

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Pustaka

2.1.1.Lipid

Lipid adalah sekelompok senyawa non heterogen yang meliputi asam lemak dan turunannya, lemak netral (trigliserida), fosfolipid serta sterol. Lipid memiliki arti lain sebagai kelompok besar biomolekul dengan gugus fungsional karboksil (-COOH) atau gugus ester (-COOR), yang tidak dapat larut dalam air, tapi larut dalam larutan non polar, seperti eter, aseton, bensin, karbon tetraklorida, dan lain sebagainya. Lipid akan larut dalam pelarut organik seperti aseton, alkohol, kloroform, eter, dan benzene (Fikriana, 2018).

a. Fungsi Lipid

Fungsi lemak pada tubuh manusia cadangan energi, bantalan, dan pelindung berbagai organ penting, menjaga bentuk dan suhu tubuh, dan membantu penyerapan vitamin A,D,E, dan K. Namun, jika makanan yang banyak mengandung lemak jenuh akan menimbulkan masalah bagi tubuh. Salah satunya dapat menyebabkan peningkatan kolesterol total (Hanum, 2016).

b. Kolesterol Total

Kolesterol adalah senyawa lemak kompleks yang dihasilkan oleh tubuh untuk bermacam-macam fungsi antara lain membentuk dinding sel. Kolesterol dalam zat makanan akan

meninggalkan kadar kolesterol dalam darah, sejauh kadar kolesterol tetap seimbang dengan kebutuhan tubuh akan tetap sehat. Kolesterol yang masuk dalam tubuh berlebihan, dan mengendap di dalam pembuluh darah arteri menyebabkan penyempitan dan pengerasan (Kusliyana, 2018).

Kolesterol merupakan salah satu jenis lipid yang ditemukan pada membran sel, dan disirkulasikan dalam plasma darah. Sekitar 80% dari tubuh kolesterol diproduksi oleh hati, sisanya berasal dari diet makanan yang dimakan (Kusliyana, 2018).

c. Dislipidemia

Menurut Pappan dan Rehman (2022) dislipidemia adalah kelainan metabolik yang ditandai dengan ketidakseimbangan profil lipid seperti peningkatan kolesterol, *low-density lipoprotein* (LDL), trigliserida, dan *high-density lipoprotein* (HDL) di dalam darah. Salah satu penyebab kondisi ini adalah diet tinggi lemak yang mempengaruhi absorpsi dan metabolisme lipid.

Menurut Yang dan Khulmokhamedov (2021) reaktivitas trombosit dan dislipidemia saling berhubungan satu sama lain. hal ini juga didukung oleh pendapat dari Biswas *et al* (2017) studi *in vitro* dan *in vivo* mendukung adanya hubungan antara dislipidemia dan reaktivitas trombosit. Keadaan dislipidemia memicu aterosklerosis sehingga terjadi disfungsi endotel. Disfungsi endotel ini menimbulkan inflamasi yang mengubah

sifat dinding pembuluh darah menjadi trombogenik. Keadaan ini merangsang trombosit untuk melakukan fungsi biologis yang berlebihan sehingga terbentuk trombus (Terraciano, 2019).

2.1.2. Trombosit

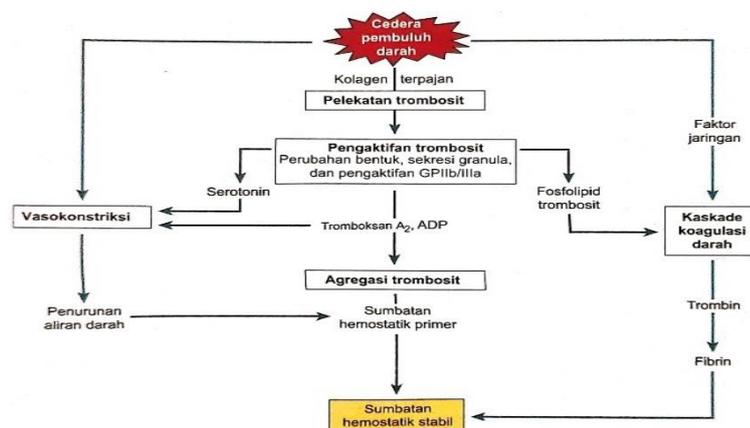
Trombosit disebut juga platelet atau keping darah. Trombosit tidak dapat dipandang sebagai sel utuh karena berasal dari sel raksasa yang berada di sumsum tulang yang dinamakan megakariosit. Megakariosit di dalam pematangannya dipecah menjadi 3.000-40.000 serpihan sel, yang dinamai sebagai trombosit atau kepingan sel tersebut. Trombosit mempunyai bentuk bulat dengan garis tengah 0,75-2,25 mm dan tidak berinti. Kepingan sel ini masih dapat melakukan sintesis protein, walaupun sangat terbatas, karena di dalam sitoplasma masih terdapat sejumlah RNA. Trombosit masih mempunyai mitokondria, butir glikogen yang mungkin berfungsi sebagai cadangan energi dan 2 jenis granula yaitu granula- α dan granula yang lebih padat (Maharani *et al.*, 2017).

a. Fungsi Trombosit

Fungsi utama trombosit adalah membentuk sumbat yang merupakan respons hemostatik normal terjadinya cedera vaskular yang dapat terjadi kebocoran spontan darah melalui pembuluh halus. Fungsi trombosit ada tiga yaitu perlekatan (adhesi), penggumpalan (agregasi), dan reaksi pelepasan (Hoffbrand,

2016). Fungsi trombosit juga berhubungan dengan pertahanan, akan tetapi terutama bukan terhadap benda atau sel asing.

Trombosit berfungsi penting dalam usaha tubuh untuk mempertahankan keutuhan jaringan bila terjadi luka. Trombosit ikut serta dalam usaha menutup luka, sehingga tubuh tidak mengalami kehilangan darah dan terlindung dari penyusupan benda atau sel asing. Trombosit bergerombol (agregasi) di tempat terjadinya luka, ikut membantu menyumbat luka tersebut secara fisik dan sebagian trombosit akan pecah dan mengeluarkan isinya, yang berfungsi untuk memanggil trombosit dan sel-sel leukosit dari tempat lain. Isi trombosit yang pecah sebagian juga aktif dalam mengkatalisis proses penggumpalan darah, sehingga luka tersebut selanjutnya disumbat oleh gumpalan yang terbentuk.

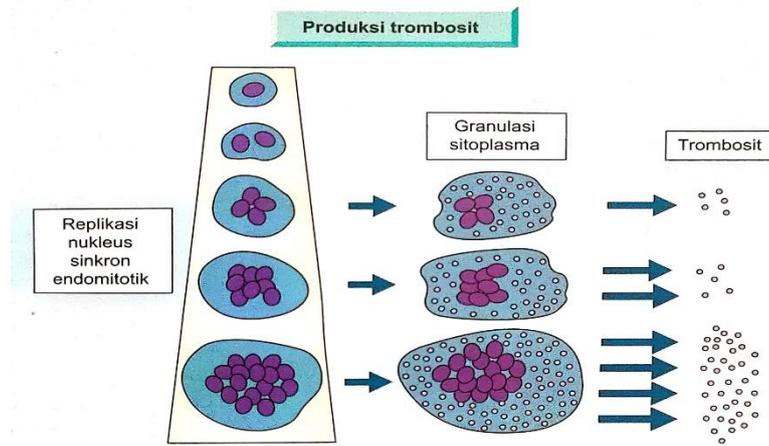


Gambar 1 Mekanisme pembentukan sumbat trombosit (Hoffbrand, 2016)

b. Trombopoetik

Trombosit dihasilkan pada sumsum tulang melalui proses fragmentasi sitoplasma pada megakariosit. Prekursor megakariosit, yaitu megakarioblas berasal dari proses diferensiasi. Megakariosit mengalami pematangan melalui replikasi sinkron endomitotik tanpa pembelahan nukleus atau sitoplasma, sehingga menyebabkan volume sitoplasma setiap kali jumlah lobus nukleus bertambah menjadi 2 kali lipat (Firani, 2018).

Pada tahap awal terlihat invaginasi membran plasma, yang dinamai membran pembatas yang berkembang sepanjang pembentukan megakariosit menjadi anyaman yang bercabang-cabang. Pada tahap perkembangan tertentu yang bervariasi, terutama pada tahap nukleus berjumlah 8, sitoplasma membentuk granular. Megakariosit matang berukuran sangat besar, dengan satu nukleus berlobus yang terletak di tepi dan nukleus, sitoplasma yang rendah. Trombosit terbentuk dari fragmentasi ujung-ujung perluasan plasma megakariosit, setiap megakariosit menghasilkan sekitar 1.000-5.000 trombosit. Interval waktu dari diferensiasi sel punca manusia menjadi produksi trombosit sekitar 10 hari (Hoffbrand, 2016).

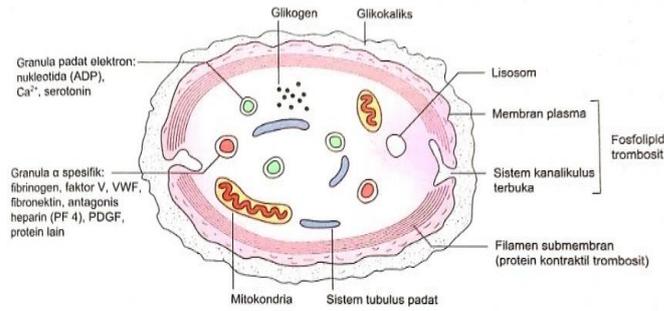


Gambar 2 Proses trombopoetik (Hoffbrand, 2016)

c. Struktur Trombosit

Trombosit berukuran sangat kecil dan diskoid, bergaris tengah $3,0 \times 0,5 \mu\text{m}$, dengan volume rerata 7-11 fl. Ultrastruktur trombosit terdapat komponen-komponen diantaranya; membran plasma, sistem kanalikuli terbuka, spektrin dan sitoskeleton aktin, mikrotubulus, mitokondria, lisosom, granula, dan peroksisom. Elemen-elemen trombosit tersebut akan melepaskan protein yang terlibat dalam pembekuan darah dan agregasi trombosit (Dodaet *al.*, 2020).

Trombosit mengandung tiga jenis granula padat, α , dan lisosom. Granula α spesifik lebih banyak mengandung faktor pembekuan, *Platelet-derived Growth Factor* (PDGF), dan protein lain. Granula padat lebih jarang dan mengandung *adenosine diphosphate* (ADP), *adenosine triphosphate* (ATP), serotonin, dan kalsium. Trombosit juga kaya akan protein penyalur sinyal dan protein membran sel yang menunjang perpindahan cepat dari keadaan reaktif menjadi aktif jika terjadi kerusakan pembuluh darah (Hoffbrand, 2016).



Gambar 3 Struktur trombosit (Hoffbrand, 2016)

d. Sifat Fisis Trombosit

Trombosit berfungsi dalam proses pembentukan sumbat dalam penyembuhan trauma karena trombosit mampu melakukan adhesi, agregasi, aglutinasi dan disentrigrasi. Menurut Rahmawati (2020) sifat fisis trombosit adalah sebagai berikut:

- 1) Adhesi merupakan perlekatan trombosit daerah trauma. Perlekatan ini memicu faktor-faktor koagulasi untuk berkumpul ke daerah luka.
- 2) Agregasi merupakan kemampuan trombosit untuk melakukan perlekatan dengan trombosit lain pada luka sehingga terbentuk sumbat yang menutup luka. Sumbat trombosit yang berlebihan dapat menyebabkan penyumbatan pembuluh darah.
- 3) Aglutinasi merupakan sifat trombosit yang mudah menggumpal.
- 4) Disentrigrasi merupakan sifat trombosit yang mudah pecah. Trombosit yang pecah akan mengeluarkan enzim trombokinase yang memicu pembentukan benang fibrin untuk menutup daerah luka.

2.1.3 Agregasi Trombosit

Agregasi trombosit ditandai oleh pembentukan ikatan silang trombosit melalui reseptor GPIIb/IIIa aktif dengan jembatan fibrinogen. Trombosit dalam keadaan inaktif memiliki reseptor GPIIb/IIIa yang tidak mengikat fibrinogen, *Von Willebrand Factor*, atau ligan lain. Stimulasi trombosit menyebabkan peningkatan molekul GPIIb/IIIa dan memungkinkan terjadinya ikatan silang trombosit melalui VWF dengan jembatan fibrinogen (Hoffbrand, 2016).

a. Faktor Risiko Agregasi Trombosit

Menurut Setiabudy (2018) Agregasi trombosit dapat dipicu oleh beberapa faktor resiko sebagai berikut:

- 1) Hipertensi
- 2) Hiperkolesterolemia
- 3) Hiperlipoproteinemia
- 4) Kebiasaan merokok
- 5) Diabetes melitus
- 6) *Antiphospholipid syndrome (APS)*
- 7) Hiperhomosistemia
- 8) Lipoprotein a (Lp a)
- 9) Trombositosis
- 10) Polisitemia

b. Patofisiologi Agregasi Trombosit

Aterosklerosis dinding arteri, ruptur plak, dan cedera endotel menyebabkan darah terpapar terhadap kolagen subendotel dan faktor jaringan. Semua ini akan menimbulkan pembentukan nidus trombosit sehingga trombosit mengalami adhesi dan menggumpal (Setiabudy, 2018).

Penumpukan trombosit dan pembentukan trombus merupakan hal yang penting pada aterosklerosis. *Platelet-derived Growth Factor* (PDGF) merangsang migrasi dan proliferasi sel otot polos dan fibroblas pada intima arteri. Regenerasi endotel dan perbaikan di tempat kerusakan arteri menyebabkan dinding pembuluh darah menebal jalur intrinsik pembentukan fibrin berperan dalam patologi trombosis *in vivo* melalui aktivasi kontak pada pembuluh darah yang rusak (Hoffbrand, 2016).

c. Pemeriksaan Agregasi Trombosit

Pemeriksaan agregasi trombosit atau *Trombocytes Aggregation Test* (TAT) merupakan pemeriksaan untuk melihat dan menilai adanya perlekatan antar sesama trombosit. Dalam pemeriksaan agregasi trombosit dapat dilakukan dengan beberapa metode antara lain metode otomatis menggunakan alat *aggregometer* dan manual dengan menghitung trombosit agregasi dan trombosit keseluruhan yang selanjutnya dihitung dengan rumus velaskar (Sukorini, 2001).

Metode yang digunakan adalah sediaan apus darah tepi (SADT) dengan sampel darah lengkap (*whole blood*) dan antikoagulan Na Citrat 3.2% (9:1). Penilaian fungsi agregasi trombosit dihitung banyaknya trombosit bebas dan trombosit yang beragregasi dengan bantuan induktor *epinephrine*. Nilai rujukan pemeriksaan TAT metode SADT yaitu hipoagregasi kurang dari 54%, normoagregasi 54 – 70%, dan hiperagregasi lebih dari 70% (Sotianingsih, 2001). Perhitungan agregasi trombosit menggunakan rumus Velaskar sebagai berikut :

Agregasi dengan koreksi

$$\frac{(\% \text{ agregasi total} - \% \text{ agregasi awal}) \times 100\%}{100\% - \% \text{ agregasi awal}}$$

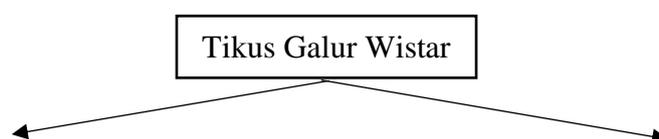
2.1.4. Hubungan Agregasi Trombosit dengan Kejadian Dislipidemia

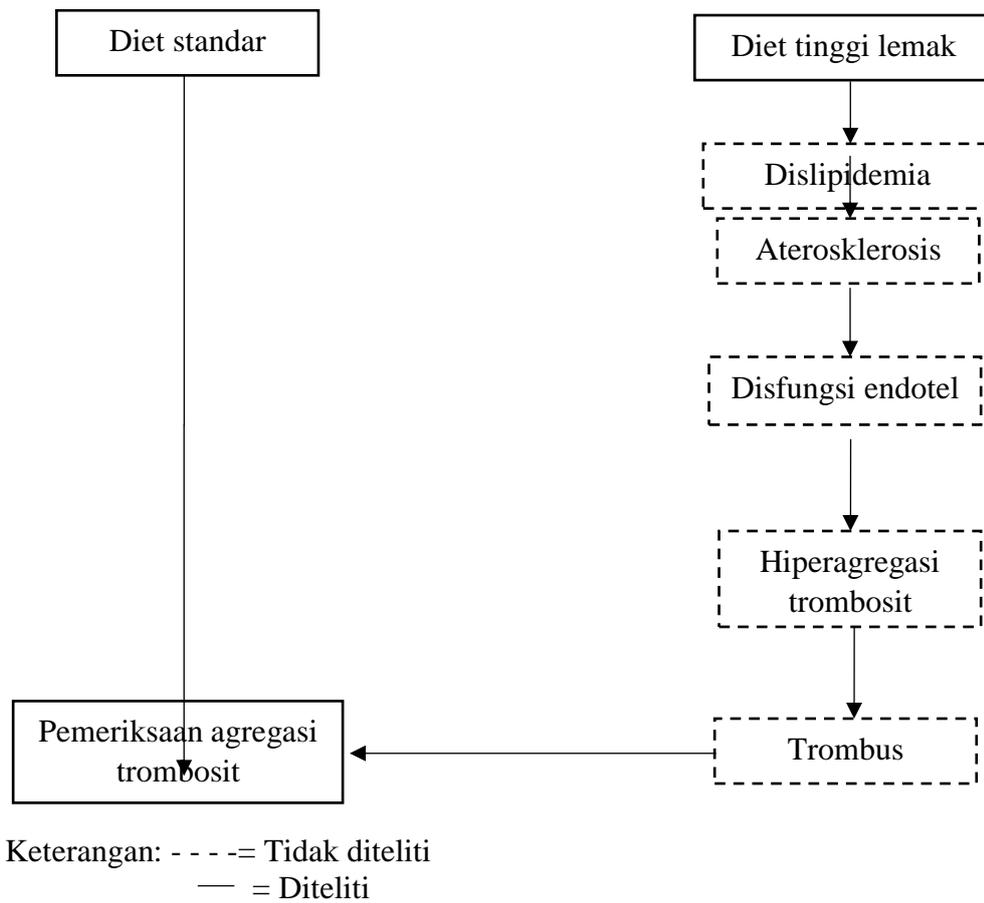
Keadaan aterosklerosis di pembuluh arteri yang terjadi secara terus menerus akan menyebabkan terjadinya oklusi vaskuler dan penyakit aterotrombotik melalui aktivasi trombosit yang melampaui respon biologis normal (El-Seweidy *et al.*, 2019). Menurut Biswas *et al* (2017) Trombosit mengekspresikan sejumlah reseptor pengenalan pola, termasuk TLR (*Toll-like Receptor*). Meskipun TLR sebagian besar diketahui mengenali pola molekuler terkait patogen, telah diusulkan bahwa TLR adalah sensor utama epitop spesifik oksidasi. Beberapa penelitian baru-baru ini telah menunjukkan bahwa ligan endogen yang berasal dari peroksidasi lipid dapat dikenali oleh TLR pada makrofag

dan sel endotel yang mendorong perkembangan peradangan dan aterosklerosis.

Teori radikal bebas menjelaskan bahwa peroksidasi lipid yang bersifat sangat reaktif menyebabkan keadaan disfungsi endotel dan inflamasi, sehingga dinding pembuluh darah berubah sifat menjadi trombogenik. Penghambatan pengeluaran sinyal EDF (*Endothelial Derived Factors*) yang merupakan antiplatelet lokal dengan fungsi utamanya dalam membatasi agregasi trombosit, adhesi, dan pembentukan bekuan menimbulkan aktivitas trombosit yang tidak terkontrol sehingga terbentuk trombus (Kusuma 2013; Cyr *et al.*, 2020).

2.2. Kerangka Pikir





2.3 Hipotesis

Berdasarkan uraian diatas, maka hipotesis pada penelitian ini yaitu adanya perbedaan nilai agregasi trombosit pada tikus galur wistar (*Rattus norvegicus*) dengan diet standar dan tinggi lemak.