

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Lanjut Usia

2.1.1 Definisi

Lanjut usia (lansia) adalah manusia yang berumur di atas usia 60 tahun dan masih hidup. Kelompok lanjut usia menurut Hardywinoto dan Setiabudhi adalah kelompok penduduk yang berusia 60 tahun ke atas.²

Menurut Badan Koordinasi Keluarga Berencana Nasional, ada tiga aspek yang perlu dipertimbangkan dalam lanjut usia, yaitu aspek biologi, ekonomi, dan sosial. Secara biologis penduduk lansia adalah penduduk yang mengalami proses penuaan secara terus menerus yang ditandai dengan menurunnya daya tahan fisik yaitu semakin rentannya terhadap serangan penyakit yang dapat menyebabkan kematian. Secara ekonomi, penduduk lansia lebih dipandang sebagai beban daripada sebagai sumber daya. Secara sosial, penduduk lansia merupakan satu kelompok sosial sendiri. Di Indonesia, penduduk lansia menduduki kelompok sosial yang tinggi yang harus dihormati oleh warga muda.²

2.1.2 Penuaan

Pada umumnya, penuaan mewakili semua perubahan yang terjadi selama kehidupan. Pertumbuhan, perkembangan, dan proses menuju kedewasaan juga merupakan bagian dari penuaan. Pada pertengahan usia kehidupannya, manusia mulai menemukan beberapa penurunan fungsi secara fisik.¹⁸

Comfort (1979) mendefinisikan proses penuaan sebagai proses *deteriorative*, dimana terjadi penurunan dari viabilitas, dan peningkatan dari

vulnerabilitas. Sedangkan proses penuaan menurut Harman (1956) adalah akumulasi dari kerusakan oksidatif pada sel dan jaringan, disertai dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas.^{12,19}

Pada orang lanjut usia terjadi penurunan secara perlahan berbagai proses biologis dalam tubuh, yang ditandai dengan menghilangnya penurunan kemampuan tubuh dalam menghadapi stress, peningkatan ketidakseimbangan mekanisme homeostasis, dan meningkatnya risiko terhadap berbagai penyakit, terutama penyakit degeneratif.²⁰

2.1.3 Teori Penuaan

Lebih dari 300 teori penuaan telah diselidiki selama berabad-abad. Hingga saat ini teori penuaan dapat dibagi menjadi 2 kategori besar, yaitu teori penuaan terprogram (*programmed theories of aging*) dan teori penuaan akibat kerusakan (*error theories of aging*).²¹

Teori penuaan terprogram berpendapat bahwa penuaan adalah hasil terprogram dari serangkaian kejadian yang telah ditulis dalam kode genetik manusia.²¹ Teori penuaan terprogram dibagi lagi menjadi beberapa teori :

1) *Hayflick Phenomenon*

Teori penuaan ini ditemukan oleh Hayflick dan Moorehead pada awal 1960. Mereka menemukan bahwa sel kulit orang muda membelah terus menerus sampai 50 kali. Ketika pembelahan mendekati angka ke-50, laju replikasi sel melambat. Fenomena Hayflick adalah proses pemrograman kembali (*pre-programming*) sel selama jumlah replikasi yang telah ditentukan, setelah sel tersebut mati.²¹

2) Teori Telomerase (*Telomerase Theory*)

Teori ini berfokus pada *telomerase*, dimana *telomerase* adalah enzim yang dapat memperbaiki dan mengganti suatu bagian dari telomer yang hilang selama replikasi sel.²¹

3) Teori Neuroendokrin (*Neuroendocrine Theory*)

Teori ini berpendapat bahwa perubahan atau penyakit dalam sistem syaraf tubuh, yang mempengaruhi sistem endokrin, dan perubahan sensitivitas reseptor neuroendokrin menimbulkan perubahan homeostatik atau hemodinamik sehingga menyebabkan penuaan.²¹

4) Teori Mutasi Somatik (*Somatic Mutation Theory*)

Menurut teori ini, defek pada DNA sel somatik disebabkan oleh mutasi (penambahan pasangan basa, delesi, pengaturan kembali) atau terjadi kerusakan (struktur *double helix* DNA rusak). Hal ini menimbulkan modifikasi ekspresi gen, sehingga risiko terkena penyakit meningkat dan memperpendek rentang hidup manusia.²¹

5) Teori disdiferensiasi (*dysdifferentiation theory*)

Teori ini berpendapat bahwa pada penuaan terdapat pengurangan proses differensiasi sel, sehingga sel-sel yang awalnya berbeda menjadi terlihat sama satu dengan yang lainnya. Hal ini menyebabkan kapasitas sel yang terdiferensiasi melakukan fungsi unik tersendiri dalam tubuh berkurang.²¹

6) Teori Imunologi (*Immunological Theory*)

Teori ini berpendapat bahwa dengan bertambahnya umur, fungsi sistem imun dalam tubuh menurun, dan respon serta efektivitas sel imun melawan antigen berkurang, sehingga menyebabkan bertambahnya risiko terkena kanker, penyakit autoimun, dan infeksi.²¹

Teori penuaan akibat kerusakan (*error theories of aging*) berpendapat bahwa penuaan adalah hasil dari pengaruh eksternal terhadap tubuh, dimana sel atau jaringan dalam tubuh diserang oleh pengaruh dari luar. Kerusakan yang terjadi pada penyerangan ini terakumulasi seiring dengan berjalannya waktu dan akhirnya menyebabkan kerusakan fungsi dan kematian sel.²¹ Teori ini dapat dibagi lagi menjadi :

1) Teori Penuaan Mitokondria (*Mitochondrial Theory of Aging*)

Mitokondria adalah organel sel yang penting untuk produksi energi sel yang berguna dalam menjalankan fungsi sel, perbaikan kerusakan sel, dan mengembalikan homeostasis. Mitokondria memfasilitasi transport hidrogen dan elektron yang akan berikatan dengan oksigen menghasilkan air. Mitokondria tua kehilangan kemampuan untuk mentransport hidrogen dan elektron sehingga terbentuklah radikal bebas dalam sel yang mengakibatkan kerusakan sel.²¹

2) Teori Pemisahan dan Keausan (*Wear and Tear Theory of Aging*)

Teori ini menggambarkan tubuh manusia sebagai sebuah mesin yang rusak karena penggunaan yang berlebihan. Fungsi fisiologis dalam

tubuh manusia mengalami penurunan sebagai akibat dari pemakaian dalam waktu yang lama atau pemakaian yang berlebihan.²¹

3) Teori Ikatan Silang (*Cross-linking theory*)

Teori ini menyatakan bahwa dengan bertambahnya waktu, jaringan ikat atau kolagen dalam tubuh akan mengalami proses *cross-linking*, dimana protein yang dalam keadaan normal saling terpisah, berikatan satu sama lain yang akhirnya membentuk suatu ikatan silang. Ikatan ini berhubungan dengan berbagai penyakit dan menimbulkan kerusakan dan kematian sel.²¹

4) *Error Catastrophe Theory*

Teori ini berpendapat bahwa akumulasi dari kesalahan dalam sintesis protein dalam tubuh menimbulkan akibat yang fatal, dan terjadi penurunan fungsi sel dalam tubuh.²¹

5) Teori Radikal Bebas (*Free Radical Theory*)

Teori radikal bebas pada proses penuaan ditemukan oleh Denham Harman pada 1956, dan berfokus pada senyawa kimia dari organisme. Sebagian besar senyawa kimia terdiri dari elektron-elektron yang berpasangan satu sama lain. Mereka adalah senyawa yang tidak aktif dan memerlukan rangsangan reaksi kimia dari luar dengan senyawa lainnya. Molekul yang berisi radikal bebas menjadi sangat reaktif sebagai akibat dari proses pelepasan pasangan elektron bebas pada radikal bebas tersebut.^{19,21}

Spence (1989) telah mendefinisikan radikal bebas sebagai senyawa kimia seluler yang mengandung elektron bebas yang tidak berpasangan yang dibentuk dari hasil sampingan dari berbagai proses normal dalam sel yang melibatkan ikatan dengan oksigen.¹⁹ Meskipun mereka memiliki eksistensi yang sangat singkat, mereka masih bisa berinteraksi dengan membran sel atau kromosom dan mengubah fungsi sel. Teori radikal bebas menyatakan bahwa perubahan yang terjadi seiring dengan meningkatnya usia terjadi akibat dari akumulasi radikal bebas dalam sel hingga melebihi ambang konsentrasi. Hal ini menyebabkan penumpukan kerusakan sel dan akhirnya menghancurkan sel tersebut.²¹

2.1.4 Fisiologi Penuaan

Pada penuaan, terjadi perubahan anatomi dan fisiologi yang semakin jelas dengan bertambahnya umur, baik terhadap penampilan fisik, maupun terhadap fungsi dan respons sistem internal dalam tubuh. Perubahan dan efek penuaan yang terjadi sangatlah bervariasi antar individu, dan variabilitas ini semakin meningkat seiring peningkatan usia.²²

Perubahan pada sistem syaraf meliputi : penurunan sedikit massa otak, penurunan sensasi getar, penurunan kemampuan melihat, mendengar, dan membaui, penurunan sensitivitas termal, penurunan ukuran serabut syaraf yang termielinasi, penurunan aliran darah otak, dan penurunan fungsi kognitif yang umumnya disebabkan oleh penyakit alzheimer, parkinson, dan demensia.²³

Perubahan pada sistem respirasi meliputi : penurunan kompliansi paru, penurunan *total lung capacity* (TLC), *forced vital capacity* (FVC), *forced*

expiratory volume in 1 second (FEV1), dan *vital capacity*, peningkatan volume residu, penurunan kekuatan otot pernafasan, dan kekakuan dinding dada.²³

Perubahan pada sistem kardiovaskular meliputi : penurunan kekuatan otot jantung, kekakuan dinding arteri dan vena, penebalan lapisan subendotel pembuluh darah, peningkatan resistensi vaskuler perifer yang dapat mengakibatkan hipertensi, hipertrofi ventrikel kiri, penurunan *stroke volume*, dan kontraktilitas ventrikel yang menyebabkan *cardiac output* turun sebanyak 3 persen tiap dekade.^{22,23}

Perubahan pada sistem pencernaan meliputi : peningkatan kerapuhan gigi, penurunan produksi air liur, penurunan motilitas usus, penurunan kecepatan, dan efektivitas absorpsi dan eliminasi makanan, penurunan respon terhadap haus, serta penurunan *gag reflex*.²²

Perubahan pada sistem ekskresi meliputi : penurunan *creatinine clearance*, penurunan laju filtrasi glomerulus, dan penurunan massa ginjal. Meningkatnya kadar kreatinin dalam darah menandakan adanya kerusakan ginjal yang signifikan. Kerusakan ginjal ini mengakibatkan penurunan kemampuan ekskresi dan konservasi cairan, ketidakseimbangan elektrolit, dan penurunan ekskresi obat yang dikeluarkan melalui ginjal.²³

Perubahan pada sistem muskuloskeletal meliputi : penurunan massa otot karena berkurangnya serat otot, melambatnya penyembuhan fraktur, berkurangnya formasi osteoblas tulang, dan berkurangnya massa tulang, baik tulang trabekular, maupun kortikal. Hal ini mengakibatkan meningkatnya insidensi osteoporosis, dan jatuh pada lanjut usia.^{22,23}

Perubahan pada sistem endokrin dan metabolisme meliputi : terganggunya toleransi glukosa (gula darah puasa meningkat 1 mg/dl/dekade; gula darah postprandial meningkat 10 mg/dl/dekade), penurunan hormon testosteron bebas, penurunan kadar hormon tiroid (T3), penurunan kadar hormon paratiroid, penurunan produksi vitamin D oleh kulit, dan penurunan *basal metabolic rate* sebanyak 1 persen per tahun setelah umur 30.²³

Perubahan pada sistem imun meliputi : Peningkatan kerentanan terhadap penyakit infeksi dan kanker, peningkatan kadar *autoantibodies*, peningkatan insidensi penyakit autoimun, penurunan produksi antibodi terhadap *non-self antigens*, peningkatan meningkatnya kecacatan aktivitas sel NK, involusi Kelenjar Timus, dan penurunan proliferasi limfosit T.^{21,23}

2.2 Low Density Lipoprotein (LDL)

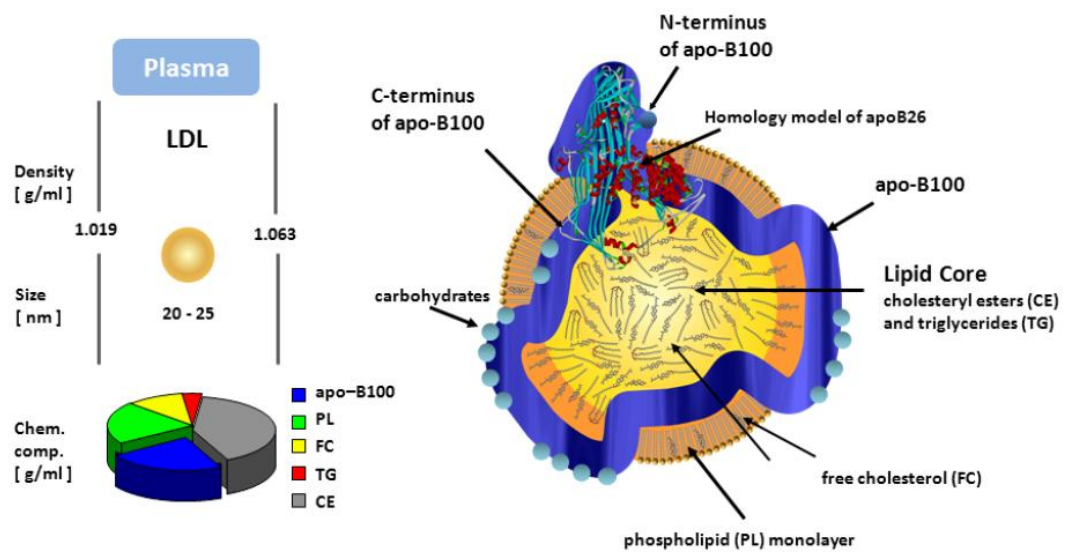
2.2.1 Definisi

Sebagian besar lipid dalam plasma adalah asam lemak, trigliserida, kolesterol, dan fosfolipid. Lipid berperan penting dalam mempertahankan struktur membran sel, sintesis hormon steroid, dan metabolisme energi. Karena lipid bersifat tidak larut air, mereka diangkut di dalam plasma dalam bentuk lipoprotein. *Low density lipoprotein* (LDL) merupakan salah satu lipoprotein utama dalam tubuh.⁸

Partikel LDL merupakan pengangkut utama kolesterol di dalam sirkulasi dan memegang peranan penting pada proses transfer dan metabolisme kolesterol. Fungsi utama LDL adalah untuk mentranspor kolesterol dari hati menuju jaringan.^{8,21}

2.2.2 Struktur

LDL adalah partikel berbentuk sferis dengan diameter 22 – 28 nm dan kepadatan 1,019 – 1,063 g/ml. Inti dari partikel LDL bersifat hidrofobik dan terdiri dari sekitar 1600 molekul kolesterol ester dan 170 molekul trigliserida bersama-sama dengan ekor asam lemak dari fosfolipid. Inti tersebut dikelilingi oleh lapisan tunggal yang terdiri dari sekitar 700 molekul fosfolipid, yang sebagian besar terdiri dari fosfatidil kolin (PC), beberapa sfingomielin, *lyso-PC*, fosfatidil etanolamin, fosfatidil serin, dan fosfatidil inositol, serta 600 molekul kolesterol bebas, dan 1 molekul apolipoprotein B 100 sebagai pembungkus partikel dan stabilisasi. Sekitar separuh dari asam lemak dalam LDL adalah asam lemak tak jenuh (*polyunsaturated fatty acids/PUFA*), yang utamanya adalah asam linoleat dan sedikit asam arakidonat dan asam dokosaheksanoat.^{8,24}



Gambar 1. Struktur dan komposisi kimia LDL²⁵

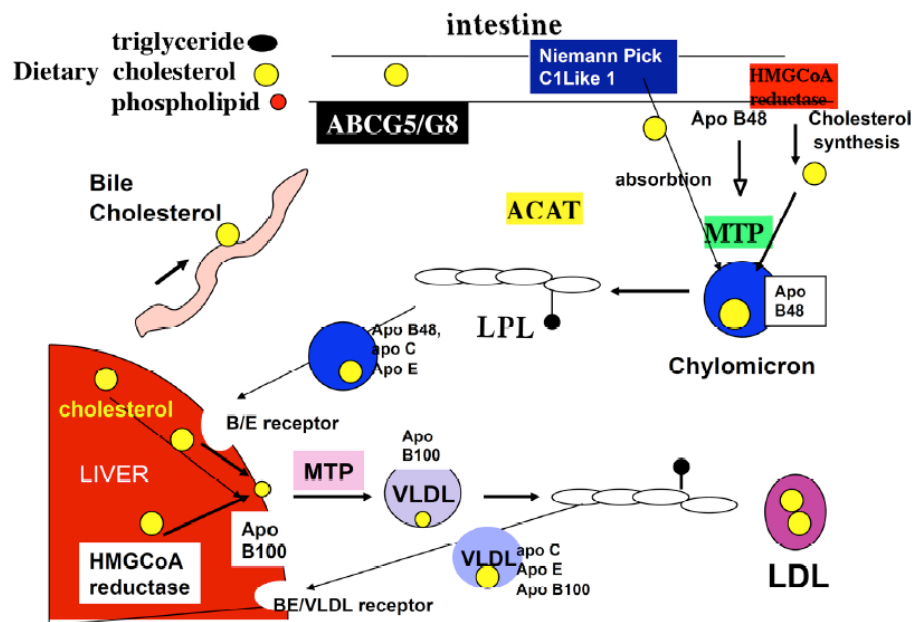
2.2.3 Sintesis LDL

Kolesterol yang diabsorpsi oleh usus halus diangkut menuju hati oleh lipoprotein kilomikron yang mengandung apolipoprotein B-48. Kilomikron juga mengandung apolipoprotein E, yang berasal dari *High Density Lipoprotein (HDL)* dalam sirkulasi, dan sebagian akan di delipidasi oleh enzim *lipoprotein lipase (LPL)* sebelum diterima oleh reseptor B/E di hati. Kolesterol yang dilepaskan oleh kilomikron *remnant* akan mengalami proses *repackage* dan *de novo synthesis*. Setelah itu kolesterol, trigliserid, dan fosfolipid akan dilarutkan oleh apo B 100 dan dikeluarkan dalam bentuk *very low density lipoprotein (VLDL)* ke dalam sirkulasi.²⁴

Partikel VLDL kemudian akan delipidasi oleh *lipoprotein lipase* yang menempel pada dinding kapiler. sebagian besar dari trigliserida dalam partikel akan dilepas dan membentuk *VLDL remnant*. *VLDL remnant* akan terus

didegradasi sampai terbentuk LDL. Apo E berperan dalam proses *clearance* dari VLDL via reseptor B/E LDL dalam hati. Apo E kemudian ditranspor kembali ke HDL. Dalam keadaan normal, katabolisme LDL bergantung kepada *uptake* partikel oleh reseptor LDL yang terdapat pada hampir seluruh sel dalam tubuh.²⁴

Cholesterol absorption and LDL formation



Gambar 2. Sintesis LDL²⁴

2.2.4 Metabolisme LDL

LDL dapat melewati *junctions* diantara sel endotel kapiler dan berikatan dengan reseptor LDL di membran sel yang mengenali apo B-100. Uptake dari LDL ke dalam sel diikuti oleh proses degradasi lisosomal dengan pelepasan kolesterol bebas ke dalam sitosol. Reseptor LDL dapat mengalami kejenuhan dan regulasinya akan berkurang dengan meningkatnya kadar kolesterol dalam plasma. Partikel LDL dikeluarkan dari sirkulasi melalui jalur hepatic atau ekstrahepatic. Hati mengambil sekitar 75 % dari LDL; 75% dari pengeluaran ini dimediasi oleh

reseptor dan 25% tidak dimediasi. dua pertiga dari *uptake* ekstrahepatik dimediasi oleh reseptor, sedangkan sepertiganya merupakan *non-receptor-mediated*.²⁴

2.2.4.1 Apolipoprotein B-100 (Apo B-100)

Apo B-100 adalah protein penting yang dibentuk dalam hati dan merupakan satu satunya apolipoprotein yang berikatan dengan LDL. Selain LDL, apo B-100 juga terdapat dalam VLDL, IDL, dan LDL.²¹

Apo B-100 mempunyai 2 fungsi utama, yaitu :

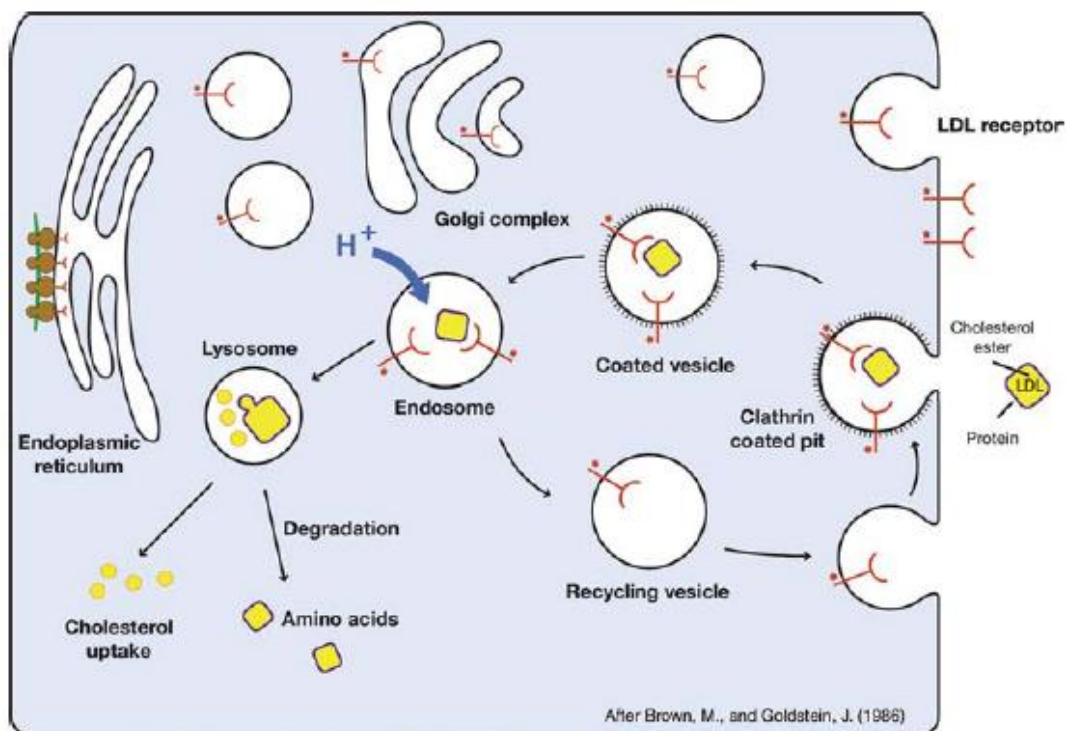
- 1) Pembentukan dan sekresi partikel yang kaya trigliserida oleh hati. Kekurangan apo B-100 berdampak serius dalam metabolisme lipoprotein karena lipolisis dari VLDL menghasilkan LDL. Selain itu apo B-100 berperan penting dalam transport kolesterol yang dibutuhkan untuk pertumbuhan dan perkembangan sel serta produksi hormon steroid.²¹
- 2) Sebagai *ligand* atau *akseptor* untuk reseptor LDL. Reseptor ini kemudian mengikat LDL, dan mengangkut kolesterol ke dalam sel. Peningkatan jumlah LDL dan apo B-100 mengakibatkan kejenuhan pada reseptor, sehingga terjadi akumulasi kolesterol dalam plasma dan memulai proses *atherosclerosis*.²¹

2.2.4.2 Reseptor LDL

Kolesterol dalam bentuk kolesteril ester diangkut kedalam sel dengan internalisasi LDL oleh mekanisme reseptor spesifik, yaitu reseptor LDL (LDLR). Reseptor ini juga disebut dengan reseptor apo B-E karena reseptor ini mengenali apo B-100 dan apo E. Meskipun hampir seluruh sel memiliki reseptor LDL,

reseptor hati memiliki jumlah reseptor terbanyak. Reseptor ini berperan penting dalam regulasi sintesis kolesterol intraseluler.^{21,26}

Pada pH plasma yang netral, LDL yang mengandung apo B-100 berikatan dengan reseptor. Kompleks reseptor-lipoprotein memasuki sel melalui endositosis via *clathrin-coated pits*. Kompleks LDL-reseptor kemudian masuk ke dalam endosom. Asidifikasi dalam endosom melepas reseptor LDL yang kembali ke permukaan membran sel melalui proses daur ulang reseptor. Kemudian, LDL akan ditransfer menuju lisosom. Di dalam lisosom, LDL mengalami proses hidrolisis, dan degradasi menjadi asam amino dan kolesterol yang tidak teresterifikasi. Di dalam sitosol, kolesterol mengalami proses esterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim *acyl-coenzyme-A-cholesterol-acyltransferase* (ACAT). Akumulasi dari kolesterol seluler menurunkan enzim *HMG CoA reductase*, sehingga membatasi laju sintesis kolesterol seluler. Selain itu akumulasi dari kolesterol mengurangi jumlah reseptor LDL pada membran sel.^{21,26}



Gambar 3. Regulasi *uptake* LDL oleh reseptor LDL²⁴

Penurunan sintesis kolesterol endogen akan mengakibatkan *up-regulation* dari reseptor LDL dan merangsang *clearance* LDL. Namun, hal ini juga merangsang absorpsi seluler kolesterol dari usus. Absorpsi kolesterol juga diregulasi lebih lanjut oleh *ATP binding cassette proteins (ABC proteins)* G5 dan G8 dalam usus. Protein protein ini bekerja secara tandem untuk mengekskresi kembali kolesterol pada batas yang lebih rendah.²⁴

2.2.5 Subfraksi LDL

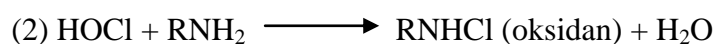
LDL dapat dibagi menjadi 2 subdivisi berdasarkan ukurannya dengan menggunakan *gradient gel electrophoresis* menjadi *pattern A* dan *pattern B*. *Pattern A* merupakan bentuk LDL yang besar dan ringan dengan diameter > 25.5 nm. Sedangkan *pattern B* merupakan partikel LDL yang kecil dan padat dengan

diameter ≤ 25.5 nm. *Pattern B* disebut juga sebagai *small dense LDL*. *Small dense LDL* inilah yang berhubungan erat dengan peningkatan terjadinya aterosklerosis.²⁴

2.2.6 Oksidasi LDL

Reaksi oksidasi LDL adalah sebuah proses yang rumit dimana kandungan protein dan lipid dalam LDL mengalami perubahan oksidatif dan membentuk produk yang kompleks. Asam lemak tidak jenuh dalam LDL sangat sensitif terhadap reaksi oksidatif. 3 jenis sel utama dalam dinding pembuluh darah (sel endotel, sel otot polos, dan makrofag) melepas radikal bebas yang dapat mempengaruhi peroksidasi dari lipid. Hingga saat ini, mekanisme *in vivo* dari oksidasi LDL masih belum jelas dan menjadi topik dari beberapa penelitian. Beberapa mekanisme yang sudah ditemukan adalah *myeloperoxidase(MPO)-dependent oxidation of LDL* dan oksidasi LDL oleh *reactive nitrogen species (RNS)*.^{24,27,28}

2.2.6.1 MPO-dependent Oxidation of LDL

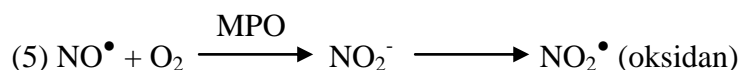
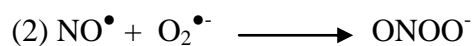
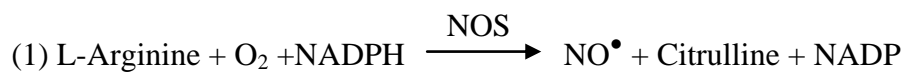


MPO adalah enzim yang mengandung struktur hem di dalamnya dan disekresi oleh fagosit manusia setelah diaktivasi oleh *respiratory burst stimulants*. MPO mempunyai 2 aktivitas utama, yaitu halogenasi, dan peroksidasi. Respirasi mitokondria, *NADPH oxidase*, *xanthine oxidase*, dan *nitric oxide synthase* dalam

sel endotel adalah sumber utama dari radikal superoksida yang sangat reaktif, yang akan diubah oleh hidrogen peroksida (H_2O_2) oleh enzim *superoxide dismutase* (SOD). MPO menggunakan H_2O_2 untuk mengoksidasi ion klorida (Cl^-) menjadi asam hipoklorida (HOCl) (1). HOCl mengoksidasi LDL melalui 2 cara, yaitu secara langsung atau melalui perubahan dari *amine-containing compounds* (RNH_2) menjadi kloramin ($RNHCl$) (2). Kloramin dengan kapasitas oksidasinya mengubah LDL secara langsung. Kloramin juga dapat pecah menjadi bentuk reaktif dari aldehida (RCHO) maupun *nitrogen-centered radicals* (3) yang juga dapat mengoksidasi LDL.²⁷

MPO juga dapat mengoksidasi senyawa fenolik seperti asam amino tirosin (Tyr-OH) menjadi *phenoxy radical intermediates* ($Tyr-O^\bullet$) (4) yang dapat memodifikasi LDL. Modifikasi LDL oleh oksidan yang diturunkan dari MPO (HOCl, $RNHCl$, RCHO, *nitrogen-centered radicals*, dan $Tyr-O^\bullet$) berupa modifikasi komponen protein (apoB), reaksi peroksidasi lipid, dan depleksi antioksidan.²⁷

2.2.6.2 Oksidasi LDL oleh RNS



Nitrit Oksida (NO^\bullet) adalah molekul regulatorik yang penting dalam homeostasis vaskuler. NO^\bullet disintesis dari L-arginine oleh enzim NADPH

dependen, yaitu *nitric oxide synthase* (NOS) di dalam sel endotel dan sel fagosit (1). NO^\bullet kemudian berdifusi keluar dan bereaksi dengan radikal superoksida membentuk peroksinitrit (ONOO^-) (2). Sumber potensial dari superoksida adalah Respirasi mitokondria, *NADPH oxidase*, *xanthine oxidase*, dan *nitric oxide synthase* itu sendiri. Peroksinitrit kemudian bereaksi dengan karbon dioksida menghasilkan senyawa *intermediate* reaktif (3), atau mengalami reaksi isomerasi (4), yang keduanya dapat memodifikasi LDL.²⁷

Degradasi aerobik dari NO^\bullet membentuk nitrit (NO_2^-) yang dapat menjadi substrat untuk MPO. Reaksi ini menghasilkan nitrogen dioksida (NO_2^\bullet) yang dapat secara langsung memodifikasi LDL (5). RNS yang terbentuk memodifikasi LDL melalui modifikasi komponen protein (apo B), reaksi peroksidasi lipid, dan depleksi antioksidan.²⁷

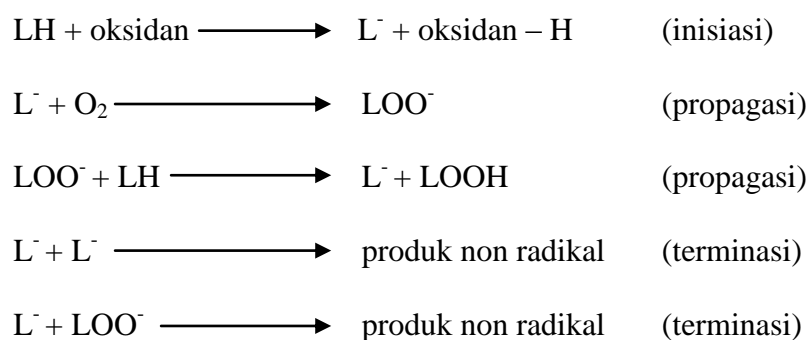
2.2.6.3 Reaksi Peroksidasi Lipid

Peroksidasi lipid merupakan proses kompleks dimana asam lemak tak jenuh ganda penyusun fosfolipid membran sel bereaksi dengan *reactive oxygen species* (ROS), yang membentuk hidroperoksida. ROS adalah senyawa turunan oksigen yang lebih reaktif dibandingkan oksigen pada kondisi dasar (*ground state*). ROS tidak hanya terdiri atas molekul oksigen tanpa pasangan elektron seperti radikal hidroksil ($\cdot\text{OH}$), radikal superoksida ($\cdot\text{O}_2^-$), dan nitrit oksida ($\text{NO}\cdot$), tetapi juga molekul reaktif yang memiliki elektron berpasangan. Molekul oksigen yang memiliki elektron berpasangan tersebut diantaranya, hidrogen peroksida (H_2O_2), asam hipoklorik (HOCl), dan anion peroksinitrit (ONOO^-).²⁹

Radikal bebas dan peroksida lipid dalam sel mempunyai efek toksik langsung pada sel endotel dengan cara bereaksi dengan protein dan lipid dalam membran sel. Telah diketahui bahwa proses ini akan menimbulkan perubahan struktur dari membran sel dan mengubah permeabilitas membran / *membrane-bound protein activity*. Di sisi lain hal ini dapat mengubah permeabilitas dari *endothelial inner lining* pembuluh darah.²⁷

2.2.6.3.1 Mekanisme Peroksidasi Lipid

Peroksidasi lipid yang diperantarai ROS mempunyai tiga komponen utama reaksi, yaitu reaksi inisiasi, propagasi, dan terminasi:²⁹



1) Inisiasi

Lipid yang mudah teroksidasi adalah asam lemak tak jenuh ganda yang dinyatakan dalam bentuk LH. Peroksidasi asam lemak tak jenuh adalah reaksi rantai radikal bebas yang diawali dengan abstraksi atom hidrogen pada gugus metilen rantai asam lemak. Besi (Fe) merupakan katalis peroksidasi lipid bersifat merusak yang dapat memicu dan memperkuat peroksidasi lipid. Terdapat dua mekanisme inisiasi peroksidasi lipid yang bergantung pada besi. Kedua mekanisme tersebut terdiri atas mekanisme yang bergantung dan yang tidak bergantung radikal

hidroksil. Pada mekanisme yang bergantung radikal hidroksil, peroksidasi lipid dipicu oleh radikal hidroksil yang dibentuk pada reaksi Fenton dengan besi sebagai reaktannya. Pada mekanisme yang tidak bergantung radikal hidroksil, peroksidasi lipid dipicu oleh kompleks besi dengan oksigen berupa ion perferril dan ferril.²⁹

2) Propagasi

Laju reaksi propagasi dipengaruhi oleh energi disosiasi ikatan karbon-hidrogen rantai lipid. Apabila radikal karbon bereaksi dengan oksigen, akan terbentuk radikal peroksil (LOO^\cdot). Radikal peroksil dapat mengabstraksi atom hidrogen pada lipid yang lain. Apabila terjadi reaksi abstraksi antara atom hidrogen lipid lain oleh radikal peroksil, akan terbentuk lipid hidroperoksida (LOOH).²⁹

Lipid hidroperoksida adalah produk primer peroksidasi yang bersifat sitotoksik. Lipid hidroperoksida, melalui pemanasan atau reaksi yang melibatkan logam, akan dipecah menjadi produk peroksidasi lipid sekunder, yakni radikal lipid alkoksil (L^\cdot) dan lipid peroksil (LOO^\cdot). Radikal lipid alkoksil dan lipid peroksil juga dapat memicu reaksi rantai lipid selanjutnya. Hasil dari pengulangan reaksi ini adalah malondialdehid (MDA), 4-hidroksinonenal (4-HNE), dan aldehid lainnya yang bersifat sitotoksik dan genotoksik.²⁹

3) Terminasi

Radikal karbon yang bereaksi dengan dengan radikal karbon maupun radikal lain yang terbentuk pada tahap propagasi cenderung

menjadi stabil. Reaksi peroksidasi lipid, selain dipicu oleh katalis besi, juga dapat dipicu dan menghasilkan berbagai ROS. Apabila proses tersebut terus berlanjut, kerusakan akan terjadi pada berbagai struktur penting asam lemak tak jenuh pada membran fosfolipid.^{28,30}

2.2.6.4 Sifat LDL yang Teroksidasi (*ox-LDL*)

LDL yang teroksidasi (*oxidized LDL / ox-LDL*) bersifat aterogenik dan dapat menimbulkan respon kemotaktik yang memicu sel endotel untuk menghasilkan aktivator poten monosit, yaitu *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP-1), *monocyte colony stimulating factor* (M-CSF), dan *growth regulated oncogen* (GRO). MCP-1 dan M-CSF adalah molekul yang bersifat dapat larut dalam darah, sedangkan GRO berikatan dengan *heparin-like molecules* pada permukaan sel endotel. *Ox-LDL* kemudian merangsang monosit dan limfosit T untuk menempel pada *endothelial monolayer*, dan kemudian bermigrasi menuju ruang subendotel (intima). Dalam intima, monosit akan dirubah menjadi makrofag yang akan mengabsorpsi LDL yang telah termodifikasi secara oksidatif melalui *scavenger receptor*. Makrofag kemudian berkembang menjadi *foam cells* dan tumbuh menjadi *fatty streak*, stadium pertama dari proses aterosklerosis.^{8,28}

Selain membentuk *foam cells*, *ox-LDL* juga merangsang sel sel dalam dinding pembuluh darah untuk memproduksi sitokin dan *growth factors*. hal ini menimbulkan proliferasi sel otot polos dan produksi serat protein yang mengarah pada stadium selanjutnya dari aterosklerosis, yaitu pembentukan *fibrous plaque*. Selain itu, *ox-LDL* mempunyai efek inhibitorik pada produksi *endothelium-dependent relaxation factor*, sehingga mengurangi vasodilatasi dari pembuluh

darah. Kemudian *ox-LDL* bersifat sitotoksik dan dapat merusak sel endotel dinding pembuluh darah. Bersamaan dengan proses agregasi trombosit dan aktivitas prokoagulan pada permukaan sel endotel dan makrofag, kerusakan dari sel endotel akan mempengaruhi keparahan dari proses aterosklerosis, yang menghasilkan lesi aterosklerosis yang kompleks.⁸

2.3 Aterosklerosis

Aterosklerosis adalah gangguan pembuluh darah yang memainkan peran utama dalam menyebabkan penyakit jantung koroner (akibat aterosklerosis pada arteri koroner), dan stroke (akibat aterosklerosis arteri serebral). Aterosklerosis ditandai dengan²¹ :

- 1) Onset pada usia muda
- 2) Mengalami progresi pada usia dewasa
- 3) Puncak di usia pertengahan dan tua dengan manifestasi penyakit yang lebih jelas
- 4) Distribusi luas di seluruh cabang arteri
- 5) Dapat menyebabkan cacat berat atau kematian²¹

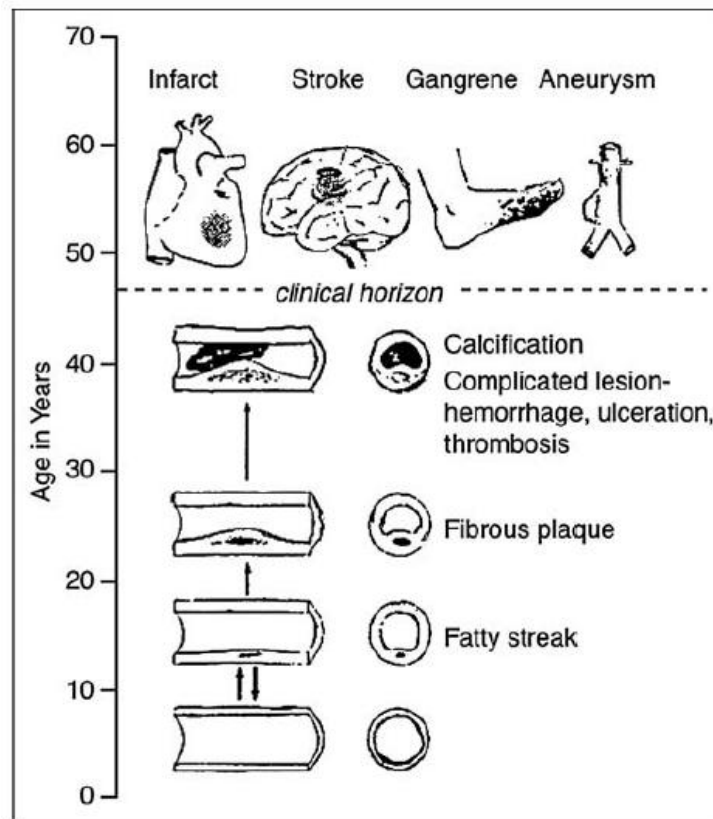
2.3.1 Patofisiologi Aterosklerosis

Ada beberapa cara dimana aterosklerosis merusak fungsi normal dari arteri, diantaranya :

- 1) Menimbulkan korosi dinding arteri pada derajat tertentu, sehingga tidak dapat menahan tekanan di dalam darah dan pecah di pembuluh darah besar (misal, pecahnya aneurisma).
- 2) Memicu reaksi proliferasi sekunder dari jaringan, dan lama lama akan menghalangi lumen arteri.
- 3) Memicu proses pembekuan darah didalam arteri yang rusak, sehingga menghalangi aliran darah (pembentukan *thrombus*).
- 4) Merupakan penyakit progresif yang berkembang perlahan-lahan selama bertahun-tahun, dan dapat menyebabkan perdarahan, *thrombus*, gangren, dan infark yang dapat terjadi seketika.²¹

Konsekuensi dari lesi aterosklerotik biasanya bermanifestasi pada dekade keempat dan sesudahnya. Namun, aterosklerosis tidak hanya untuk usia lanjut, melainkan merupakan puncak dari perubahan progresif dinding arteri yang dimulai pada usia yang sangat dini.²¹

Perubahan mikroskopis dimulai dari penebalan tunika intima, kemudian diikuti dengan proliferasi sel, dan akumulasi proteoglikan. Beberapa di antaranya mengalami perubahan menjadi struktur yang mengandung lipid dan dalam hal ini, dapat mudah diamati sebagai *fatty streak*. Pada tahap yang lebih lanjut, lesi *fatty streak* berubah menjadi *plaque*. *Plaque* ini memiliki struktur yang sama, yang utamanya terdiri dari lipid, akumulasi radikal bebas, sel otot polos, dan proliferasi jaringan ikat, serta sel-sel imun sisa dari inflamasi.²¹



Gambar 4. Patofisiologi aterosklerosis²¹

Dengan berlalunya waktu, lebih banyak lipid, terutama kolesterol ester, menumpuk didalam *fatty streaks*, dan jumlah *foam cell* juga meningkat. Kekurangan oksigen pada jaringan dan meningkatnya jumlah lemak di dalam sitoplasma akan mendesak organel-organel sel yang berperan dalam metabolisme dan fungsi sel normal. Lipid yang dilepas dari *foam cell* yang pecah, bersamaan dengan yang telah ada di ekstraseluler, terkumpul dalam *lipid pools* sebagai kristal kolesterol dan sebagai campuran amorf dari trigliserid, fosfolipids, dan sterol. *lipid pools* ini mempunyai konsistensi lunak. Dinding aorta yang penuh dengan *atheromatous plaque* mengandung lipid beberapa kali lebih banyak daripada kadar lipid pembuluh darah yang normal.²¹

Tabel 2. Perbedaan presentasi kadar lipid manusia dalam tunika intima²¹

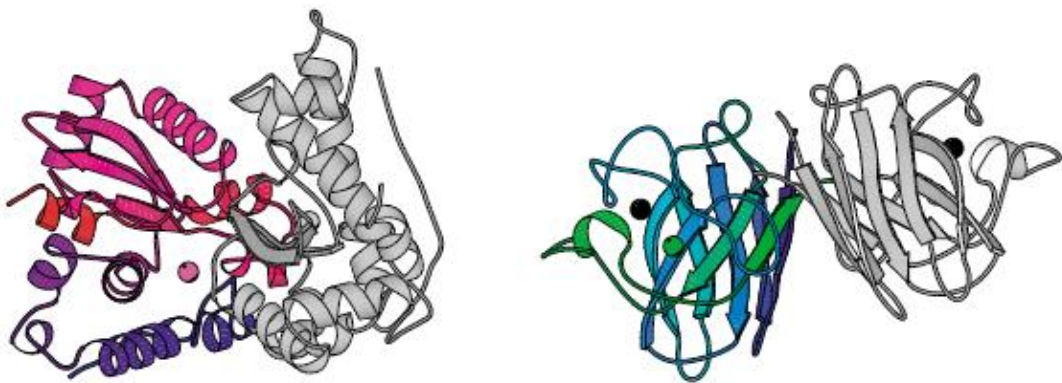
		Intima Normal		<i>Fatty</i>	Plak	Plak fibrosa
				<i>Streak</i>	Fibrosa	terkalsifikasi
		15 tahun	65 tahun			
Lipid	Total	4,4	10,9	28,2	47,3	50,0
(mg/100 jaringan kering)						
Total % :						
Kolesterol ester		12,5	47,0	59,7	54,1	56,3
Kolesterol bebas		20,8	12,2	12,7	18,4	22,4
Trigliserida		24,8	16,6	10,0	11,1	6,5
Fosfolipid		41,9	24,2	17,6	16,6	14,8

Massa lipid ekstraseluler berperan sebagai iritan terhadap dinding arteri dan menimbulkan proliferasi dalam pembuluh darah disekitar jaringan, mirip dengan reaksi inflamasi yang terjadi sebagai respons terhadap benda asing. Komponen utama dari lipid adalah LDL, terutama dalam bentuk teroksidasi. LDL yang teroksidasi memperoleh konfigurasi baru, mengikat reseptor spesifik, dan menjadi kurang rentan terhadap penghapusan oleh *high density lipoprotein* (HDL). Monosit yang berubah menjadi makrofag terjebak di dalam dinding arteri karena LDL teroksidasi, sehingga menghambat motilitas dari makrofag.²¹

2.4 *Superoxide Dismutase* (SOD)

2.4.1 Definisi

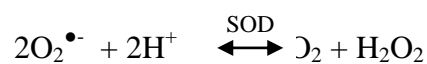
SOD adalah salah satu enzim antioksidan yang mengkatalisa reaksi dismutasi atau *disproportionation* dari superoksida menjadi oksigen molekuler dan peroksida. Peroksida kemudian mengalami reaksi katalisa menjadi molekul air oleh katalase dan peroksidase. SOD berperan penting dalam melindungi sel dari produk produk toksik hasil dari proses metabolisme aerobik, dan fosforilasi oksidatif.³¹



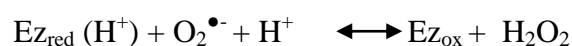
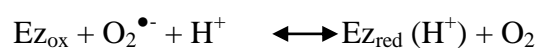
Gambar 5. Enzim SOD³²

2.4.2 Reaksi Disproporsionasi Superoksida

Reaksi disproporsionasi superoksida pada umumnya adalah reaksi katalisis redoks, termasuk reaksi *coupling* antara proton dan elektron, yang berperan dalam konservasi, transduksi, dan penggunaan energi. Reaksi ini secara ringkas dapat dituliskan dalam bentuk³² :



Reaksi disproporsionasi terdiri dari dua tahap, dimana SOD mengubah $\text{O}_2^{\bullet-}$ melalui mekanisme oksidasi dan reduksi kofaktor metal pada sisi aktif SOD secara berturut turut (*ping pong type mechanism*) dengan laju reaksi yang tinggi.³²



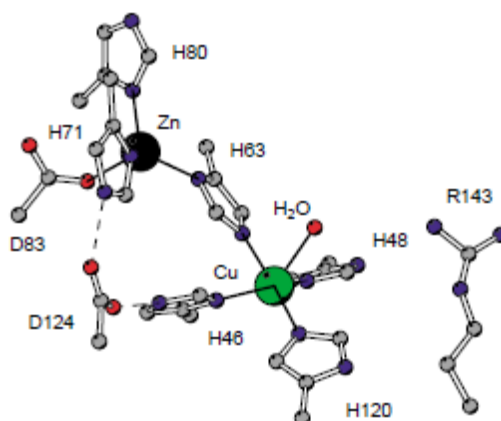
dimana Ez_{ox} adalah bentuk oksidasi dari kofaktor metal SOD, dan Ez_{red} adalah bentuk reduksi dari kofaktor metal SOD.

2.4.3 Kelas dan Struktur SOD Manusia

Pada manusia terdapat 3 bentuk dari SOD, yaitu : Cu,Zn-SOD, Mn-SOD, dan *Extracellular-SOD* (EC-SOD).

1) Cu,Zn-SOD (Eritrocuprein)

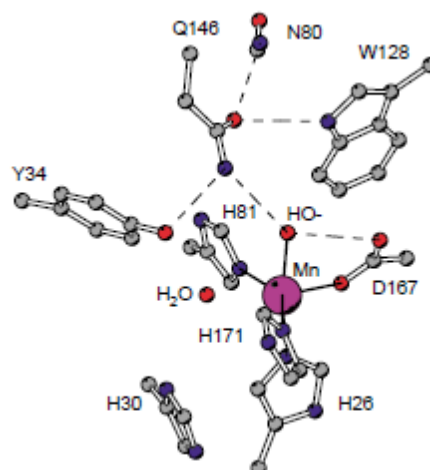
Enzim ini berperan penting dalam pertahanan antioksidan lini pertama. Cu,Zn-SOD merupakan protein homodimerik dalam sitoplasma eukariot dan sel bakteri dengan berat molekul sekitar 32 kDa. Setiap monomer terdiri dari 150 asam amino dan mengikat satu unsur tembaga (Cu^{2+}) serta satu unsur *zinc* (Zn), yang dihubungkan oleh residu histamin, dan membentuk seperti lipatan kunci denmark (*greek key fold*).^{32,33,34}



Gambar 6. Struktur Cu,Zn-SOD³²

2) Mn-SOD

Mn-SOD adalah protein homotetramer dengan berat 96 kDa. Tiap monomer terdiri dari kurang lebih 200 asam amino yang mengikat satu unsur mangan (Mn). Mn-SOD dapat ditemukan pada semua organisme aerob, mulai dari bakteri hingga manusia.³³ Pada manusia, Mn-SOD terdapat dalam mitokondria dan esensial untuk fungsi organel sel. Beberapa studi juga menyatakan bahwa Mn-SOD dapat berfungsi sebagai *Tumor Suppressor Gene*.³⁵



Gambar 7. Struktur Mn-SOD³²

3) EC-SOD

EC-SOD merupakan predomnan SOD dalam cairan ekstraseluler seperti cairan sinovial, limfa, dan plasma. EC-SOD adalah glikoprotein bersifat sedikit hidrofobik dengan berat molekul 135.000 kDa. EC-SOD terdapat pada bermacam macam organisme sebagai tetramer, dimana setiap tetramer terdiri dari dua dimer yang terhubung oleh jembatan disulfida yang terbentuk diantara residu sistein karboksi terminal. Tiap subunit EC-

SOD mengandung satu atom Cu dan satu atom Zn yang penting dalam aktivitas enzimatik. Protein EC-SOD bersifat sangat stabil dan tahan terhadap suhu tinggi, pH ekstrim, dan konsentrasi urea yang tinggi. Lokasi utama EC-SOD di jaringan adalah dalam matriks ekstraseluler dan permukaan sel. Konsentrasi tertinggi EC-SOD terdapat pada pembuluh darah, paru paru, ginjal, dan uterus.^{33,36}

2.4.4 Fungsi SOD dalam Tubuh Manusia

Enzim SOD berperan dalam reaksi disproporsionasi radikal anion superoksida, dan esensial dalam mengontrol kadar ROS dalam sel. SOD juga berpotensi untuk digunakan sebagai terapi pada penyakit yang terkait dengan stress oksidatif.³² Perubahan kadar SOD juga berkaitan dengan beberapa penyakit neurodegeneratif seperti penyakit parkinson, *duchenne muscular dystrophy*, penyakit alzheimer, dan penyakit huntington.^{31,35}

Beberapa jenis tumor dihubungkan dengan aktivitas Mn-SOD yang rendah. Mn-SOD juga dapat berfungsi sebagai *tumor suppressor gene* yang dapat menekan tumorigenitas dari sel melanoma manusia, sel kanker payudara, dan sel glioma.³⁵ Mutasi dari struktur Cu,Zn-SOD dapat menimbulkan penyakit *amyotrophic lateral sclerosis*.³⁴ Penurunan aktivitas dari EC-SOD dapat menimbulkan disfungsi endotel pada pasien *coronary artery disease*. Hipertensi yang disebabkan oleh angiotensin II dapat dihentikan dengan terapi *membrane-targeted SOD*.³⁶

2.4.5 Suplementasi SOD

Suplementasi antioksidan telah sering digunakan oleh masyarakat barat. Berbagai macam suplemen telah dikembangkan selama beberapa tahun, dan penelitian telah dilakukan dan dikumpulkan datanya mulai dari percobaan kepada binatang hingga penelitian klinik.³⁷

Sejak tahun 2000, ekstrak melon dengan SOD yang diperkaya secara alami telah dikembangkan sebagai suplemen makanan. Namun, karena pH yang rendah dan aktivitas proteolitik yang tinggi di sistem pencernaan, terjadi perubahan struktur dari SOD menjadi inaktif, sehingga administrasi SOD secara tunggal dianggap kurang efektif. Saat ini, senyawa yang digunakan untuk proses *coating* SOD yang sering dipelajari adalah gliadin yang diturunkan dari tanaman gandum. Beberapa studi menyatakan gliadin dari gandum dapat melindungi SOD dari proses degradasi oleh lambung.^{37,38}

Berdasarkan studi studi sebelumnya, konsumsi suplemen SOD dapat memberikan efek yang menguntungkan pada kondisi penyakit yang dipicu oleh stres oksidatif seperti penyakit kardiovaskuler, kanker, dan infeksi seperti *Feline Immunodeficiency Virus* (FIV) yang homolog dengan virus *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). Suplementasi SOD oral juga dapat menunjukkan peningkatan kualitas hidup yang bermakna.³⁷

2.4.5.1 Pengaruh Suplementasi SOD terhadap Kadar Serum LDL

Stres oksidatif adalah mekanisme kerusakan sel yang terjadi dengan peningkatan lipoperoksidasi dari sel fosfolipid dan pengurangan aktivitas dari antioksidan dalam tubuh yang telah terlibat dalam bermacam macam disfungsi sel.³⁰ Stres oksidatif diketahui berpengaruh terhadap disfungsi sel endotel,

karena beberapa bukti menyatakan disfungsi sel endotel dimediasi oleh radikal bebas oksigen. Disfungsi sel endotel dapat mengakibatkan profil lipid yang abnormal, sehingga stres oksidatif mempengaruhi kadar profil lipid, salah satunya adalah serum LDL.³⁹

Suplementasi SOD berperan penting dalam mencegah stres oksidatif. Penelitian pada tikus yang diberi SOD-gliadin selama 28 hari menunjukkan adanya peningkatan pertahanan antioksidan endogen, dan peningkatan aktivitas SOD di jaringan.³⁸ Melalui reaksi disproporsionasi, SOD mengubah radikal superoksida menjadi hidrogen peroksida.³¹ Radikal superoksida berpengaruh terhadap oksidasi LDL. Proses peroksidasi lipid, baik melalui mekanisme MPO dependen, maupun RNS memerlukan radikal superoksida.³⁰ Selain itu, SOD juga memiliki efek anti inflamasi yang melindungi sel dari aktivitas proinflamasi dari *Interferon Gamma* (IFN- γ). Hal ini menyebabkan produksi dari IL-10 meningkat dan penurunan yang signifikan dari produksi TNF- α .³⁸