreasing of lipid components in the systemic circulation, such as serum total cholesterol level increase, triglyceride level increase, low density lipoprotein (LDL) cholesterol level increase, and high density lipoprotein (HDL) cholesterol level decrease.*

*Lipid components are a highly water insoluble substance, so it must be transported in molecular complexes with apoprotein called lipoprotein, they are chylomicrons, very low density lipoprotein (VLDL), low density lipoprotein (LDL), and high density lipoprotein (HDL).*

*Hypercholesterolemia is divided into primary hypercholesterolemia and secondary hypercholesterolemia. Primary hypercholesterolemia is differentiated to familial hypercholesterolemia and nonfamilial hypercholesterolemia.*

*Familial hypercholesterolemia is differentiated to heterozygous familial hypercholesterolemia and homozygous familial hypercholesterolemia.*

*The main objective of nonpharmacologic therapy is to achieve the target of an optimum serum cholesterol without the need for drugs. The use of hypolipidemic drugs should not be taken into consideration unless the nonpharmacologic therapy had no sufficient effect on lowering serum cholesterol.*

**Keyword:** *Dyslipidemia, Lipoproteins, Hypercholesterolemia*

## PENDAHULUAN

Penyakit jantung koroner (PJK) sudah menjadi penyebab kematian utama di negara-negara maju, dan ada kecenderungan yang terus meningkat sebagai penyebab kematian utama di negara-negara berkembang.<sup>(1)</sup>

Penyakit jantung koroner disebabkan karena adanya proses aterosklerosis pada pembuluh darah koroner, dimana terjadi penggumpalan lipid amorf pada lapisan intima pembuluh darah sehingga di antara faktor-faktor risiko PJK, lipid darah merupakan faktor risiko utama atas terjadinya aterosklerosis. Faktor-faktor risiko PJK yang lain adalah diabetes melitus, hipertensi, merokok, obesitas, dan lain lain.<sup>(2)</sup>

\* Dosen Bagian Histologi FK Ukrida

Lipid darah terdiri atas kolesterol, trigliserida, dan fosfolipid. Untuk dapat larut di dalam darah, ketiga unsur lipid darah tersebut harus berikatan dengan apoprotein, membentuk lipoprotein yang dapat larut di dalam air. <sup>(1)</sup>

Semua lipoprotein mempunyai dasar struktur yang sama, yaitu inti di bagian dalam terdiri atas trigliserida dan kolesterol ester, di bagian luarnya diliputi oleh lapisan lipid yang terdiri atas kolesterol bebas, apoprotein, dan fosfolipid. Klasifikasi lipoprotein dibuat berdasarkan kandungan inti, apoprotein, dan densitasnya yang berbeda-beda. <sup>(3)</sup>

Dikenal beberapa jenis lipoprotein, yaitu kilomikron, VLDL (*very low density lipoprotein*), LDL (*low density lipoprotein*), dan HDL (*high density lipoprotein*). Very low density lipoprotein akan dipecah oleh enzim lipase lipoprotein menjadi IDL (*intermediate density lipoprotein*) yang tidak dapat bertahan lebih dari 2-6 jam, dan langsung berubah menjadi LDL. <sup>(1)(4)</sup>

Kilomikron berukuran paling besar dengan densitas paling kecil, disusul oleh VLDL dan LDL. Sedangkan HDL mempunyai ukuran yang paling kecil dengan densitas yang paling besar karena mengandung trigliserida yang paling sedikit. <sup>(4)</sup>

Kilomikron mengangkut lipid dari saluran cerna menuju ke hati, LDL mengangkut kolesterol ke sel-sel tubuh yang memerlukan, sedangkan HDL mengangkut kolesterol dari sel-sel tubuh menuju ke hati. <sup>(2)</sup>

**Tabel 1**  
Struktur Apoprotein

Apoprotein	Lipoprotein	Sumber
A-I	HDL	hati, usus
B-100	VLDL, IDL, LDL	hati
B-48	Kilomikron	usus

## DISTRIBUSI LIPOPROTEIN

Distribusi lipoprotein di dalam darah dapat melalui jalur eksogen dan jalur endogen. Pada jalur eksogen, mula-mula trigliserida dan kolesterol makanan di epitel usus diubah menjadi kilomikron. Melalui saluran limfe kilomikron masuk ke dalam sirkulasi umum dan sampai ke kapiler jaringan adiposa dan otot rangka, dimana trigliserida dipecah dan melepaskan gliserol dan asam lemak bebas. Partikel sisa kembali ke sirkulasi umum dan diambil oleh hati. Berarti trigliserida makanan diangkut ke jaringan adiposa, sedangkan kolesterol makanan diangkut ke hati. Sebagian kolesterol akan diubah menjadi asam empedu, sebagian lagi dalam keadaan murni diekskresi ke dalam empedu, dan selebihnya disebar ke jaringan-jaringan lain.

Pada jalur endogen, trigliserida disintesis di dalam hati kemudian diekskresi ke dalam sirkulasi sebagai inti dari VLDL. Di kapiler jaringan terjadi penguraian trigliserida oleh enzim lipase lipoprotein sehingga VLDL berubah menjadi LDL melalui IDL. Low density lipoprotein berfungsi untuk mengangkut kolesterol dari hati menuju ke jaringan-jaringan.

## PROFIL LIPID DARAH

### Kolesterol Total

Kolesterol berfungsi sebagai sumber energi, pembentukan dinding sel, dan pembentukan hormone. <sup>(2)</sup> Kolesterol dalam jumlah yang tepat bermanfaat, tetapi jika jumlahnya berlebih berbahaya, dapat melekat pada dinding pembuluh darah sehingga terjadi aterosklerosis yang dapat mengakibatkan penyakit jantung koroner atau stroke.

Menurut *The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial (LRC-CPPT)*, Amerika, penurunan 1% kadar kolesterol total akan menurunkan 2% risiko penyakit jantung koroner.<sup>(5)</sup>

Tetapi menurut Ermadji Prajitno, kadar kolesterol total ternyata bukanlah indikator yang kuat dari risiko keseluruhan pada penderita PJK. Di Amerika, sekitar 20-25% kasus infark miokard terjadi pada penderita dengan kadar kolesterol total darahnya di bawah 200 mg/dl. Karenanya dianjurkan untuk melakukan analisis subfraksi lipid. *Low density lipoprotein* merupakan salah satu subfraksi lipid yang paling sering diteliti sebagai penyebab utama aterosklerosis. *Low density lipoprotein* mengangkut sekitar 70% dari kolesterol yang beredar di dalam darah yang dibawanya masuk ke dalam dinding pembuluh darah.<sup>(3)</sup>

Dalam pertumbuhannya, lesi-lesi aterosklerosis dibagi menjadi tiga fase, yaitu:<sup>(6)</sup>

- a. *Fatty streak*, lesi ini sudah mulai tumbuh pada masa kanak-kanak berupa bercak kekuningan yang disebut foam cells, yang terdiri atas sel-sel otot polos dan makrofag yang mengandung lipid, terutama dalam bentuk kolesterol ester.
- b. *Fibrous Plaque*, lesi berwarna keputihan yang sudah menonjol ke dalam lumen pembuluh darah, berisi sel-sel otot polos, makrofag yang berisi kolesterol dan kolesterol ester, kolagen, jaringan fibrotik, proteoglikan, dan timbunan lipid dalam sel-sel jaringan ikat.
- c. *Complicated lesion*, merupakan ateroma yang disertai kalsifikasi, nekrosis, trombosis, dan ulserasi.

### Trigliserida

Trigliserida dibentuk di hati dari lipid makanan atau dari karbohidrat dan disimpan sebagai

lemak di bawah kulit dan di organ-organ lainnya. Setiap jumlah lemak dan karbohidrat yang tidak langsung digunakan akan disimpan di jaringan adiposa di bawah kulit dalam bentuk trigliserida. Bila diperlukan kemudian, trigliserida akan dihidrolisis menjadi asam lemak bebas dan gliserol. Asam lemak bebas kemudian akan mengalami oksidasi dalam proses pembentukan energi. Pada umumnya hanya 3% glukosa makanan yang dapat disimpan sebagai glikogen di hati dan otot, 30% disimpan sebagai trigliserida, dan 67% langsung dibakar sebagai sumber energi.<sup>(4)</sup>

Menurut Ermadji, hubungan antara trigliserida dan risiko PJK masih kontroversi. Memang ada sindroma trigliserida yang jelas berhubungan dengan risiko PJK, misalnya *familial combined hyperlipidemia*, hiperlipidemia tipe III, dan Sindroma x. Sindroma x (Sindroma II, GIGULOHIPS) adalah salah satu contoh yang relevan untuk ini.<sup>(3)</sup>

Hipertrigliseridemia dianggap berbahaya karena hati akan mensintesis VLDL dalam jumlah banyak yang selanjutnya akan diurai menjadi *small dense* LDL (Sd-LDL), dan teroksidasi menjadi *oxidized* LDL (Ox-LDL).<sup>(2)</sup>

### Kolesterol-LDL

Kolesterol-LDL bersifat aterogenik. Setiap partikel pada permukaannya mempunyai satu molekul apoprotein B (Apo B-100), sehingga dapat berkaitan dengan reseptor LDL yang ada di jaringan hati maupun di luar hati, dan mengangkut kolesterol yang jumlahnya bervariasi. Sekitar 70% kolesterol darah yang beredar adalah dalam bentuk kolesterol-LDL yang mengandung kolesterol ester.<sup>(3)</sup>

Kolesterol-LDL banyak diteliti dan terbukti berhubungan langsung dengan risiko PJK. Semakin tinggi kadar kolesterol-LDL, semakin besar risiko terkena PJK<sup>(5)</sup>. *Small dense* LDL lebih berbahaya lagi karena mudah terperangkap dan masuk ke dalam lapisan intima dinding pembuluh darah karena ukurannya yang lebih kecil, dan mudah teroksidasi menjadi *oxidized*-LDL, bentuk ini paling berbahaya karena kandungan antioksidannya lebih sedikit, sebaliknya kandungan asam lemak tak jenuh lebih tinggi, sehingga menyebabkan plak ateroma tidak stabil, mudah koyak, terbentuk trombus/ embolus, aliran darah tersumbat, dan terjadi PJK.<sup>(2)</sup>

### Kolesterol-HDL

Kolesterol yang berikatan dengan apoprotein A (Apo A-I) membentuk kolesterol-HDL. Bentuk ini mempunyai fungsi yang berlawanan dengan kolesterol-LDL, karena kolesterol-HDL mengangkut kolesterol dari berbagai jaringan tubuh menuju ke hati, membersihkan kolesterol dari dinding pembuluh darah sehingga menstabilkan plak yang sudah ada dan mencegah pembentukan plak yang baru.<sup>(2&4)</sup>

Di samping itu, kolesterol-HDL juga meningkatkan aktivitas antioksidan sehingga memproteksi kolesterol-LDL dari proses oksidasi dan menurunkan ekspresi molekul adhesi dari endotel pembuluh darah. Kolesterol-HDL adalah kolesterol yang baik.

### Hiperkolesterolemia

Hiperkolesterolemia dapat merupakan hiperkolesterolemia primer dan hiperkolesterolemia sekunder.

Hiperkolesterolemia primer dapat dibedakan menjadi hiperkolesterolemia familial (HF) dan hiperkolesterolemia nonfamilial (HN). Hiperkolesterolemia familial dibedakan lagi sebagai HF heterozigot dan HF homozigot.<sup>(4)</sup>

Hiperkolesterolemia sekunder merupakan suatu kelainan profil lipid yang jelas disebabkan oleh penyakit-penyakit tertentu, sehingga harus ditanggulangi bersama-sama dengan penanggulangan penyakit-penyakit tersebut, misalnya terdapat pada diabetes melitus, penyakit hati obstruktif, sindroma nefrotik, hipotiroid, juga dapat terjadi pada kondisi-kondisi tertentu misalnya pada obesitas, stres, perokok berat, dll.<sup>(4)</sup>

Pada hiperkolesterolemia familial (HF) heterozigot kadar kolesterol total mencapai 350-600 mg%, kadang-kadang disertai dengan adanya benjolan *xanthoma* pada tendon, *xantelasma* pada kelopak mata, dan lingkaran arkus senilis pada kornea.

Hiperkolesterolemia familial homozigot mempunyai kadar kolesterol total yang jauh lebih tinggi lagi, melebihi 4 kali kadar normal. Hiperkolesterolemia familial homozigot jarang diketemukan karena penderita HF jenis ini sering sudah mengalami aterosklerosis yang luas, mendapat serangan jantung dan mati mendadak pada usia yang masih sangat muda.

Hiperkolesterolemia familial homozigot diturunkan oleh kedua orang tua yang sama-sama menderita hiperkolesterolemia familial, dan ternyata pada penderita ini tidak mempunyai reseptor LDL di dalam tubuhnya.

Pasien-pasien hiperkolesterolemia non-familial (HN) pada umumnya mempunyai kadar kolesterol total yang berkisar antara 200-350 mg%.

Berdasarkan klasifikasi Fredrickson, HN dibedakan menjadi Tipe II a (kadar trigliserida masih dalam batas normal) dan Tipe II b (kadar trigliserida di atas 200 mg%).<sup>(4)</sup>

Berbeda dengan HF yang merupakan kelainan endogen sehingga harus diterapi dengan obat-obat hipolipidemik, HN merupakan suatu kelainan eksogen dan dapat dikontrol hanya dengan tatanan diet yang baik dan latihan olahraga yang teratur.<sup>(4)</sup>

Onkie Kusnadi menyebutkan bahwa berdasarkan prevalensi yang disusun oleh *The European Atherosclerosis Society Study Group*, hiperlipidemia primer ada tujuh jenis.<sup>(7)</sup>

Pertama, **hiperkolesterolemia poligenik**. Kelainan ini merupakan penyebab yang paling sering pada peninggian kadar kolesterol di atas 240 mg%. Keadaan ini disebabkan oleh interaksi gen yang multipel, diet, dan faktor lingkungan lain.

Kedua, **hiperlipidemia familial campuran**. Keadaan ini merupakan kasus yang terbanyak dan mempunyai risiko PJK yang cukup besar.

Ketiga, **hiperkolesterolemia familial (HF)**. Keadaan ini sebenarnya sudah ada sejak lahir, tetapi manifestasi kliniknya baru terjadi pada dekade ketiga dan keempat. Hipercolesterolemia familial heterozigot pada umumnya mendapat infark jantung

pada usia 40-50 tahun, sedangkan penderita HF homozigot pada usia yang lebih muda. Manifestasi klinik lain pada Hipercolesterolemia familial adalah *xanthoma* pada tendon, *xantelasma* pada kelopak mata, dan arkus senilis pada kornea.

Keempat, **sindroma kilomikronemia**. Merupakan kelainan autosomal resesif dimana ditemukan defisiensi lipase lipoprotein, sehingga kilomikron tidak dimetabolisasi secara sempurna.

Kelima, **hipertrigliseridemia familial**. Merupakan kelainan autosomal dominan. Kondisi ini dapat disebabkan karena produksi trigliserida dari hati yang berlebihan, atau adanya gangguan pada proses lipolisis dari lipoprotein yang kaya akan trigliserida.

Keenam, **hiperlipidemia remnan**. Kelainan ini terdapat pada hiperlipidemia tipe III, disebut juga disbetalipoproteinemia. Kelainan ini disebabkan karena adanya gangguan pada pembersihan remnan lipoprotein oleh hati, akibatnya terjadi peninggian kadar kolesterol total (310-460 mg%) dan trigliserida (700-1040 mg%).

Ketujuh, **kadar kolesterol-HDL tinggi**. Kelainan ini disebut juga "sindroma panjang umur". Pada keadaan ini, kadar lipoprotein yang lain normal.

**Tabel 2**  
Batasan Kadar Lipid

Komponen Lipid	Batasan (mg/dl)	Klasifikasi
Kolesterol Total	< 200	Yang diinginkan
	200-239	Batas tinggi
	≥ 240	Tinggi
Kolesterol-LDL	<100	Optimal
	100-129	Mendekati optimal
	130-159	Batas tinggi
	160-189	Tinggi
Kolesterol-HDL	≥ 190	Sangat tinggi
	< 40	Rendah
	≥ 60	Tinggi
Trigliserida	< 150	Normal
	150-199	Batas tinggi
	200-499	Tinggi
	≥ 500	Sangat tinggi

• **Penyebab peningkatan kadar trigliserida**

- obesitas
- kurang aktivitas fisik
- merokok
- alkohol berlebihan
- karbohidrat berlebihan (> 60%)
- diabetes melitus tipe II
- gagal ginjal
- sindroma nefrotik
- obat-obatan (kortikosteroid, protease, HIV inhibitor, beta bloker, estrogen)
- genetik

• **Penyebab penurunan kadar kolesterol-HDL**

- kadar trigliserida tinggi
- obesitas
- kurang aktivitas fisik
- merokok
- karbohidrat berlebihan (> 60%)
- diabetes melitus tipe II
- obat-obatan (beta bloker, steroid anabolik, progestasional)
- genetik

## PENGELOLAAN DISLIPIDEMIA

Sarwono Waspadji mengatakan bahwa pada pengelolaan dislipidemia, pasien dikelompokkan berdasarkan risiko terjadinya penyakit jantung koroner dalam tiga hal. <sup>(8)</sup>

Pertama, kelompok yang mempunyai risiko tertinggi untuk terjadinya PJK di kemudian hari, yaitu pasien dislipidemia yang sudah mengalami PJK atau penyakit vaskuler lain.

Kedua, pasien dislipidemia tanpa PJK, tetapi mempunyai risiko tinggi untuk terjadinya PJK, yaitu pasien dislipidemia yang disertai dengan 2 faktor risiko PJK lainnya.

Ketiga, pasien dislipidemia dengan faktor risiko PJK yang rendah.

Bergantung pada kelompok-kelompok tersebut, apakah pada pasien tersebut cukup hanya diberikan penyuluhan mengenai diet secara garis besar saja, ataukah penyuluhan yang lebih rinci serta diberikan obat untuk menurunkan kadar lipid, ataukah diperlukan tindakan yang lebih agresif seperti plasma (LDL) feresis pada pasien hiperkolesterolemia familial homozigot.

## PENGOBATAN

Prinsip utama pada pengobatan dislipidemia adalah diet ketat rendah kolesterol, menurunkan berat badan, dan mengatur cara hidup. Jika semua intervensi nonfarmakologis tidak berhasil, maka di samping usaha nonfarmakologis dapat dimulai dengan obat-obatan. <sup>(9)</sup>

Obat-obatan hipolipidemik ada enam macam:

Pertama, *Bile-Acid Sequestrant (Bile-Acid Resins)*

Contoh: Kolestiramine, Kolestipol.

Cara kerja: Mengikat asam empedu di usus halus sehingga reabsorpsi dapat dicegah. Kadar asam empedu yang menurun dapat meningkatkan kecepatan konversi kolesterol ke asam empedu di hati, terjadi rangsangan aktivitas reseptor LDL dan katabolisme apoprotein B.

Efek samping: Karena tidak diabsorpsi maka dapat timbul kembung, mual, dan konstipasi.

### Kedua, *Fibric Acid Derivates*

Contoh: Bezafibrate, Clofibrate, Gemfibrozil, Fenofibrate.

Cara kerja: Menstimulasi aktivitas lipase lipoprotein sehingga meningkatkan hidrolisis Trigliserida menjadi gliserol dan asam lemak bebas, dan meningkatkan katabolisme VLDL dan IDL ke LDL.

Efek samping: Iritasi saluran cerna, kolelitiasis.

### Ketiga, *Niacin (Nicotinic Acid)*

Cara kerja: Menghambat sintesis VLDL sehingga terjadi penurunan VLDL dan LDL, dapat menurunkan kadar trigliserida ringan pada hipertrigliseridemia.

Efek samping: *Flushing* akibat pengaruh prostaglandin, kadang-kadang gastritis, ulkus peptikum, hiperurisemia, hiperglikemia, tes fungsi hati meningkat.

### Keempat, *Probucol*

Cara kerja: Merupakan antioksidan sintetik, bekerja terhadap pembuangan LDL melalui nonreseptor.

Efek samping: HDL dapat menurun 25%, ST interval memanjang sehingga dapat terjadi aritmia ventrikuler.

### Kelima, *Somatic Fish Oils (Omega 3-Fatty Acids)*

Cara kerja: Menurunkan VLDL pada dosis tinggi.

Efek samping: LDL meningkat, HDL menurun.

### Keenam, *HMG CoA Reductase Inhibitors (3 Hydroxy 3 Methyl Glutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors)*

Contoh: Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin.

Cara kerja: Mempengaruhi sintesis kolesterol.

Sekitar 70% kolesterol disintesis di hati, karena *HMG CoA Reductase Inhibitors* terutama bekerja di hati, maka obat ini sangat poten menurunkan kolesterol, juga menurunkan kadar LDL karena meningkatnya reseptor LDL dalam hati.

Efek samping: miositis, tes fungsi hati meningkat, diare.

### Resume intervensi farmakologis:

- **Hiperkolesterolemia:** Bile Acid Sequestrant, Nicotinic Acid, HMG CoA Reductase Inhibitors, Probucol.
- **Peningkatan kolesterol-LDL:** Nicotinic Acid, HMG CoA Reductase Inhibitors, Fibric Acid Derivates.
- **Hipertrigliseridemia:** Nicotinic Acid, Fibric Acid Derivates.

## KESIMPULAN

Lipid darah merupakan faktor risiko utama atas terjadinya penyakit jantung koroner, terutama kolesterol-LDL yang terbukti sebagai penyebab utama dalam terjadinya aterosklerosis. Sekitar 70% kolesterol darah yang beredar adalah dalam bentuk kolesterol-LDL yang mengangkut kolesterol dari hati menuju ke jaringan-jaringan tubuh, membentuk plak pada dinding pembuluh darah dan terjadilah aterosklerosis.

Dalam pengobatan dislipidemia diutamakan terlebih dahulu dengan tindakan intervensi nonfarmakologis. Jika tidak berhasil, intervensi nonfarmakologis disertai juga dengan intervensi farmakologis. Pada hiperkolesterolemia sekunder, penanggulangannya harus disertai juga dengan penanggulangan penyakit-penyakit yang menjadi penyebab.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Kuswadi S., Kadar Lemak Darah pada Pekerja Bergilir di Suatu Instalasi Pengeksporan Minyak dan Gas Bumi, *Cermin Dunia Kedokteran*, 1995, 102:19-23.
2. Hastuti T., Faktor Risiko Terbaru untuk Penyakit Kardiovaskuler, *Prodia*, 2005, 1-25.
3. Prajitno E., Pencegahan dan Intervensi pada Aterosklerosis, Kumpulan Makalah Hiperlipidemia, *Clipping BIDI*, 1-6.
4. Baraas F., Upaya Menuju Jantung Sehat: Tentang Kolesterol, *Data Jantung Indonesia*, 1993, 1-60.
5. Simatupang A., *Cholesterol, Hypercholesterolemia and The Drugs Against It-a review*, *Cermin Dunia Kedokteran*, 1997, 116:5-12.
6. Pratanu S., Regresi Aterosklerosis, *Cermin Dunia Kedokteran*, 1995, 102:14-18.
7. Kusnadi O., Penatalaksanaan Mutakhir Hiperlipidemia, Kumpulan Makalah Hiperlipidemia, *Clipping BIDI*, 7-14.
8. Waspadji S., Pengelolaan Dislipidemia, Kumpulan Makalah Dislipidemia, *Clipping BIDI*, 15-21.
9. Soenarta A.A., Penatalaksanaan Dislipidemia: Pilihan Obat Terbaru pada Saat Ini, Kumpulan Makalah Dislipidemia, *Clipping BIDI*, 1-6.