

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Hipertrigliseridemia

a. Pengertian Trigliserida dan Hipertrigliseridemia

Trigliserida merupakan salah satu jenis lemak (lipid) utama yang terdapat di dalam darah dan jaringan tubuh. Secara kimia, trigliserida tersusun atas satu molekul gliserol yang berikatan dengan tiga asam lemak, sehingga sering disebut juga lemak netral. Luna-castillo *et al.* (2022) menjelaskan bahwa trigliserida termasuk bentuk lemak yang paling banyak disimpan di jaringan adiposa dan berfungsi sebagai cadangan energi utama bagi tubuh.

Dalam konteks klinis, trigliserida merupakan salah satu komponen profil lipid yang biasa diperiksa bersama kolesterol total, HDL, dan LDL. Pemeriksaan trigliserida penting untuk menilai risiko gangguan metabolik dan penyakit kardiovaskular. Wierzbicki *et al.* (2022) menyebutkan bahwa peningkatan kadar trigliserida plasma berkaitan dengan peningkatan partikel lipoprotein kaya trigliserida dan berkontribusi terhadap risiko penyakit kardiovaskular. Secara fisiologis, trigliserida berasal dari dua sumber, yaitu eksogen (makanan berlemak yang diserap di usus dan dikemas dalam kilomikron) dan endogen (hasil sintesis di hati yang dikemas dalam *very low density*

lipoprotein/VLDL). Kelebihan asupan energi, terutama dari karbohidrat dan lemak, akan diubah menjadi trigliserida dan disimpan, sehingga bila produksi dan pemasukan melebihi pemecahan dan pemakaian, kadar trigliserida dalam darah dapat meningkat.

Keadaan ketika kadar trigliserida dalam darah melebihi nilai rujukan disebut hipertrigliseridemia. Menurut pedoman *Endocrine Society* yang disusun oleh Berglund *et al.* (2021), penilaian hipertrigliseridemia didasarkan pada kadar trigliserida puasa, di mana kadar ≥ 150 mg/dL sudah termasuk kategori meningkat, dan selanjutnya diklasifikasikan menjadi ringan, sedang, tinggi, hingga sangat tinggi sesuai rentang kadar trigliserida. Menurut Chris *et al.* (2020) menggambarkan hipertrigliseridemia sebagai suatu bentuk dislipidemia yang ditandai oleh akumulasi lipoprotein kaya trigliserida (misalnya VLDL besar dan kilomikron) dalam sirkulasi, sehingga kadar trigliserida plasma meningkat dan meningkatkan risiko aterosklerosis.

Menurut Wierzbicki *et al.* (2022) menegaskan bahwa hipertrigliseridemia merupakan bagian dari spektrum dislipidemia yang tidak hanya berhubungan dengan penyakit kardiovaskular, tetapi juga dengan risiko pankreatitis pada kadar yang sangat tinggi. Di Indonesia, Siregar *et al.* (2020) mendefinisikan hipertrigliseridemia sebagai kadar trigliserida yang berada di atas nilai rujukan laboratorium dan memasukkannya sebagai salah satu bentuk dislipidemia yang cukup sering ditemukan pada penduduk dewasa. Mereka menekankan bahwa

kadar trigliserida yang abnormal berkaitan dengan pola makan, obesitas, dan faktor metabolik lain yang dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular.

Berdasarkan berbagai pendapat tersebut, dapat dirangkum bahwa trigliserida adalah lemak netral dalam darah yang tersusun dari gliserol dan tiga asam lemak serta berperan sebagai cadangan energi utama, sedangkan hipertrigliseridemia adalah suatu keadaan dislipidemia yang ditandai oleh peningkatan kadar trigliserida darah di atas nilai normal (umumnya ≥ 150 mg/dL), akibat akumulasi lipoprotein kaya trigliserida dalam sirkulasi, dan berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular maupun komplikasi metabolik lainnya.

Kondisi hipertrigliseridemia ini tidak hanya penting dari sisi klinis, tetapi juga berpotensi memengaruhi lingkungan plasma tempat eritrosit berada. Peningkatan partikel lipoprotein kaya trigliserida dapat mengubah profil lipid plasma dan diduga berinteraksi dengan membran eritrosit sehingga memengaruhi komposisi lipid membran (misalnya rasio kolesterol dan fosfolipid), fleksibilitas, serta stabilitas eritrosit. Perubahan tersebut berpotensi memengaruhi ketahanan eritrosit terhadap stres osmotik. Oleh karena itu, pembahasan selanjutnya difokuskan pada eritrosit dan membran eritrosit serta prinsip pemeriksaan Osmotic Fragility Test (OFT) sebagai dasar untuk memahami kemungkinan pengaruh hipertrigliseridemia terhadap hasil OFT.”

2. Etiologi dan Faktor Risiko Hipertrigliseridemia

a. Faktor Primer (Genetik)

Faktor primer berkaitan dengan kelainan bawaan metabolisme lipoprotein yang menyebabkan produksi atau pembersihan trigliserida dari sirkulasi menjadi tidak normal. Pada beberapa kelainan hereditas, enzim atau reseptor yang berperan dalam pemecahan trigliserida mengalami gangguan, sehingga trigliserida menumpuk dalam darah dan menimbulkan hipertrigliseridemia sejak usia muda (Meikawati *et al.* 2023). Kondisi ini sering ditemukan pada hipertrigliseridemia familial dan dislipidemia campuran familial.

b. Faktor Sekunder

Sebagian besar kasus hipertrigliseridemia di layanan kesehatan sehari-hari disebabkan oleh faktor sekunder, antara lain:

1). Pola makan tinggi lemak dan karbohidrat sederhana

Asupan makanan yang berlebihan, terutama kaya lemak jenuh, gula sederhana, dan makanan tinggi kalori, dapat meningkatkan sintesis trigliserida di hati. Kelebihan energi yang tidak digunakan tubuh akan diubah menjadi trigliserida dan disimpan, sehingga kadar trigliserida darah meningkat.

2). Obesitas dan sindrom metabolik

Obesitas, terutama obesitas sentral, berkaitan erat dengan resistensi insulin dan sindrom metabolik. Pada kondisi ini, terjadi

peningkatan produksi VLDL di hati dan penurunan pemecahan trigliserida, sehingga kadar trigliserida dalam darah cenderung tinggi.

3). Diabetes melitus yang tidak terkontrol

Pada diabetes melitus dengan kontrol glikemik yang buruk, resistensi insulin dan peningkatan lipolisis jaringan lemak menyebabkan lebih banyak asam lemak bebas yang masuk ke hati. Hati kemudian mengubahnya menjadi trigliserida dan mengemasnya dalam VLDL, sehingga terjadi hipertrigliseridemia (Azizah *et al.* 2020).

4). Kurang Aktivitas Fisik

Gaya hidup sedenter (kurang bergerak) akan menurunkan penggunaan energi dan mengurangi pemakaian trigliserida sebagai sumber energi. Jika diikuti pola makan berlebih, hal ini akan mendorong peningkatan kadar trigliserida.

5). Konsumsi alkohol

Alkohol dapat meningkatkan sintesis trigliserida di hati dan menghambat oksidasi asam lemak. Konsumsi alkohol berlebihan dalam jangka panjang dapat menimbulkan hipertrigliseridemia, terutama bila disertai asupan makanan tinggi lemak.

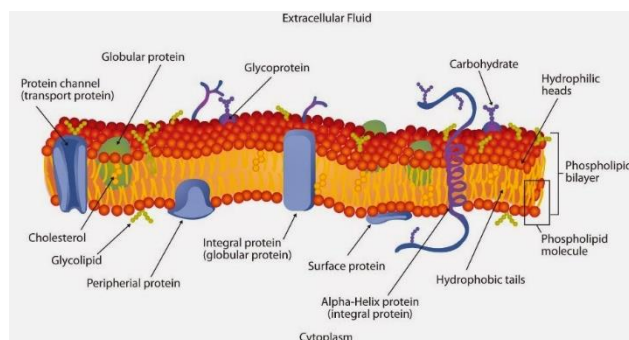
6). Faktor lain

Merokok, stres, dan pola tidur yang tidak teratur juga dapat berkontribusi secara tidak langsung melalui pengaruhnya terhadap

metabolisme dan hormon yang mengatur nafsu makan, berat badan, dan sensitivitas insulin.

3. Eritrosit dan Membran Eritrosit

Eritrosit (sel darah merah) adalah sel darah yang berfungsi utama mengangkut oksigen dari paru-paru ke jaringan dan membawa kembali karbondioksida ke paru-paru. (E.Hall, 2019) menjelaskan bahwa bentuk eritrosit yang bikonkaf dan tidak berinti membuat sel ini memiliki luas permukaan besar dan fleksibilitas tinggi, sehingga mampu melewati kapiler yang sempit tanpa mudah pecah.



Gambar 1. Struktur Membran Eritrosit ((Panji Tok 2014)

Membran eritrosit tersusun atas lapisan ganda fosfolipid dan kolesterol yang disertai berbagai protein membran. Menurut (Hoffbrand & Moss 2016), komposisi lipid dan protein membran eritrosit sangat berperan dalam mempertahankan bentuk, fleksibilitas, serta ketahanan eritrosit terhadap tekanan mekanik dan osmotik. Struktur membran ini mengatur keluar-masuknya ion dan air sehingga volume dan bentuk eritrosit tetap stabil. Bila membran masih elastis dan utuh, eritrosit mampu menahan masuknya air saat berada dalam larutan hipotonik hingga batas

tertentu. Sebaliknya, bila terjadi gangguan pada komposisi atau struktur membran, eritrosit menjadi lebih mudah pecah (hemolisis) ketika mengalami perubahan tekanan osmotik.

Beberapa literatur menyebutkan bahwa perubahan profil lipid plasma dapat memengaruhi komposisi lipid membran eritrosit dan berpotensi mengubah fleksibilitas serta ketahanan sel darah merah. Kondisi seperti hipertrigliseridemia diduga dapat mengubah lingkungan lipid di sekitar eritrosit, sehingga berpengaruh terhadap fragilitas osmotik yang kemudian dapat dinilai melalui pemeriksaan *Osmotic Fragility Test* (OFT) yang dibahas pada subbab berikutnya.

4. Osmotic Fragility Test (OFT)

Osmotic Fragility Test (OFT) adalah pemeriksaan laboratorium yang digunakan untuk menilai ketahanan eritrosit terhadap larutan hipotonik. Prinsipnya, eritrosit dimasukkan ke dalam serangkaian larutan NaCl dengan konsentrasi berbeda-beda, kemudian dilihat pada konsentrasi berapa sel mulai pecah (hemolisis) dan kapan hemolisis terjadi secara maksimal.

Menurut (Hoffbrand & Moss 2016), fragilitas osmotik eritrosit mencerminkan kemampuan membran dan isi sel untuk mempertahankan bentuk dan volume ketika berada dalam lingkungan dengan tekanan osmotik yang lebih rendah daripada cairan intraseluler. Eritrosit dengan membran yang lebih rapuh akan lebih cepat mengalami hemolisis dalam

larutan hipotonik, sedangkan eritrosit dengan membran yang lebih stabil mampu bertahan pada konsentrasi NaCl yang lebih rendah.

E.Hall (2019) menjelaskan bahwa ketika eritrosit berada dalam larutan hipotonik, air akan masuk ke dalam sel sehingga eritrosit membengkak. Bila membran cukup elastis, sel dapat mengembang sampai batas tertentu. Namun, bila membran tidak kuat atau kaku, sel akan pecah sebelum mencapai volume maksimalnya. Inilah yang diukur dalam pemeriksaan *osmotic fragility*.

Hasil pemeriksaan *Osmotic Fragility Test* (OFT) dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain kualitas spesimen, lama penyimpanan sampel, suhu pemeriksaan, ketepatan pembuatan konsentrasi larutan NaCl, serta ketelitian dalam pemipetan dan pencampuran sampel. Selain itu, kondisi klinis pasien seperti hereditary spherocytosis, talasemia, anemia defisiensi besi, dan hiperlipidemia juga dapat memengaruhi fragilitas osmotik eritrosit. Oleh karena itu, prosedur pemeriksaan harus dilakukan sesuai standar untuk memperoleh hasil akurat (Rodak *et al.*, 2020).

Secara praktik, OFT dapat dilakukan dengan dua pendekatan, yaitu sebagai berikut:

1. Metode tabung seri (*multiple tube test*)

Eritrosit dimasukkan ke beberapa tabung yang berisi larutan NaCl dengan konsentrasi menurun, misalnya dari 0,60% hingga

0,30%. Setelah inkubasi dan sentrifugasi, derajat hemolisis pada tiap tabung dinilai secara visual atau fotometrik.

2. Metode satu tabung (*One Tube Osmotic Fragility Test/OTOF*)

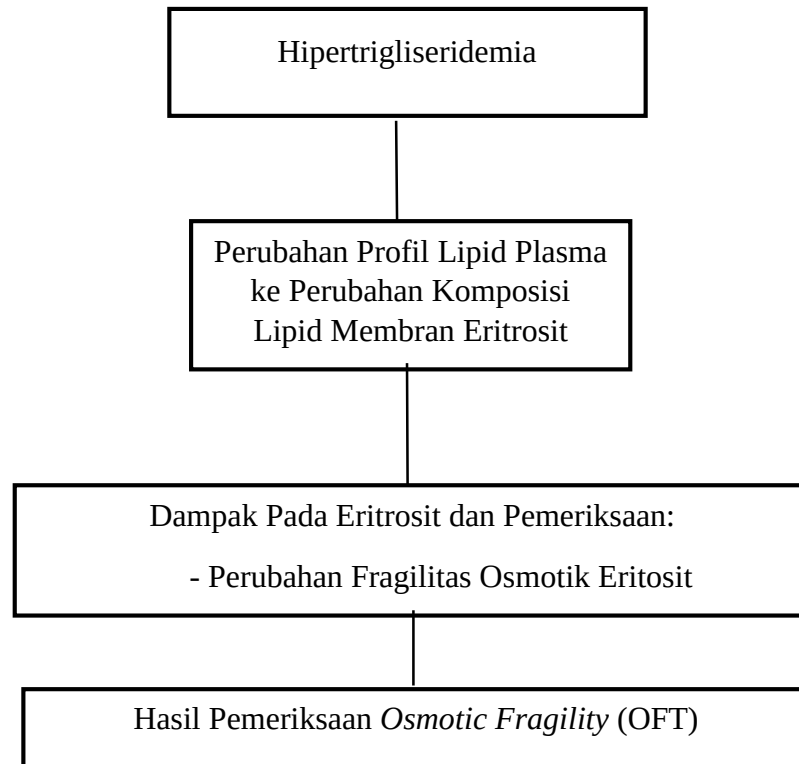
Eritrosit dimasukkan ke dalam larutan NaCl hipotonik dengan konsentrasi tertentu (umumnya sekitar 0,35%-0,45%). Jika membran rapuh, eritrosit akan lebih mudah mengalami hemolisis. Derajat hemolisis yang terjadi kemudian diamati dan dibandingkan dengan nilai rujukan.

Berdasarkan tingkat hemolisis yang terjadi, hasil OFT dapat dinyatakan sebagai berikut:

- a. Fragilitas osmotik meningkat → eritrosit lebih mudah pecah, hemolisis mulai pada konsentrasi NaCl yang lebih tinggi dari normal.
- b. Fragilitas osmotik menurun → eritrosit lebih tahan, hemolisis baru terjadi pada konsentrasi NaCl yang lebih rendah dari normal.

Dalam penelitian ini, *Osmotic Fragility Test* dilakukan dengan metode tabung seri, yaitu memasukkan suspensi eritrosit ke dalam serangkaian larutan NaCl hipotonik dan menilai derajat hemolisis berdasarkan kejernihan atau kekeruhan supernatan secara visual. Hasil OFT dinyatakan sesuai konsentrasi NaCl tempat hemolisis mulai terjadi atau skor derajat hemolisis, kemudian dianalisis hubungannya dengan kadar trigliserida pada pasien hipertrigliseridemia menggunakan analisis regresi linear untuk menilai pengaruh derajat hipertrigliseridemia terhadap fragilitas osmotik eritrosit

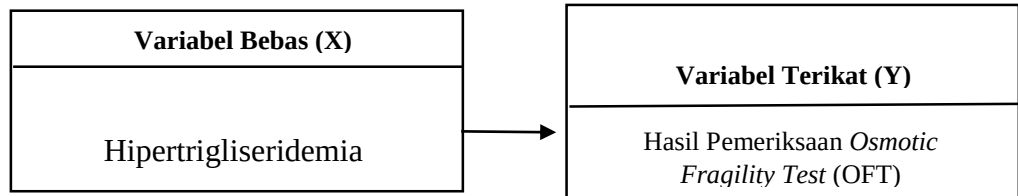
A. Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka Teori

Keterangan: Kerangka teori ini menggambarkan bahwa hipertrigliseridemia (variabel bebas) berkaitan dengan perubahan profil lipid plasma yang diduga dapat memengaruhi komposisi lipid membran eritrosit. Perubahan tersebut berpotensi menimbulkan perubahan fragilitas osmotik eritrosit yang selanjutnya memengaruhi hasil pemeriksaan *Osmotic Fragility Test* (OFT) sebagai variabel terikat.”

B. Hubungan Antar Variabel



Gambar 3. Hubungan Antar Variabel

C. Hipotesis Penelitian

1. Hipotesis Nol (H_0)

Tidak terdapat pengaruh kadar trigliserida terhadap hasil pemeriksaan *Osmotic Fragility Test* (OFT) dengan metode Dacie pada pasien hipertiglisideremia (koefisien regresi linear = 0).

2. Hipotesis Alternatif (H_1)

Terdapat pengaruh kadar trigliserida terhadap hasil pemeriksaan *Osmotic Fragility Test* (OFT) dengan metode Dacie pada pasien hipertiglisideremia (koefisien regresi linear $\neq 0$).