

# BAB I

## PENGANTAR

### 1. Latar Belakang

Meningkatnya kemakmuran di Indonesia ternyata diikuti pula dengan pergeseran pola penyakit yang ada di masyarakat. Pola penyakit yang sebelumnya didominasi penyakit-penyakit menular dan infeksi mulai digeser oleh penyakit-penyakit degeneratif, termasuk penyakit kardiovaskuler (Sargowo, 1997a).

Berdasarkan data Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 1992 angka mortalitas penyakit kardiovaskuler di Indonesia menduduki urutan pertama dan merupakan 16,4% dari seluruh sebab kematian. Hal itu menunjukkan kecenderungan yang menaik bila dibandingkan dengan hasil SKRT tahun 1988 yang hanya menduduki urutan kedua penyebab kematian dan merupakan 9,7% dari seluruh sebab kematian (Wasyanto, 1996).

Sejak tahun 1970-an, di antara semua jenis penyakit kardiovaskuler yang diderita oleh pasien rawat inap di rumah sakit-rumah sakit pemerintah yang besar prevalensi tertinggi adalah penyakit jantung koroner (Rachmat *et al.*, 1996).

Jumlah kasus penyakit jantung koroner (PJK) di Rumah Sakit Jantung Harapan Kita Jakarta mengalami peningkatan dari tahun ke tahun. Pada tahun 1990 jumlah kasus ternyata

sebanyak 1338 kasus, jumlah itu meningkat menjadi 1555 kasus pada tahun 1991 dan meningkat lagi pada tahun 1992 menjadi 1643 kasus (Rachmat *et al.*, 1996).

PJK prosesnya didahului oleh suatu aterosklerosis dimana terjadi proses pembentukan *atherosclerotic plaque* pada lumen arteria koronaria. Akibatnya terjadi penyempitan lumen dan penurunan suplai darah ke otot jantung. Padahal masukan zat makanan untuk otot jantung tergantung dari yang terdapat dalam darah arteri koronaria. Manifestasi PJK ditimbulkan oleh kurang atau tidak terpenuhinya keseimbangan suplai dan kebutuhan zat makanan didalam otot jantung, misalnya angina pektoris, infark miokard dan mati mendadak. Walaupun penyebab dasar dari terjadinya PJK belum diketahui dengan pasti, para ahli telah mengidentifikasi sejumlah faktor yang berhubungan dengan terjadinya PJK dan disebut faktor resiko. Dari faktor resiko tersebut khususnya hiperkolesterolemia, hipertensi, dan merokok merupakan faktor resiko primer disamping faktor resiko lain seperti diabetes mellitus, obesitas, alkoholik, stress dan riwayat keluarga yang menderita PJK (Kasiman, 1997).

Hubungan antara peningkatan kadar kolesterol darah dengan gejala dan tanda klinik PJK telah lama menjadi perhatian para pakar. Konsensus para pakar dalam dekade terakhir ini berdasarkan bukti-bukti epidemiologik dan klinik menetapkan bahwa kenaikan kadar kolesterol darah

ringan sampai sedang dapat meningkatkan resiko PJK (Asdie, 1991).

Peran kolesterol pada kejadian aterosklerosis telah dibuktikan pada studi epidemiologik dan studi intervensi. Framingham Heart Study sebagai studi epidemiologik telah membuktikan bahwa pada usia kurang dari 65 tahun, setiap kenaikan kadar kolesterol 1% mengakibatkan kenaikan resiko aterosklerosis sebesar 2%. Studi intervensi penurunan kadar kolesterol serum dengan diet atau obat dapat menimbulkan regresi aterosklerosis pada pasien pasca bedah pintas koroner (Blankenhorn, 1987, *Cit.*, Poerjoto, 1992).

Telah jelas bahwa aterosklerosis dapat disebabkan hiperkolesterolemia. Sehingga tindakan penurunan kadar kolesterol darah perlu dilakukan untuk mencegah pembentukan aterosklerosis yang selanjutnya akan menurunkan kemungkinan terjadinya PJK. Banyak peneliti membuktikan bahwa regresi aterosklerosis dapat terjadi, asalkan kolesterol dan faktor resiko lainnya terkendali. Kolesterol dijaga harus senantiasa berada dalam batas nilai normal. Dengan demikian dapat diharapkan tidak akan ada penimbunan kolesterol pada dinding arteria

## 2. Tinjauan Pustaka

### 2.1. Patogenesis PJK

Satu kali jantung berdenyut sekitar 70-75 ml darah dipompakan ke seluruh tubuh. Dari sejumlah itu 1/17 bagian atau kira-kira 4-5 ml diambil otot jantung melalui arteria koronaria. Gangguan yang menyerang arteria ini disebut Penyakit Jantung Koroner (PJK) (Kusmana, 1996). Masukan zat makanan untuk otot jantung tergantung dari yang terdapat dalam darah arteria koronaria sehingga manifestasi PJK ditimbulkan oleh tidak terpenuhinya keseimbangan antara suplai dan kebutuhan otot jantung. Keseimbangan ini dipengaruhi oleh :

1. aliran darah a. koronaria
2. kepekaan otot-otot jantung terhadap iskhemi
3. kadar oksigen dalam darah

Dan telah diketahui bahwa aliran darah arterial yang berkurang hampir selalu disebabkan oleh aterosklerosis yang menyempitkannya.

Penyempitan ini disebabkan oleh bercak ateroma yang terdiri atas timbunan lipid pada endothel pembuluh darah sehingga menyempitkan lumen arteria koronaria. Bercak-bercak tersebut sangat peka terhadap berbagai kelainan patologik lain seperti ulserasi, perdarahan dan perkapuran, yang tidak hanya menambah penyempitan, tetapi juga merupakan predisposisi bagi pembentukan trombus. Otot

jantung tidak pernah istirahat maka kebutuhan metaboliknya sangat tinggi. Hal tersebut sangat berperan terhadap timbulnya manifestasi klinik PJK (Kusumawidjaja, 1994).

## 2.2. Faktor Resiko PJK

Faktor resiko adalah suatu kondisi yang menyebabkan seseorang lebih rentan atau mudah mengalami suatu penyakit tertentu, dalam hal ini adalah PJK. Meskipun orang-orang yang mempunyai satu atau lebih faktor resiko belum tentu terkena PJK, dan sebaliknya penderita-penderita yang terkena PJK tidak diketahui memiliki faktor resiko sebelumnya. Namun telah dipastikan bahwa kemungkinan terjadi PJK sangat dipengaruhi oleh faktor-faktor resiko (Gotto, 1985). Sehingga untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas akibat PJK perlu dilakukan identifikasi faktor-faktor resiko PJK dan upaya mengatasinya.

Dari penelitian epidemiologi telah dibuktikan bahwa diantara sejumlah resiko PJK yang dipandang penting saat ini adalah merokok, hipertensi, diabetes mellitus dan hiperkolesterolemia (Asdie dan Sarodja, 1993).

Sebenarnya faktor resiko PJK dilaporkan cukup banyak. Beberapa peneliti membagi faktor resiko menjadi 2 kelompok yaitu :

### 1. Faktor resiko tak dapat diubah

a. umur

b. jenis kelamin

## 2. Faktor resiko dapat diubah

### A. Mayor

- a. peningkatan lipid serum (hiperlipidemia)
- b. pola makan kolesterol tinggi
- c. hipertensi
- d. merokok
- e. gangguan toleransi glukosa
- f. obesitas

### B. Minor

- a. kontrasepsi oral
- b. inaktivasi tubuh
- c. stress psikososial
- d. tipe kepribadian A
- e. lain-lain

Ada juga yang membagi faktor resiko menjadi faktor primer (independen) dan faktor sekunder. Faktor primer mampu menyebabkan aterosklerosis, sedangkan faktor sekunder memperburuk faktor primer. Faktor primer antara lain : merokok, hipertensi dan hiperkolesterolemia (Gotto, 1985). Beberapa peneliti menganggap bahwa diabetes mellitus dan rendahnya kadar kolesterol HDL adalah faktor primer juga. Obesitas telah lama diketahui merupakan faktor predisposisi terhadap PJK, namun bukanlah sebagai faktor primer. Obesitas sering berkaitan dengan

### 2.3. Hiperkolesterolemia

Lipid dalam darah terdiri dari kolesterol, trigliserid, fosfolipid dan asam lemak bebas. Kolesterol dan trigliserid mempunyai arti klinis yang lebih penting dibandingkan dengan fosfolipid maupun asam lemak bebas (Asdie, 1991). Kolesterol dan trigliserid merupakan senyawa yang bersifat hidrofobik. Keduanya diangkut oleh protein spesifik, disebut apoprotein, dengan membentuk kompleks senyawa lipoprotein. Berdasarkan karakter fisiknya, lipoprotein dibedakan menjadi beberapa jenis, yaitu: *Low Density Lipoprotein* (LDL), *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), *High Density Lipoprotein* (HDL) dan *Chylomicron* (Kilomikron) (Mayes, 1992).

Tabel 1. Macam-macam lipoprotein

Metode	kilomikron	VLDL	LDL	HDL
Ultrasentrifusi	kilomikron	prebeta	beta	alfa
Elektroforesis				
Densitas (g/ml)	0,95	0,95-1,006	1,006-1,063	1,063-1,21
Berat molekul ( $\times 10^6$ )	$10^2-10^4$	5-50	2,2	0,2
Besar molekul (A)	800	300-800	200	100
<b>Komposisi</b>				
Trigliserida	84%	51%	11%	4%
Kolesterol ester	5%	13%	37%	18%
Kolesterol bebas	2%	7%	7%	4%
Fosfolipida	7%	9%	9%	23%
Asam lemak bebas	-	2%	2%	1%
Protein	2%	8%	8%	30%
<b>Apoprotein</b>				
A1	33%	+	+	62-65%
A2	+	+	+	10-23%
B	5%	25%	95%	< 3%
C	32%	55%	2%	5-13%
E	10%	15%	3%	4- 5%

Kilomikron adalah lipoprotein terbesar, dengan fungsi membawa trigliserid dan kolesterol dari diet. Sedangkan VLDL merupakan lipoprotein terbesar kedua setelah kilomikron. Terdapat banyak persamaan antara pembentukan kilomikron oleh sel usus dan pembentukan VLDL oleh sel parenkim hati. Apoprotein B (Apo B) disintesis oleh ribosom dalam retikulum endoplasma kasar dan diinkorporasikan ke dalam retikulum endoplasma halus, yang merupakan tempat utama sintesis trigliserid, fosfolipid dan kolesterol. Apo A-I dan A-II disintesis oleh sel usus dan diinkorporasikan ke dalam kilomikron. Kilomikron dan VLDL dilepas dari sel-selnya dengan sekresi fusi vakuola melalui membran sel. Selanjutnya kilomikron meninggalkan usus menuju ke sistem limfe dan VLDL masuk ke dalam sinusoid hati. Kemiripan-kemiripan antara proses dan mekanisme anatomik keduanya sangat jelas karena usus dan hati adalah satu-satunya jaringan tempat sekresi lipid. Apo B adalah esensial untuk sintesisnya. VLDL kilomikron yang baru disekresi atau nascent terutama mengandung apo B, dan mendapat tambahan apo C dan apo E dari HDL saat di dalam sirkulasi (Mayes, 1992).

Di dalam pembuluh darah kapiler, kilomikron diurai oleh enzim *lipoprotein lipase* (LPL) menjadi kilomikron remnan, yaitu bentuk kilomikron yang telah kehilangan trigliseridnya dan sebagian besar apo telah pindah ke lipoprotein lain. Kilomikron remnan hanya mengandung kolesterol serta apo B dan E. Selanjutnya digerap hati dan

diuraikan. Kolesterolnya diubah menjadi asam empedu dan juga dipakai untuk sintesis VLDL (Pratanu, 1996).

Didalam sirkulasi, pada dinding kapiler VLDL diuraikan oleh LPL membentuk asam lemak bebas dan monogliserid serta *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL). Dan hanya satu partikel IDL dibentuk dari setiap partikel VLDL (Mayes, 1992).

Telah nyata bahwa LDL dibentuk dari VLDL. VLDL didegradasi membentuk IDL, selanjutnya IDL didegradasi membentuk LDL. Di dalam sel, LDL mengalami internalisasi, yaitu ester kolesterolnya dihidrolisis, apoproteinnya dipecah dalam lisosom, koesterol ditranslokasi dalam sel dan diesterifikasi, aktivitas 3 - hidroksi-3-metilglutaril-Ko-enzim A reduktase (HMG-KoA reduktase) ditekan, sehingga menghambat sintesis kolesterol dalam sel. Jadi pengikatan LDL pada permukaan sel diatur oleh kebutuhan sel terhadap kolesterol. Sekitar 50% LDL didegradasi di jaringan ekstrahepatik dan juga sekitar 50% di dalam hati (Mayes, 1992).

HDL disintesis dan disekresi dari usus dan hati. HDL nascent hanya mengandung apo A, di samping fosfolipid dan kolesterol bebas. Dalam peredarannya di dalam sirkulasi mendapatkan apo C yang berasal dari hati. Interaksi antara HDL dengan enzim plasma *Lecythin Cholesterol Acyl Transferase* (LCAT) merubah kolesterol bebas menjadi

dinding HDL ke dalam inti HDL. HDL nascent menjadi lebih besar karena bertambahnya kolesterol ester. Kolesterol yang teresterifikasi dapat dipindahkan dari HDL ke lipoprotein yang lain, yaitu kilomikron, VLDL dan LDL. Sehingga kolesterol ester bisa diangkut ke dalam hati melalui kilomikron dan VLDL atau melalui pengambilan LDL oleh hati. Hati merupakan tempat akhir HDL, di samping mungkin di usus juga. Jadi terdapat hubungan antar lipoprotein-lipoprotein plasma dalam proses transport lipid plasma (Mayes, 1992).

Hiperlipidemia adalah peningkatan salah satu atau lebih lipoprotein komponen lipid (kolesterol dan atau trigliserid) dalam plasma (Kasiman, 1997). Sedangkan hiperkolesterolemia menunjukkan peningkatan kadar kolesterol total di dalam plasma (Pratanu, 1996). Jadi hiperkolesterolemia termasuk hiperlipidemia. Hal tersebut sesuai dengan klasifikasi hiperlipidemia menurut WHO 1987

Tabel 2. Klasifikasi hiperlipidemia menurut WHO 1987

Tipe	Kolesterol	Kolesterol LDL	Trigliserid	Gangguan LP (Meningkat)	Diagnosis
I	tinggi	rendah/normal	tinggi	kiloaikron	Hipertrigl (eksogen)
Ia	tinggi/normal	tinggi	normal	LDL	Hiperkolesterolemia
Ib	tinggi	tinggi	tinggi	LDL dan VLDL	Hipertrigl + Hiperkol
II	tinggi	rendah/normal	tinggi	kiloaikron sisa IDL	Hipertrigl + Hiperkol
IV	tinggi/normal	normal	tinggi	VLDL	Hipertrigl (endogen)
V	tinggi	normal	tinggi	kilosikron VLDL	Hipertrigl (eks + end)

Sumber: Suyono, 1996.

Keterangan: LP = lipoprotein

Hipertrigl = Hipertrigliserid

Hiperkol = Hiperkolesterolemia

Peningkatan kadar kolesterol darah dapat terjadi karena peningkatan sintesis dan atau penurunan ekskresi oleh hati, yang dapat terjadi secara primer karena kelainan genetik atau sekunder akibat kelainan lain yang mendasarinya (Brown dan Goldstein, 1987). Angka patokan kadar lipid yang memerlukan pengelolaan, perlu dikaitkan dengan kemungkinan terjadinya PJK. Dari berbagai penelitian jangka panjang di negara-negara barat, yang dikaitkan dengan besarnya resiko untuk terjadi PJK, dikenal patokan kadar kolesterol sebagai berikut: a) kadar yang diinginkan dan diharapkan masih aman adalah < 200

kan adalah 200-239 mg%, c) kadar yang berbahaya bagi pasien adalah  $\geq 240$  mg% (Konsensus Nasional Pengelolaan Dislipidemia, 1995, *Cit.*, Suyono, 1996).

Tabel 3. Hubungan Kadar Kolesterol Dengan Resiko PJK

	Diharapkan mg%	Diwaspadai mg%	Berbahaya mg%
Kolesterol Total	< 200	200-239	$\geq 240$
Kolesterol LDL	< 130	130-159	$\geq 160$
Kolesterol HDL	$\geq 45$	36- 44	$\leq 35$
Trigliserid	200	200-339	400

Sumber: Suyono, 1996.

Tinggi kadar kolesterol darah selalu berkorelasi dengan PJK secara retrospektif maupun prospektif karena kolesterol adalah unsur lipid yang mempunyai peran fundamental dalam proses aterosklerosis (Baraas, 1996).

#### 2.4. Peranan Hiperkolesterolemia Dalam PJK

Banyak peneliti membuktikan adanya korelasi antara kadar lipid plasma yang meninggi dengan insiden aterosklerosis dan PJK pada manusia. Diantara lipid-lipid plasma, kolesterol adalah yang paling sering dikhususkan dan penting dalam hubungan ini. Apabila kolesterol total berkisar 200 mg% hingga 220 mg% maka seseorang mendapat resiko terkena PJK. Namun apabila kolesterol berkisar

kali lipat. Dan apabila kadar kolesterol berada pada 250 mg% hingga 300 mg% resiko terkena menjadi empat kali lipat (Castelli, 1983).

Dalam proses aterosklerosis dikenal beberapa hipotesis, diantaranya hipotesis infiltrasi lipid dan hipotesis respon terhadap jejas. Menurut hipotesis infiltrasi lipid terjadinya aterosklerosis berhubungan dengan peningkatan kadar kolesterol darah, terutama LDL. Peningkatan LDL yang bersifat kronik dan progresif akan menyebabkan terjadinya sel busa dan garis lemak, dan berkembang menjadi plak fibrosa (Kasiman, 1997). Hipotesis infiltrasi lipid berkaitan erat dengan hipotesis respon terhadap jejas, karena jejas endothel menyebabkan arteri lebih mudah dimasuki kolesterol dan kadar kolesterol darah yang tinggi mempermudah jejas endothel.

Jejas aterosklerosis dimulai dari garis lemak serta plak fibrosa. Plak fibrosa merupakan jejas proliferasif terdiri dari kolesterol yang menyelubungi fibrosa kap yang disusun oleh otot polos, matriks kolagen, sel busa dan limfosit. Sehingga bila kadar kolesterol tinggi, plak fibrosa makin membesar dan berkembang menjadi jejas lanjutan yang berupa ulserasi, trombosis, hemorragi ataupun pengapuran (kalsifikasi). Semua keadaan tersebut menyebabkan gangguan fungsi arteria koronaria sebagai penyuplai kebutuhan otot-otot jantung. Dan bila keseimbangan suplai dan kebutuhan otot jantung terganggu,