

## BAB 2

## TINJAUAN PUSTAKA

**2.1 Diabetes Melitus****2.1.1 Definisi**

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit kronis yang memerlukan terapi medis secara berkelanjutan, dapat menyebabkan berbagai macam komplikasi pada organ tubuh seperti mata, ginjal, jantung, dan pembuluh darah. Penyakit kelainan metabolik ini memiliki ciri-ciri *hiperglikemia* kronis serta kelainan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein karena adanya kelainan sekresi hormon insulin, kelainan kerja hormon insulin, atau keduanya. Kelainan metabolisme pada pasien diabetes melitus ditemukan pada semua sumber makanan (Kardika, Herawati, dan Yasa, 2013). Kadar glukosa darah bervariasi dalam beberapa kondisi seperti: kondisi puasa: normal <110, toleransi glukosa terganggu (TGT): 110-126 mg/dL, DM > 126 mg/dL. Kadar glukosa 2 jam setelah mengonsumsi 75 gram glukosa: TGT: 140-200 mg/dL, DM >200 mg/dL (Dewi, 2012).

**2.1.2 Klasifikasi**

Klasifikasi etiologis diabetes melitus menurut American Diabetes Association 2010 (ADA 2010) dibagi dalam 4 jenis yaitu: Diabetes Melitus Tipe 1 atau *Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM)* karena adanya destruksi sel beta pankreas oleh autoimun; Diabetes Melitus Tipe 2 atau *Insulin Non-dependent Diabetes Mellitus (NIDDM)* karena turunnya kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan untuk menghambat

produksi glukosa oleh hati, resistensi insulin yang terjadi mengakibatkan berkurangnya sekresi insulin sehingga sel beta pankreas akan mengalami desensitisasi terhadap adanya glukosa; Diabetes Melitus Tipe lain karena adanya etiologi lain; Diabetes Melitus Gestasional terjadi selama masa kehamilan terjadi intoleransi glukosa didapati pertama kali pada masa kehamilan (Ndraha, 2014).

### 2.1.3 Patofisiologi

Diabetes Melitus tipe-1 atau yang dulu sering dikenal dengan nama *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM), terjadi karena adanya reaksi autoimun yang menyebabkan kerusakan pada sel beta pankreas. Bila kerusakannya sudah mencapai 90%, barulah gejala dari DM akan muncul. Sedangkan patofisiologi DM tipe-2 sangat kompleks, yang diawali dengan kegagalan kerja insulin dalam menurunkan gula darah sehingga sel beta pankreas akan mensekresikan insulin lebih banyak untuk mengatasi kekurangan insulin. Pada tahap ini kadar toleransi glukosa masih normal, jika berlanjut akan sampai pada fase gangguan yang menyebabkan toleransi glukosa terganggu (TGT) tapi belum terjadi diabetes (Price, 2006). Apabila resistensi insulin bertambah berat dan disertai dengan beban glukosa yang terus terjadi, lama kelamaan sel beta pankreas tidak mampu lagi mensekresikan insulin untuk menurunkan kadar gula darah. Akhirnya sekresi insulin oleh sel beta pankreas menurun, terjadilah hiperglikemia yang bertambah berat dan terus menerus terjadi (Ostenson, 2001).

Kekurangan insulin atau hormon tiroid meningkatkan konsentrasi darah, sedangkan kelebihan hormon tiroid menurunkan konsentrasinya. Efek ini kemungkinan disebabkan terutama oleh perubahan derajat aktivitas enzim-enzim

khusus yang bertanggung jawab terhadap metabolisme zat lipid (Guyton, 2008). Keadaan hiperglikemia pada pasien DM dapat memicu pembentukan radikal bebas dan kolesterol (Murray, 2003). Diabetes juga mampu meningkatkan lipolisis jaringan adiposa dan menstimulasi terjadinya hiperlipidemia dan fatty liver, sehingga pada pasien DM juga sering terjadi hiperkolesterolemia dan hiperlipidemia (Hardman dan Limberd, 2001). Ditambah lagi terjadinya apoptosis sel endotel oleh ROS yang mengakibatkan disfungsi endotel (Mohora, 2006).

Hiperglikemia pada diabetes melitus menyebabkan autooksidasi glukosa, glikasi protein, dan aktivasi jalur metabolisme poliol yang kemudian mempercepat pembentukan senyawa oksigen reaktif. Pembentukan senyawa oksigen reaktif tersebut dapat meningkatkan modifikasi lipid, DNA, dan protein pada berbagai jaringan. Modifikasi molekuler akan mengakibatkan ketidakseimbangan antara antioksidan protektif dan peningkatan produksi radikal bebas. Hal ini merupakan awal dari kerusakan oksidatif yang dikenal sebagai stres oksidatif. Dampak negatif yang terjadi dari reaksi rantai pada membran sel disebut peroksidasi lipid (Purnomo, 2000)

#### **2.1.4 Hubungan Diabetes Melitus dengan Dislipidemia**

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan atau penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, dan trigliserida serta penurunan kadar kolesterol HDL (Gordon, 2003).

Klasifikasi dislipidemia berdasarkan patogenesis penyakit (Grundy, 2006):

1. Dislipidemia primer, yaitu kelainan penyakit genetik dan bawaan yang dapat menyebabkan kelainan kadar lipid dalam darah.

2. Dislipidemia sekunder, yaitu dislipidemia yang disebabkan oleh penyakit atau suatu keadaan tertentu seperti hiperkolesterolemia disebabkan oleh hipotiroidisme, sindrom nefrotik, penyakit hati obstruktif, kehamilan, anoreksia nervosa dan profiria akut intermiten. Hipertrigliseridemia disebabkan oleh diabetes mellitus, konsumsi alkohol, gagal ginjal kronik, miokard infark, disglobulinemia, sindrom nefrotik, kelainan autoimun, dan kehamilan.

Gambaran dislipidemia pada DM tipe 2 yang paling sering ditemukan adalah peningkatan kadar TG dan penurunan kadar HDL. Walaupun kadar LDL tidak selalu meningkat, tetapi partikel LDL akan mengalami penyesuaian perubahan (modifikasi) menjadi bentuk kecil dan padat yang bersifat aterogenik (Gatut, 2006; Hendromartono, 2006; Pandelaki, 2006).

Kelainan metabolisme pada penderita DM sering menyebabkan peningkatan kadar lemak dalam darah. Insulin berperan penting dalam metabolisme lemak dan karbohidrat di jaringan hepar dan lemak. Di jaringan lemak, insulin memacu sintesis asam lemak dan trigliserida, serta menghambat lipolisis. Di jaringan hepar, insulin meningkatkan sintesis asam lemak, memacu sekresi VLDL, dan memacu enzim HMG-KoA reduktase (Unger & Foster, 1985). Jika terjadi kelainan (penurunan) sekresi dan efek insulin (resistensi insulin) maka akan berdampak pada metabolisme lemak dan karbohidrat (Asdie & Kusumo, 1985). Resistensi insulin menyebabkan oksidasi asam lemak hati sekunder sehingga terjadi akumulasi lemak hati (Bugianesi *et al.*, 2005)

#### **2.1.5 Streptozotosin dan Diabetes Melitus**

Streptozotocin disebut juga N asetil glukosamin (GlcNAc) masuk ke dalam sel beta pankreas melalui GLUT2 dan mengganggu sel beta dan mengakibatkan penurunan sekresi insulin. Streptozotocin menghambat aktivitas

sel beta O-GlcNA secara selektif yang bertanggung jawab terhadap pemindahan O-GlcNAc dari protein sehingga menyebabkan O-glikosilasi protein intraselular dan sel beta apoptosis. Hal ini mengakibatkan toksik pada sel beta pankreas yang merupakan sel yang pada keadaan normal meregulasi kadar gula darah dengan memproduksi hormon insulin (Dewi, 2012).

## 2.2 Debu Vulkanik Gunung Kelud

### 2.2.1 Definisi

Pada tanggal 13 Februari 2014 Gunung Kelud meletus (Suryani, 2014). Gunung Kelud adalah salah satu gunung api teraktif di Indonesia, terletak di provinsi Jawa Timur, tepatnya di antara tiga kabupaten yaitu Kediri, Blitar, dan Malang. Secara geografis terletak di pada  $7^{\circ} 56'$  LS dan  $112^{\circ} 18' 30''$  BT dengan tinggi puncak 1.731 mdpl (Jannah dan Fauzy, 2015).

Awan debu vulkanik adalah material debu vulkanik yang diejeksikan ke atmosfer menyerupai jamur atau cendawan yang membumbung vertikal yang dapat diamati dan akan terdispersi oleh arah angin. Material debu vulkanik adalah materi *pyroclastic* berukuran 0,3 sampai 30 mikron yang apabila terhirup manusia akan menyebabkan gangguan pada saluran pernafasan dan bisa menyebabkan iritasi. Dampak yang ditimbulkan bisa secara langsung maupun tidak langsung (Krisbiantoro, 2010).

### 2.2.2 Komposisi

Hasil penelitian menunjukkan bahwa abu vulkanik mengandung unsur mayor (aluminium, silika, kalium dan besi), unsur minor (iodium, magnesium, mangan, natrium, pospor, sulfur dan titanium), dan tingkat *trace* (aurum, asbes, barium, kobalt, krom, tembaga, nikel, plumbum, sulfur, stibium, stannum,

stronsium, vanadium, zirconium, dan seng). Lima komposisi tertinggi pada debu vulkanik gunung berapi urutannya adalah silikon dioksida 55%, aluminium oksida 18%, besi oksida 18%, kalsium oksida 8%, dan magnesium oksida 2,5% (Suryani, 2014). Kristal silika yang baru saja berada di udara terbuka bersifat sitotoksik dan dapat menginduksi makrofag alveolar untuk melepaskan enzim sitosolik dan memperkuat pembentukan radikal hidroksil selama proses fagositosis (Sholihah dan Widodo, 2008).

### 2.2.3 Masalah Kesehatan yang Timbul

Kandungan terbanyak pada debu vulkanik adalah silikon dioksida, sama seperti abu batubara yang mengandung silikon dioksida ( $\text{SiO}_2$ ) 58,75% (Palar, 2008). Debu, aerosol, dan gas iritan kuat menyebabkan refleksi batuk atau spasme laring (penghentian pernapasan). Kalau zat-zat ini menembus ke dalam paru-paru dapat menyebabkan *bronchitis* toksik, edema paru, atau *pneumonitis*. Debu silika yang masuk ke dalam paru-paru akan mengalami masa inkubasi sekitar 2-4 tahun. Masa inkubasi ini bisa menjadi lebih sedikit apabila konsentrasi silika di udara cukup tinggi dan terhisap ke paru-paru dalam jumlah banyak. Penyakit silikosis ditandai dengan sesak napas yang disertai batuk-batuk yang seringkali tidak disertai dahak (Depkes RI, 2005).

Efek sistemik toksik hasil dari debu yang melalui saluran pernafasan selanjutnya dapat dimanifestasikan ke organ lain seperti sistem saraf pusat, liver, atau ginjal. Debu silika ini juga dapat menyebabkan luka pada nodulus pulmonalis pada jantung. Organ lain akan terpengaruh keracunan lebih jauh dibanding pada saluran pernafasan itu sendiri (Riyadina, 1996)

## 2.3 Radikal Bebas

### 2.3.1 Definisi

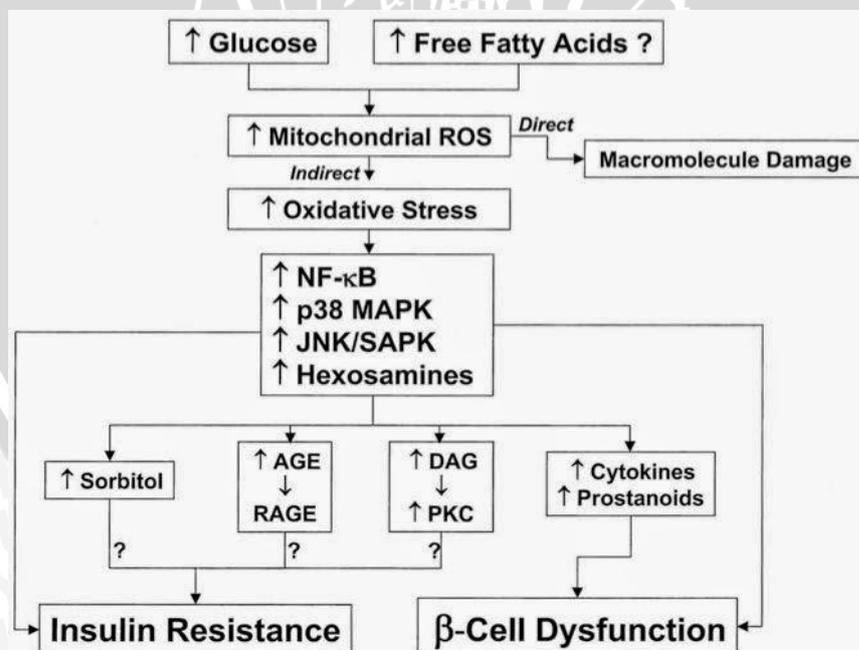
Radikal bebas adalah suatu molekul, atom, atau beberapa atom yang memiliki satu atau lebih elektron tidak berpasangan pada orbit luarnya sehingga bersifat sangat reaktif, dan apabila suatu molekul tidak berpasangan atau *single*, molekul tersebut menjadi tidak stabil dan memiliki potensi untuk merusak (Puspitasari et al., 2016). Radikal bebas berfungsi untuk memberikan perlindungan pada tubuh terhadap serangan bakteri dan parasit, tapi radikal bebas bekerja tidak spesifik sehingga dapat menyerang asam lemak tidak jenuh ganda dari membran sel, struktur sel, DNA, lipid, asam nukleat, dan protein (Syafi'i, 2010). Karena energinya yang sangat tinggi, radikal bebas juga dapat merusak jaringan normal jika jumlahnya terlalu banyak (Arief, 2007).

### 2.3.2 Klasifikasi

Sumber radikal bebas yang ada di tubuh manusia berasal dari dua sumber yaitu endogen dan eksogen. Yang berasal dari endogen adalah autoksidasi, oksidasi enzimatik, dan *respiratory burst*. Sedangkan yang berasal dari eksogen adalah obat-obatan, radiasi, asap rokok, kabut asap, emisi kendaraan, NO<sub>2</sub>, dan NO (Zulfanaedi, 2006; Arief, 2007; Syafi'i, 2010). Radikal bebas terdiri dari *Reactive Oxygen Species* (ROS), *Reactive Nitrogen Species* (RNS), dan senyawa radikal lainnya. ROS meliputi *Oxygen Free Radicals* (OFRS) atau oksigen radikal seperti anion superoksida (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>), radikal hidroksil (OH<sup>•</sup>), radikal peroksil (ROO<sup>•</sup>), hidrogen peroksida (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), dan oksigen singlet (1O<sub>2</sub>) (Puspitasari et al, 2016).

### 2.3.3 Radikal Bebas Sebagai Pemicu Perosidasi Lipid

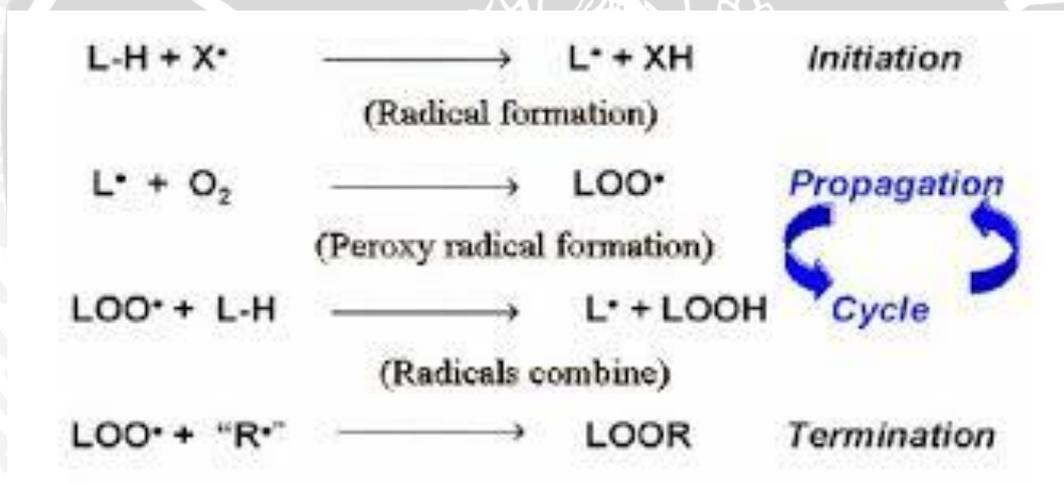
Stres oksidatif terjadi karena adanya ketidakseimbangan radikal bebas (pro oksidan) dan antioksidan yang dipicu oleh dua kondisi umum yaitu kurangnya antioksidan dan kelebihan produksi radikal bebas (Puspitasari *et al.*, 2015). Definisi tekanan oksidatif (*oxidative stress*) adalah suatu keadaan dimana tingkat reaktif intermediate (ROI) yang bersifat toksik lebih tinggi dari pertahanan antioksidan endogen. Keadaan dengan radikal bebas yang berlebihan akan menimbulkan reaksi pada lemak, protein, dan asam nukleat seluler sehingga menyebabkan kerusakan lokal dan disfungsi organ tertentu (Arief, 2007). Peningkatan produksi ROS atau sering dikenal dengan stres oksidatif memiliki implikasi pada berbagai macam penyakit seperti hipertensi, aterosklerosis, diabetes, gagal jantung, stroke, dan penyakit kronis lainnya (Paravicini dan Touyz, 2008).



Gambar 2.1 Dampak Radikal Bebas (Evans *et al.*, 2003)

Autooksidasi glukosa menghasilkan AGEs ditambah asam lemak bebas memicu terbentuknya radikal bebas, peningkatan radikal bebas menyebabkan peroksidasi lipid hingga terjadi resistansi insulin dan disfungsi sel  $\beta$ .

Radikal bebas terbentuk akibat proses autooksidasi glukosa dan glikasi non enzimatis protein yang menghasilkan *Advanced Glycation End-Products* (AGEs). Glukosa dapat teroksidasi sebelum dan sesudah berikatan dengan protein untuk menghasilkan ROS. Berbagai sel seperti makrofag, monosit, dan endotel mampu mengenal AGEs melalui RAGE (*receptor for AGE*). Peningkatan peroksidasi lipid dan kerusakan makroseluler organel sel disebabkan oleh peningkatan radikal bebas. Dalam hal ini diduga ada peran kuat asam lemak bebas (*Free Fatty Acid*) sehingga memicu pembentukan radikal bebas semakin bertambah (Evans, 2003; Mousa, 2008).



Gambar 2.2 Peroksidasi Lipid (Anatriera, 2009)  
 Proses peroksidasi lipid dibagi menjadi 3 tahap yaitu inisiasi, propagasi, dan terminasi.

Peroksidasi lipid / *lipid peroxidation* (LPO) terdiri dari penggabungan molekul oksigen (ROS) ke dalam lemak tak jenuh ganda / *Poly Unsaturated Fatty Acid* (PUFA) yang mengandung membran sel fosfolipid yang sangat rentan terhadap peroksidasi sehingga mengakibatkan degradasi oksidatif (Cavalcante *et al.*, 2009). Proses peroksidasi lipid dapat dibagi menjadi beberapa tahap (Gambar 2.2):

1. Inisiasi: awalnya terbentuk radikal bebas yang dipicu oleh suatu inisiator ( $X^\cdot$ ) yang menarik sebuah hidrogen PUFA (L-H) membentuk suatu radikal lipid ( $L^\cdot$ ).
2. Propagasi: reaksi rantai radikal bebas yang menggunakan oksigen untuk membentuk radikal peroksi lipid ( $LOO^\cdot$ ) dan peroksida lipid ( $LOOH$ ).
3. Terminasi: berhentinya tahap propagasi yang disebabkan bergabungnya radikal-radikal bebas menjadi senyawa non-radikal (Anatriera, 2009).

Hal tersebut juga menyebabkan perubahan pada struktur dan permeabilitas membran yang berakibat pada hilangnya kemampuan pertukaran ion. Perubahan integritas sel mengakibatkan pengeluaran isi organel, seperti enzim hidrolitik dari lisosom dan pembentukan produk sitotoksik, seperti malondialdehid (MDA) (Cavalcante *et al.*, 2009; Barerra, 2012).

Radikal bebas yang dihasilkan peroksidasi lipid memiliki beberapa efek lokal karena kehidupannya yang singkat, namun produk turunannya dapat berfungsi sebagai “sinyal stres oksidatif kedua” karena kemampuan mereka untuk berdifusi dari tempat mereka dibentuk dibandingkan dengan radikal bebas biasa. Produk turunan mereka sebagian besar adalah golongan aldehida, seperti *manonyldehyde*, *heksanal*, *4-hydroxynoneal*, atau *acrolein* yang dikenal sebagai senyawa yang paling reaktif (Barerra, 2012). Stres oksidatif menyebabkan peroksidasi lipid yang kemudian menyebabkan kerusakan membran sel dengan perubahan morfologi dan biokimia yang diikuti gangguan fungsi sel dan diakhiri kematian hepatosit (Husen dan Sastramihardja, 2009).

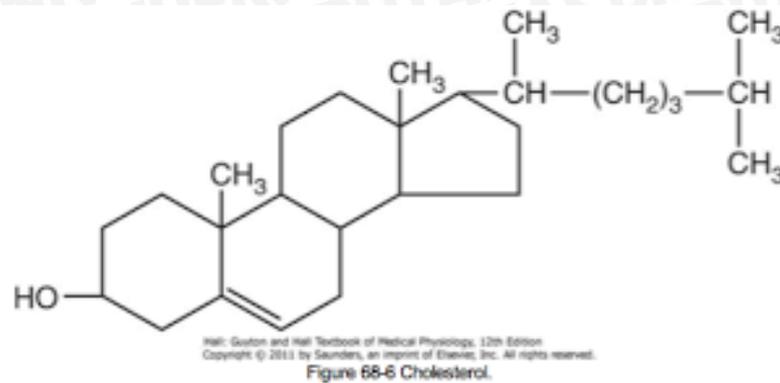
Hati merupakan tempat metabolisme karbohidrat dimana terjadi glikogenolisis dan glukoneogenesis sehingga hati berperan penting dalam mempertahankan kadar glukosa darah normal dan menyediakan energi. Kerusakan hepatosit dapat mempengaruhi kadar Alanin transferase (ALT) (yang dikenal sebagai serum glutamat piruvat transaminase: SGPT), apabila hepatosit mengalami kerusakan maka kadar serum enzim ALT ini menjadi tinggi karena adanya cedera hepatoseluler. Kerusakan dari fungsi hati ini dapat mempengaruhi kadar protein plasma karena hati merupakan tempat sintesis protein. Menurunnya kadar protein plasma ini menyebabkan kadar kolesterol darah meningkat (Ariati, 2012).

## **2.4 Kolesterol Total**

### **2.4.1 Definisi**

Kolesterol adalah lipid amfipatik hasil dari sintesis asetil koa yang merupakan konstituen utama lipoprotein dan membran plasma. Kolesterol ester sering ditemukan dalam bentuk simpanan (dengan gugus hidroksil di posisi 3 yang mengalami esterifikasi dengan suatu asam lemak rantai panjang) dan kolesterol bebas. Kedua bentuk ini dapat ditemukan di jaringan dan plasma (Muray *et al.*, 2012).

Struktur dasar kolesterol adalah inti sterol. Inti sterol seluruhnya dibentuk dari molekul asetil-KoA. Sebaliknya, inti sterol dapat dimodifikasi dengan berbagai rantai samping untuk membentuk kolesterol, asam kolat, yang merupakan dasar dari asam empedu yang dibentuk dalam hati, dan beberapa hormon steroid yang disekresi oleh korteks adrenal, ovarium, dan testis (Guyton and Hall, 2014)



Gambar 2.3 Struktur Kolesterol (Guyton and Hall, 2014)

Struktur dasar kolesterol adalah inti sterol dengan inti sterol seluruhnya dibentuk dari molekul asetil-KoA.

Level kolesterol total dewasa adalah 150-250 mg. Sekitar 40-50 mg atau 30% dari kolesterol total dalam sirkulasi berada dalam bentuk bebas sedangkan sisanya yaitu 110-200 mg atau sekitar 70% mengalami esterifikasi (Chatterjea dan Shinde, 2012). Di dalam serum, kolesterol bebas dan ester kolesterol diangkut oleh lipoprotein. Disintesis dari asetil Ko-A di banyak jaringan dan merupakan prekursor dari semua steroid di tubuh, seperti kortikosteroid, hormon seks, asam empedu, dan vitamin D. Lipoprotein Densitas Rendah (*Low Density Lipoprotein*) serum berfungsi membawa kolesterol dan ester kolesterol ke banyak jaringan, Lipoprotein Densitas Tinggi (*High Density Lipoprotein*) serum berfungsi sebagai pengangkut ke hati, tempat senyawa ini dieliminasi dari tubuh tanpa diubah atau setelah diubah menjadi asam empedu dalam proses yang dikenal sebagai Transpor Kolesterol Terbalik (*Reverse Cholesterol Transport*) (Murray *et al.*, 2006).

Sintesa kolesterol dilakukan di dalam tubuh, 10% dalam hati dan usus, sisanya dihasilkan oleh retikulum endoplasma, sitosol semua sel yang berinti, korteks adrenal, dan gonad (Liberman dan Marks, 2009; Kuchel dan Ralston, 2011). 50% kolesterol diperoleh dari makanan. Yang berasal dari jaringan

*adiposa* dan hepar tidak larut di dalam plasma sehingga harus dipecah terlebih dahulu menjadi lipid non polar (trigliserida dan kolesterol ester) dan lipid amfipatik (kolesterol dan fosfolipid). Lipid non polar dan lipid amfipatik harus bergabung dengan protein (apoprotein) supaya bisa larut dalam plasma darah (Murray *et al.*, 2012).

#### 2.4.2 Sintesis Kolesterol

Sintesis Kolesterol dibagi menjadi 5 tahap:

##### 1. Tahap 1: Biosintesis Mevalonat

Sintesis kolesterol terjadi di luar mitokondria, sedangkan HMG-KoA (3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA) dibentuk melalui reaksi-reaksi yang digunakan di mitokondria untuk membentuk badan keton, sehingga kedua jalur ini akan berbeda. Ini adalah tahap regulatorik utama di jalur sintesis kolesterol. Pertama, dua molekul Asetil-KoA bersatu membentuk asetoasetil-KoA yang dikatalis oleh tiolase sitosol. Asetoasetil-KoA mengalami kondensasi dengan molekul asetoasetil-KoA lain yang dikatalisis oleh HMG-KoA sintase untuk membentuk HMG-KoA yang direduksi menjadi mevalonat oleh NADPH dan dikatalisis oleh HMG-KoA reduktase (Murray *et al.*, 2006)

##### 2. Tahap 2: Pembentukan Unit Isoprenoid

Mevalonat mengalami fosforilasi cascade oleh ATP dengan tiga kinase dan setelah dekarboksilasi terbentuk unit isoprenoid aktif yaitu isopentil difosfat (Murray *et al.*, 2006).

##### 3. Tahap 3: Enam Unit Isoprenoid Membentuk Skualen

Isopentil difosfat mengalami isomerisasi melalui pergeseran ikatan rangkap untuk membentuk dimetil difosfat, yang kemudian bergabung dengan molekul lain isopentil difosfat untuk membentuk zat antara sepuluh karbon geranil

difosfat. Isopental difosfat tadi terus mengalami kondensasi untuk membentuk farnesil difosfat. Dua molekul farnesil difosfat bergabung di ujung difosfat untuk membentuk skualen. Pada awalnya, pirofosfat anorganik dieliminasi untuk membentuk praskualen difosfat, kemudian mengalami reduksi oleh NADPH disertai eliminasi satu molekul pirofosfat anorganik lainnya (Murray *et al.*, 2006).

#### 4. Tahap 4: Pembentukan Lanosterol

Skualen dapat melipat membentuk suatu struktur yang sangat mirip dengan inti steroid. Sebelum terjadi penutupan cincin, skualen diubah menjadi skualen 2,3-epoksida oleh oksidase yang berfungsi campuran yaitu skualen epoksidase di retikulum endoserum. Gugus metil di C14 dipindahkan ke C13 dan C8 dipindahkan ke C14 sewaktu siklisasi, dikatalisis oleh oksidoskualen: lanosterol siklase (Murray *et al.*, 2006)

#### 5. Tahap 5: Pembentukan Kolesterol

Proses pembentukan kolesterol dari lanosterol terjadi di membran retikulum endoserum dan melibatkan pertukaran di inti steroid dan rantai samping. Gugus metil di C14 dan C4 dikeluarkan untuk membentuk 14-desmetil lanosterol dan kemudian zimosterol. Ikatan rangkap di C8-C9 kemudian dipindahkan ke C5-C6 dalam dua langkah untuk membentuk desmosterol. Akhirnya, ikatan rangkap rantai samping direduksi dan menghasilkan kolesterol (Murray *et al.*, 2006).

### 2.4.3 Kolesterol Serum

Darah mengandung kolesterol, dimana 80 % kolesterol darah tersebut di produksi oleh tubuh sendiri dan hanya 20% yang berasal dari makanan. Kolesterol yang diproduksi terdiri atas 2 jenis yaitu kolesterol HDL (High Density Lipoprotein) dan kolesterol LDL (Low Density Lipoprotein). Kolesterol LDL yang

jumlahnya berlebihan di dalam darah, akan diendapkan pada dinding pembuluh darah dan membentuk bekuan yang dapat menyumbat pembuluh darah. Sedangkan kolesterol HDL, mempunyai fungsi membersihkan pembuluh darah dari kolesterol LDL yang berlebihan. (Siswono,2006). Kisaran normal kadar kolesterol total pada manusia adalah 5,2 mmol/liter dengan bagian terbesar dalam bentuk teresterifikasi. Di dalam serum, kolesterol butuh lipoprotein agar bisa diangkut ke seluruh tubuh, dengan proporsi tertinggi kolesterol pada LDL. Kolesterol makanan mencapai keseimbangan dengan kolesterol serum dalam beberapa hari dan dengan kolesterol jaringan dalam beberapa minggu. Ester kolesterol dalam makanan mengalami hidrolisis menjadi kolesterol yang kemudian diserap oleh usus bersama dengan kolesterol tak teresterifikasi dan lipid lain dalam makanan. Kolesterol hasil hidrolisis dan kolesterol yang disintesis di usus masuk ke dalam kilomikron, dari 80-90% yang diserap, mengalami esterifikasi dengan asam lemak rantai panjang di mukosa usus. 95% kolesterol kilomikron disalurkan ke hati dalam bentuk sisa kilomikron (*chylomicron remnant*), dan sebagian besar kolesterol yang disekresikan oleh hati dalam bentuk VLDL dipertahankan selama pembentukan IDL dan akhirnya LDL yang diserap oleh reseptor LDL di hati dan jaringan ekstrahepatik (Murray *et al.*, 2006).

Kolesterol dalam tubuh mempunyai fungsi sebagai komponen struktural semua membran sel (Harvey dan Ferrier, 2011). Kadar lipid berlebih akan menyebabkan kerusakan sel endotel pembuluh darah. Lipoprotein yang memiliki apo  $\beta$ -100 (VLDL, IDL, LDL) bila terdapat dalam jumlah yang banyak dan dalam jangka waktu lama dapat menimbulkan deposisi kolesterol dan ester kolesterol pada jaringan ikat dinding pembuluh arteri (Erinda, 2009).

Ada 3 metode pemeriksaan kolesterol (Sulistiani, 2010):

1. Metode Lieberman-Burchard, prinsip: kolesterol dengan asam asetat anhidrida dan asam sulfat pekat membentuk warna hijau kecoklatan. Absorben warna ini sebanding dengan kolesterol dalam sampel.
2. Metode Modifikasi dari Reaksi Zank dan Modifikasi dari Klungsoyr, prinsip: alkohol yang digunakan untuk mengendapkan protein dan membebaskan alkohol dari esternya. Reaksi warna timbul dengan mereaksikan kolesterol dengan ferichoride, warna yang timbul ditentukan secara fotometri / kalorimetri.
3. Metode CHOD-PAP (*cholesterol oxidase-peroxidase aminoantipyrine phenol*), prinsip: kolesterol ditemukan setelah hidrolisa enzimatik dan oksidasi. Indikator quinoneimine terbentuk dari hydrogen peroksida dan 4 aminianyprine dengan adanya phenol peroksidase.