

DISLIPIDEMIA

MENYEBABKAN STRESS OKSIDATIF DITANDAI OLEH MENINGKATNYA MALONDIALDEHID

Buku monograf ini diawali dengan uraian secara umum tentang faktor pencetus dislipidemia (Pendahuluan), dislipidemia memicu sindroma metabolik dan stress oksidatif (Bab II) stress oksidatif dan malondialdehid (BabIII), Konsekuensi Malondialdehid dalam Pengendaliannya (Bab IV). Akhirnya, buku monograf ini diakhiri oleh Bab Penutup yang menyajikan rangkuman dari berbagai hal penting dari isi buku monograf ini.

Buku monograf ini disusun secara kompilasi dari berbagai sumber baik dari informasi yang ada di Internet yang merupakan hasil penelitian, yang disediakan secara open journal system, maupun dari textbook yang ada. Materi yang disajikan dalam buku monograf ini telah dipilih sedemikian rupa agar cocok dengan tujuan pembelajaran lipid peroksidasi membran sel, yang menyebabkan terjadinya stress oksidatif.

Buku ini secara khusus bertujuan untuk menunjang proses pembelajaran mata kuliah biokimia yang merupakan suatu interdisiplin ilmu yang mengajarkan berbagai subbidang ilmu seperti Kedokteran, Bioteknologi, Mikrobiologi, Fisiologi, Biologi sel, Biofisik, Kimia, Farmasi, dan lainnya.



UDAYANA UNIVERSITY PRESS
Kampus Universitas Udayana Denpasar
Jl. P.B. Sudirman, Denpasar - Bali, Telp. (0361) 255128
unudpress@gmail.com <http://penerbit.unud.ac.id>

ISBN: 978-602-294-111-8

DISLIPIDEMIA

MENYEBABKAN STRESS OKSIDATIF DITANDAI OLEH MENINGKATNYA MALONDIALDEHID

Dr. Ir. Sri Wahjuni, M.Kes.

DISLIPIDEMIA
MENYEBABKAN STRESS OKSIDATIF
DITANDAI OLEH MENINGKATNYA
MALONDIALDEHID

Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 28 Tahun 2014 Tentang Hak Cipta

Lingkup Hak Cipta

Pasal 1

1. Hak Cipta adalah hak eksklusif pencipta yang timbul secara otomatis berdasarkan prinsip deklaratif setelah suatu ciptaan diwujudkan dalam bentuk nyata tanpa mengurangi pembatasan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

Ketentuan Pidana

Pasal 113

1. Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf I untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan / atau pidana denda paling banyak Rp. 100.000.000,00 (seratus juta rupiah).
2. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan / atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan / atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan / atau pidana denda paling banyak Rp. 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

DISLIPIDEMIA
MENYEBABKAN STRESS OKSIDATIF
DITANDAI OLEH MENINGKATNYA
MALONDIALDEHID

DR. IR. SRI WAHJUNI, M.KES.
JURUSAN KIMIA FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU
PENGETAHUAN ALAM UNIVERSITAS UDAYANA



UDAYANA UNIVERSITY PRESS
2015

DISLIPIDEMIA
MENYEBABKAN STRESS OKSIDATIF DITANDAI
OLEH MENINGKATNYA MALONDIALDEHID

Penulis:

Dr. Ir. Sri Wahjuni, M.Kes.

Editor:

Prof. Dr. Iwan H. Utama, MSVT.

Penyunting bahasa:

Prof. Ir. IDK. Harya Putra, M.Sc., Ph.D.

Cover & Ilustrasi:

Repro

Lay Out:

I Putu Mertadana

Diterbitkan oleh:

Udayana University Press
Kampus Universitas Udayana Denpasar,
Jl. P.B. Sudirman, Denpasar - Bali Telp. (0361) 9112762
unudpress@gmail.com <http://penerbit.unud.ac.id>

Cetakan Pertama:

2015, xii + 95 hlm, 15,5 x 23 cm

ISBN: 978-602-294-111-8

<p>Hak Cipta pada Penulis. Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang : Dilarang mengutip atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari penerbit.</p>

PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan kepada Ida Sang Hyang Widhi Wasa (Tuhan Yang Maha Esa), berkat rahmatNya-lah, penulis dapat menyelesaikan penulisan monograf yang berjudul: *Dislipidemia Menyebabkan Stress Oksidatif Ditandai Oleh Meningkatnya Malondialdehid*. Penulis monograf ini secara khusus bertujuan untuk menunjang proses pembelajaran mata kuliah biokimia yang merupakan suatu interdisiplin ilmu yang mengajarkan berbagai subbidang ilmu seperti Kedokteran, Bioteknologi, Mikrobiologi, Fisiologi, Biologi sel, Biofisik, Kimia, Farmasi, dan lainnya.

Pada dasarnya, monograf ini disusun tentang dislipidemia yang menyebabkan stress oksidatif, yang ditandai meningkatnya malondialdehid. Gangguan tersebut terjadi karena kelebihan mengkonsumsi makanan instan dan makanan siap saji dan pola makan yang demikian itu memicu munculnya beragam penyakit; salah satunya adalah dislipidemia. Dislipidemia merupakan metabolisme lipoprotein abnormal, biasanya berhubungan dengan produksi berlebih atau kekurangan lipoprotein. Lipoprotein merupakan alat transport lipid di dalam aliran darah. Aliran darah adalah sirkulasi darah untuk pembawa lemak

yang terikat dengan protein. Ada lima macam lipoprotein, yaitu Kilomikron, Very low Density Lipoprotein (VLDL atau lemak jahat), Intermediet lipoprotein Lipoprotein, Low Density Lipoprotein

(LDL), dan High Density Lipoprotein (HDL atau Lemak baik). Disebut lemak baik karena HDL dapat melepas kelebihan lemak ke hati untuk selanjutnya dimetabolisme ulang.

Malondialdehid (MDA) adalah produk akhir oleh lipid peroksidasi. Proses ini sama dengan awal terjadinya stress oksidatif. MDA juga merupakan zat reaktif yang bisa oksidatif, dan metabolik terdegradasi, sehingga cedera oksidatif ada di biomolekul lipid.

Buku monograf ini diawali dengan uraian secara umum tentang faktor pencetus dislipidemia (Pendahuluan), dislipidemia memicu sindroma metabolik dan stress oksidatif (Bab II) stress oksidatif dan malondialdehid (Bab III), Konsekuensi Malondialdehid dalam Pengendaliannya (Bab IV). Akhirnya, buku monograf ini diakhiri oleh Bab Penutup yang menyajikan rangkuman dari berbagai hal penting dari isi buku monograf ini.

Penulisan buku monograf ini disusun secara kompilasi dari berbagai sumber baik dari informasi yang ada di Internet yang merupakan hasil penelitian, yang disediakan secara open journal system, maupun dari textbook yang ada. Materi yang disajikan dalam buku monograf ini telah dipilih sedemikian rupa agar cocok dengan tujuan pembelajaran lipid peroksidasi membran sel, yang menyebabkan terjadinya stress oksidatif.

DR. IR. SRI WAHJUNI, M.KES.

Penulis melalui kesempatan ini mengucapkan terima kasih kepada Bapak Prof.Ir. IDK. Harya Putra, M.Sc.,Ph.D. sebagai penyunting bahasa, Prof.Dr. Iwan H. Utama, MSVT sebagai editor yang dengan rela hati memberikan banyak referensi berarti dalam penyelesaian buku monograf ini. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada Bapak Drs. JiwaAtmaja,S.U., selaku Direktur Udayana University Press yang telah menerbitkan buku ini.

Dengan senang hati penulis menunggu saran dan kritik penyempurnaan buku monograf ini, agar dapat digunakan untuk menunjang proses pembelajaran biokimia pada Program Sarjana dan Magister Universitas Udayana.

Denpasar, Februari 2015

Penulis

DAFTAR ISI

PRAKATA.....	v
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR SINGKATAN/LAMBANG.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
BAB II SINDROM METABOLIK DAN STRESS	
OKSIDATIF	9
BAB III STRESS OKSIDATIF	
DAN MALONDIALDEHID	31
BAB IV PENUTUP	82
DAFTAR PUSTAKA	85
BIODATA PENULIS	94

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Klasifikasi Lipoprotein.....	11
Gambar 2. Sintesis Metabolisme dan Transport Lipid.....	14
Gambar 3. Proses Oksidasi Low Density Lipoprotein (LDL.....	17
Gambar 4. Peningkatan produksi ROS pada lemak yang terakumulasi Dan menyebabkan keadaan sindroma metabolik.....	22
Gambar 5. Kemunculan Dislipidemia pada Sindroma Metabolik	24
Gambar 6. Mekanisme Dislipidemia memicu stress oksidatif.....	30
Gambar 7. Langkah-Langkah Inisiasi proses peroksidasi Lipid	40
Gambar 8. Tahap Awal Langkah Penyebaran Proses Peroksidasi Lipid.....	42
Gambar 9. Dimediasi Reaksi Berantai Radikal Bebas	48
Gambar 10. Lipid, DNA, dan Kerusakan protein dari reaksi Radikal Bebas	58
Gambar 11. Oksidasi fosfolipid pada konsentrasi yang berbeda dari logam Transisi.....	64
Gambar 12. Lipid peroksidasi dan peroksidasi protein dengan kadar Sekunder	71

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Klasifikasi lipoprotein berdasarkan densitasnya.....	10
Tabel 2.	Penyebab Sekunder abnormalitas Lipoprotein	15
Tabel 3.	Abnormalitas waktu puasa di dalam lipid. Lipoprotein. nilai apolipoprotein, dan enzim atau protein dalam sindrom metabolik.....	23

DAFTAR SINGKATAN/LAMBANG

ATP	: <i>Adenosine Triphosphat</i>
BHT	: <i>Butylated Hydroxytoluene</i>
BHA	: <i>Butylate Hydroxyanisole</i>
GSH	: <i>Glutathion</i>
GSHP _x	: <i>Gluthatione Peroxidase</i>
LPL	: <i>Lipoprotein Lipase</i>
MDA	: <i>Malondialdehyd</i>
PKV	: <i>Penyakit Kardiovaskuler</i>
PHGP _x	: <i>Phospholipid Hydroperoxida Glutation Peroxidase</i>
SKRT	: <i>Survey Kesehatan Rumah Tangga</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RNS	: <i>Reactive Nitrogen Species</i>
SOD	: <i>Superoxida Dismutase</i>
4 -HNE	: <i>4-hidroksi nonenal</i>
TAC	: <i>Anti Oxidant Capacity</i>
ESR	: <i>Electron Spin Respnan</i>
AGE _s	: <i>Advanced Glycosylation End Product</i>
AOPP _s	: <i>Advanced Oxidation Protein Products</i>
TBAR _s	: <i>Thiobarbituric Acid Reactive Substance</i>

BAB I

PENDAHULUAN

Dislipidemia

Dewasa ini masyarakat dunia termasuk Indonesia cenderung mengalami perubahan pola konsumsi menuju konsumsi makanan siap saji ataupun instan. Perubahan ini dibarengi pula dengan gaya hidup sedentari atau kurang gerak. Semua ini dapat berujung dengan munculnya beragam penyakit, seperti misalnya dislipidemia. Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipida ditandai dengan peningkatan atau penurunan fraksi lipida dalam plasma. Dislipidemia juga bisa dikatakan sebagai hiperlipidemia yang merupakan peristiwa peningkatan lipid dalam serum, yang bertindak sebagai faktor risiko timbulnya penyakit kardiovaskular. Sebelum membahas dislipidemia, sebaiknya terlebih dahulu dipahami terminologi yang terkait dengannya, yaitu: lipoprotein adalah senyawa gabungan antara lipid dan protein. Di dalam tubuh, dapat ditemukan dua bentuk lipoprotein, yaitu lipoprotein struktural dan lipoprotein fungsional. Lipoprotein struktural merupakan komponen membran sel, sedangkan lipoprotein fungsional terdapat dalam darah terutama dalam plasma atau yang lebih sering dikenal sebagai lipoprotein plasma. Secara lebih rinci, dikatakan bahwa lipoprotein plasma merupakan

senyawa kompleks yang terlarut dalam plasma, di mana fraksi protein (apolipoprotein) berperan sangat penting dalam mencegah pembentukan gumpalan (agregat) yang disebabkan oleh ketidakstabilan fraksi lipid dalam plasma. Fungsinya mengangkut lipid dari berbagai jaringan (di tempat mereka disintesis) ke jaringan lain untuk digunakan atau disimpan pada jaringan pengumpul lipid (jaringan adipose). Selama dalam pengangkutan di darah inilah, tampak jelas pentingnya peranan apolipoprotein.

Kelainan fraksi lipida yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, *Low Density Lipoprotein* (LDL), dan trigliserida serta penurunan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL). Dalam keadaan dislipidemia, metabolisme lipoprotein juga menjadi abnormal, yang biasanya ditandai oleh produksi lipoprotein yang berlebihan atau bahkan sebaliknya penurunan lipoprotein. Keadaan ini sebenarnya tidak dapat dirasakan oleh sipenderita, sampai kemudian munculnya berbagai komplikasi yang mengikutinya.

Dislipidemia terdiri atas beberapa macam: Dislipidemia Primer, yaitu dislipidemia yang disebabkan oleh kelainan penyakit genetik dan bawaan yang dapat menyebabkan kelainan kadar lipida dalam darah. Dislipidemia Sekunder, yaitu dislipidemia yang disebabkan oleh suatu keadaan seperti hiperkolesterolemia yang diakibatkan oleh berbagai hal. Keadaan dislipidemia dapat didiagnosis melalui tes darah yang meliputi pengukuran kadar kolesterol, kolesterol total (KT), kolesterol *high density lipoprotein* (HDL), trigliserida (TG), *low density lipoprotein* (LDL) dalam

plasma atau serum. Berbagai komponen tersebut diukur dan dihitung menurut rumus: $KT- LDL - (TG/5)$. Teori ini merupakan ketetapan baku di mana: kolesterol total dikurangi dengan *low density lipoprotein* dikurangi dengan seperlima kadar trigliserida

Low Density Lipoprotein (LDL) dan kolesterol total (KT) merupakan salah satu parameter yang menjadi fokus utama dalam diagnosis dislipidemia. Dislipidemia yang tidak terkontrol dengan baik dapat memicu aterosklerosis. Jadi, yang membedakan antara hiperkolesterolemia dengan dislipidemia adalah pada hiperkolesterolemia, dengan terjadinya peningkatan kolesterol serum melebihi 200 mg/dl setelah sembilan sampai duabelas jam puasa. Sebaliknya, pada dislipidemia di samping kriteria untuk hiperkolesterolemia itu, juga terjadi peningkatan kolesterol LDL-serum > 160 mg/dl, trigliserida serum sebesar 150 mg/dl, atau kolesterol HDL-serum < 40 mg/dl untuk laki-laki dan < 50 mg/dl untuk perempuan (Goldberg, 2008).

Simptom tingginya kolesterol pada dislipidemia tidak dapat dirasakan oleh seorang penderita dislipidemia, tetapi hanya dapat diketahui dengan menjalani test kolesterol darah secara rutin. Diet kolesterol tinggi dapat menginduksi dislipidemia di samping juga dapat dipicu oleh faktor genetik. Dislipidemia maupun hiperkolesterolemia pada akhirnya memicu stress berupa keadaan tidak seimbangnya antioksidan yang telah ada di dalam tubuh dengan asupan antioksidan dari luar tubuh.

Faktor genetik merupakan salah satu faktor pencetus terjadinya dislipidemia. Dalam ilmu genetika, disebutkan bahwa gen untuk sifat – sifat tertentu (*spesific-trait*) diturunkan secara berpasangan, yaitu kita memperoleh satu gen dari ibu dan satu gen dari ayah. Dengan demikian, kadar dislipidemia yang tinggi dapat diakibatkan oleh faktor dislipidemia primer karena faktor kelainan genetik. Faktor Kegemukan erat hubungannya dengan peningkatan risiko sejumlah komplikasi yang dapat terjadi sendiri-sendiri atau bersamaan. Kegemukan disebabkan oleh ketidakseimbangan antara energi yang masuk bersama makanan, dengan energi yang dipakai untuk berbagai kegiatan. Kelebihan energi ini ditimbun dalam sel lemak yang membesar. Pada orang yang kegemukan, terjadi *output* trigliserida *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) yang tinggi dan kadar trigliserida plasma yang lebih tinggi lagi (Murray, 2003).

Trigliserida yang berlebihan dalam sirkulasi juga dapat mempengaruhi lipoprotein lain. Bila trigliserida LDL dan HDL mengalami lipolisis, akan terbentuk *small dense* LDL dan HDL. Abnormalitas ini secara tipikal ditandai oleh kadar kolesterol HDL yang rendah (Antonio *et al.*, 2005).

Patofisiologi Dislipidemia

Jalur metabolisme eksogen

Makanan berlemak yang dikonsumsi terdiri atas trigliserida dan kolesterol. Selain kolesterol yang berasal

dari makanan, dalam usus juga terdapat kolesterol dari hati yang diekskresikan bersama empedu ke usus halus. Baik lemak di usus halus yang berasal dari makanan maupun organ hati disebut dengan lemak eksogen yang sebagian diperoleh dari asupan makan. Trigliserida dan kolesterol dalam usus halus akan diserap ke dalam enterosit mukosa usus halus. Trigliserida akan diserap sebagai asam lemak bebas sedang kolesterol sebagai kolesterol teresterifikasi. Di dalam usus halus, asam lemak bebas akan diubah lagi menjadi trigliserida, sedangkan kolesterol mengalami esterifikasi menjadi kolesterol ester dan keduanya bersama-sama dengan fosfolipid dan apolipoprotein membentuk lipoprotein yang dikenal sebagai kilomikron. Kilomikron masuk ke dalam saluran limfa dan akhirnya melalui duktus torasikus (saluran limfa) masuk ke dalam aliran darah. Trigliserida dalam kilomikron mengalami hidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase yang berasal dari endotel pembuluh darah menjadi asam lemak bebas/*free fat y acid* (FFA) dan *non-esterified fat y acid* (NEFA). Asam lemak bebas dapat disimpan sebagai trigliserida kembali di jaringan lemak (adiposa), tetapi bila terdapat dalam jumlah yang banyak, sebagian akan diambil oleh hati menjadi bahan untuk pembentukan trigliserida hati. Kilomikron yang sudah kehilangan sebagian besar trigliserida akan menjadi kilomikron *remnant* (kilomikron sisa) yang mengandung ester kolesterol dan dibawa ke hati.

Jalur metabolisme endogen

Trigliserida dan kolesterol yang disintesis di hati disekresikan ke dalam sirkulasi sebagai lipoprotein B100 yang merupakan alat transportasi lemak di dalam aliran darah. Dalam sirkulasi, trigliserida di fraksi VLDL akan mengalami hidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase (LPL), dan mengubah VLDL menjadi IDL (*intermediate Density Lipoprotein*) yang juga akan mengalami hidrolisis dan berubah menjadi LDL (*Low Density Lipoprotein*). Sebagian dari VLDL, IDL dan LDL akan mengangkut ester kolesterol kembali ke hati.

LDL adalah lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol. Sebagian dari kolesterol di LDL akan dibawa ke hati dan jaringan steroidogenik lainnya seperti kelenjar adrenal, testis, dan ovarium yang mempunyai reseptor untuk kolesterol-LDL. Sebagian lagi dari kolesterol-LDL akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh reseptor *scavenger* (reseptor yang bisa membawa kembali kelebihan lemak ke hati) di makrofag dan akan menjadi sel busa (*foam cell*).

Makin banyak kadar kolesterol-LDL dalam plasma makin banyak yang akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh sel makrofag. Jumlah kolesterol yang akan teroksidasi tergantung pada kadar kolesterol yang terkandung di LDL. Beberapa keadaan yang mempengaruhi tingkat oksidasi antara lain: meningkatnya jumlah LDL seperti pada sindrom metabolik dan diabetes mellitus. Kadar kolesterol - HDL, makin tinggi kadar HDL, maka HDL bersifat protektif terhadap oksidasi LDL.

Jalur reverse cholesterol transport

HDL dilepaskan sebagai partikel kecil yang minim kolesterol, terdiri atas apolipoprotein (apo) A, C, dan E, yang disebut dengan HDL *nascent* (minim kolesterol). HDL *nascent* berasal dari usus halus dan hati, mempunyai bentuk gepeng dan mengandung apolipoprotein tipe A1. HDL *nascent* mendekati makrofag untuk mengambil kolesterol yang tersimpan. Setelah mengambil kolesterol dari makrofag, HDL *nascent* berubah menjadi HDL berisi kolesterol dan berbentuk bulat. Agar dapat diambil oleh HDL *nascent*, kolesterol (kolesterol bebas) di bagian dalam dari makrofag harus dibawa ke permukaan membran sel makrofag oleh suatu transporter yang disebut *adenosine triphosphate-binding cassette transporter-1* atau disingkat ABC-1 (Sorace P. *et al.*, 2006). Setelah mengambil kolesterol bebas dari sel makrofag, kolesterol bebas akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester enzim/*lecithin cholesterol acyl transferase* (LCAT). Selanjutnya, sebagian kolesterol ester yang dibawa oleh HDL akan mengambil dua jalur. Jalur pertama ialah ke hati dan ditangkap oleh *scavenger receptor class B type 1* (dikenal dengan SR-B1). Jalur kedua dari VLDL dan IDL dengan bantuan kolesterol ester transfer protein (CETP). Dengan demikian, fungsi HDL sebagai “penyiap” kolesterol dari makrofag mempunyai dua jalur, yaitu langsung ke hati dan jalur tidak langsung melalui VLDL dan IDL untuk membawa kolesterol kembali ke hati.

Bila kadar HDL rendah, kondisi itu harus diimbangi dengan olah raga yang teratur. Olah raga membuat otot dan rangka tubuh bergerak, denyut jantung meningkat sehingga darah beserta oksigen dan nutrisi bisa disalurkan dengan baik ke seluruh tubuh. Jarang berolah raga membuat distribusi oksigen ke seluruh tubuh terganggu. Dampaknya, otot tubuh akan kekurangan oksigen sehingga membuat badan terasa pegal-pegal dan kaku.

Metabolisme terbentuknya malondialdehid.

Malondialdehid merupakan produk akhir dari peroksidasi lipid pada membran sel, sebagai proses degradasi asam lemak tak jenuh jamak (asam arakhidonat) yang merupakan prekursor membran. Menurut Leibler *et al.* (1997), malondialdehid (MDA) merupakan produk enzimatis dan non enzimatis dari pemecahan prostaglandin endoperoksida dan produk akhir dari lipid peroksidasi. MDA merupakan molekul reaktif yang memiliki rumus molekul $C_3H_4O_2$ dan dikenal sebagai penanda (*marker*) peroksidasi lipid.

BAB II SINDROMA METABOLIK DAN STRESS OKSIDATIF

Seperi telah diuraikan pada bagian Pendahuluan, dislipidemia merupakan gangguan metabolisme lipoprotein, mencakup produksi lipoprotein berlebih ataupun berkurang. Hal ini termanifestasikan melalui salah satu dari hal berikut, yaitu peningkatan kolesterol total, peningkatan kolesterol *low-density lipoprotein* (LDL), dan kadar trigliserida atau penurunan kadar kolesterol *high-density lipoprotein* (HDL). Telah diketahui bahwa dislipidemia sangat berhubungan dengan aterosklerosis dan juga merupakan faktor utama penyebab penyakit-penyakit iskemik. Kejadian-kejadian penyakit jantung iskemik dan *cerebrovascular* merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di dunia.

Lipid dan Lipoprotein

Lipid adalah sekelompok senyawa kimia yang mempunyai kelarutan sangat rendah dalam cairan di lingkungan sel. Contoh yang penting adalah kolesterol, trigliserida dan fosfolipid. Kolesterol berperan penting dalam pertumbuhan dan keberlangsungan hidup sel. Kolesterol dapat diperoleh melalui diet ataupun sintesis *de novo*. Trigliserida di lain sisi dapat terserap sempurna ke

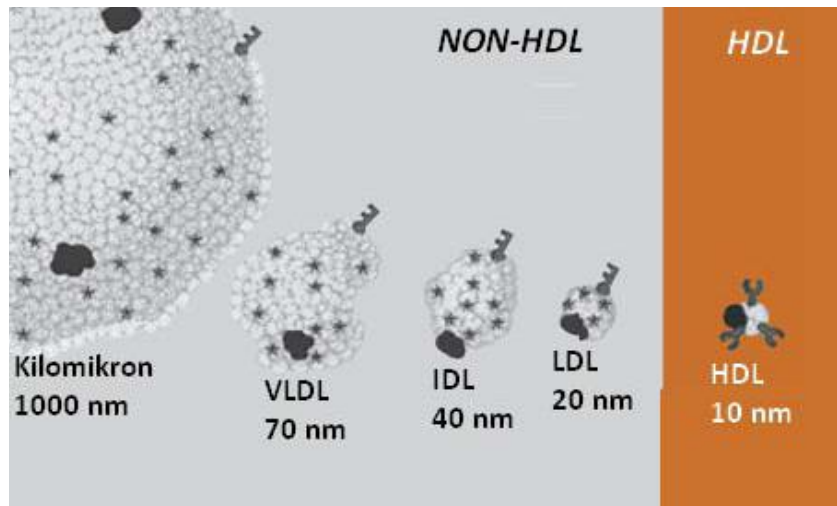
dalam tubuh, sementara kolesterol hanya dapat terserap sekitar 30-50%. Sintesis kolesterol endogen di hati dikontrol melalui langkah ritme tersingkat, mencakup peran enzim *microsomal enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA* (HMG-CoA) reduktase. Lipid ditransportasi di dalam plasma dalam bentuk senyawa kompleks lipoprotein. Lipoprotein merupakan partikel sferis (berbentuk bola) yang rumit tersusun dari ratusan molekul lipid dan protein. Salah satu protein yang disebut dengan apolipoprotein mengisi permukaan lipoprotein. Klasifikasi lipoprotein dapat dilihat pada Tabel 1 dan Gambar 1.

Tabel 1. Klasifikasi Lipoprotein Berdasarkan Densitasnya (Sorace P., 2006)

Lipoprotein	Densitas (g/dl)	Diameter (nm)	Lipid (%)		
			TG	Kol	PL
Kilomikron	0,95	75-1200	80-95	2-7	3-9
VLDL	0,95-1,006	30-80	55-80	5-15	10-20
IDL	1,006-1,019	25-35	20-50	20-40	15-25
LDL	1,019-1,063	18-25	40-50	40-50	20-25
HDL	1,063-1,210	5-12	15-25	15-25	20-30

VLDL- *Very Low Density Lipoproteins*; IDL-*Intermediate Density Lipoproteins*; LDL-*Low Density Lipoproteins*; HDL-*High Density Lipoproteins*; TG-*Triglyceride*; Chol-*free and esterified cholesterol*; PL-*Phospholipid*

Catatan: Komposisi sisanya tersusun dari apoprotein.



Gambar 1.
Klasifikasi Lipoprotein (Sorace P., 2006)

Keterangan:

Kilomikron: berperan mengangkut trigliserida yang berasal dari diet dari usus halus melalui limfa menuju plasma.

Very Low Density Lipoproteins (VLDL): berperan mengangkut kolesterol dan trigliserida yang dihasilkan secara endogen.

Low Density Lipoproteins (LDL): terbentuk dalam system sirkulasi darah sebagian hasil degradasi VLDL. Pengambilan LDL oleh hati dari sirkulasi terutama melalui reseptor LDL dipermukaan sel. Hampir semua jaringan dalam tubuh dapat mensintesis reseptor LDL, untuk kemudian LDL dibawa keorganel nuklear dan berdifusi dengan lisosom.

High Density Lipoproteins (HDL): berperan memediasi pengangkutan balik (*reverse transport*) kolesterol dari jaringan perifer ke hati.

Peningkatan lipoprotein kecuali HDL merupakan pemicu kemunculan dislipidemia.

Sumber: Sorace P., (2006).

Produksi dan Pengangkutan Lipid

Terdapat tiga jalur utama yang bertanggung jawab dalam produksi dan pengangkutan lipid di dalam tubuh. Jalur-jalur tersebut meliputi jalur eksogen, jalur endogen, dan jalur pengangkutan kolesterol balik (*reverse cholesterol transport*).

Jalur eksogen lipid (diet)

Lemak yang berasal dari makanan di dalam sel epitel usus halus dicerna dan diabsorpsi, diikuti dengan penyatuan trigliserida dan kolesterol membentuk kilomikron. Kilomikron selanjutnya didistribusikan melalui sistem limfa usus halus (*intestinal lymphatic system*). Di dalam darah, kilomikron yang disirkulasikan ini berinteraksi dalam jaringan dan otot kapiler adipose melepaskan trigliserida ke jaringan adipose untuk disimpan sebagai cadangan energi yang diperlukan. Enzim lipoprotein lipase (LPL) menghidrolisis trigliserida dan melepaskan asam-asam lemak bebas. Beberapa komponen kilomikron lainnya di satukan ulang menjadi lipoprotein lainnya.

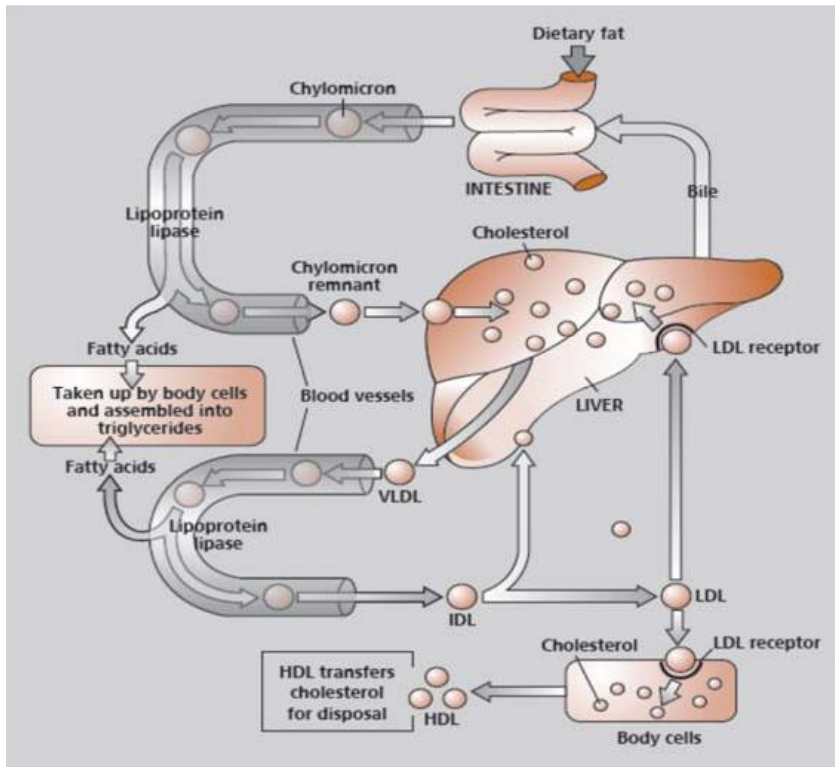
Jalur endogen

Jalur endogen meliputi sintesis lipoprotein oleh hati. Trigliserida dan ester-ester kolesterol dihasilkan oleh hati dan dikemas dalam bentuk partikel VLDL dan dilepaskan menuju sirkulasi. VLDL selanjutnya diproses oleh LPL di dalam jaringan untuk menghasilkan asam-asam lemak dan gliserol. Pada proses LPL ini, tidak semua VLDL dapat

diubah menjadi asam-asam lemak dan gliserol masih ada VLDL tersisa. Sisa VLDL ini diambil oleh hati melalui reseptor LDL diubah menjadi IDL, suatu lipoprotein yang berukuran lebih kecil dan lebih ringan jika dibandingkan dengan VLDL. Sebagian IDL yang diperlukan oleh tubuh direabsorpsi oleh hati juga melalui reseptor LDL, sebagian lagi dihidrolisis oleh *hepatic-triglyceride lipase* menghasilkan LDL, yang partikelnya lebih kecil dan lebih ringan jika dibandingkan dengan IDL. LDL merupakan perantara utama sirkulasi kolesterol di dalam tubuh.

Reverse Cholesterol Transport

Reverse cholesterol transport berkaitan dengan proses pemindahan kolesterol dari jaringan dan kembali ke hati. *High Density Lipoprotein* (HDL) merupakan lipoprotein kunci dalam proses *reverse cholesterol transport* dan transfer kolesterol ester di antara lipoprotein. Semua asupan lemak masuk ke epitel usus dan kemudian masuk kesirkulasi darah dalam bentuk lipoprotein (lipid terikat protein yang berfungsi sebagai alat transport lipid di sirkulasi darah). Pada epitel usus, asupan lemak menjadi kilomikron akan mengalami hidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase, sehingga kehilangan sebagian besar trigliseridanya membentuk asam-asam lemak menuju masing-masing transport lipid yang telah diterangkan halaman sebelumnya (klasifikasi lipoprotein) (Gambar 2).



Gambar 2.

Sintesis, metabolisme, dan transport lipid (Kolovou *et al.*, 2005)

Tipe Dislipidemia

Dislipidemia primer

Beberapa kelainan monogen (gen tunggal) telah diketahui dapat memicu tipe dislipidemia yang berbeda-beda. Namun, dalam beberapa kasus, ditemukan bahwa etiologi dislipidemia dipicu oleh kelainan poligen. Kelainan-kelainan ini mempengaruhi kadar lipoprotein plasma, yang terkadang bisa berlebihan ataupun berkurang.

Dislipidemia sekunder

Beberapa kejadian medis berhubungan dengan dislipidemia ringan atau bahkan berat walaupun tanpa dipicu oleh adanya kelainan genetik. Untuk lebih jelasnya, dapat dilihat Tabel 2 berikut ini.

Tabel 2. Penyebab sekunder abnormalitas lipoprotein (Sorace P., 2006)

Hiperkolesterolemia :	Hipotiroidisme; Penyakit hati obstruktif; Sindroma nefrotik; Anoreksia syaraf; Porfira intermitan akut; Obat meliputi progestogen, siklosporin, tiazid.
Hipertrigliseridemia :	Obesitas; Diabetes mellitus; Kehamilan; Kegagalan ginjal kronik; Lipodistropi; Penyakit akibat penyimpanan glikogen; Alkohol; Operasi <i>bypass</i> ; Stress; Sepsis; Penyakit hepatitis akut; Gammopati monoklonal; Obat; estrogen, <i>beta blocker</i> , glukokortikoid.
HDL yang rendah :	Diabetes mellitus tipe-2; Atritis reumatoid; kurang gizi; kegemukan; merokok; steroid anabolik.

Manifestasi Abnormalitas Lipid

Tidak ditemukan adanya simpton tertentu yang berhubungan dengan dislipidemia dan dislipidemia hanya diketahui dalam pemeriksaan kesehatan rutin. Orang yang terkena dislipidemia kemungkinan ada dalam keadaan *obese/* kegemukan yang bisa diikuti dengan gejala lain seperti mengalami nyeri dada. Terkadang abnormalitas lipid baru terdiagnosis manakala seseorang mengalami gejala kesakitan seperti akibat infark miokard ataupun stroke. Demikian juga pada orang yang mengalami nyeri di bagian nodul atau lebih dikenal sebagai xanthomas yang dapat muncul pada tendon, siku, atau tulang ekor. Hal ini sebagai akibat dari adanya deposisi kolesterol pada intra dan ekstra-sel.

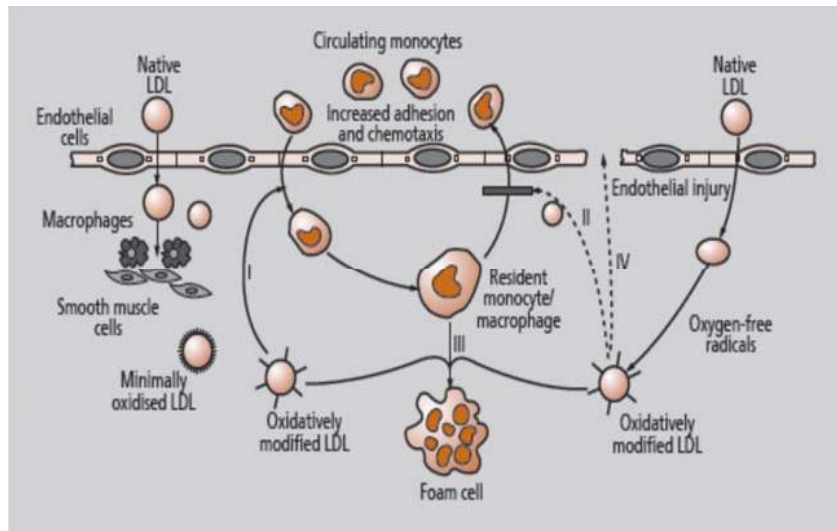
Akibat Abnormalitas Lipid

Dislipidemia merupakan faktor risiko utama munculnya aterosklerosis. Aterosklerosis adalah proses terjadinya penyakit yang mempengaruhi jantung, serebral, dan sirkulasi arteri peripheral.

Penyakit jantung koroner (PJK)

Etiologi aterosklerosis bersifat multifaktorial, tetapi hubungan sebab akibat antara dislipidemia dengan aterosklerosis telah banyak terbukti dalam banyak studi (Antonio *et al.*, 2005). Telah terbukti pula bahwa penurunan kadar kolesterol LDL plasma secara langsung juga menurunkan risiko PJK baik pada pasien yang terkena PJK

awal atau yang tidak terkena PJK (Kolovou *et al.*, 2005). Memang tidak ada kekhawatiran terhadap aterogenisitas LDL. Bukti menunjukkan bahwa oksidasi LDL di dalam arteri sebenarnya diperlukan untuk memediasi aterogenisitasnya seperti ditunjukkan dalam Gambar 3.



Gambar 3.

Proses oksidasi LDL (Paul Sorace, 2006)

Studi angiografi menunjukkan bahwa penurunan komponen-komponen kolesterol secara intensif akan menurunkan secara progresif lesi jantung dan dalam kasus tertentu bahkan secara signifikan menurunkan lesi. Demikian juga, kolesterol LDL telah ditemukan merupakan faktor risiko utama bagi PJK, bukan saja jumlahnya yang berpengaruh, tipe LDL-nya juga berperan. LDL dapat ditemukan dalam bentuk LDL yang kecil (berarti berat

jenisnya tinggi akibat dominasi apolipoproteinnya) dan ringan (berat jenisnya semakin ringan akibat dominasi lipidnya). LDL yang kecil dan ringan lebih aterogenik atau lebih toksik terhadap endotel. LDL tipe ini lebih mudah melewati dinding pembuluh darah, mudah teroksidasi dan mempercepat proses aterosklerosis (Paul-Sorace, 2006)

LDL yang besar dan ringan bersifat kurang toksik terhadap dinding pembuluh darah dan kurang memicu perkembangan aterosklerosis. Kadar trigliserida serum yang tinggi berhubungan dengan risiko terkena penyakit kardiovaskular dan tidak bergantung pada faktor-faktor risiko lainnya. Studi menunjukkan bahwa hubungan antara trigliserida dan risiko terkena penyakit kardiovaskular menjadi berkurang setelah dilakukan penyesuaian kolesterol total dan yang paling penting penyesuaian kolesterol HDL nya.

Kilomikron dan VLDL tidak memicu aterogenik secara langsung. Hal ini disebabkan oleh ukuran molekulnya yang besar sehingga sulit terpenetrasi ke dalam arteri. Namun, produk kataboliknya yang aterogenik. Kadar HDL plasma yang tinggi berhubungan signifikan dengan berkurangnya risiko terkena PJK. Telah banyak terbukti bahwa HDL dapat mencegah terjadinya aterosklerosis melalui fasilitasi transpor balik kolesterol, karena HDL mampu menangkap kelebihan kolesterol dari jaringan dan membawanya kembali ke hati secara langsung ataupun melalui perantara lipoprotein.

Stroke

Stroke adalah suatu istilah yang menjelaskan kejadian klinik akibat oklusi atau hemorhagia pada arteri pemasok kebutuhan sistem pusat saraf yang berujung pada infark jaringan. Stroke merupakan konsekuensi dari penyakit vaskuler. Terbentuknya ateroma merupakan akar pathogenesis stroke tromboembolis. Studi menunjukkan bahwa dislipidemia, khususnya kadar kolesterol LDL yang tinggi, rendahnya kolesterol HDL, dan tingginya HG merupakan faktor risiko munculnya stroke tromboembolis.

Penyakit arteri perifer

Penyakit arteri perifer merupakan manifestasi umum dari sistemik aterosklerosis di mana lumen arteri ekstremitas bagian bawah menjadi oklusi progresif akibat adanya plak aterosklerosis. Konsentrasi lipoprotein yang tinggi sangat berperan pada berkembangnya penyakit ini. Telah banyak ditemukan bahwa arterosklerosis di dalam sirkulasi perifer memiliki akibat yang sama dengan aterosklerosis pada sirkulasi jantung.

Sindroma metabolik

Dislipidemia, penanda sindroma metabolik dapat disarikan sebagai: (a) peningkatan fluks asam-asam lemak bebas, (b) peningkatan nilai trigliserida, (c) rendahnya kadar kolesterol HDL, (d) peningkatan kadar LDL, dan (e) meningkatnya kadar (apo) B (Tabel 3). Dislipidemia dikenal sebagai independen faktor risiko penyakit kardiovaskular.

Rendahnya kadar kolesterol HDL dan hipertrigliseridemia telah ditemukan berhubungan secara independen dan signifikan terhadap infark miokard/ stroke pada pasien sindroma metabolik. Demikian juga, gabungan antara kadar glukosa puasa yang tinggi dengan rendahnya kolesterol HDL telah terbukti dapat digunakan sebagai prediksi munculnya penyakit jantung koroner. Dislipidemia pada pasien sindroma metabolik dapat disebabkan oleh kombinasi VLDL apoB-100 yang berlebih, penurunan katabolisme apo B, dan peningkatan katabolisme HDL-apo A-I. (Kolovou *et al.*, 2005)

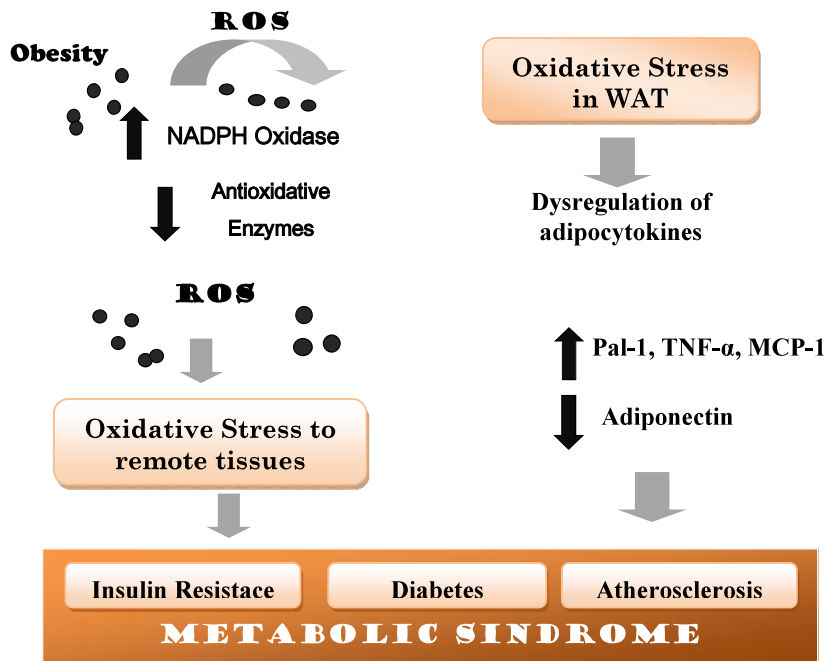
Jaringan adiposa merupakan tempat menyimpan kelebihan lipid (lemak) dalam tubuh, tanda lemak yang berlebih salah satunya obesitas. Obesitas merupakan komponen utama kejadian sindrom metabolik di mana terjadi mekanisme yang jelas belum diketahui secara pasti. Diperkirakan obesitas yang diikuti dengan meningkatnya metabolisme lemak (lipid) yang menyebabkan produksi ROS meningkat baik di sirkulasi maupun di sel adiposa. Meningkatnya ROS di dalam sel adiposa dapat menyebabkan keseimbangan reaksi reduksi oksidasi (redoks) terganggu, sehingga enzim antioksidan menurun di dalam sirkulasi. Keadaan ini disebut dengan stress oksidatif. Meningkatnya stress oksidatif menyebabkan disregulasi jaringan adiposa, dan merupakan awal patofisiologi terjadinya sindrom metabolik, hipertensi dan aterosklerosis (Lipoeto, *et al.*, 2007).

Stress oksidatif sering dikaitkan dengan berbagai patofisiologi penyakit antara lain diabetes tipe 2 dan aterosklerosis. Pada pasien diabetes mellitus tipe 2, biasanya terjadi peningkatan stress oksidatif, terutama akibat hiperglikemia. Stress oksidatif dianggap sebagai salah satu penyebab terjadinya disfungsi endotel-angiopati diabetic, dan pusat dari semua angiopati diabetik adalah hiperglikemia yang menginduksi stress oksidatif melalui 3 jalur, yaitu; peningkatan jalur poliol, peningkatan auto-oksidasi glukosa, dan peningkatan protein glikosilat (Majalah Farmacia, 2007).

Pada keadaan diabetes, stress oksidatif menghambat pengambilan glukosa di sel otot dan sel lemak serta menurunkan sekresi insulin oleh sel- β pankreas. Stress oksidatif secara langsung mempengaruhi dinding vaskular sehingga berperan penting pada patofisiologi terjadinya diabetes tipe 2 dan aterosklerosis. Dari beberapa penelitian, diketahui bahwa akumulasi lemak pada obesitas dapat menginduksi keadaan stress oksidatif yang disertai dengan peningkatan ekspresi *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* (NADPH) oksidase, dan penurunan ekspresi enzim antioksi (Ceriello, 2004) (Gambar 4).

Pada sel adiposa, peningkatan kadar asam lemak meningkatkan stress oksidatif melalui aktivasi NADPH oksidase sehingga menyebabkan disregulasi sitokin proinflamasi IL-6 dan MCP-1. Akumulasi peningkatan stress oksidatif pada sel adiposa dapat menyebabkan disregulasi adipokin dan keadaan sindrom metabolik. Lipoeto *et al.*

(2002) menunjukkan bahwa kadar adiponektin berhubungan terbalik dengan stres oksidatif secara sistemik.



Gambar 4.

Peningkatan produksi ROS pada lemak yang terakumulasi dan menyebabkan keadaan sindroma metabolik (Cariello, 2002).

Pada tabel 3 menjelaskan abnormalitas kadar lipid, lipoprotein, nilai apolipoprotein dan enzim atau protein dalam sindrom metabolik, dimana bila waktu puasa di mana setiap jenis lipoprotein apo tersendiri. Sebagai contoh untuk VLDL, IDL, dan LDL mengandung Apo B-100 dan apo B-48. Pada keadaan abnormalitas waktu puasa lipid terjadi kenaikan *free fat y acid* (FFA), dan kenaikan trigliserida (TG_s), lipoproteinnya juga terjadi kenaikan

VLDL dan kenaikan densitas LDL yang dipengaruhi oleh kenaikan apoB-100 dan apo B-48, serta penurunan apo-A ini semua pertanda terjadi penurunan lipid dan kenaikan enzim hepar serta ester kolesterol transfers protein

Tabel 3. Abnormalitas waktu puasa di dalam lipid, lipoprotein, nilai apolipo protein, dan enzim atau protein dalam sindrom metabolik (Kolovou *etal*, 2005)

Lipid	Lipoprotein	Apolipoprotein	Enzim, protein
Kenaikan FFA	Kenaikan VLDL	Kenaikan apo B-100 dan apo B-48	Penurunan lipid
Kenaikan TG _s	Kenaikan densitas LDL	Penurunan apo-A	Kenaikan hepar tic lipase, ester kolesterol trans fer protein

Keterangan : FFA = *free faty Acid*

TG = trigliserida

VLDL= *Very Low Density Lipoprotein*

LDL =*Low Density Lipoprotein*

HDL =*High Density Lipoprotein*

apo = apolipoprotein

LPL = Lipoprotein lipase

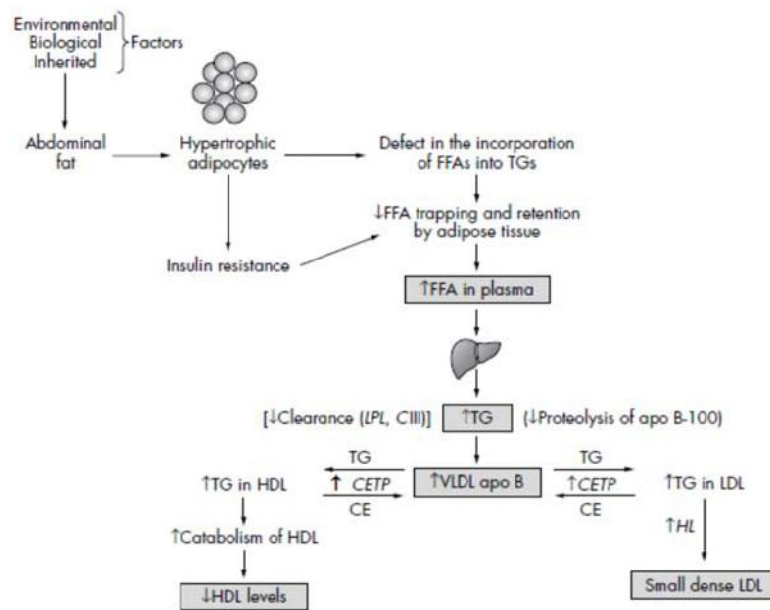
HL = Hepatic Lipase

CETP =*Cholesterol Ester Tranfer Protein*

Peningkatan asam-asam lemak

Kerusakan terfokus pada ketidakmampuan asam-asam lemak bergabung dengan trigliserida di jaringan adiposa (terjadi esterifikasi yang tidak tepat). Hal ini bermuara pada berkurangnya asam lemak yang terperangkap ataupun

tersimpan di dalam jaringan adiposa, Ketidaknormalan ini mengakibatkan peningkatan aliran asam lemak kembali ke hati seperti yang ditunjukkan pada Gambar 5 di bawah ini.



Gambar 5.
Kemunculan dislipidemia
pada sindroma metabolik (Kolovou, 2005).

Keterangan :

FFA=*free fat y acid*; TG = trigliserida; LPL =lipoprotein lipase;
CIII =apolipoprotein CIII; apo = apolipoprotein; HDL =*High Density Lipoprotein*; CETP = cholesteryl ester transfer protein;
CE = Cholesteryl ester, VLDL = Very low density lipoprotein;
HL = Hepatic lipase.

Jaringan adiposa sejak lama dikenal sebagai tempat penyimpanan energi pasif (terakumulasi dalam bentuk trigliserida). Saat ini dikenal bahwa jaringan tersebut merupakan organ endokrin yang memproduksi beragam protein (adipositokin). Adipositokin terdiri atas leptin, angiotensinogen, *tumour necrosis factor- α* , interleukin-6, *plasminogen activator-inhibitor-1*, *transforming growth factor-b*, adipisin, adiponektin, resistin.

Protein-protein ini meningkat (kecuali adiponektin, akan menurun) pada penderita obesitas dan dislipidemia. Jaringan adipose merupakan sumber penting *cholesteryl ester transfer protein* penentu komposisi lipoprotein karena mampu memediasi transfer ester kolesteril dari ester kolesteril kaya lipoprotein ke trigliserida kaya lipoprotein dalam menggantikan trigliserida (Kolovou et al, 2005).

Peningkatan Trigliserida

Peningkatan fluks asam-asam lemak dari perifer menuju hati pada keadaan resistensi insulin memicu sintesis trigliserida dan sebaliknya memicu pembentukan dan sekresi trigliserida yang mengandung VLDL dan juga apo B di hati. Pada kondisi normolipidemia, sekresi VLDL dipengaruhi oleh trigliserida dan keberadaan kolesterol. Sementara insulin menekan pembentukan partikel VLDL yang berukuran besar, VLDL merupakan alat transport lemak dalam aliran darah yang banyak mengandung kolesterol.

Bila terjadi resistensi insulin, tingginya kadar insulin (atau glukosa) mengakibatkan hati resisten terhadap efek hambatan insulin dalam sekresi VLDL. Peningkatan resistensi insulin merupakan prekursor dua kejadian penting:

1. Kejadian pertama memicu adipose visceral lebih sensitif terhadap dampak hormon lipolitik seperti glukokortikoid dan katekolamin. Aktivitas hormon ini mengakibatkan peningkatan pelepasan asam-asam lemak bebas ke darah dan berperan sebagai penyedia substrat hati untuk membentuk trigliserida, termasuk yang kaya lemak dalam bentuk VLDL.
2. Kejadian kedua adalah peningkatan resistensi insulin memicu peningkatan produksi apo B, protein utama LDL, dan konsekuensinya meningkatkan sintesis dan sekresi trigliserida yang mengandung partikel kolesterol VLDL.

Partikel LDL (*Low Density Lipoprotein*)

Pada keadaan resistensi insulin, kadar LDL biasanya berada pada batas normal atau sedikit meningkat, tetapi, partikel LDL-nya biasanya komposisinya tidak normal. Hal ini dipicu oleh kejadian hipertrigliseridemia (salah satu abnormalitas akibat dislipidemia). Partikel LDL seperti ini tidak teramati sebelum kadar trigliserida plasma melebihi 1,5 mmol/l. Pada kondisi ini, terjadi akumulasi sejumlah besar trigliserida yang kaya akan VLDL (VLDL 1). Bila VLDL1 ini mengalami lipolisis oleh lipoprotein lipase, akan

dihasilkan partikel LDL dengan perubahan konformasi apo B. Partikel ini tidak dapat terikat dengan baik pada reseptor LDL sehingga akan berada dalam waktu yang lama dalam sirkulasi.

Karena adanya *cholesteryl ester transfer protein*, *cholesteryl ester* yang ada akan digantikan oleh trigliserida dalam partikel LDL dan HDL (Gambar 1). Trigliserida yang kaya akan LDL merupakan substrat yang cocok untuk enzim-enzim lipase yang pada akhirnya menghasilkan partikel LDL yang berukuran kecil dan ringan yang merupakan faktor risiko bagi penyakit kardio. Partikel LDL yang berukuran kecil dan ringan ini telah terbukti memiliki sifat proaterogenik, seperti: (a) reduksi reseptor LDL, (b) meningkatkan retensi dinding arteri, dan (c) meningkatkan suseptabilitas terjadinya oksidasi.

Dislipidemia dan stres oksidatif

Stress oksidatif merupakan stress yang disebabkan oleh berbagai reaksi kimia dalam tubuh (terutama reaksi yang bersifat bioredox) yang sulit terkendali atau berlebihan. Berbagai molekul seperti Reactive oxygen (ROS) dan nitrogen (RNS) species meliputi superoksida (O_2^-), hidrogen peroksida (H_2O_2), hipoklorit (ClO^-), radikal hidroksil ($OH\cdot$), oksida nitrit (NO), dan peroksinitrit ($ONOO^-$).

Dari sudut pandang biokimia sel, mitokondria merupakan bagian utama produksi ROS intrasel, akibat dari adanya elektron yang terlepas saat pernafasan. ROS

juga bisa muncul di dalam sistem membran plasma, endoplasmic reticulum, lisosom, peroksisom, dan sitosolik enzyme. Pada konsentrasi rendah, ROS/RNS sudah dapat mempengaruhi sistem biologi tubuh, dalam hal ini sudah dapat berpengaruh terhadap sistem imun dalam memediasi pertahanan terhadap mikroorganisme patogen dan signal intrasel. Sebaliknya, dalam konsentrasi tinggi mereka sudah dapat berpengaruh terhadap kerusakan DNA, lipid, dan protein yang dapat berujung pada kerusakan jaringan dan kematian sel.

Tubuh dalam menjaga keseimbangan ROS/RNS menghasilkan molekul-molekul antioksidan yang bersinergi untuk meminimalkan pengaruh sitotoksitas radikal bebas. Molekul antioksidan endogen dalam tubuh terdiri atas glutathion, ubikuinon, dan tioredoksin; dalam bentuk protein (ferritin, transferrin, laktoferrin, kaeruloplasmin), yang dalam fungsinya sebagai antioksidan mengikat dan menghambat logam-logam transisi yang sebelumnya berfungsi mengaktifkan reaksi oksidatif radikal bebas. Enzim-enzim antioksidan dalam tubuh adalah SOD, GPx, glutathione reductase, glutathione S-transferase, catalase, thioredoxin reductase, peroxiredoxins (Prx), dan NAD(P)H terdiri atas ubiquinone oxidoreductase (NQO1).

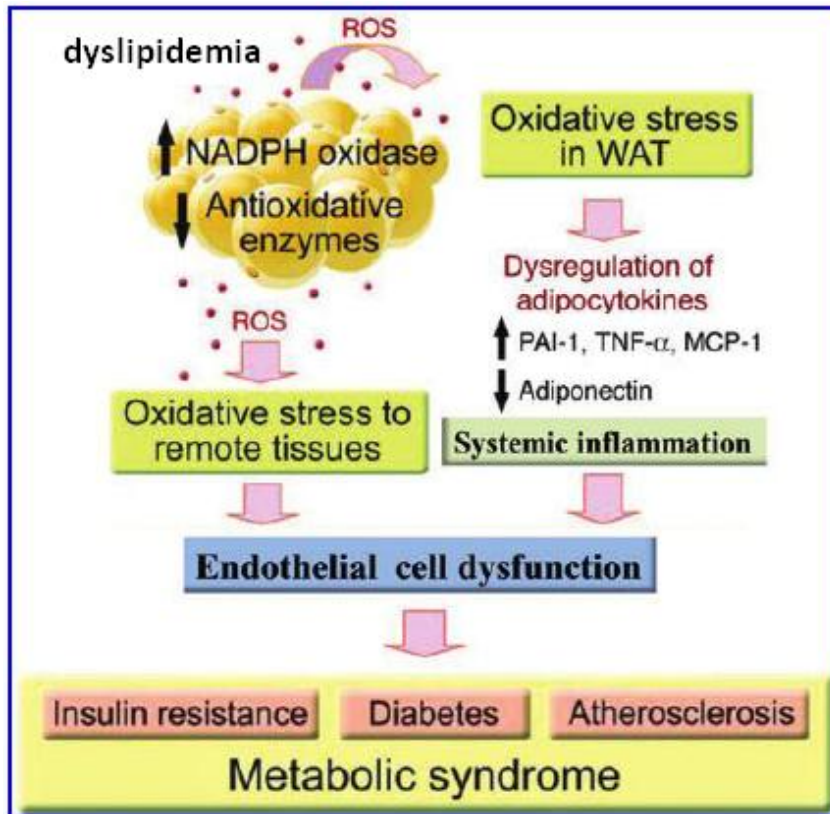
Akhir-akhir ini ditemukan pula, paraoxonase (PON) berperan dalam penyakit yang berhubungan dengan obesitas termasuk cardiovascular disease (CVD) dan diabetes mellitus. PON1 melindungi low density lipoproteins (LDL), dan sirkulasi sel dari kerusakan oksidatif, selanjutnya

mencegah respon inflamasi dari dinding arteri. Di samping itu, heme oxygenase-1 (HO-1) yang merupakan rate-limiting enzyme di dalam metabolisme heme dapat dipandang sebagai enzim antioksidan yang mampu mereduksi stress oksidatif dan menghambat inflamasi. HO-1 berperan penting di dalam kejadian penyakit jantung koroner, pengaturan berat badan, dan metabolisme diabetes dan obesitas.

Diet antioksidan mencakup vitamin C, vitamin E, dan senyawa-senyawa bioaktif (seperti senyawa-senyawa fitokimia). Seng, mangan dan selenium merupakan unsur penting dalam mengaktivasi enzim-enzim antioksidan: SODs (Mn-SOD) atau (Cu-, Zn-SOD), sedangkan GPx1-4 dan GPx6 adalah enzim yang mengandung selenium.

Seperti telah diuraikan sebelumnya, dislipidemia merupakan abnormalitas protein ataupun lipid. Abnormalitas ini dapat memicu terjadinya sindroma metabolik yang kemudian juga dapat memicu aterosklerosis yang pada akhirnya bisa mengakibatkan timbulnya stress. Rangkaian kejadiannya ditunjukkan dalam Gambar 6.

Gambar 6 menjelaskan bahwa apabila penyakit sindrom metabolik menyebabkan terjadinya ROS pemicu stress oksidatif. Timbul kelainan marker-marker biokimia misalnya kadar adiponectin meningkat pertanda terjadinya inflamasi. Inflamasi dan stress oksidatif menimbulkan disfungsi endotel. Disfungsi endotel memicu munculnya penyakit degenerasi yaitu diabetes, aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular.



Gambar 6.

Mekanisme dislipidemia memicu stress oksidatif dan sindroma metabolik (Kolovou *et al*, 2005).

BAB III

STRESS OKSIDATIF DAN MALONDIALDEHID

Keseimbangan Reduksi Oksidasi (Redoks) Dalam Tubuh

Di dalam tubuh keseimbangan redoks biasanya dievaluasi melalui pengukuran biomarker aktivitas antioksidan dan/atau stress oksidatif. Biomarker yang biasanya diukur adalah konsentrasi molekul-molekul plasma (retinol, karotenoids, vitamin E, vitamin C, glutathione, asam urat), mineral (khususnya selenium dan seng), demikian juga aktivitas enzim-enzim antioksidan.

Biomarker lainnya adalah kapasitas antioksidan total/*total antioxidant capacity* (TAC) yang mengevaluasi aksi antioksidan yang terintegrasi di dalam antioksidan plasma. Suatu pendekatan yang berkembang adalah metode kuantitatif proteomik yang menyertai perubahan kuantifikasi secara simultan pada *network* enzim-enzim antioksidan. Stress oksidatif dapat dievaluasi melalui pengukuran langsung produksi radikal bebas dengan menggunakan *electron spin resonance* (ESR) atau metode immuno *spin-trapping* methods. Metode pengukuran secara tidak langsung yaitu dengan mengukur produk akhir kerusakan oksidatif menjadi

protein atau asam-asam amino, seperti karbonil, 3-nitrotirosin, *advanced glycosylation end products* (AGEs) dan *advanced oxidation protein products* (AOPPs)), lipid (F2-isoprostan, malondialdehyde (MDA), LDL-ox (LDL teroksidasi), *thiobarbituric acid reactive substances* (TBARs) dan 4-hidroksinonenal (4-HNE) dan asam-asam nukleat (seperti 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) di dalam darah ataupun urin.

Radikal bebas

Radikal bebas adalah suatu molekul atau ion yang mengandung satu elektron yang tidak berpasangan. Senyawa ini merupakan zat antara yang berusia pendek, sangat reaktif dan berenergi tinggi, sehingga memiliki kecenderungan menarik elektron dari molekul lainnya dan memicu reaksi berantai. Radikal bebas dihasilkan dari pemutusan ikatan kovalen secara homolitik dimana terbentuk dua fragmen yang memiliki elektron tak berpasangan dan bersifat radikal. Radikal bebas dapat bersifat anionik, kationik, atau netral. Fungsi radikal bebas diantaranya membunuh bakteri intraseluler. Bila terdapat radikal bebas dalam tubuh secara berlebihan, maka akan terjadi perampasan elektron atom komponen struktural maupun fungsional sel dan kemudian dipicu reaksi berantai.

Jenis-jenis radikal bebas

Jenis radikal bebas meliputi *Reactive Oxygen Species* (ROS), *Radical Nitrogen Species* (RNS), dan radikal lainnya.

ROS mencakup *Oxygen Free Radicals* (OFRs) atau radikal oksigen seperti H_2O_2 anion superoksida ($O_2\bullet$), radikal hidroksil ($OH\bullet$), radikal peroksil ($ROO\bullet$), hidrogen peroksida (H_2O_2), dan oksigen singlet ($O_2\bullet$). Oksigen (O_2) mutlak diperlukan oleh manusia untuk proses metabolisme. Tahap-tahap penambahan elektron tunggal dalam reduksi oksigen menghasilkan spektrum intermediate khas yang lebih reaktif, yaitu radikal oksigen. Radikal oksigen berpotensi toksik terhadap sel, menyebabkan peroksidasi lipid, perubahan pada sekuen basa asam nukleat sehingga dapat bermutasi dan menyebabkan kanker. Radikal oksigen memiliki potensial aksi yang kuat dan lama aksi yang pendek. *Reactive Nitrogen Species* (RNS) atau radikal nitrogen mencakup nitrit oksida ($NO\bullet$), peroksinitrit ($-OONO$), dan peroksinitrat ($-OONO_2$). Radikal nitrogen yang paling reaktif adalah peroksinitrit. Ada juga radikal lain misalnya radikal thiil ($RS\bullet$). Radikal hidroksil merupakan radikal bebas paling reaktif. Radikal hidroksil tersebut dapat dihasilkan dari reduksi superoksida menjadi hidrogen peroksida yang dikatalisis oleh besi (II) melalui reaksi Fenton.

Sumber radikal bebas

Sumber radikal dapat dibedakan secara fisika misalnya sinar UV, radiasi terionisasi dan secara kimia misalnya dari reaksi reduksi oksidasi. Selain itu, radikal bebas dapat berasal baik dari dalam tubuh (endogen) maupun luar tubuh (eksogen).

Berasal dari dalam tubuh (endogen)

Senyawa radikal dapat berasal dari proses biologis normal, tetapi bisa terdapat dalam jumlah berlebihan. Radikal dari sistem biologi terlibat dalam penggunaannya dalam metabolisme asam arakhidonat melalui biosintesis eikosanoid, sebagai senyawa antara dan atau produk dalam reaksi yang dikatalisis oleh enzim, misalnya pada rantai transpor elektron di mitokondria, dan bagian dari respon jaringan dalam melawan mikroorganisme. Selain itu, mereka juga dapat berasal dari faktor NO dan iskemia reperfusi yang melibatkan metabolisme xantin oleh xantin oksidase.

Berasal dari luar tubuh (eksogen)

Senyawa radikal yang berasal dari lingkungan misalnya radiasi, asap rokok, senyawa pencemar lingkungan, makanan olahan, olahraga yang berlebihan, dan obat-obatan. Konsumsi lemak yang berlebihan khususnya lemak tak jenuh sangat berpotensi menimbulkan radikal bebas. Lemak tak jenuh itu mudah sekali dioksidasi atau terserang radikal hidroksil membentuk radikal lipid peroksida. Oksigen berlebihan saat beraktivitas masuk lewat pernafasan lalu menyebabkan reaksi yang kompleks dalam tubuh dan menghasilkan produk-produk sampingan berupa radikal bebas atau muncul dalam metabolisme normal lipid.

Adanya asap rokok, pembakaran yang tidak sempurna dari kendaraan bermotor, bahan pencemar, radiasi matahari, dan radiasi kosmis juga menyebabkan terbentuknya radikal

bebas dan menimbulkan rangkaian reaksi oksidasi. Zat kimia yang memproduksi oksigen radikal dalam inti sel antara lain insektisida, senyawa klorida seperti trihalomethan (dioksin), senyawa nitrogen oksida, PCB, metil merkuri, senyawa-senyawa Mn^{2+} dan Cd^{2+} , senyawa bakterisidal seperti fenilhidrazid (obat TBC), kloramfenikol, dan obat antikanker seperti bleomycin dan antrasiklin. Sinar UV yang bisa berasal dari perusakan lapisan ozon oleh gas CFC bisa mengeluarkan radikal oksigen. Radiasi lain misalnya sinar X juga dapat mematikan sel dengan merusak membran sel dan menyebabkan peradangan selular hingga sel menjadi lisis, merusak ikatan pasangan basa secara tidak langsung, sehingga terjadi gangguan proses replikasi atau transkripsi DNA yang berakibat pada penyakit kanker. Sel yang rentan terhadap radiasi di antaranya sel epitel pada saluran pencernaan, sel integumen (kulit dan rambut), dan sel pada sumsum tulang untuk pembentukan darah. Manifestasi klinik dari radiasi adalah inflamasi kulit, muntah, pusing akibat gangguan gastrointestinal, anemia, dan kanker.

Target Kerusakan Radikal Bebas

DNA dan RNA

Radikal bebas dapat memutus cincin deoksiribosa, menyebabkan kerusakan basa, terjadi mutasi, kesalahan translasi, dan menghambat sintesis protein.

Protein

Pada protein yang terserang radikal bebas, dapat terjadi agregasi dan *crosslinking*, fragmentasi, modifikasi gugus thiol, menyebabkan perubahan transpor ion, peningkatan influks kalsium, dan perubahan aktivitas enzim.

Lipid

Radikal bebas dapat mengakibatkan lipid kehilangan ketidakterjenuhannya, membentuk metabolit reaktif yang mengubah fluiditas, permeabilitas membran, dan mempengaruhi 5 enzim yang terikat membran. Lipid tak jenuh merupakan target yang paling rentan karena mengandung banyak ikatan rangkap.

Peroksidasi Lipid

Oksidasi lemak terdiri atas tiga tahap utama, yaitu inisiasi, propagasi, dan terminasi. Lemak yang diserang bisa berasal dari aliran darah, seperti kolesterol dan lemak netral, juga dapat berasal dari asupan makanan, yaitu lemak tidak jenuh. Pada tahap inisiasi, terjadi pembentukan radikal asam lemak, yaitu suatu senyawa turunan asam lemak yang bersifat tidak stabil dan sangat reaktif akibat dari hilangnya satu atom hidrogen atau tambahan pada karbon rangkap (1). Lemak tak jenuh mudah diserang radikal pada rantai asil karena memiliki sistem 1,4-pentadien yang memungkinkan pengambilan atom hidrogen dari salah satu gugus metilen $-CH_2$ membentuk radikal karbon. Keberadaan ikatan rangkap karbon melemahkan ikatan karbon

hidrogen dan memfasilitasi pengambilan atom hidrogen. Pada tahap propagasi, penghilangan atom hidrogen melibatkan penyusunan ulang ikatan sebagai stabilisasi dengan pembentukan konjugasi diena, yang mudah diserang oleh oksigen membentuk radikal peroksil $\text{ROO}\cdot$ (2) (Evans, 1991; PUNCHARD, 1996). Radikal peroksil lebih lanjut akan menyerang asam lemak lain dan menghasilkan hidroperoksida (ROOH) dan radikal asam lemak baru melalui reaksi berantai hingga menghasilkan lebih banyak lagi hidroperoksida (3) (Combs, 1992; Kardinaal, 1994, Frei, 1994). Inisiasi: $\text{RH} + \cdot\text{OH} \rightarrow \text{R}\cdot + \text{H}_2\text{O}$ Pengambilan atom $\text{H-R}_2\text{C} = \text{CR}_2 + \cdot\text{OH} \rightarrow \text{R}_2\cdot\text{C-CR}_2$

Adisi ikatan rangkap (1) Propagasi: $\text{R}\cdot + \text{O}_2 \rightarrow \text{ROO}\cdot$
(2) $\text{ROO}\cdot + \text{RH} \rightarrow \text{ROOH} + \text{R}\cdot$ (3) Pada tahap terminasi, sesama radikal dapat bergabung menjadi molekul yang tidak reaktif atau bereaksi dengan senyawa antioksidan setelah senyawa tersebut terbentuk. Hati dan ginjal merupakan tempat kegiatan oksigen radikal dan peroksida lemak terbanyak. Peroksida lemak bersifat adesif terhadap molekul lain, memiliki potensial aksi yang sedang, lama aksi yang panjang dalam sel, tetapi juga tidak dapat dikeluarkan melalui ginjal dan tetap tinggal di dalam tubuh.

Radikal bebas adalah suatu molekul atau ion yang mengandung satu elektron yang tidak berpasangan. Senyawa ini merupakan zat antara yang berusia pendek, sangat reaktif dan berenergi tinggi, sehingga memiliki kecenderungan menarik elektron dari molekul lainnya dan memicu reaksi berantai. Radikal bebas dihasilkan dari pemutusan ikatan

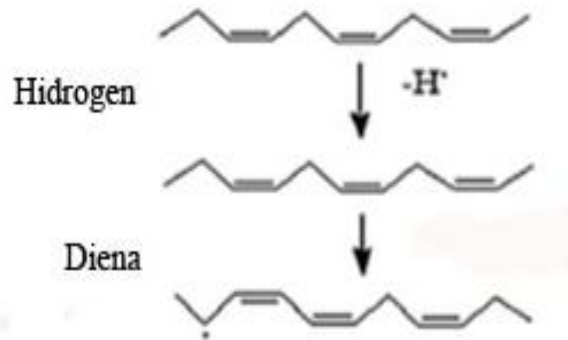
DR. IR. SRI WAHJUNI, M.KES.

kovalen secara homolitik dimana terbentuk dua fragmen yang memiliki elektron tak berpasangan dan bersifat radikal. Radikal bebas dapat bersifat anionik, kationik, atau netral. Fungsi radikal bebas diantaranya membunuh bakteri intraseluler. Bila terdapat radikal bebas dalam tubuh secara berlebihan, maka akan terjadi perampasan elektron atom komponen struktural maupun fungsional sel kemudian terjadi reaksi berantai.

BAB IV IMPLIKASI MALONDIALDEHID

Peroksidasi lipida yang menghasilkan marker malondialdehid (MDA) dipandang sebagai mekanisme molekuler utama yang terlibat dalam kerusakan oksidatif struktur sel. Peroksidasi lipida ini juga berperan dalam proses toksisitas yang menyebabkan kematian sel. Pertama, peroksidasi lipid dipelajari oleh ilmuwan makanan sebagai mekanisme untuk kerusakan asam-asam lemak pencernaan dan lemak. Peneliti tetap lainnya menganggap bahwa peroksidasi lipid adalah konsekuensi dari metabolit toksik (misalnya CCl_4) yang menghasilkan spesies yang sangat reaktif, gangguan membran intraseluler dan kerusakan sel (Dianzani dan Barrera, 2008).

Peroksidasi lipid adalah proses yang kompleks dan diketahui terjadi pada tumbuhan dan hewan. Ini melibatkan pembentukan dan propagasi radikal lipid, penyerapan oksigen, penyusunan kembali ikatan ganda lipid tak jenuh dan akhirnya penghancuran membran lipid, dengan produksi berbagai produk pemecahan, termasuk alkohol, keton, alkana, aldehyd, dan eter (Dianzani dan Barrera, 2008).



Gambar 7.
Langkah inisiasi proses peroksidasi lipid
(Dianzani dan Barrera, 2008)

Dalam situasi patologis, oksigen dan nitrogen spesies reaktif yang dihasilkan lebih tinggi dari tingkat normal, dan sebagai akibatnya, peroksidasi lipid terjadi dengan defisiensi α -tokoferol. Selain mengandung konsentrasi tinggi asam lemak tak jenuh ganda dan logam transisi, membran biologis sel dan organel terus-menerus mengalami berbagai jenis kerusakan (Halliwell dan Gut eridge, 1984).

Mekanisme kerusakan biologis dan toksisitas spesies reaktif pada sistem biologi saat ini dijelaskan oleh tahap berurutan dari stress oksidatif *reversible* dan *irreversible* kerusakan oksidatif. Stress oksidatif dipahami sebagai situasi ketidakseimbangan dengan peningkatan oksidan atau penurunan antioksidan. Konsep ini menyiratkan pengakuan produksi fisiologis oksidan (oksidasi-radikal bebas dan spesies terkait) dan adanya pertahanan antioksidan operasi. Konsep ketidakseimbangan mengakui efektivitas fisiologis

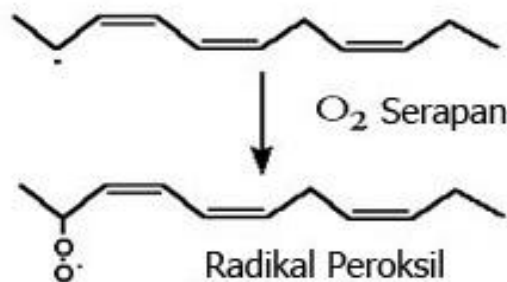
pertahanan antioksidan dalam menjaga baik stress oksidatif dan kerusakan sel pada tingkat minimum dalam kondisi fisiologis (Boveris *et al.*, 2008).

Peroksidasi lipid adalah reaksi berantai yang diprakarsai oleh pemisahan hidrogen, atau penambahan oksigen radikal, yang mengakibatkan kerusakan oksidatif asam lemak tak jenuh jamak (*PUFA*). Karena asam lemak tak jenuh jamak lebih sensitif daripada yang jenuh, jelas bahwa metilen diaktifkan oleh jembatan (RH) merupakan situs target penting. Kehadiran ikatan ganda berdekatan dengan kelompok metilen membuat CH ikatan metilen lemah, dan hidrogen lebih rentan terhadap yang terjenuh. Hal ini membuat sebuah elektron tidak berpasangan pada karbon, membentuk karbon berpusat radikal, yang distabilkan oleh penyusunan kembali molekul ikatan ganda untuk membentuk diena terkonjugasi yang kemudian bergabung dengan oksigen untuk membentuk radikal peroksil. Peroksil radikal itu sendiri mampu memisahkan atom hidrogen dari asam lemak tak jenuh ganda dan lain sebagainya memulai reaksi berantai (Halliwell dan Gutteridge, 1984) (Gambar 7).

Molekul oksigen dengan cepat menambah radikal karbon yang berpusat ($R\bullet$) terbentuk dalam proses ini, menghasilkan radikal lipidperoksil ($ROO\bullet$). Dekomposisi peroksida lipid dikatalisis oleh kompleks logam transisi menghasilkan radikal *alcoxyl* ($RO\bullet$) atau hidroksil ($HO\bullet$). Ini merupakan reaksi berantai peroksidasi lipid. Pembentukan radikal peroksil mengarah ke produksi

hidroperoksida organik, yang pada gilirannya dapat mengurangi hidrogen dari *PUFA* lain. Reaksi ini disebut dengan propagasi, menyiratkan bahwa satu putaran memulai dapat mengakibatkan konversi banyak *PUFA* untuk hidroperoksida lipid.

Dalam urutan penampilan mereka, alkil, peroksil dan radikal /alkoksil terlibat. Asam lemak yang dihasilkan radikal distabilkan oleh penataan ulang menjadi diena terkonjugasi yang mempertahankan produk yang lebih stabil termasuk hidroperoksida, alkohol, aldehida, dan alkana. Lipid hidroperoksida (ROOH) adalah yang pertama, relatif stabil, produk dari reaksi peroksidasi lipid (Halliwell dan Gut eridge, 1984) (Gambar 8).



Gambar 8.

Tahap awal langkah penyebaran proses peroksidasi lipid menunjukkan penyerapan oksigen (Halliwell dan Gut eridge, 1984)

Kompleks besi (Fe^{2+}) bereaksi dengan peroksida lipida (ROOH) untuk memberikan radikal alkoksil, sedangkan kompleks besi teroksidasi (Fe^{+}) bereaksi lebih lambat

untuk menghasilkan radikal peroksil. Kedua radikal dapat mengambil bagian dalam penyebaran reaksi berantai. Produk akhir ini kerusakan ion-katalis logam kompleks hidroperoksida lipid, yang meliputi aldehida sitotoksik dan gas hidrokarbon seperti etana. Radikal bebas reaksi berantai menyebar sampai dua radikal bebas konjugasi sama lain untuk mengakhiri rantai. Reaksi juga dapat mengakhiri dengan adanya antioksidan seperti vitamin E (α -tokoferol). Dalam kondisi di mana peroksidasi lipid terus digagas, produk non-radikal menghancurkan dua radikal pada suatu waktu. Dengan adanya ion logam transisi, ROOH dapat menimbulkan generasi radikal yang mampu kembali memulai lipid peroksidasi oleh ion redoksi (Halliwell dan Gutteridge, 1984).

Peroksidasi lipida menyebabkan penurunan fluiditas membran dan fungsi penghalang membran. Banyak produk dari peroksidasi lipid seperti hidroperoksida atau turunan aldehida dan mereka menghambat sintesis protein, tindakan makrofag darah dan mengubah sinyal kemotaktik dan aktivitas enzim (Fridovich dan Porter, 1981).

Implikasi Biologis Peroksidasi Lipida

Produksi biologis spesies oksigen reaktif utamanya adalah anion superoksida (O_2^-) dan hidrogen peroksida (H_2O_2) yang mampu merusak molekul biokimia termasuk asam nukleat dan asam amino. Paparan oksigen reaktif pada protein menghasilkan denaturasi, hilangnya fungsi, reaksi silang, agregasi, dan fragmentasi jaringan ikat

kolagen. Namun, efek yang paling merusak adalah induksi peroksidasi lipida. Membran sel yang terdiri atas asam lemak tak jenuh merupakan target utama serangan oksigen reaktif yang menyebabkan kerusakan membran sel.

Peroksidasi lipid asam lemak tak jenuh ganda mungkin bersifat enzimatik dan non-enzimatik. Peroksidasi lipid enzimatik dikatalisis oleh lipooksigenase, yang merupakan enzim peroksidasi lipid yang mengoksidasi, dan esterifikasi menghasilkan *PUFA* sebagai konsekuensi, radikal peroksi. Peroksidasi lipid nonenzimatik dan pembentukan peroksida lipid diprakarsai oleh kehadiran molekul oksigen dan difasilitasi oleh ion Fe^{2+} . Oksidasi pemecahan fosfolipida biologis terjadi di sebagian besar membran sel termasuk mitokondria, mikrosom, peroksisom, dan membran plasma.

Toksisitas produk peroksidasi lipida pada mamalia umumnya melibatkan neurotoksisitas, hepatotoksik, dan nefrotoksisitas. Mekanisme utama melibatkan proses detoksifikasi yang berlangsung di hati. Keracunan dari peroksidasi lipida mempengaruhi metabolisme lipida hati di mana sitokrom P-450s merupakan katalis yang efisien dalam transformasi oksidasi lipida-lipida aldehida yang diturunkan menjadi asam karboksilat. (Boveris *et al.*, 2008).

Hal ini menambahkan sisi lain aktivitas biologis metabolit oksidasi lipida. Metabolisme sitokrom P-450 dimediasi untuk beraksi secara paralel dengan transformasi metabolik lain aldehida. Dengan demikian, P-450s bisa berfungsi sebagai cadangan atau mekanisme

kompensasi ketika jalur eliminasi aldehida berkapasitas tinggi lainnya terganggu akibat penyakit atau keracunan. Akhirnya, 4-hidroksinonenal (HNE), aldehida tak jenuh, seperti akrolein, trans-2-Heksana, dan *crotonaldehyde*, juga konstituen makanan atau polutan lingkungan, P-450s mungkin signifikan dalam mendukung peroksidasi lipida yang memiliki efek hilir yang signifikan dan mungkin memainkan peran utama dalam jalur sinyal sel.

Peroksidasi lipida memiliki fungsi sinyal dalam situasi patologis merupakan senergis pro inflamasi, dan berkontribusi dalam kematian sel neuronal, misalnya, lipida kardiolipin di mitokondria membentuk hingga 18% dari total fosfolipid, dan 90% dari lemak rantai asil yang tak jenuh. Oksidasi kardiolipin merupakan salah satu faktor penting terjadinya apoptosis dengan cara membebaskan sitokrom-C membran bagian dalam mitokondria, dan memfasilitasi permeabilisasi membran luar.

Pelepasan sitokrom-C mengaktifkan kaskade proteolitik dan berakhir pada kematian sel. Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa peroksidasi lipida memiliki peran dalam patogenesis beberapa patologi seperti neurodegenerative, inflamasi, infeksi lambung, penyakit gizi. Kerusakan oksidatif di hati berhubungan dengan metabolisme lipida hati, dan dapat mempengaruhi mekanisme penyerapan dan transportasi α -tokoferol dalam organ ini. Dalam hati, kerusakan morfologi adalah sebelumnya ke peroksidasi lipid dan konsumsi antioksidan endogen. Di ginjal dan hati, memang peroksidasi lipid dan

kerusakan oksidatif didahului oleh nekrosis (Repeto *et al.*, 2010b., Dominguez *et al.*, 2008; Fiszman *et al.*, 2003., Navarro dan Boveris, 2009),).

Peroksidasi lipida adalah proses reaksi berantai yang ditandai oleh pengurangan berulang hidrogen oleh HO• dan RO• dan penambahan O₂ untuk alkil radikal (R•) menghasilkan ROO• dan dalam oksidasi asam lemak tak jenuh ganda, di mana kelompok metilen (= RH) adalah target utamanya. Hubungan antara peningkatan oksidasi fosfolipida dimediasi radikal bebas (Liu *et al.*, 2003). Kontribusi SIE (*Stroke in evolution*) dalam konsep stress oksidatif diikuti oleh implikasi bahwa peningkatan reaksi oksidasi yang dimediasi oleh adanya radikal bebas HO• dan RO• akan menghasilkan fosfolipid, protein, lipid, DNA, RNA atau oksidasi karbohidrat (Halliwell dan Guttridge, 1984).

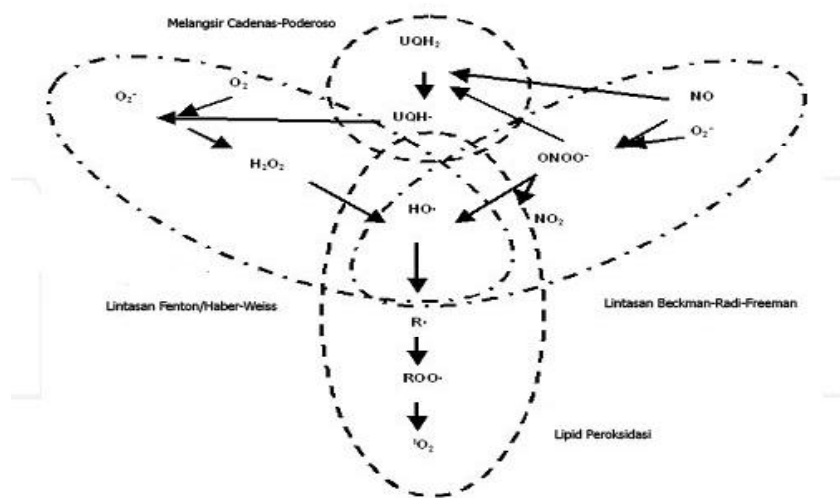
Peningkatan oksidasi konstituen biokimia sel dikaitkan dengan perubahan struktur mitokondria, yaitu terjadi pembengkakan dan peningkatan volume mitokondria (Boveris *et al.*, 2008). Dalam hati manusia, perubahan morfologi dapat mempengaruhi struktur dan fungsi organ, seperti pada kerusakan empedu pada pasien transplantasi hati sebagai konsekuensi dari kerusakan oksidatif yang berhubungan dengan ischemia-reperfusion. Menariknya, ada laporan di hati tikus model eksperimental, terjadinya peningkatan peroksidasi sekunder untuk meningkatkan produksi mitokondria dari O₂ dan H₂O₂ (Navarro *et al.*, 2009).

Mekanisme Kimia Peroksidasi lipida

Spesies oksigen reaktif yang dianggap bertanggung jawab atas keracunan oksigen biologis meliputi pengurangan oksigen parsial, superoksida radikal (O_2^-), hidrogen peroksida (H_2O_2), dan spesies reaktif lainnya seperti radikal hidroksil ($HO\bullet$), radikal *peroxyl* ($ROO\bullet$), oksida nitrat (NO), *peroxinitrite* ($ONOO\bullet$) dan oksigen singlet ($1O_2$). Efek biologis kelebihan masing-masing spesies ini sangat mirip, sehingga secara kolektif disebut spesies oksigen reaktif (ROS). Mediasi bebas radikal berantai dalam sistem biologis diringkas dalam Gambar 9. Beckman-Radi-Freeman jalur dan shunt Cadenas-Poderoso setelah dimasukkan ke reaksi berturut-turut dari jalur Fenton/ jalur Haber-Weiss, sehingga proses peroksidasi lipid dapat menggabungkan NO dan ONOO. Secara biokimia radikal bebas dimediasi dengan reaksi berantai (Boveris *et al.*, 2008) (Gambar 9).

Pada tahun-tahun terakhir, denominasi “spesies oksigen reaktif” (ROS) dan “reaktif nitrogen spesies” (RNS) telah menjadi sangat populer. ROS denominasi melibatkan tiga spesies kimia dari jalur Fenton /Haber-Weiss (O_2 , H_2O_2 , dan HO), produk-produk dari pengurangan parsial oksigen. Demikian pula, denominasi RNS longgar mengacu pada tiga spesies kimia dari jalur Beckman-Radi-Freeman (NO, ONOO, dan NO_2). Referensi secara keseluruhan untuk kedua kelompok, ROS dan RNS, biasanya dibuat untuk menjelaskan atau mengacu pada aktivitas biologis mereka, apa yang mencerminkan fakta bahwa masing-masing kelompok, ROS dan RNS, dengan sendirinya disebarkan

dalam sistem biologis dari promotor mereka, O_2^- dan NO. Namun demikian, keuntungan dan fasilitas pada efek biologis menyiratkan ketidaktahuan proses biokimia.



Gambar 9.

Dimediasi reaksi berantai radikal Bebas. $O_2\cdot^-$ (superoksida radikal); H_2O_2 (peroksida hidrogen), $HO\cdot$ (radikal hidroksil); NO (nitrat oksida); $ONOO^-$ (peroxinitrite); $NO_2\cdot$ (dioksida nitrogen); UQH_2 (ubiquinol); $UQH\cdot$ (ubisemiquinone); $R\cdot$ (alkil adikal); $ROO\cdot$ (Radikal peroksil); 1O_2 (singlet Oksigen). (Boveris et al., 2008)

Langkah-langkah individu dari radikal bebas rantai dimediasi reaksi sistem biologis (Gambar 9); pada gambar ini reaksinya cepat $10^7 M^{-1} s^{-1}$. Tetapi pengecualian adalah dismutasi enzimatik O_2 ($10^{10} M^{-1} s^{-1}$) dikatalisasi oleh antioksidan SOD, urutan reaksi pertama dari dekomposisi $ONOO^-$, dan tingkat yang relatif rendah ($10^5 M^{-1} s^{-1}$)

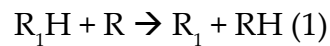
dari homolisis H_2O_2 dikatalisasi oleh Fe^{2+} (Boveris *et al.*, 2008).

Mengenai mekanisme molekuler yang menghasilkan peroksidasi lipid dalam sistem biologis sebelumnya, diterima bahwa peroksidasi lipid mungkin akibat dari a) intermediet pengurangan parsial oksigen (homolisis H_2O_2 dan generasi $HO\bullet$), b) autoksidasi langsung lipid, c) intermediet dari oksida nitrat metabolisme, dan d) modifikasi struktur lipid permukaan membran (Fridovich dan Porter, 1981; Boveris *et al.*, 2008; Repeto *et al.*, 2010 a).

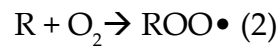
Proses peroksidasi lipid diinduksi untuk efek prooksidan dari logam transisi. Sebuah bukti yang luas mendukung terjadinya reaksi ion logam dengan H_2O_2 , dan hidroperoksida dalam sitosol dan dalam membran biologis. Yang terakhir adalah target utama kerusakan oksidatif. Dengan kata lain, oleh salah satu mekanisme, logam transisi menghasilkan peroksidasi lipid oleh stimulasi kapasitas oksidatif H_2O_2 dengan mempromosikan sebagai pemicu radikal (Moncada *et al.*, 1991; Repeto dan Boveris, 2008), dengan mekanisme lain, mereka mengikat fosfolipid bermuatan negatif yang mengubah sifat fisik bilayer dan proses inisiasi, serta propagasi dari reaksi peroksidasi lipid (Repeto *et al.*, 2010a; Repeto dan Boveris, 2008).

Lipid peroksidasi adalah reaksi berantai yang diprakarsai oleh hidrogen abstraksi atau dengan penambahan oksigen radikal, yang mengakibatkan kerusakan oksidatif asam lemak tak jenuh jamak (PUFA). Karena asam lemak tak jenuh ganda lebih sensitif daripada yang jenuh, jelas

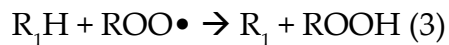
bahwa metilen diaktifkan (RH) jembatan merupakan situs target penting. Inisiasi ini biasanya dilakukan oleh radikal reaktivitas yang cukup (Persamaan 1):



Molekul oksigen dengan cepat menambah karbon-berpusat radikal ($R\bullet$) terbentuk dalam proses ini, yang menghasilkan lipid peroksil radikal ($ROO\bullet$) (Persamaan 2):



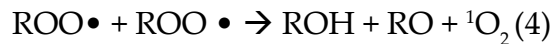
Pembentukan radikal peroksil mengarah ke produksi hidroperoksida, yang pada gilirannya dapat hidrogen dari yang lain senyawa *PUFA*, analog dengan Reaksi 1 atau Persamaan 3



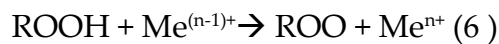
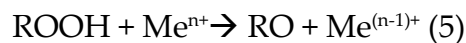
Reaksi ini disebut propagasi, yang menyiratkan bahwa salah satu konversi hasil pada senyawa *PUFA* untuk hidroperoksida lipid. Dalam urutan penampilan mereka, alkil, peroksil, dan radikal alkoksil dihasilkan dalam radikal bebas reaksi berantai. Alkil radikal distabilkan oleh penataan ulang menjadi diena terkonjugasi yang merupakan produk yang relatif stabil.

Lipid hidroperoksida ($ROOH$) adalah produk pertama dari reaksi peroksidasi lipid. Dalam kondisi di mana peroksidasi lipid terus dimulai, anihilation radikal atau

penghentian terjadi dengan menghancurkan dua radikal sekaligus:



Dengan adanya ion logam transisi, ROOH memberikan kenaikan kation-kation yang mampu memulai radikal peroksidasi lipid oleh kecepatan redoks dari ion logam (Repeto *et al.*, 2010; Repeto dan Boveris, 2012.):



Autoksidasi lipid: peroksidasi lipid Non-enzimatik

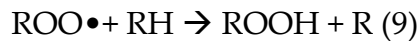
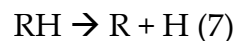
Peroksidasi lipid non-enzimatik adalah radikal difasilitasi oleh reaksi berantai bebas di mana satu menginduksi radikal bebas oksidasi lipid, terutama fosfolipid yang mengandung asam lemak tak jenuh ganda. Autoksidasi lipid dalam sistem biologis adalah proses langsung yang terjadi dengan homolisis hidroperoksida endogen oleh pemotongan dari ROOH dan produksi RO• dan ROO•

Asam lemak tak jenuh ganda seperti linoleat dan asam arakidonat, yang hadir sebagai ester phosphogliserida di membran lipid, sangat rentan terhadap autoksidasi. Selain itu, autoksidasi dalam sistem biologis telah dikaitkan dengan peristiwa seperti patologis yaitu kerusakan

membran sel dalam proses penuaan dan aksi zat beracun tertentu. Autoksidasi pada substrat organik dalam larutan homogen adalah proses rantai radikal bebas spontan O_2 tekanan parsial di atas 100 torr (Repeto *et al.*, 2010).

Hidroperoksida lipid, ketidak adanya ion logam katalitik, menghasilkan berbagai macam produk termasuk aldehida rantai pendek dan panjang dan fosfolipid dan kolesterol aldehida ester, yang menyediakan abstraksi hidrogen setara dari asam lemak tak jenuh dan pembentukan radikal bebas. Produk sekunder dapat digunakan untuk menilai tingkat peroksidasi lipid dalam sistem (SIE, 1991a) (Persamaan 7 sampai 9).

Persamaan 7 membutuhkan beberapa komentar. Seperti ditulis adalah termodinamika yang tidak spontan karena melibatkan pemecahan ikatan CH (435 kJ / mol). Namun, asam lemak tak jenuh ganda dalam solusi yang mudah mengalami autooksidasi, kemungkinan katalis oleh ion logam transisi. R· radikal reaksi dengan O_2 menghasilkan $ROO\bullet$



Ion logam transisi Fe^{2+} dan Cu^+ merangsang lipid peroksidasi oleh pembelahan reduktif hidroperoksida lipid endogen (ROOH) dari membran fosfolipid ke alkasil

sesuai (RO•) dan peroksil (ROO•). Radikal dalam proses yang dikenal sebagai peroksidasi lipid tergantung ROOH (Persamaan 10 dan 11):



Mekanisme dua reaksi ini muncul untuk melibatkan pembentukan Fe (II) -Fe (III) atau Fe (II) O₂-Fe (III) kompleks dengan tingkat maksimal HO• pembentukan radikal di rasio Fe (II) / Fe (III) dari 1 (Repeto *et al.*, 2010 ; Repeto dan Boveris, 2008).

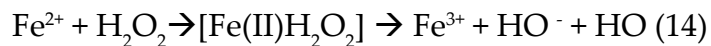
Cu²⁺ dan Cu⁺ dikenal karena kupri (Cu²⁺) dan Cu⁺ (kupro) cepat berubah warna bila direaksikan dengan hidroperoksida (ROOH) untuk membentuk RO• dan ROO• (Persamaan 12 dan 13.) (SIE, 1991a; Repeto *et al.*, 2010; Repeto dan Boveris, 2008).



Peroksidasi lipid yang dihasilkan untuk intermediet dari pengurangan parsial oksigen.

Produk secara fisiologis dari pengurangan parsial oksigen O₂ dan H₂O₂, merupakan proses dasar peroksidasi lipid biologi dalam sel aerobik mamalia. Dari sudut pandang

molekul radikal hidroksil (HO•) terbentuk dari H₂O₂ dan Fe₂⁺ pada reaksi Fenton, di mana dipertimbangkan pula untuk waktu yang lama sebagai kemungkinan langkah tingkat terbentuknya peroksidasi lipid fisiologis (Valdez *et al.*, 2011; Boveris, 2008). Reaksi Fenton dan Fenton seperti persamaan 14 sering digunakan untuk menjelaskan efek racun dari logam redoks-aktif, di mana M(n)⁺ biasanya ion logam transisi (Persamaan 5):



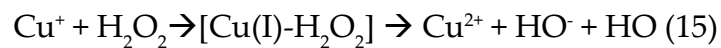
Jejak (nM) tingkat ion logam transisi aktif seluler dan tampaknya cukup untuk katalisis reaksi lambat Fenton secara *in vivo*, di tingkat fisiologis H₂O₂ (0,1-1,0 nM) (Boveris, 2012).

Spesies oksigen reaktif terutama mencakup O₂⁻ dan H₂O₂, secara fisiologis dihasilkan sebagai produk dari transfer elektron mitokondria. Pembentukan O₂⁻ berasal dari autooksidasi dari ubisemiquinone kompleks I dan III dan produksi H₂O₂ terjadi dengan intramitochondrial yang katalisisnya Mn-SOD. Ketika proses transfer elektron diblokir di kompleks I dan III, elektron langsung ke O₂ memproduksi O₂⁻• (Boveris, 2004; Navarro *et al.*, 2010).

Oksigen dan nitrogen spesies reaktif, meskipun disimpan dalam konsentrasi siap rendah dengan sistem antioksidan, yang mampu bereaksi dan kerusakan biomolekul. Mitokondria dianggap sumber intraseluler utama oksidasi spesies oksigen reaktif (Navarro dan Boveris, 2004; Navarro *et al.*, 2010).

Pada tingkat rendah, H_2O_2 , Fe_2^+ menginduksi lipid peroksida dekomposisi, menghasilkan radikal peroksil dan radikal alkoksil, dan mendukung peroksidasi lipid. Hasil ini menunjukkan bahwa terjadinya Fe_2^+ efek stimulasi pada Fe_2^+ peroksidasi lipid yang disebabkan produksi spesies reaktif oksigen melalui oksidasi Fe_2^+ dengan ROOH endogen (Boveris, 2012).

Cu^+ ion dianggap sebagai katalis yang efektif untuk reaksi Fenton (Persamaan 15).



Proses peroksidasi lipid telah diakui sebagai pembentuk radikal bebas yang terjadi secara fisiologis dapat diukur kadar dengan *chemiluminescence* dari organ *in situ*. Reaksi inisiasi utama dipahami dimediasi oleh HO^\cdot atau oleh ferryl menengah, baik dengan potensi setara untuk hidrogen abstraksi dari asam lemak tak jenuh, dengan pembentukan radikal alkil (R^\cdot) (Boveris, 2012; Boveris *et al.*, 1980) (Persamaan 16):



Salah satu efek dari reaksi radikal hidroksil, formasi mereka dikatalisasi oleh ion besi, dengan lipid adalah untuk membuat lipid atau fibrosis yang dapat dianggap penyebab gangguan membran dan kerusakan oksidatif terkait dalam patologi yang berbeda.

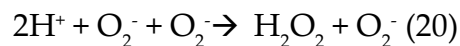
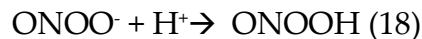
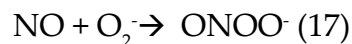
Peroksidasi lipid yang dihasilkan dari zat antara metabolisme oksida nitrat

Bidang minat yang saat ini telah meningkat selama dekade terakhir adalah studi oksida nitrat (NO) sejak demonstrasi, pada tahun 1987, pembentukannya oleh enzim NO sintase pada sel endotel vaskular. Radikal NO merupakan senyawa aktif pada endotel adalah stimulator endogen dari *guanylate cyclase* larut dan terjadi vasodilator kuat di *in vitro*. Asam lemak tak jenuh jamak rentan terhadap reaksi nitration. Urutan spesies oksida nitrat (NO) yang mudah terurai (*diffusible*) melintasi membran, konsentrasi mereka dalam inti hidrofobik membran dan lipoprotein menyebabkan bereaksi cepat dengan asam lemak dan radikal peroksil lipid (ROO•). Selama proses pembangkit oksidasi, lipid teroksidasi dan produk nitration dari lipid bebas (asam arakidonat, oleat arakidonat, linoleat) dan esterifikasi (kolesterol linoleat). Proses nitration lipid termasuk dalam mekanisme molekuler *in vivo* yaitu: a) NO autooksidasi menjadi nitrit, yang memiliki oksidan dan alat penitration, b) Selain elektrofilik NO berhubungan spesies asam lemak tak jenuh, c) reaksi radikal antara ROO• dan NO, d) peroksi nitri (ONOO•) berasal radikal bebas untuk memediasi oksidasi, nitrosasi dan reaksi nitration. Spesies ini pada saat ini dianggap sebagai mediator dari respon inflamasi adaptatif.

NO merupakan mediator endogen banyak fungsi fisiologis melalui stimulasi dari enzim *guanylate cyclase* termasuk regulasi vaskuler, perubahan protein pasca

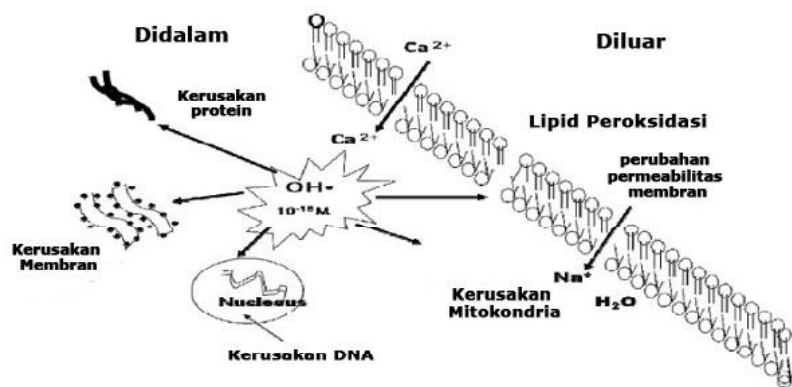
traslational, ekspresi gen dan fungsi sel inflamasi. Asam lemak bebas dan esterifikasi asam arakidonat dan linoleat merupakan komponen penting dari lipoprotein dan membran yang dapat teroksidasi untuk senyawa yang berbeda. NO dan radikal NO (NO•) bereaksi dengan asam lemak menghasilkan teroksidasi dan ternitrasi sebagai nitroalkenes menghasilkan nitroalcohols. Pada konsentrasi oksigen rendah, derivatif NO biologis yang paling penting adalah ONOO. Proses nitro alkilasi terjadi *in vitro* dan *in vivo*, terlibat dalam proses redoks dan sel sinyal melalui kovalen reversibel terikat dan modifikasi pasca-traslational bertanggung jawab atas struktur, fungsi, dan distribusi subselular protein dan mengatur efek pro-inflamasi paparan oksidan (Nair *et al.*, 2007 ; Valdez *et al.*, 2011).

Mekanisme baru untuk produksi radikal hidroksil, yang tidak tergantung pada kehadiran logam transisi, baru-baru ini telah diusulkan. Ini melibatkan produksi peroksinitri (Beckman *et al.*, 1994; Rachmilewit *et al.*, 1993) yang memiliki efek proinflamasi *in vitro*, dari reaksi NO dengan O₂⁻ (Persamaan 17-20):



Dalam situasi patologis, makrofag dan neutrofil direkrut untuk situs cedera, diaktifkan untuk menghasilkan NO sebagai bagian dari respon inflamasi. Selanjutnya, aktivitas SOD cepat *scavenges* $O_2^{\cdot-}$ dan juga memperpanjang efek vaso-relaksan NO.

Modifikasi struktur membran lipid



Gambar 10.

Lipid, DNA dan kerusakan oksidatif protein dari reaktif radikal hidroksil (Repeto *et al*, 2010)

Kehadiran kolesterol pada permukaan membran sel mempengaruhi kerentanan terhadap peroksidasi, mungkin ini dapat dicegah dengan mengurangi kadar radikal yang mempengaruhi struktur internal membran oleh interaksi struktur cincin yang besar hidrofobik, dengan rantai asam lemak atau fosfolipid. Rantai asam lemak atau fosfolipid memiliki aktifitas deterjen yang merupakan awal di membran untuk mengukur peroksidasi lipid akan

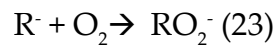
memberikan kontribusi untuk peningkatan gangguan membran dan peroksidasi lanjut.

Timbulnya peroksidasi lipid dalam membran biologis dikaitkan dengan perubahan sifat fisikokimia dan dengan perubahan fungsi biologis lipid dan protein. Asam lemak tak jenuh ganda dan metabolitnya memainkan peran fisiologis: penyediaan energi, struktur membran, fluiditas, fleksibilitas dan permeabilitas selektif membran sel, dan sinyal sel dan regulasi ekspresi gen (Catala, 2006). Radikal hidroksil yang dihasilkan sebagai konsekuensi dari reaksi Fenton, mengoksidasi komponen seluler dari membran biologis (Gambar 10).

Pengikatan spesies bermuatan positif ke membran (untuk kelompok kepala-bermuatan negatif dari fosfolipid) dapat mengubah kerentanan membran kerusakan oksidatif. Hal ini dapat dilihat baik sebagai tambahan atau penghambatan laju peroksidasi lipid. Beberapa ion logam seperti Ca_2^+ , Co_2^+ , Cd_2^+ , Al_3^+ , Hg_2^+ dan Pb_2^+ mengubah tingkat peroksidasi di liposom, eritrosit, dan membran mikrosomal, sering merangsang peroksidasi disebabkan oleh ion besi.

Dalam peroksidasi lipid otak fosfatidilkolin-phosphatidylserine (PC-PS) liposom (Repeto *et al.*, 2010a) hidrogen abstraksi terjadi pada karbon allylic 9 dan 10 dari rantai asam oleat. Reaksi inisiasi sekunder disediakan oleh hidrogen abstraksi oleh $\text{RO}\cdot$ dan $\text{ROO}\cdot$ (Persamaan 21 sampai 23.) pada karbon tersier disebutkan:

DR. IR. SRI WAHJUNI, M.KES.



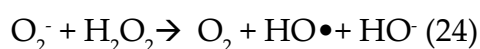
$R\cdot$ dan $ROO\cdot$ radikal (Persamaan 21-23) adalah pusat untuk proses radikal-dimediasi bebas dari peroksidasi lipid. Reaksi penambahan $R\cdot$ dengan O_2 untuk menghasilkan $ROO\cdot$ (Persamaan. 23) menghasilkan produk yang mampu atom hidrogen abstrak dan untuk menumbuhkan $R\cdot$ untuk siklus baru dari rantai reaksi radikal bebas. Seluruh proses, oleh pengulangan Reaksi 23, disini O_2 bereaksi dengan radikal alkoksi menghasilkan malondialdehid ($O=HC-CH_2-CH=O$), 4-hidroksinonenal dan lainnya dialdehida sebagai produk sekunder dan akhir peroksidasi lipid. Proses ini menghasilkan TBARS pada rasio perkiraan 0,12 TBARS / O_2 dan biasanya digunakan sebagai pengukuran tingkat dan tingkat peroksidasi lipid (Junqueira *et al.*, 2004).

Ada dua konsekuensi dari peroksidasi lipid: kerusakan struktural membran dan generasi produk sekunder. Kerusakan membran berasal dari produksi rantai rusak asil lemak, lipid-lipid, atau lemak-protein cross-link, dan reaksi *endocyclization* untuk menghasilkan isoprostan dan neuroprostan. Efek ini berat bagi sistem biologis, yang menghasilkan kerusakan fungsi membran, inaktivasi enzim, dan efek toksik pada divisi seluler dan fungsi (Catala, 2006).

Peran logam transisi pada proses peroksidasi lipid

Studi di dua dekade terakhir telah menunjukkan bahwa redoks logam aktif mengalami kecepatan reaksi redoks dan kecepatan reaksi untuk menghasilkan radikal reaktif seperti superoksida anion oksida radikal, dan nitrat dalam sistem biologi. Gangguan homeostasis ion logam menyebabkan stress oksidatif, bagian peningkatan pembentukan spesies oksigen reaktif yang menguasai perlindungan antioksidan dan kemudian menginduksi kerusakan DNA, peroksidasi lipid, modifikasi protein dan efek lainnya, semua gejala untuk berbagai penyakit, yang melibatkan kanker, penyakit jantung, diabetes, aterosklerosis, gangguan saraf, dan peradangan kronis.

Mekanisme peroksidasi lipid dalam sistem biologis yang disebabkan oleh radikal bebas telah menjadi fokus dari kepentingan ilmiah selama bertahun-tahun. Saat ini, diketahui bahwa radikal $\text{OH}\bullet$, dibentuk terutama oleh reaksi Haber-Weiss, dan bertanggung jawab atas kerusakan biologis (Repetto *et al.*, 2010a; Repetto *et al.*, 2010b; tahun (Fiszman *et al.*, 2003; Boveris *et al.*, 2008; Barrera, 2008; Dominguez *et al.*, 2008).) (Persamaan 24):

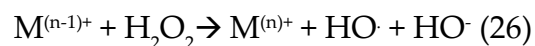


Namun, reaksi ini tidak akan dilanjutkan secara signifikan *in vivo* karena tetapan laju untuk reaksi lebih rendah dari reaksi dismutasi. Namun demikian, modifikasi dari reaksi Haber-Weiss, yang seperti reaksi Fenton dan

reaksi Fenton, memanfaatkan kemampuan kecepatan besi redoks untuk meningkatkan laju reaksi, lebih layak *in vivo* dan sering digunakan untuk menjelaskan efek racun dari logam redoks-aktif di mana $M^{(n)+}$ biasanya ion logam transisi. Sebagai logam transisi yang bisa eksis di beberapa valensi dan yang dapat mengikat hingga enam ligan, besi merupakan komponen penting dari katalis industri dalam industri kimia terutama untuk reaksi redoks (Repeto *et al.*, 2008).

Ada beberapa laporan tentang peran logam transisi dalam proses peroksidasi lipid terkait dengan toksisitas seluler, karena setelah mereka memasuki sistem fisiologis, logam ini berperan dalam efek samping oksidatif. Beberapa logam transisi termasuk besi, kromium, timah, dan kadmium menghasilkan peroksidasi lipid *in vitro* dan *in vivo*: asam lemak, minyak ikan cod, membran biologis, jaringan dan organ, menunjukkan bahwa logam berkontribusi terhadap efek oksidatif peroksidasi lipid diamati dalam berbagai penyakit (Repeto *et al.*, 2010a; Boveris, 2008).

Reaksi Fenton terjadi *in vivo* pada tingkat yang sangat rendah, dan karenanya tidak dapat menjelaskan setiap produksi besar $OH\bullet$ radikal dalam biologi. Di sisi lain, ketika dikatalisis oleh ion logam transisi, radikal $OH\bullet$ dapat dibentuk melalui Reaksi 25 dan 26:

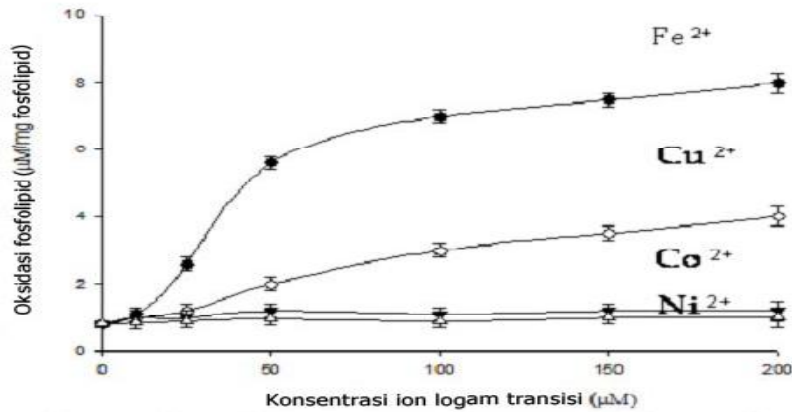


Konsentrasi redoks intraseluler logam transisi aktif baik rendah atau diabaikan: bebas Fe^{2+} adalah 0,2-0,5 nM dan reaksi bebas Cu^{2+} adalah tentang ion tunggal per sel. Namun, jejak (nM) tingkat ion logam transisi aktif seluler dan beredar tampaknya cukup untuk katalisis lambat reaksi Fenton *in vivo* pada tingkat fisiologis hidrogen peroksida (H_2O_2 , 0,1-1,0 nM) (Boveris, 2008).

Hal ini juga diketahui bahwa besi berfungsi sebagai katalis untuk pembentukan hidroksil yang sangat reaktif radikal melalui reaksi Fenton. Selain ion besi, banyak ion logam termasuk Cu (I), Cr (II), dan Co (II) ditemukan memiliki fitur oksidatif reagen Fenton. Oleh karena itu, campuran senyawa logam ini dengan H_2O_2 diberi nama "reagen Fenton". Dalam sistem *in vivo* yang sebenarnya, setelah peroksida organik (ROOH) dibentuk oleh aksi ROS, panas, dan / atau foto-iradiasi, ROOH dapat digantikan oleh HO, di mana ROOH bereaksi dengan ion logam untuk membentuk alkoksil radikal. Selanjutnya, reaksi berantai peroksidasi lipid terjadi.

Mekanisme untuk ion logam transisi dipromosikan untuk peroksidasi lipid yang dekomposisi H_2O_2 dan homolisis menghasilkan hidroperoksida endogen. Fe^{2+} - H_2O_2 - dimediasi terjadinya peroksidasi lipid oleh proses kedua pseudo, dan reaksi Cu^{2+} yang dimediasi proses urutan pseudo-pertama. Co^{2+} dan Ni^{2+} saja, jangan memaksakan peroksidasi lipid. Namun demikian, ketika mereka dikombinasikan dengan Fe^{2+} , peroksidasi lipid Fe^{2+} - H_2O_2 - dimediasi dirangsang dengan adanya Ni^{2+} dan

dihambat dengan adanya Co^{2+} (Gambar 11) (Boveris *et al*, 2008).



Gambar 11.

Oksidasi fosfolipid pada konsentrasi yang berbeda dari logam transisi. (Boveris *et al*, 2008)

Ada banyak faktor yang mempengaruhi pembentukan produk peroksidasi lipid dari lipid dikatalisasi oleh berbagai logam. Sebagai contoh, pengukuran kuantitatif reaksi Fe (II) dan H_2O_2 telah menunjukkan bahwa jumlah stoikiometri dari radikal hidroksil adalah orbital tertutup ketika konsentrasi ion adalah kurang dari 1 pM, menunjukkan bahwa kekuatan sistem Fenton tergantung pada konsentrasi logam. Sejak Fenton melaporkan bahwa campuran hidrogen peroksida dan garam besi adalah oksidan yang efektif dari berbagai macam substrat organik pada tahun 1894, reagen ini (reagen Fenton) telah digunakan untuk menyelidiki banyak hal yang berhubungan dengan oksidasi *in vitro* substrat organik termasuk lipid (Boveris, 2012).

Dalam model *in vitro* dari fosfatidilkolin / phosphatidiserine (60:40), liposom dan hidrogen peroksida (H_2O_2), Fe dan Cu mempromosikan peroksidasi lipid, ditafsirkan sebagai konsekuensi dari pemotongan homolitik H_2O_2 dan hidroperoksida endogen (ROOH) dan generasi hidroksil (HO Navarro *et al.*, 2009) dan radikal alkosil ($RO\bullet$) tergantung ketat pada partisipasi Fe dan Cu sebagai logam redoks-reaktif. Namun, Co^{2+} dan Ni^{2+} saja, jangan memaksakan peroksidasi lipid. Namun demikian, ketika mereka dikombinasikan dengan Fe^{2+} , peroksidasi lipid dimediasi $Fe^{2+}-H_2O_2$ - dirangsang dengan adanya Ni^{2+} dan menghambat dengan adanya Co^{2+} (Repeto *et al.*, 2010a; Boveris, 2012).

Cr (III) terjadi di alam dan merupakan jejak penting elemen digunakan dalam regulasi kadar glukosa darah. Cr (III) bereaksi dengan superoksida, kemudian Cr (II) menghasilkan radikal hidroksil melalui reaksi Fenton seperti dengan H_2O_2 untuk memulai peroksidasi lipid.

Keracunankadmium ditunjukkan untuk meningkatkan peroksidasi lipid pada tikus hati, ginjal dan jantung. Namun, mekanisme toksisitas kadmium tidak sepenuhnya dipahami. Kadmium secara tidak langsung mempengaruhi generasi berbagai radikal termasuk superoksida dan hidroksil radikal. Generasi hidrogen peroksida dengan ion kadmium dapat menjadi sumber radikal dalam sistem Fenton (Valko, 2011).

Efek racun dari produk sekunder peroksidasi lipid

Banyak aldehida yang dihasilkan selama dekomposisi peroksidatif asam lemak tak jenuh jamak. Dibandingkan dengan radikal bebas, aldehid sangat stabil dan berdifusi keluar dari sel dan target serangan jauh dari lokasi produksi mereka. Tentang 32 aldehida diidentifikasi sebagai produk dari peroksidasi lipid:

- a) jenuh (propanal, butanal, heksanal, Oktanal, menjadi dekanal yang paling penting);
- b) 2,3-trans-jenuh-aldehida (Hexenal, oktenal, nonenal, desenal dan tidakdesenal);
- c) seri 4-hidroksilat, aldehida 2,3-trans-tidakjenuh: 4-hidroksi tidakdesenal, menjadi 4-hidroksinonenal (HNE) yang paling penting kuantitatif.

Malondialdehid (MDA) dianggap untuk waktu yang lama sebagai yang paling penting metabolit peroksidasi lipid. Namun, MDA praktis tidak ada racun. Penelitian terbaru telah menunjukkan bahwa produk yang paling efektif dari peroksidasi lipid menyebabkan kerusakan sel adalah HNE. HNE menghasilkan efek yang berbeda: bertindak sebagai sinyal intraseluler mampu memodulasi ekspresi gen, proliferasi sel, diferensiasi dan apoptosis. Hidroksil-kelompok dekat dengan kelompok karbonil hadir dalam struktur kimia HNE berhubungan dengan reaktivitas yang tinggi dengan target yang berbeda (thiol dan amina kelompok). HNE suatu gugus yang mudah terdifusi, tetapi efek biologis tergantung pada target molekul dan perilaku sebagai sinyal untuk menghasilkan kerusakan.

Stress oksidatif adalah mekanisme yang mudah dipahami kerusakan sel yang terjadi akibat peningkatan sel peroksidasi fosfolipid dan yang berperan dalam berbagai disfungsi sel. Aldehida menunjukkan reaktivitas tinggi dengan molekul-molekul biologi, seperti protein, DNA dan fosfolipid menghasilkan molekul-molekul intra dan antara molekul lain dalam sel (adduct intra dan antar molekul). (Catala, 2006).

Konsentrasi fisiologis dari produk ini rendah. Namun, konsentrasinya yang lebih tinggi sesuai dengan situasi patologis. Oleh karena itu, kerusakan DNA yang disebabkan oleh produk peroksidasi lipid akhir dapat memberikan penanda menjanjikan untuk prediksi risiko dan target untuk langkah-langkah pencegahan. Aldehida DNA-reaktif dapat merusak DNA baik dengan mereaksikan langsung dengan basa DNA atau dengan menghasilkan zat antara dua fungsi lebih reaktif, yang membentuk DNA matang secara eksosiklik. Dari jumlah tersebut, HNE dan MDA, akrolein, dan krotonaldehid telah terbukti untuk memodifikasi basa DNA, menghasilkan lesi promutagenik dan untuk berkontribusi pada efek mutagenik dan karsinogenik terkait dengan oksidatif peroksidasi lipid stress dan HNE dan MDA terlibat karsinogenesis.

Produk akhir peroksidasi lipid (HNE dan MDA) menyebabkan kerusakan protein oleh reaksi selain dengan kelompok amino lisin, kelompok sistein sulfidril, dan kelompok histidin imidazol (Esterbauer *et al.*, 1991; Esterbauer, 1996). Modifikasi protein dengan produk

aldehida peroksidasi lipid berkontribusi untuk gangguan neurodegeneratif, aktivasi kinase, dan penghambatan faktor transkripsi nuklir (Uchida, 2003; Camandola *et al.*, 2000).

Lipid peroksidasi fragmen subselular

1. Mikrosom

Mikrosom diisolasi dari hati telah terbukti mengkatalisis sebuah peroksidasi tergantung NADPH dari asam lemak tak jenuh jamak endogen dengan adanya ion besi dan chelators logam, seperti ADP atau pirofosfat. Membran mikrosoma sangat rentan terhadap peroksidasi lipid karena adanya konsentrasi tinggi asam lemak tak jenuh ganda (McCay, 1971). Mekanisme yang terlibat dalam inisiasi peroksidasi dalam sistem mikrosomal tergantung NADPH tidak muncul untuk melibatkan tidak superoksida atau hidrogen peroksida, karena baik superoksida dismutase atau katalase penyebab penghambatan peroksidasi. Namun demikian, besi berkurang memainkan peran penting baik dalam inisiasi dan propagasi tergantung NADPH mikrosomal lipid peroksidasi (Shires, 1975).

Lipid membran mikrosoma, khususnya asam lemak tak jenuh jamak, mengalami degradasi selama peroksidasi lipid tergantung NADPH. Degradasi lipid membran selama peroksidasi lipid telah diamati untuk menghasilkan produksi singlet oksigen, yang terdeteksi sebagai chemiluminescence (Boveris *et al.*, 1980).

Peroksidasi nonenzimatik membran mikrosoma juga terjadi dan mungkin dimediasi sebagian oleh hemoproteins endogen dan logam transisi. Konsentrasi tinggi logam transisi (50 nM) mempromosikan auto-oksidasi fosfolipid.

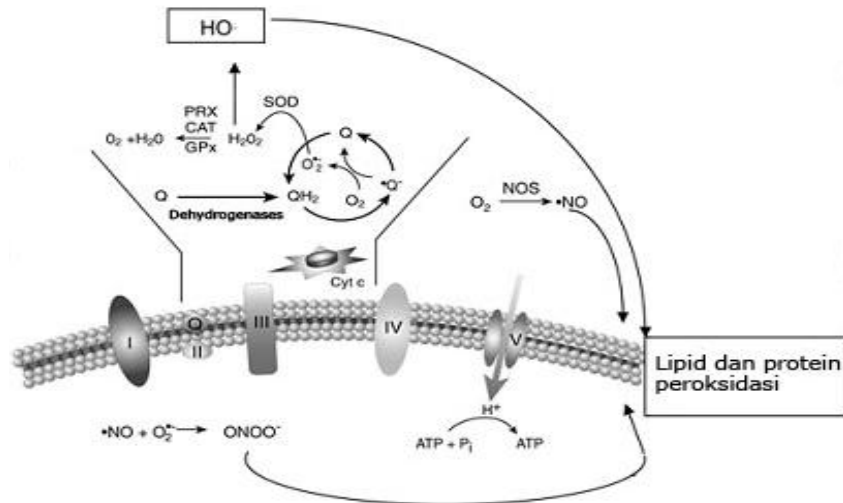
2. Mitokondria

Saat ini diterima bahwa kompleks mikrokondria sangat sensitif terhadap inaktivasi oleh oksigen radikal bebas dan spesies nitrogen reaktif. Ciri khusus ini sering disebut sebagai sindrom kompleks I, dengan gejala berkurang respirasi mitokondria dengan malat-glutamat dan ADP dan mengurangi aktivitas mitokondria yang kompleks. Sehingga terjadi sindrom kompleks mitokondria seperti penuaan, iskemia-reperfusi, penyakit Parkinson, dan penyakit neuro degeneratif lainnya. Dalam penelitian ini, dengan penambahan tingkat peningkatan produksi dari O_2^- Navarro *et al.*, 2009 Navarro *et al.*, 2009 dan H_2O_2 oleh reaksi mitokondria dimediasi kompleks, reaksi dengan radikal bebas intermediet dari proses peroksidasi lipid (terutama ROO \cdot), dan reaksi adduksi amina-aldehida (Boveris, 2004, 2008 ; Gonzalez-Flecha *et al.*, 1993., Navarro *et al.*, 2009).

Sekarang dipahami bahwa tiga proses yang disebutkan di atas mengubah interaksi polipeptida non-kovalen asli kompleks I dan mempromosikan sinergis kerusakan protein dan inaktivasi dengan menggeser ikatan nonkovalen untuk kovalen silang. Kompleks mitokondria oksidatif kerusakan protein juga telah dianggap sebagai hasil dari modifikasi protein melalui reaksi dengan malonaldehid

dan 4-HO-nonenal (Sayre *et al.*, 1999). Itu adalah hipotesis bahwa kerusakan protein dalam subunit kompleks I dan IV berikut untuk memicradikal- dan inaktivasi. Subunit yang biasanya diselenggarakan bersama oleh noncovalent dialihkan ke kovalen menghubungkan silang setelah reaksi dengan radikal hydroperoxyl (ROO ·) dan aldehida stabil yang dihasilkan selama proses peroksidasi lipid (Navarro *et al.*, 2010).

Hipotesis yang kumulatif radikal bebas-dimediasi kerusakan protein adalah dasar kimia kompleks I dan IV inaktivasi menawarkan pendekatan eksperimental penggunaan kronis vitamin E, sebagai antioksidan untuk tahap lipid dari dalam membran mitokondria dan untuk pencegahan dari mitokondria / kerusakan yang terkait dengan penuaan. Reaksi adduksi dari malonaldehide dan 4-HO-nonenal dengan berubah protein secara perlahan-lahan untuk menjadi stabil produk peroksidasi lipid bersama karbonil protein. Mekanisme molekuler yang terlibat dalam kompleks inaktivasi mitokondria kemungkinan dicatat oleh ROO· an ONOO-. Setelah penuaan, korteks frontal dan hipokampus mitokondria menunjukkan tingkat penurunan respirasi, terutama ditandai dengan substrat tergantung NAD, dan penurunan aktivitas enzim kompleks I dan IV yang terkait dengan peningkatan kandungan produk oksidasi (TBARS dan karbonil protein) (Navarro *et al.*, 2008) (Gambar 12).



Gambar 12.

Lipid peroksidasi dan peroksidasi protein dengan produk sekunder dari peroksidasi lipid di mitokondria (Navarro *et al.*, 2008)

Lipid peroksidasi dan patologi manusia

Organisme harus menghadapi dan mengontrol keseimbangan dari kedua pro-oksidan dan antioksidan terus menerus. Keseimbangan erat diatur dan sangat penting untuk menjaga fungsi sel dan biokimia penting. Keseimbangan ini sering disebut sebagai potensi redoks, adalah spesifik untuk setiap organel dan situs biologi, dan setiap gangguan keseimbangan segala arah mungkin merugikan bagi sel dan organisme. Mengubah keseimbangan terhadap peningkatan pro-oksidan atas kapasitas antioksidan didefinisikan sebagai stress oksidatif dan mungkin menyebabkan kerusakan oksidatif. Mengubah keseimbangan terhadap peningkatan kekuatan mengurangi,

atau antioksidan, juga dapat menyebabkan kerusakan dan dapat didefinisikan sebagai stress reduktif.

Stress oksidatif dan kerusakan telah terlibat dalam berbagai proses penyakit, termasuk radang, penyakit degeneratif, dan pembentukan tumor dan terlibat dalam fenomena fisiologis, seperti penuaan dan perkembangan embrio. Sifat ganda dari spesies ini dengan karakteristik menguntungkan dan merugikan mereka menyiratkan kompleksitas efek mereka di situs biologis.

Lipid peroksidasi telah ditunjukkan sebagai peristiwa kimia kunci dalam stress oksidatif dikaitkan dengan beberapa patologi bawaan dan diperoleh. Gangguan organel dan sel membran bersama-sama dengan perubahan homeostasis kalsium adalah peristiwa supramolekul utama terkait dengan peroksidasi lipid. Namun, tidak jelas apakah proses peroksidasi lipid adalah penyebab, memicu langkah manifestasi klinis dari penyakit, atau konsekuensi dari efek racun dari produk peroksidasi lipid.

Situasi dalam patologis, spesies oksigen reaktif yang dihasilkan dan sebagai peroksidasi lipid akibat terjadi dengan defisiensi α -tokoferol. Selain mengandung konsentrasi tinggi asam lemak tak jenuh jamak dan logam transisi, sel darah merah yang terus-menerus mengalami berbagai jenis stress oksidatif. Namun, sel darah merah dilindungi oleh berbagai sistem antioksidan yang mampu mencegah sebagian besar efek samping dalam kondisi normal. Di antara sistem antioksidan dalam sel darah merah, α -tokoferol memiliki peran penting dan unik. α -tokoferol

dapat melindungi sel darah merah dari kerusakan oksidatif melalui mekanisme radikal bebas dan sebagai komponen struktural membran sel (Chitra Shyamaladevi, 2011).

Tingkat Met-Hb. dianggap sebagai indeks kerusakan intraseluler pada sel darah merah dan meningkat ketika α -tokoferol dikonsumsi dan tingkat peroksidasi lipid meningkat. Pemulungan radikal bebas oleh α -tokoferol adalah yang pertama dan langkah yang paling penting dalam mempertahankan terhadap kerusakan oksidatif pada sel darah merah. Ketika α -tokoferol memadai, GSH dan asam askorbat dapat melengkapi fungsi antioksidan α -tokoferol dengan menyediakan mengurangi setara diperlukan untuk daur ulang /regenerasi. Di sisi lain, ketika α -tokoferol tidak ada, GSH dan asam askorbat rilis logam transisi dari bentuk terikat dan/ atau mempertahankan ion logam dalam keadaan katalitik. Generasi radikal bebas dikatalisis oleh ion logam transisi pada gilirannya memulai kerusakan oksidatif membran sel. Kerusakan membran dapat menyebabkan pelepasan senyawa heme dari eritrosit. Senyawa heme dirilis lebih lanjut dapat mempromosikan kerusakan oksidatif terutama senyawa heme kurang di dalam tubuh makhluk hidup (Boveris *et al.*, 2008).

Peroksidasi lipid dan penuaan

Penuaan adalah proses langsung berhubungan dengan stress oksidatif sistemik. Dua komponen situasi stress oksidatif telah diakui dalam penuaan manusia: penurunan ketersediaan antioksidan molekul nutrisi dan akumulasi produk yang berasal dari oksidasi struktur biologis.

Oksidasi biomolekul berhubungan dengan kerentanan terhadap penyakit, seperti kanker dan penyakit jantung, serta terkait dengan proses penuaan (Navarro *et al.*, 2005; Boveris, 2007).

Produk yang berasal dari peroksidasi lipid, diukur dalam plasma oleh Junqueira *et al.* (2004) sebagai produk neon, lebih tinggi pada orang tua dari subyek manusia muda dan bahkan lebih tinggi di octogenarians cacat (orang tua umur 86 tahun) dan nonagenarians (orang tua umur 90 tahun). Peningkatan produk peroksidasi lipid langsung berkorelasi dengan usia, dan dikaitkan dengan penurunan vitamin E dan C.

Penentuan analitis peroksidasi lipid

Sejak akseptasi dari konsep stress oksidatif, ilmuwan dan dokter telah mencari alat tes sederhana atau sekelompok kecil tekad yang akan dihasilkan berguna untuk penilaian stress oksidatif dan peroksidasi lipid dalam situasi klinis. Penentuan metabolit penanda biasanya dilakukan di dalam darah, sel darah merah atau plasma. Penanda untuk stress oksidatif sistemik biasanya hadir pada manusia yang sehat dan tes untuk stress oksidatif sistemik yang komparatif, yang membuat perlu untuk memiliki nilai-nilai referensi dari orang normal.

Saat ini, tingkat plasma dari produk oksidasi yang berasal dari reaksi yang dimediasi radikal bebas dan antioksidan digunakan sebagai indikator dari stress oksidatif sistemik pada manusia dan hewan percobaan.

Penentuan lebih dimanfaatkan dari produk oksidasi adalah MDA, yang ditentukan dengan spesifisitas rendah tetapi dengan efisiensi yang besar dengan uji sederhana dan berguna TBARS dengan pengukuran yang dilakukan secara spektrofotometri atau spektrofluorometri. Kadar plasma normal TBARS 2-3 μM (Junqueira *et al.*, 2004).

Kerusakan oksidatif ditandai dengan peningkatan kadar produk oksidasi makromolekul, seperti zat asam thiobarbiturat reaktif (TBARS), dan karbonil protein. Banyak dari produk ini dapat ditemukan dalam cairan biologis, serta tambahan-derivatif ini produk akhir reaktif. Sebagai hasil dari peroksidasi lipid berbagai macam aldehida dapat diproduksi, termasuk heksanal, malondialdehyde (MDA) dan 4- hidroksinonenal (Catala, 2006).

Oksidasi antioksidan endogen mencerminkan stress oksidatif yang dievaluasi dengan mengukur penurunan tingkat total antioksidan atau peningkatan dalam bentuk oksidan. Satu-satunya cara untuk tidak dipengaruhi oleh status gizi adalah untuk mengukur rasio antara teroksidasi dan mengurangi antioksidan hadir dalam darah. Literatur yang diterbitkan memberikan bukti kuat bahwa MDA merupakan produk samping dari enzimatis oksidasi PUFA dan produk akhir sekunder tidak enzimatis (autooksidatif) pembentukan peroksida lemak dan dekomposisi produk akhir primer dan sekunder dengan metode analisis sensitif yang ada untuk isolasi kuantifikasi langsung MDA. Secara konseptual, dua fakta ini menunjukkan bahwa MDA adalah indeks yang sangat baik dari peroksidasi lipid.

Namun, kesimpulan ini dibatasi dalam praktek oleh beberapa pertimbangan penting: a) hasil MDA sebagai akibat dari peroksidasi lipid bervariasi dengan sifat PUFA peroksida (khusus derajat dari asam lemak tidak jenuh) dan stimulus peroksidasi, b) hanya produk oksidasi lipid tertentu hasil tidak baik MDA, c) MDA hanya salah satu dari beberapa produk akhir dari pembentukan peroksida lemak dan dekomposisinya, d) pengaruh lingkungan peroksidasi baik pembentukan prekursor yang diturunkan lipid dan dekomposisi mereka untuk MDA, e) MDA sendiri adalah zat reaktif yang bisa oksidatif dan terdegradasi metabolik, f) ada cedera oksidatif biomolekul lipid yang memiliki potensi untuk menghasilkan MDA. Dengan bahan biologis, tampaknya bijaksana untuk mempertimbangkan tes TBARS lebih dari indikator empiris terjadinya potensi kerusakan lipid peroksidatif dan bukan sebagai ukuran peroksidasi lipid (Repeto *et al.*, 2008).

Tes asam thiobarbiturat (TBARS) telah digunakan untuk mengidentifikasi luar biasa selama lima dekade terakhir yaitu untuk mendeteksi dan mengukur peroksidasi lipid dalam berbagai kimia serta bahan biologis. Dua asumsi yang mendasari adalah implisit dari meluasnya penggunaan tes TBARS untuk menilai peroksidasi lipid: a) hubungan operasi dan kuantitatif ada antara peroksidasi lipid dan MDA, b) pembentukan produk selama uji TBARS adalah diagnostik dari kehadiran dan jumlah peroksida lemak. Hasil lipid peroksidasi oleh dimediasi reaksi berantai radikal bebas yang meliputi inisiasi, propagasi dan

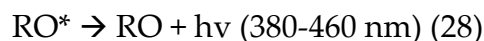
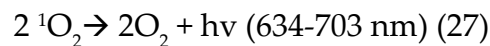
terminasi reaksi. Reaksi berantai dimulai dengan abstraksi atom hidrogen dari kelompok metilen asam lemak tidak jenuh.

Kecepatan propagasi melalui putaran abstraksi radikal peroksil lipid dari atom hidrogen metilen bis dari rantai asil lemak tak jenuh ganda untuk menghasilkan radikal baru, setelah penambahan O_2 , sehingga konversi radikal alkil dalam radikal hidroperoksil. Pemutusan melibatkan reaksi dari dua radikal hidroperoksil untuk membentuk produk non radikal. Reaksi ini sangat menarik karena disertai hasil yang rendah, oleh emisi cahaya atau *chemiluminescence*. Beberapa produk peroksidasi lipid adalah spesies pemancar cahaya dan pendaran mereka digunakan sebagai penanda internal stress oksidatif. Pengukuran emisi cahaya yang berasal dari $1O_2$ dan senyawa kuat karbonil triplet, yang merupakan spesies *chemiluminescence* paling penting dalam peroksidasi lipid dari sistem biologis, secara langsung berkaitan dengan tingkat peroksidasi lipid dan memungkinkan pengujian langsung dari kandungan antioksidan lipofilik di sampel (Gonzalez-Flecha *et al.*, 1991a). Antioksidan lipofilik bereaksi dengan radikal peroksil lipid dan kandungan antioksidan yang lebih rendah dikaitkan dengan *chemiluminescence* tinggi (Repetto, 2008; Boveris *et al.*, 2008).

Tingkat rendah peroksidasi dari asam lemak tak jenuh jamak telah digunakan sebagai alat dalam studi kinetik dan mekanistik dari sampel biologis untuk memperkirakan sejauh mana reaksi dan bahkan untuk menunjukkan kerusakan jaringan dipromosikan oleh oksidan dan telah diidentifikasi sebagai *emitter chemiluminescence*.

Chemiluminescence adalah cara yang sangat menarik untuk mengevaluasi stress oksidatif dan peroksidasi lipid dalam sampel biologis dan sistem kehidupan. Emisi cahaya telah diamati selama stress dalam model eksperimental yang berbeda. *Chemiluminescence* sangat sensitif dan dengan demikian dapat diterapkan untuk mengukur produksi radikal bebas dalam jaringan manusia. Sistem *chemiluminescence* dapat diklasifikasikan dalam dua kelas berdasarkan asal-usul molekul memancarkan. Dalam kelas pertama, emitor adalah produk dari reaksi kimia (*chemiluminescence* langsung). Di kelas kedua, ada transfer energi antara molekul produk kuat elektronik dan zat kedua yang kemudian menjadi emitor (peka *chemiluminescence*) (Boveris *et al.*, 1980).

Mekanisme kimia yang bertanggung jawab untuk emisi cahaya organ spontan disediakan oleh reaksi Russell di mana dua radikal peroksil sekunder atau tersier ($\text{ROO}\bullet$) menghasilkan $^1\text{O}_2$ dan kelompok kuat karbonil (CO^*) sebagai produk. Pada gilirannya, dua $^1\text{O}_2$ melalui emisi dimol, menyebabkan photoemission pada 640 dan 670 nm, sedangkan CO^* menghasilkan foton di band 460-470 nm (Boveris *et al.*, 1980). Sumber utama dari *chemiluminescence* terdeteksi di *chemiluminescence* langsung dan peka adalah emisi dimol dari $^1\text{O}_2$ (Reaksi 27) dan emisi foton dari kelompok kuat karbonil (Reaksi 28) (Boveris *et al.*, 1980).



Reaksi-reaksi ini disertai dengan *chemiluminescence* yang intensitas dapat berfungsi sebagai ukuran tidak langsung konsentrasi radikal dan α -tokoferol bebas peroksida dalam sampel.

Lipid peroksidasi telah diakui sebagai radikal bebas yang dimediasi dan fisiologis yang terjadi dengan bukti pendukung dari dalam *chemiluminescence* organ *in situ*. *Chemiluminescence* spontan di organ *in situ* langsung melaporkan pembentukan intraseluler singlet oksigen ($1O_2$) merupakan isu *chemiluminescence* langsung. Generasi $1O_2$ menyiratkan tabrakan dua radikal peroksil ($ROO \bullet$) dengan kuat pembentukan spesies, $1O_2$ sendiri dan kuat karbonill, diikuti oleh *photoemission*. ((Navarro *et al.*, 2010; Boveris, 2010.,Repet o, 2008; Boveris *et al.*, 1980)

Emisi cahaya dari dalam organ *in situ* adalah fenomena fisiologis yang menyediakan penentuan konsentrasi *steady state* oksigen singlet dan tidak langsung dari laju reaksi radikal bebas oksidatif. *In situ chemiluminescence* hati telah diakui sebagai indikator yang dapat diandalkan stress oksidatif dan kerusakan di hati tikus pada infus hidroperoksida, iskemia-reperfusi (Gonzalez-Flecha *et al.*, 1993), dan kronis dan intoksikasi alkohol akut. Peningkatan *photoemission* diamati adalah sejajar dengan peningkatan isi indikator peroksidasi lipid (malonaldehid dan 4-HO nonenal) tetapi dengan percobaan lebih tinggi rasio /kontrol dalam *chemiluminescence* organ (Boveris *et al.*, 1980., Videla *et al.*, 1983).

Tert-butylhidroperoksida diprakarsai *chemiluminescence* adalah contoh peka *chemiluminescence*, dan telah digunakan untuk meningkatkan *chemiluminescence* menyertai peroksidasi lipid dan konten α -tokoferol jaringan. Metode ini telah berhasil digunakan untuk mendeteksi adanya kerusakan oksidatif yang berhubungan dengan situasi eksperimental atau patologis di homogenat jaringan, fraksi subselular, dan di jantung, hati dan otot biopsi manusia (Gonzalez-Flecha *et al.*, 1991b).

Homogenat jaringan atau sampel darah diproses secara *in vitro* untuk kerusakan oksidatif oleh suplementasi dengan tert-butyl hidroperoksida. Bereaksi dengan hemoproteins dan Fe_{2+} memproduksi peroksil dan alkoksil radikal bebas, yang masuk ke fase propagasi dari peroksidasi lipid reaksi berantai radikal. Langkah-langkah penghentian reaksi berantai menghasilkan senyawa dalam keadaan tereksitasi: oksigen singlet dan kelompok karbonil. Pengujian ini berguna untuk mengevaluasi tingkat integral dari pertahanan antioksidan non-enzimatik dari jaringan (Gonzalez-Flecha *et al.*, 1991a, 1993).

Peningkatan tert-butyl hidroperoksida-diprakarsai *chemiluminescence* merupakan indikasi bahwa α -tokoferol adalah antioksidan yang dikonsumsi dalam eritrosit dan menyarankan bahwa spesies oksigen reaktif dan peroksidasi lipid dikatalisasi oleh berkurangnya logam transisi mungkin bertanggung jawab untuk terjadinya kerusakan oksidatif dan terjadinya sistemik stress oksidatif pada pasien yang menderita kerusakan oksidatif yang berhubungan dengan

patologi neurologis seperti Parkinson (Famulari *et al.*, 1996; Dominguez *et al.*, 2008), penyakit Alzheimer (Famulari *et al.*, 1996; Repet o *et al.*, 1999; Dominguez *et al.*, 2008; Serra *et al.*, 2009), dan demensia vaskuler (Dominguez *et al.*, 2008) penyakit imunologi infeksi HIV dan AIDS, hipertiroidisme dan hipotiroidisme (Abalovich *et al.*, 2003). Metode ini digunakan untuk mengevaluasi peroksidasi lipid dan kerusakan oksidatif pada model eksperimental stress oksidatif pada tikus (Ossani *et al.*, 2007; Boveris, 2010).

Sebuah pertanyaan umum para peneliti di lapangan adalah apakah metode lipid peroksidasi. Jawabannya adalah: tidak satupun dari mereka, dan mereka semua mengerti uji mengukur sesuatu yang berbeda. Dina konjugasi menceritakan satu tentang tahap awal peroksidasi, sebagai pengukuran langsung dari peroksida lipid. Dengan tidak adanya ion logam untuk menguraikan peroksida lipid akan ada pembentukan sedikit gas hidrokarbon, senyawa karbonil, atau kompleks neon, yang tidak selalu karena itu tidak ada yang terjadi berarti. Bahkan jika peroksida tidak sempurna, tes TBARS masih dapat mendeteksi mereka karena penguraian peroksida. Perubahan mekanisme dekomposisi peroksida mungkin mengubah jumlah yang dihasilkan tanpa perubahan dalam keseluruhan tingkat peroksidasi lipid. Apapun metode yang dipilih, kita harus berpikir jernih apa yang diukur dan bagaimana kaitannya dengan proses peroksidasi lipid secara keseluruhan. Apapun mungkin, dua atau lebih metode pengujian harus digunakan.

BAB IV PENUTUP

Dislipidemia merupakan gangguan metabolisme lipoprotein, mencakup produksi lipoprotein berlebih ataupun berkurang. Hal ini termanifestasikan melalui salah satu dari hal berikut, yaitu peningkatan kolesterol total, peningkatan kolesterol *low-density lipoprotein* (LDL), dan kadar trigliserida atau penurunan kadar kolesterol *high-density lipoprotein* (HDL). Setelah terjadi dislipidemia, maka marker biokimia yang menunjukkan dislipidemia itu adalah terjadi malondialdehid yang meningkat. Malondialdehid merupakan produk akhir dari lipid peroksidasi pada membran sel.

Peroksidasi lipid adalah proses fisiologis yang berlangsung di semua sel aerobik. Pencetusnya adalah asam lemak tak jenuh yang dikatalis oleh enzim merupakan bagian struktural dari membran sel yang mengalami peroksidasi lipid oleh dan reaksi berantai dimediasi oleh radikal bebas. Mekanisme molekuler dari proses peroksidasi lipid dikenal, dan dapat diperkirakan bahwa sekitar 1% dari pengambilan oksigen total sel, organ dan badan diambil oleh reaksi peroksidasi lipid.

Produk peroksidasi lipid yang sitotoksik dan mengalami langkah-langkah yang berurutan stress oksidatif, kerusakan

oksidatif dan apoptosis. Dalam serangkaian panjang proses fisiologis dan patofisiologis, termasuk penuaan dan penyakit *neurodegenerative*, tingkat O_2 -mitokondria dan H_2O_2 meningkat dengan peningkatan paralel di tingkat proses peroksidasi lipid. Diharapkan bahwa suplemen dengan antioksidan yang memadai, seperti misalnya, α -tokoferol, akan menjaga sel-sel sensitif dan organ dalam kondisi sehat dan meningkatkan umur.

Meningkatnya umur menyebabkan organ tubuh banyak yang rapuh, maka dari itu memerlukan asupan antioksidan yang banyak yang tersebar pada berbagai bagian tumbuhan seperti akar, batang, kulit, ranting, daun, bunga, buah, dan biji. Antioksidan alami ini berfungsi sebagai reduktor, penekan oksigen singlet, pemerangkap radikal bebas, dan sebagai pengkhelat logam. Secara kimiawi, antioksidan alami yang terdapat dalam tumbuh-tumbuhan ini berasal dari golongan senyawa turunan fenol seperti flavonoid, turunan senyawa asam hidroksiamat, kumarin, tokoferol dan asam organik.

Radikal bebas adalah sekelompok bahan kimia baik berupa atom maupun molekul yang memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan. Merupakan juga sekelompok bahan kimia dengan reaksi jangka pendek yang memiliki satu atau lebih elektron bebas. Aktivitas antioksidan dari berbagai tanaman di atas diperkirakan mempunyai kekuatan sedang sampai tinggi. Beberapa ekstrak tanaman yang telah diketahui mempunyai aktivitas antioksidan tinggi antara lain dari golongan rempah-

rempah seperti ekstrak cengkeh, jahe, kunyit, temulawak, kayu manis, dan pala.

Radikal bebas mau atau tidak mau akan terus menyerang pada kita tanpa pernah beristirahat. Serangan radikal bebas baik dari dalam maupun dari luar tubuh sama bahayanya jika telah bertemu dengan enzim atau asam lemak tak jenuh. Karena itu, serangan itu merupakan awal dari kerusakan sel. Akan tetapi, kita semua makhluk hidup tidak harus takut sepanjang hidup kita, karena kita telah mempunyai obat yang mujarab untuk mengatasinya, yaitu dengan mengkonsumsi makanan yang bergizi dan kaya akan antioksidan. Antioksidan sendiri mempunyai arti untuk menghentikan/ memutuskan reaksi berantai dari radikal bebas yang terdapat di dalam tubuh, sehingga dapat menyelamatkan sel-sel tubuh dari kerusakan akibat radikal bebas.

DAFTAR PUSTAKA

- Abalovich M.; Llesuy S.; Gutierrez S.&Repet o M., 2003. Peripheral markers of oxidative stress in Graves' disease. *The effects of methimazole and 131 Iodine treatments. Clinical Endocrinology*. Vol. 59, pp. 321-327, ISSN: 1365-2265.
- Antonio *et al*; 2005. Practical guideline of familial combined hyperlipidemia diagnosis an Up-date US National library of medicine National Institutes of Health. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. Vol. 227, pp. 534-541, ISSN: 0003-9861
- Arisa Repet o., Jimena Semprine and Alberto Boveris, 2008; Chemical Mecanism Implications and Analytical Determination, University of Buenos Aires, School of Pharmacy and Biochemistry Argentina.
- Andriansyah dan Adam, 2006. Sindrom metabolic. *Epidemiologi dan criteria diagnosis informasi Laboratorium Prodia* No. 4/ 2006.
- Beckman, J.; Beckman, T.; Chen, J.; Marshall, P. &Freeman, B. 1990 Apparent hydroxylradical production peroxynitrite. Implications for endothelial injury from nitric oxide oxide and superoxide. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States*. Vol. 87, pp. 1620-1624, ISSN: 0027-8424 .

- Beckman, J.; Chen, J.; Ischiropulos, H. & Crow, J. 1994. Oxidative chemistry of peroxynitrite. *Methods in Enzymology*. Vol. 233, pp. 229-240, ISSN:0076-6879
- Berlet, B.S. & Stadtman, E.R. 1997. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *The Journal of Biological Chemistry*. Vol. 272, pp. 20313–20316, ISSN: 0021-9258
- Boveris, A.; Cadenas, E.; Reiter, R.; Filipkows ki, M.; Nakase, Y. & Chance, B. (1980) Organ chemiluminescence: noninvasive assay for oxidative radical reactions *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States*. Vol. 177, pp. 347-351, ISSN: 0027-8424
- Boveris, A.; Fraga, C.; Varsavsky, A. & Koch, O. 1983 Increased Chemiluminescence and superoxide production in the liver of chronically ethanol-treated rats.
- Boveris, A. & Navarro, A. 2008. Brain mitochondrial dysfunction in aging. *Life*, Vol. 60, No.5, pp. 308-314, ISSN: 1521-6543.
- Boveris, A.; Repetto, M.G.; Bustamante, J.; Boveris, A.D. & Valdez, L.B. 2008. The concept of oxidative stress in pathology. In: Álvarez, S.; Evelson, P. (ed.), *Free Radical Pathophysiology*, pp. 1-17, Transworld Research Network: Kerala, India, ISBN: 978-81-7895-311-3.
- Carreras, M.C.; Franco, M.C.; Peralta, J.G. & Poderoso, J.J. 2004 Nitric oxide, complex I, and the modulation of mitochondrial reactive species in biology and disease. *Molecular Aspects of Medicine*. Vol. 25, pp. 125–139, ISSN: 0098-2997

- Catala, A. 2006 An overview of lipid peroxidation with emphasis in outer segments of photoreceptors and the Chemiluminescence assay. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. Vol. 38, pp. 1482-1495, ISSN: 1357-2725
- Ceriello A., Mot .E., 2004. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance. *Diabetes and Cardiovascular Diseases, Arterioscler Thromb Vac Bio*. P.24 : 816 -823.
- Chance, B.; Sies, H. & Boveris, A. 1979 Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiological Reviews* . Vol. 59, pp. 527-605, ISSN:0031-9333
- Cutrin, J.C.; Cantino, D.; Biasi, F.; Chiarpot o, E.; Salizzoni, M.; Andorno, E.; Massano, G.; Lanfranco, G.; Rizet o, M.; Boveris, A. & Poli, G. 1996. Reperfusion damage to the bile canaliculi in transplanted human liver. *Hepatology*. Vol. 24, pp. 1053-1057, ISSN: 1527-3350
- Dianzani M., dan Barrera G., 2008. Pathology and physiology of lipid peroxidation and its carbonyl products. In: Álvarez, S.; Evelson, P. (ed.), *Free Radical Pathophysiology*, pp. 19-38 Transworld Research Network: Kerala, India, ISBN: 978-81-7895-311-3
- Domínguez R.O.; Marschoff E.R.; Guareschi E.M.; Repet o M.G.; Famulari A.L.; Pagano M.A. & Serra J.A. 2008. Insulin, glucose and glycated hemoglobin in Alzheimer's and vascular dementia with and without superimposed Type II diabetes mellitus condition. *Journal of Neural Transmission*, Vol. 115, pp. 77-84, ISSN: 0300-9564.

- Esterbauer *et al.*, 1991 : Chemistry and Biochemistry of 4-hydroxy nonanal malonaldehyde and related aldehyde., *Interaction of aldehyde derived from lipid peroxidation.* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article/PMC/3761222>
- Famulari A.; Marschoff, E.; Llesuy, S.; Kohan, S.; Serra, J.; Domínguez, R.; Repeto, M.G.; Reides, C. & Lustig, E.S. 1996. Antioxidant enzymatic blood profiles associated with risk factors in Alzheimer's and vascular diseases. A predictive assay to differentiate demented subjects and controls. *Journal of the Neurological Sciences*, Vol. 141, pp. 69-78, ISSN: 0022-510X
- Farooqui T. & Farooqui, A. (2011) Lipid-mediated oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Parkinson's disease*. DOI: 10.4061/2011/247467
- Flecha., Yu y., Tu K., Zhena S., Li y., Ding G., Ping j., Hao P., 1991. Context mining tool for the correlation between gene expression and the phenotype distinction., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19703314>
- Fiszman M.; DiEgidio, M.; Ricart, K.; Repeto, M.G.; Llesuy, S.; Borodinsky, L.; Trigo, R.; Riedstra, S.; Costa, P.; Saizar, R.; Villa, A. & Sica, R. (2003). Evidences of oxidative stress in Familial Amyloidotic Polyneuropathy Type 1. *Archives of Neurology*, Vol. 60, pp. 593-597, ISSN 0003-9942
- Fraga C.; Leibovitch, B. & Tappel, A. (1988). Lipid peroxidation measured as thiobarbituric acid-reactive substances in

- tissue slices: characterization and comparison with homogenates and microsomes. *Free Radicals in Biology and Medicine*, Vol. 4, pp. 155-161, ISSN: 0891-5849
- Fridovich S., dan Porter N. (1981). Oxidation of arachidonic acid in micelles by superoxide and hydrogen peroxide. *The Journal of Biological Chemistry*. Vol. 256, pp. 260-265, ISSN:0021-9258
- Gato, E.; Carreras, M.C.; Pargament, G.; Reides, C.; Repeto, M.G.; Llesuy, S.; Fernández Goldberg A.C., 2008. Dyslipidemia (Hyperlipidemia). *The Merck Manual*. America.
- Halliwell and Gutteridge.1987., *Free radical in biology and medicine*.[http:// www.amazon/1984](http://www.amazon/1984) , diakses 4-Mei-2016.
- Jomova K. & Valko, M. 2011. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*. Vol. 283, pp. 65-87, ISSN: 0300-483X.
- Junqueira V.; Barros, S.; Chan, S.; Rodríguez, L.; Giavarotti, L.; Abud, R. & Deucher, G.2004 Aging and oxidative stress. *Molecular Aspects of Medicine*. Vol. 25, pp. 5-16, ISSN: 0098-2997.
- Kolovou G.D., Anagnostopoulou k.k., Cokkinos D.V., 2005. Pathophysiology of dyslipidemia in the metabolic syndrome. *U.S National Library of medicine national institutes of health postgrad Med.J.* 81 (956): 358-66.
- Leible *et al.*, 1997. Wetting of a polymer brush by chemically identical polymer melt., *Macromolecules*., Publication date (web): September 22, 1997 copyright © America

- Liu Q.; Raina, A.K.; Smith, M.A.; Sayre, LM. & Perry, G. (2003) Hydroxynonenal, toxic carbonyls, and Alzheimer disease. *Molecular Aspects of Medicine*. Vol. 24, pp. 305–313, ISSN: 0098-2997
- Majalah Farmacia, 2007. *Stress oksidatif*. Faktor penting penyulit vascular (online) (www.combiphar.com/ahp, diakses 2 Januari 2009)
- Navarro A., dan Boveris A., 2004. *Rat brain and liver mitochondria develop oxidative stress and lose enzymatic activities on aging*. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, Vol. 287, pp. 1244-1249, ISSN: 0363-6119
- Navarro A.; Gomez, C.; Sanchez-Pino MJ.; Gonzalez H.; Bandez MJ.; Boveris A.D.; Boveris, A., 2005. *Vitamin E at high doses improves survival, neurological performance, and brain mitochondrial function in aging male mice*. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, Vol. 289, pp. 1392–1399, ISSN: 0363-6119
- Navarro A.; Boveris A., 2007. *The mitochondrial energy transduction system and the aging process*. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, Vol. 292, pp. 670-686, ISSN: 0363-6119
- Navarro A.; Lopez-Cepero, JM.; Bandez MJ.; Sanchez-Pino MJ.; Gomez C.; Cadenas, E.; Boveris, A. 2008. *Hippocampal mitochondrial dysfunction in rat aging*.

- American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, Vol. 294, pp. 501-509, ISSN: 0363-6119
- Navarro A., dan Boveris A. 2009. *Brain mitochondrial dysfunction and oxidative damage in Parkinson's disease*. Journal of Bioenergetics and Biomembranes, Vol. 41, pp. 517-521, ISSN:0145-479X
- Navarro A.; Boveris A.; Báñez M.J.; Sánchez-Pino M.J.; Gómez C.; Muntane G. & Ferrer, I., 2009. *Human brain cortex: mitochondrial oxidative damage and adaptive response in Parkinson's disease and in dementia with Lewy bodies*. Free Radicals in Biology and Medicine, Vol. 46, pp. 1574-1580, ISSN: 0891-5849
- Navarro A.; Báñez M.; Gómez, C.; Sánchez-Pino, M.; Repeto, M.G. & Boveris, A. 2010. Effects of rotenone and pyridaben on complex I electron transfer and on mitochondrial Lipid Peroxidation and nitric oxide synthase functional activity. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, Vol.42, pp. 405-412, ISSN: 0145-479X
- Ossani, G.; Dalghi, M. & Repeto, M. 2007. Oxidative damage and lipid peroxidation in the kidney of choline-deficient rats. *Frontiers in Bioscience*. Vol. 12, pp. 1174-1183, ISSN:1093-9946
- Repeto M.G. 2008. Clinical use of chemiluminescence assays for the determination of systemic oxidative stress. In: Popov, I.; Lewin, G. (ed.), Handbook of chemiluminescent methods in oxidative stress assessment. Transworld Research Network: Kerala, India; pp. 163-194, ISBN: 978-81-7895-334-2

- Repetto, M.G. & Ossani, G. 2008. Sequential histopathological and oxidative damage in different organs in choline deficient rats. In: *Álvarez, S.; Evelson P. (ed.), Free Radical Pathophysiology*. Transworld Research Network: Kerala, India; pp. 433-450, ISBN: 978-81-7895-11-3
- Repetto M.G.; Ferrarotti N.F. & Boveris, A. 2010 a. The involvement of transition metal ions on iron-dependent lipid peroxidation. *Archives of Toxicology*. Vol. 84, pp. 255-262, ISSN: 0340-5761
- Repetto, M.; Ossani, G.; Monserrat, A. & Boveris, A. 2010 b. Oxidative damage: The biochemical mechanism of cellular injury and necrosis in choline deficiency. *Experimental and Molecular Pathology*. Vol. 88, pp. 143-149. ISSN: 0014-4800.
- Repetto, M. & Boveris, A. 2010. Bioactivity of sesquiterpenes: novel compounds that protect from alcohol-induced gastric mucosal lesions and oxidative damage. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. Vol. 10, pp. 615-623. ISSN: 1389-5575
- Repetto, M.G. & Boveris A. 2012. Transition metals: bioinorganic and redox reactions in biological systems. In: *Transition metals: uses and characteristics*. Nova Science Publishers Inc (ed.): New York, USA. pp. 349-370., ISBN: 978-1-61761-110-0
- Sayre, L.M.; Perry, G. & Smith, M.A. 1999. In situ methods for detection and localization of markers of oxidative stress: application in neurodegenerative disorders. *Methods in Enzymology*. Vol. 309, pp. 133–152, ISSN: 0076-6879 Sayre.

- Serra, J.A.; Domínguez, R.O.; Marschoff, E.R.; Guareschi E.M.; Famulari, A.L. & Boveris, A.2009 Systemic oxidative stress associated with the neurological diseases of aging. *Neurochemical Research*, Vol. 34, pp. 2122–2132, ISSN/ISBN: 03643190.
- Shyamala devi C.,2011. Effect of α -tocopherol on pro oxidant and antioxidant Enzyme status., Doi:10.4103/0019-5359.39552. [http:// Pubs.acs.org/ doi/abs/10.1021/jf0302652](http://Pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf0302652)
- Sorace P., 2011. American College Certified sport medicener. *Clasification lipoprotein lipid and health guide for fitness professional Lipoet.*
- Uchida, 2003., 4-Hydroxy-2-nonenal aproduct and mediator of oxidative stress., [http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/ Pubmed/12689622.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed/12689622), U.S. National library of medicine national institutes of health. *Jui* 42(4) 318-43
- Valdez, L.B.; Zaobornij, T.; Bombicino, S.; Iglesias, D.E.; Boveris, A.; Donato, M.; D'Annunzio, V.; Buchholz, B. & Gelpi, R.A.2011. Complex I syndrome in myocardial stunning and the effect of adenosine. *Free Radical in Biology & Medicine*. Vol. 51, pp. 1203-1212, ISSN: 0891-5849
- Valko, Marisa rapet o, Jimena semprine and Albert boveris., 2011. *Lipid Peroxidation: chemical mechanism biological implication anf analytical determition.*

BIODATA PENULIS



Dr. Ir. Sri Wahjuni, M. Kes dilahirkan di Surabaya pada Juni 1959, menempuh pendidikan sejak dari sekolah dasar (SD) sampai dengan Pascasarjana di Surabaya. Menyelesaikan pendidikan pada Fakultas Teknik Kimia UPN Surabaya (1985), dan Program Pascasarjana Universitas Airlangga (1999) Surabaya, dan Program Pascasarjana (Doktor) Universitas Udayana (2011). Sejak 1986, menjadi dosen pada jurusan Kimia FMIPA Universitas Udayana sampai sekarang, sekretaris Laboratorium FMIPA Bersama Universitas Udayana (2012—sekarang). Terlibat dan penelitian dan publikasi, antara lain 1) “Pengaruh Substitusi Berbagai Kadar Minyak Ikan Lemuru dalam diet terhadap penurunan trigliserida tanpa maupun dengan Suplementasi vitamin-E pada Tikus”, dalam *Review*, Vol.1. No.1, Juni 1999; 2) “Kadar Laktosa pada beberapa Merek Susu yang beredar di Pasaran kota Badung” (Denpasar). *Review Kimia*, Vol.1 No.2., Agustus. 2000; 3) Pemanfaatan arang aktif dari tempurung kelapa sebagai penghilang ketengikan pada Minyak Goreng Tradisional *Review Kimia*, Vol.3, No.2., Agustus 2001; 3) “Kadar Protein Teri

dengan Beberapa Kadar Penggaraman yang beredar di Kota Denpasar". *Review Kimia*. Vol.2, No,2,. Agustus 2002; 4) " Kadar Glukosa pada Nasi yang dimasak di *Magic Com*. Selama periode penyimpanan 12 jam, 18 jam, 24 jam, dan 30 jam". *Review Kimia* Vol.3 No. 1 April. 2003; 5) "Kadar Iod pada Minyak Goreng Bermerk dan Minyak Goreng Tradisional", dalam *Review Kimia*; Vol.4, No.2 Agustus 2004; 6) "Kadar Lemak pada Mesis yang Bermerk dan Tak Bermerk", dalam *Review Kimia*. Vol 5, No.1 April 2005; 7) "UridAcid Inhibition Activity of *Annona Muricata* L Leave Extract in Hyperuricemia induced Wistar Rat"., *Advances inPure and Applied Chemistry* Vol.2,No.1.ISSN 216-0854. 2012.

Juga menyajikan makalah di berbagai pertemuan ilmiah, antara lain "Pemanfaatan arang aktif dari tempurung kelapa sebagai Penghilang ketengikan pada Minyak Goreng Tradisional"; Dipresentasikan pada seminar Nasional Biokimia UI. 2008, dan "Ekstrak Bunga Wjaya Kusuma dapat menurunkan kadar Hiperkolesterolemia pada Tikus Wistar", Seminar Nasional UNPAD, 2013. Ekstrak Daun Sambiloto (*Andrographis Paniculata*) Memperbaiki Kerusakan Sel Beta Pangkreas melalui Penurunan Glukosa darah, MDA, dan Kerusakan sel (8-OHdG) pada Tikus Wistar Hiperglikemia, 2014. Identifikasi dan uji anti Bakteri *Escherichia coli* Senyawa flavonoid dari ekstrak daun salam (*Zyzygum polyanthum*), 2015. Beans (*Phaseolus Vulgaris* L Extract As antidyslipedemia : Decrease Total cholesterol, Malondialdehid, Low Density Lipoprotein, and increase of High Density Lipoprotein On Rat Wistar, 2015.

