

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. BIJI KARET

Karet adalah tanaman berbuah polong yang sewaktu masih muda terpaut erat dengan rantingnya. Buah karet masak terdiri atas kulit buah 70% dan biji karet 30% dari bobot buah. Bijinya terdiri atas kulit biji 9% dan inti biji 21% dari bobot buah. Inti biji mengandung minyak inti biji sebesar 7% dan bungkil inti biji 14% dari berat buah. Dengan demikian minyak inti biji dan bungkil inti biji masing-masing merupakan bagian-bagian dari 30-40% dan 60-70%, atau rata-rata 35% dan 65% dari inti biji. TOH dan CHIA menaksir bahwa biji karet mengandung 56,7% inti biji dan inti biji ini mengandung 40,7% bungkil setelah minyaknya diekstraksi (Aritonang, 1996).

#### Taksonomi Karet

Kingdom : *plantae*  
Divisi : *spermatopyta*  
Subdivisi : *angiospermae*  
Kelas : *dicotyledonae*  
Ordo : *euphorbiales*  
Famili : *euphorbiaceae*  
Genus : *hevea*  
Spesies : *hevea brazilienzes*

(Steenis, *et al.*, 2005)

Inti biji karet mengandung sekitar 45-50% minyak yang terdiri dari 17-22% asam lemak jenuh (palmitat, stearat, dan arakhidonat), selebihnya asam lemak tak jenuh (oleat, linolenat, dan linoleat). Inti biji karet mengandung 19% asam lemak jenuh dan 81% lemak tak jenuh (Orok dan Bowland, 1998).

Komposisi kimia inti biji karet dan bungkilnya mempunyai nilai gizi yang cukup tinggi. Kandungan protein kasar dari biji dan bungkil antara 20%-38%, tergantung dari varietas, iklim, tanah dan kondisi pengolahan. Dari hasil penelitian oleh *Aritonang et al* menunjukkan bahwa biji karet mengandung 22%-23% protein, serat kasar 3%-4% dan lemak 39%-50%. Selain itu, menunjukkan bahwa kandungan protein dan serat kasar bungkil inti karet setara dengan bungkil kedelai.

Tabel 1. Komposisi Minyak Asam Lemak Inti Biji Karet

Jenis asam lemak	Persentase
Miristat	0,1
Palmitat	8,1
Stearat	10,5
Arakhidonat	0,3
Palmitoleat	0,3
Oleat	21,5
Linoleat	27,3
Linolenat	21,7
Asam lemak lainnya	10,0

Selain nilai hayati yang bisa didapat, pada inti biji karet ditemukan HCN (sianida) yang dapat bersifat toksik. Zat ini merupakan salah satu pembatas dalam penggunaan biji karet sebagai bahan makanan. Namun, kandungan HCN tempe biji karet sangat nyata lebih rendah dibandingkan dengan kandungan HCN pada biji karet segar.

Tabel 2. Pengaruh pengolahan terhadap biji terhadap kandungan HCN biji dan bungkil karet.

Macam Pengolahan	Kandungan HCN (ppm)
Biji karet segar	245
Biji karet dijemur selama 15 jam	252,5
Biji karet dikeringkan dengan oven	83,8
Biji karet disangrai	110,3
Biji karet dibuat tempe	16,8
Bungkil biji karet	26,7

Hasil penelitian George *et al* menunjukkan bahwa kandungan HCN inti biji karet menurun dengan cepat selama penyimpanan minggu pertama, tetapi penyimpanan selanjutnya hanya menurun secara bertahap. Sehingga HCN yang terkandung dalam biji karet yang dibuat tempe tidak akan berbahaya bagi tubuh.

## B. VITAMIN

Tempe biji karet juga mengandung berbagai macam vitamin, meliputi vitamin B2 (tiamin), asam nikotinat (niasin), dan vitamin E (tokoferol).

### 1. Tiamin (Vitamin B1)

Tiamin telah lama dikenal sebagai antineuretik karena digunakan untuk membuat normal kembali susunan syaraf. Koenzim yang berasal dari vitamin ini adalah tiamin pirofosfat (TPP) yang berfungsi dalam reaksi-reaksi dekarboksilasi asam  $\alpha$  keto, transketolasi.

Defisiensi vitamin ini mengakibatkan terjadinya penyakit beri-beri. Defisiensi vitamin B1 juga mengakibatkan rusaknya alat pencernaan makanan yang disertai muntah-muntah dan diare. Gejala defisiensi tiamin pada manusia adalah neuropati perifer, lelah, atrofi otot, perhatian, dan kadang diikuti oleh takikardi.

Kehilangan atau kerusakan tiamin selama proses pemasakan disebabkan oleh sifat tiamin yang larut dalam air, dan tidak tahan terhadap pemanasan yang terlalu lama. Adanya alkali juga menyebabkan kerusakan tiamin (poedjiadi, 1994; Linder, 1992)

Tiamin mempunyai peran esensial dalam metabolisme karbohidrat dan fungsi neural. Vitamin ini harus diaktivasi oleh fosforilasi *thiamin triphosphate* (TTP), atau *cocarboxylase*, yang berperan sebagai koenzim dalam metabolisme energi dan sintesis pentosa (Groff dan Gropper, 1999).

Fungsi dan pengaruh tiamin sebagai koenzim untuk beberapa reaksi inti sampai metabolisme antara dalam semua sel. Jumlah total dalam tubuh sekitar 30 mg (80% sebagai tiamin pirofosfat). Penyerapan tiamin dalam tubuh secara difusi pasif dan pengangkutannya secara aktif (Linder, 1992).

## 2. Riboflavin (vitamin B2)

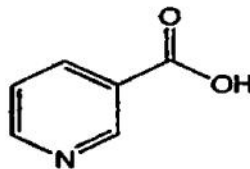
Riboflavin pertama kali diisolasi / dipisahkan dari air susu pada tahun 1933 dan pertama kali disintesis dalam tahun 1935. Beberapa fungsinya sebagai bagian dari 2 koenzim: flavin adenin dinukleotida (FAD) dan riboflavin-5'-fosfat (FMN), dalam beberapa reaksi oksidasi / reduksi, terutama dehidrogenase suksinat. Flavin terutama berguna dalam sistem biologis, bersifat pengoksida yang lebih kuat daripada NAD<sup>+</sup>, dapat berpartisipasi dalam satu atau dua proses dan dalam bentuk reduksi, dapat bereaksi secara langsung dengan oksigen sepertidalam reaksi hidrosilasi (Metzler, 1997). Riboflavin adalah suatu kofaktor enzim atau kosubstrat, dasar dari semua proses metabolisme, sangat erat hubungannya dengan proses dimana oksidasi glukosa dan asam lemak digunakan

untuk produksi adenosin-trifosfat (ATP) dan mendukung proses anabolik (Linder, 1992; Devlin, 2006).

Defisiensi riboflavin pada manusia sangat jarang di dunia Barat. Tanda-tanda defisiensi antara lain adanya vaskularisasi kornea, memerahnya lidah, perdarahan membran mukosa sudut mulut (stomatitis), dan dermatitis seboroik di daerah skrotum dan hidung (Linder, 1992).

### 3. Asam Nikotinat (Niasin/Vitamin B3)

Asam nikotik, juga dikenal sebagai niasin atau vitamin B<sub>3</sub>, yang berfungsi sebagai komponen koenzim nukleotida piridin yaitu *nicotinamide adenine dinucleotide* (NADH) dan *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH), berperan utama dalam metabolisme dan produksi energi sel. Asam nikotik atau niasin memiliki rumus bangun HO<sub>2</sub>CC<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N (Gambar 1).



Gambar 1. Struktur niasin (Wikipedia)

Niasin merupakan bahan dasar dari koenzim nikotinamida adenin dinukleotida (NAD). Koenzim ini merupakan koenzim dari enzim dehidrogenase, dengan mentransfer hidrogen dalam reaksi oksidasi reduksi. Vitamin ini dapat diperoleh dari sumber makanan seperti biji-bijian, bahan makanan yang berprotein tinggi. Fungsi dari niasin antara lain sebagai koenzim dalam reaksi (O)/(H) dan dapat menurunkan kadar kolesterol serum darah. Dari hasil penelitian yang pernah dilakukan, niasin juga dapat menaikkan kadar *high density lipoprotein*

(HDL). Niasin larut dalam air dan tahan terhadap pemanasan (Linder, 1992; Poedjadi, 1994; Mahan *et al.*, 2004; Brown, 2005).

Asam nikotinat (niasin) dapat disintesis dari asam amino esensial triptopan. Walaupun proses ini tidak begitu efisien, asupan triptopan penting untuk pemenuhan niasin. Nikotinat merupakan bentuk niasin yang diperlukan bagi sintesis NAD dan NADP oleh enzim yang terdapat di dalam sitosol sebagian besar sel. Oleh karena itu, setiap nikotinamida di dalam makanan pertama-tama harus mengalami deaminasi menjadi nikotinat. Di dalam sitosol, nikotinat dirubah menjadi senyawa desamido-NAD melalui reaksi yang mula-mula berlangsung dengan 5-fosforibosil I-pirofosfat (PRPP), dan kemudian melalui adenilasi dengan ATP. Gugus amino pada glutamin kemudian turut membentuk koenzim NAD. Koenzim ini bisa mengalami fosforilasi lebih lanjut membentuk NADP.

Niasin dapat menaikkan konsentrasi kolesterol HDL yang rendah. Kadar kolesterol HDL yang rendah dapat menaikkan risiko penyakit kardiovaskuler yaitu penyakit jantung koroner dan menaikkan risiko atherosclerosis koroner. Berdasarkan penelitian yang dilakukan *The Aarterial Biology*, 87 pasien yang diberi preparat niasin mengalami kenaikan nilai kadar kolesterol HDL sebanyak 21% (dari 39,7 mg/dl menjadi 47,16 mg/dl), sehingga dapat disimpulkan bahwa niasin dapat memperlambat perkembangan atherosclerosis pada penyakit arteri koroner orang dewasa (Brown, 2005).

#### 4. Tokoferol (Vitamin E)

Vitamin E adalah salah satu vitamin yang mempunyai fungsi utama yaitu sebagai antioksidan. Tokoferol yang didapatkan dalam bahan makanan erat

hubungannya dengan minyak tanaman tersebut terutama yang bersifat poli tidak jenuh. Pada biji-bijian banyak didapatkan dalam lembaga yang banyak mengandung lemak. Ada hubungan antara kadar asam linoleik dalam berbagai minyak tanaman dan tokoferol; tokoferol tersebut dapat melindungi minyak (terutama asam lemak yang tidak stabil) tersebut dari proses oksidasi (Mahan *et al*, 2004).

Fungsi yang paling nyata dari vitamin E adalah antioksidan dan anti radikal bebas, terutama untuk asam lemak tidak jenuh pada fosfolipid dalam membran sel. Pencegahan oksidasi lipid, terutama peroksidasi antara lain asam-asam lemak tidak jenuh dan kolesterol dalam membran sel dan di tempat lain dimana ada akumulasi lemak. Dalam keadaan defisiensi, eritrosit lebih mudah dirusak dan juga memperlihatkan tanda-tanda perubahan morfologi yang mungkin disebabkan oleh silang protein membran (Manhan *et al*, 2004).

### **C. LEMAK (LIPID)**

Lemak yang diserap dari makanan dan lipid yang disintesis oleh hati serta jaringan adiposa harus diangkut ke berbagai jaringan dan organ tubuh untuk digunakan serta disimpan. Karena lipid bersifat tak larut air, timbul permasalahan tentang pengangkutannya di dalam suatu lingkungan akueosa-yaitu plasma darah. Permasalahan ini dipecahkan dengan mengaitkan senyawa lipid nonpolar (triasilgliserol dan ester kolesterol) dengan lipid amfipatik (fosfolipid dan kolesterol) dan protein untuk membentuk lipoprotein yang bisa bercampur dengan air (Mayes, 2003)

Lipid merupakan golongan senyawa kimia yang terdapat dalam makanan dan tubuh. Fungsi utama lipid adalah sebagai sumber energi dan pelindung organ tubuh.

Secara ilmu gizi, lemak dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

1. Lipid sederhana
  - a. lemak netral (monogliserida, digliserida, trigliserida)
  - b. ester asam lemak dengan alkohol berberat molekul tinggi
2. Lipid majemuk
  - a. Fosfolipid
  - b. Lipoprotein
3. Lipid turunan
  - a. Asam lemak
  - b. Sterol (kolesterol, ergosterol, dsb)

Lemak yang penting adalah kolesterol, trigliserida (lemak netral), fosfolipid, asam lemak. Zat-zat ini mempunyai persamaan sifat fisika dan kimia tertentu, khususnya karena mereka dapat bercampur satu sama lain. Secara kimia, gugusan dasar lipid trigliserida dan fosfolipid adalah asam lemak, yang merupakan asam organik hidrokarbon sederhana berantai panjang. Walaupun kolesterol tidak mengandung asam lemak, jadi memberikan banyak sifat fisika dan kimia seperti lipid lainnya (Guyton & Hall, 1997).

Lipid merupakan suatu molekul organik yang memiliki sifat hidrofobik yakni tidak larut dalam air, tetapi larut dalam pelarut organik (Sacher dan McPherson, 2004). Di dalam tubuh, lipid berfungsi sebagai sumber energi, baik



secara langsung maupun dalam bentuk simpanan di dalam jaringan adipose, sebagai isolator panas dalam jaringan subkutan dan salah satu komponen struktural dari membran sel (Mayes, 2003). Berdasarkan metaboliknya, lipid dibagi ke dalam empat kelas utama, yang terdiri dari asam lemak, trigliserida (triasilgliserol), kolesterol dan esternya, serta fosfolipid. Asam lemak merupakan asam monokarboksilat rantai tunggal dan linear yang mengandung 12-24 atom karbon tiap molekulnya (Koay dan Walmsley, 1990). Ada beberapa jenis asam lemak yang dibedakan berdasarkan panjang, jumlah dan posisi ikatan ganda pada struktur kimianya. Asam palmitat dan asam stearat merupakan jenis asam lemak jenuh yang mengandung 16-18 atom karbon. Sedangkan asam linoleat dan asam lemak tidak jenuh dengan 18 atom karbon yang masing-masing memiliki dua dan tiga ikatan ganda (Mahley, 1995). Sebagian besar asam lemak berada dalam bentuk ester, terutama gliserol, membentuk gliserida (asilgliserol) atau fosfolipid. Hanya beberapa dari senyawa ini berada dalam keadaan tidak teresterifikasi atau disebut juga asam lemak bebas (*free fatty acid* / FFA). Di dalam plasma, asam lemak bebas berikatan dengan albumin yang kemudian dibawa ke dalam sel untuk membentuk energi dan sebagai substrat untuk biosintesis lipid kompleks (Koay dan Walmsley, 1989)

Lipid tidak dapat larut dalam plasma darah. Agar lipid dapat diangkut ke dalam peredaran darah, maka lipid harus diikat pada protein yang larut dalam peredaran darah. Ikatan antara lipid (kolesterol, trigliserida, fosfolipid, dan asam lemak) dengan protein disebut lipoprotein. Konsentrasi total lipoprotein dalam plasma rata-rata sekitar 700 mg per 100 ml. Lipoprotein bertugas mengangkut

lemak dari tempat pembentukannya menuju tempat penggunaannya. Ada beberapa jenis lipoprotein, antara lain, kilomikron, VLDL (*Very low density lipoprotein*) yang mengandung trigliserida konsentrasi tinggi, IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*), LDL (*Low Density Lipoprotein*) yang mengandung sedikit kadar trigliserida tetapi sangat tinggi kadar kolesterolnya, HDL (*High Density Lipoprotein*) yang mengandung sekitar 50 persen protein disertai konsentrasi lipid yang lebih sedikit (Mayes, 2003).

Tubuh mengatur kadar lipoprotein dengan cara mengurangi pembentukan lipoprotein dan mengurangi jumlah lipoprotein yang masuk ke dalam darah.

Lipid memerlukan sistem pengangkutan spesifik agar bisa bersirkulasi di dalam darah karena bersifat tidak larut dalam air (hidrofobik). Kecuali asam lemak yang berikatan dengan albumin, komponen lipid terdapat di dalam darah dalam bentuk lipoprotein. Lipoprotein merupakan suatu kompleks makromolekul larut air dari lipid (trigliserida, kolesterol, fosfolipid) dan satu atau lebih protein khusus, yang dikenal sebagai apolipoprotein (Sacher dan McPherson, 2004). Apolipoprotein memainkan peranan yang cukup penting dalam transport lipid yakni dengan metabolisme lipid dan memicu ikatan lipoprotein terhadap reseptornya di permukaan sel (Bachorik *et al.*, 2001).

#### **D. LIPOPROTEIN**

Lipoprotein dapat diklasifikasikan menjadi empat lipoprotein mayor yakni kilomikron, VLDL (*very low density lipoprotein*), LDL (*low density lipoprotein*), dan HDL (*high density lipoprotein*), dan beberapa lipoprotein minor yang terdiri

dari IDL (*intermediate density lipoprotein*). Lipoprotein ini dibedakan satu sama lain berdasarkan ukuran partikel, densitas (massa jenis), mobilitas elektroforesis, dan komponen apolipoprotein (Bachorik *et al.*, 2001) .

#### 1. Kilomikron

Kilomikron merupakan jenis lipoprotein plasma dengan ukuran partikel terbesar dan densitas yang paling kecil. Partikel ini kaya akan trigliserida; miskin kolesterol, kolesterol ester, dan fosfolipid; serta mengandung beberapa protein. Karena rasio lipid/ protein yang sangat tinggi, kilomikron menjadi kurang padat dibandingkan air dan cenderung mudah mengapung, meskipun tanpa sentrifugasi. Akumulasi kilomikron pada permukaan plasma membentuk suatu lapisan seperti susu, yang dikenal sebagai *milky plasma*. Apolipoprotein pada kilomikron meliputi apoB-48, apoA-I, dan apoA-IV, yang ditemukan pertama kali ketika partikel disekresi, dan apoC-I, apoC-II, apo C-III, dan apoE yang didapat dari lipoprotein lain dalam sirkulasi. Hidrolisis kilomikron dan enzim pemecah lipoprotein menghasilkan suatu partikel yang lebih kecil dan mengalami deplesi trigliserida dan beberapa element permukaan lainnya. Partikel ini disebut juga sebagai kilomikron remnant (Bachorik *et al.*, 2001; Mahley, 1995)

Kilomikron berfungsi sebagai pengangkut utama trigliserida makanan dari enterosit ke hepar dan seluruh tubuh, dengan sebagian besar isinya merupakan trigliserida (85%). Selain itu juga sebagai alat angkut kolesterol makanan dari usus ke hepar. Kilomikron akan dikatabolisme oleh LPL sehingga melepaskan asam lemak bebas yang kemudian akan diambil oleh berbagai jaringan untuk

disimpan sebagai trigliserida, dioksidasi sebagai sumber energi atau digunakan kembali untuk sintesis lipoprotein dan trigliserida (Mahley, 1995).

#### 2. *Very Low Density Lipoprotein (VLDL)*

*Very low density lipoprotein (VLDL)* merupakan lipoprotein dengan ukuran partikel paling kecil daripada kilomikron dan juga kaya akan trigliserida. Partikel ini memiliki rasio lipid/protein yang lebih rendah sehingga dapat mengapung pada densitas yang lebih tinggi. Seperti halnya kilomikron, kelebihan kadar VLDL akan menyebabkan plasma menjadi keruh (turbid). Interaksi VLDL remnant dan IDL, dengan pengurangan komposisi trigliserida dan komponen permukaan lainnya pada partikel (Bachorik, 2001). *Very low density lipoprotein* berfungsi sebagai alat angkut utama trigliserida endogen yang dihasilkan oleh hepatosit.

#### 3. *Low Density Lipoprotein (LDL)*

*Low density lipoprotein* berfungsi sebagai alat angkut utama kolesterol dan kolesterol ester dalam plasma yang terikat apo B dari hepar ke jaringan ekstrahepatik yang mempunyai afinitas tinggi terhadap LDL.

#### 4. *Intermediate Density Lipoprotein (IDL)*

*Intermediate density lipoprotein (IDL)* merupakan lipoprotein dengan ciri fisik (ukuran, densitas, mobilitas elektroforesis, berat molekul) dan komposisi kimia yang berada pada peralihan antara VLDL dan LDL. Partikel ini diduga sebagai produk metabolic dari VLDL atau partikel prekursor dari LDL (Bachorik *et al.*, 2001).

#### 5. *High Density Lipoprotein (HDL)*

*High density lipoprotein* (HDL) merupakan lipoprotein dengan ukuran partikel terkecil dan densitas yang paling besar. Seperti halnya LDL, HDL kaya akan kolesterol terutama dalam bentuk kolesterol ester, sedangkan trigliserida hanya beberapa yang dikandung partik *High density lipoprotein* berfungsi sebagai:

a) pengangkut kelebihan kolesterol dari jaringan ekstrahepatik dan sel pembersih (*scavenger cells*), dan setelah berinteraksi dengan LCAT melepaskan kolesterol ke *remnant* VLDL dan hepar yang kemudian akan dikeluarkan di empedu, b) sumber apolipoprotein E dan C-II untuk metabolisme *remnant* VLDL dan *remnant* kilomikron, c) sumber bahan pembentuk prostasiklin yang bersifat anti trombosis, d) peningkat sintesis reseptor LDL, e) sumber kolesterol untuk kelenjar endokrin (adrenal, testis, ovarium) (Asdie, 2000)el ini (Bachorik et al., 2001).

Tabel 3. Klasifikasi EAS (European Atherosclerosis Society)

	Peningkatan lipoprotein	Peningkatan lipid plasma
Hyperkolesterolemia	LDL	Kolesterol >200 mg/dl
Dislipidemia campuran (kombinasi)	LDL+VLDL	Kolesterol >240 mg/dl + Trigliserida >200 mg/dl
Hypertrigliseridemia	VLDL	Trigliserida >200 mg/dl

Tabel 4. Klasifikasi NCEP (*National Cholesterol Education Program*)

	Kolesterol total (mg/dl)	LDL (mg/dl)
"Ideal"	>200	< 200
Batas tinggi	200-239	130-159
Tinggi	<240	> 160

Tabel 5. Klasifikasi WHO (*World Health Organization*)

Fredricson	Klasifikasi generik	Klasifikasi terapetik	Peningkatan lipoprotein
I	Dislipidemia eksogen	Hipertrigliseridemia eksogen	Kilomikron
II a	Hiperkolesterolemia	Hiperkolesterolemia	LDL

II b	Disiplidemia kombinasi	Hiperkolsetero Endogen + Disiplidemia kombinasi	LDL +VLDL
III	Dislipedemia remnant	Hipertrigliseridemia	Partikel – partikel remnant (Beta VLDL)
IV	Dislipedemia endogen	Endogen	VLDL
V	Dislipedemia campuran	Hipertrigliseridemia endogen	VLDL+ Kilomikron

### E. KOLESTEROL

Kolesterol merupakan senyawa steroid yang sangat penting secara biologis (Sacher dan McPherson, 2004). Kolesterol tersusun dari empat cincin hidrokarbon dan delapan rantai karbon. Dari sudut biokimia, senyawa ini mempunyai makna penting karena menjadi prekursor sejumlah besar senyawa steroid, seperti asam empedu, hormon korteks adrenal, hormon-hormon seks, vitamin D, dan merupakan konstituen penting membran sel dan lipoprotein plasma. Di dalam darah, sekitar dua pertiga kolesterol mengalami esterifikasi menjadi asam lemak pada residu 3 gugus hidroksil membentuk kolesterol ester (Mahley, 1995; Mayes, 2003). Fosfolipid merupakan modifikasi dari trigliserida, tetapi memiliki basa nitrogen dan fosfat pada residu asam lemaknya (koay dan Walmsley, 1989). Fosfolipid mengandung dua asam lemak yang teresterifikasi menjadi fosfat yang membentuk asam fosfatidat. Asam fosfatidat dapat terestifikasi menjadi gugus hidroksi molekul hidrofilik, seperti kolin, serin, atau etanolamin, membentuk fosfatidilkolin, fosfatidilserin, dan fosfatidiletanolamin. Kombinasi molekul

hidrofobik dan hidrofilik menyebabkan fosfolipid bersifat amfipatik yang terutama berperan sebagai penyelubung permukaan lipoprotein plasma dan juga sebagai komponen utama membran sel (Mahley, 1995).

Seperti halnya fosfolipid, kolesterol juga merupakan substrat untuk pembentukan zat-zat esensial lain termasuk asam empedu yang dibuat oleh hati yang merupakan rute utama untuk katabolisme kolesterol; hormone-hormon steroid (dari glukokortikoid dan aldosteron dalam korteks adrenal sampai progesteron, esterogen dan androgen dalam gonad dan beberapa jaringan lain) (Linder, 1992).

### 1. Kolesterol Total

Kadar kolesterol total darah yang sebaiknya adalah < 200 mg/dl, bila > 200 mg/dl berarti risiko untuk terjadinya PJK meningkat.

Bila kadar kolesterol darah berkisar antara 200-239 mg/dl, tetapi tidak ada faktor risiko lainnya untuk PJK maka biasanya tidak diperlukan penanggulangan yang intensif. Akan tetapi bila dengan kadar tersebut didapatkan PJK atau 2 faktor risiko lainnya untuk PJK maka diperlukan pengobatan yang intensif seperti halnya penderita dengan kadar kolesterol yang tinggi atau > 240 mg/dl.

Tabel 6. Interpretasi kadar kolesterol total

Kadar kolesterol total		
Normal	Agak tinggi	Tinggi
< 200 mg/dl	200 – 239 mg/dl	≥ 240 mg/dl

Tabel 7. Kadar kolesterol total dapat menggambarkan kadar kolesterol LDL

Kolesterol total (mg/dl)	Kolesterol LDL (mg/dl)
240	160
200	120
160	100

## 2. LDL Kolesterol

LDL (Low Density Lipoprotein) kolesterol merupakan jenis kolesterol yang bersifat “buruk” atau merugikan, karena kadar LDL kolesterol yang tinggi akan menyebabkan penebalan dinding pembuluh darah. Kadar LDL kolesterol lebih tepat sebagai petunjuk untuk mengetahui risiko PJK daripada kadar kolesterol saja. Kadar LDL kolesterol  $\geq 130$  mg/dl akan meningkatkan risiko terjadinya PJK. Kadar LDL kolesterol yang tinggi ini dapat diturunkan dengan diet.

## 3. HDL Kolesterol

HDL (High Density Lipoprotein) kolesterol merupakan jenis kolesterol yang bersifat “baik” atau menguntungkan, karena mengangkut kolesterol dari pembuluh darah kembali ke hati untuk dibuang sehingga mencegah penebalan dinding pembuluh darah atau mencegah terjadinya proses aterosklerosis. Jadi makin rendah kadar HDL kolesterol, makin besar kemungkinan risiko terjadinya PJK. Kadar HDL kolesterol dapat dinaikkan dengan berhenti merokok, mengurangi berat badan, dan menambah *exercise*.

## 4. Rasio kolesterol total: HDL kolesterol

Rasio kolesterol total: HDL kolesterol sebaiknya  $< 4,6$  pada laki-laki dan  $< 4,0$  pada perempuan. Makin tinggi rasio kolesterol total: HDL kolesterol risiko PJK makin meningkat. Pada beberapa orang yang mempunyai kadar kolesterol total yang normal dapat menderita dengan kolesterol total yang normal dapat menderita PJK juga, ternyata didapatkan rasio kolesterol total: HDL yang tinggi. Sebagai contoh penderita dengan kolesterol total 140 – 185 mg/dl,



HDL kolesterol lebih besar dari 7. Jadi tidak hanya kadar kolesterol total yang meninggi saja yang berbahaya, akan tetapi rasio kolesterol total: HDL kolesterol yang meninggi juga merupakan faktor risiko terjadinya PJK. Kadar trigliserida perlu diperiksa pada keadaan sebagai berikut yaitu kadar kolesterol total >200 mg/dl, ada PJK, ada keluarga yang menderita PJK <55 tahun, ada riwayat keluarga dengan kadar trigliserida yang tinggi, ada penyakit gula, pankreas. Pengukuran kadar trigliserida kadang-kadang diperlukan untuk menghitung kadar LDL kolesterol, karena pemeriksaan laboratorium biasanya dapat mengukur kolesterol total, HDL kolesterol dan trigliserida sedangkan untuk mendapatkan kadar LDL kolesterol dipakai rumus sebagai berikut:  $LDL = Kolesterol\ total - HDL - Trigliserida/5$ . Misalnya bila kolesterol total 200 mg/dl, HDL kolesterol 50 mg/dl dan trigliserida 100mg/dl, maka:

$$LDL = 200 - 50 - 100/5 = 130\ mg/dl$$

### **Biosintesis kolesterol**

Pada dasarnya kolesterol disintesis dari asetil koenzim A melalui beberapa tahapan reaksi. Secara garis besar dapat dikatakan bahwa asetil koenzim A diubah menjadi isopentenil pirofosfat dan dimetalil pirofosfat melalui beberapa reaksi yang melibatkan beberapa jenis enzim. Selanjutnya isopentenil pirofosfat dan dimetalil pirofosfat bereaksi membentuk kolesterol. Pembentukan kolesterol ini juga berlangsung melalui beberapa reaksi yang membentuk senyawa-senyawa antara lain geranyl pirofosfat, skualen dan lanosterol (Poejiadi, 1994; Mayes, 2003).

Kecepatan pembentukan kolesterol dipengaruhi oleh konsentrasi kolesterol yang telah ada dalam tubuh. Apabila dalam tubuh terdapat kolesterol dalam jumlah yang cukup, maka kolesterol akan menghambat sendiri reaksi pembentukannya. Sebaliknya apabila jumlah kolesterol sedikit karena berpuasa, kecepatan pembentukan kolesterol meningkat (Poejiadi, 1994).

## F. HIPERLIPIDEMIA

Hiperlipidemia adalah suatu keadaan apabila kandungan lipid dalam darah terlalu tinggi. Kemungkinan disebabkan oleh kenaikan kelas lipoprotein yang boleh menyebabkan peningkatan lipid plasma. Terdapat beberapa jenis hiperlipidemia, misalnya hiperkolesterolemia (peningkatan tahap kolesterol dalam darah yang boleh menyebabkan aterosklerosis) dan hipertrigliseridemia (peningkatan tahap trigliserida dalam darah).

Tabel 8. Ukuran normal kadar lemak darah

Pemeriksaan Laboratorium	Kisaran yang Ideal (mg/dl darah)
Kolesterol total	120-200
Kilomikron	Negatif (setelah berpuasa selama 12 jam)
VLDL	1-30
LDL	60-160
HDL	35-65
Perbandingan LDL dengan HDL	<3,5
Trigliserida	10-160

Berbagai studi telah membuktikan bahwa rendahnya kadar kolesterol HDL dan tingginya kadar trigliserida, kolesterol LDL, dan kolesterol total berperan sebagai faktor risiko PJK pada diabetes melitus tipe 2. Keadaan dislipidemia ini akan memicu akumulasi jaringan adiposa diberbagai kompartemen tubuh, dalam

hal ini akumulasi jaringan adiposa abdominal terutama lemak viseral memiliki efek langsung terhadap aterosklerosis (Soegondo, 2004).

Selain itu, lemak viseral memiliki densitas reseptor adrenergik yang tinggi, sehingga akan menurunkan peranan anti-lipolisis insulin yang diinduksi katekolamin, sehingga pada akhirnya akan meningkatkan kadar asam lemak bebas dalam darah. Peningkatan asam lemak bebas tersebut akan mengakibatkan ketidakseimbangan antara pemakaian dan produksi asam lemak. Sehingga terjadi penumpukan lemak di berbagai organ, antara lain jantung, hepar, otot skelet, pankreas, dan ginjal (Soegondo, 2004; Semiardji, 2004).

#### **G. PENYAKIT JANTUNG KORONER**

Penyakit jantung koroner (PJK) adalah suatu penyakit akibat penyempitan dari lumen arteri koronaria yang menyebabkan penurunan suplai darah ke otot jantung baik secara parsial maupun total.

Pada PJK, arteri koronaria mengalami lesi stenosis yang terutama disebabkan oleh timbulnya suatu plak aterosklerosis atau ateroma pada dinding dalam arteri. Kata ateroma berasal dari bahasa Yunani yang berarti bubur, karena mengandung campuran seperti bubur yang terdiri dari kolesterol, lemak, dan jaringan fibrosa (Deckelbaum, 1992; Sadewantoro, 2004)

Selain itu, PJK juga bisa diakibatkan oleh spasme dari arteri koronaria dimana terjadi konstiksi otot polos yang abnormal sehingga terjadi penurunan ukuran lumen arteri yang menyebabkan iskemia otot jantung. Adanya spasme

koronaria ini dapat disertai atau tidak disertai dengan terbentuknya ateroma (Berkow dan Fletcher,2003).

Tabel 9. Pedoman klinis untuk menghubungkan profil lipid dengan PKV (Penyakit Kardiovaskular )

Pemeriksaan Laboratorium	Diinginkan (mg/dl darah)	Diwaspadai (mg/dl darah)	Berbahaya (mg/dl darah)
Kolesterol total	<200	200-239	>240
Kolesterol LDL			
-Tanpa PKV	<130	130-159	>160
-Dengan PKV	100	-	-
Kolesterol HDL	>45	36-44	<35
Trigliserida			
-Tanpa PKV	<200	200-399	>400
-Dengan PKV	<150	-	-

Pada keadaan lain, PJK dapat terjadi tanpa terjadi tanpa diawali dengan pembentukan ateroma, yang dikenal dengan penyakit arteri koronaria nonaterosklerotik. Adapun beberapa penyebab penyakit koroner tipe iniin dadalah sebagai berikut: 1) kelainan kongenital pada sirkulasi koroner, berupa fistula koroner, dan kelainan asal arteri yakni dari sinus Valsalva kontralateral ataupun dari arteri koroner, 3) Penyakit oklusi koroner progresif nonaterosklerosis, seperti vaskulitis arteri koroner (SLE, penyakit Takayasu, dan Kawasaki,2004), fibrosis intima dan akumulasi substansi metabolik (Ross,1990). Namun, PJK tanpa ateroslerosis lebih jarang dijumpai daripada PJK dengan ateroslerosis (Berkow dan Fletcher,2003).

Penyakit jantung koroner bukan merupakan penyakit akibat proses penuaan. Pola hidup dan tingkah laku seseorang memegang peranan penting. Dalam hal ini dikenal adanya faktor resiko PJK. Faktor risiko akan meningkatkan

kerentanan terhadap terjadinya aterosklerosis dan mempercepat proses ini pada individu tertentu (Boldt dan Carleton, 1995; Soeharto, 2004). Boldt dan Carleton (1995) mengelompokkan faktor-faktor ini sebagai berikut: 1) faktor risiko yang tidak dapat diubah, yakni a) faktor risiko mayor, seperti peningkatan lipid serum, hipertensi, merokok, gangguan toleransi glukosa, dan diet tinggi lemak jenuh, kolesterol, dan kalori, b) faktor risiko minor, seperti gaya hidup yang tidak aktif, stress psikologik, dan tipe kepribadian.

Menurut *American Heart Assosiation* faktor risiko PJK dapat dikelompokkan menjadi faktor risiko utama (hiperlipidemia, hipertensi, merokok), faktor risiko tidak langsung (diabetes mellitus, obesitas, inaktif, stress), dan faktor risiko alamiah (umur, jenis kelamin, riwayat keluarga) (Soeharto, 2004).

Sadewantoro (2004) mengemukakan beberapa faktor risiko generasi baru yang berkaitan dengan PJK meliputi lipoprotein (a), LDL teroksidasi, homosistein, fibrinogen, *plasminogen activator inhibitor-1*, faktor trombosis (abnormalitas protein C/S dan AT-III, resistensi APC, defisiensi Serin Proteasa Inhibitor), dan parameter infeksi dan inflamasi seperti protein reaktif-C dan molekul adhesi seluler (*CAM/ Cellular Adhesion Molecule*)

## H. ATEROSKLEROSIS

Aterosklerosis dan lesi aterosklerosis kolesterol serum berkaitan dengan insiden aterosklerosis dan penyakit jantung koroner. Di antara unsur-unsur lipid serum, kolesterol adalah yang paling sering dianggap sebagai satu-satunya lipid yang terlibat dalam hubungan tersebut.

Ateroslerosis ditandai dengan deposisi kolesterol dan ester kolesteril dari lipoprotein yang mengandung apo B-100 pada jaringan ikat dinding pembuluh arteri. Penyakit dengan meningkatnya kadar VLDL, IDL dan sisa kilomikron atau LDL di dalam darah (misal, penyakit diabetes melitus, nefrosis lipid, hipotiroidisme serta keadaan hiperlipidemia lainnya) yang berkepanjangan, seringkali disertai dengan pembentukan aterosklerosis yang dini dan lebih berat. Di antara konsentrasi HDL (HDL<sub>2</sub>), dan penyakit jantung koroner juga terdapat hubungan terbalik sehingga sebagian ahli beranggapan bahwa hubungan yang paling prediktif adalah rasio LDL:HDL kolesterol. Hubungan ini dapat dijelaskan dalam hal peranan HDL pada pengangkutan kolesterol ke jaringan dan peranan HDL yang bertindak sebagai skavenger (penangkap) kolesterol pada pengangkutan-balik kolesterol.

Berbagai percobaan dengan menginduksi ateroslerosis pada hewan menunjukkan variasi spesies yang luas dalam hal kerentnannya. Ateroslerosis dapat ditimbulkan oleh makanan yang mengandung kolesterol pada spesies kelinci, babi, kera, dan manusia. Kadar kolesterol darah yang rendah merupakan ciri khas penderita hipertiroid (Mayes, 2003).

Aterosklerosis koroner adalah suatu keadaan patologi pada arteri koronaria yang spesifik dan ditandai dengan perubahan tunika intima arteri oleh adanya akumulasi lemak, jaringan fibrosa, dan proliferasi sel otot polos dari tunika media. Proses ini menyebabkan terjadinya obstruksi pada arteri koronaria, fibrosis, dan pembentukan ateroma yang kemudian dapat berlanjut menjadi kalsifikasi, perdarahan, dan trombosis (Cheitlin *et al.*, 1993; Crawley *et al.*, 1995).

Menurut WHO, ateroslerosis didefinisikan sebagai kombinasi perubahan tunika intima arteri yang terdiri dari akumulasi fokal lipid, kompleks karbohidrat, darah, jaringan fibrosa dan deposit kalsium disertai perubahan tunika media (Crawley *et al.*,1995). Istilah ini pertama kali diperkenalkan oleh Johan Jakob pada tahun 1695 sebagai bentukan pada pembuluh darah aorta dimana lapisan dalamnya telah robek (laserasi), rusak dan terisi tulang keras (plak kalsifikasi) (Sargowo, 1997).

Pembentukan plak ateroslerosis merupakan suatu proses bertahap yang membutuhkan waktu sekitar 20 tahun atau lebih untuk dapat memblok arteri koronaria sehingga menghasilkan suatu gejala. Gejala biasanya tidak muncul hingga arteri koronaria mengalami penyempitan pada lumen sekitar 75% atau lebih (Deckelbeum,1992) lesi ini sudah mulai terjadi pada awal kehidupan yakni pada dekade pertama dengan sumbatan yang belum menunjukkan gejala apa-apa (asimptomatik). Proses ini kemudian berlanjut hingga decade ke tiga kehidupan yang telah memperlihatkan manifestasi klinis (simptomatik) (Ross, 1990). Oleh karena itu, aterosklerosis disebut juga sebagai proses degeneratif yang berkaitan dengan umur (*agerelated process*), dimana proses perkembangannya seiring dengan bertambahnya umur seseorang (Cheitlin *et al.*, 1993).

## **I. OBAT GOLONGAN STATIN**

Penyakit jantung koroner berhubungan dengan kadar serum kolesterol serum dan partikel lipoprotein. Obat yang digunakan dalam terapi kenaikan serum lipid (hiperlipidemia) ditujukan untuk menurunkan produksi lipoprotein

ataupun kolesterol, menaikkan degradasi lipoprotein, atau menaikkan pengeluaran kolesterol dari dalam tubuh. Salah satu obat yang digunakan dalam terapi PJK adalah obat golongan statin.

Statin merupakan analog struktural substansi HMG-CoA yang menghambat aktivitas enzim HMG-CoA reduktase. Penghambatan terhadap HMG-CoA reduktase menyebabkan penurunan sintesa kolesterol dan meningkatkan jumlah reseptor Low Density Lipoprotein (LDL) yang terdapat dalam membran sel hati dan jaringan ekstrahepatik, sehingga menyebabkan banyak LDL yang hilang dalam plasma. Simvastatin cenderung mengurangi jumlah trigliserida dan meningkatkan High Density Lipoprotein (HDL) kolesterol

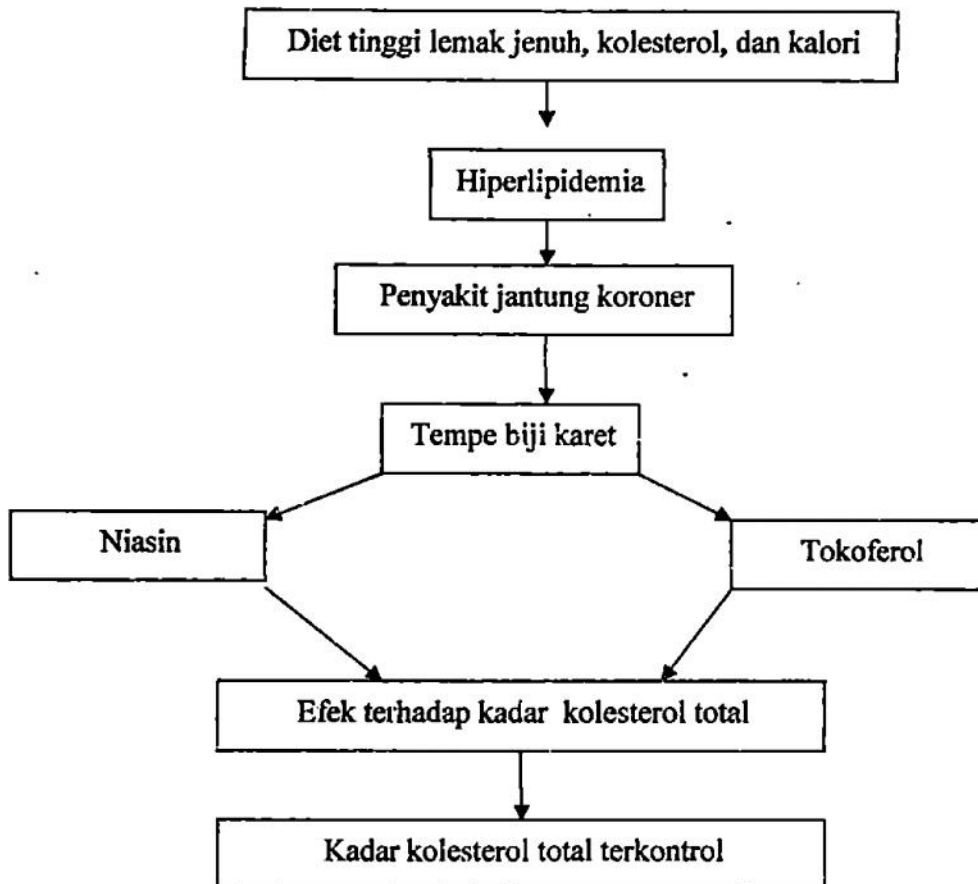
Statin juga digunakan sebagai pencegahan sekunder penyakit jantung koroner (termasuk riwayat angina atau infark miokard akut), penyakit arteri perifer, atau riwayat stroke. Statin juga mengurangi kejadian stroke non hemoragik. Sediaan statin yang sering digunakan adalah simvastatin. Simvastatin sering digunakan sebagai terapi hiperkolesterolemia primer, kombinasi hiperlipidemia pada pasien yang tidak berespon pada diet, dan sebagai pencegahan penyakit kardiovaskular pada pasien dengan aterosklerotik atau diabetes melitus. Dosis pemberian simvastatin pada hiperkolesterolemia dengan hiperlipidemia, 10-20 mg perhari pada malam hari, sekurang-kurangnya 4 minggu, dan 10-80 mg sekali setiap hari pada malam hari (jarang digunakan).

Efek samping statin antara lain sakit kepala, paraesthesia, dan efek gastrointestinal termasuk nyeri abdomen, konstipasi, diare, mual, dan muntah. Statin dapat juga menimbulkan ruam dan reaksi hipersensitif, termasuk



angiodema dan anafilaksis. Pada sistem muskulus statin dapat menyebabkan mialgia, miositis, dan miopati.

#### J. KERANGKA KONSEP



#### J. HIPOTESIS

Pemberian tempe biji karet mempunyai efek menurunkan kadar kolesterol total darah pada tikus diit tinggi kolesterol.