

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Definisi Dislipidemia

Dislipidemia adalah penyakit yang ditandai dengan kelebihan LDL, trigliserida, kolesterol total, dan kekurangan HDL, yang menyebabkan profil lipid yang tidak normal. Kolesterol adalah zat lemak yang disintesis di hati dan diperoleh dari makanan berlemak seperti minyak, daging, dan keju, yang penting untuk fungsi sistematis tubuh. Peningkatan LDL adalah tanda peringatan kardiovaskular (CVD). Oleh karena itu, dislipidemia merupakan kontributor yang signifikan terhadap CVD, bersama dengan diabetes melitus tipe 2 (Safwan et al., 2024).

#### 2.2 Patofisiologi

Dislipidemia adalah kondisi di mana terdapat ketidakseimbangan kadar lipid dalam darah, seperti kolesterol dan trigliserida. Lipid diangkut dalam darah sebagai kompleks lipid dan protein yang disebut lipoprotein. Proses pembentukan plak aterosklerotik (atherogenesis) dimulai dengan penumpukan lipoprotein di dinding arteri, yang dapat menyebabkan penyakit kardiovaskular.

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi patofisiologi dislipidemia yaitu, genetik, gaya hidup yang tidak sehat, dan penyakit seperti diabetes melitus dapat mempengaruhi metabolisme lipid yang berkontribusi pada perkembangan dislipidemia (Terry L. Schwinghamer, 2021).

Gangguan dalam metabolisme lemak memiliki hubungan yang erat dengan pola hidup yang kurang sehat. Peningkatan kadar lemak dalam darah sering kali dipicu oleh kebiasaan hidup yang tidak baik, kurangnya aktivitas fisik atau olahraga dapat berdampak pada proses metabolisme lemak dalam tubuh. Asupan energi yang berlebihan tanpa diimbangi dengan aktivitas fisik juga dapat menyebabkan penumpukan lemak didalam tubuh (Rinjani et al., 2022).

### **2.3 Interpretasi klinis**

Sebagian besar pasien dislipidemia tidak menunjukkan gejala selama bertahun-tahun sebelum terjadinya komplikasi. Gejala yang mungkin timbul meliputi nyeri dada, jantung berdebar, berkeringat, gelisah, dan sesak napas. Pada pasien dengan kadar LDL tinggi akan menyebabkan timbulnya arkus kornea, xantelasma pada kelopak mata (Tischa Rahayu Fonna, 2023).

### **2.4 Diagnosis**

Diagnosa pada dislipidemia meliputi pemeriksaan laboratorium yang dapat menunjukkan peningkatan TG, LDL-C, Mengukur berat badan, tinggi badan, BMI, dan tekanan darah (Dr.dr.Soebagijo Adi Soelistijo, 2021).

### **2.5 Terapi Dislipidemia**

Bukti kuat telah menunjukkan bahwa terapi penurun lipid dengan penghambat 3-hidroksi-3-metilglutaryl-koenzim A (HMG-Co-A) reduktase (statin) dapat mengurangi tingkat kejadian ASCVD pada diabetes melitus. ASCVD merupakan singkatan dari *Atherosclerotic Cardiovascular Disease*, yaitu sekelompok penyakit kardiovaskular yang disebabkan oleh penumpukan plak aterosklerotik di dinding

arteri. Pasien diabetes melitus beresiko tinggi terkena ASCVD. Oleh karena itu, terapi penurun lipid seperti statin sangat penting untuk mengurangi risiko kejadian ASCVD pada pasien diabetes. Beberapa manfaat statin berpotensi disebabkan oleh efek antiinflamasi terkait penurunan non lipid. Statin adalah obat yang paling sering direkomendasikan untuk mengelola dislipidemia hipercolesterolemia pada pasien dengan DM tipe 2, karena dapat mencegah atau berfungsi sebagai profilaksis pada CVD (Cardiovascular Disease). Statin diklasifikasikan menjadi statin intensitas tinggi dan intensitas rendah. Statin intensitas tinggi lebih sering digunakan. Jenis obat lain yang digunakan dalam terapi dislipidemia meliputi fibrat seperti fenofibrate, dan obat yang mengikat asam empedu (bukan kolesterol) di usus sehingga menghambat sirkulasi enterohepatik, seperti ezetimibe, colestipol, kolesevelam. Niasin juga dikenal sebagai vitamin B3, atau asam nikotinat secara substansial meningkatkan HDL sekaligus menurunkan LDL (Safwan et al., 2024).

### **2.5.1 Terapi non farmakologi**

Terapi non farmakologi untuk memperbaiki profil lipid terdiri atas aktivitas fisik, menjaga berat badan ideal, berhenti merokok, dan mengkonsumsi pola makan yang sehat seperti sayur-sayuran, buah-buahan, makanan rendah lemak (Erwinanto, 2022).

### **2.5.2 Terapi farmakologi**

#### **1. Statin (Inhibitor HMG-coA reduktase)**

Statin menghambat enzim pembatas laju dalam pembuatan kolesterol, 3 hidroksi-3-metilglutaryl-koenzim A reduktase (HMG-CoA), mengurangi

sintesis LDL dan meningkatkan katabolisme LDL yang dimediasi melalui reseptor LDL yang menjadi mekanisme utama dalam menurunkan lipid.

Statin dikaitkan dengan peningkatan risiko diabetes melitus tipe 2. Statin secara signifikan menurunkan kadar LDL-C sebesar 20-60%, HDL-C sebesar 6-12%, dan menurunkan TG sebesar 10-29%. Secara keseluruhan, kejadian efek samping statin bervariasi, efek samping yang paling umum yaitu mialgia. Mialgia adalah nyeri otot, kelemahan atau kram pada otot (seperti paha dan punggung) (Terry L. Schwinghammer, 2021).

Statin tidak hanya menurunkan kadar LDL, tetapi juga dapat mempengaruhi keseimbangan lemak dan sinyal dalam sel. Perubahan tersebut dapat memengaruhi fungsi serta daya tahan sel beta pankreas, yang pada beberapa penelitian terbukti menurunkan sekresi insulin, meningkatkan stres oksidatif dan kerusakan mitokondria, hingga menurunkan jumlah sel  $\beta$  yang pada akhirnya dapat meningkatkan risiko timbulnya diabetes (Galicia-Garcia et al., 2020).

### 3. Ezetimibe (Inhibitor absorpsi kolesterol)

Ezetimibe merupakan obat yang umum digunakan dalam pengobatan dislipidemia yang menghambat penyerapan kolesterol di usus. Mekanisme utamanya terkait dengan protein Niemann-Pick-C1 like 1 (NPC1L1) di endotelium usus. Ezetimibe terbukti aman dan efektif dalam menurunkan kadar LDL-C serum (Niedzielski et al., 2020).

Ezetimibe bekerja dengan cara mencegah protein Niemann-Pick-C1 like 1 (NPC1L1) protein agar tidak berfungsi dalam sistem pencernaan.

Reseptor LDL diaktifkan dengan memblokir penyerapan kolesterol di usus, yang menurunkan plasma kadar kolesterol LDL (Nadeem et al., 2023).

Ezetimibe bila diberikan bersamaan dengan statin, akan menurunkan kadar protein C-reaktif (CRP) sensitivitas tinggi dan kadar LDL-C hingga 3 kali lipat dibandingkan dengan monoterapi statin (Jang et al., 2021).

#### 4. Bile acid sequestrant

Colesevelam, colestipol, dan cholestyramine mampu menurunkan kadar LDL-C sebesar (13%-20%) dan mengurangi kejadian CV bila digunakan sebagai monoterapi. BAS umumnya dikombinasikan dengan statin ketika kadar LDL-C yang diinginkan tidak tercapai dengan statin saja. BAS dianggap sebagai lini pertama selama kehamilan karena tidak diserap secara sistemik dan tidak menimbulkan risiko pada janin (Terry L. Schwinghammer, 2021).

Obat sequestrant asam empedu (BAS) bekerja dengan cara mengganggu sirkulasi ulang asam empedu di hati. Akibatnya hati menggunakan lebih banyak kolesterol untuk memproduksi asam empedu baru, sehingga cadangan kolesterol di hati berkurang. Sebagai respon, tubuh meningkatkan jumlah LDL yang membantu mengurangi kadar LDL-C (Berberich & Hegele, 2022).

## 5. Fibrat

Fibrat bekerja dengan cara meningkatkan HDL-C sebesar (10%-15%) dan menurunkan kadar LDL dan TG sebesar (20%-50%) (Abdullah Nadeem, 2023). Fibrat dapat mengurangi kejadian CV ketika digunakan sebagai monoterapi, tetapi ada bukti yang mendukung terapi kombinasi dengan statin. Fibrat dapat digunakan pada pasien dengan kadar TG  $>500\text{mg/dL}$  untuk mengurangi risiko pankreatitis akut (Erwinanto et al., 2022).

## 2.6 Patogenesis dislipidemia pada diabetes melitus tipe 2

Diabetes tipe 2 terkait dengan penurunan kadar kolesterol HDL, peningkatan trigliserida, dan kadar LDL normal, namun terjadi pergeseran ke partikel LDL yang lebih aterogenik (small, dense LDL). Perubahan ini disebabkan oleh peningkatan produksi VLDL di hati dan gangguan pembersihan VLDL serta kilomikron, yang menghasilkan lebih banyak small, dense LDL. Penurunan HDL terjadi akibat transfer kolesterol dari HDL ke lipoprotein kaya trigliserida, diikuti transfer trigliserida ke HDL. Partikel yang kaya trigliserida ini kemudian dihidrolisis oleh lipase dan cepat terurai. Resistensi insulin meningkatkan aktivasi lipase hati, menghidrolisis fosfolipid pada HDL dan LDL, membuat partikel LDL lebih kecil dan padat serta menurunkan subspecies HDL (Tirtinegoro, 2023).

## 2.7 Terapi dislipidemia pada diabetes melitus tipe 2

Statin direkomendasikan sebagai obat pilihan pertama untuk menurunkan LDL-C pada penderita diabetes dan dislipidemia. Terapi statin intensitas tinggi

yang menurunkan kadar LDL-C hingga  $\geq 50\%$  harus digunakan pada pasien dm tipe 2 dengan dislipidemia (American Diabetes Association, 2024).

Oleh karena itu, pengobatan lini pertama untuk dislipidemia diabetik adalah obat yang menargetkan LDL-C, seperti statin, ezetimibe, dan PCSK9. Tambahan pengobatan dengan asam lemak omega 3 atau fibrat yang menargetkan jalur trigliserida diperlukan untuk mencapai kadar trigliserida (Tomlinson et al., 2021)

## 2.8 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) merupakan sekelompok gangguan metabolisme yang ditandai dengan glukosa darah yang tinggi, metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang tidak normal. Tanpa pengobatan yang efektif DM dapat menyebabkan komplikasi akut (Terry L. Schwinghammer, 2021).

Terdapat dua bentuk DM, yaitu DM tipe 1 dan DM tipe 2, dimana DM tipe 2 merupakan penyakit yang berkaitan dengan usia. DM tipe 2 adalah penyakit kompleks yang berkaitan dengan resistensi insulin, gangguan sekresi insulin, dan peningkatan produksi glukosa (Latha et al., 2023).

DM tipe 2 terjadi akibat gangguan sel beta pankreas yang menghambat kemampuan individu untuk menggunakan insulin. Diabetes memiliki banyak komplikasi yang terkait dengannya karena gula darah tinggi dapat merusak organ dan jaringan diseluruh tubuh. Semakin lama tubuh mengidap kadar gula darah yang tinggi, maka risiko komplikasi pun akan meningkat. Untuk mengdiagnosis diabetes, beberapa tes dapat dilakukan yaitu :

1. HbA1C : mengukur kadar gula darah selama periode puasa tiga bulan sebelumnya.
2. Glukosa plasma puasa (FPG) : mengukur glukosa darah setelah puasa selama 8 jam (Padhi et al., 2020).

### **2.9 Patofisiologi**

Diabetes melitus tipe 2 adalah kondisi yang ditandai oleh hiperglikemia kronis akibat kombinasi resistensi insulin dan disfungsi sel  $\beta$  pankreas. Menurut *Pharmacotherapy Handbook, 11<sup>th</sup> Edition*, patofisiologi DM tipe 2 meliputi :

1. Resistensi insulin : Jaringan tubuh, terutama di otot dan hati, menjadi kurang responsif terhadap insulin, mengakibatkan penurunan pengambilan glukosa dan peningkatan produksi glukosa oleh hati.
2. Disfungsi sel pankreas : Sel  $\beta$  pankreas mengalami penurunan fungsi dan masa, menyebabkan sekresi insulin yang tidak adekuat untuk mengatasi resistensi insulin.

### **2.10 Interpretasi klinis**

Sebagian besar pasien diabetes melitus tipe 2 tidak menunjukkan gejala atau hanya mengalami kelelahan ringan pada saat diagnosis. Banyak pasien baru diketahui menderita diabetes melitus tipe 2 setelah menjalani pemeriksaan rutin di laboratorium, seperti tes glukosa plasma, HbA1c. Sebagian besar pasien juga memiliki kelebihan berat badan atau obesitas (Terry L. Schwinghammer, 2021).

## 2.11 Diagnosa

Diagnosis diabetes melitus tipe 2 dilakukan melalui tes darah untuk memeriksa kadar gula darah. Beberapa tes yang digunakan yaitu :

1. Tes gula darah puasa yaitu mengukur kadar gula darah setelah berpuasa minimal 8 jam.
3. Tes toleransi glukosa oral yaitu mengukur kadar gula darah dua jam setelah mengkonsumsi larutan glukosa.
4. Tes HbA1c yaitu mengukur rata-rata kadar gula darah dalam tiga bulan terakhir (Depkes).

## 2.12 Terapi Diabetes Melitus tipe 2

Penatalaksanaan diabetes melitus tipe 2 bertujuan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien. Tujuan tersebut meliputi :

1. Tujuan jangka pendek mencakup mengatasi gejala diabetes melitus, meningkatkan kualitas hidup, dan mengurangi risiko komplikasi akut.
2. Tujuan jangka panjang mencakup pencegahan dan penghambatan perkembangan komplikasi mikroangiopati dan makroangiopati.

Tujuan akhir adalah mengelola untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas akibat diabetes melitus.

### 2.12.1 Terapi non farmakologi Diabetes Melitus tipe 2

Sebagian besar pasien yang dengan diabetes tipe 2 memulai pengobatan dengan memodifikasi gaya hidup. Bagi pasien yang mengalami kelebihan berat badan atau obesitas, dianjurkan untuk menurunkan berat badan melalui pola makan,

dan peningkatan aktivitas fisik. Pedoman merekomendasikan penurunan berat badan bagi pasien dengan indeks massa tubuh (IMT)  $\geq 25\text{--}30 \text{ kg/m}^2$ . Target lipid yang disarankan adalah kadar TG  $<150 \text{ mg/dL}$  dan HDL  $>40 \text{ mg/dL}$  pada pria serta  $>50 \text{ mg/dL}$  pada wanita. Selain itu disarankan memulai monoterapi dengan metformin setelah didiagnosis DM tipe 2 (Association, Obesity and Weight Management for Type 2 Diabetes, 2024).

### **2.12.2 Terapi farmakologi Diabetes Melitus tipe 2**

Obat antihiperglikemia oral meliputi :

1. Golongan biguanid

Metformin merupakan agen penurun glukosa yang direkomendasikan untuk pengobatan diabetes melitus tipe 2. Metformin sering diresepkan dan terdaftar sebagai obat esensial dalam daftar model obat esensial.

Menurut World Health Organization (WHO) metformin efektif dalam kemampuannya untuk menurunkan trigliserida plasma dan LDL-C sekitar 8-15% dan meningkatkan HDL-C sebesar 2%. Metformin memiliki keuntungan yaitu tidak terjadi hipoglikemia bila digunakan sebagai monoterapi, tidak terjadi penambahan berat badan dan kemungkinan penurunan berat badan, serta tersedia sebagai obat generik (Terry L. Schwinghammer, 2021).

Efek samping yang mungkin terjadi adalah gangguan gastrointestinal meliputi mual, muntah, sakit perut, perut kembung, dan diare. Efek samping ini terjadi pada 30% pengguna metformin. Interaksi dari metformin yaitu dapat menurunkan konsentrasi vitamin B12. Obat ini

dikontraindikasikan pada pasien dengan eGFR <30mL/menit. Memulai metformin dengan dosis rendah dan memperlambat titrasi serta pemberiannya bersama makanan dapat membantu mengurangi terjadinya efek samping gastrointestinal (Terry L. Schwinghammer, 2021).

## 2. Golongan sulfonilurea

Sulfonilurea merupakan obat lini kedua setelah metformin. Obat golongan ini mempunyai efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Keuntungannya termasuk keterjangkauan sebagai obat generik, penurunan HbA1c sebesar 1-2% dan terbukti mampu mengurangi komplikasi mikrovaskular pada DM tipe 2. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pemberian glimepiride sehari sekali dikaitkan dengan efek menetralkan atau bahkan mengurangi berat badan dengan penurunan berat badan hingga 3kg. Jika dibandingkan dengan glibenklamid, glimepiride dikaitkan dengan penurunan berat badan / indeks massa tubuh yang jauh lebih besar. Efek samping, selain hipoglikemia dan penambahan berat badan, pusing, sakit kepala, anemia, trombositopenia, dan leukopenia (Caroline S Zeind PharmD, 2023).

## 3. Golongan thiazolidinediones

TZD berikatan dengan reseptor aktivator proliferator peroksisom- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) yang terletak terutama pada sel lemak dan pembuluh darah, meningkatkan sensitivitas insulin pada otot, hati, dan jaringan lemak. Pada dosis maksimal, pioglitazone mampu mengurangi A1C sebesar 1%

- 5% dan FPG (Fasting plasma glucose) atau gula darah puasa sebesar 60-70 mg/dL (Terry L. Schwinghammer, 2021).

TZD merupakan lini kedua atau ketiga dan dapat digunakan dalam kombinasi dengan metformin dan obat lain yang biasa diresepkan untuk DM tipe 2. Kombinasi TZD dengan metformin telah terbukti secara langsung dapat merangsang AMPK (AMP-activated protein kinase) di hati dan jaringan adiposa sehingga menghasilkan penurunan glukosa dan asam lemak bebas. TZD dikontraindikasikan pada penderita gagal jantung karena dapat menyebabkan retensi cairan pada tubuh (Caroline S Zeind PharmD, 2023).

#### 4. Golongan penghambat alfa glukosidase

Penghambat alfa glukosidase seperti acarbose, bekerja dengan cara menghambat secara reversibel enzim glukosidase yang terdapat di permukaan mukosa usus kecil. Dengan menghambat enzim pencernaan, proses penyerapan glukosa menjadi tertunda sehingga kadar glukosa darah menjadi lebih rendah. Efek samping yang paling umum adalah perut kembung, sakit perut, dan diare (Caroline S Zeind PharmD, 2023).

#### 5. Golongan DDP-4 (Dipeptidil Peptidase-4)

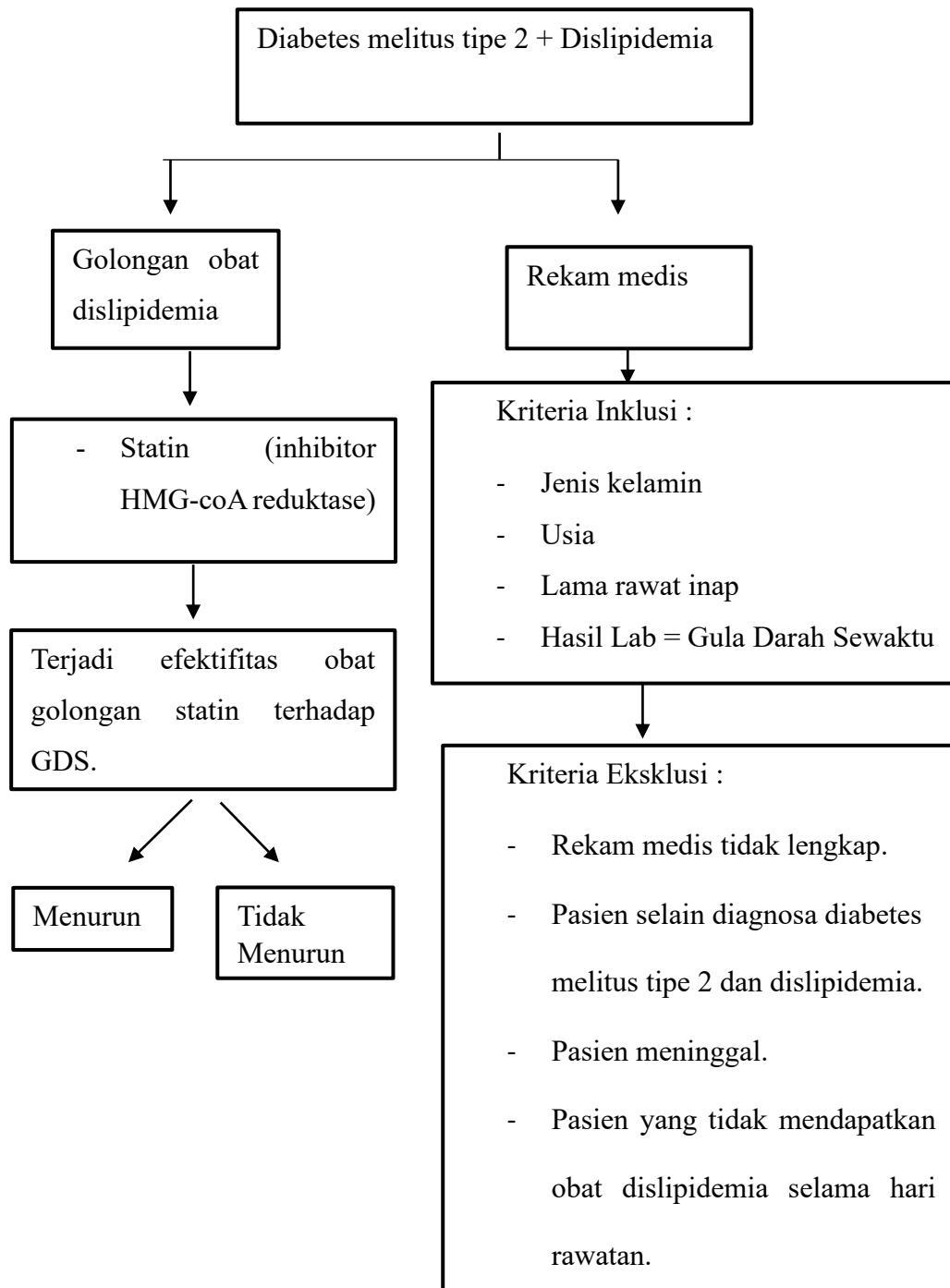
Dipeptidil peptidase-4 merupakan enzim serin protease yang terdapat di berbagai organ tubuh, seperti usus, ginjal, hati, dan pembuluh darah. Enzim ini bekerja memecah peptida yang mengandung alanin atau prolin. DDP-4 mencegah inaktivasi glucagon-like peptide (GLP)-1, sehingga mempertahankan kadar GLP-1 dan glucose-dependent

insulinotropic polypeptide (GIP) aktif dalam darah. Hal ini dapat memperbaiki toleransi glukosa, meningkatkan respon insulin, dan mengurangi sekresi glukagon (Soebagijo, 2021).

#### 6. Golongan SGLT-2 (Sodium Glucose co-Transporter 2)

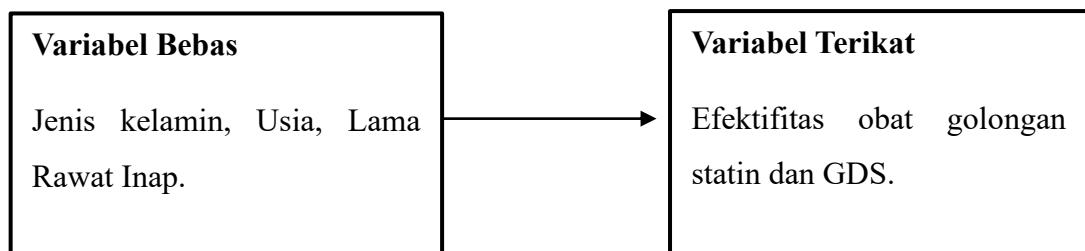
Penghambat SGLT-2 dapat menurunkan kadar A1C sebesar 0,5%-1% lebih efektif pada pasien dengan kadar A1C yang lebih tinggi. Obat ini berkerja dengan cara menghalangi reabsorbsi glukosa di tubulus proksimal dan meningkatkan eksresi glukosa melalui urin. Efek samping yang umum terjadi meliputi infeksi saluran kemih, dehidrasi, dan poliuria (Terry L. Schwinghammer, 2021).

### 2.13 Kerangka Teori



**Gambar 2.1** Kerangka Teori

## 2.14 Kerangka Konsep



**Gambar 2.2** Kerangka Konsep