

BERKALA ILMU KEDOKTERAN

(Journal of the Medical Sciences)

Diterbitkan oleh Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada

Jilid IX

Juni 1977

Nomor 2

HUBUNGAN HYPERLIPIDEMI DENGAN PENYAKIT JANTUNG KORONER

Oleh: Bambang Irawan dan Poestika Sastroamidjojo

Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

PENDAHULUAN

Problim atherosclerosis merupakan penyakit yang tinggi angka kematiannya, di benua Afrika maupun Eropa di mana tingkat ekonominya tinggi (Oen, 1974). Di Amerika pada tahun 1955 didapatkan kematian 810.000 (Larsen, 1957). Perbedaan yang menyolok insidensi *Coronary Heart Disease* antara golongan orang kaya dan orang miskin telah pula diketahui di Amerika maupun di Rusia sebelum tahun 1920.

Pada tahun 1913 Anichkov melaporkan terjadinya atheroma dan pengerasan arteri pada marmot yang diberi makan tinggi kolesterol (Friedberg, 1956; Harrison, 1974). Keys dan Anderson menunjukkan bahwa orang Italia yang makan rendah kolesterol atau lemak kemungkinannya mendapat *coronary artery disease* juga kecil (Larsen, 1957). Setelah itu banyakkah penyelidikan mengenai hubungan antara lemak dengan *Coronary Heart Disease*.

Kadar lemak yang tinggi dalam darah memang bukan hal yang normal, dan ini merupakan risiko yang besar untuk terjadinya atherosclerosis (Albrink *et al.*, 1959; Albrink, 1962; Harrison, 1974; Hurst, 1974; Stamler, 1975), bahkan dapat pula mengakibatkan thromboemboli maupun pancreatitis (Carvalho *et al.*, 1974; Davidoff *et al.*, 1973; Singler, 1961), sehingga dengan menguasai keadaan hyperlipidemia ini diharapkan dapat menekan angka mortalitas maupun morbiditas *Coronary Heart Disease*.

METABOLISME LEMAK DAN TRANSPORTNYA

Lemak adalah zat yang tidak larut di dalam air atau darah, akan tetapi larut di dalam zat pelarut lemak seperti ether, chloroform dan benzene. Sebetulnya lemak tidak larut di dalam air ini oleh karena mengandung terutama *group non-polar* (hydrocarbon) (Cantarow, 1963; Conn *et al.*, 1972), Phospholipid mengandung terutama (banyak) *group polar*, sehingga sebagian larut di dalam air dan sebagian larut di dalam zat pelarut lemak. Kalau konsentrasi kritisnya terdapat pada media air, ia akan membentuk *micelles*. Pengelompokan garam empedu ke dalam *micelles* dan pembentukan *mixed micelles* dengan produk digesti lemak sangat penting dalam penyerapan lemak oleh usus.

Lemak sendiri merupakan sumber energi yang tinggi, tetapi merupakan material yang hydrophobi. Penggabungan lipid yang non-polar dengan phospholipid dan protein menghasilkan lipoprotein yang hydrophil.

Lemak dalam darah terutama adalah: — Cholesterol dengan esternya
— Phospholipid
— Triglyceride,

sedangkan asam lemak dalam bentuk asam lemak bebas akan dibawa oleh albumin dan membentuk *albumin free fatty acid complex*.

1. Asam lemak

Asam lemak didapat dari hydrolysa lemak. Asam lemak jaringan manusia mempunyai 8 atau lebih rantai carbon lurus. Rantai ini dapat jenuh (*palmitic, stearic acid*) atau tidak jenuh dengan satu rantai ganda (*oleic acid*), dua rantai ganda (*linoleic acid*), tiga rantai ganda (*linolenic acid*) atau empat rantai ganda (*arachidonic acid*). *Linoleic acid* dan *linolenic acid* merupakan asam lemak yang essensial, oleh karena tidak dapat diproduksi oleh tubuh, sedangkan *arachidonic acid* dapat dibuat, walaupun dari *linoleic acid*. *Oleic* dan *palmitoleic acid* bukan merupakan asam lemak essensial.

FFA (*Free Fatty Acid*) jumlahnya sedikit di dalam jaringan, akan tetapi dalam darah jumlahnya cukup besar (terikat dengan albumin). Asam lemak dibebaskan dari complex pada tempat penggunaannya termasuk hepar, otot, cor dan jaringan-jaringan yang lain. Kebanyakan FFA diubah di dalam hepar menjadi triglyceride. Apabila aliran FFA ke hepar sangat tinggi, melebihi kemampuan tubuh untuk membakarnya, triglyceride yang terbentuk dapat sedemikian besarnya, sehingga mengakibatkan "endogenous hyperlipemia".

FFA dalam tubuh (serum) akan naik pada kenaikan pelepasan asam lemak dari jaringan tubuh, misalnya pada kelaparan, diabetes mellitus, hyperthyreoidi, pemberian ephinephrine, ACTH dan TSH. Dengan aksi insulin dan dengan metabolisme karbohidrat yang adekuat, FFA di dalam serum akan turun.

2. Triglyceride

Ini adalah ester alkohol, glycerol dengan asam lemak. Triglyceride yang terdapat di dalam tubuh adalah derivat lemak dalam makanan (sumber exogen) ataupun hasil synthesa nutrisi lain (sumber endogen).

Penyerapan triglyceride

Untuk penyerapannya diperlukan beberapa perubahan sebelumnya, yaitu:

- hydrolysa secara enzymatis oleh enzym pancreas (lipase),
- pelarutan hasil lipolytis oleh asam empedu,
- *uptake* dari dinding cel,
- pengesteran kembali menjadi triglyceride,
- pengelompokan untuk pembentukan chylomicron.

Di dalam intestinum sebagian kecil triglyceride diubah secara sempurna menjadi glycerol dan asam lemak, sedangkan sebagian besar lainnya diubah tidak sempurna menjadi mono- dan diglyceride. Substansi ini lalu diemulsikan

dengan pengaruh enzym pancreas dan empedu dan kemudian diabsorpsi ke dalam cel mucosa usus.

Transport triglyceride

Di dalam cel mucosa usus, triglyceride dibentuk lagi, pembentukannya terutama di regio Golgi. Triglyceride digabungkan dengan sejumlah kecil protein dan lipid lain membentuk chylomicron. Partikel ini masuk ke dalam plasma melalui ductusthoracicus, yang akhirnya ke plasma sedangkan rantai pendek asam lemak akan langsung lewat vena porta ke hepar.

Chylomicron dibentuk di dalam cel mucosa usus penyerapan lemak dan secepatnya pula dipecah oleh enzym lipoprotein lipase yang terdapat di dinding kapiler. Secara normal chylomicron hanya terdapat pada waktu penyerapan aktif dari lemak, karena hidupnya di dalam darah hanya beberapa menit saja, sedangkan asam lemak yang dilepaskan, masuk ke dalam cel dari berbagai jaringan di mana mereka dimetabolisir atau disimpan sebagai ester.

Penyimpanan dan penggunaan triglyceride

Triglyceride chylomicron dan lipoprotein disimpan di dalam jaringan lemak. Jaringan ini sebetulnya bukan tempat menyimpan, akan tetapi lebih merupakan sistem homeostatis di mana akan dimetabolisasi dengan cepat kalau tubuh membutuhkan energi.

Triglyceride di dalam jaringan lemak dihydrolysa oleh lipase, yang akan menghasilkan asam lemak yang akan diikat oleh albumin plasma dan diangkut darah ke cel untuk mencukupi kebutuhan energi. Pada keadaan metabolisme yang seimbang, kecepatan biosynthesa triglyceride dengan penyimpanannya dalam keadaan seimbang dengan kecepatan pemecahan dan penggunaannya. Hal ini dikontrol oleh faktor neural, hormonal dan kimiawi.

Kenaikan metabolisme lipid terjadi pada kelaparan, diabetes mellitus dan lain-lain.

Biosynthesa triglyceride

Cel-cel kebanyakan jaringan pengikat dan hepar dan terutama jaringan lemak mampu menjalankan biosynthesa triglyceride. Diglyceride lalu triglyceride dibentuk dari interaksi glycerophosphat dan acetyl — CoA. Pada kebanyakan jaringan pengikat glycerophosphat berasal dari reaksi yang dikatalisasi oleh enzym glycerokinase dan dari proses glycolysis.

Pada jaringan lemak di mana tidak ada glycerokinase, glycerophosphat berasal dari proses glycolysis yang langsung. Triglyceride pada darah terutama disynthesa oleh hepar dalam bentuk lipoprotein (*endogenous triglyceride*) dan ini berbeda dengan chylomicron (*exogenous triglyceride*). Metabolisme triglyceride pada chylomicron, ini mungkin oleh karena ukurannya lebih kecil.

Faktor-faktor yang mempengaruhi konsentrasi triglyceride dalam serum

- Faktor genetis: Hyperchylomicronemia di mana *exogenous triglyceride* banyak terkandung di dalamnya, merupakan kelainan yang diturunkan secara autosomal resessif. Demikian

juga *endogenous hypertriglyceridemia* yang diturunkan secara autosomal dominan. Pada a- atau hypo-beta-lipoproteinemia, kadar triglyceride menjadi rendah.

- Diet : Pada penambahan berat badan selama periode dewasa menimbulkan kenaikan kadar triglyceride yang lebih nyata daripada obesitas saja (Albrink, 1962). Serum triglyceride berhubungan langsung dengan diet karbohidrat dan akan menurun dengan diet rendah karbohidrat (Hulley *et al.*, 1972). Penurunan berat badan juga akan menurunkan triglyceride darah. Demikian juga diet tinggi lemak akan menaikkan triglyceride.
- Sex : *Endogenous triglyceride* yang berlebihan lebih sering terdapat pada laki-laki daripada perempuan (Mann *et al.*, 1975). Pada wanita hormon ovarium mempunyai *protective effect* terhadap terjadinya *hypertriglyceridemia*.
- Anxiety : Taggart *et al.* mendapatkan bahwa orang yang dalam keadaan *anxiety* akan mengakibatkan kenaikan kadar triglyceridenya.
- Penyakit : Pada beberapa penyakit didapatkan kenaikan triglyceride, misalnya pada diabetes mellitus, hypothyreoidi dan lain-lain.

3. Cholesterol

Cholesterol adalah sterol yang terbanyak di dalam tubuh, bentuknya dapat sebagai kolesterol bebas ataupun terikat pada asam lemak sebagai cholesterylester. Kebanyakan kolesterol dalam darah dan lymph terlihat sebagai cholesterylester, sedangkan yang di dalam cel-cel darah, otot, hepar dan jaringan-jaringan lain dalam bentuk bebas.

Penyerapan dan pengangkutan kolesterol

Masuknya kolesterol dalam plasma terutama dalam bentuk chylomicron dan lipoprotein yang dibentuk di dalam hepar dan intestinum. Jadi ada sumber exogen (dari diet) dan sumber endogen (dari *synthesis*). Intestinum hanya mempunyai kemampuan terbatas dalam penyerapan kolesterol dan cholesterylester dari makanan. Hanya kira-kira 30% dari *intake* kolesterol yang diserap usus. Penyerapannya juga dipengaruhi keadaan sekitarnya; kalau dimakan bersama lemak, penyerapannya akan lebih baik, sehingga diet lemak akan menaikkan kadar kolesterol darah.

Dietschy dan Wilson menganggap penyerapan kolesterol rata-rata tiap hari 300 mg, sedang *synthesis*nya kira-kira 1 mg/hari, sehingga praktis kadar kolesterol lebih dipengaruhi *synthesis*nya dari pada sumber exogen. Kolesterol yang diserap kemudian diesterkan di dalam mucosa dan merupakan bagian dari chylomicron untuk kemudian dialirkan ke darah melalui aliran lymph.

Biosynthesa cholesterol

Semua jaringan tubuh mempunyai kemampuan untuk mensynthesa cholesterol, akan tetapi yang paling aktif adalah hepar. Hepar memproses kebanyakan cholesterol yang masuk darah setelah makan. Hepar menghydrolysa cholesterylester menjadi cholesterol bebas dan juga mensynthesa cholesterylester dari asam lemak dan cholesterol bebas dan melepaskannya ke dalam plasma. Karena itu hepar mempunyai peranan yang penting dalam pengaturan kadar cholesterylester. *Dietary cholesterol* dipersatukan dengan plasma lipoprotein; *endogenous cholesterol* juga demikian dan di dalam perjalanannya di dalam sirkulasi triglyceridenya banyak yang melepaskan diri dan sisanya yang kaya cholesterol dipindahkan oleh hepar.

Dietary cholesterol dipersatukan dengan plasma lipoprotein sebelum dikatabolisasi dan diexkresi ke dalam empedu. *Synthesa cholesterol* yang baru di hepar juga digunakan untuk *synthesa lipoprotein* baru.

Bricker (1971) menunjukkan kira-kira 0,5% cholesterol yang baru (*synthesa hepar*) diexkresi langsung ke dalam empedu, sedangkan hampir 20 kali darinya dilepaskan ke dalam sirkulasi. Dengan naiknya diet cholesterol akan menurun *synthesis*nya sedang penurunan diet akan menaikkan *synthesis*nya.

Pada orang dengan kenaikan kadar triglyceride akan juga mengakibatkan kenaikan *synthesa cholesterol*. Jadi ada hubungan antara kenaikan kadar triglyceride dengan *synthesa cholesterol*.

Pada *hyperthyreoidi* penurunan cholesterol akibat naiknya katabolisme cholesterol, sedang pada *hypothyreoidi* kenaikan kadar cholesterol akibat penurunan katabolisme L.D.L. yang diikuti dengan penurunan exkresinya.

Sodhi (1967) mendapatkan pada pemberian lemak tidak jenuh di dalam beberapa jam akan menaikkan konsentrasi cholesterol dalam empedu di mana akan diikuti dengan exkresinya. Oleh karena penurunan kadar cholesterol ini tergantung pada kenaikan *faecal neutral steroid* dan bukan *faecal bile acid*, Sodhi *et al.* (1971) menganggap bahwa mobilisasi cholesterol dari jaringan diangkut ke dalam *pool* cholesterol yang berbeda dari *pool* di mana *bile acid* dibuat.

Secara teoretis di hepar sebelumnya ada 2 *pool* yang besar, yaitu *pool* anabolik dan *pool* katabolik. *Synthesa cholesterol* dalam hepar dan dalam chylomicron masuk ke dalam *pool* anabolik untuk membuat lipoprotein plasma, sedangkan cholesterol yang berasal dari katabolisme lipoprotein plasma diangkut ke *pool* katabolik untuk diexkresi ke empedu. Jadi jelaslah bahwa cholesterol asal katabolisme lipoprotein ini tidak akan di*synthesa* lagi menjadi lipoprotein baru, sedangkan *dietary cholesterol* dan *synthesa cholesterol* hepar akan dibuat menjadi lipoprotein dulu sebelum terlihat di dalam empedu.

Cholesterol yang dimobilisasi dari jaringan yang diangkut secepatnya oleh lipoprotein plasma ke *pool* katabolik di dalam hepar.

Exkresi

Pada umumnya exkresi cholesterol lewat faeces, sedang exkresi dari tempat lain praktis dapat diabaikan. Cholesterol diexkresi 8% sebagai sterol dan

92% sebagai *bile acid* yang kemudian akan diabsorpsi dan ekskresi oleh usus (*enteropatic circulation*). Pada umumnya kenaikan atau turunnya kolesterol akibat:

- gangguan *input*
- gangguan *output*
- atau gangguan keduanya.

Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar kolesterol dalam serum

— Faktor genetik:

Pada penyelidikan Adlersberg terhadap 201 keluarga didapatkan hubungan antara orang tua dan anaknya mengenai kadar kolesterolnya, sedangkan antar orang tuanya tidak didapatkan. *Familial hypercholesterolemia* juga disebabkan kelainan genetik.

Demikian *Tangier disease* serta a- dan hypo-beta-lipoproteinemia di mana kadar kolesterol rendah merupakan kelainan genetik.

— Faktor umum dan musim:

Cord blood mempunyai kadar kolesterol kira-kira 80 mg%. Sampai umur 1 minggu akan naik sampai 150 mg% dan pada umur 1 tahun: 191 mg%. Menurut Key *et al.* antara umur 17 — 30 tahun kenaikan kadar kolesterol kira-kira 2,2 mg%/tahun. Pada setengah umur mencapai puncaknya, dan kemudian turun.

Pada laki-laki kadar kolesterol naik pada musim dingin sedangkan pada musim panas turun, pada wanita terjadi sebaliknya (Borty, 1974).

— Sex:

Telah diketahui bahwa pada laki-laki kadar kolesterol lebih tinggi daripada wanita, terutama pada umur sampai dengan 50 tahun setelah menopause secara cepat wanita menunjukkan kenaikannya sampai umur 60 tahun. Kehamilan menaikkan kolesterol, akan tetapi ovulasi menurunkannya. Oophorektomi pada wanita muda akan menaikkan kadar kolesterol.

— Diet:

Ketiga hal tersebut di atas adalah faktor yang tidak dapat diubah. Dari hal yang dapat diubah adalah diet. Data klinis, epidemiologis, dan percobaan binatang menunjukkan, bahwa diet lemak yang tinggi lemak jenuh akan menaikkan kadar kolesterol, sedangkan lemak yang tidak jenuh akan menurunkannya. Diet kolesterol juga akan menaikkan kadar kolesterol, walaupun tidak setinggi pada diet lemak jenuh. Ini oleh karena kolesterol sedikit diserap usus. Mattson, Erickson dan Kligman telah menghitung bahwa tiap 100 mg diet kolesterol/1000 kalori yang dimakan akan menaikkan 12 mg% di dalam serum.

Rumus Flecher *et al.* mengenai pengaruh diet terhadap kolesterol:

$$\text{Cholesterol} = 2,7 \times \text{saturated} - 1,3 \times \text{polyunsaturated} + 15 \times \sqrt{\text{diet cholesterol}}$$

Dengan ini dapatlah diketahui efek komposisi diet terhadap kadar kolesterol.

Banyaknya kalori dalam diet juga mempengaruhi kadar kolesterol. Kadar kolesterol biasanya naik selama periode kelebihan kalori, dan stabil pada waktu berat badan yang tetap tercapai.

Demikian juga kadarnya akan turun pada penurunan berat badan dan stabil lagi setelah tercapai berat badan tetap.

Galbraith, Connor dan Stone melaporkan bahwa *intake* tinggi kolesterol dengan kalori rendah tidak akan menaikkan kadarnya. Akan tetapi pada diet relatif rendah karbohidrat, di mana dengan sendirinya tinggi lemak, secara sporadis akan terjadi kenaikan kadarnya, walaupun kalori rendah. Didapatkan pula di dalam observasi bahwa makanan yang dimakan dalam porsi tunggal dan tidak terbagi dapat menaikkan kadar kolesterol.

— Latihan:

Mann *et al.* mendapatkan penurunan kolesterol dengan latihan fisik dan banyak lagi studi yang mendapatkan hal yang serupa.

4. Phospholipid

Phospholipid secara luas terdapat dalam badan, di dalam jaringan pengikat yang aktif dan cairan jaringan dan diangkut darah dalam bentuk lipoprotein. Di dalam lipoprotein, protein dan phospholipid ini berguna sebagai "pelarut" untuk menjaga supaya tetap dalam bentuk larut pada waktu beredar dalam sirkulasi darah. Dari semua konstituen lipid pada lipoprotein, phospholipid merupakan yang paling sukar diekstrakkan.

Beberapa apoprotein dari H.D.L. dan V.L.D.L. mampu menyatukan kembali pancaran-pancaran phospholipid atau campuran phospholipid dengan lipid netral. Phospholipid penting untuk penangkapan triglyceride dan cholesterylester oleh apoprotein.

Fungsi phospholipid adalah sebagai "biologic detergent" dan "penstabil", oleh karena mengandung *group* yang larut dalam air dan *group* yang larut dalam pelarut lemak, juga merupakan unsur yang penting membran biologis sebagai *carrier* dalam system transpor melalui dinding sel, mengatur permeabilitas sel, juga ikut dalam proses pembentukan thromboplastin yang aktif dalam proses penjendalan darah.

Biosynthesa phospholipid

Synthesa phospholipid terjadi di dalam mitochondria dan elemen mikrosomal sel. Phospholipid dari lipoprotein serum disynthesa hampir seluruhnya oleh hepar dan diekskresi dalam darah. Phospholipid disynthesa dengan jalan yang hampir sama dengan triglyceride. Kombinasi acetyl-CoA dengan glycerophosphat menghasilkan *phosphatidic acid* dan diglyceride yang merupakan *precursor* phospholipid.

5. Lipoprotein

Semua lipid dalam plasma akan bergabung dengan protein dan menghasilkan makromolekul yang disebut lipoprotein. Kombinasi ini memungkin-

kan lipid larut di dalam air, sehingga dapat diangkut di dalam cairan extracellular.

Ada 4 macam lipoprotein yang dapat dipisahkan secara elektrophoresis, ultracentrifugasi, ataupun presipitasi. Mereka adalah: chylomicron, V.L.D.L., L.D.L. dan H.D.L.

Ada 3 macam protein yang terikat dalam lipoprotein (apoprotein), yaitu protein A (alpha), protein B (beta) dan protein C. Mereka berbeda di dalam residu terminal, isi *amino acid* serta sifat imunokimianya. Secara normal protein A adalah satu-satunya protein yang terdapat di dalam H.D.L., sedangkan protein B pada L.D.L.

Pada beberapa penyakit distribusi protein yang normal ini terganggu. Misalnya pada *obstructive liver disease* dan pada α -beta-lipoproteinemia, protein A terdapat pada L.D.L.

Chylomicron mengandung apoprotein A, B dan mungkin C, sedangkan V.L.D.L. mengandung apoprotein A, B, C.

— Chylomicron adalah *exogenous triglyceride*. Merupakan transpor triglyceride yang terbesar, yaitu 90% didapat dari makanan (exogen). Cholesterol 5%, phospholipid 3% dan protein 2%. Secara normal chylomicron dibentuk di mucosa usus dan mengalir di dalam aliran lymph masuk plasma lewat ductus thoracicus.

Di dalam sirkulasi darah triglyceridenya dilepaskan oleh lipase yang spesifik yang terdapat dalam endothelium kapiler dekat jaringan lemak dan otot menghasilkan sisa yang kaya kolesterol yang kemudian dibawa ke hepar. Besar partikelnya: 2000 A dengan ratio kolesterol: phospholipid = 1,6.

— V.L.D.L. (*endogenous triglyceride*): merupakan transpor triglyceride yang endogen dengan kadarnya = 60%, kolesterol 12%, phospholipid 18% dan protein 10%. V.L.D.L. diproduksi terutama oleh hepar dan akan dilepaskan ke dalam darah dan dipecah menjadi L.D.L. melalui I.L.D.L. Partikel ini mempunyai besar = 2000 A dengan ratio kolesterol/phospholipid 0,6.

— L.D.L.: ini merupakan alat pengangkut kolesterol, kadarnya 50%, triglyceride 25% phospholipid 15% protein 25%. Partikel ini merupakan hasil katabolisme V.L.D.L. Besar partikelnya = 100 — 300 A, ratio C/P = 3,3.

— H.D.L.: ini adalah lipoprotein yang kaya protein, yaitu 50%, kolesterol 20%, phospholipid 25%, triglyceride 5%. Partikel ini besarnya 70 — 100 A, ratio C/P = 0,8.

NILAI NORMAL LIPID DALAM SERUM

Nilai normal lipid dalam serum mempunyai beberapa variasi, beberapa faktor seperti ras, keturunan, lingkungan dan faktor kepribadian sangat mempengaruhi.

Lipid total: 400 — 1000 mg%.
FFA = 0,09 — 0,6 mg/1000 ml.

Triglyceride:	Umur	mg %
	0 — 19	10 — 140
	20 — 29	10 — 140
	30 — 39	10 — 150
	40 — 49	10 — 160
	50 — 59	10 — 190

Phospholipid = 125 — 300 mg%

5 — 12 mg% sebagai phosphorus

Cholesterol total:	Umur	mg %
	0 — 19	120 — 230
	20 — 29	120 — 240
	30 — 39	140 — 270
	40 — 49	150 — 310
	50 — 59	160 — 330

METABOLISME ABNORMAL LIPOPROTEIN

Pemeriksaan lipid total serum sangat berguna di dalam determinasi kelainan metabolisme lipid. Kalau meninggi kadar kolesterol, triglyceride dan phospholipid diperlukan guna pencarian diagnose. Walaupun demikian, kadang-kadang lipid total normal, sedangkan sebetulnya terdapat hypercholesterolemia disertai kadar triglyceride yang rendah, sehingga lebih dianjurkan untuk memeriksakan ketiga lipid ini secara rutin. Penyakit yang menimbulkan metabolisme yang abnormal lipid dapat primer, yang biasanya dapat diturunkan ataupun sekunder akibat dari penyakit lain seperti diabetes mellitus, *nephrotic syndrome* dan lain-lain.

Kelainan metabolisme lipid dapat hypolipidemia ataupun hyperlipidemia. Di sini hanya akan dibicarakan hyperlipidemia.

Berdasarkan kombinasi serum lipid, electrophoresis, observasi plasma serta gejala-gejala klinis, Fredrickson, Lees dan Levy (Khoo, 1974) membagi hyperlipoproteinemia menjadi 5 type.

— Type I: Di sini didapatkan kadar triglyceride exogen yang tetap tinggi disebabkan tubuh tidak bisa membersihkan triglyceride yang diserap usus. Ini oleh karena turunya P.H.L.A. (*Post Heparin Lipolytic Activity*), sehingga di sini tetap terdapatnya chylomicron setelah puasa 14 jam.

Pattern lipoproteinnya: V.L.D.L. dapat naik sedikit, sedangkan H.D.L. dan L.D.L. turun.

Diagnostik secara kasar dapat dilakukan dengan test chylomicron, yaitu terlihatnya lapisan *cream* plasma yang ada di atas, sedang di bawahnya tetap jernih.

Type ini dapat terjadi dari penyakit lain seperti diabetes mellitus yang tak terkontrol, pancreatitis, dan alkoholisme. Atau dapat pula terdapat secara primer yang biasanya dapat diturunkan resesif autosomal.

Manifestasi klinis berupa *abdominal pain* yang dapat akut, hepato-splenomegali, *xanthoma* dan *lipemia retinalis*. Biasanya kelainan ini sudah terdiagnosa sebelum umur 10 tahun.

- Type II: Defek di sini adalah oleh karena kenaikan produksinya ataupun terlambatnya pemecahannya L.D.L.

Type ini dapat dibagi 2, yaitu II A, kalau kenaikan L.D.L. tanpa dengan kenaikan V.L.D.L., type II B kalau disertai dengan kenaikan V.L.D.L.

Type ini dapat sekunder akibat: *hypothyreoidi*, *obstructive icterus* dan lain-lain atau dapat pula primer dan biasanya dapat diturunkan secara dominan autosomal.

Manifestasi klinisnya berupa *tendon xanthoma*, *xanthelasma*, *arcus cornea*, deposisi lipid pada arteri yang dapat mengakibatkan *Coronary Heart Disease*.

- Type III: Yang naik di sini adalah I.L.D.L., sehingga didapatkan baik kenaikan triglyceride maupun kolesterol, dengan perbandingan yang hampir sama. Type ini dapat terjadi dari *myxedema*, dan *dysproteinemia*. Pada yang primer penurunannya tidak jelas dipikirkan baik secara resesif autosomal ataupun dominan autosomal. Manifestasi klinis berupa *tuboeruptive xanthoma*, *palmar xanthoma*, dapat pula terjadi *Coronary Heart Disease*.

- Type IV: Di sini yang naik adalah V.L.D.L. (*endogenous hypertriglyceridemia*). Dapat terjadi sekunder akibat *nephrotic syndrome* dan lain-lain.

Pada yang primer dapat diturunkan sebagai dominan autosomal. Ini juga punya potensial untuk *Coronary Heart Disease*.

- Type V: Merupakan kombinasi type I dan type IV, jadi di sini terjadi *hypertriglyceridemia* baik yang endogen maupun yang exogen. Kelainan ini dapat sekunder akibat *alkoholisme*, *diabetes mellitus* yang tak terkontrol dan *nephrose*. Atau dapat juga primer yang biasanya terlihat pada masa dewasa, sedang cara penurunannya tidak jelas. Tanda-tanda klinis seperti pada type I.

HUBUNGAN HYPERLIPIDEMIA DENGAN CORONARY HEART DISEASE

Telah diketahui bahwa *hyperlipidemia* merupakan "risk factor" untuk terjadinya *Coronary Heart Disease*, walaupun ada faktor-faktor yang lain juga merupakan *risk factor*. Di antara banyak *risk factor*, *hyperlipidemia* ini merupakan *risk factor* yang dapat dipengaruhi, sehingga *risk factor* ini dapat dicegah atau dihilangkan. Lemak di dalam darah yang penting adalah *phospholipid*, *triglyceride* dan *cholesterol*.

Secara keseluruhan di dalam darah mereka terkumpul di dalam *lipoprotein* yang merupakan partikel tersendiri yang mampu mempengaruhi terjadinya *Coronary Heart Disease*.

1. Pengaruh phospholipid terhadap C.H.D.

Seperti diketahui fungsi *phospholipid* di dalam *lipoprotein* adalah sebagai "pelarut", sehingga bersama dengan protein memungkinkan peredaran lemak dalam darah dalam bentuk larut. Jaringan tubuh juga mengandung *phospholipid*, demikian juga jaringan arteriel. Jaringan arteriel mampu mensynthesa *phospholipid* di situ, di mana *synthesanya* relatif tidak tergantung pada pengaruh lipid.

Pada *atherosclerosis*, terjadi penimbunan-penimbunan lemak yaitu *phospholipid*, *cholesterol* dan *cholesterylester* di dalam *arterial plaque*. Di sini *phospholipid* mengandung asam lemak jenuh yang lebih tinggi dari pada *lipoprotein plasma*, di mana *phospholipid* ini tidak berasal dari plasma.

Selama terjadinya *atherosclerosis*, *sphingomyelin* relatif naik, sedang *phosphatidylcholin* dan *phosphatidylethanolamine* menurun. Isi *sphingomyelin* naik, terutama di dalam dinding mikrosomal dan di dalam dinding cel otot polos. *Sphingomyelin* ini akan naik sesuai dengan umur maupun dengan diet atherogenik. Adam memikirkan bahwa *sphingomyelin* merupakan agen yang aktif di dalam menceraikan ester neutral. Jadi kenaikan *sphingomyelin* selama pembentukan *atheroma* akan dapat menceraikan ester neutral, terutama *cholesterylester* dan mengelompok selama perkembangan *atheroma*.

Richard *et al.* (1974) memikirkan bahwa ada kenaikan *phospholipid* di dalam arteriel yang kaya akan asam lemak jenuh, sedangkan pengelompokan *cholesterol* merupakan fenomena yang sekunder. Di sini fungsi pengelompokan *cholesterol* adalah untuk mempertahankan "pencairan yang layak" yang dibutuhkan untuk transpor kimiawi antar cel atau jaringan, terutama melalui cel otot polos. Dengan naiknya *group* asam lemak jenuh di dalam dinding cel otot polos, akan menurunkan "pencairan" (keadaan cair) dari dinding dan ini akan mempengaruhi fungsi dan enzim.

Keadaan cair ini dapat diperbaiki dengan menaikkan *cholesterol* dalam dinding. Penambahan *cholesterol* ini dapat menurunkan titik cair dari asam lemak jenuh di dalam *phospholipid*. Jadi penajagaan keadaan cair ini tergantung pada baik *sphingomyelin* ataupun *cholesterol*. Dengan naiknya *sphingomyelin*, akan dibutuhkan juga kenaikan *cholesterol*, sebaiknya pada orang dengan *hypercholesterolemia*, penimbunan lemak ini akan juga menaikkan *synthesa sphingomyelin*. Selama proses berjalan terus, terjadi ketidakseimbangan antara *cholesterol* dan *phospholipid*, sehingga dinding cel kehilangan "keadaan cair"-nya yang khas.

Cel-cel otot polos dapat terpengaruh, sehingga mengganggu *metabolisme* dan terjadi *foam cell*.

2. Pengaruh triglyceride terhadap C.H.D.

Kenaikan kadar *triglyceride* pada *hyperlipoproteinemia* adalah pada type IV (*endogenous hypertriglyceridemia*), type I (*exogenous hypertriglyceridemia*), type V (*endogenous* dan *exogenous hypertriglyceridemia*), type III serta type II B. Namun yang merupakan *risk factor* adalah type II B, III, IV dan V (Albrink *et al.*, 1959; Albrink, 1962; Carvalho *et al.*, 1974; Kaye *et al.*, 1975; Levy *et al.*, 1974; Mann *et al.*, 1975; Miller, 1974).

Albrink *et al.* (1959) mendapatkan kenaikan kadar triglyceride 5% pada anak muda normal, 30% pada orang normal berumur lebih dari 50 tahun dan antara 80 — 90% pada *Coronary Heart Disease*.

Hypertriglyceridemia (type IV) merupakan risk factor untuk C.H.D. pada laki-laki dan wanita tua (Mann *et al.*, 1975).

Mann dan Thorogood mendapatkan bahwa hormon ovarium mempunyai *protective effect* terhadap C.H.D. dengan *protecting premenopause* pada wanita terhadap hypertriglyceridemia (Mann *et al.*, 1975).

Murray *et al.* menyelidiki 133 kasus wanita dengan *chest pain* yang dilakukan arteriographi, di mana diselidiki hubungannya dengan banyaknya pembuluh darah koroner yang tersumbat dengan tingginya kadar lemak dalam darah. Didapatkannya bahwa makin tinggi kadar lemak dalam darah (triglyceride/cholesterol), makin banyak juga pembuluh koroner yang tersumbat (Murray *et al.*, 1975).

Jadi di sini seakan-akan triglyceride dapat mempengaruhi terjadinya C.H.D. terutama apabila mereka adalah laki-laki atau wanita tua (postmenopause), apalagi kalau ditambah lagi beberapa *risk factor* yang lain. Akan tetapi triglyceride endogen sepertinya tidak mempunyai efek atherogenik.

3. Pengaruh kolesterol terhadap C.H.D.

Kenaikan kadar kolesterol pada hyperlipoproteinemia adalah pada type II A, II B, III serta IV. Seperti triglyceride, kolesterol mempunyai efek atherogenik, dan semua type di atas dapat merupakan *risk factor* yang kuat. Murray *et al.* mendapatkan bahwa type IV lebih sering dengan kelainan koroner, tapi biasanya kelainannya minim, sedangkan type II walaupun sedikit lebih jarang dari pada type IV, namun biasanya dengan kelainan yang luas (Murray *et al.*, 1975), sehingga Murray menganggap bahwa type II, terutama type II B, lebih dekat hubungannya dengan C.H.D. yang luas. Jadi nyatalah di sini bahwa hypercholesterolemia, apakah itu dari sumber exogen ataupun endogen kesemuanya dapat merupakan risiko untuk C.H.D. Kalau dibandingkan risiko antara triglyceride dengan kolesterol seperti lebih dekat hubungannya kolesterol terhadap terjadinya C.H.D. yang luas. Kalau kita tinjau mengenai 4 macam lipoprotein, yaitu chylomicron, V.L.D.L., L.D.L., dan H.D.L., maka jejas bahwa chylomicron serta H.D.L. tidak ada hubungannya dengan kelainan koroner, sedangkan V.L.D.L. serta L.D.L. merupakan *risk factor* yang kuat akan terjadinya kelainan koroner. Bahkan beberapa ahli menganggap bahwa H.D.L. merupakan *protective effect* terhadap terjadinya kelainan koroner.

PENGOBATAN TERHADAP HYPERLIPOPROTEINEMIA

Sebelum membicarakan mengenai pengobatan hyperlipoproteinemia, harus pula kita pilih mengenai kepentingan pengobatan tersebut. Pengobatan terhadap hyperlipoproteinemia, apabila itu sekunder dengan sendirinya akan khusus ditunjukkan pada primernya, walaupun ada beberapa ahli yang menganjurkan pengobatan tambahan terhadap hyperlipoproteinemianya.

Apabila kelainan ini primer, maka biasanya dilakukan untuk tujuan:

- menghilangkan/menyembuhkan sakit perut yang hebat, pancreatitis.

- menghilangkan xanthoma (untuk kosmetik).
- serta mencegah terjadinya kelainan jantung koroner.

Mengenai hubungan kadar lemak yang tinggi dengan kelainan jantung koroner telah banyak dilakukan penyelidikan, namun belum didapat kepastian mengenai bebasnya kemungkinan mendapat kelainan jantung koroner ini dengan penurunan kadar lemaknya. Namun demikian beberapa ahli masih juga mempercayai kegunaan penurunan kadar lemak pada hyperlipidemia terhadap kemungkinan penyakit jantung koroner. Pengobatan hyperlipidemia ini dimulai dengan menentukan jenis atau typenya dulu. Setelah tertentu typenya, maka terapi utama adalah diet.

Mengingat komplikasi obat-obatan dengan pemakaian yang lama serta kejemuhan penderita, dianjurkan untuk sedapat mungkin hanya memakai terapi diet saja. Apabila dengan terapi diet masih tidak berhasil, barulah dimulai dengan obat-obatan. Terapi diet pada umumnya meliputi kalori rendah, lemak jenuh rendah, lemak tak jenuh tinggi, karbohidrat rendah serta kolesterol rendah.

Pada type I: di sini baik lemak jenuh maupun lemak tidak jenuh sangat dibatasi. Lemak dibatasi 25 — 35 g/hari, sedangkan lemak dengan rantai pendek dapat diberikan agak lebih banyak (20 — 40).

Pada type IV: diberikan diet karbohidrat rendah (30% dari kalori total), kolesterol dibatasi sampai 259 mg/hari serta lemak 50% dari kalori dengan perbandingan lemak tak jenuh : lemak jenuh = 3 : 2. Juga dilakukan penurunan berat badan, oleh karena ini juga akan menurunkan kadar triglyceridnya.

Pada type III: pada prinsipnya sama dengan type IV, yaitu penurunan berat badan, pembatasan karbohidrat, serta pembatasan sedang kolesterol dan lemak jenuh.

Pada type IIA: yang penting adalah pembatasan lemak, dengan perbandingan lemak tak jenuh : lemak jenuh = 2 : 1. Kadar kolesterol dibatasi seperti pada type IV.

Sedangkan pada type IIB seperti pada type IV, dan type V adalah gabungan dari I dan IV.

Terapi dengan obat-obatan

Pada umumnya obat-obatan yang berpengaruh terhadap hyperlipidemia dapat dibagi, yaitu mereka yang berperan terhadap produksinya, seperti *nicotinic acid* dan clofibrate, yang kedua adalah mereka yang berperan pada katabolismenya seperti cholestyramine, d-thyroxine.

1. **Nicotinic acid:** Obat ini mempunyai efek menghambat pelepasan FFA dari jaringan lemak, seperti kita tahu bahwa FFA merupakan pembentuk V.L.D.L. Biasanya diberikan pada type IV, II juga pada type III dan V.

Dosis pada dewasa: 3 g/hari atau dapat sampai 9 g/hari, biasanya dimulai dengan dosis 100 mg 3 kali/hari lalu dinaikkan 300 mg/hari tiap 4 — 7 hari sampai mencapai dosis tetap 3 — 9 g/hari.

Untuk mencegah iritasi lambung, dimakan bersama makanan.

Side effect: kulit kemerahan, dan gatal-gatal. Dapat juga terjadi nausea, vomitus, diarrhea. Test fungsi hepar dapat terganggu, juga test toleransi glucose serta hyperuricemia.

Interaksi obat lain: dapat menguatkan efek vasodilatasi, juga efek postural hypotensi dari *anti-hypertension drugs*.

2. **Clofibrate**: Obat ini mempunyai efek menurunkan produksi V.L.D.L. serta menaikkan katabolisme V.L.D.L. V.L.D.L. dan I.L.D.L. kadarnya turun, sedang L.D.L. dapat naik. Biasanya diberikan pada type III dan IV, kadang-kadang pada type II, terutama IIB.

Dosis: 1,5 sampai 2 g/hari.

Side effect: kadang-kadang menimbulkan nausea, diarrhoea, berat badan naik, myositis, *skin rash*, ectopi ventrikuler dan gangguan test fungsi hepar.

Interaksi obat lain: menguatkan efek hypoprothrombinemis dari warfarin.

3. **Cholestyramine**: Ini adalah resin. Substansi ini hydrophil, tetapi tetap tak larut dalam air dan tak diabsorpsi usus. Di dalam usus halus, cholestyramine menukarkan chloride ionnya dengan asam lambung. Aksi ini akan menaikkan katabolisme kolesterol ke dalam *bile acids*. Obat ini sangat baik untuk type II.

Dosis: 16 g/hari dibagi dalam 2 — 4 dosis. Kemudian tiap 2 — 3 minggu dinaikkan 4 — 8 g sampai mencapai 32 g.

Side effect: Biasanya gastrointestinal. Nausea, vomitus, kejang dan distensi perut dapat terjadi. Dapat juga terjadi steatorrhea.

Interaksi obat: Oleh karena ini adalah resin, dapat mempengaruhi komponen asam seperti: phenylbutazone, thiazide, tetracycline untuk penyerapannya dalam usus.

4. **D-Thyroxine**: Ini adalah isomer dextrorotasi dari thyroxine, analog dengan l-thyroxine. Dapat menurunkan kadar kolesterol tanpa menimbulkan efek hypermetabolisme. Seperti juga l-thyroxine, d-thyroxine beraksi dengan menaikkan katabolisme L.D.L. Obat ini baik untuk type II, mungkin juga baik pada type III.

Dosis: dosis awal 2 mg/hari dan dinaikkan 1 — 2 mg tiap bulan untuk mencapai dosis tetap 4 — 8 mg/hari.

Side effect: pada penderita dengan tanda ataupun gejala C.H.D., akan memperberat keadaannya, sehingga obat ini dilarang pada mereka dengan kelainan jantung organis.

Side effect lain adalah terganggunya toleransi glucosa, abnormalitas test fungsi hepar dan neutropenia.

Interaksi obat: obat ini menaikkan efek hypoprothrombinemia dari warfarin.

KESIMPULAN

Dapatlah diambil kesimpulan di sini bahwa pengaruh hyperlipidemia terhadap terjadinya C.H.D. bisa berefek negatif ataupun sama sekali tidak ada pengaruhnya.

Cholesterol dan triglyceride (endogen) merupakan *risk factor* yang sangat nyata terhadap terjadinya C.H.D., demikian pula type II dan type IV yang sebetulnya merupakan gambaran kolesterol dan *endogenous triglyceride* juga merupakan *risk factor* pula. Type III dan V walaupun juga merupakan *risk factor*, namun tidak senyata type II atau IV.

Phospholipid dalam darah tidak merupakan *risk factor* sama sekali, namun dengan naiknya *synthesanya* di jaringan arteri akan juga merupakan risiko terjadinya C.H.D.

H.D.L. merupakan satu-satunya lipoprotein yang tidak mengakibatkan kelainan apa-apa bahkan kenaikan kadarnya di dalam darah akan merupakan proteksi terhadap terjadinya C.H.D. Apakah ini oleh kadar protein atau phospholipidnya yang relatif tinggi ataukah oleh karena ratio kolesterol: phospholipidnya yang rendah masih memerlukan penyelidikan lebih lanjut.

Demikian juga type I di mana kadar triglyceridnya sangat tinggi, namun tidak merupakan *risk factor* sama sekali, apakah ini bukan karena terdiagnosisnya secara awal, dan cepat mendapatkan pengobatan serta belum adanya *risk factor* lain yang menyertainya ataukah oleh karena sangat jarangnyanya kasus, masih pula diperlukan penyelidikan lebih lanjut.

Walaupun belum terbukti bahwa penurunan kadar lemak dapat menghilangkan risiko C.H.D. namun pada umumnya para dokter lebih senang untuk menurunkan kadar lemak dalam darah yang berlebihan.

KEPUSTAKAAN

- Albrink, M.J., et al. 1959 Serum triglyceride in coronary artery disease. *Int. Med.* 103 (1): 4-8.
- _____ 1962 Triglyceride, lipoprotein and coronary artery disease. *Int. Med.* 109(3): 345-59.
- Azarnoff, D.L. 1974 Individualization of treatment of hyperlipoproteinemia disorders. *Med. Clin. N. Am.* 58(5): 1129-36.
- Bang, H.O., et al. 1971 Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-Coast Eskimos. *Lancet* 1: 1143-5.
- Barter, P.J., et al. 1974 Lowering of serum cholesterol triglyceride by PAS in hyperlipoproteinemia. *Ann. Int.* 81 (5): 619-24.
- Bortz, W.M. 1974 The pathogenesis of hypercholesterolemia. *Ann. Int. Med.* 80 (6): 738-46.
- Bridgman, J.F., et al. 1972 Complications during clofibrate treatment of nephrotic syndrome hyperlipoproteinemia. *Lancet* 2: 506-509.
- Cantarow, Abraham 1963 *Biochemistry*, 2nd ed. Modern Asia Ed, Charles E. Tuttle Co., Tokyo.
- Carvalho, A.C.A., et al. 1974 Platelet function in hyperlipoproteinemia. *N.E.J.M.* 290(8): 434-8.
- Conn, Stumpf 1972 *Outlines of Biochemistry*, 3rd ed. John Wiley & Sons, Inc., New York.
- Davidoff, F., et al. 1973 Marked hyperlipoproteinemia and pancreatitis associated with oral contraceptive therapy. *N.E.J.M.* 289 (11): 186.

- Dawson, A.M., *et al.* 1961 Fat absorption. *Int. Med.* 107 (2): 305-308.
- Fredrickson, D.S., *et al.* 1967 Fat transport in lipoprotein: An integrated approach to mechanism and disorders. *N.E.J.M.* 276:32-44.
- _____ 1972 A physician's guide to hyperlipidemia. *Med. Con. Card. Vasc. Dis.* 12(7): 31-6.
- Harper, H.A. 1971 *Review of Physiological Chemistry*, 13th ed. Lange Publication, Los Altos, California.
- Harrison, T.R. 1974 *Principles of Internal Medicine*, 7th ed., McGraw-Hill Book Co., New York.
- Hulley, S.B., *et al.* 1972 Lipid lipoprotein responses of hypertriglyceridemic outpatients to a low K.H. modification of the A.H.A. fat controlled diet. *Lancet* 2 (7777): 551-5.
- Hurst, J.W. 1974 *The Arteries and Veins*, 3rd ed. McGraw-Hill Kogakusha Ltd., Tokyo.
- James, T.N. 1955 Myocardial infarction in women. *Ann. Int. Med.* 43 (1): 153-64.
- Kaye, J.P., *et al.* 1975 Triglyceride production rates in patients with type IV hypertriglyceridemia. *Lancet*. 1: 1005-1007.
- Khoo, K.L. 1974 Diet drugs for hyperlipidemia. *Med. Progr.* 1(5): 13-4.
- Larsen, W.P. 1957 Diet and atherosclerosis. *Int. Med.* 100 (3): 436-43.
- Levy, R.I., *et al.* 1974 Treatment of hyperlipidemia. *N.E.J.M.* 290 (23): 1295-302.
- Levy, R.I., & Rifkind, B.M. 1974 Lipid lowering drugs and hyperlipidemia, *Med. Progr.* 1(5): 61-80.
- _____ 1975 The meaning of lipid profiles. *Postgrad. Med.* 57 (5): 34-8.
- MacDonald, P. 1973 *Animal Nutrition*. Oliver Boyd, Edinburgh.
- Mann, J.I., & Thorogood, M. 1975 Serum lipid in young female survival of myocardial infarction. *Brit. Heart J.* 37: 790-94.
- Mariani Santosa 1971 Therapi diagnose dini dari *coronary heart disease*. *Simp. Kardiol.*, Surabaya.
- Marselio Donoseputro 1971 Lipoprotein atherosclerosis. *Simp. Kardiol.*, Surabaya.
- Miller, N.E. 1974 Triglyceride lowering effect of chenodeoxycholic acid in patients endogenous hypertriglyceridemia. *Lancet* 2: 929-31.
- Murray, R.G., *et al.* 1975 Relation between extent of coronary artery disease and severity of hyperlipoproteinemia. *Brit. Heart J.* 37: 1205-209.
- Oen Lian Hie 1974 Atherosclerosis *Cermin Dunia Ked.* (2): 5-8.
- Singler, M.H. 1961 Studies with J^{131} triolein essential hyperlipidemia. *Int. Med.* 167 (6): 894-902.
- Sodhi, H.S., & Kudchodkar, B.J. 1973 Correlating metabolism of plasma and tissues cholesterol with that of plasma lipoprotein. *Lancet* 1 (7802): 513-9.
- Stamler, J. 1975 Major coronary risk factor before and after myocardial infarction. *Postgrad. Med.* 57(5): 25-40.