

PENGARUH DIET TINGGI LIPID TERHADAP TIMBULNYA PENYAKIT

Kristina Simanjuntak

Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran UPN "Veteran" Jakarta

Jl. RS Fatmawati Pondok Labu Jakarta Selatan 12450

Telp./HP. 021 7656971

Abstract

The change of the lifestyle and more high lipid food are consumed such as junk food is like is modern people in this time. The compose of junk food are high lipid concentrate its not good for health. The high lipid from food as same as to biosynthesis of lipid to saved in tissue adipose and than obesitas. The biosynthesis of lipid and derivated as free fatty acid and lipoprotein in blood (VLDL, LDL and HDL). The polyunsaturated fom fatty acid is like to react free radical to lipid peroxide form and then the react continue to yielding sitotoxic aldehede may be to oxidative stress cell. Oxidation of LDL-cholesterol by free radical will be to improved sludge foam cell formed which sitotoxic characteristic and finally to atherosclerosis.

Key Words: lipid, LDL-cholesterol, free radical

PENDAHULUAN

Sehat merupakan hal yang selalu diharapkan oleh setiap makhluk hidup. Oleh sebab itu untuk mendapatkan kondisi sehat, dianjurkan mengikuti pola makan gizi seimbang dan olahraga yang teratur. Makan dengan gizi seimbang sering terlupakan pada beberapa kelompok masyarakat, hal ini disebabkan karena banyak faktor misalnya sibuk bekerja. Perubahan gaya hidup dengan memilih makan yang siap saji menjadi pilihan bagi masyarakat moderen, karena lebih praktis dan bergengsi. Masyarakat kita umumnya diperkotaan mulai meniru gaya hidup tersebut misalnya, dengan memilih konsumsi *junk food* (*hamburger, pizza, kentucky/fried chicken* dan lain-lain). *Junk food* merupakan makanan yang tinggi lemak jenuh, kolesterol dan rendah lemak tidak jenuh. Makanan jenis ini menjadi favorit untuk dijadikan makanan pilihan, karena mempunyai cita rasa yang

lezat dan gurih.

Tingginya konsumsi *junk food* sebanding dengan tingginya biosintesis lipid (lipogenesis), yang mempunyai efek kurang baik bagi kesehatan. Lipid makanan setelah mengalami metabolisme berfungsi sebagai sumber energi, pembentuk membran sel, sintesis hormon steroid, vitamin D dan lain-lain. Namun karena jumlah lipid yang dimakan terlalu tinggi dan kebutuhan sel sudah tercukupi, biasanya lipid disimpan di jaringan adiposa, yang menyebabkan kegemukan (obesitas). Efek lain dari lipid sebelum disimpan di jaringan adiposa, lipid yang bersifat tidak larut air yang berada dalam darah, besar kemungkinan menumpuk pada dinding kapiler darah yang menyebabkan penyempitan aliran darah.

Lipid yang mengandung banyak asam lemak jenuh dan sedikit asam lemak tidak jenuh lebih cenderung untuk sintesis LDL. Efek yang ditimbulkannya adalah pembentukan penyakit seperti dislipidemia yang

merupakan salah faktor terbentuknya aterosklerosis. Lipid yang berada dalam darah, mempunyai potensi untuk bereaksi dengan radikal bebas membentuk peroksida lipid.

Radikal bebas adalah suatu molekul yang mempunyai elektron yang belum berpasangan pada orbit luarnya, sehingga sifatnya tidak stabil. Radikal bebas tersebut akan selalu berusaha bereaksi dengan senyawa lain untuk mencapai keadaan stabil. Radikal bebas bereaksi lebih cepat dengan ikatan tidak jenuh asam lemak seperti LDL. Komponen LDL terdiri dari kolesterol ester, fosfolipid, trigliserida dan Apo B. Modifikasi oksidatif LDL dapat menyebabkan terbentuknya stres oksidatif. Efek yang ditimbulkannya adalah penyakit seperti dislipidemia yang merupakan salah faktor terbentuknya aterosklerosis.

Aterosklerosis adalah penyakit penyempitan pembuluh darah akibat menumpuknya lipid maupun kolesterol di dinding pembuluh darah, yang meliputi inflamasi kronik, kematian sel dan trombus yang memicu terjadinya kardiovaskular. Aterosklerosis ditandai dengan kolesterol dalam makrofag pada arteri besar dan sedang, deposisi ini akan menyebabkan proliferasi sel pada dinding arteri yang perlahan-lahan akan menyumbat aliran darah.

Terjadinya aterosklerosis yang dapat diterima akibat teroksidasinya *low density lipoprotein* (LDL) oleh radikal bebas. Partikel LDL merupakan partikel yang kaya akan asam lemak tidak jenuh ganda (PUFA = *polyunsaturated Fatty Acid*). LDL dapat terbentuk dari hasil oksidasi VLDL dari hati, dimana kecepatan sintesis VLDL di sitosol hati disebabkan karena asetil koA meningkat di mitokondria akibat konsumsi karbohidrat dan lipid tinggi.

Sumber dan Kebutuhan Lipid

Sumber-sumber makanan yang baik untuk kesehatan apabila memenuhi persyaratan kebutuhan gizi seimbang antara lain : (1). Pola menu seimbang, (2). Aspek warna dan kombinasi, (3). Tekstur dan konsistensi, (4). Rasa dan aroma, (5). Ukuran dan bentuk potongan, (6). Suhu, (7). Popularitas, (8). Penyajian yang baik. Pemilihan makanan sangatlah penting untuk menjaga kesehatan. Cara-cara memilih bahan makanan seperti karbohidrat (300-500 gram beras atau 3-5 piring nasi sehari), lauk (lauk hewani yang dianjurkan untuk orang dewasa dalam sehari sebanyak 100 gram atau dua potong

ikan/daging/ayam, sedangkan porsi nabati sebanyak 100-150 gram). Golongan sayuran yang merupakan sumber mineral dan vitamin dan juga golongan buah. Susu serta olahannya yang merupakan sumber kalsium yang baik (Hariyani Sulistyoningih, 2011).

Sumber utama lipid terdapat dalam minyak tumbuh-tumbuhan (minyak kelapa, minyak sawit, kacang tanah, kacang kedelai, jagung, dan sebagainya), mentega, margarine, dan lipid hewan (daging, dan ayam). Kadar lipid berbagai bahan makanan dapat dilihat dalam tabel 1 (Sunita Almatsier, 2003).

Tabel 1. Nilai Lipid Berbagai Makanan (gram / 100 gram)

BAHAN MAKANAN	NILAI LIPID	BAHAN MAKANAN	NILAI LIPID
Minyak kacang tanah	100,0	Lemak sapi	90,0
Minyak kelapa sawit	100,0	Mentega	81,6
Minyak kelapa	98,0	Margarin	81,0
Ayam	25,0	Coklat manis, kacang	52,9
Daging sapi	14,0	Tepung susu	30,0
Telur bebek	14,3	Keju	20,3
Telur ayam	11,5	Susu kental manis	10,0
Sarden dalam kaleng	27,0	Susu sapi segar	3,5
Tawes	13,0	Tepung susu skim	1,0
Ikan segar	4,5	Biskuit	14,4
Udang segar	0,2	Mie kering	11,8
Kacang tanah takkelupas	42,8	Jagung kuning, pipil	3,9
kelapa tua, daging	34,7	Roti putih	1,2
Kacang kedelai, kering	18,1	Beras setengah giling	
Tahu	4,6	Singkong	
Tempe kacang kedelai murni	4,0	Alpoket	

Sumber : Daftar Komposisi Bahan Makanan, Depkes 1979

WHO (1990) menganjurkan konsumsi lemak dan minyak dalam makanan sehari sebanyak 15-30%, dari kebutuhan energi total dianggap baik untuk kesehatan. Jumlah ini memenuhi kebutuhan asam lemak esensial dan juga untuk membantu penyerapan vitamin larut lemak. Lipid berpotensi sebagai tinggi kalori, lipid juga relatif lama berada dalam system pencernaan dibandingkan protein dan karbohidrat, sehingga lipid menimbulkan rasa kenyang yang lebih lama. Konsumsi lipid yang berlebihan akan mengurangi konsumsi makanan yang lain, sehingga menyebabkan kebutuhan zat gizi yang lain tidak terpenuhi.

Kolesterol di dalam tubuh terutama diperoleh dari hasil sintesis di dalam hati. Bahan bakunya diperoleh dari karbohidrat, lemak dan protein. Jumlah yang disintesis bergantung pada kebutuhan tubuh, dan

jumlah yang diperoleh dari makanan. Kolesterol dalam makanan berasal dari hewan. Sumber utama kolesterol adalah hati, ginjal, kuning telur, daging, susu, keju, udang, dan kerang. Ikan, dan daging ayam sedikit sekali mengandung kolesterol. Kadar kolesterol dari beberapa bahan makanan dapat dilihat dalam tabel 2 (Sunita Almatsier, 2003).

Tabel 2. Kadar kolesterol dari beberapa bahan makanan (mg/100 gram)

BAHAN MAKANAN	NILAI LEMAK	BAHAN MAKANAN	NILAI LEMAK
Kuning telur	2630,0	Daging kambing direbus	98,0
Ginjal direbus	804,0	Daging sapi direbus	94,0
Telur utuh	504,0	Daging ayam direbus	79,0
Hati direbus	274,0	Lemak hewan	95,0
Mentega	250,0	Susu bubuk penuh	109,0
Udang direbus	150,0	Susu cair penuh	14,0
Keju (cheddar)	111,0	Margarin	0

Sumber : Wilson, E.D.K.H. Fisher dan PA. Garcia, Principle of Nutrition, 1979

Pencernaan, Absorpsi Lipid

Triasilgliserol (TAG) merupakan sebagian besar lipid makanan yang bila dihidrolisis menjadi gliserol dan asam lemak sebelum diabsorpsi. Lipid mengalami emulsifikasi dalam usus halus dengan bantuan garam empedu, bentuk emulsi akan memudahkan enzim lipase dari dinding usus halus dan pankreas untuk mencerna lipid menjadi asam lemak dan gliserol. Absorpsi lipid terjadi di yeyenum, hasilnya diabsorpsi ke dalam mukosa usus dengan cara difusi pasif. Perbedaan konsentrasi diperoleh dengan cara protein pengikat asam lemak memasuki sel dan esterifikasi kembali asam lemak menjadi monoasilgliserol. TAG dan lipid besar lainnya (kolesterol, dan fosfolipid) dikemas dalam bentuk kilomikron yang disekresikan ke dalam limpa, dan kemudian masuk ke dalam aliran darah. Enzim lipoprotein lipase (LPL) yang terdapat dalam dinding kapiler darah diaktifkan oleh APO C11 mencerna TAG kilomikron menjadi asam lemak, dan gliserol. Asam lemak masuk ke jaringan otot untuk aktivitas otot, dan sebagian lagi asam lemak diubah menjadi lipid yang disimpan di jaringan adiposa. Kilomikron bertanggung jawab mengangkut semua lipid dari makanan ke dalam sirkulasi. Sisa kilomikron diserap oleh hati melalui proses endositosis dengan bantuan reseptor. Enzim lisosom mencerna sisa kilomikron tersebut dan membebaskan produk tersebut ke dalam sitosol untuk digunakan oleh sel

(Allan D.Marks, Colleen M.Smith, 2000; Robert KM. dkk, 2002).

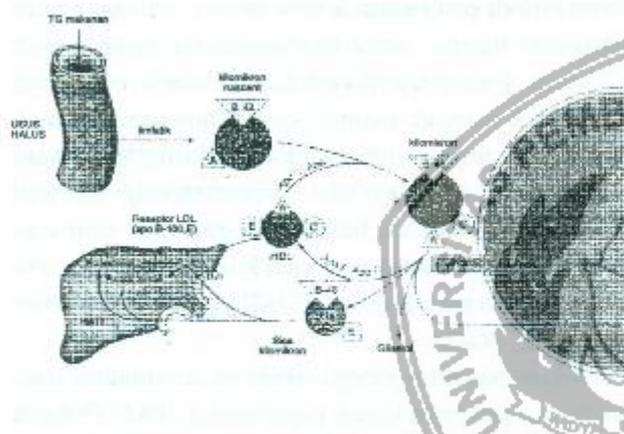
Biosintesis Lipid dan Lipoprotein

Biosintesis *de novo* asam lemak terutama dibentuk dari glukosa melalui oksidasi piruvat dan sebagian asam lemak dari kilomikron yang didegradasi oleh lipoprotein darah. Asam lemak bebas tersebut dibawa ke hati membentuk asetil koA di dalam mitokondria. Sistem ini terdapat di banyak jaringan seperti hati, ginjal, otak, paru, kelenjar mammae dan jaringan adiposa. Sintesis asam lemak ini membutuhkan kofaktor NADPH, ATP, Mn, biotin dan HCO₃⁻ (sebagai sumber CO₂). Asetil koA bergabung dengan oksaloasetat membentuk sitrat. Sitrat diangkut ke sitosol dan didegradasi menjadi oksaloasetat dan asetil koA yang menjadi sumber karbon untuk reaksi yang terjadi pada asam lemak sintase sebagai enzim pengatur utama untuk biosintesis asam lemak palmitat. Enzim asetil koA karboksilase mengubah asetil koA menjadi malonil koA. Rantai asam lemak yang terbentuk yang melekat ke kompleks asam lemak sintase di sitosol, diperpanjang melalui penambahan secara bersambungan unit-unit dua karbon yang disediakan malonil koA, NADPH sampai terbentuk asam palmitat (C₁₅H₃₁COOH) (Robert KM, dkk, 2002).

Asam palmitat yang terbentuk digunakan oleh berbagai jaringan untuk membentuk TAG (bentuk simpanan bahan bakar utama) dan gliserofosfolipid, dan spingolipid (komponen utama membran sel). TAG yang disintesis di hati dibentuk dari asil koA, dan gliserol 3P, TAG tidak disimpan di hati, tetapi dikemas bersama apoprotein, dan lemak lain dalam lipoprotein berdensitas rendah (VLDL) untuk disekresikan ke dalam darah, VLDL adalah molekul yang mengangkut TAG dari hati ke jaringan ekstrahepatik. Reseptor VLDL berperan penting dalam penyaluran asam lemak dari TAG-VLDL ke adiposit dengan mengikat VLDL, dan membawanya berkontak dengan lipoprotein lipase.

VLDL di metabolisme menjadi IDL (*intermediate density lipoprotein*), VLDL dapat diserap oleh hati secara langsung melalui reseptor LDL (Apo B-100, E) atau dapat diubah menjadi LDL. Oleh karena itu setiap partikel LDL berasal dari satu partikel prekursor VLDL. Pada manusia, cukup banyak IDL yang membentuk LDL dan merupakan penyebab meningkatnya kadar LDL. Hati, dan banyak jaringan

ekstrahepatik mengekspresikan reseptor LDL. Pada hiperkolesterolemia familial, reseptor ini terganggu, sekitar 30% LDL diuraikan di jaringan ekstrahepatik, dan 70% di hati. Terdapat korelasi positif antara insiden aterosklerosis koroner, dan kolesterol LDL plasma. HDL (*High density lipoprotein*) disintesis, dan disekresikan dari hati dan usus, namun Apo C, dan Apo E disintesis di hati dan dipindahkan dari HDL hati ke HDL usus ketika HDL usus memasuki plasma. Fungsi utama HDL adalah sebagai penyimpanan Apo C, dan Apo E yang dibutuhkan dalam metabolisme kilomikron, dan VLDL. HDL nascent terdiri dari lapis-lapis fosfolipid *discoid* yang mengandung Apo A, dan kolesterol bebas (Allan D.Marks, Colleen M.Smith, 2000; Robert KM. dkk, 2002).



Gambar 1.

Nasib kilomikron secara metabolik (A, Apolipoprotein A: B-48 ; C, Apolipoprotein C : E, Apolipoprotein E: HDL, lipoprotein berdensitas tinggi: TG, triasilgliserol: C, kolesterol dan ester kolesterol: P, fosfolipid: HL, lipase hati: LRP, protein terkait reseptor LDL)

Ester kolesterol non polar bergerak menuju bagian interior hidrofobik dari lapis ganda, sementara lisolesitin dipindahkan ke albumin plasma. Oleh karena itu terbentuk bagian inti yang non polar yang membentuk HDL pseudomisel sferis yang dibungkus oleh lapisan permukaan lipid polar, dan apolipoprotein. Hal ini mempermudah pengeluaran kelebihan kolesterol yang tidak teresterifikasi dari lipoprotein, dan jaringan. HDL memperoleh kolesterol dari lipoprotein lain, dan dari membrane sel serta mengubahnya menjadi ester kolesterol yang dikatalisis

lesitin kolesterol asiltransferase (LCAT). HDL secara langsung mengangkut kolesterol dan ester kolesterol ke hati untuk diserap secara endositosis, dan dicerna dalam lisosom.

Radikal Bebas

Radikal bebas merupakan suatu molekul yang memiliki elektron yang tidak berpasangan pada orbit luarnya. Oleh sebab itu radikal bebas bersifat tidak stabil, reaktif sehingga mudah bereaksi dengan molekul lain untuk mencapai stabil. Oksigen yang digunakan sekitar 95-98 % untuk metabolisme aerobic, sisanya sekitar 2-5% oksigen tersebut berubah menjadi radikal bebas endogen. Sumber radikal bebas yang lain berasal dari lingkungan berupa asap rokok, bahan kimia karsinogen, dan radiasi. (Halliwell B. Gutteridge JMC, 1999; Valko. 2006)

Radikal bebas bersifat reaktif, sehingga lebih cenderung untuk mengikat molekul lain (biomolekul) untuk mencapai stabil. Biomolekul yang diserang oleh radikal bebas adalah protein, lipid membran, karbohidrat, dan asam nukleat. Radikal bebas juga menyerang yang lain selain biomolekul seperti substrat intermediate, metabolit, hormon, pembawa sinyal untuk mencapai stabil. Efek yang ditimbulkan oleh radikal bebas dalam sel adalah kerusakan sel atau stress oksidatif sel. Keadaan stress oksidatif sel menunjukkan timbulnya kerusakan jaringan, dan awal terjadinya penyakit. Jenis-jenis radikal bebas yang dihasilkan oleh tubuh, dan radikal bebas dari lingkungan berupa: (1) *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) terdiri dari radikal bebas : superoksida anion (O_2^-), hidroksil (OH), alkoksil (RO), peroksil (RO_2), serta senyawa bukan radikal yang berfungsi sebagai pengoksidasi atau senyawa yang mudah mengalami perubahan senyawa radikal seperti hidrogen peroksida (H_2O_2), ozon (O_3) dan HOCl, dan (2) *Reactive Nitrogen Spesies* (RNS) terdiri dari radikal bebas: nitrooksida (NO_2), peroksinitrit (ONOO), dan senyawa bukan radikal seperti HNO_2 , dan N_2O_4 . Produksi berlebih dari NO dapat menyebabkan stroke.

Keberadaan radikal bebas dalam tubuh merupakan suatu hal yang fisiologis, karena tubuh akan mengimbangi dengan memproduksi antioksidan endogen. Kerusakan oksidatif sel terjadi jika jumlah antioksidan yang diproduksi lebih kecil dari jumlah radikal bebas yang ada. Perlindungan sel dari kerusakan radikal bebas dapat digunakan tambahan antioksidan dari makanan berupa vitamin E, vitamin

A, dan vitamin C yang larut air (Halliwell B. Gutteridge JMC, 1999; Valko 2006).

PEMBAHASAN

Peranan Gizi dalam Kesehatan

Konsumsi gizi sangat mempengaruhi status gizi kesehatan seseorang, yang merupakan modal utama bagi kesehatan individu. Asupan gizi yang salah atau tidak sesuai akan menimbulkan masalah kesehatan. Malnutrisi (gizi salah) diartikan sebagai keadaan gizi yang salah, dalam bentuk asupan berlebih ataupun kurang, sehingga menyebabkan ketidakseimbangan antara kebutuhan dengan asupan. Masalah kesehatan di Indonesia akibat asupan gizi yang kurang diantaranya adalah kekurangan vitamin A, gangguan akibat kekurangan jodium (GAKY), anemia, kekurangan energi protein (KEP). Selain masalah gizi kurang, akhir-akhir ini ditemukan juga dampak dari konsumsi berlebih, tidak hanya orang dewasa tetapi juga pada anak dan remaja. Masalah yang sering muncul adalah obesitas (berat badan berlebih), yang diikuti dengan timbulnya penyakit seperti jantung koroner, diabetes melitus, stroke, dan lain-lain. Gizi juga sangat berpengaruh terhadap perkembangan otak, dan perilaku, kemampuan bekerja dan produktivitas serta daya tahan terhadap infeksi (Sunita Almatsier, 2003; Hariyani Sulistyoningih, 2011).

Gizi juga mempunyai peran yang besar terhadap kesembuhan, dan lama perawatan orang yang sakit. Masalah gizi yang timbul pada orang sakit akan berdampak pada banyak hal, yaitu gangguan saraf, pembedahan, kanker, kejiwaan, dan gangguan gastrointestinal. Kekurangan gizi berdampak pada beberapa perubahan penting dalam sistem metabolisme tubuh, diantaranya penurunan tingkat filtrasi glomerulus ginjal, gangguan pada pertahanan intestinal di lambung, dan saluran cerna, perubahan farmakokinetik, dan perubahan pada fungsi kardiak jantung. Pemenuhan kebutuhan gizi akan berdampak pada kondisi kesehatan. Penyakit infeksi yang diderita akan menyebabkan hilangnya nafsu makan, sehingga asupan makanan menjadi berkurang. Salah satu penyakit yang seringkali dikaitkan langsung dengan status gizi adalah tuberculosis (TBC) (Hariyani Sulistyoningih, 2011).

Mekanisme Peroksidasi Lipid

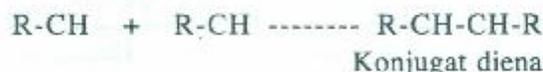
Peroksidasi lipid merupakan rangkaian proses

reaksi dari radikal bebas oksigen terhadap lipid yang mengandung asam lemak tidak jenuh jamak (PUFA) membentuk peroksida lipid, radikal alkoksil, stabilisasi konjugat diena. Peroksidasi lipid terjadi melalui beberapa tahap yaitu ; inisiasi, propagasi dan terminasi.

Pada tahap inisiasi radikal bebas menyerang hidrogen dari gugus metilen (-CH₂-) lipid PUFA, yang mengandung satu atau lebih ikatan rangkap pada asam lemak membran sel ataupun lipoprotein. Atom-atom hidrogen yang terikat pada ikatan rangkap karbon, mempunyai energi ikatan yang lemah (pada hidrogen alilik), khususnya jika ada rantai samping ikatan rangkap pada -CH₂- membentuk bis- hidrogen alilik. Inisiasi peroksidasi lipid dapat dengan mudah diserang oleh radikal hidroksil, dan radikal lainnya. Radikal hidroksil tersebut juga menyerang rantai luar protein ekstrinsik membran (misalnya glikoprotein membran) dan gugus kepala polar fosfolipid. Radiolisis dari larutan berair yang menghasilkan radikal hidroksil diketahui menstimulasi peroksidasi dari beberapa lipid yang ada, baik dari membran biologi maupun dari lipid-lipid makanan (Pada sterilisasi makanan dengan menggunakan radiasi merupakan masalah yang harus dijaga). Peroksidasi dari serangan radikal hidroksil biasanya dapat dihambat oleh manitol dan formiat. Senyawa ini berkompetisi dengan lipid untuk melepas radikal \cdot OH dalam larutan bebas, namun akibat mudahnya air menyebrang membran, sehingga zat tersebut tidak dapat memusnahkan radikal \cdot OH (Halliwell B. Gutteridge JMC, 1999).

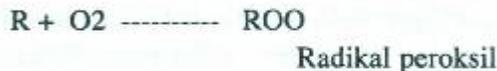


Tahap propagasi terjadi jika atom hidrogen yang terlepas menjadi H₂ dari gugus metilen yang menyebabkan atom karbon memiliki elektron yang tidak berpasangan (radikal karbon). Radikal karbon biasanya distabilkan oleh penyusunan ulang molekul membentuk konjugat diena. Radikal karbon mengalami reaksi dalam membran dengan ikatan silang dengan rantai samping asam lemak.

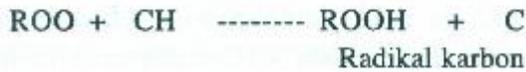


Radikal karbon di bawah kondisi aerobik lebih cenderung untuk bergabung dengan oksigen, seperti

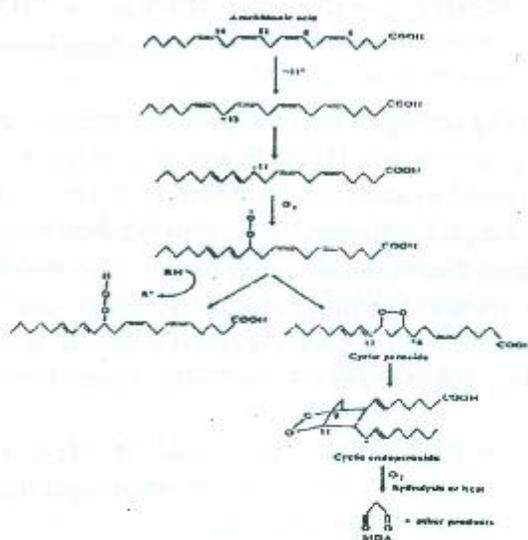
oksigen dalam molekul hidrofobik membran interior. Reaksi dengan oksigen menghasilkan radikal peroksil.



Pembentukan radikal peroksil mempunyai kecenderungan membentuk peroksidasi pada beberapa sistem membran. Radikal peroksil menangkap H yang terlepas dari molekul lipid.



Tahap propagasi pada peroksidasi lipid adalah radikal karbon bereaksi dengan oksigen membentuk radikal peroksil lainnya dan reaksinya berantai secara kontinu. Radikal peroksil bergabung dengan atom hidrogen yang terlepas membentuk lipid hidroperoksida (LOOH). Kadang-kadang peroksidasi lipid memendek, namun secara lambat akan menambah peroksida siklik (misalnya hasil reaksi oksigen singlet) membentuk spesi LOOH. Laju alternatif dari radikal peroksil yaitu peroksida siklik. Reaksi dengan molekul oksigen menghasilkan radikal peroksil dan selanjutnya mengalami terminasi menghasilkan produk akhir seperti hidroksi tidak jenuh dari aldehid dan malondialdehid. Peroksidasi pada asam arakidonat (gambar 2) membentuk enam lipid hidroperoksida yang sama dengan peroksida siklik dan produk lainnya mengandung isoprostan (Halliwell B. Gutteridge JMC, 1999; Yesennia SP, dkk, 2005).



Gambar 2.

Mekanisme pembentukan hidroperoksida lipid dan

peroksidaperoksida siklik dari asam arakidonat (Halliwell B. Gutteridge JMC, 1999)

Selama peroksidasi, protein mengalami ikatan silang (*cross linked*) dalam struktur membran sel. Pada proses peroksidasi lipid seperti transduksi sinyal dan proses transport membran yang menyebabkan komunikasi antar sel atau senyawa inaktivasi enzim sitoplasma, dan modifikasi sitoskeleton terganggu. Begitu juga pada serangan radikal bebas terhadap protein, akan terbentuk radikal *thiyl* dan senyawa non fisiologis disulfida. Serangan ROS pada asam nukleat menyebabkan mutasi yang menentukan laju proliferasi sel (Shivarajashankara YM dkk, 2002; Irfan R, William Mac Nee, 1999, Peter MA, Ricardo A, 2011).

Efek Diet Tinggi Lipid Terhadap Timbulnya Penyakit

Perubahan gaya hidup dan pola makan sehari-hari dengan kadar yang melebihi nilai gizi yang seimbang merupakan salah satu faktor timbulnya penyakit. Pemilihan diet tinggi lipid seperti *junk food*, minuman teh yang diganti dengan minum cola ataupun minuman karbonasi yang lain ditambah lagi minuman berat alkohol sebagai simbol modern. Efek yang ditimbulkan dari makanan ataupun minuman tersebut akan mempercepat laju metabolisme kearah sintesis, menyebabkan sebagian lipid disimpan di jaringan adiposa (Robert KM dkk, 2002).

Kebiasaan konsumsi lemak hewani yang berlebihan dapat menyebabkan penyempitan pembuluh darah arteri, dan penyakit jantung koroner. Resiko penyakit jantung koroner dapat menurun dengan membiasakan konsumsi ikan, karena dalam ikan ditemukan asam lemak omega 3. Asam lemak omega 3 berperan mencegah terjadinya penyumbatan lemak pada dinding pembuluh darah (Hariyani Sulistyoningih, 2011)..

Minuman alkohol dapat menyebabkan laju sintesis lipid berlebih di hati yang melebihi transport lipid untuk keluar dari hati menuju jaringan ekstrahepatik. Efek yang ditimbulkan adalah pelemakan hati, bila minuman alkohol terus menerus berlangsung dapat berakibat ke sirosis hati (disfungsi hati) yang mengakibatkan kematian (Halliwell B. Gutteridge JMC, 1999; Valko M, dkk, 2006).

Tingginya lipid makanan ataupun minuman karbonasi diduga sebagai salah satu penyebab aterosklerosis. Tingginya lipid makanan akan

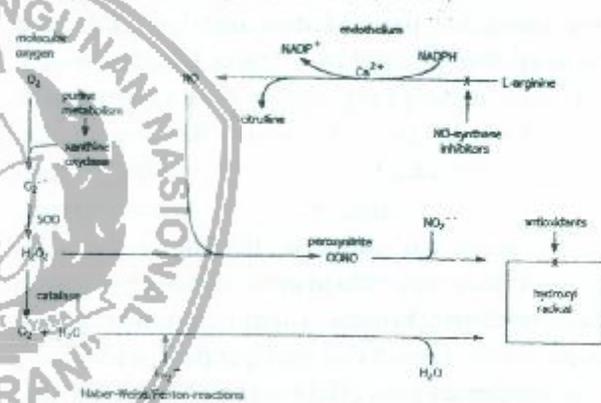
sebanding dengan tingginya sintesis TAG, LDL-kolesterol. Oleh sebab itu tingginya diet lipid akan berpengaruh terhadap peningkatan radikal bebas akibat peroksidasi lipid di dalam sel darah merah. Steinberg (1993) mengatakan bahwa lesi aterosklerosis diawali dengan teroksidasinya LDL kolesterol, yang mengakibatkan endothelium mengekspresikan perlekatan monosit dan menghasilkan protein kemostatik monosit, dan faktor stimulasi koloni makrofag. Induksi tersebut mengakibatkan monosit berubah menjadi makrofag dan menempel pada endothelium. LDL-kolesterol yang mengalami oksidasi akan terakumulasi pada dinding pembuluh darah membentuk sel busa, dan berakhir dengan terbentuknya lesi awal yang dikenal *plaque* atau lempeng kolesterol. Aterosklerosis merupakan salah satu bentuk gangguan kardiovaskular yang mengakibatkan kematian, ataupun stroke (Yesennia SP et.al. 2005; Peter MA, Ricardo A, 2001).

Proses oksidasi pada LDL-kolesterol terjadi pada saat ROS mengambil atom hidrogen dari asam lemak tidak jenuh jamak (PUFA = *Polyunsaturated Fatty Acid*) membentuk peroksida lipid dan radikal alkoksil yang selanjutnya akan menginisiasi oksidasi asam lemak yang lain. Efek yang ditimbulkannya berupa reaksi berantai dan berakhir dengan propagasi peroksida lipid membentuk malondialdehid dan senyawa alkohol sederhana yang bersifat toksik. Senyawa-senyawa aldehyd ataupun keton akan berikatan dengan residu lisin dalam apolipoprotein B-100 sehingga terjadi perubahan muatan listrik pada LDL-kolesterol akibat interaksi residu lisin dengan lipid (Halliwell B. Gutteridge JMC, 1999; Valko M, dkk, 2006).

Aterotrombogenesis merupakan proses kronis yang terjadi dalam pembuluh darah akibat gangguan pada aliran darah yang dapat memulai terjadinya penyakit kardiovaskular. Pengaturan hemostasis fungsi proliferasi sel dan antiproliferasi antara fungsi vasodilatasi, dan vasokonstriksi adalah sel endotel. Begitu juga untuk pengaturan hemostasis fungsi proliferasi sel dan antiproliferasi antara fungsi prokoagulasi, dan antikoagulasi juga sel endotel. Keadaan normal, di dalam sel endotel terjadi serangkaian proses dengan reaksi sampingnya menghasilkan radikal bebas superoksida anion. Pada keadaan stres misalnya pada penderita hiperkolesterolemia, stroke, diabetes, dan sebagainya, pembentukan antioksidan endogen ini terganggu

(Gambar 3). Radikal bebas tersebut dihambat oleh antioksidan endogen (superoksida dismutase, katalase, dan glutation). (Halliwell B. Gutteridge JMC, 1999; Yesennia, dkk, 2005).

Pembentukan radikal bebas yang terus menerus dari proses metabolisme aerobik akan menimbulkan ketidakseimbangan dengan jumlah antioksidan. Keadaan ini dapat menyebabkan pembuluh darah mengalami vasokonstriksi, permealitas semakin meningkat sehingga makin mudah ditembus oleh monosit yang menimbulkan *injury*. Kemampuan mempertahankan status koagulasi juga terganggu, sehingga mudah sekali membentuk trombus pada tempat tersebut, dan kejadian ini berlangsung terus sampai terjadi aterosklerosis. Proses aterotrombogenesis yang terjadi pada penderita diabetes melitus berlangsung lebih dini, lebih cepat, dan lebih progresif, karena sintesis antioksidan endogen terganggu (Halliwell B. Gutteridge JMC, 1999; Pricilla MC, Heather ST, 2000).



Gambar 3. Pembentukan radikal bebas dalam sel endotel darah

Perlindungan Sistem Antioksidan Terhadap Radikal Bebas.

Mekanisme perlindungan yang digunakan untuk mencegah oksidan dari metabolisme aerobik adalah antioksidan. Antioksidan mampu mencegah pembentukan oksidan dan peroksidasi lipid maupun memperbaiki kerusakan yang terjadi akibat serangan radikal bebas. Sistem perlindungan dapat dikelompokkan atas antioksidan endogen yang terdiri dari enzim-enzim, dan berbagai senyawa yang disintesis dalam tubuh, dan antioksidan eksogen yang diperoleh dari makanan, baik yang bersifat nutrient seperti vitamin maupun dari senyawa fitokimia. Antioksi, dan bekerja melindungi sel dan jaringan sasaran dengan cara (Halliwell, 1999; Pricilla MC,

Heather ST, 2000; Naumov, VV, 2003): (1) memusnahkan ROS secara enzimatis atau dengan reaksi kimia langsung, (2) mengurangi pembentukan ROS, (3) mengikat ion logam yang terlibat dalam pembentukan spesies yang reaktif (transferin, seruloplasmin, dan albumin), (4) memperbaiki kerusakan jaringan sasaran, dan (5) menghancurkan molekul yang rusak dan menggantikannya dengan sel yang baru.

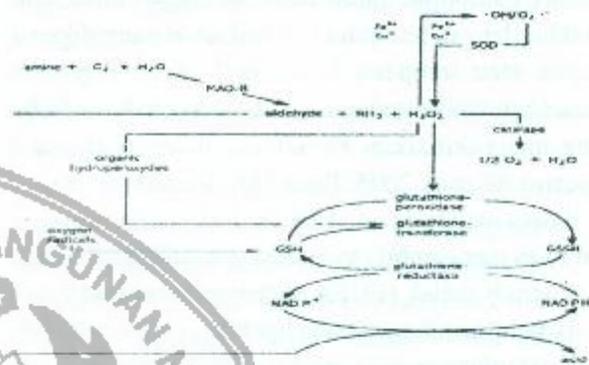
Gangguan pada sistem antioksidan dapat berupa induksi, dan represi protein yang terlibat pada sistem ini, dan mengurangi cadangan antioksidan sel seperti glutathione, dan vitamin E. Gangguan dapat disebabkan karena oksidasi-oksidas seperti radiasi, obat-obatan, zat toksik, serta respon imun terhadap penyakit atau infeksi. Respon sistem imun dan peradangan menghasilkan berbagai bahan oksidatif yang toksik untuk mematikan organisme yang menyerang.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa peroksidasi lipid mengawaliserangkaian peristiwa yang berakibat peningkatan ambilan LDL oleh makrofag, dan terbentuklah sel busa. Oksidasi protein LDL dapat berlangsung dengan perantara katalis logam (Cu, Fe), atau tidak melibatkan logam, dan terakhir ini terlihat bila kandungan o,o'-ditirosin pada bahan yang diperoleh dari plak aterosklerosis. Pembentukan o,o'-ditirosin berlangsung melalui proses oksidasi oleh radikal tirosil di bawah pengaruh enzim mieloperoksidase, suatu hemoprotein yang disekresi oleh fagosit dan terdapat pada lokasi yang sama dengan sel busa (Halliwell, 1999; Pricilla MC, Heather ST, 2000; Naumov, VV, 2003).

Seruloplasmin, dan transferin plasma berperan sebagai antioksidan preventif dengan jalan mengikat logam transisi (Cu, Fe) dan mencegah reaksi radikal bebas. Kelebihan ion besi yang bebas dianggap membahayakan, sehingga tubuh mengembangkan kendali genetik yang disebut "iron switch" yang berkaitan dengan gen feritin (diaktifkan oleh stress oksidatif untuk menyimpan kelebihan besi) dan gen reseptor transferin (dihambat oleh stres oksidatif dan mencegah penyimpanan besi). Besi yang paling reaktif adalah yang terdapat bebas dalam intraseluler (sebagai Fe-sitrat), besi pada feritritin yang bereaksi dengan radikal hidroksil dan besi pada transferin jenuh. Sebaliknya transferin tidak jenuh (laktoferin) menghambat reaksi Fenton (Halliwell, 1999; Pricilla MC, Heather ST, 2000; Naumov VV, 2003).

Sistem perlindungan tubuh terhadap stres oksidatif

meliputi enzim superoksidadismustase (SOD), peroksidase dan katalase (gambar 4). Antioksidan, dan *radical scavenger* seperti albumin, bilirubin yang terikat albumin, glutathione, dan asam urat. Sistem antioksidan endogen dibantu oleh sistem antioksidan eksogen yang diperoleh dari makanan seperti vitamin C, tokoferol, karoten. Vinson dkk (1995) menyatakan, bahwa dengan membandingkan beberapa antioksidan, ternyata senyawa polifenol dari berbagai tumbuhan yang diinisiasi oleh tembaga lebih baik daripada antioksidan sintetik (BHA dan BHT) untuk menurunkan LDL-kolesterol (Halliwell, 1999; Pricilla MC, Heather ST, 2000; Naumov, VV, 2003).



Gambar 4. Sistem pertahanan antioksidan endogen terhadap radikal bebas

SIMPULAN

Konsumsi makanan yang tinggi lipid akan sebanding dengan biosintesis lipid, lipoprotein, dan derivatnya dalam sel. Lipid makanan berguna untuk sintesis komponen membran sel, namun kelebihan biosintesis lipid sebagian akan disimpan di jaringan adiposa yang dapat menyebabkan obesitas. Namun tingginya lipid dan derivatnya dalam darah akan berpengaruh terhadap peningkatan radikal bebas akibat peroksidasi lipid.

Mekanisme oksidasi LDL kolesterol oleh ROS adalah ROS mengambil atom hidrogen dari asam lemak PUFA membentuk peroksida lipid, dan radikal alkoksil. Efek tersebut mengakibatkan induksi monosit yang berubah menjadi makrofag, dan menempel pada endotelium. LDL-kolesterol yang teroksidasi akan terakumulasi pada dinding pembuluh darah membentuk sel busa dan berakhir dengan terbentuknya lesi awal yang dikenal plague atau aterosklerosis. Aterosklerosis merupakan salah satu bentuk gangguan kardiovaskular yang mengakibatkan hipertensi, stroke dan kematian.

Perlindungan kerusakan membrane sel dari ROS dapat dihambat dengan menambah antioksidan eksogen berupa vitamin yang larut lipid berupa vitamin E, dan vitamin A.

DAFTAR PUSTAKA

Dawn B.Marks, Allan D.Marks, Colleen M.Smith, 2000, *Biokimia Kedokteran Dasar, Sebuah Pendekatan Klinis*, Cetakan I, Penerbit EGC Jakarta

Halliwell B. Gutteridge JMC, 1999, *Free radical in biology and medicine*, 3 rd Oxford University Press

Hariyani Sulistyoningsih, 2011, *Gizi untuk kesehatan ibu dan anak, Graha Ilmu*, edisi pertama, Yogyakarta

Irfan R, William MacNee, 1999, *Lung glutathione and oxidative stress, implications in cigarette smoke-induced airway disease*, Dept of respiratory medicine, Edinburgh United Kingdom

Naumov, VV, Vasll'ev RF, 2003, *Antioxidants and prooxidant effect of tocoferol*, J.Biochem Physic.

Peter MA, Riccardo A, 2001, *Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins*, J.Clin.Chimica Acta 306, Elsevier

Pricilla MC, Heather ST, 2000, *Antioxidants, What role do play in physical activity and health*. Am.J.Clin.Nutrition

Robert KM, Daryl KG, Peter AM, Victor WR, 2002, *Biokimia Harper*, Edisi 27, Penerbit buku Kedokteran EGC

Robert KM, Daryl KG, Peter AM, Victor WR, 2002, *Biokimia Suatu Pendekatan Berorientasi Kasus, Jilid 2*, Gajah Mada Press

Shivarajashankara YM, et al, 2002, *Brain Lipid Peroxidation and antioxidant systems of young rats in chronic fluoride intoxication*, J.Biochem, vol35 No.3, India

Sunita Almatsier, 2003, *Prinsip Dasar Ilmu Gizi*, Penerbit Gramedia Jakarta

Valko M, et al, 2006, *Free radical, metal and antioxidants in oxidative stress-induced cancer*, J.Chem-Biol, Rusian

Wills ED, 1986, *Mechanism of lipid peroxide formation in animal tissue*, J.Biochem.United

Yesennia SP, et al, 2005, *Oxidative stress in carcinogenesis, correlation between lipid peroxidation*, J.Cancer

