

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Umum tentang Kolesterol

Kolesterol adalah sterol dalam jaringan hewan yang banyak terdapat pada otak dan sistem saraf serta sedikit di bagian dalam membran mitokondria (Muchtadi dkk, 1993). Meskipun kolesterol tidak mengandung asam lemak, tetapi inti sterolnya disintesis dari hasil degradasi molekul asam lemak sehingga memiliki banyak persamaan sifat fisikokimia seperti lipid lain. Kolesterol sangat larut dalam lemak dan sedikit larut dalam air. Sekitar 70 % kolesterol plasma dalam bentuk ester kolesterol (Guyton, 1996).

Kolesterol dalam tubuh manusia berasal dari dua sumber, yaitu dari makanan atau kolesterol eksogen dan secara biosintesis *de novo* atau kolesterol endogen. Biosintesis *de novo* terbesar dilakukan dalam hepar, usus, korteks adrenal, dan jaringan reproduktif. Semua kolesterol yang bersirkulasi dalam darah dibentuk oleh hepar, tetapi jaringan tubuh lain juga membentuk kolesterol dalam jumlah sedikit. Jika jumlah kolesterol dalam makanan tidak mencukupi, maka sintesis dalam hepar dan usus meningkat untuk memenuhi kebutuhan jaringan lain. Kolesterol tersebut diangkut dari hepar dan usus ke jaringan lain dalam bentuk lipoprotein. Sebaliknya jika jumlah kolesterol dalam makanan tinggi, maka sintesis dalam hepar dan usus menurun (Muchtadi dkk, 1993).

Peran utama kolesterol dalam tubuh antara lain sebagai komponen penyusun membran sel dan membran organel sel; prekursor asam empedu yang disintesis dalam hepar dan berfungsi untuk mengabsorpsi trigliserida serta vitamin terlarut dalam lemak; prekursor hormon steroid yang disintesis oleh kelenjar korteks adrenal dan kelenjar gonad; serta memelihara sistem saraf dalam tubuh (Ganong, 1995).

Lemak sebagai substrat untuk sintesis kolesterol, jika dikonsumsi secara berlebihan, khususnya makanan yang banyak mengandung kolesterol dan lemak jenuh, dapat meningkatkan resiko terkena aterosklerosis (Guyton, 1996). Beberapa faktor risiko yang dapat meningkatkan kerentanan terhadap aterosklerosis pada individu tertentu dapat dilihat dalam tabel 1 :

Tabel 1 . Faktor-Faktor Risiko Terkena Aterosklerosis

Faktor yang Tidak dapat diubah	Faktor yang dapat diubah
Usia Jenis kelamin Riwayat keluarga Ras	Mayor : - Peningkatan lipid serum - Hipertensi - Merokok - Gangguan toleransi glukosa - Diet tinggi lemak jenuh, kolesterol, & kalori Minor : - Gaya hidup kurang bergerak - Stress psikologis - Tipe kepribadian

Sumber : Price & Wilson (1995)

B. Metabolisme Kolesterol

Banyak karbohidrat dalam makanan yang diubah menjadi trigliserida atau lemak netral sebelum digunakan sebagai sumber energi, sehingga asam lemak merupakan sumber utama bagi banyak jaringan. Jika kandungan karbohidrat dalam makanan tinggi, maka akan lebih banyak yang dioksidasi menjadi asam lemak (Martin et al, 1984).

Lipid dalam plasma tidak bersirkulasi dalam bentuk bebas. Asam lemak bebas terikat pada albumin, sedangkan trigliserida, kolesterol, dan fosfolipid diangkut dalam bentuk lipoprotein (Ganong, 1995). Ada enam bentuk lipoprotein yang ditampilkan dalam tabel 2 :

Tabel 2 . Jenis-Jenis Lipoprotein dalam Plasma

Jenis	Asal	Komposisi (%)		
		Trigliserida	Kolesterol Bebas	Ester Kolesterol
Kilomikron	Usus	90	2	3
Sisa kilomikron	Kapiler	-	-	-
VLDL	Hepar & usus	55	4	16
IDL	VLDL	40	5	25
LDL	IDL	6	7	46
HDL	Hepar & usus	5	4	16

Sumber : Ganong (1995)

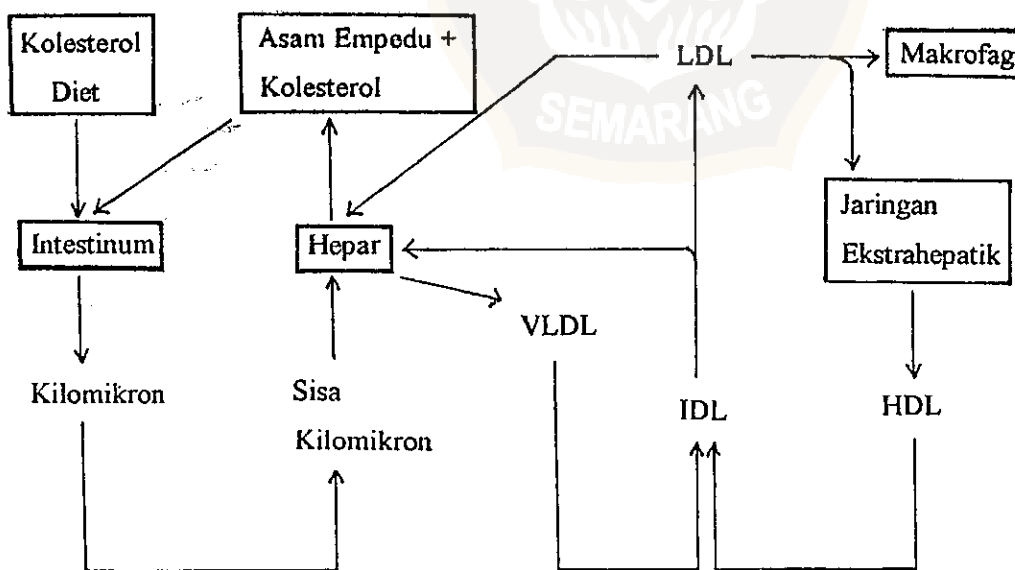
Lemak dalam makanan diabsorpsi oleh sel-sel epitel intestinum dan dipecah oleh lipase pankreas dan lipase intestinal serta dibantu oleh asam empedu yang berfungsi dalam emulsifikasi lemak menjadi fosfolipid, kolesterol, asam lemak bebas, dan gliserol. Asam lemak yang memiliki atom C sampai 12 diikat oleh albumin plasma dan langsung dibawa ke dalam

sirkulasi darah, sedangkan asam lemak yang memiliki atom C lebih dari 12 dan gliserol disintesis kembali menjadi trigliserida dan bersama-sama fosfolipid serta kolesterol masuk ke dalam lakteal, yaitu duktus limfatikus dalam vili intestinum. Trigliserida, fosfolipid, dan kolesterol berikatan dengan protein tertentu, yaitu apoprotein C, membentuk lipoprotein yang disebut kilomikron. Trigliserida dalam kilomikron dipecah oleh lipoprotein lipase yang terdapat pada permukaan endotelium kapiler limfa menjadi asam lemak bebas dan gliserol yang kemudian memasuki jaringan adiposa dan disintesis menjadi trigliserida. Kilomikron yang telah dipecah trigliseridanya tetap dalam sirkulasi darah sebagai lipoprotein yang kaya kolesterol dan disebut sisa kilomikron atau chylomicron remnant serta kemudian diangkut ke hepar. Sisa kilomikron dalam hepar dipecah menjadi kolesterol. Sintesis trigliserida dan kolesterol dari karbohidrat juga terjadi dalam hepar. Sebagian dari kolesterol hepar disekresikan ke dalam empedu melalui kanalikuli biliaris sebagai asam empedu dan sebagian lagi bersama-sama trigliserida berikatan dengan apoprotein B membentuk Very Low Density Lipoprotein atau VLDL (Ganong, 1995).

Trigliserida dan kolesterol dari hepar akan diangkut oleh VLDL ke jaringan ekstrahepatik, kemudian VLDL dipecah menjadi Intermediate Density Lipoprotein atau IDL. IDL melepaskan fosfolipid dan mengambil ester kolesterol dari High Density Lipoprotein atau HDL. HDL merupakan persenyawaan antara kolesterol dengan apoprotein A. Sebagian IDL kemudian

diambil oleh hepar dan sebagian lagi diubah menjadi Low Density Lipoprotein atau LDL. LDL memberikan kolesterol ke berbagai jaringan dan sepertiga LDL akan diambil oleh makrofag (Ganong, 1995). Dua pertiga kolesterol plasma diangkut oleh LDL ke berbagai jaringan. Proses ini akan menekan sintesis kolesterol baru dalam jaringan. Tetapi jika suplai ke dalam jaringan berlebihan, maka jaringan akan mengeluarkan kelebihan kolesterol dan diambil oleh HDL yang kemudian diekskresikan dalam feces setelah diubah menjadi asam empedu oleh hepar (McGilvery & Goldstein, 1996). Jadi peranan LDL dan HDL berlawanan dimana LDL berperan dalam transpor kolesterol ke jaringan-jaringan, sedangkan HDL berperan sebagai alat pembersih kolesterol (Martin et al, 1984). Mekanisme transpor kolesterol dalam plasma digambarkan dalam gambar 1 :

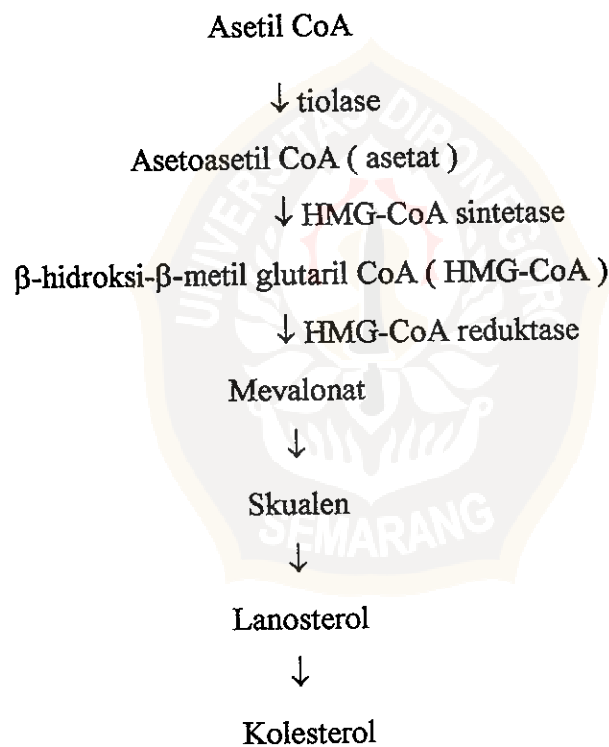
Gambar 1. Mekanisme Transpor Kolesterol dalam Plasma



(Sumber : Ganong, 1995)

Asam lemak dalam jaringan digunakan sebagai sumber energi atau pembentukan ATP. Mayoritas oksidasi asam lemak menjadi asetil CoA terjadi dalam hepar, tetapi hanya sebagian kecil yang digunakan untuk metabolisme intrinsiknya sendiri. Asetil CoA inilah yang berfungsi sebagai sumber utama seluruh atom karbon dalam kolesterol. Biosintesis kolesterol dapat dibagi menjadi tiga tahap utama, yaitu sintesis mevalonat dari asetil CoA, fosforilasi mevalonat menjadi skualen yang selanjutnya menghasilkan lanosterol, dan sintesis kolesterol dari lanosterol, yang ditampilkan dalam gambar 2 :

Gambar 2. Biosintesis Kolesterol



(Sumber : Martin et al, 1984)

Minyak goreng berkolesterol merupakan minyak goreng yang mengandung asam lemak jenuh tinggi dan dapat meningkatkan kadar kolesterol darah, berlawanan dengan minyak goreng non kolesterol yang mengandung asam lemak tak jenuh tinggi dan dapat menekan kadar kolesterol darah (Anonim, 1996). Beberapa hipotesis yang menerangkan pengaruh asam lemak tak jenuh terhadap penekanan kadar kolesterol darah antara lain adalah pengaruh asam lemak tak jenuh terhadap kecepatan ekskresi kolesterol ke dalam usus dan kecepatan oksidasi kolesterol menjadi asam empedu. Ester kolesterol dari asam lemak tak jenuh juga banyak yang lebih cepat dimetabolisir oleh hepar dan jaringan lain sehingga memperbesar kecepatan pergantian serta ekskresi kolesterol. Asam lemak tak jenuh juga berpengaruh terhadap pergeseran distribusi kolesterol dari plasma ke jaringan lain. Hal ini disebabkan oleh peningkatan kecepatan pemecahan LDL karena asam lemak tak jenuh menyebabkan pembentukan partikel VLDL yang lebih besar serta mengandung relatif lebih sedikit kolesterol. Partikel VLDL yang lebih besar ini digunakan oleh jaringan ekstrahepatik dengan kecepatan yang relatif lebih cepat daripada partikel yang lebih kecil (Martin et al, 1984).

C. Biologi Mencit (*Mus musculus*)

Mencit banyak digunakan sebagai hewan uji di laboratorium karena memiliki banyak kesamaan biologis dengan manusia, yaitu sama-sama dimasukkan ke dalam klas mamalia (Storer & Usinger, 1957).

Data biologis mencit laboratorium dapat dilihat dalam tabel 3 :

Tabel 3 . Data Biologis Mencit

Lama hidup	: 1 – 2 tahun, bisa sampai 3 tahun
Umur dewasa	: 35 hari
Berat dewasa	: jantan 20 – 40 gr, betina 18 – 35 gr
Kecepatan tumbuh	: 1 gr / hari
Aktivitas	: nokturnal
Volume darah	: 75 – 80 ml / kg
Kolesterol serum	: 26 – 82,4 mg / dl

Sumber : Smith & Mangkoewidjojo (1988)

D. Fisiologi Sistem Vaskular

Pembuluh darah merupakan sistem saluran tertutup yang membawa darah dari jantung ke jaringan dan kembali ke jantung. Sejumlah cairan interstisial memasuki duktus limfatikus dan berjalan melalui pembuluh darah ini ke sistem vaskular. Aliran darah ini terjadi karena pemompaan yang diberikan oleh jantung (Ganong, 1995). Jantung mampu memompa darah ke sistem vaskular karena dapat berkontraksi dan berelaksasi sehingga menyebabkan perubahan tekanan dan darah mengalir. Secara normal, jumlah darah yang dapat dipompa oleh jantung ekuivalen dengan jumlah darah yang masuk kembali ke jantung (Masud, 1996).

Sistem vaskular yang dilalui darah terdiri dari sistem sirkulasi paru atau pulmonary circulation dan sistem sirkulasi umum atau systemic circulation. Pembuluh darah pada kedua sistem tersebut adalah pembuluh darah arteri yang mengalirkan darah dari jantung ke jaringan dan pembuluh

darah vena yang mengalirkan darah dari jaringan kembali ke jantung. Secara anatomis, sistem vaskular digolongkan menjadi tiga bagian, yaitu sistem distribusi yang terdiri dari arteri dan arteriola dan berfungsi sebagai transpor darah ke semua jaringan; sistem difusi yang terdiri dari anyaman kapiler dan memungkinkan terjadinya difusi suatu bahan di dalamnya seperti gas, zat gizi, serta sisa metabolisme; serta sistem pengumpul yang terdiri dari vena dan venula dan berfungsi mengumpulkan darah dari kapiler, duktus limfatikus, dan atau langsung dari pembuluh arteri (Masud, 1996).

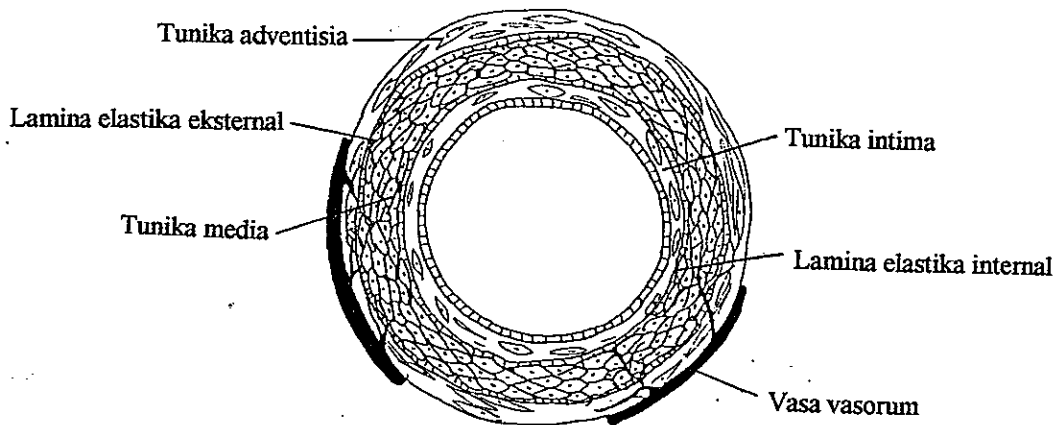
Proses sirkulasi dalam tubuh diawali dengan darah masuk ke jantung kanan melalui vena cava dan dipompa ke paru-paru melalui arteria pulmonalis untuk oksigenasi, kemudian kembali ke jantung kiri melalui vena pulmonalis. Darah yang telah mengalami oksigenasi lalu dipompa ke sistem sirkulasi umum melalui aorta. Aorta membagi aliran darah menuju arteriola dalam jaringan dan bercabang membentuk anyaman kapiler. Di sini terjadi pertukaran gas O_2 dan CO_2 serta berdifusinya makanan, vitamin, dan mineral. Darah mengangkut kembali produk akhir metabolisme dari jaringan ke tempat pembuangan. Darah dari kapiler akan menuju venula dan mengalir ke jantung melalui sistem vena (Masud, 1996).

E. Histofisiologi Pembuluh Darah Arteri

Dinding pembuluh darah arteri terdiri dari tiga lapis, yaitu lapisan terdalam disebut tunika intima atau tunika interna, lapisan tengah disebut tunika media, dan lapisan terluar disebut tunika adventisia atau tunika eksterna. Di antara tunika intima dan tunika media dibatasi oleh lamina elastika interna, sedangkan di antara tunika media dan tunika adventisia dibatasi oleh lamina elastika eksterna. Aorta merupakan arteri besar tipe elastik dan tunika intimanya relatif lebih tebal daripada arteria tipe lain (Dellmann & Brown, 1992).

Tunika intima terdiri dari selapis sel endotelium, sedangkan lapisan subendotelnya mengandung sel fibroblas, fibril kolagen, dan fibril elastin, serta sedikit sel otot polos. Tunika media merupakan tunika paling tebal dan terdiri dari sel otot polos, serta di antaranya terdapat fibril kolagen dan elastin. Tunika adventisia terdiri dari fibril kolagen, fibril elastin, dan sel fibroblas. Tunika adventisia dan sebagian dari tunika media disuplai oleh duktus limfatikus, vasa vasorum, dan nervi vasorum, sedangkan sebagian lain dari tunika media dan tunika intima disuplai nutrisi secara difusi (Dellmann & Brown, 1992). Tunika adventisia berfungsi sebagai pelindung, sedangkan tunika media sangat kuat karena kontraksi otot polosnya sehingga membuat pembuluh darah tetap terbuka dan memberi tekanan tetap pada darah (Pearce, 1993). Struktur histologis arteri dapat dilihat dalam gambar 3 :

Gambar 3. Struktur Histologis Arteri



(Sumber : Rilantono, 1998)

Dinding pembuluh arteri merupakan organ metabolik yang harus memenuhi kebutuhannya agar dapat memelihara tegangan otot polos dan fungsi sel endotel serta memperbaiki dan mengisi kembali substansi-substansi dalam jaringannya, sehingga dapat menjalankan fungsinya. Arteri memiliki fungsi utama sebagai penghantar plasma yang mengangkut senyawa-senyawa kompleks di bawah pengaruh tekanan tinggi dan merupakan tempat pertukaran larutan-larutan dengan darah yang dialirkan dalam lumennya (Bierman dalam Thorn et al, 1980).

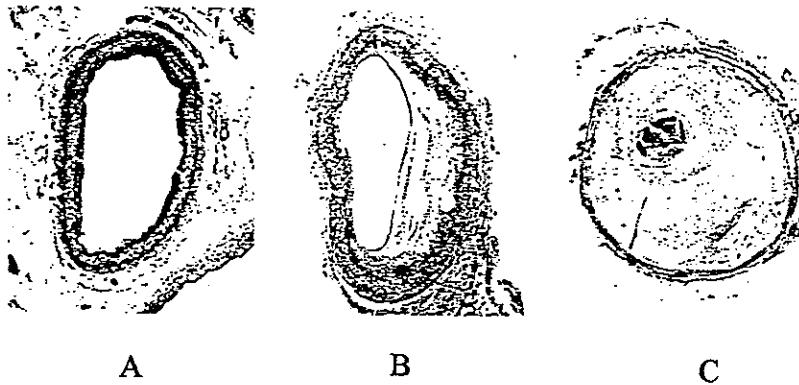
F. Definisi dan Proses Terjadinya Aterosklerosis

Aterosklerosis adalah suatu lesi kompleks yang terjadi dalam lumen pembuluh darah yang disebabkan oleh deposit mengandung kolesterol dan substansi lemak lainnya (Kogan, 1976). Deposit ini disebut ateroma yang akan menghalangi sebagian atau seluruh aliran darah (Guyton, 1996). Pembuluh darah yang dapat terkena aterosklerosis antara lain aorta, arteri koronaria, pembuluh serebral, serta pembuluh nadi jaringan otot (Kertohoesodo, 1987).

Pembuluh darah arteri yang normal pada anak-anak terdiri dari selapis sel terdalam yaitu lapisan intima dan selapis jaringan otot yang elastik. Semakin dewasa, sel-sel fibrosa terakumulasi dalam lapisan intima sehingga terjadi penebalan dan selebihnya membentuk lapisan ketiga. Lapisan intima yang mengalami penebalan ini lebih permeabel sifatnya pada percabangan arteri dan tempat percabangan ini merupakan tempat yang paling sering terdapat plak aterosklerotik (Kogan, 1976).

Plasma darah yang mengalir dalam arteri mengandung berbagai substansi, termasuk kolesterol dan lemak. Kolesterol dan lemak dalam jumlah banyak secara berangsur-angsur ditumpukkan di bawah lapisan intima. Daerah ini lalu dimasuki oleh jaringan fibrosa dan juga sering mengalami kalsifikasi sehingga membentuk plak aterosklerotik (Guyton, 1996). Skema proses terjadinya aterosklerosis dijelaskan dalam gambar 4 :

Gambar 4. Proses Terjadinya Aterosklerosis



(Sumber : Kogan, 1976)

Keterangan :

- A. Arteri normal
- B. Arteri dengan plak aterosklerotik pada tunika intima
- C. Arteri semakin dipersempit oleh plak aterosklerotik dan tersumbat oleh massa bekuan darah (lingkaran hitam)