

# kasta 1

*by* Kasta Gurning

---

**Submission date:** 19-Oct-2022 01:27PM (UTC+0700)

**Submission ID:** 1929449093

**File name:** 1.\_Buku\_Referensi\_Biokimia.pdf (21.2M)

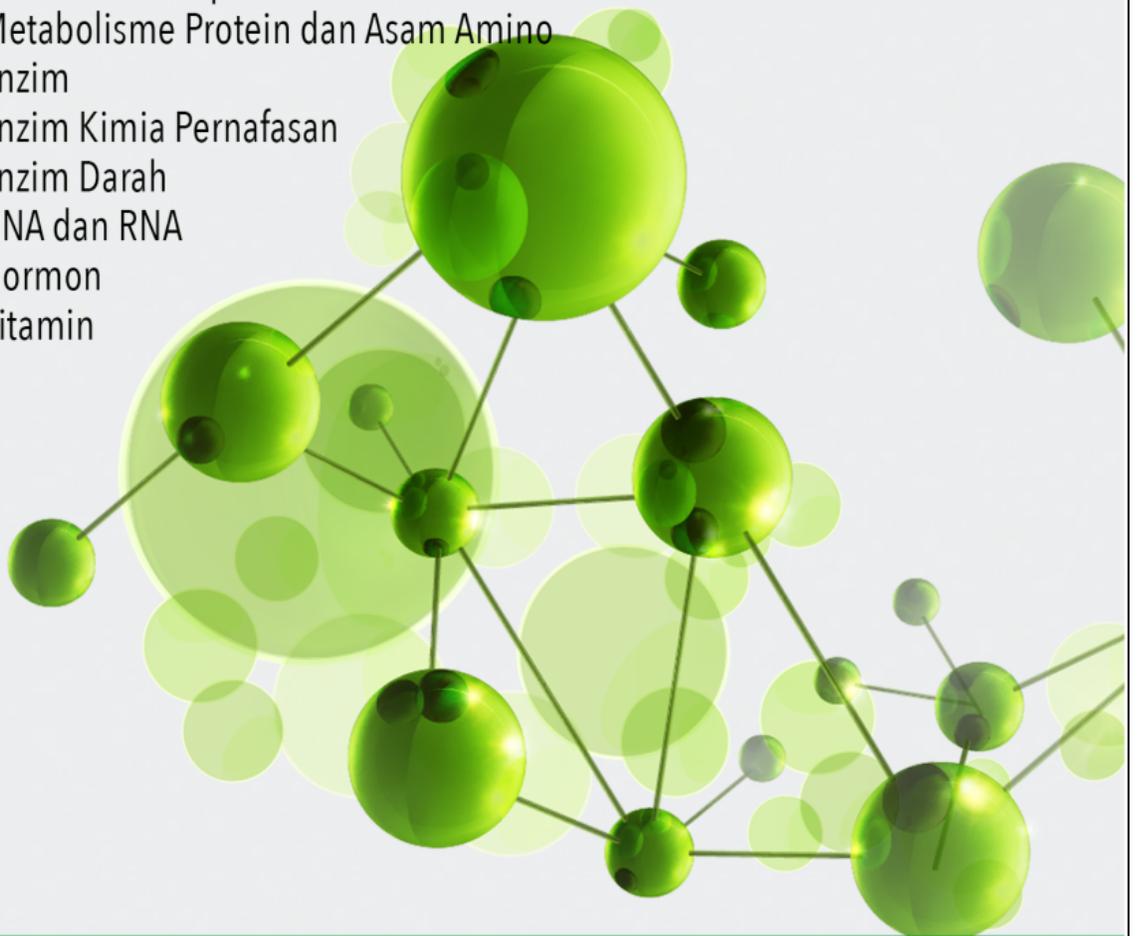
**Word count:** 46030

**Character count:** 296628



# BIOKIMIA

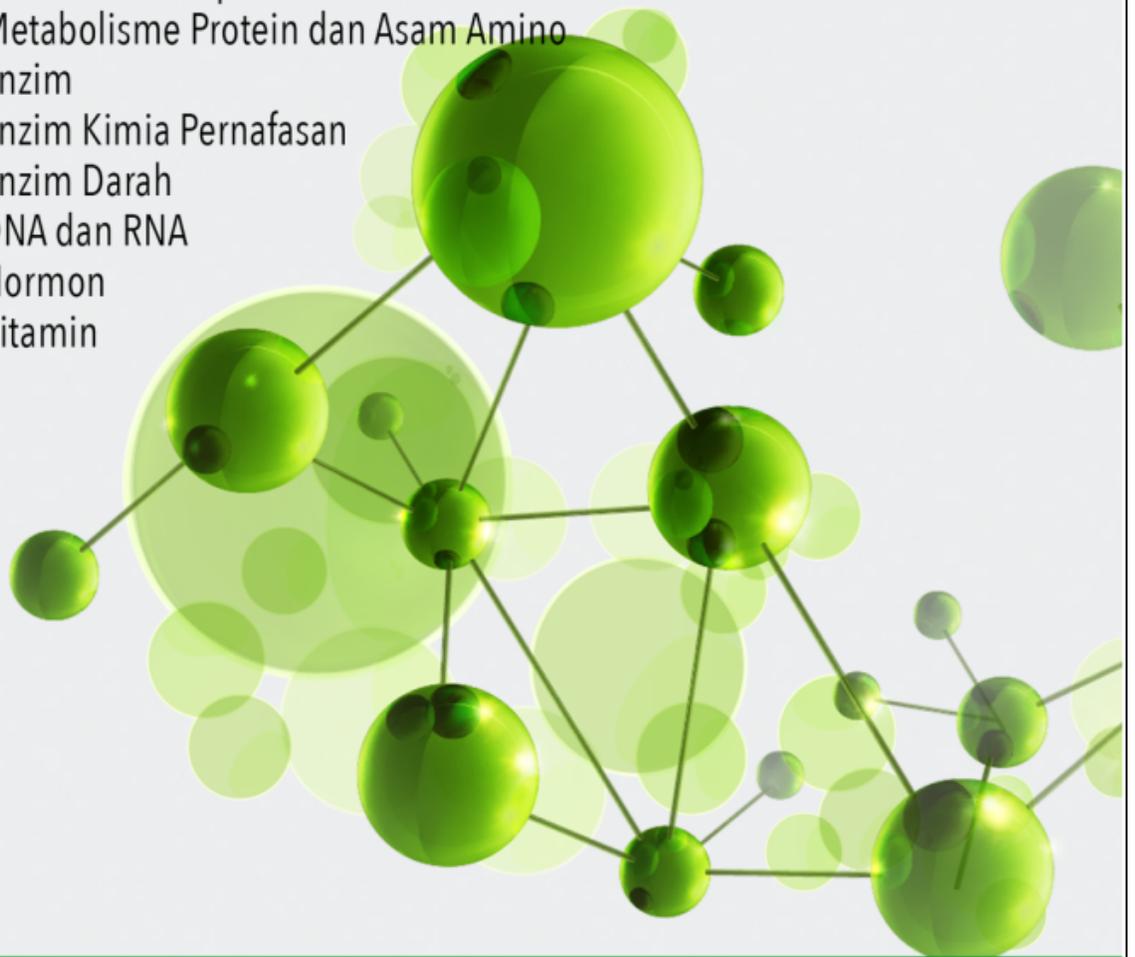
- Karbohidrat
- Lemak
- Asam Amino dan Protein
- Metabolisme Karbohidrat
- Metabolisme Lipid
- Metabolisme Protein dan Asam Amino
- Enzim
- Enzim Kimia Pernafasan
- Enzim Darah
- DNA dan RNA
- Hormon
- Vitamin



Deasy Handayani Purba • Ismail Marzuki • Muhammad Dailami  
Harry Ade Saputra • Herin Mawarti • Kasta Gurning • Yulia Yesti  
Khotimah • Sri Rezeki Fransiska Purba • Lalu Unsunnidhal  
Risanti Febrine Ropita Situmorang • Agung Mahardika Venansius Purba

# BIOKIMIA

- Karbohidrat
- Lemak
- Asam Amino dan Protein
- Metabolisme Karbohidrat
- Metabolisme Lipid
- Metabolisme Protein dan Asam Amino
- Enzim
- Enzim Kimia Pernafasan
- Enzim Darah
- DNA dan RNA
- Hormon
- Vitamin



#### UU 28 tahun 2014 tentang Hak Cipta

Fungsi dan sifat hak cipta Pasal 4

Hak Cipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 huruf a merupakan hak eksklusif yang terdiri atas hak moral dan hak ekonomi.

Pembatasan Perlindungan Pasal 26

Ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 23, Pasal 24, dan Pasal 25 tidak berlaku terhadap:

- a. penggunaan kutipan singkat Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait untuk pelaporan peristiwa aktual yang ditujukan hanya untuk keperluan penyediaan informasi aktual;
- b. Penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk kepentingan penelitian ilmu pengetahuan;
- c. Penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk keperluan pengajaran, kecuali pertunjukan dan Fonogram yang telah dilakukan Pengumuman sebagai bahan ajar; dan
- d. penggunaan untuk kepentingan pendidikan dan pengembangan ilmu pengetahuan yang memungkinkan suatu Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait dapat digunakan tanpa izin Pelaku Pertunjukan, Produser Fonogram, atau Lembaga Penyiaran.

Sanksi Pelanggaran Pasal 113

1. 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 Rp500.000.000,00 (lima ratus 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 a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).

# Biokimia

6

Deasy Handayani Purba, Ismail Marzuki, Muhammad Dailami  
Harry Ade Saputra, Herin Mawarti, Kasta Gurning, Yulia Yesti  
Khotimah, Sri Rezeki Fransiska Purba, Lalu Unsunidhal  
Risanti Febrine Ropita Situmorang, Agung Mahardika Venansius Purba



Penerbit Yayasan Kita Menulis

# Biokimia

Copyright © Yayasan Kita Menulis, 2021

6

Penulis:

Deasy Handayani Purba, Ismail Marzuki, Muhammad Dailami  
Harry Ade Saputra, Herin Mawarti, Kasta Gurning, Yulia Yesti  
Khotimah, Sri Rezeki Fransiska Purba, Lalu Unsunnidhal  
Risanti Febrine Ropita Situmorang  
Agung Mahardika Venansius Purba

Editor: Ronal Watrianthos

Desain Sampul: Tim Kreatif Kita Menulis

Sampul: pexels.com

Penerbit

Yayasan Kita Menulis

Web: [kitamenulis.id](http://kitamenulis.id)

e-mail: [press@kitamenulis.id](mailto:press@kitamenulis.id)

WA: 0821-6453-7176

Deasy Handayani Purba., dkk.

Biokimia

Yayasan Kita Menulis, 2021

xvi; 204 hlm; 16 x 23 cm

ISBN: 978-623-6840-64-1

Cetakan 1, Februari 2021

- I. Biokimia
- II. Yayasan Kita Menulis

## Katalog Dalam Terbitan

Hak cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak maupun mengedarkan buku tanpa

Izin tertulis dari penerbit maupun penulis

# Kata Pengantar

Puji dan syukur, penulis panjatkan kepada Tuhan yang Maha Esa karena atas kasih karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan buku referensi perkuliahan yang berjudul “Biokimia”. Sebuah buku yang merupakan hasil karya kolaborasi dari rekan-rekan sejawat di dunia medis yang tersebar dari berbagai penjuru Indonesia.

Ilmu biokimia adalah ilmu yang mempelajari tentang peranan berbagai molekul dalam reaksi kimia dan proses yang berlangsung dalam makhluk hidup, hal ini berkaitan dengan jenis-jenis molekul, struktur, dan sifat kimianya yang ditemukan dalam sistem kehidupan.

Untuk memahami lebih mendalam mengenai Biokimia, buku ini sangat direkomendasikan untuk dibaca khususnya bagi dosen, mahasiswa/i, dan praktisi kesehatan baik dokter, bidan, maupun masyarakat awam, karena di dalamnya dikupas tuntas tentang seluk beluk Biokimia, yang terbagi menjadi beberapa bagian sebagai berikut.

Bab 1 Karbohidrat

Bab 2 Lemak

Bab 3 Asam Amino dan Protein

Bab 4 Metabolisme Karbohidrat

Bab 5 Metabolisme Lipid

Bab 6 Metabolisme Protein dan Asam Amino

Bab 7 Enzim

Bab 8 Enzim Kimia Pernafasan

Bab 9 Enzim Darah

Bab 10 DNA dan RNA

Bab 11 Hormon

Bab 12 Vitamin

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan buku ini, masih sangat jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, segala kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan dari para pembaca untuk perbaikan buku ini ke depannya.

Akhir kata, penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada rekan-rekan sejawat yang telah memberikan masukan positif selama penulisan buku ini. Semoga Tuhan yang Maha Esa selalu memberkati setiap usaha kita semua, agar kita semua semakin diberkati untuk menjadi berkat bagi sesama kita. Amin.

Bualemo, 29 Januari 2021  
Penulis

Deasy Handayani Purba, dkk.

# Daftar Isi

Kata Pengantar .....	v
Daftar Isi .....	vii
Daftar Gambar .....	xi
Daftar Tabel.....	xv
<b>Bab 1 Karbohidrat</b>	
1.1 Pendahuluan.....	1
1.2 Definisi Karbohidrat.....	2
1.3 Fungsi Karbohidrat.....	3
1.3.1 Metabolisme Tubuh / Nutrisi.....	3
1.3.2 Struktural .....	4
1.3.3 Komunikasi Antar Sel .....	4
1.3.4 Biosintesis Senyawa Lain.....	5
1.4 Klasifikasi Karbohidrat .....	6
1.4.1 Monosakarida .....	7
1.4.2 Disakarida.....	10
1.4.3 Oligosakarida .....	11
1.4.4 Polisakarida .....	11
<b>Bab 2 Lemak</b>	
2.1 Pendahuluan.....	13
2.2 Jenis-jenis dan Sumber Lemak .....	14
2.3 Sifat Lemak.....	17
2.4 Fungsi Lemak .....	19
2.5 Klasifikasi Lemak.....	21
2.6 Lemak sebagai Zat Gizi .....	23
2.7 Manfaat Lemak untuk Kinerja Tubuh .....	26
2.8 Efek Konsumsi Makanan Berlemak Bagi Tubuh.....	29

**Bab 3 Asam Amino dan Protein**

3.1 Pendahuluan.....	33
3.2 Asam Amino.....	34
3.3 Peptida.....	38
3.4 Protein.....	39
3.5 Penggolongan Protein.....	44

**Bab 4 Metabolisme Karbohidrat**

4.1 Pendahuluan.....	47
4.2 Metabolisme Monosakarida.....	48
4.2.1 Galaktosa.....	49
4.2.2 Fruktosa.....	49
4.2.3 Glukosa.....	50
4.3 Glikogenesis & Glikogenolisis.....	51
4.3.1 Glikogenesis.....	51
4.3.2 Glikogenolisis.....	52
4.4 Glikolisis.....	52
4.5 Siklus Krebs / Siklus Asam Sitrat.....	55
4.6 Rantai Transpor Elektron.....	57
4.7 Total Energi Respirasi Aerobik Glukosa.....	59
4.8 Respirasi Anaerobik.....	61
4.9 Glukoneogenesis.....	62

**Bab 5 Metabolisme Lipid**

5.1 Metabolisme dan Klasifikasi Lipid.....	65
5.3 Metabolisme Asam Lemak.....	71
5.3.1 Sintesis asam lemak.....	72
5.3.2 Pemecahan Asam Lemak.....	73
5.4 Metabolisme Badan Keton.....	80
5.5 Metabolisme Kolesterol.....	82

**Bab 6 Metabolisme Protein dan Asam Amino**

6.1 Pendahuluan.....	85
6.2 Metabolisme Protein.....	86
6.3 Metabolisme Asam Amino.....	87
6.4 Siklus Urea.....	93

**Bab 7 Enzim**

7.1 Pendahuluan.....	97
7.2 Definisi Enzim.....	98
7.3 Karakteristik Enzim.....	98
7.4 Klasifikasi Enzim.....	100
7.5 Katalisis.....	101
7.6 Aktivitas Enzim.....	102
7.7 Faktor-Faktor yang Memengaruhi Aktivitas Enzim.....	103
7.8 Inhibisi Pada Aktivitas Enzim.....	106

**Bab 8 Enzim Kimia Pernafasan**

8.1 Pendahuluan.....	109
8.2 Mekanisme Pernafasan.....	111
8.3 Kimia Pernafasan.....	112

**Bab 9 Enzim Darah**

9.1 Pendahuluan.....	123
9.2 Komposisi Darah.....	124
9.2.1 Sel Darah Putih.....	124
9.3 Sel Darah Merah.....	135
9.4 Keping Darah, Lempeng Darah, Trombosit.....	139
9.5 Plasma Darah.....	140

**Bab 10 DNA dan RNA**

10.1 Pendahuluan.....	141
10.2 Struktur dari DNA.....	142
10.2.1 Denaturasi dan Renaturasi.....	144
10.2.2 DNA Sirkuler.....	144
10.2.3 Pengemasan DNA.....	145
10.2.4 Peregangan Entropik.....	145
10.2.5 Geometri Heliks yang Berbeda.....	145
10.2.6 DNA Superkoil.....	146
10.2.7 Kondisi Pembentukan Heliks A dan Z.....	146
10.3 Replikasi DNA.....	146
10.4 Struktur dan Fungsi dari RNA.....	149

**Bab 11 Hormon**

11.1 Pendahuluan.....	153
11.2 Definisi Hormon.....	154

---

11.3 Klasifikasi Hormon .....	156
11.3.1 Klasifikasi Hormon Berdasarkan Struktur Penyusun .....	156
11.3.2 Klasifikasi Hormon Berdasarkan Mekanisme Aksi.....	158
11.3.3 Klasifikasi Hormon Berdasarkan Jaringan Endokrin.....	161
<b>Bab 12 Vitamin</b>	
12.1 Pendahuluan.....	169
12.2 Vitamin Larut Lemak.....	170
12.2.1 Vitamin A.....	171
12.2.2 Vitamin D .....	172
12.2.3 Vitamin E .....	173
12.2.4 Vitamin K.....	174
12.3 Vitamin Larut Air .....	175
12.3.1 Vitamin B.....	175
12.3.2 Vitamin C .....	182
Daftar Pustaka .....	185
Biodata Penulis .....	199

## Daftar Gambar

Gambar 1.1: Karbohidrat .....	2
Gambar 1.2: Aldose dan Ketose .....	6
Gambar 1.3: Molekul Monosakarida .....	7
Gambar 1.4: Epimer .....	8
Gambar 1.5: Disakarida.....	10
Gambar 2.1: Reaksi Penguraian Lemak Menghasilkan Gliserol Dan Garam Asam Lemak (Sabun) .....	15
Gambar 3.1: Struktur Umum Asam Amino .....	34
Gambar 3.2: Penomoran Atom C Pada Asam Amino Lisin. Atom C Pertama Dimulai Dari Atom C Pada Gugus Karboksil Dan Diikuti Atom C Disebelahnya .....	35
Gambar 3.3: Struktur 20 Jenis Asam Amino Penyusun Protein.....	36
Gambar 3.4: Contoh Pembentukan Ikatan Peptida Pada Dipeptida Dan Tripeptida.....	38
Gambar 3.5: Contoh Struktur Pentapeptida Yang Diberi Nama Dengan Serilglisiltirosinilialanilleusin.....	39
Gambar 3.6: Tingkatan Struktur Protein Mulai Dari Struktur Primer, Sekunder, Tersier Dan Kuartener. ....	40
Gambar 3.7: Contoh Struktur Primer Dari Protein yang Hanya Berupa Urutan Asam Amino. Setiap Bulatan Menunjukkan Satu Asam Amino Yang Hanya Dihubungkan Oleh Ikatan Peptida .....	41
Gambar 3.8: Struktur Sekunder (Heliks) Dari Protein. Struktur Yang Dilihat Dari Samping Dan Dari Bagian Atas .....	41
Gambar 3.9: Struktur Sekunder Protein ( $\beta$ -sheet paralel dan atiparalel) .....	42
Gambar 3.10: Struktur Tersier Protein yang Telah Membentuk Lipatan Dalam Struktur 3 Dimensi. Struktur Dari Satu Rantai Protein Penyusun Mioglobin.....	43
Gambar 3.11: Ilustrasi Struktur Kuartener Protein Hemoglobin yang Tersusun Dari Empat Rantai Protein .....	43
Gambar 4.1: Tahapan Fosforilasi Monosakarida .....	48

Gambar 4.2: Tahapan Metabolisme Galaktosa .....	49
Gambar 4.3: Tahapan Metabolisme Fruktosa .....	50
Gambar 4.4: Tahapan Metabolisme Fruktosa .....	50
Gambar 4.5: Tahapan Glikogenesis .....	51
Gambar 4.6: Tahapan Glikogenolisis .....	52
Gambar 4.7: Tahapan Glikolisis .....	53
Gambar 4.8: Siklus Krebs .....	56
Gambar 4.9: Rantai Transpor Elektron .....	58
Gambar 4.10: Jumlah ATP per Satu Molekul Glukosa .....	60
Gambar 4.11: Respirasi Aerobik dan Anaerobik .....	61
Gambar 4.12: Tahapan Glukoneogenesis .....	63
Gambar 5.1: Oksidasi- $\beta$ asam lemak .....	78
Gambar 5.2: Skema sederhana sintesis kolesterol.....	84
Gambar 6.1: Gambaran metabolisme asam amino .....	88
Gambar 6.2: Reaksi Transaminasi .....	89
Gambar 6.3: Mekanisme Transaminasi, (A) Keterlibatan Piridoksal Fosfat (PLP) Dalam Transfer Gugus Amino; (B) Pembentukan Ezim Basa PLP-Schiff Dan Asam Amino-PLP-Basa Schiff .....	90
Gambar 6.4: Reaksi deaminasi oksidatif (a) asam amino; (b) L-glutamat ..	92
Gambar 6.5: Metabolisme asam amino .....	92
Gambar 6.6: Siklus sintesis urea.....	94
Gambar 6.7: Keterkaitan antara siklus urea dengan tricarboxylic acid (TCA).	96
Gambar 7.1: Enzim yang Mempunyai Kofaktor dan Koenzim .....	99
Gambar 7.2: Mekanisme Reaksi Enzimatik .....	101
Gambar 7.3: Efek pH Pada Aktivitas Enzim .....	103
Gambar 7.4: Efek Temperatur Pada Aktivitas Enzim .....	104
Gambar 7.5: Efek Konsentrasi Enzim .....	105
Gambar 7.6: Efek Konsentrasi Substrat .....	105
Gambar 7.7: Mekanisme Inhibitor kompetitif.....	106
Gambar 7.8: Contoh Inhibitor Non-Kompetitif (Inhibitor Campuran) .....	107
Gambar 8.1: Struktur Organ Respirasi.....	110
Gambar 8.2: Pembagian Organ Respirasi.....	110
Gambar 8.3: Proses Inspirasi dan Ekspirasi.....	112
Gambar 8.4: Pertukaran Gas Sistem Respirasi .....	113
Gambar 8.5: Tekanan Intrapleura Ventilasi Dalam Posisi Tegak.....	114
Gambar 8.6: Reaksi hemoglobin terhadap oksigen.....	116
Gambar 8.7: Kurva Disosiasi Efek Suhu Dan Ph Terhadap Ikatan Hemoglobin-Oksigen .....	117
Gambar 8.8: Gambaran CO <sub>2</sub> Dalam Sel Darah Merah.....	118

---

Gambar 8.9: Skema Pengatur Sistem Pernafasan di Pons dan Medula Oblongata .....	120
Gambar 10.1: Dogma Sentral Biologi .....	141
Gambar 10.2: Struktur DNA.....	142
Gambar 10.3: Model Pengisian Ruang dari Segmen DNA yang Menunjukkan Alur Mayor dan Minor di Permukaan .....	143
Gambar 10.4: Rantai Urutan yang Saling Melengkapi .....	144
Gambar 10.5: Model Replikasi DNA Semikonservatif dan Konservatif.....	147
Gambar 10.6: Replikasi Garpu DNA .....	149
Gambar 10.7: Diagram Trna yang Menunjukkan Tempat Pengikatan Aminoasil (Akseptor); Loop Antikodon, yang Berikatan Dengan Mrna Pada Kodon Tertentu .....	151
Gambar 11.1: Proses Ikatan Hormon Larut Lemak .....	159
Gambar 11.2: Sintesis Hormon Dengan Reseptor cAMP .....	160
Gambar 11.3: Proses Ikatan Hormon Larut Air .....	160
Gambar 11.4: Hubungan Hierarki Hormonal Antara Hipotalamus Dan Hipofisis Dengan Kelenjar Endokrin Lainnya .....	161
Gambar 11.5: Struktur kimia hormon oksitosin dan hormon antidiuretik ..	162
Gambar 11.6: Struktur Kimia Hormon Yang Dihasilkan Oleh Kelenjar Tiroid	163
Gambar 11.6: Struktur hormon katekolamin .....	164
Gambar 11.7: Biosintesis Hormon Seks Steroid Dari Kolesterol .....	165
Gambar 11.8: Mekanisme Kerja Hormon Gastrointestinal.....	166



## Daftar Tabel

Tabel 1.1: Klasifikasi Karbohidrat .....	6
Tabel 1.2: Monosakarida .....	9
Tabel 3.1: Daftar Nama Lengkap Dan Singkatan Asam Amino Dalam 1 Dan 3 Huruf .....	37
Tabel 6.1: Ringkasan Produk Utama dari Metabolisme Asam Amino .....	88
Tabel 6.2: Catat Metabolisme dalam Siklus Urea.....	96
Tabel 7.1: Klasifikasi Enzim Berdasarkan Tipe Reaksi .....	100
Tabel 7.2: Klasifikasi sub kelas enzim .....	100
Tabel 11.1: Jaringan Endokrin dan Hormon yang dihasilkan .....	155
Tabel 11.2: Struktur Penyusun Hormon Amina, Peptida, Protein, dan Steroid	157
Tabel 11.3: Hormon Reproduksi .....	165



# **Bab 1**

## **Karbohidrat**

### **1.1 Pendahuluan**

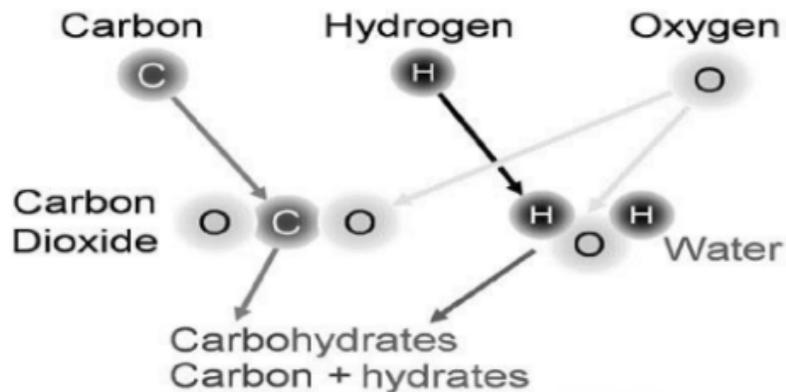
Karbohidrat merupakan sumber energi utama yang dicerna oleh tubuh manusia (Caffall, 2009). Otak terutama memanfaatkan glukosa. Sel darah merah juga hanya menggunakan glukosa. Serat dalam makanan tidak bisa dicerna oleh tubuh manusia karena kekurangan enzim selulase. Glukosa adalah sumber energi utama dalam tubuh. Glikogen adalah bentuk penyimpanan glukosa dan glikogen disimpan di otot rangka dan hati. Jika asupan glukosa melebihi dari yang digunakan dalam tubuh, itu diubah menjadi lemak. Ribosa digunakan dalam pembentukan asam deoksiribonukleat (Hou, 2009). Karbohidrat merupakan polihidroksi alkohol dengan gugus karbonil yang berpotensi aktif yang dapat berupa gugus aldehida atau keto.

Karbohidrat dapat diklasifikasikan berdasarkan atom karbon yang ada di dalam karbohidrat. Karbohidrat diklasifikasikan menjadi empat jenis monosakarida, disakarida, oligosakarida, dan polisakarida. Monosakarida tidak dapat dihidrolisis lebih lanjut menjadi bentuk yang lebih sederhana. Disakarida memberikan dua monosakarida pada hidrolisis. Polisakarida dapat berupa homopolisakarida dan heteropolisakarida (Asif, 2011).

## 1.2 Definisi Karbohidrat

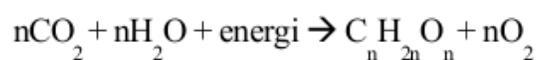
Karbohidrat adalah aldehida atau keton polihidroksilasi dan turunannya. Kata "karbohidrat" mencakup polimer dan senyawa lain yang disintesis dari aldehida dan keton polihidroksilasi. Mereka dapat disintesis di laboratorium atau di sel hidup. Karbohidrat sederhana atau seluruh keluarga karbohidrat bisa juga disebut sakarida. Secara umum karbohidrat memiliki rumus empiris  $(CH_2O)_n$ . Istilah yang dihasilkan dari karbon dan hidrat; meskipun beberapa juga mengandung nitrogen, fosfor, atau belerang.

Secara kimiawi, karbohidrat adalah molekul yang tersusun dari karbon, bersama dengan hidrogen dan oksigen - biasanya dalam rasio yang sama dengan yang ditemukan di air ( $H_2O$ ) (Caffall, 2009).



**Gambar 1.1:** Karbohidrat (Khowala, 2008)

Mereka berasal sebagai produk fotosintesis, kondensasi reduktif endotermik dari karbon dioksida yang membutuhkan energi cahaya dan pigmen klorofil.



Karbohidrat khas terdiri dari untaian atau rantai monosakarida - yaitu rantai gula individu.

## 1.3 Fungsi Karbohidrat

Karbohidrat merupakan salah satu senyawa yang sangat penting dalam kehidupan. Reaksi unik, yang memungkinkan kehidupan di Bumi, yaitu asimilasi tanaman hijau, menghasilkan gula, yang tidak hanya berasal dari semua karbohidrat tetapi, secara langsung atau tidak langsung, semua komponen organisme hidup lainnya (Khowala, 2008). Karbohidrat adalah sumber utama energi metabolisme, baik untuk tumbuhan maupun hewan yang bergantung pada tumbuhan untuk sumber makanan. Selain gula dan pati yang memenuhi peran nutrisi penting ini, karbohidrat juga berfungsi sebagai bahan struktural (selulosa), komponen dari senyawa transpor energi ATP, situs pengenalan pada permukaan sel, dan salah satu dari tiga komponen penting DNA dan RNA (Khowala, 2008).

### 1.3.1 Metabolisme Tubuh / Nutrisi

Peran penting karbohidrat, secara umum, dalam metabolisme organisme hidup, sudah diketahui dengan baik. Penguraian biologis karbohidrat (sering disebut sebagai "pembakaran") memasok bagian utama energi yang dibutuhkan setiap organisme untuk berbagai proses. Karbohidrat dan metabolismenya telah menjadi subyek penelitian biokimia dan medis sejak lama (Khowala, 2008). Karbohidrat memainkan peran utama dalam meningkatkan kebugaran kesehatan, merupakan bagian utama dari makanan dan sangat membantu dalam membangun kekuatan tubuh, dengan menghasilkan energi. Mereka adalah salah satu dari tiga makronutrien terkemuka yang berfungsi sebagai penyedia energi yang sangat baik, dua lainnya adalah lemak dan protein.

Asupan karbohidrat dapat terjadi dalam berbagai bentuk seperti gula, pati, serat, dll., yang merupakan makanan pokok di sebagian besar dunia, dan oksidasi karbohidrat adalah jalur penghasil energi sentral di sebagian besar organisme nonfotosintetik (Khowala, 2008). Fungsi karbohidrat berlipat ganda dan karena fakta inilah semakin penting untuk memasukkan karbohidrat ke dalam makanan kita. Untuk pembangkit energi instan, gula dan pati berfungsi sebagai bahan bakar sempurna yang memungkinkan kita melakukan aktivitas fisik secara efisien dan efektif. Serat melakukan keajaiban dalam menjaga fungsi usus Anda berjalan lancar. Karbohidrat menambah rasa dan tampilan makanan, sehingga membuat hidangan

tersebut menggoda dan menggugah selera. Mereka terkadang digunakan sebagai perasa dan pemanis.

Bantuan karbohidrat dalam mengatur glukosa darah dan juga bermanfaat bagi tubuh kita dengan memecah asam lemak, sehingga mencegah ketosis. Berbicara tentang pentingnya karbohidrat, selain manfaat langsungnya, ada juga keuntungan tambahan dari konsumsi karbohidrat yaitu karbohidrat terdapat dalam berbagai makanan yang jika dimakan juga membuka jalan untuk mengkonsumsi nutrisi penting lainnya (Khowala, 2008).

### 1.3.2 Struktural

Keragaman struktural yang dimungkinkan dengan menghubungkan gula umum yang berbeda sangat besar: secara teoritis jauh lebih besar daripada protein, yang sebagian besar terdiri dari 22 asam amino yang dihubungkan oleh satu jenis ikatan peptida. Hubungan antara gula dapat terjadi melalui hubungan glikosida antara anomerik, karbon pertama dari gula baik dalam konfigurasi  $\alpha$  atau  $\beta$  dengan salah satu dari berbagai gugus hidroksil pada gula yang berdekatan. Faktanya, banyak kemungkinan kombinasi gula yang tampaknya tidak ada (Khowala, 2008).

Polimer karbohidrat yang tidak larut berfungsi sebagai elemen struktural dan pelindung di dinding sel bakteri dan tumbuhan dan di jaringan ikat hewan. Dinding sel tumbuhan merupakan susunan kompleks dari selulosa, hemiselulosa dan lignin. Hal ini memberikan kontribusi yang signifikan terhadap daya cerna serat secara keseluruhan. Proporsi masing-masing komponen bergantung pada spesies dan umur tanaman. Selulosa adalah komponen struktural utama tumbuhan. Ini ditemukan terutama di dinding sel dan merupakan komponen serat utama dari pakan ternak (Khowala, 2008).

### 1.3.3 Komunikasi Antar Sel

Glikosaminoglikan sebagai polimer turunan karbohidrat sangat penting dalam komunikasi antar sel dalam organisme. Kelas polianion linier yang ada di mana-mana ini berinteraksi dengan berbagai macam protein, termasuk faktor pertumbuhan dan kemokin, yang mengatur proses fisiologis penting. Kehadiran glikosaminoglikan pada membran sel dan dalam matriks ekstraseluler juga telah mengakibatkan eksploitasi oleh

patogen infeksius untuk mendapatkan akses dan masuk ke dalam sel hewan. Polimer karbohidrat lainnya melumasi sendi rangka dan berpartisipasi dalam pengenalan dan adhesi antar sel (Khowala, 2008).

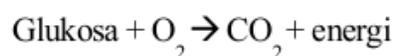
Polimer karbohidrat kompleks yang secara kovalen melekat pada protein atau lipid bertindak sebagai sinyal yang menentukan lokasi intraseluler atau nasib metabolik molekul hibrid ini, yang disebut glikokonjugat. Glikokonjugat membawa berbagai fungsi penting sel. Glikoprotein bertindak sebagai reseptor dan protein membran integral dalam membran, protein sitoskeletal dalam sitoplasma, protein ekstraseluler seperti antibodi, hormon, kolagen (terdapat di luar sel), enzim (RNase, DNase, lipase, kolinesterase, fosfatase, pepsinogen, glikosiltransferase), dll.

Fungsi dan lokasi glikolipid dalam sel bermacam-macam — misalnya: GAG: sekresi submaxillary, musin lambung manusia, sialoglikoprotein membran RBC, protein membran, protein sekretori tanpa fungsi enzimatik, imunoglobulin, enzim (Khowala, 2008).

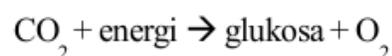
### 1.3.4 Biosintesis Senyawa Lain

Karbohidrat merupakan sumber karbon untuk biosintesis senyawa lain. Kebanyakan orang tahu bahwa tubuh menggunakan karbohidrat untuk energi. Misalnya, glukosa karbohidrat sederhana (dekstrosa) dioksidasi oleh sel hati. Sebagai gantinya, sel menghasilkan adenosine triphosphate (ATP), senyawa penyedia energi utama di dalam sel. Bagaimanapun, karbohidrat digunakan dalam berbagai cara oleh tumbuhan, hewan dan bakteri, tidak hanya untuk energi (Khowala, 2008).

Dalam anabolisme karbohidrat, asam organik sederhana dapat diubah menjadi monosakarida seperti glukosa dan kemudian digunakan untuk merakit polisakarida seperti pati (Khowala, 2008). Dalam sel hidup, glukosa dioksidasi untuk menghasilkan karbon dioksida dan energi. Energi yang dihasilkan berupa ATP dan panas. Reaksi ini seperti halnya pembakaran.



Selama fotosintesis pada tumbuhan, glukosa dapat diproduksi dari CO<sub>2</sub> dan energi:



Di sini energi yang dikonsumsi berupa sinar matahari. Reaksi ini merupakan kebalikan dari reaksi pembakaran.

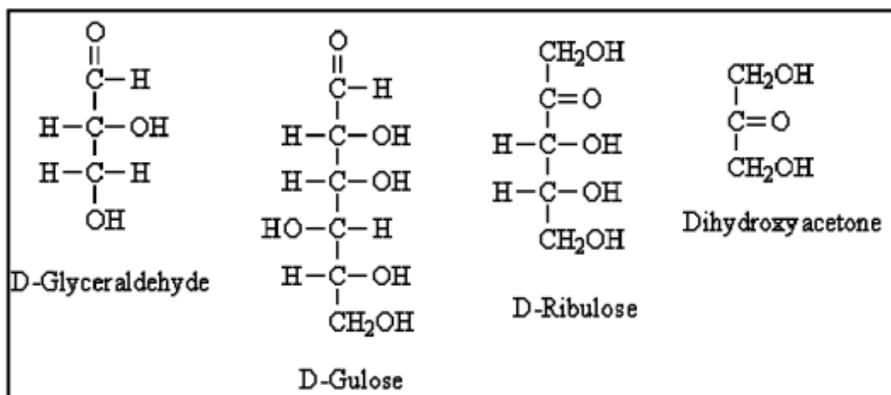
## 1.4 Klasifikasi Karbohidrat

Karbohidrat disebut sakarida atau, jika ukurannya relatif kecil, gula. Klasifikasi karbohidrat diuraikan dalam tabel berikut (Campbell, 2010).

**Tabel 1.1:** Klasifikasi Karbohidrat (Khowala, 2008)

Kompleksitas	Karbohidrat sederhana Monosakarida		Karbohidrat Kompleks Disakarida, Oligosakarida & Polisakarida			
	Tetrosa C <sub>4</sub>	Pentosa C <sub>5</sub>	Heksosa C <sub>6</sub>	Heptosa C <sub>7</sub>	Oktosa C <sub>8</sub>	Nonosa C <sub>9</sub>
C=O Fungsi	Aldose: gula yang memiliki fungsi aldehida atau setara asetal.					
C=O Fungsi	Ketose: gula yang memiliki fungsi keton atau setara asetal.					

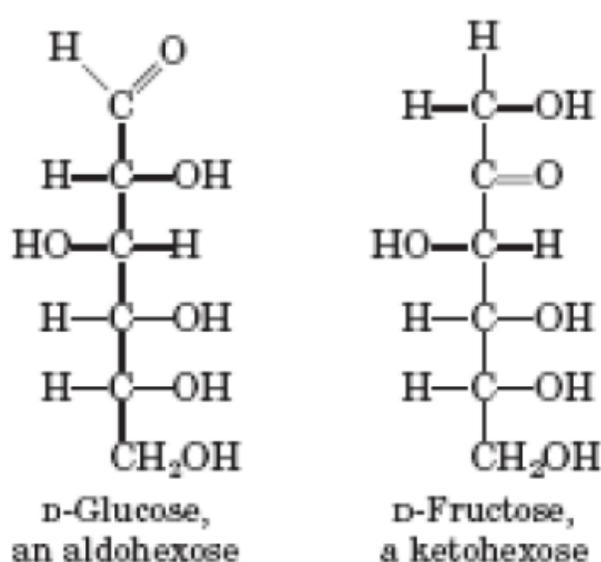
Senyawa karbohidrat memiliki gugus fungsi yang sama, gliseraldehida dan gulosa diklasifikasikan sebagai aldosis dan ribulosa dan dihidroksiaseton sebagai ketosis (Gambar 1.2). Semua senyawa ini adalah alkohol dengan banyak gugus hidroksil. Mereka adalah polihidroksilasi dan aldehida atau keton (Campbell, 2010).



**Gambar 1.2:** Aldose dan Ketose (Khowala, 2008)

### 1.4.1 Monosakarida

Satuan paling sederhana dan terkecil dari karbohidrat adalah monosakarida, (mono = satu, sakarida = gula) dari mana disakarida, oligosakarida, dan polisakarida terbentuk. Monosakarida bisa berupa aldehida atau keton, dengan satu atau lebih gugus hidroksil; glukosa monosakarida enam karbon (aldoheksosa) dan fruktosa (keto heksosa) memiliki lima gugus hidroksil (Gambar 1.3). Atom karbon, di mana gugus hidroksil terikat, seringkali merupakan pusat kiral, dan stereoisomerisme adalah umum di antara monosakarida (Khowala, 2008).

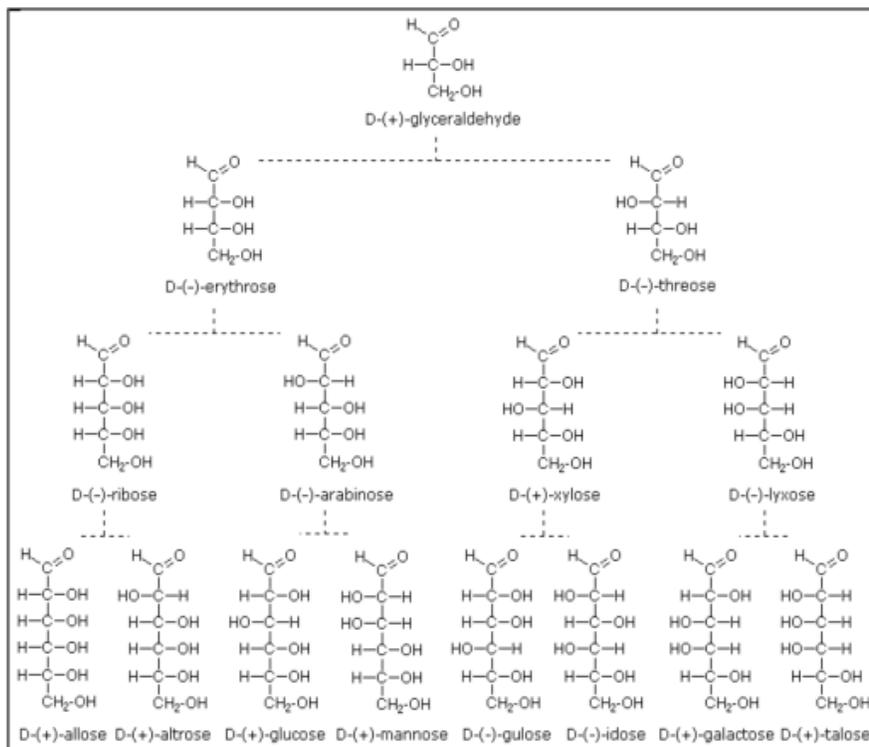


**Gambar 1.3:** Molekul Monosakarida (Khowala, 2008)

Monosakarida sederhana dengan empat, lima, enam, dan tujuh atom karbon masing-masing disebut tetrosa, pentosa, heksosa, dan heptosa (Tabel 1.3.2). Karena molekul-molekul ini memiliki banyak karbon asimetris, mereka ada sebagai diastereoisomer, isomer yang bukan bayangan cermin satu sama lain, serta enansiomer.

Berkenaan dengan monosakarida ini, simbol D dan L menunjukkan konfigurasi absolut karbon asimetris terjauh dari gugus aldehida atau keto. D-Ribose, komponen karbohidrat RNA, adalah aldosa lima karbon. D-Glukosa, D-mannose, dan D-galaktosa adalah aldosis enam karbon yang melimpah. Perlu dicatat bahwa D-glukosa dan D-mannose berbeda dalam

konfigurasi hanya pada C-2. Gula yang berbeda dalam konfigurasi pada satu pusat asimetris disebut epimer. Jadi, D-glukosa dan D-manosa bersifat epimerik pada C-2; D-glukosa dan D-galaktosa adalah epimer sehubungan dengan C-4 (Gambar 1.4) (Campbell, 2010).



**Gambar 1.4:** Epimer (Khowala, 2008)

Monosakarida tidak berwarna, padatan kristalin yang larut bebas dalam air tetapi tidak larut dalam pelarut nonpolar. Kebanyakan memiliki rasa yang manis. Tulang punggung monosakarida adalah rantai karbon tidak bercabang di mana semua atom karbon dihubungkan oleh ikatan tunggal. Salah satu atom karbon terikat ganda ke atom oksigen untuk membentuk gugus karbonil; masing-masing atom karbon memiliki gugus hidroksil. Jika gugus karbonil berada di ujung rantai karbon, monosakarida adalah aldehida dan disebut aldosa; jika gugus karbonil berada pada posisi lain, monosakarida adalah keton dan disebut ketosa. Monosakarida paling sederhana adalah dua triosa tiga karbon: gliseraldehida, aldosa, dan dihidroksiaseton, ketosa (Campbell, 2010).

Struktur monosakarida ditentukan oleh proyeksi Fischer, di mana semua ikatan horizontal memproyeksikan ke arah penampil, sedangkan ikatan vertikal memproyeksikan menjauh dari pengamat. Oleh karena itu, proyeksi Fischer tidak dapat diputar dengan  $(2n + 1) \times 90^\circ$  pada bidang halaman atau layar, karena orientasi ikatan yang relatif satu sama lain dapat berubah, mengubah molekul menjadi enansiomernya (Khowala, 2008).

Contoh monosakarida termasuk glukosa (dekstrosa), fruktosa, galaktosa, dan ribosa. Monosakarida adalah bahan penyusun disakarida seperti sukrosa (gula biasa) dan polisakarida (seperti selulosa dan pati serta hemiselulosa). Selanjutnya, setiap atom karbon yang mendukung gugus hidroksil (kecuali yang pertama dan terakhir) adalah kiral, yang menghasilkan sejumlah bentuk isomer, semuanya dengan rumus kimia yang sama. Galaktosa dan glukosa keduanya aldohexosa (Gambar 1.3), tetapi keduanya memiliki sifat kimia dan fisik yang berbeda (Campbell, 2010).

Dengan sedikit pengecualian (misalnya deoksiribosa atau dextyglucose), monosakarida memiliki rumus kimia  $(\text{CH}_2\text{O})_{n+m}$  dengan struktur kimianya  $\text{H}(\text{CHOH})_n\text{C}=\text{O}(\text{CHOH})_m\text{H}$ . Jika  $n$  atau  $m$  adalah nol, itu adalah aldehida dan disebut aldosa; jika tidak, itu adalah keton dan disebut ketosa. Contoh beberapa gula aldo dan keto disajikan pada Tabel 1.2.

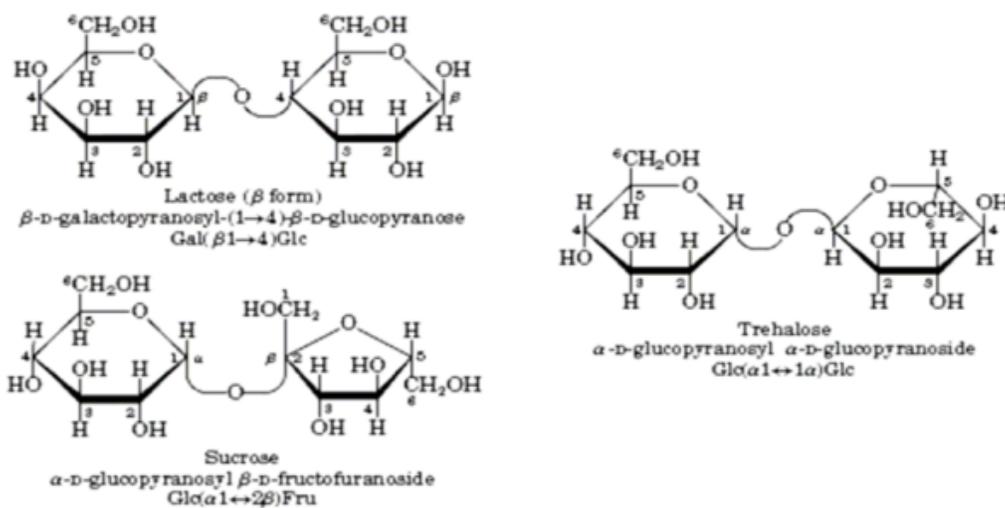
**Tabel 1.2:** Monosakarida (Khowala, 2008)

Monosakarida	Bentuk Aldo	Bentuk Keto
Triosa	Glyceraldehydes	Dihydroxyacetone
Tetrosa	Erythrose and Threose	Erythrulose
Pentosa	Arabinose, Lyxose, Ribose and Xylose	Ribulose and Xylulose
Heksosa	Allose, Altrose, Galactose, Glucose, Gulose, Idose, Mannose and Talose	Fructose, Psicose, Sorbose and Tagatose
Heptosa	NA	Mannoheptulose, Sedoheptulose
Oktosa	NA	2-Keto-3-deoxy-manno-octonate
Nonosa	NA	Sialose

Monosakarida mengandung gugus fungsi keton atau aldehida, dan gugus hidroksil pada sebagian besar atau semua atom karbon non-karbonil. Kebanyakan monosakarida membentuk struktur siklik, yang mendominasi dalam larutan air, dengan membentuk hemiasetal atau hemiketal (tergantung pada apakah mereka aldosis atau ketosis) antara alkohol dan gugus karbonil dari gula yang sama. Glukosa, misalnya, dengan mudah membentuk hubungan hemiasetal antara karbon-1 dan gugus hidroksil dari karbon-5. Karena reaksi semacam itu memperkenalkan pusat stereogenik tambahan, dua anomer terbentuk (anomer  $\alpha$  dan anomer  $\beta$ ) dari setiap monosakarida rantai lurus yang berbeda (Khowala, 2008).

### 1.4.2 Disakarida

Disakarida terdiri dari dua monosakarida yang dihubungkan oleh ikatan O-glikosidik. Disakarida bisa homo- dan heterodisakarida. Tiga disakarida yang paling melimpah adalah sukrosa, laktosa, dan maltosa. Dalam sukrosa atom karbon anomerik dari unit glukosa dan unit fruktosa bergabung. Laktosa, disakarida susu, terdiri dari galaktosa bergabung dengan glukosa oleh ikatan glikosidik  $\beta$  (1  $\rightarrow$  4). Dalam maltosa, ikatan glikosidik  $\alpha$  (1  $\rightarrow$  4) bergabung dengan dua unit glukosa. Sukrosa dan laktosa adalah heterosakarida dan maltosa adalah homosakarida (Khowala, 2008).



**Gambar 1.5:** Disakarida (Khowala, 2008)

### 1.4.3 Oligosakarida

Oligosakarida adalah polimer sakarida yang mengandung sejumlah kecil (biasanya tiga sampai sepuluh) komponen gula, dan juga dikenal sebagai gula sederhana. Mereka umumnya ditemukan baik O- atau N terkait dengan rantai samping asam amino yang kompatibel dalam protein atau ke bagian lipid. Mereka (homo-dan hetero-oligosakarida) juga dibebaskan sebagai produk antara sakarifikasi melalui aksi glikosidase pada polisakarida (Khowala, 2008).

### 1.4.4 Polisakarida

Polisakarida adalah karbohidrat yang relatif kompleks. Mereka adalah polimer yang terdiri dari banyak monosakarida yang disatukan oleh ikatan glikosidik. Oleh karena itu, mereka adalah makromolekul yang sangat besar, seringkali bercabang. Mereka cenderung amorf, tidak larut dalam air, dan tidak memiliki rasa manis (Caffal, 2009). Ketika semua monosakarida dalam polisakarida dari jenis yang sama, polisakarida disebut *homopolysaccharide* dan bila lebih dari satu jenis monosakarida hadir, mereka disebut heteropolisakarida. Contohnya termasuk polisakarida penyimpanan seperti pati dan glikogen dan polisakarida struktural seperti selulosa, dan kitin. Xilan hemiselulosa adalah heteropolisakarida (Khowala, 2008).

Polisakarida memiliki rumus umum  $C_n(H_2O)_{n-1}$  di mana  $n$  dapat berupa angka apa pun antara 200 dan 2500. Mengingat bahwa unit berulang dalam tulang punggung polimer seringkali monosakarida enam karbon, rumus umum juga dapat direpresentasikan sebagai  $(C_6H_{10}O_5)_n$  di mana  $n = \{40 \dots 3000\}$  (Caffal, 2009).



# Bab 2

# Lemak

## 2.1 Pendahuluan

Lemak adalah kelompok makromolekul alam yang dibentuk atas unsur-unsur karbon (C), hidrogen (H), dan oksigen (O) yang membantu terbentuknya ikatan, struktur dan komposisi sedemikian rupa yang menghasilkan berbagai jenis, fungsi dan manfaat, yang meliputi lemak, sterol, asam lemak, vitamin, monogliserida, trigliserida, fosfolipid, glikolipid, terpenoid dan jenis lemak lainnya. Lemak ditemukan luas di baik yang bersumber dari tumbuhan maupun dari hewan melalui metode ekstraksi. Lemak hewani secara khusus merupakan sebutan bagi minyak hewan, sedangkan lemak nabati sebutan khusus lemak yang berasal dari tumbuhan, apabila kedua jenis lemak ini pada suhu ruangan (RI, 2013; Marzuki, et al., 2009).

Berdasarkan struktur kimia, lemak dibentuk oleh dua molekul sederhana dan relatif kecil, yakni gliserol dan asam lemak melalui reaksi dehidrasi atau reaksi antara molekul gliserol dengan molekul asam lemak menghasilkan molekul lemak dan membebaskan molekul air. Lemak dapat berwujud cair pada suhu kamar, dan lebih tepat disebut minyak. Lemak jenis ini umumnya diekstraksi dari jaringan tumbuhan, seperti minyak kacang, minyak kelapa, minyak kedelai, minyak jagung dan minyak dari jenis tanaman lainnya. Lemak yang berwujud pada umumnya diekstraksi dari jaringan hewan seperti lemak sapi, lemak kambing, lemak ikan, kuning telur. Lemak jenis ini banyak

mengandung komponen kolesterol dan lainnya. Sebutan lemak identik dengan lemak hewan, minyak untuk lemak dari tumbuhan dan lipida untuk sebutan umum yang mewakili lemak dari hewan maupun tumbuhan yang banyak digunakan untuk bahan pembelajaran (Hasnidar et al., 2020; Marzuki, 2016).

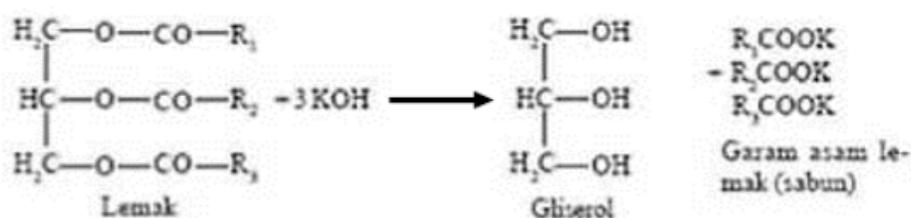
Lemak dapat berasosiasi dengan molekul lain membentuk senyawa yang lebih besar dan kompleks sebagai akibat dari reaksi oksidasi. Proses reaksi oksidasi umumnya berlangsung dalam tubuh sebagai fungsi dari metabolisme lemak. Beberapa contoh asosiasi lemak dengan senyawa lain, misalnya ikatan dengan fosfat yang disebut fosfolipid, berasosiasi dengan protein dan asam amino yang disebut proto lipid, dan juga bentuk kompleks dengan karbohidrat seperti glikolipid dan jenis asosiasi lemak yang lain (Jacobs, Suptijah and Kamila, 2014).

Gliserol berdasarkan strukturnya merupakan molekul jenis alkohol, karena dibentuk oleh 3 atom karbon yang masing-masing mengikat gugus hidroksida (-OH), sedangkan asam lemak dengan kerangka karbon yang panjang, dengan jumlah rantai karbon genap dan paling banyak ditemukan di alam dengan rentang 12, 14, 16, 18 dan seterusnya. Pembentukan lemak dari komponen sederhana gliserol dan asam lemak terjadi dari salah satu ujung asam lemak sebagai “kepala” yang dibentuk oleh satu gugus karbonil atau ikatan rangkap dua antara atom karbon dengan atom oksigen dan satu gugus hidroksida atau sering disebut dengan gugus fungsional karboksilat dan rantai karbon yang panjang sebagai “ekor”. Jika satu molekul gliserol bereaksi dengan molekul asam lemak berlebih dapat menghasilkan lemak dengan molekul yang lebih besar dan membebaskan molekul H<sub>2</sub>O yang dihasilkan dari ikatan yang melepaskan gugus hidroksida (-OH) dari asam lemak dengan sebuah proton (H<sup>+</sup>) dari gliserol, selanjutnya disebut reaksi dehidrasi. Lemak merupakan senyawa organik yang tersebar di alam (Pattola et al., 2020; Wina and Susana, 2013)

## 2.2 Jenis-jenis dan Sumber Lemak

Lemak adalah ester, terbentuk dari gliserol dan asam lemak pada suhu tinggi. Jenis asam penyusun lemak disebut asam lemak. Pola susunan lemak terdiri atas satu molekul gliserol dan tiga molekul asam lemak, sehingga lemak dapat juga disebut trigliserida. Struktur asam lemak yang terdiri atas trigliserida, sehingga lemak dapat mengalami reaksi hidrolisis, jika reaksi ini

menggunakan alkali misalnya kalium hidroksida maka disebut pembentukan sabun atau penyabunan atau reaksi peruraian satu molekul lemak menggunakan tiga mol kalium hidroksida menghasilkan gliserol dan garam asam lemak atau sabun, seperti tampak pada reaksi di bawah (Wiardani, Sugiani and Gumala, 2011; Emelda et al., 2018; Marzuki, Amirullah and Fitriana, 2009)



**Gambar 2.1:** Reaksi Penguraian Lemak Menghasilkan Gliserol Dan Garam Asam Lemak (Sabun)

Struktur kimia lemak dibedakan berdasarkan cara pembentukan ikatan lemak pada bagian rantai karbon. Jika pada bagian ekor atau rantai karbon lemak terdapat satu atau lebih ikatan rangkap dua, maka disebut lemak tak jenuh, namun jika seluruh ikatan rantai karbon yang membentuk lemak yang membentuk ikatan tunggal maka masuk dalam golongan lemak jenuh. Bahan pangan yang mengandung lemak jenuh kadar tinggi yang bersumber dari hewan umumnya padat menyerupai lilin, seperti daging merah, mentega sedangkan lemak jenuh dari tumbuhan atau lemak nabati umumnya cair pada suhu kamar dapat ditemukan pada minyak kelapa dan minyak sawit (Amahorseja, 2018).

Jenis-jenis lemak, di antaranya:

1. asam lemak terdiri atas asam lemak jenuh dan asam lemak tak jenuh;
2. gliserida, terdiri atas gliserida netral dan fosfogliserida;
3. lipid kompleks, terdiri atas lipoprotein dan glikolipid;
4. non gliserida, terdiri atas sfingolipid, steroid dan malam.

Lemak berbeda dengan asam lemak, karena asam lemak tidak mengandung molekul gliserol, meskipun pada asam lemak, juga dikenal rantai jenuh apabila rantai karbon tidak memiliki ikatan rangkap atau semuanya tunggal, sedangkan jika rantai karbon asam lemak mengandung satu atau lebih ikatan rangkap disebut asam lemak tak jenuh. Rumus umum asam lemak:



Struktur asam lemak jenuh:  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$

Struktur asam lemak tak jenuh:  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$

Asam lemak sesungguhnya adalah asam karboksilat. Sifat asam diperankan oleh gugus karbonil-hidroksil dan karakter lemak ditunjukkan oleh rantai karbon yang panjang. Semakin panjang rantai karbon, karakter lemak semakin tinggi. Panjang rantai karbon lemak umumnya dalam rentang C12 sampai dengan C24. Contoh asam lemak jenuh misalnya asam butirat  $\text{C}_3\text{H}_7\text{COOH}$ , asam kaproat  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{COOH}$ , asam palmitat  $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COOH}$ , dan asam stearat  $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COOH}$ .

Asam lemak jenuh umumnya berwujud padat, hal ini disebabkan karena semua rantai karbon membentuk ikatan tunggal, sehingga dapat membentuk struktur zig-zag, mengakibatkan naiknya gaya tarik Vanderwalls, sedangkan pada asam lemak tak jenuh terdapat satu atau lebih ikatan karbon-karbon rangkap atau ikatan yang kaku tidak dapat membentuk zig-zag, mengakibatkan tarikan gaya Vanderwalls rendah, sehingga asam lemak tak jenuh umumnya ditemukan dalam wujud cair. Beberapa contoh asam lemak tak jenuh, misalnya, asam palmitoleat (asam oleat)  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH=CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$ , asam linoleat  $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{COOH}$ , asam linoleat  $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{COOH}$  dan asam linolenat  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{COOH}$  (Angelia, 2016; Isamu et al., 2017).

Beberapa perbedaan asam lemak jenuh dengan asam lemak tak jenuh selain pada ikatan rangkap dan tunggal, juga dapat dilihat pada titik lebur asam lemak tak jenuh lebih rendah dibandingkan asam lemak jenuh. Perbedaan lainnya dapat dilihat pada manfaat kedua jenis asam lemak tersebut. Asam lemak tak jenuh dipandang lebih baik dan aman di konsumsi dibandingkan asam lemak jenuh, karena dianggap dapat memicu penyakit jantung. Asam lemak yang penting bagi tubuh di antaranya asam stearat, asam oleat dan asam arakidonat (Maulinda and Nurbaity, 2017).

Gliserida terdiri atas dua bagian, yaitu gliserida netral dan fosfolipida (fosfolipid). Gliserida netral adalah ester antara asam lemak dengan gliserol. Fungsi gliserida netral bagi tubuh adalah sebagai energi cadangan berupa lemak atau minyak. Berdasarkan jumlah asam lemak yang terikat pada gliserol, maka gliserida dibedakan atas monogliserida jika gliserol hanya mengikat 1 molekul asam lemak, digliserida jika mengikat 2 molekul asam

lemak dan trigliserida jika mengikat 3 molekul asam lemak (Kirana, Murbawani and Panunggal, 2017).

Lemak yang mengikat gugus fosfat biasa disebut lemak termodifikasi, ketika 1 molekul fosfat mengganti salah satu rantai asam lemak, di mana fosfolipid ini memiliki fungsi sebagai penyusun membran sel dan juga sebagai agen emulsi. Selain jenis lemak di atas juga dikenal lemak trans adalah jenis turunan lemak tidak jenuh yang telah mengalami proses pemadatan dengan teknik hidrogenasi parsial untuk mengubah lemak tak jenuh menjadi trans, agar terjadi perubahan konfigurasi ikatan kimia lemak itu.

Tujuan konversi lemak tak jenuh ke lemak trans adalah untuk mengubah lemak yang berwujud cair, menjadi padatan agar lebih awet dan dapat membantu memperlambat masa pembentukan bau tengik minyak nabati yang tidak jenuh menjadi lebih stabil, tahan lama dan tahan terhadap reaksi ketengikan dan tetap padat pada suhu ruangan. Perubahan lemak menjadi trans berdampak pada perubahan sifat minyak menjadi lemak yang dapat meningkatkan kadar kolesterol LDL. Salah satu produk dari lemak trans salah satunya berupa margarin yang banyak digunakan dalam kehidupan sehari-hari (Santika, 2016).

## 2.3 Sifat Lemak

Perkembangan dan kemajuan teknologi, menuntut dunia industri untuk mengubah minyak (lemak nabati) cair menjadi lemak padat dengan metode reaksi hidrogenasi katalitik (reaksi reduksi). Proses mengubah lemak cair (minyak) menjadi lemak padat dalam istilah umum dikenal dengan proses pengerasan, dilakukan dengan mengalirkan gas hidrogen bertekanan ke dalam tangki berisi minyak panas ( $\pm 200$  °C) dan mengandung nikel terdispersi sebagai katalis (Praditasari and Sumarmik, 2018).

Berdasarkan struktur molekul lemak yang kaya akan rantai unsur karbon (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-) sehingga lemak mempunyai sifat hidrofob atau sifat yang tidak senang air atau kurang larut dalam air. Lemak dapat larut hanya di larutan yang non polar atau organik seperti: eter, kloroform, atau benzol. Sifat umum lemak di antaranya:

1. Tidak larut dalam air tetapi larut dalam pelarut organik seperti eter,  $\text{CHCl}_3$ , benzena, alkohol/aseton panas, xylen dan beberapa pelarut lainnya
2. Dapat diekstraksi dari sel hewan/tumbuhan dengan pelarut tersebut
3. Secara kimia, penyusun utama adalah asam lemak (dalam 100 gram lipid terdapat 95% asam lemak)
4. Lipid mengandung zat-zat yang dibutuhkan oleh manusia seperti asam lemak esensial (EFA contohnya asam linoleat) dari asam linoleat dapat dibuat asam linolenat dan asam arakidonat.

Selain sifat umum lemak, juga dikenal memiliki sifat khusus, yakni sifat fisis dan kimia lemak. Sifat fisik lemak, antara lain:

1. Pada suhu kamar, lemak hewan umumnya dalam keadaan padat sedangkan lemak dari tumbuhan berupa zat cair.
2. Lemak yang mempunyai titik lebur tinggi, umumnya mengandung asam lemak jenuh, sedangkan lemak yang mempunyai titik lebur rendah mengandung asam lemak tak jenuh. Contoh: Tristearin atau ester gliserol dengan tiga molekul asam stearat mempunyai titik lebur  $71^\circ\text{C}$ , sedangkan triolein atau ester gliserol dengan tiga molekul asam oleat mempunyai titik lebur  $-17^\circ\text{C}$ .
3. Lemak atau asam lemak rantai pendek larut kurang sempurna dalam air, sedangkan yang berupa asam lemak rantai panjang tidak larut dalam air.
4. Semua jenis lemak larut dalam kloroform dan benzena, termasuk alkohol panas merupakan pelarut lemak yang baik (Diana, 2013).

Sifat spesifik lainnya dari lemak adalah sifat kimia, di antaranya:

1. Membentuk reaksi Penyabunan atau reaksi Saponifikasi sabun,
2. Kemampuan membentuk reaksi saponifikasi diakibatkan karena lemak dapat mengalami hidrolisis. Hidrolisis yang paling umum adalah dengan alkali atau enzim lipase. Hidrolisis dengan alkali disebut penyabunan karena salah satu hasilnya adalah garam asam lemak yang disebut sabun

3. Reaksi hidrolisis berguna untuk menentukan bilangan penyabunan. Bilangan penyabunan adalah bilangan yang menyatakan jumlah miligram KOH yang dibutuhkan untuk menyabunkan satu gram lemak atau minyak
4. Besar kecilnya bilangan penyabunan tergantung pada panjang pendeknya rantai karbon asam lemak atau dapat juga dikatakan bahwa besarnya bilangan penyabunan tergantung pada massa molekul lemak tersebut (Marzuki, Amirullah and Fitriana, 2009).

## 2.4 Fungsi Lemak

Lemak adalah sumber asam lemak esensial yang memiliki berbagai fungsi terhadap pertumbuhan dan energi tubuh, di antaranya:

1. Pemelihara dan penyusun membran sel, dapat mengoptimalkan transpor lipid jika fosfolipid sebagai agen pengemulsi dalam jumlah terbatas.
2. Lemak dapat berfungsi sebagai prekursor hormon sex seperti prostaglandin hormon endrogen laki-laki dan estrogen pada perempuan.
3. Lipid berfungsi sebagai pelindung beberapa organ tubuh yang vital.
4. Lipid dapat menghasilkan steroid yang berfungsi dan memiliki sifat dalam meningkatkan beberapa fungsi biologis yang penting.
5. Merupakan komponen esensial dalam membran dan dapat membentuk sel dan membran sub sel. Lipid yang termasuk dalam kelompok ini adalah asam lemak polyunsaturated/ PUFA yang mengandung fosfolipid dan ester berupa sterol.
6. Lemak berguna sebagai penyerap, pelarut dan pembawa vitamin A, D, E dan K.
7. Tinjauan pada aspek teknologi makanan, lipida sering digunakan sebagai pelicin beberapa jenis makanan khususnya yang berbentuk pellet, sebagai zat pereduksi kotoran yang terdapat dalam makanan

dan juga memiliki fungsi memberi cita rasa pada makanan (Sutikno, 2015).

Selain beberapa fungsi di atas lemak/lipid sebagaimana beberapa hasil kajian ilmiah menyebutkan bahwa lipid dalam sistem kehidupan makhluk hidup berperan sebagai:

1. Komponen struktur membran. Semua membran sel termasuk termasuk sel myelin mengandung lapisan lipid ganda, yang berfungsi di antaranya adalah barier permeabel. Lapisan pelindung pada beberapa jasad.
2. Fungsi membran sebagian besar mengandung lipid seperti barier permeabel untuk mencegah terjadinya infeksi dan menunda kehilangan atau penambahan air yang berlebihan.
3. Fungsi energi cadangan, khususnya triasilgliserol yang ditemukan dalam bentuk jaringan adiposa.
4. Fungsi kofaktor enzim atau pengaktivasi enzim seperti fosfolipid dalam darah, koenzim A.
5. Fungsi hormon dan vitamin.

Selain beberapa fungsi di atas, lemak juga digunakan sebagai bahan pengganti protein yang sangat baik untuk pertumbuhan, karena pada kondisi tertentu, trigliserida terutama lemak dan minyak dapat diubah menjadi asam lemak bebas sebagai sumber kalori untuk menghasilkan energi metabolik dalam otot ternak, khususnya unggas dan monogastrik. Kebutuhan harian lemak total orang Indonesia dianjurkan tidak melebihi 62 g, dengan rincian konsumsi total lemak jenuh tidak melebihi 18 g, sedangkan konsumsi kolesterol harus di bawah 300 mg/hari (Maulinda, ZA and Nurbaity, 2017).

Khusus untuk penderita penyakit hiperkolesterolemia atau dalam istilah umum adalah kolesterol tinggi, asupan kolesterol yang bersumber dari makanan, tidak melebihi 200 mg/hari, sehingga penderita harus benar-benar memperhatikan asupan makanan setiap harinya. Contoh asupan kolesterol dari makanan dengan perkiraan kandungan lemak, misalnya dalam 1 butir kuning telur mengandung kolesterol mencapai 213 mg. Nilai ini sudah melebihi batas atas 200 mg/hari. Kondisi asupan kolesterol yang demikian tinggi ini apalagi pada penderita kolesterol tinggi sangat tidak dianjurkan dan berpotensi menimbulkan masalah kesehatan yang membahayakan tubuh. Konsumsi

makanan sehari-hari direkomendasikan agar memenuhi unsur gizi seimbang, sehingga tidak ada suatu makanan tertentu yang asupan ke dalam tubuh melebihi dari kebutuhan harian tubuh (Jacoeb, Suptijah and Kamila, 2014).

Fungsi lainnya lemak khususnya lipid yang berbasis isoprene adalah sebagai pelarut beberapa vitamin yang larut dalam lemak (A, D, E, dan K), Isoprena adalah zat gizi esensial yang banyak tersimpan dalam jaringan lemak khususnya pada hati. Lipid seperti Asil-karnitina berperan dalam pengangkutan dan proses metabolisme asam lemak baik di dalam maupun di luar mitokondria. Isoprena dalam hal ini mengalami oksidasi beta. Lipid seperti polifenol dan turunannya berperan sebagai pengangkutan yang penting (Diana, 2013)

## 2.5 Klasifikasi Lemak

Senyawa kategori lipid dapat diklasifikasikan dalam beberapa golongan. Ada beberapa cara penggolongan yang dikenal, namun yang banyak diikuti saat ini adalah pembagian lipid menurut Bloor yang membagi lipid dalam tiga golongan besar, yaitu:

1. Lipid sederhana berupa ester asam lemak yang membentuk struktur seperti alkohol, contohnya lemak atau gliserida dan lilin (wax).
2. Lipid gabungan, yaitu ester asam lemak yang berasosiasi membentuk molekul lebih besar dengan molekul lain atau gugus tambahan, contohnya fosfolipid dan serebrosida.
3. Turunan atau derivat lipid, adalah molekul lemak yang dihasilkan dari hasil proses hidrolisis lipid, contohnya asam lemak, gliserol dan sterol.

Selain tiga golongan di atas, kita juga mengenal lipid berdasarkan pada sifat kimia yang menonjol dibagi atas dua golongan, yakni lipid yang dapat menghasilkan sabun atau dapat mengalami reaksi dihidrolisis dengan basa, contohnya lemak, sedangkan lipid yang tidak dapat disabunkan atau tidak mengalami hidrolisis dengan basa, misalnya lipid golongan steroid (Usman et al., 2010).

Beberapa jenis lipid seperti lilin (wax), minyak, lemak dan fosfolipid adalah termasuk golongan ester, apabila dihidrolisis menghasilkan asam lemak dan beberapa senyawa lain termasuk alkohol. Lipid yang tidak dapat dihidrolisis adalah lemak yang tidak mengandung asam lemak, Steroid salah satu contoh lipid yang tidak mengalami reaksi hidrolisis karena tidak disusun oleh molekul-molekul asam lemak. Sebagian besar lemak dan minyak di alam diperkirakan mengandung 98-99% trigliserida. Trigliserida dibentuk oleh 3 molekul asam lemak dan 1 molekul gliserol atau dapat disebut ester gliserol. Fungsi utama trigliserida adalah sebagai zat penghasil utama energi atau energi cadangan yang sewaktu-waktu dapat dibakar menghasilkan energi apabila tubuh membutuhkannya. Kondisi tubuh yang membutuhkan pembakaran energi trigliserida ketiga dalam kondisi lapar dan tidak mendapatkan asupan makanan dari luar, maka secara otomatis tubuh membakar cadangan energi tersebut untuk mempertahankan aktivitas tubuh termasuk metabolisme. Agar proses pembakaran cadangan makanan tubuh berupa trigliserida berlangsung dengan baik dan maksimal, maka hendaknya tubuh mendapatkan suplai air yang cukup (Wiardani, Sugiani and Gumala, 2011).

Proses dan mekanisme yang terjadi ketika sel membutuhkan energi, enzim lipase dalam sel lemak akan memecah trigliserida menjadi gliserol dan asam lemak, lalu dialirkan masuk ke dalam sistem pembuluh darah. Sel-sel yang membutuhkan komponen tersebut, kemudian dibakar dan menghasilkan sejumlah energi, karbon dioksida (CO<sub>2</sub>), dan air (H<sub>2</sub>O). Komposisi hasil pembakaran tergantung susunan trigliserida yang ada dalam tubuh sebagai bahan bakar cadangan.

Kolesterol salah satu jenis lemak yang dikenal luas masyarakat, merupakan komponen utama sebagai struktur selaput sel dan komponen utama sel saraf dan sel otak. Kolesterol termasuk salah satu bahan perantara dalam pembentukan komponen-komponen penting tubuh, seperti vitamin D (pembentuk, pertahanan dan menyehatkan tulang), pembentuk hormon seks (Estrogen & Testosteron) termasuk asam empedu (fungsi pencernaan) (Amahorseja, 2018).

## 2.6 Lemak sebagai Zat Gizi

Sebagian besar lipid yang terdapat dalam makanan adalah lipid jenis triasilgliserol, kolesterol dan fosfolipid. Makanan kadar lemak rendah adalah penting untuk mengarahkan terjadinya penyerapan berbagai vitamin (A, D, E, dan K) yang larut di dalam lemak dan karotenoid. Manusia termasuk mamalia lainnya memerlukan berbagai jenis makanan yang mengandung lemak untuk memenuhi kebutuhan asam lemak esensial tubuh, misalnya asam linoleat (asam lemak atau omega-6) dan asam  $\alpha$ -linolenat (jenis asam lemak omega-3).

Manusia dan mamalia lainnya tidak dapat melaksanakan reaksi sintesis sendiri lipid jenis ini dari prekursor sederhana di dalam makanan. Kedua jenis asam lemak (omega-3 dan omega-6) memiliki 18 karbon setiap molekul, lemak majemuk tak jenuh berbeda dalam jumlah dan kedudukan ikatan ganda yang dimiliki. Sebagian besar minyak yang diekstrak dari tumbuhan atau lemak nabati umumnya kaya kandungan asam linoleat, seperti safflower, bunga matahari, dan jagung dan jenis tanaman lainnya. Asam  $\alpha$ -linolenat ditemukan dalam bagian daun hijau tumbuhan, dan pada beberapa tanaman biji-bijian, kacang-kacangan, dan leguma, seperti kedelai, khususnya flax, walmut, brassica napus (Yuniastuti, 2014).

Minyak ikan umumnya kaya kandungan asam lemak omega-3 dengan rantai panjang, seperti asam dokosaheksaenoat dan eikosapentaenoat. Banyak hasil penelitian yang telah dikaji dan menunjukkan manfaat kesehatan bagi tubuh terhadap asupan Omega-3 termasuk kebutuhan omega-3 untuk pertumbuhan dan perkembangan bayi. Sedangkan lemak jenis trans yaitu lemak pada minyak nabati yang dihasilkan dengan cara reaksi dehidrogenasi dipandang memiliki risiko terhadap potensi terjadinya masalah kesehatan dan dianggap berisiko pada terbentuknya kanker, penyakit kardiovaskular atau gangguan jantung, dan juga berbagai penyakit yang berkaitan dengan psikis dan kejiwaan, seperti depresi, kelainan hiperaktif/kurang mampu berkonsentrasi dan mengalami demensia (RI, 2019).

Beberapa hasil pengkajian oleh para ahli gizi menunjukkan bahwa asupan lemak total yang dikonsumsi memiliki kaitan dengan naiknya prevalensi menaikkan risiko kegemukan dan diabetes, namun hasil pengkajian lainnya, termasuk Women's Health Initiative Dietary Modification Trial (percobaan modifikasi makanan yang diinisiasi oleh departemen Kesehatan Perempuan), sebuah pengkajian yang dilakukan intensif selama delapan tahun terhadap

49.000 sampel responden perempuan, mengemukakan bahwa tidak ada hubungan signifikan antara konsumsi makanan mengandung lemak jenis trans terhadap risiko kegemukan dan diabetes.

Kedua-dua pengkajian ini tidak menunjukkan adanya hubungan antara persentase kalori dari lemak terhadap risiko kanker, kelebihan bobot badan, dan penyakit jantung. Nutrition Source, sebuah situs web, milik Departemen Gizi di sebuah Sekolah Kesehatan Masyarakat Harvard, memberikan simpulan atas sejumlah bukti terkini yang menunjukkan dampak lemak makanan menyatakan bahwa: Laporan penelitian yang disampaikan oleh Harvard University, ini menunjukkan bahwa jumlah lemak total di dalam makanan tidak berhubungan langsung dengan bobot badan seseorang atau penyakit tertentu yang dialami oleh seorang pasien (RI, 2019; Masyarakat, 2015).

2 Disadari bahwa tidak semua jenis lemak baik untuk tubuh dan dapat memicu penyakit, khususnya lemak yang masuk dalam golongan lemak jenuh serta lemak buatan hasil reaksi hidrolisis disebut dengan lemak trans, sedangkan jenis lemak yang tergolong sehat adalah lemak tak jenuh, yang terdiri atas lemak tak jenuh ganda (polyunsaturated fat), seperti omega-3 dan omega-6 dan lemak tak jenuh tunggal (monounsaturated fat). Omega-3, dapat dalam bentuk DHA dan EPA, yang sangat dibutuhkan tubuh dalam berbagai proses. Makanan yang mengandung omega-3, misalnya ikan, kuning telur, coklat hitam, minyak zaitun, biji chia dan sumber makanan lainnya (Diana, 2013).

2 Ikan yang mengandung lemak yang sehat adalah golongan ikan yang berlemak atau disebut fatty fish. Ikan berlemak umumnya mengandung kadar tinggi omega-3 yang baik untuk jantung. Beberapa contoh ikan yang masuk dalam golongan ikan berlemak seperti ikan salmon, makarel, sarden, tuna dan haring. Berbagai penelitian menyimpulkan bahwa mereka yang mengkonsumsi ikan relatif lebih sehat dan risiko penyakit, seperti penyakit depresi, jantung dan demensia, juga cenderung dialami lebih rendah (Maulinda, ZA and Nurbaity, 2017).

Bahan pangan lainnya yang memberikan kesehatan bagi tubuh adalah telur utuh, meskipun banyak orang yang menghindari konsumsi kuning telur karena kandungan kolesterol yang di dalamnya, Namun, berbagai studi terbaru menemukan bahwa ada kecenderungan tubuh seseorang tidak terlalu dipengaruhi oleh kandungan kolesterol kuning telur, bahkan sebaliknya mereka yang mengkonsumsi telur utuh memberikan suplai berbagai nutrisi yang dibutuhkan bagi tubuh, terutama kandungan lemak sehat, protein,

mineral, vitamin, dan antioksidan, bahkan telur utuh mengandung kolin yang baik untuk nutrisi otak (Marzuki et al., 2020; Maulinda, ZA and Nurbaity, 2017).

Cokelat merupakan salah satu makanan favorit dan sangat umum bagi kebanyakan penduduk dunia yang diistilahkan makanan sejuta umat. Asupan makanan sehat dari coklat adalah jenis coklat hitam yang mengandung mineral tinggi untuk nutrisi tubuh, seperti zat besi (Fe), magnesium (Mg), tembaga (Cu), termasuk mangan (Mn) dan Cobal (Co). Bahkan pada coklat hitam dilaporkan mengandung serat dan komponen zat antioksidan yang merupakan zat yang baik untuk kesehatan jantung, karena membantu mengendalikan dan meminimalkan tekanan darah dan juga dapat mencegah oksidasi kolesterol LDL (Isamu et al., 2017).

Makanan sumber lemak lainnya yang mengandung lemak sehat adalah ekstrak virgin minyak zaitun atau extra virgin olive oil. Minyak zaitun yang sangat terkenal dan populer pada masyarakat sebagai minyak sehat mengandung vitamin E, vitamin K yang baik untuk kulit, dipahami sebagai minyak yang dapat membuat seseorang tampak lebih muda, hingga kandungan tinggi molekul antioksidan. Antioksidan ekstrak virgin minyak zaitun telah dilaporkan bahwa mampu mencegah dan melawan peradangan, juga dapat mencegah dan mempertahankan kolesterol LDL tidak mengalami reaksi oksidasi. Minyak zaitun juga dianggap dapat melindungi jantung dan memiliki peran mengendalikan tekanan darah dan mengontrol kadar kolesterol dalam keadaan stabil (Maulinda, ZA and Nurbaity, 2017).

Biji chia atau dengan nama lain chia seeds, dikenal lebih umum sebagai makanan sumber lemak. Namun, biji dari chia ini mengandung kadar lemak cukup tinggi, mencapai 9 gram untuk setiap 28 gram biji chia, di mana lemak ini menghasilkan kalori dalam jumlah banyak. Lemak dari biji chia adalah jenis alpha-Linolenic acid atau asam lemak jenis  $\alpha$ -linolenat (ALA) yang merupakan jenis asam lemak omega-3 yang baik untuk kesehatan jantung. Biji chia juga dinyatakan sebagai salah satu makanan yang dapat membantu menormalkan/mengendalikan tekanan darah dan juga memiliki manfaat sebagai anti peradangan (Diana, 2013).

Alpukat merupakan salah satu buah sumber lemak yang bermanfaat untuk kesehatan tubuh. Buah alpukat yang penting karena mengandung lemak. Asam lemak utama pada buah alpukat merupakan lemak tak jenuh tunggal yang dikenal dengan sebutan asam oleat. Kadar lemak dalam buah alpukat pada

range 72-79% dari total kalori yang dihasilkan dalam buah alpukat. Meskipun tinggi lemak, tetapi pada beberapa studi melaporkan bahwa individu yang mengkonsumsi alpukat relatif tidak menunjukkan potensi kegemukan. Berbagai sumber lemak yang dalam kategori lemak sehat yang direkomendasikan untuk dikonsumsi lebih seimbang ketimbang konsumsi makanan mengandung lemak tinggi golongan lemak jenuh dan turunan lemak sintetik jenis trans yang dipandang kurang sehat terhadap tubuh (Jacoeb, Suptijah and Kamila, 2014).

## 2.7 Manfaat Lemak untuk Kinerja Tubuh

Lemak sehat khususnya lemak golongan tak jenuh memiliki beragam manfaat untuk tubuh, jika ternutrisi oleh tubuh dalam skala konsumsi terkendali sebagai bagian dari diet sehat dan seimbang. Lemak sehat juga potensial dalam mengurangi faktor risiko masalah gangguan pada jantung, khususnya jika kita dapat mengganti lemak jenuh yang oleh kebanyakan orang menyebutnya sebagai lemak jahat. Asupan lemak tak jenuh kategori tunggal dengan konsumsi tinggi justru dapat menurunkan kadar kolesterol dalam darah dan lemak trigliserida (Kirana, Murbawani and Panunggal, 2017).

Melakukan diet lemak golongan tak jenuh juga dapat bermanfaat dalam meningkatkan sensitivitas insulin tubuh bagi seseorang yang memiliki atau tidak memiliki kadar gula darah tinggi. Diet lemak tak jenuh sesungguhnya dapat membantu dalam menurunkan risiko perkembangan sel-sel kanker, terutama pada jenis kanker payudara dan kanker kolorektal yang banyak diderita oleh wanita. Hal ini telah dibuktikan secara ilmiah oleh penelitian yang dilakukan oleh Women's Health Initiative (WHI), terhadap lebih dari 38.000 sampel berjenis kelamin wanita rawan kanker khususnya mereka yang dalam tahap menopause.

Hasil penelitian tersebut menyimpulkan bahwa ada penurunan risiko yang signifikan kanker payudara dan kolorektal terhadap pawa wanita yang melakukan diet lemak. Penurunan risiko kanker pada wanita yang nyata bagi mereka yang sebelumnya dikenal gemar mengkonsumsi lemak tinggi, lalu mengubah pola makan dengan mengkonsumsi makanan rendah lemak. Penelitian ini juga melaporkan bahwa makanan rendah lemak sangat berperan dalam mengurangi risiko kanker ovarium, namun tidak ditemukan kaitan

model diet ini terhadap penurunan risiko kanker jenis lain (Marzuki et al., 2020; Angelia, 2016).

Lemak bagi kebanyakan orang, merupakan musuh bebuyutan. Terutama bagi mereka yang mengalami kelebihan berat badan dan berusaha untuk menurunkan berat badan. Konsumsi makanan berlemak tinggi ibarat melakukan sebuah kesalahan fatal. Padahal, diketahui bahwa begitu banyak fungsi dan manfaat lemak bagi kesehatan tubuh. Lemak yang berada dalam makanan secara alami. Lemak tersebut merupakan zat gizi makro yang memiliki kedudukan seperti karbohidrat, protein, mineral dan vitamin dan beragam fungsi lainnya yang sangat vital bagi kinerja dan produktivitas tubuh Anda. Sejak kecil kita telah disugahi pengetahuan bahwa lemak adalah cadangan energi tubuh yang sangat vital, namun bukan hanya pada fungsi energi, tetapi lemak merupakan zat gizi makro yang merupakan bagian dari penyusun struktur komponen sel dalam tubuh, bahkan mengangkut fungsi sebagai vitamin beberapa jenis vitamin ke dalam usus. Berikut adalah peran lemak sebagai komponen yang dapat meningkatkan kinerja tubuh, di antaranya:

#### **Menyediakan energi**

Lemak sebagai komponen zat gizi makro berperan dalam menyediakan energi agar kita tetap dapat menjalankan aktivitas sehari-hari. Lemak menyumbang kalori terbesar dalam tubuh melebihi sumbangan kalori dari karbohidrat yang mencapai 9 kilo kalori per 1 gram, sedangkan karbohidrat hanya menyumbang 4 kilo kalori per 1 gram. Kelebihan suplai lemak disimpan dalam jaringan lemak tubuh sebagai energi cadangan. Jika sewaktu-waktu tubuh membutuhkan energi, maka tubuh akan melepaskan asam lemak untuk segera dibakar dan menghasilkan energi. Peran ini memberikan peran lemak sebagai komponen penyambung kehidupan yang banyak berperan pada masa-masa kritis tubuh membutuhkan kalori (Isamu et al., 2017).

#### **Komponen penyusun struktur sel**

Fosfolipid, trigliserida, termasuk kolesterol merupakan lemak dengan peran utama sebagai komponen dalam pembentukan membran. Membran merupakan komponen yang memisahkan bagian dalam sel dengan area bagian di luar sel. Membran sel juga mengendalikan migrasi dan pergerakan zat ke dalam dan menuju ke luar sel. Penyusunan membran dan kemampuan mengalir dari membran dipengaruhi oleh panjang dan kejenuhan asam lemak dari fosfolipid dan trigliserida. Umumnya membran sel lebih fleksibel, apabila

disusun oleh asam lemak berantai pendek pendek dan tingkat kejenuhan semakin kecil. Sifat lentur membran berpengaruh dalam beberapa proses internal tubuh, seperti masalah endositosis (migrasi molekul ke dalam sel). Dilaporkan pula bahwa terdapat  $\pm 60\%$  persen volume otak manusia, justru tersusun oleh lemak, demikian pula beberapa komponen pada retina mata disusun oleh asam lemak docosahexaenoic acid (DHA) (Maulinda, ZA and Nurbaity, 2017).

### **Mengangkut vitamin**

Beberapa jenis vitamin yang sering kita konsumsi, khususnya dari buah dan sayuran, tidak dapat diserap maksimal oleh tubuh apabila tidak dibantu oleh lemak, sebab lemak berperan sebagai transportasi dalam pengangkutan sejumlah vitamin A, D, E, dan K yang larut dalam lemak. Lemak juga berperan baik dalam membantu penyerapan vitamin ke dalam usus. Konsumsi makanan mengandung vitamin tinggi umumnya juga mengandung sejumlah lemak sehat yang keberadaannya membantu dalam mengoptimalkan absorpsi zat gizi mikro tubuh.

### **Memulihkan luka dan peradangan**

Tubuh kita sangat membutuhkan asam lemak jenis asam lemak tak jenuh, khususnya alpha linolenic acid (ALA) dan linoleic acid (LA). Peran dari kedua asam lemak ini membantu dalam pemulihan peradangan, penyembuhan luka, dan juga pembekuan darah. Kadar asam lemak dengan rantai karbon lebih panjang, seperti jenis DHA, dan EPA (eicosapentaenoic acid) yang dibutuhkan tubuh dapat diubah secara alami oleh tubuh dari asam lemak jenis ALA dan LA, namun proses perubahan asam lemak ini berlangsung dalam jumlah yang sangat terbatas, itupun jika fungsi-fungsi tubuh yang mendukung dalam proses perubahan tersebut berfungsi dengan baik, sehingga untuk mengatasi kekurangan lemak jenis DHA dan EPA disarankan dengan memperbanyak konsumsi buah dan sayur yang mengandung jenis lemak sehat (Marzuki et al., 2020; Diana, 2013).

## 2.8 Efek Konsumsi Makanan Berlemak Bagi Tubuh

Lemak sering disebut sebagai penyebab kelebihan berat badan atau obesitas sehingga banyak dilakukan pola diet yang menerapkan ketat larangan konsumsi lemak. Beberapa jenis lemak dianggap dapat menyebabkan dan membahayakan kesehatan karena memiliki potensi meningkatnya risiko masalah kardiovaskular, kanker, obesitas dan diabetes, namun tidak semua jenis lemak sebagai penyebab dari masalah kesehatan yang dihadapi. Jenis lemak tertentu justru dapat membantu meningkatkan tingkat kesehatan tubuh.

Terdapat 6 (enam) tips konsumsi jus untuk penderita diabetes yang dianggap aman. Pengendalian diri dalam mengkonsumsi makanan adalah penting dilakukan karena bukan hanya pada konsumsi lemak berlebihan yang dapat membahayakan kesehatan, tetapi juga karena konsumsi yang tidak seimbang, konsumsi berlebihan suatu jenis makanan yang jauh melebihi kebutuhan tubuh. Lemak jahat dipandang banyak orang adalah golongan lemak jenuh dan lemak trans yang berbahaya bagi kesehatan tubuh (Praditasari and Sumarmik, 2018). Lemak jenis trans harus dihindari demi kesehatan. Di sisi lain, asupan lemak jenuh juga harus dibatasi. Ciri-ciri lemak jenis ini adalah dalam kondisi padat pada suhu kamar. Beberapa contoh makanan mengandung lemak yang kurang baik bagi tubuh seperti mentega, margarin. Secara rinci, jenis lemak yang kurang baik bagi kesehatan dan dampaknya bagi tubuh:

Lemak jenuh yang sebagian besar di ekstrak dari jaringan dari hewan. Bentuknya umumnya ditemukan dalam bentuk sajian daging dan produk susu tinggi lemak, sedangkan makan yang mengandung lemak jenuh, di antaranya daging sapi, babi, dan domba, kulit unggas, kaki unggas, produk susu tinggi lemak seperti (mentega, es krim, keju, es krim, krim asam). Lemak jenis tipe cair atau minyak tropical (minyak kelapa, mentega kakao, minyak kelapa sawit) dan lemak babi. Konsumsi lemak jenuh berlebihan dapat meningkatkan kadar kolesterol dalam darah dan kadar low-density lipoprotein (LDL) (Diana, 2013).

Lemak trans umumnya ditemukan dalam makanan yang mengandung minyak sayur yang telah mengalami reaksi hidrogenasi parsial. Jenis lemak ini benar-benar harus kita hindari karena dampaknya sangat buruk bagi kesehatan tubuh. Lemak trans banyak ditemukan dalam jenis makanan berikut: makanan olahan

yang mengandung margarin yang dipanggang. Lemak trans dihindari karena mempunyai pengaruh sama seperti lemak jenuh yang dapat memicu peningkatan kadar kolesterol LDL dalam tubuh. Lemak trans juga dapat memperlihatkan risiko pada terjadinya peradangan pada bagian tertentu tubuh yang berpotensi memicu timbulnya gangguan kesehatan seperti penyakit gangguan jantung, potensi stroke, diabetes.

Meminimalkan masalah kesehatan yang disebabkan oleh lemak dapat dilakukan dengan makan malam lebih awal, konsumsi berbagai jenis makanan seimbang khususnya untuk kelompok komponen makanan makro (karbohidrat, protein, lemak, mineral dan vitamin), menu makan dari sumber yang berbeda-beda dan tidak monoton, mengunyah makanan dengan cukup, dan atur volume, frekuensi dan waktu akan yang teratur. Lemak baik bagi tubuh dibutuhkan untuk asupan lemak agar berfungsi dengan baik. Agar terhindar dari berbagai masalah kesehatan tersebut, kita bisa mengonsumsi lemak baik, seperti lemak tak jenuh tunggal dan lemak tak jenuh ganda (Hasnidar et al., 2020; Wiardani, Sugiani and Gumala, 2011).

Jenis-jenis lemak yang direkomendasikan baik untuk kesehatan:

1. Lemak tak jenuh tunggal. Jenis lemak ini ditemukan dalam berbagai makanan dan minyak. Berikut makanan yang mengandung lemak tak jenuh tunggal: jenis kacang-kacangan (kacang tanah, kacang mete, almond, pecan), dan untuk jenis minyak sayur (minyak zaitun, minyak kacang) selai kacang dan selai almond dan alpukat.
2. Lemak tak jenuh ganda dikenal sebagai lemak esensial, karena lemak jenis ini tidak dapat disintesis alamiah oleh tubuh, sehingga asupan jenis lemak ini hanya dapat dilakukan dengan mengonsumsi makanan yang mengandung lemak tak jenuh ganda ini. Pentingnya lemak tak jenuh ganda bagi tubuh karena memiliki potensi untuk menurunkan risiko penyakit jantung dan menurunkan kadar kolesterol darah. Peran lain dari lemak tak jenuh ganda adalah dapat menurunkan tingkat tekanan darah, dan menstabilkan tekanan dan detak jantung.

Makanan kaya lemak tak jenuh ganda dan juga kaya omega-3 dan omega-6, di antaranya ikan salmon, ikan sarden, sedangkan yang berasal dari lemak tumbuhan, misalnya biji rami, kacang kenari,

minyak kanola, tahu kacang kedelai, kacang kenari dan yang bersumber dari tanaman jenis biji berupa minyak nabati, misalnya minyak jagung, wijen, bunga matahari (Pattola et al., 2020).



## **Bab 3**

# **Asam Amino dan Protein**

### **3.1 Pendahuluan**

Protein adalah biomakromolekul berukuran besar yang tersusun dari unit-unit asam amino yang dihubungkan oleh ikatan peptida. Asal katanya yaitu "*proteos*" (Bahasa Yunani) yang artinya adalah "utama" (Corwin, 2018). Protein dianggap sebagai molekul utama dalam tubuh makhluk hidup dan bersifat sangat penting bagi kelangsungan proses seluler. Sebagai suatu polimer, protein tersusun dari monomer yang lebih kecil (asam amino), dengan berat molekul sekitar 135 dalton untuk satu asam aminonya. Selain protein, juga dikenal istilah peptida yang juga merupakan polimer dari asam amino. Perbedaan dari kedua istilah ini terletak pada ukuran molekulnya, sedangkan strukturnya keduanya memiliki struktur yang sama. Peptida digunakan untuk menyebutkan polimer asam amino yang memiliki berat molekul kurang dari 10.000 dalton dan disebut dengan protein. Ketika berat molekulnya lebih dari 10.000 dalton.

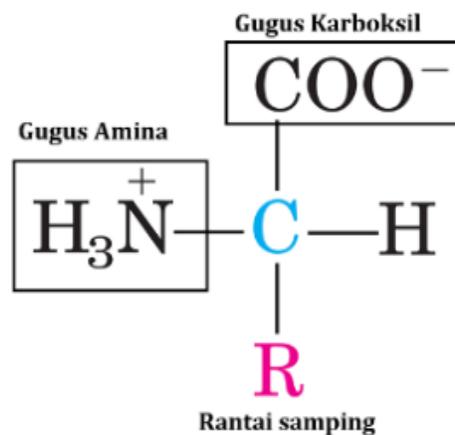
Protein dapat bertindak sebagai biokatalisator atau enzim yang memiliki peran sentral dalam reaksi kimia seluler di dalam tubuh. Selain itu, protein juga berperan dalam membentuk otot pada hewan dan beberapa struktur tubuh lainnya seperti rambut. Untuk mendukung aktivitas seluler dalam tubuh, hewan sangat membutuhkan asupan protein. Ketika enzim yang berada dalam tubuh ketika rusak maka harus diganti dengan enzim yang baru yang

membutuhkan protein untuk dipecah menjadi asam amino dan dimanfaatkan dalam pembentukan protein yang baru. Sel-sel yang rusak akan mengalami regenerasi dan membutuhkan asupan protein. Pada budidaya ikan, pakan yang diberikan juga harus mengandung protein agar ikan dapat tumbuh dengan baik.

Penjelasan dalam bab ini akan dimulai dari pembahasan mengenai struktur utama dari asam amino yang menjadi unit penyusun utama molekul protein. Sub bab ini juga membahas mengenai klasifikasi dan sifat-sifat penting dari asam amino. Gabungan dari asam amino dengan ikatan peptida akan membentuk molekul yang dikenal sebagai peptida dan hal ini dibahas dalam sub bab peptida. Pada sub bab protein membahas tentang struktur dari protein bagaimana bentuk struktur primer, sekunder dan tersiernya. Bagian terakhir membahas mengenai fungsi dari protein ini dalam tubuh.

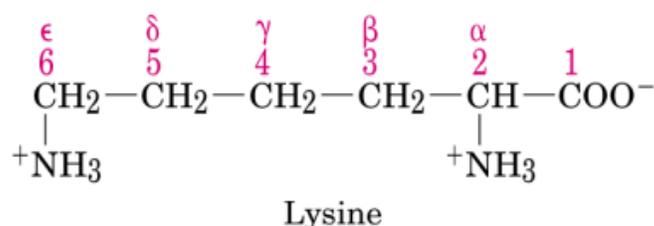
### 3.2 Asam Amino

Asam amino adalah unit penyusun protein yang berupa senyawa kimia yang memiliki gugus amina ( $\text{NH}_2$ ) dan gugus karboksil ( $\text{COOH}$ ). Pada umumnya, asam amino di alam memiliki struktur asam amino alfa, yakni adanya atom H yang diikatkan pada karbon alfa. Struktur ini dalam larutan pH fisiologis berada dalam keadaan dipolar atau disebut *zwitterion* akibat gugus  $\text{COOH}$  bermuatan negatif menjadi  $\text{COO}^-$ , dan gugus  $\text{NH}_2$  bermuatan positif menjadi  $\text{NH}_3^+$ . Struktur umum asam amino dapat dilihat pada Gambar 3.1.



**Gambar 3.1:** Struktur Umum Asam Amino (Nelson and Cox, 2017)

Atom C gugus dari karboksil disebut sebagai atom C nomor 1 dalam penomorannya. Kemudian atom C berikutnya mendapat nomor urut dua, tiga dan seterusnya. Atom C alfa ( $\alpha$ ) adalah atom C nomor dua dan atom C beta ( $\beta$ ) adalah atom C nomor tiga, demikian seterusnya untuk atom C berikutnya sebagaimana disajikan dalam Gambar 2.



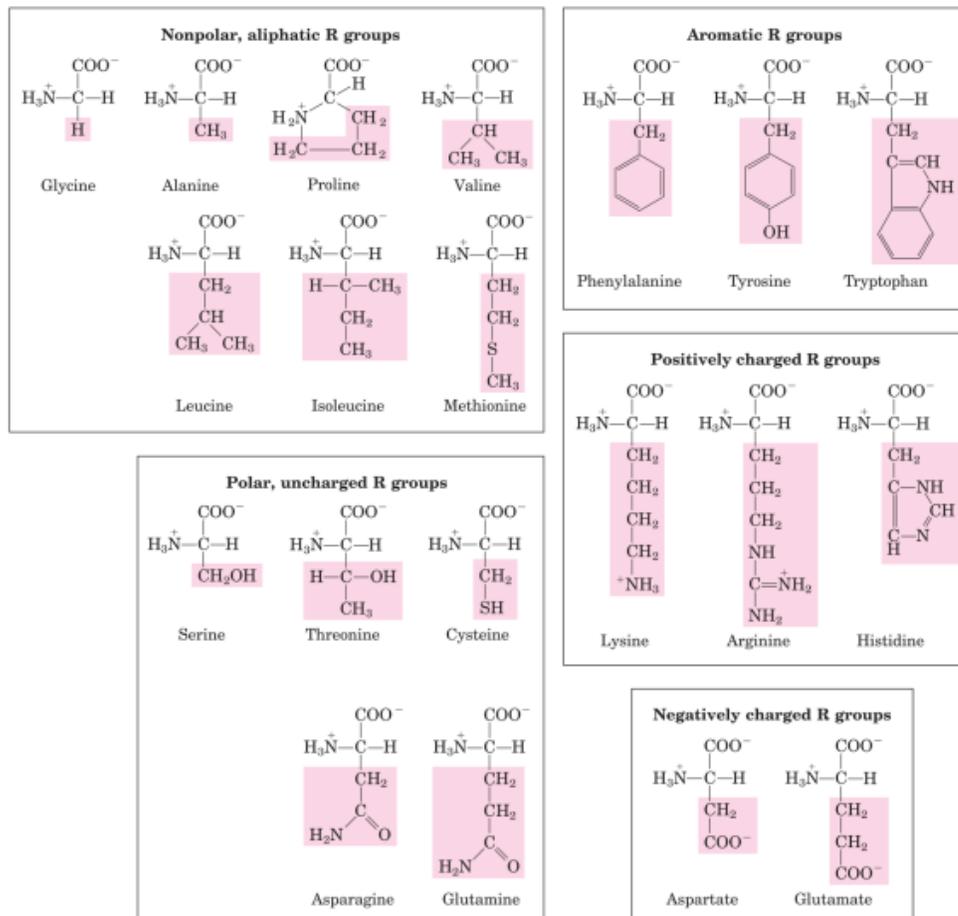
**Gambar 3.2:** Penomoran Atom C Pada Asam Amino Lisin. Atom C Pertama Dimulai Dari Atom C Pada Gugus Karboksil Dan Diikuti Atom C Disebelahnya (Nelson And Cox, 2017).

Asam amino menyusun protein jumlahnya hanya 20 jenis, namun sebenarnya asam amino yang dapat ditemukan di alam jumlahnya sangat banyak. Asam amino umumnya tersusun dari 4 unsur yaitu C, H, O, dan N, namun juga terdapat asam amino yang memiliki unsur S, P dan beberapa unsur lainnya. Perbedaan utama dari satu buah asam amino dengan asam amino lainnya adalah rantai sampingnya (R). Rantai samping ini bisa berupa senyawa kimia dengan rantai lurus, cincin aromatik atau lainnya. Perbedaan rantai samping ini berakibat pada perbedaan sifat kimia dari asam amino tersebut. Pengelompokkan asam amino menurut perbedaan rantai sampingnya, dapat dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu: asam amino nonpolar, polar, aromatik, bermuatan positif dan bermuatan negatif (Gambar 3) (Nelson and Cox, 2017).

Asam amino nonpolar adalah asam amino dengan rantai samping berupa senyawa karbon rantai lurus, contohnya yaitu glisin, alanin, prolin, valin, leusin, isoleusin, metionin. Asam amino polar memiliki rantai samping berupa senyawa rantai lurus yang mengandung oksigen atau unsur lain yang bersifat polar, contohnya adalah serin, treonin, sistein, asparagin, glutamin. Asam amino aromatik adalah asam amino yang memiliki rantai samping berupa cincin atau berbentuk siklik (rantai tertutup), contohnya yaitu fenil alanin, tirosin dan triptofan. Asam amino bermuatan positif memiliki tambahan pada rantai sampingnya berupa gugus amina yang akan berubah menjadi bermuatan positif ketika terionisasi, contohnya adalah lisin, arginin dan histidin. Asam amino bermuatan negatif memiliki tambahan gugus karboksil pada rantai

sampingnya, sehingga menjadi bermuatan negatif ketika terionisasi, contohnya adalah aspartat dan glutamat.

Penggolongan Asam-asam amino berdasarkan kemampuan tubuh hewan dan manusia untuk mensintesisnya yaitu terbagi menjadi dua kelompok yaitu asam amino esensial (arginin, untuk anak-anak, histidin, isoleusin, leusin, lisin, metionin, fenilalanin, treonin, triptofan, dan valin) dan asam amino non-esensial (alanin, prolin, glisin, serin, sistein, tirosin, asparagin, glutamin, asam aspartat, dan asam glutamat) (Poedjiadi and Suprianti, 2011). Asam amino esensial adalah kelompok asam amino yang sangat penting bagi tubuh, sehingga harus dipenuhi dari makanan kita, karena tidak dapat disintesis oleh tubuh. Asam amino nonesensial adalah kelompok asam amino yang dapat disintesis oleh tubuh (Poedjiadi and Suprianti, 2011).



**Gambar 3.3:** Struktur 20 Jenis Asam Amino Penyusun Protein (Nelson And Cox, 2017)

Sifat penting dari asam amino yaitu optis aktif, zwitter ion, dapat berperan sebagai asam atau basa dan memiliki pH isoelektrik. Asam amino bersifat optis aktif maksudnya adalah struktur kimia asam amino dapat memutar sinar bidang polarisasi, di mana keempat substituen pada atom C alfa dapat menempati dua susunan yang berbeda dan keduanya merupakan bayangan cermin. Hal ini yang menyebabkan adanya asam amino dengan konfigurasi D dan L, contohnya D-alanin dan L-alanin. Sifat *zwitter ion* ini maksudnya adalah asam amino dapat memiliki muatan positif pada gugus aminanya ( $-\text{NH}_3^+$ ) dan bermuatan negative pada gugus karboksilnya ( $-\text{COO}^-$ ). Sifat yang ketiga yaitu asam amino dapat bertindak sebagai *donor proton* (asam) dan juga sebagai *acceptor proton* (basa). Setiap asam amino memiliki pH isoelektrik (PI), yaitu pH di mana muatan listriknya adalah nol. Karena adanya PI ini, ketika asam amino berada dalam larutan dengan  $\text{pH} < \text{PI}$  maka asam amino akan bermuatan positif, sedangkan ketika berada dalam larutan dengan  $\text{pH} > \text{PI}$  maka asam amino akan bermuatan negatif (Nelson and Cox, 2017).

Penulisan nama asam amino dapat dituliskan secara lengkap misalnya alanin, metionin atau dituliskan dengan singkatan 3 huruf seperti ala (untuk alanin), met (untuk metionin) atau bahkan dengan singkatan satu huruf, seperti A (untuk alanin) dan M (metionin). Penulisan nama satu huruf, tiga huruf dan lengkapnya ini diatur dalam tata nama IUPAC (*International Union Pure and Applied Chemistry*). Daftar nama asam amino beserta singkatan satu huruf dan 3 hurufnya disajikan pada Tabel 3.1 (Toha, 2011).

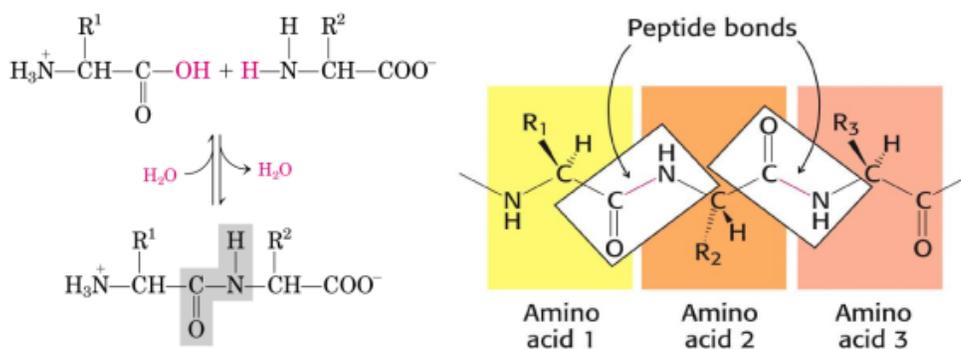
**Tabel 3.1:** Daftar Nama Lengkap Dan Singkatan Asam Amino Dalam 1 Dan 3 Huruf (Ahern, 2019)

Asam amino	3 huruf	1 huruf	Asam amino	3 huruf	1 huruf
Glisin	Gly	G	Serin	Ser	S
Alanin	Ala	A	Treonin	Thr	T
Prolin	Pro	P	Sistein	Cys	C
Valin	Val	V	Asparagin	Asn	N
Leusin	Leu	L	Glutamin	Gln	Q
Isoleusin	Ile	I	Lisin	Lys	K
Metionin	Met	M	Histidin	His	H
Fenilalanin	Phe	F	Arginin	Arg	R
Tirosin	Tyr	Y	Aspartat	Asp	D
Triptofan	Trp	W	Glutamat	Glu	E

### 3.3 Peptida

Istilah peptida digunakan untuk menggambarkan senyawa gabungan dari dua atau lebih asam amino yang dihubungkan dengan ikatan kovalen antara gugus amina dari satu asam amino dengan gugus karboksil dari asam amino lainnya (Reece *et al.*, 2011). Asam amino pada peptida jumlahnya lebih sedikit dari asam amino pada protein. Selain itu, peptida berat molekul totalnya mencapai 10.000 dalton, sedangkan protein lebih dari 10.000 dalton. Molekul-molekul asam amino dapat dirangkai dengan jumlah rangkaian yang tidak terbatas, dan membentuk berbagai macam peptida atau protein yang jenisnya juga sangat bervariasi.

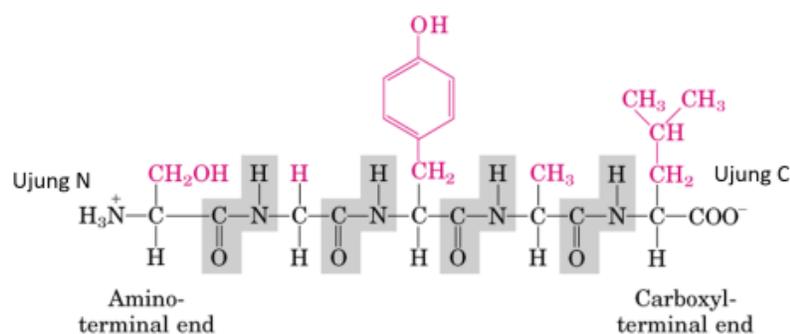
Jumlah dan jenis asam amino yang disusun dalam sebuah peptida menentukan nama peptida tersebut baik secara IUPAC maupun nama umumnya. Misalnya terdapat dua buah asam amino yang digabungkan dengan ikatan peptida maka akan terbentuk dipeptida. Apabila jumlah asam amino penyusunnya adalah 3, 4, 5, dan seterusnya, maka polimer asam amino tersebut dinamakan tripeptida, tetrapeptida, pentapeptida, dan seterusnya. Golongan peptida dengan monomer asam amino kurang dari 10 diklasifikasikan sebagai oligopeptida. Sedangkan golongan peptida dengan lebih dari 10 asam amino dikelompokkan sebagai polipeptida. Contoh pembentukan ikatan peptida dapat dipelajari pada Gambar 4.



**Gambar 3.4:** Contoh Pembentukan Ikatan Peptida Pada Dipeptida Dan Tripeptida (Nelson And Cox, 2017)

Sebuah peptida dapat diberi nama berdasarkan susunan asam aminonya. Misalnya sebuah penta peptida yang tersusun dari lima buah asam amino serin, glisin, tirosin, alanin dan leusin, maka pentapeptida ini dapat diberi nama dengan *serilglisiltirosinialanilleusin*. Asam amino pertama sampai dengan keempat diberi akhiran il sedangkan asam amino terakhir diberi nama sesuai

nama asam amino tersebut. Penomoran urutan asam aminonya dimulai dari ujung amina. Perhatikan contoh pada Gambar 5.



**Gambar 3.5:** Contoh Struktur Pentaperida Yang Diberi Nama Dengan Serilglisiltilrosinilalaninilleusin (Nelson And Cox, 2017).

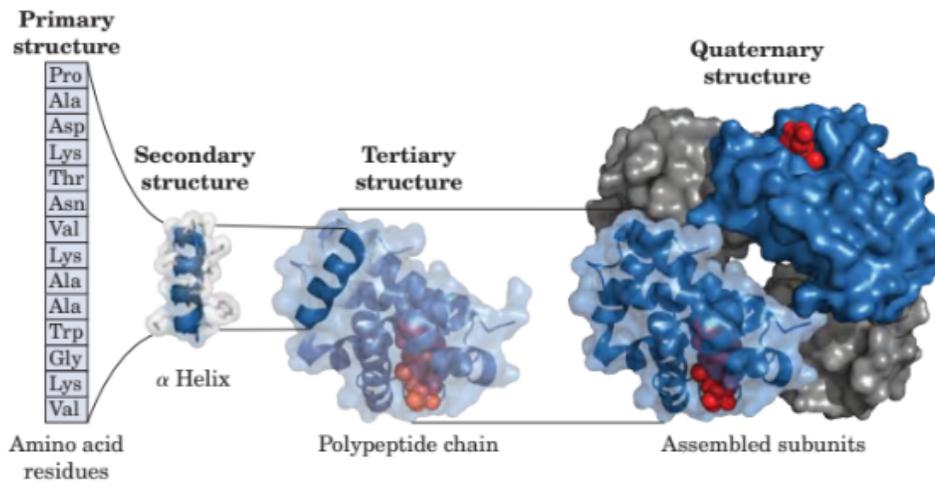
Beberapa contoh polipeptida yang terdapat di alam dengan fungsi fisiologi khas adalah sebagai berikut: Karnosin adalah beta alanin-L-histidin, suatu peptida paling kecil yang terdapat dalam jaringan otot vertebrata. Anserin adalah beta-alanin\_M3 -metil-L-histiclin juga terdapat dalam jaringan otot vertebrata termasuk manusia. Kedua peptida terkecil ini diduga berperan dalam menentukan pH sel otot.

### 3.4 Protein

Protein merupakan molekul polipeptida berantai panjang yang tersusun dari monomer-monomer berupa asam amino dan dihubungkan oleh ikatan peptida. Protein memiliki ukuran yang lebih besar dari pada peptida. Jumlah asam amino pada protein lebih banyak daripada asam amino pada peptida (Purves *et al.*, 2004).

Struktur kimia dari protein dapat lihat pada empat tingkatan yaitu struktur primer, sekunder, tersier dan kuartener. Struktur protein yang hanya menunjukkan urutan linear dari asam amino penyusun protein disebut sebagai struktur primer. Struktur sekunder protein dapat terbentuk akibat adanya ikatan hydrogen yang dihasilkan dari gugus karboksil dan juga amina. Sementara itu, struktur tersier protein dapat terbentuk ketika terjadi kecenderungan dari protein membentuk lipatan dan gulungan sehingga terbentuk struktur yang lebih kompleks. Ketika terjadi penggabungan dua unit protein atau lebih yang

memiliki struktur tersier maka akan terbentuk struktur kuartener. Contoh tingkatan struktur protein ini secara umum dapat dilihat pada Gambar 3.6.



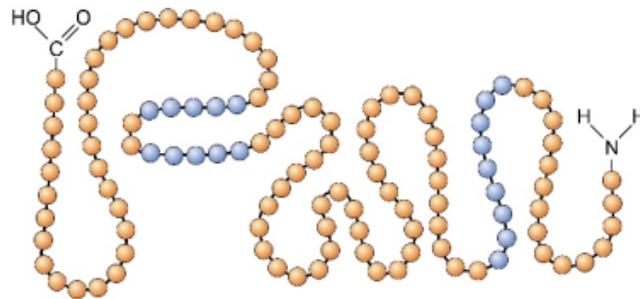
**Gambar 3.6:** Tingkatan Struktur Protein Mulai Dari Struktur Primer, Sekunder, Tersier Dan Kuartener.

Struktur primer protein adalah struktur rantai lurus dari asam amino yang dihubungkan oleh ikatan peptida membentuk rantai panjang. Ikatan peptida ini terbentuk dari gugus amida dan gugus karboksil dari dua asam amino. Hal terpenting dari struktur primer ini adalah urutan asam-asam amino yang tersusun dalam protein tersebut. Pada tingkat ini, belum dikenal adanya ikatan-ikatan lain yang berpengaruh pada struktur ruang dari proteinnya. Adanya perubahan pada urutan asam amino tentu saja akan berpengaruh pada struktur tiga dimensi yang nanti akan dihasilkan dan juga interaksi setiap atomnya akan berubah. Ketika terjadi perubahan strukturnya maka akan berpengaruh pada fungsi dari protein tersebut (Raven and Johnson, 2001).

Struktur ini ditentukan oleh ikatan kovalen antara residu asam amino yang berurutan yang memberikan ikatan peptida. Urutan, macam, dan jumlah asam amino yang membentuk rantai polipeptida adalah struktur primer protein (Corwin, 2018).

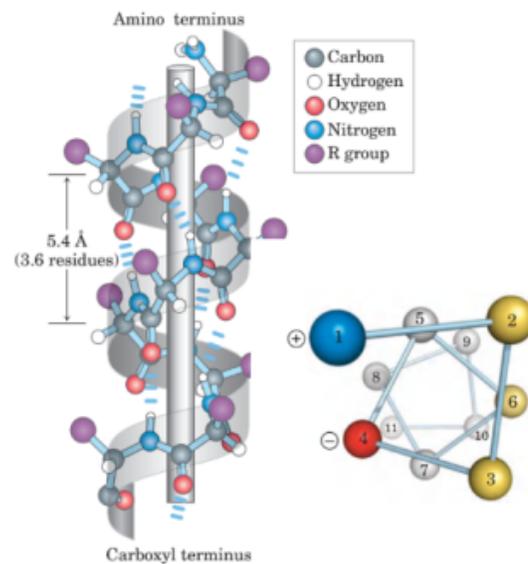
Secara sederhana struktur primer protein ini dapat dilihat pada Gambar 3.7. Struktur sekunder berkaitan dengan kemampuan tulang punggung rantai polipeptida yang distabilkan oleh ikatan hidrogen. Struktur sekunder terjadi karena ikatan hidrogen (H) antara atom oksigen dari gugus karbonil (C=O)

dengan atom H dari gugus amino ( $\text{NH}_2$ ). Tiga jenis struktur sekunder adalah  $\alpha$ -heliks,  $\beta$ -sheet paralel dan  $\beta$ -sheets anti-paralel (Nelson and Cox, 2017).



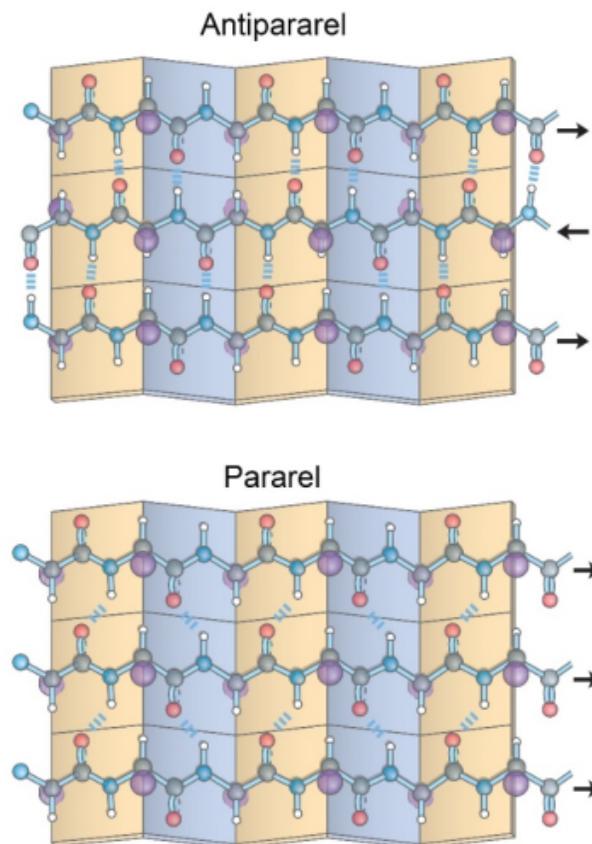
**Gambar 3.7:** Contoh Struktur Primer Dari Protein yang Hanya Berupa Urutan Asam Amino. Setiap Bulatan Menunjukkan Satu Asam Amino Yang Hanya Dihubungkan Oleh Ikatan Peptida (Raven And Johnson, 2001)

Struktur heliks dapat terbentuk ketika ikatan Hidrogen yang terbentuk terjadi dalam rantai polipeptida. Pada struktur heliks, kerangka protein membentuk struktur secara ketat mengelilingi suatu sumbu, sementara rantai samping asam amino (R) mengarah ke bagian luar dari kerangka heliks. Struktur heliks ini hanya distabilkan oleh ikatan hydrogen dari satu asam amino dengan asam amino lain dalam rantai tersebut. Bentuk struktur heliks ini ditunjukkan pada Gambar 3.8.



**Gambar 3.8:** Struktur Sekunder (Heliks) Dari Protein. Struktur Yang Dilihat Dari Samping Dan Dari Bagian Atas (Nelson and Cox, 2017).

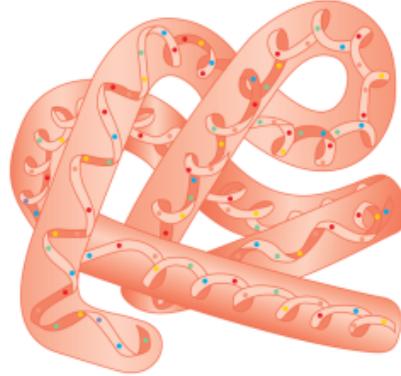
Struktur  $\beta$ -sheet dapat terbentuk apabila ikatan H terjadi antara rantai polipeptida yang berbeda, maka struktur sekundernya adalah konformasi beta yang dihubungkan oleh ikatan H yang bersilangan sehingga membentuk struktur lembaran berlipat-lipat ( $\beta$ -sheet). Ketika kedua rantai polipeptida searah, maka akan membentuk struktur  $\beta$ -sheet yang paralel, namun jika berlawanan arah, maka yang terbentuk adalah anti-paralel. Bentuk struktur  $\beta$ -sheet dapat dilihat pada Gambar 3.9.



**Gambar 3.9:** Struktur Sekunder Protein ( $\beta$ -sheet paralel dan atiparalel)  
(Nelson and Cox, 2017)

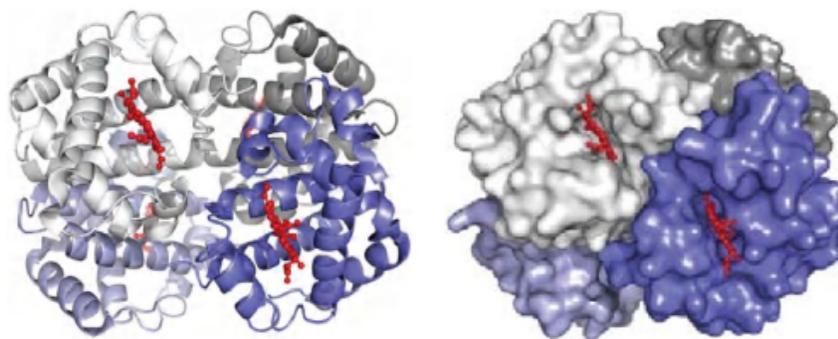
Struktur tersier berhubungan dengan struktur tiga dimensi dari molekul protein, termasuk orientasi gugus prostetikanya. Struktur ini terbentuk karena pelipatan (*folding*) antara rantai alfa heliks,  $\beta$ -sheet, maupun gulungan polipeptida, membentuk protein globular. Kemantapan struktur tersier protein ditentukan oleh ikatan kovalen peptida dan disulfida, juga ikatan non kovalen antara gugus rantai samping polipeptida. Ada beberapa jenis ikatan dan

interaksi yang bekerja mempertahankan struktur ini, yaitu: ikatan ionik (A), ikatan Hidrogen (B), interaksi hidrofobik (C), dan ikatan disulfida (D). Jenis ikatan dan interaksi tersebut dapat dilihat pada Gambar 10.



**Gambar 3.10:** Struktur Tersier Protein yang Telah Membentuk Lipatan Dalam Struktur 3 Dimensi. Struktur Dari Satu Rantai Protein Penyusun Mioglobin (Corwin, 2018).

Struktur kuartener protein adalah struktur tiga dimensi yang terbentuk dari dua buah rantai polipeptida yang dibentuk dengan berbagai ikatan dan interaksi antar molekul seperti gaya vanderwalls, ikatan hydrogen, interaksi lainnya (Smith, 2020). Struktur kuartener ini menunjukkan derajat persekutuan unit-unit protein. Sebagian besar protein globular memiliki beberapa rantai polipeptida terpisah. Rantai polipeptida ini saling berinteraksi membentuk persekutuan (Nelson and Cox, 2017).



**Gambar 3.11:** Ilustrasi Struktur Kuartener Protein Hemoglobin yang Tersusun Dari Empat Rantai Protein (Nelson And Cox, 2017).

Struktur primer, sekunder dan tersier dapat ditemukan pada semua protein, sedangkan struktur kuartener tidak terdapat pada semua protein, hanya pada

protein yang tersusun dari dua buah rantai polipeptida yang dapat membentuk struktur kuaterner. Beberapa faktor yang memengaruhi struktur protein adalah: ikatan peptida yang terletak pada satu bidang datar; rotasi sumbu C- C; dan gugus samping asam amino (gugus R).

### 3.5 Penggolongan Protein

Protein adalah biomakromolekul yang sangat penting bagi tubuh dan memiliki berbagai macam fungsi dan peranan. Berdasarkan fungsinya, protein dapat digolongkan menjadi 8 yaitu: enzim, protein pertahanan, protein *transport*, protein kontraktil, protein penyimpan, protein struktural, protein pengatur, Reseptor.

1. Protein enzim adalah biokatalisator yang membantu semua proses-proses kimia yang terjadi dalam tubuh. Protein ini bertanggung jawab pada keberlangsungan reaksi kimia dalam sel. Contoh dari enzim ini adalah DNA Polierase, amilase, ribonuklease, lipase, tripsin.
2. Protein pertahanan adalah protein yang bertugas untuk menjaga tubuh dari serangan luar baik dari bakteri, virus, jamur maupun penyakit. Protein imun ini juga berperan dalam sistem kekebalan tubuh atau sistem imun. Contohnya yaitu: protein antibodi, trombin, fibrinogen, protein toksin, bisa ular.
3. Protein *transport* merupakan protein yang memiliki fungsi sebagai molekul pembawa atau sebagai sarana transportasi molekul dalam tubuh. Contoh yang paling mudah adalah perotein hemoglobin yang memiliki tugas untuk membawa molekul oksigen untuk diedarkan ke seluruh tubuh. Selain itu juga ada protein mioglobin yang memiliki tugas yang sama seperti hemoglobin, hanya saja mioglobin ini bertugas pada jaringan otot. Lipoprotein juga merupakan protein transport yang tersusun dari protein dan lipid dan memiliki tugas sebagai pembawa molekul lipid.
4. Protein kontraktil adalah protein yang memiliki tugas dan peranan dalam proses pergerakan atau kontrkatil. Beberapa contohnya yaitu aktin, miosin, tubulin,

5. Protein penyimpan merupakan protein yang berperan sebagai cadangan atau simpanan energi maupun makanan. Protein ini akan digunakan pada saat telah dibutuhkan. Contoh dari protein penyimpan adalah ovalbumin (putih telur) yang juga merupakan cadangan energi bagi embrio, disamping energi utamanya yang berasal dari lipid pada kuning telurnya. Selain itu juga terdapat protein kasein yang tersimpan pada susu.
6. Protein struktural adalah protein pembentuk struktur pada tubuh makhluk hidup. Dengan adanya protein ini struktur sel maupun struktur tubuh dari suatu organisme dapat bertahan dengan baik. Contohnya adalah protein keratin yang merupakan salah satu protein penyusun pada rambut. Contoh lain dari protein structural adalah fibroin, kolagen, elastin, dan proteoglikan.
7. Protein pengatur merupakan protein yang bertugas untuk mengatur seluruh proses kimiawi sel. Kapan suatu sel akan membelah ataupun melakukan aktivitas seluler lainnya akan sangat tergantung dari perintah yang diberikan oleh protein pengatur ini. Contohnya adalah berbagai hormone yang berupa protein, di antaranya yaitu insulin dan hormon pertumbuhan.
8. Protein Reseptor (adalah protein yang berperan dalam penerimaan pesan kimia yang dilakukan dalam komunikasi dari satu sel dengan sel lainnya maupun antar organ. Protein reseptor ini yang akan menangkap molekul sinyal baik berupa hormone maupun molekul lainnya. Contohnya adalah reseptor insulin yang bertugas menangkap molekul insulin Ketika tubuh akan menggunakan glukosa sebagai bahan bakar untuk menghasilkan energi berupa ATP (Dailami *et al.*, 2019).

Protein dapat diklasifikasikan menurut bentuk molekulnya, yaitu protein serat dan protein globular. Protein serat mempunyai konformasi yang terikat silang secara lateral oleh beberapa jenis ikatan. Protein dengan konformasi ini sering dimanfaatkan sebagai elemen struktural jaringan karena mempunyai sifat fisik kuat dan tak larut dalam air. Contoh protein serat adalah kolagen, alfa-keratin, dan sutera. Protein globular merupakan protein biologis aktif yang umum dalam sistem kehidupan. Protein ini berbentuk bulat, kompak dan larut dalam

air. Protein globular biasanya memiliki struktur tersier dan kuartener, contohnya enzim dan antibodi.

# Bab 4

## Metabolisme Karbohidrat

### 4.1 Pendahuluan

Metabolisme karbohidrat adalah keseluruhan proses biokimia yang bertanggung jawab atas pembentukan metabolisme, pemecahan, dan interkonversi karbohidrat dalam organisme hidup. Karbohidrat merupakan pusat dari banyak jalur metabolisme esensial. Tanaman merupakan organisme autotrofik yang menggunakan energi oksidatif untuk sintesis karbohidrat dari karbon dioksida dan air melalui fotosintesis, yang memungkinkan tumbuhan untuk menyimpan energi yang diserap dari sinar matahari secara internal. Sementara itu hewan dan jamur merupakan organisme heterotrof mengonsumsi tumbuhan (herbivora) untuk memperoleh karbohidrat secara langsung, atau mengonsumsi hewan lain (karnivora) atau keduanya (omnivora) untuk memperoleh karbohidrat secara tidak langsung. Selanjutnya melalui respirasi sel, karbohidrat tersebut dipecah untuk agar dihasilkan energi. Hewan dan tumbuhan menyimpan sementara energi yang dilepaskan dalam bentuk molekul berenergi tinggi, seperti ATP, untuk digunakan dalam berbagai proses seluler (Hänninen, 2009; Najafpour and Pashaei, 2012).

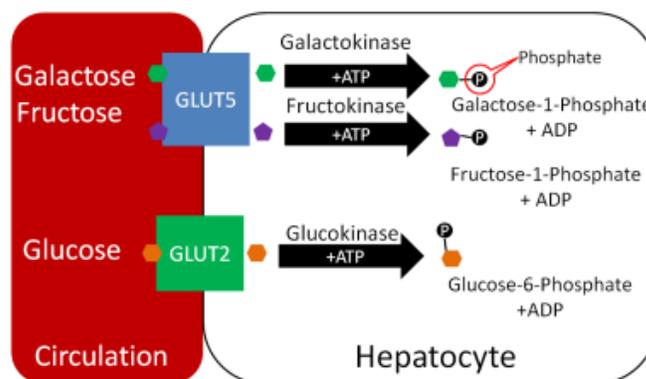
Pada manusia karbohidrat makanan biasanya menyediakan antara 40-70% (direkomendasikan 50-55%) dari total asupan energi harian. Karbohidrat yang dicerna, sebagian besar bersumber pati dan sebagian kecil (disarankan kurang dari 20%) bersumber dari disakarida (umumnya sukrosa dan laktosa) dan monosakarida. Karbohidrat makanan dicerna menjadi heksosa oleh enzim

amilase dan isoamilase di usus, yang selanjutnya dipecah oleh disakaridase menjadi monosakarida (glukosa, galaktosa, fruktosa). Monosakarida tersebut diserap oleh usus (Paling baik kadar glukosa > 90%). Glukosa adalah sumber utama energi untuk sel tubuh. Glukosa juga berperan pada berbagai proses biosintesis (sintesis protein dan asam lemak, glikosilasi, dll.), Meskipun hanya sebagian kecil dari keseluruhan metabolisme. Glukosa darah selama puasa sebaiknya berkisar pada konsentrasi 0,8 - 1,2 g/L (4,4 - 6,7 mmol/L).

Mengingat fakta bahwa glukosa berdifusi bebas dalam cairan ekstraseluler (volume kira-kira 0,2 kali berat badan), yang berarti sekitar 14 g dalam 70 kg individu pria. Selain pada cairan ekstraseluler, ada sekitar 70-120 g karbohidrat disimpan dalam bentuk glikogen di hati dan 200-1000 g di otot rangka. Namun penggunaan yang terakhir dibatasi pada otot rangka karena otot tidak dapat melepaskan glukosa ke dalam sirkulasi karena kekurangan enzim glukosa-6-fosfatase (Tappy, 2008; Dashty, 2013). Ada banyak jalur / siklus / proses / reaksi metabolik yang terlibat dalam sintesis atau degradasi dan senyawa yang terbentuk dari karbohidrat dari. Jalur ini tidak terkhusus hanya untuk karbohidrat (Lindshield, 2018). Berikut ini akan dijelaskan beberapa tahapan metabolisme karbohidrat pada manusia.

## 4.2 Metabolisme Monosakarida

Glukosa adalah sumber energi utama tubuh. Setelah proses pencernaan memecah polisakarida menjadi monosakarida, monosakarida (termasuk glukosa) diangkut melintasi dinding usus halus dan masuk ke dalam sistem peredaran darah untuk dibawa ke dalam hati.

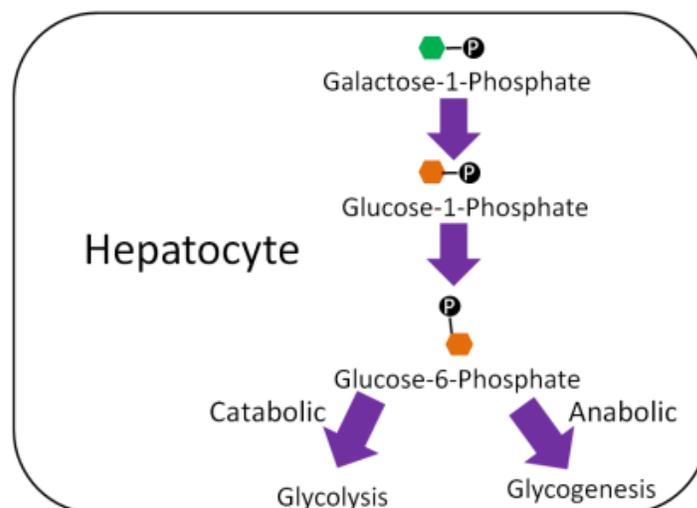


**Gambar 4.1:** Tahapan Fosforilasi Monosakarida (Lindshield, 2018)

Di dalam hati, hepatosit mengubah seluruh monosakarida menjadi glukosa. Berikut ini tahapan metabolisme galaktosa dan fruktosa yang terjadi di dalam hepatosit, di mana monosakarida galaktosa fruktosa dan glukosa difosforilasi terlebih dahulu sebelum terjadi reaksi lebih lanjut (Lindshield, 2018).

#### 4.2.1 Galaktosa

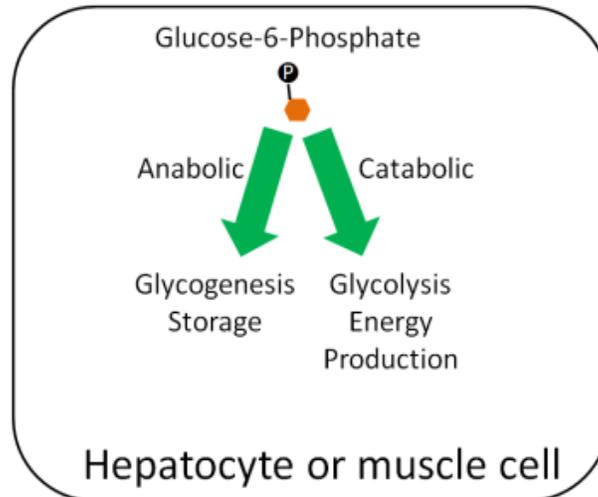
Di hati, galaktosa-1-fosfat diubah menjadi glukosa-1-fosfat, sebelum akhirnya diubah menjadi glukosa-6-fosfat. Glukosa 6-fosfat kemudian dapat digunakan dalam proses glikogenesis untuk menghasilkan glikogen, atau dikonversi kembali menjadi glukosa yang selanjutnya akan dikirim ke dalam aliran darah untuk proses glikolisis, bergantung pada keadaan kebutuhan energi seseorang.



**Gambar 4.2:** Tahapan Metabolisme Galaktosa (Lindshield, 2018)

#### 4.2.2 Fruktosa

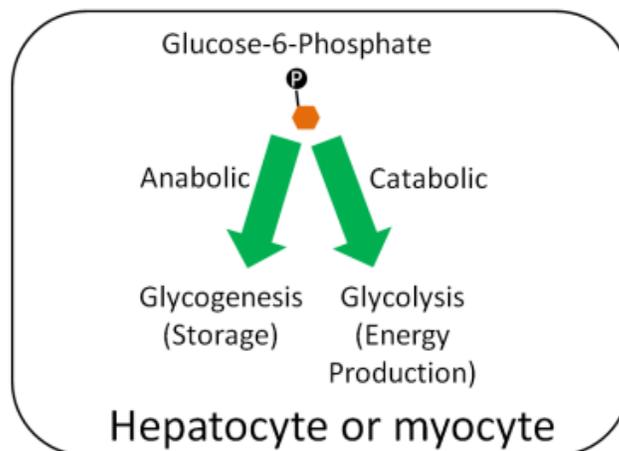
Tidak seperti galaktosa, fruktosa tidak dapat digunakan untuk membentuk glukosa terfosforilasi. Sebaliknya, fruktosa-1-fosfat dipecah di dalam hati untuk membentuk gliseraldehida 3-fosfat, yang merupakan senyawa perantara glikolisis (jalur yang memecah glukosa).



**Gambar 43:** Tahapan Metabolisme Fruktosa (Lindshield, 2018)

### 4.2.3 Glukosa

Di dalam hepatosit atau miosit (sel otot), glukosa yang telah dikonversi menjadi glukosa-6-fosfat yang kemudian dapat digunakan dalam proses glikogenesis untuk menghasilkan glikogen, atau dikonversi kembali menjadi glukosa yang selanjutnya akan dikirim ke dalam aliran darah untuk proses glikolisis. Jika orang tersebut dalam keadaan anabolik, mereka akan menggunakan glukosa-6-fosfat untuk penyimpanan. Jika mereka dalam keadaan katabolik, mereka akan menggunakannya untuk produksi energi.



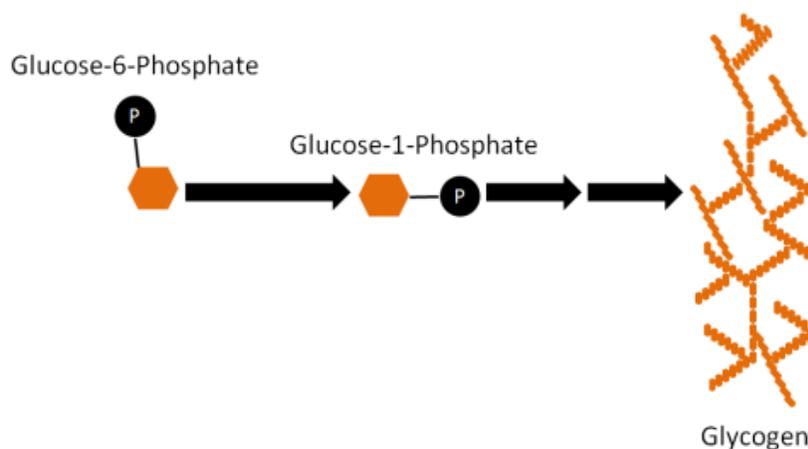
**Gambar 44:** Tahapan Metabolisme Fruktosa (Lindshield, 2018)

## 4.3 Glikogenesis & Glikogenolisis

Seperti yang telah dibahas sebelumnya, glikogen adalah bentuk penyimpanan glukosa untuk hewan. Jika seseorang dalam keadaan anabolik, seperti setelah makan, kebanyakan glukosa-6-fosfat di dalam miosit (sel otot) atau hepatosit (sel hati) akan disimpan sebagai glikogen. Glikogen terutama disimpan di hati dan otot, di mana glikogen merupakan  $\pm 6\%$  dari berat basah hati dan hanya 1% dari berat basah otot. Namun, karena kita memiliki massa otot yang jauh lebih banyak di tubuh kita, ada 3-4 kali lebih banyak glikogen yang disimpan di dalam otot dibandingkan di dalam hati. Manusia memiliki kapasitas penyimpanan glikogen yang terbatas. Jadi, setelah makan tinggi karbohidrat, simpanan glikogen akan mencapai kapasitasnya. Setelah simpanan glikogen terisi, glukosa harus dimetabolisme dengan berbagai cara agar bisa disimpan dalam bentuk yang berbeda (Lindshield, 2018).

### 4.3.1 Glikogenesis

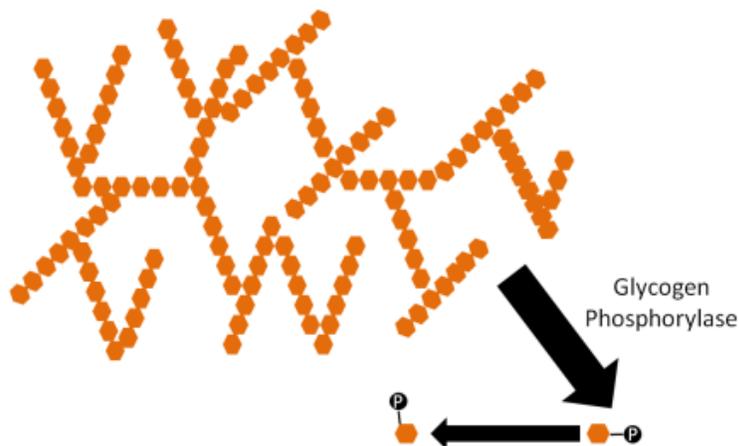
Sintesis glikogen dari glukosa adalah proses yang dikenal sebagai glikogenesis. Glukosa-6-fosfat tidak dimasukkan langsung ke dalam glikogen dalam proses ini. Ada beberapa tahap sebelum digabungkan. Pertama, glukosa-6-fosfat diubah menjadi glukosa-1-fosfat dan kemudian diubah menjadi uridine difosfat (UDP)-glukosa. UDP-glukosa dimasukkan ke dalam glikogen baik oleh enzim, sintase glikogen (ikatan alfa-1,4), atau enzim bercabang (ikatan alfa-1,6) di titik cabang.



**Gambar 4.5:** Tahapan Glikogenesis (Lindshield, 2018)

### 4.3.2 Glikogenolisis

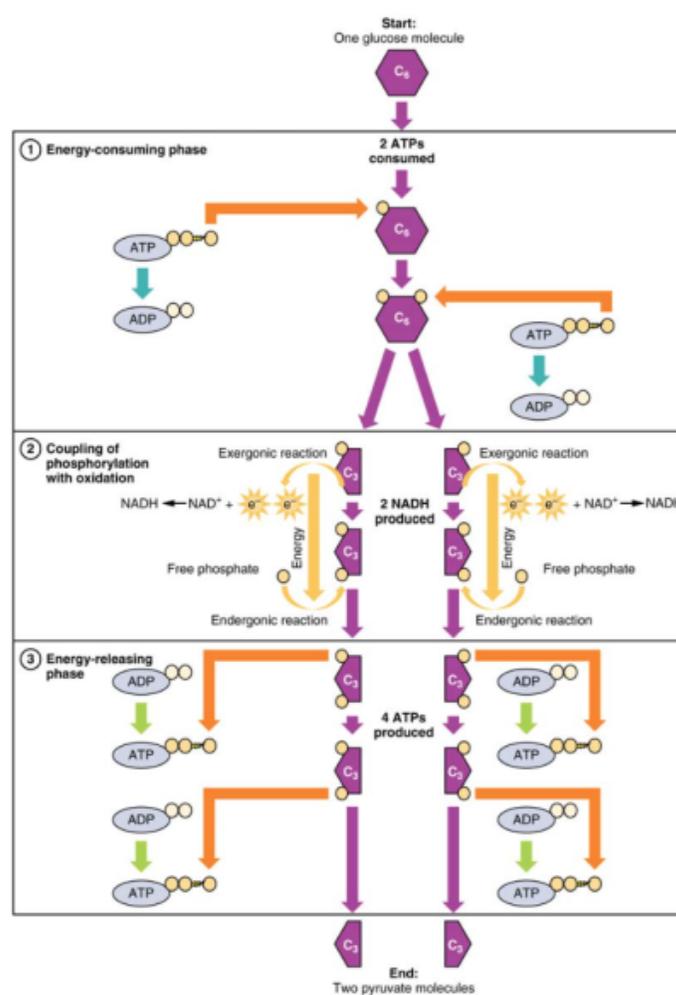
Proses pembebasan glukosa dari glikogen dikenal sebagai glikogenolisis. Proses ini pada dasarnya adalah kebalikan dari glikogenesis dengan dua pengecualian: (1) tidak ada langkah UDP-glukosa, dan (2) enzim yang berbeda, glikogen fosforilase, terlibat. Pada proses ini Glukosa-1-fosfat dibelah dari glikogen oleh enzim, glikogen fosforilase, yang kemudian dapat diubah menjadi glukosa-6-fosfat.



**Gambar 4.6:** Tahapan Glikogenolisis (Lindshield, 2018)

## 4.4 Glikolisis

Glukosa-6-fosfat yang dikonversi kembali ke dalam bentuk glukosa di dalam hati selanjutnya dikirim kembali ke dalam sistem peredaran darah dan masuk ke dalam sel melalui dua cara: difusi pasif dan transpor aktif. Secara difusi pasif, masuknya glukosa tergantung pada perbedaan konsentrasi glukosa antara media ekstraselular dan di dalam sel (intraselular). Secara transpor aktif, insulin berperan sebagai fasilitator pada jaringan tertentu. Di dalam sel glukosa akan melalui serangkaian reaksi yang disebut glikolisis. Berikut ini tahapan glikolisis yang terjadi dalam sitoplasma (Betts *et al.*, 2013; Kumari, 2018; Lindshield, 2018).



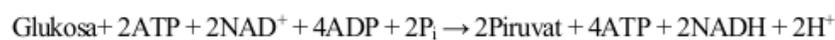
**Gambar 4.7:** Tahapan Glikolisis (Betts *et al.*, 2013)

Glikolisis dimulai dengan fosforilasi glukosa oleh enzim heksokinase membentuk glukosa-6-fosfat. Tahapan ini menggunakan 9 ATP, yang merupakan donor dari gugus fosfat. Melalui aksi enzim fosfofruktokinase, glukosa-6-fosfat diubah menjadi fruktosa-6-fosfat. Pada tahap ini, ATP kedua 9 menyumbangkan gugus fosfatnya, membentuk fruktosa-1,6-bisfosfat. Gula enam karbon ini dipecah menjadi dua molekul tiga karbon terfosforilasi, gliseraldehida-3-fosfat dan dihidroksiaseton fosfat, yang keduanya diubah menjadi gliseraldehida-3-fosfat.

Gliseraldehida-3-fosfat selanjutnya difosforilasi dengan gugus yang disumbangkan oleh dihidrogen fosfat yang ada di dalam sel untuk membentuk molekul tiga karbon 1,3-bisfosfogliserat. Energi reaksi ini berasal dari oksidasi

9) penghilangan elektron dari) gliseraldehida-3-fosfat. Pada reaksi menghasilkan piruvat, dua gugus fosfat kemudian ditransfer ke dua ADP untuk membentuk dua ATP. Dengan demikian, glikolisis menggunakan dua ATP tetapi menghasilkan empat ATP, menghasilkan keuntungan bersih dua ATP dan dua molekul piruvat. Dengan bantuan oksigen, piruvat melanjutkan ke siklus Krebs (juga disebut siklus asam sitrat atau siklus asam trikarboksilat (TCA), di mana energi tambahan diekstraksi dan diteruskan.

Secara umum tahapan glikolisis dapat dibagi menjadi dua fase yaitu: (1) Fase konsumsi energi (juga disebut priming kimia); (2) Fase penghasil energi. Fase pertama merupakan fase yang menggunakan energi dan membutuhkan dua molekul ATP untuk memecah molekul glukosa. Sementara itu, pada fase kedua dihasilkan empat ATP, dengan demikian reaksi ini total menghasilkan dua molekul energi ATP. Reaksi glikolisis dapat dinyatakan sebagai persamaan berikut:



Dari persamaan tersebut dapat diartikan bahwa dari senyawa glukosa, dengan bantuan ATP (sumber energi),  $\text{NAD}^+$  (koenzim yang berfungsi sebagai akseptor elektron), dan fosfat anorganik, dapat menghasilkan dua molekul piruvat, menghasilkan empat molekul ATP (hasil bersih dua ATP) dan dua koenzim NADH yang mengandung energi. NADH yang dihasilkan dalam proses ini nantinya akan digunakan untuk menghasilkan ATP di mitokondria. Ketika glukosa memasuki sel, enzim heksokinase (atau glukokinase, di hati) dengan cepat menambahkan fosfat untuk mengubahnya menjadi glukosa-6-fosfat.

9) Kinase adalah sejenis enzim yang menambahkan molekul fosfat ke substrat (dalam hal ini, glukosa, tetapi bisa juga berlaku untuk molekul lain). Tahapan konversi ini membutuhkan satu ATP, di mana tujuan utamanya adalah untuk menjebak glukosa di dalam sel, mencegahnya kembali melewati membran plasma, sehingga reaksi glikolisis dapat terjadi dengan sempurna. Hal ini juga berfungsi untuk menjaga gradien konsentrasi agar kadar glukosa dalam darah lebih tinggi daripada di dalam jaringan, sehingga glukosa dalam darah akan dapat mengalir dari area dengan konsentrasi tinggi (darah) ke area dengan konsentrasi rendah (jaringan) untuk digunakan atau disimpan.

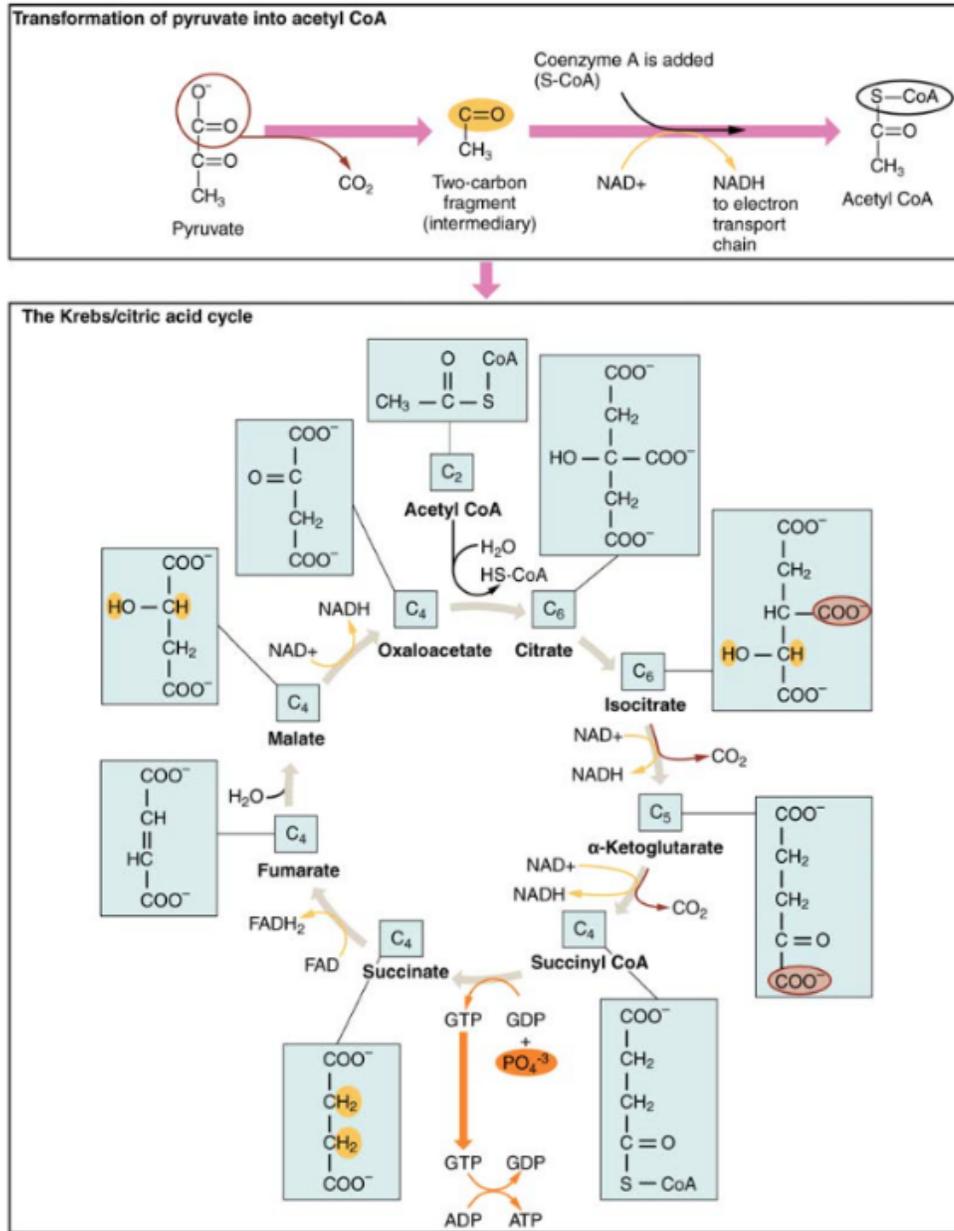
Hexokinase ditemukan di hampir setiap jaringan di tubuh. Sementara itu Glukokinase diekspresikan dalam jaringan saat kadar glukosa darah tinggi. Hexokinase memiliki afinitas yang lebih tinggi daripada glukokinase, sehingga

mampu mengubah glukosa lebih cepat dibandingkan glukokinase. Hal ini sangat penting, terutama saat kadar glukosa dalam tubuh sangat rendah, yang memungkinkan glukosa dapat melakukan perjalanan secara istimewa ke jaringan yang lebih membutuhkan.

## 4.5 Siklus Krebs / Siklus Asam Sitrat

Molekul piruvat yang dihasilkan pada proses glikolisis diangkut melintasi membran mitokondria dan dibawa ke dalam matriks mitokondria. Di dalam matriks tersebut piruvat dimetabolisme oleh enzim dalam mekanisme yang disebut siklus Krebs. Siklus Krebs biasa juga disebut dengan siklus asam sitrat atau siklus asam trikarboksilat (TCA). Berikut ini tahapan siklus Krebs yang terjadi dalam mitokondria (Betts *et al.*, 2013; Kumari, 2018; Lindshield, 2018).

Molekul berenergi tinggi seperti ATP, NADH, dan FADH<sub>2</sub>, dihasilkan selama proses siklus Krebs. NADH dan FADH<sub>2</sub> mengalirkan elektron melalui rantai transpor elektron di mitokondria untuk menghasilkan lebih banyak molekul ATP. Molekul piruvat tiga karbon yang dihasilkan selama glikolisis bergerak dari sitoplasma ke matriks mitokondria, di mana enzim piruvat dehidrogenase mengubah piruvat menjadi molekul dua karbon asetil koenzim A (asetil CoA). Reaksi ini merupakan reaksi dekarboksilasi oksidatif. Reaksi perubahan piruvat tiga karbon menjadi molekul asetil CoA dua karbon, melepaskan karbon dioksida dan mentransfer dua elektron yang bergabung dengan NAD<sup>+</sup> untuk membentuk NADH. Asetil CoA memasuki siklus Krebs dengan menggabungkan molekul empat karbon oksaloasetat, untuk membentuk molekul enam karbon sitrat, atau asam sitrat, sekaligus melepaskan molekul koenzim A.



**Gambar 4.8:** Siklus Krebs (Betts *et al.*, 2013)

Molekul enam karbon sitrat secara sistematis diubah menjadi molekul lima karbon dan kemudian menjadi molekul empat karbon, diakhiri dengan oksaloasetat, pada awal siklus. Dalam prosesnya, setiap molekul sitrat akan menghasilkan satu ATP, satu FADH<sub>2</sub>, dan tiga NADH. FADH<sub>2</sub> dan NADH

akan memasuki sistem fosforilasi oksidatif yang terletak di membran mitokondria bagian dalam. Selain itu, siklus Krebs memasok bahan awal untuk memproses dan memecah protein dan lemak.

Untuk memulai siklus Krebs, sintase sitrat menggabungkan asetil CoA dan oksaloasetat untuk membentuk molekul enam karbon sitrat; CoA kemudian dilepaskan dan dapat bergabung dengan molekul piruvat lain untuk memulai siklus lagi. Enzim aconitase mengubah sitrat menjadi isocitrate. Melalui dua tahapan dekarboksilasi oksidatif, di mana dua molekul CO<sub>2</sub> dan dua molekul NADH dihasilkan selama proses isocitrate dehydrogenase mengubah isocitrate menjadi  $\alpha$ -ketoglutarate lima karbon.  $\alpha$ -ketoglutarate lima karbon kemudian dikatalisis dan diubah menjadi empat karbon suksinil CoA oleh  $\alpha$ -ketoglutarat dehidrogenase.

Enzim suksinil CoA dehidrogenase kemudian mengubah suksinil CoA menjadi suksinat dan membentuk molekul energi tinggi GTP, yang mentransfer energinya ke ADP untuk menghasilkan ATP. Suksinat dehidrogenase kemudian mengubah suksinat menjadi fumarat, membentuk molekul FADH<sub>2</sub>. Fumarase kemudian mengubah fumarat menjadi malat, di mana malat dehidrogenase kemudian diubah kembali menjadi oksaloasetat sekaligus mereduksi NAD<sup>+</sup> menjadi NADH. Oxaloacetate kemudian siap untuk digabungkan dengan asetil CoA untuk memulai siklus Krebs kembali. Untuk setiap siklus, tiga NADH, satu ATP (melalui GTP), dan satu FADH<sub>2</sub> dihasilkan. Setiap karbon piruvat diubah menjadi CO<sub>2</sub>, yang dilepaskan sebagai produk sampingan dari respirasi oksidatif (aerobik).

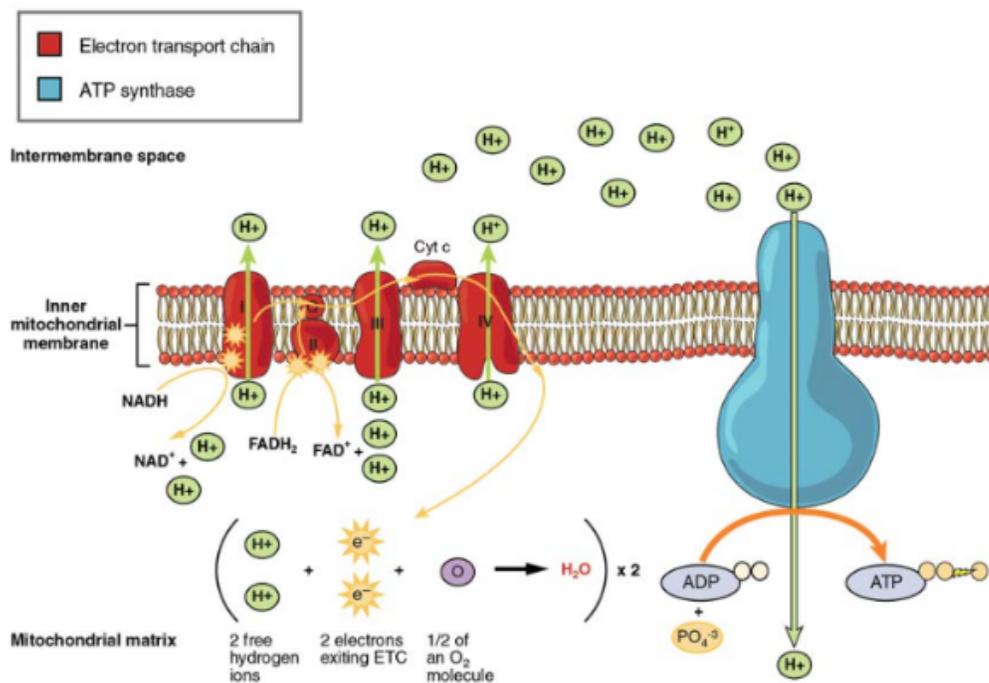
## 4.6 Rantai Transpor Elektron

Rantai transpor elektron menggunakan NADH dan FADH<sub>2</sub> yang dihasilkan dari siklus Krebs untuk menghasilkan ATP. Elektron dari NADH dan FADH<sub>2</sub> ditransfer melalui kompleks protein yang terdapat di dalam membran mitokondria melalui serangkaian reaksi enzimatik (Betts *et al.*, 2013; Kumari, 2018; Lindshield, 2018).

Rantai transpor elektron terdiri dari rangkaian empat kompleks enzim (Kompleks I - Kompleks IV) dan dua koenzim (ubiquinon dan Sitokrom c), yang bertindak sebagai pembawa elektron dan pompa proton yang digunakan untuk mentransfer ion H<sup>+</sup> ke ruang antara bagian dalam dan luar membran

mitokondria. Rantai transpor elektron menggabungkan transfer elektron antara donor (seperti NADH) dan akseptor elektron (seperti  $O_2$ ) dengan transfer proton (ion  $H^+$ ) melintasi membran mitokondria bagian dalam, memungkinkan proses fosforilasi oksidatif.

Dengan adanya oksigen, energi dilewatkan secara bertahap, melalui pembawa elektron untuk mengumpulkan energi secara bertahap, yang dibutuhkan untuk mengikat fosfat ke ADP dan menghasilkan ATP. Peran oksigen molekuler ( $O_2$ ) adalah sebagai akseptor elektron terminal untuk rantai transpor elektron. Dengan demikian setelah elektron melewati seluruh rantai transpor elektron, maka harus diteruskan ke molekul lain yang terpisah. Elektron (ion  $O_2$  dan  $H^+$ ) dari matriks ini bergabung membentuk molekul air. Inilah dasar kebutuhan manusia untuk menghirup oksigen. Tanpa oksigen, aliran elektron melalui rantai transpor elektron akan berhenti.



**Gambar 4.9:** Rantai Transpor Elektron (Betts *et al.*, 2013)

Elektron yang dilepaskan dari NADH dan FADH<sub>2</sub> dilewatkan sepanjang rantai oleh masing-masing pembawa, yang akan berkurang ketika menerima elektron dan teroksidasi saat meneruskannya ke pembawa berikutnya. Masing-masing reaksi ini melepaskan sejumlah kecil energi, yang digunakan untuk memompa

ion  $H^+$  melintasi membran bagian dalam. Akumulasi proton di ruang antara membran menciptakan gradien proton yang terhubung dengan matriks mitokondria.

Selain itu di dalam membran mitokondria terdapat kompleks pori protein yang disebut ATP sintase. Secara sederhana, senyawa ini adalah turbin yang didukung oleh aliran ion  $H^+$  untuk melintasi membran bagian dalam, melewati gradien dan masuk ke matriks mitokondria. Saat ion  $H^+$  melintasi kompleks, batang kompleks berputar. Rotasi ini memungkinkan bagian lain dari ATP sintase untuk mendorong ADP dan  $P_i$  untuk membentuk ATP.

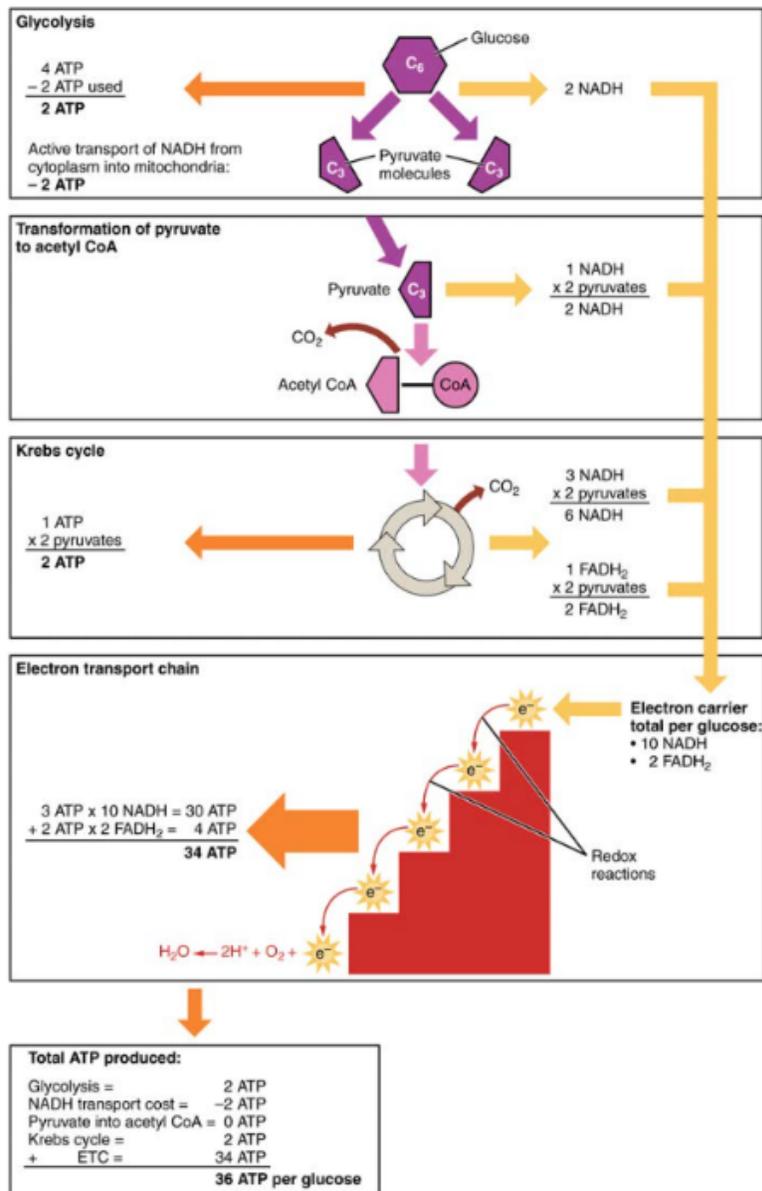
## 4.7 Total Energi Respirasi Aerobik Glukosa

Dengan adanya oksigen, piruvat dapat masuk ke dalam siklus Krebs di mana energi tambahan diekstraksi saat elektron ditransfer dari piruvat ke reseptor  $NAD^+$ , GDP, dan FAD, dengan karbon dioksida sebagai "produk sampingan".  $NADH$  dan  $FADH_2$  meneruskan elektron ke rantai transpor elektron, yang menggunakan energi yang ditransfer untuk menghasilkan ATP. Oksigen adalah akseptor elektron terminal dalam rantai transpor elektron, dan menciptakan air di dalam mitokondria. Dalam penghitungan jumlah total ATP yang diproduksi per molekul glukosa melalui respirasi aerobik, penting untuk mengingat poin-poin berikut (Betts *et al.*, 2013; Lindshield, 2018):

1. Dua ATP diproduksi melalui proses glikolisis (empat diproduksi dan dua dikonsumsi selama proses berlangsung). Namun, kedua ATP ini digunakan untuk mengangkut  $NADH$  yang diproduksi selama glikolisis dari sitoplasma ke dalam mitokondria. Oleh karena itu, jumlah ATP selama proses glikolisis adalah nol.
2. Dalam semua fase setelah glikolisis, jumlah ATP,  $NADH$ , dan  $FADH_2$  yang dihasilkan harus dikalikan dua, karena setiap molekul glukosa menghasilkan dua molekul piruvat.
3. Pada rantai transpor elektron, sekitar tiga ATP diproduksi untuk setiap  $NADH$  teroksidasi. Namun, hanya sekitar dua ATP yang diproduksi untuk setiap  $FADH_2$  teroksidasi. Elektron dari  $FADH_2$  menghasilkan lebih sedikit ATP, karena dimulai dari titik yang lebih rendah di rantai transpor

elektron (Kompleks II) dibandingkan dengan elektron dari NADH (Kompleks I).

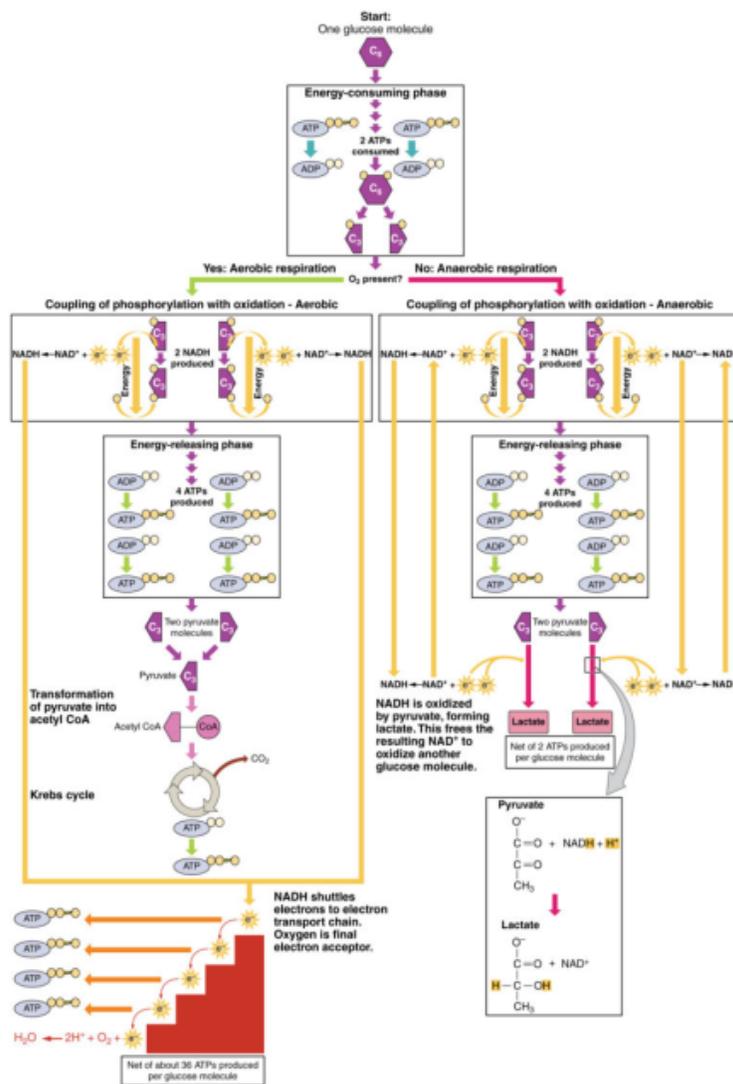
Oleh karena itu, untuk setiap molekul glukosa yang memasuki respirasi aerobik, total 36 ATP dihasilkan.



**Gambar 4.10:** Jumlah ATP per Satu Molekul Glukosa (Betts *et al.*, 2013)

## 4.8 Respirasi Anaerobik

Ketika oksigen terbatas atau tidak ada, piruvat memasuki jalur anaerobik. Dalam reaksi ini, piruvat diubah menjadi asam laktat. Selain menghasilkan ATP tambahan, jalur ini juga berfungsi untuk menjaga konsentrasi piruvat tetap rendah sehingga glikolisis berlanjut, dan mengoksidasi NADH menjadi NAD<sup>+</sup> yang dibutuhkan dalam proses glikolisis. Pada reaksi ini, asam laktat menggantikan oksigen sebagai akseptor elektron terminal.



Gambar 4.11: Respirasi Aerobik dan Anaerobik (Betts *et al.*, 2013)

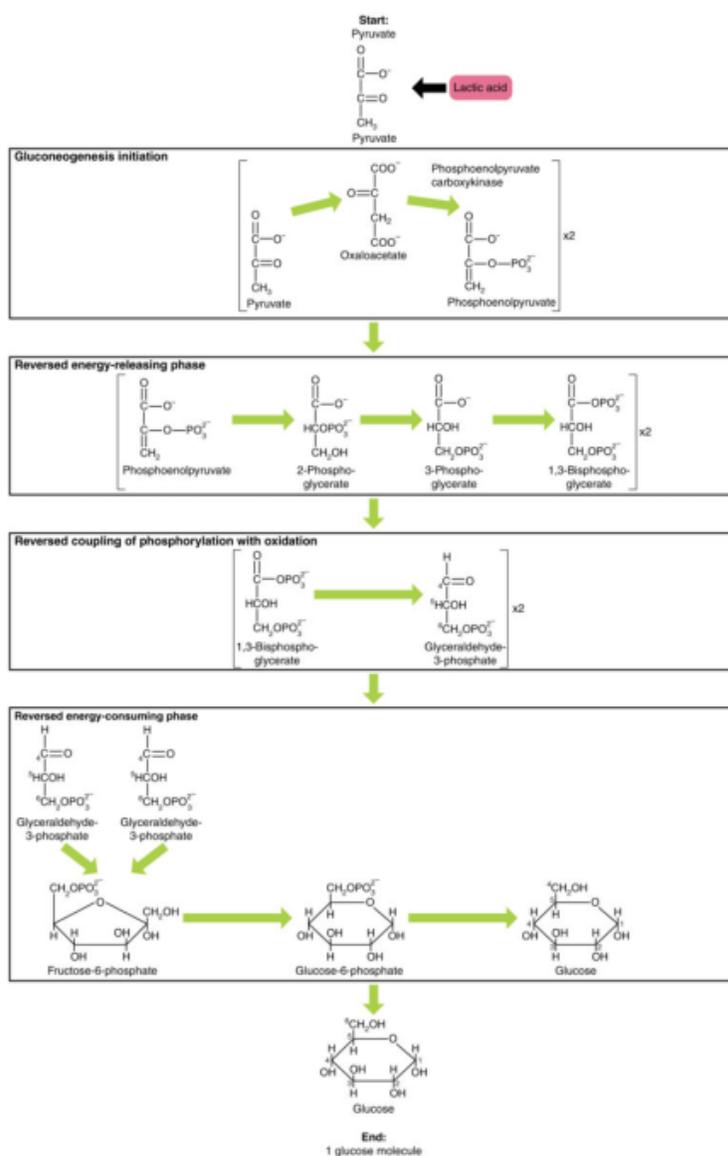
Respirasi anaerob terjadi di sebagian besar sel tubuh ketika oksigen terbatas atau mitokondria tidak ada atau tidak berfungsi. Misalnya, karena eritrosit (sel darah merah) kekurangan mitokondria, mereka harus menghasilkan ATP dari respirasi anaerobik. Jalur ini merupakan jalur produksi ATP yang efektif untuk waktu yang singkat, mulai dari beberapa detik hingga beberapa menit. Asam laktat yang dihasilkan berdifusi ke dalam plasma dan dibawa ke hati, di mana ia diubah kembali menjadi piruvat atau glukosa melalui siklus Cori. Demikian pula, ketika seseorang berolahraga, otot menggunakan ATP lebih cepat dibanding oksigen yang dikirimkan.

## 4.9 Glukoneogenesis

Glukoneogenesis adalah sintesis molekul glukosa baru dari piruvat, laktat, gliserol, atau asam amino alanin atau glutamin. Proses ini umumnya terjadi di dalam hati saat kadar glukosa dalam darah rendah, seperti pada saat puasa, kelaparan, dan diet rendah karbohidrat. Organ-organ penting seperti otak, hanya dapat menggunakan glukosa sebagai sumber energi; Oleh karena itu, tubuh harus mempertahankan konsentrasi glukosa darah minimum. Ketika konsentrasi glukosa darah turun di bawah titik tertentu, glukosa baru disintesis oleh hati untuk meningkatkan konsentrasi darah menjadi normal (Betts *et al.*, 2013; Lindshield, 2018).

Glukoneogenesis bukan hanya kebalikan dari glikolisis. Ada beberapa perbedaan penting untuk difahami. Piruvat adalah bahan awal yang umum untuk glukoneogenesis. Pertama, piruvat diubah menjadi oksaloasetat. Oxaloacetate kemudian berfungsi sebagai substrat untuk enzim phosphoenolpyruvate carboxykinase, yang mengubah oxaloacetate menjadi phosphoenolpyruvate. Mulai dari tahap ini, glukoneogenesis hampir kebalikan dari glikolisis. Phosphoenolpyruvate diubah kembali menjadi 2-fosfoglisarat, yang diubah menjadi 3-fosfoglisarat. Kemudian, 3-fosfoglisarat diubah menjadi 1,3 bifosfoglisarat dan kemudian menjadi gliseraldehida-3-fosfat. Dua molekul gliseraldehida-3-fosfat kemudian bergabung membentuk fruktosa-1-6-bifosfat, yang diubah menjadi fruktosa 6-fosfat dan kemudian menjadi glukosa-6-fosfat. Akhirnya, serangkaian reaksi tersebut menghasilkan glukosa. Dalam glukoneogenesis (dibandingkan dengan glikolisis), enzim heksokinase digantikan oleh glukosa-6-fosfatase, dan enzim fosfofruktokinase-1 digantikan

oleh fruktosa-1,6-bisfosfatase. Ini membantu sel untuk mengatur glikolisis dan glukoneogenesis secara bersamaan dan tidak tergantung satu sama lain.



**Gambar 4.12:** Tahapan Glukoneogenesis (Betts *et al.*, 2013)

Proses glukoneogenesis akan dibahas sebagai bagian dari proses lipolisis, di mana lemak akan dipecah menjadi gliserol, yang dapat difosforilasi menjadi dihidroksiaseton fosfat atau DHAP. DHAP dapat memasuki jalur glikolitik atau digunakan oleh hati sebagai substrat untuk glukoneogenesis.



# **Bab 5**

## **Metabolisme Lipid**

### **5.1 Metabolisme dan Klasifikasi Lipid**

Lipid adalah senyawa organik yang mencakup lemak, steroid, minyak, dan beberapa bahan penyusun membrane. Bersama dengan karbohidrat dan protein, lipid adalah salah satu struktur dasar sel makhluk hidup. Lipid tidak larut dalam pelarut polar (air), melainkan larut dalam pelarut nonpolar. Contoh dari lipid adalah asam lemak, trigliserida, wax, minyak, steroid, dll. Steroid merupakan penyusun dari kolesterol, hormon steroid, dan asam empedu. Struktur dari lipid mencakup fosfolipid, glikolipid, dan sfingolipid. Lipid dikenal memiliki fungsi sebagai bahan sintesis membran sel, bahan sintesis hormone steroid, bahan produksi empedu, molekul penyimpan energi, molekul pembawa pesan kimia, dsb.

Metabolisme lipid terbagi menjadi tiga tahap yaitu tahap pencernaan, penyerapan, dan transportasi. Lipid yang dikonsumsi melalui tubuh akan dipecah oleh enzim lipase yang berada di pankreas. Kemudian, lipid diserap di usus halus. Saat mencapai hati, jaringan perifer yang terdapat reseptor LDL, ataupun jaringan penyimpan adiposa, lipid akan ditransport oleh kilomikron melalui sistem limfatik untuk masuk ke dalam aliran darah. Lipid yang berada pada aliran darah ini akan diangkut dalam lipoprotein. Dalam lipoprotein terkandung apolipoprotein yang bersifat hidrofilik. Karena, sebelumnya lipid yang bersifat hidrofobik tidak larut dalam plasma.

Berikut ini adalah pemaparan lebih jelasnya:

### **Pencernaan lipid**

#### 1. Lipid dari makanan

Contohnya adalah: triasilgliserol, fosfolipid, dan kolesterol ester. Enterosit tidak dapat menyerap lipid-lipid ini dengan mudah karena sifatnya yang hidrofobik dan ukuran molekulnya yang besar. Maka, lipid ini harus dipecah terlebih dahulu oleh enzim lipase pada mulut, perut, dan usus hingga terbentuk suatu Micelle.

Micelle adalah suatu agregat yang terbentuk dari satu lapis molekul lipid. Terdiri dari kepala yang bersifat hidrofilik, ekor yang bersifat hidrofobik, dan inti yang bersifat hidrofobik. Berperan dalam reabsorpsi garam empedu dan membawa molekul apolar seperti vitamin yang larut dalam lemak selama pencernaan untuk dijadikan menjadi satu kesatuan. Sehingga terbentuklah lipid yang dapat diserap oleh membran enterosit. Micelles ini akan mengantarkan materi-materi internal ke dalam sel.

#### 2. Pelepasan empedu

Setelah lipid masuk ke dalam lumen usus, empedu akan disekresikan agar masuk ke dalam lumen untuk mengemulsi isi lipid

#### 3. Proses sekresi di pancreas

Kelenjar pankreas mensekresikan enzim lipase, kolipase, dan kolesterol esterase. Peran dari enzim tersebut adalah untuk menghidrolisis lemak menjadi asam lemak, kolesterol, dan molekul 2-monogliserida.

Ada beberapa enzim yang diperlukan saat proses pencernaan lemak. Sebenarnya, hanya enzim lipase yang berperan dalam proses ini. Namun, enzim lipase ini tersebar menjadi enzim lipase lingual, enzim lipase gastrik, dan enzim lipase pancreas. Enzim lipase secara umum berfungsi untuk mengkatalisis proses pemecahan lemak menjadi asam lemak dan gliserol. Enzim lipase lingual disekresi oleh kelenjar serous lingual yang berfungsi untuk memecah (menghidrolisis) trigliserida rantai panjang dan medium. Enzim lipase gastrik disekresi oleh sel utama lambung pada mukosa fundus di perut. Enzim lipase gastrik ini akan menghidrolisis trigliserida yang berasal

dari makanan menjadi monogliserida dan digliserida. Enzim lipase pankreas disekresi oleh kelenjar pankreas melalui saluran pankreas yang bermuara pada duodenum. Enzim lipase pankreas ini menghidrolisis trigliserida yang berasal dari makanan menjadi monogliserida dan asam lemak bebas pada usus halus. Produk penguraian dari pencernaan lipid akan membentuk campuran micelle dengan asam empedu.

### **Penyerapan lipid**

1. Penyerapan asam lemak rantai pendek dan rantai medium  
Melewati enterosit, kemudian asam lemak ke vena porta hepatica, masuk ke dalam hati, dan menuju sirkulasi umum dan berikatan dengan albumin.
2. Penyerapan asam lemak rantai Panjang  
Asam lemak akan diserap oleh enterosit, lalu asam lemak diaktifkan, kemudian dire-esterifikasi menjadi trigliserida dan ester kolesterol. Aktivasi asam lemak terjadi pada membran luar mitokondria. Asam lemak harus diaktivasi menjadi Asil-KoA dengan bantuan enzim Asil-KoA sintetase. Asam lemak diubah menjadi Asil-KoA dengan adanya energi dari ATP dan Koenzim A. Asil-KoA adalah bentuk aktif dari asam lemak.  
Kemudian, terjadi esterifikasi yang berlangsung di retikulum endoplasma. Skema dari proses esterifikasi adalah monogliserida dan asil-KoA akan bergabung membentuk triasilgliserida. Triasilgliserida ini akan di transfer menuju aparatus golgi. Selanjutnya, terjadi pembentukan kilomikron yang berlangsung di aparatus golgi. Pada proses ini, diperlukan apolipoproteins B-48 dan fosfolipid. kilomikron disekresi ke dalam getah bening, berjalan menuju saluran toraks, dan akan berjalan terus menuju aliran darah
3. Transportasi lipid  
Dalam proses transportasi lipid dibutuhkan komponen-komponen berikut ini:
  - a. Lipoprotein <sup>6</sup>  
Lipoprotein adalah kumpulan protein, dibentuk pada usus halus dan hati yang mengangkut lipid hidrofobik seperti trigliserida,

fosfolipid, dan kolesterol. Lipoprotein ini memiliki struktur inti (bagian dalam) bersifat hidrofobik dan kulit (bagian luar) yang bersifat hidrofilik. Penyusun inti lipoprotein terdiri dari trigliserida dan ester kolesterol. Sedangkan penyusun dari kulit lipoprotein terdiri dari lemak hidrofilik yang terdiri dari kolesterol bebas dan fosfolipid. Selain itu, juga ada protein hidrofilik atau apolipoprotein. Lipoprotein berperan sebagai alat transportasi lemak hidrofobik di darah. Lipoprotein berdasarkan kepadatannya dibagi menjadi HDL, LDL, IDL, VLDL, Kilonikron.

- High density lipoprotein (HDL) memiliki struktur protein dan fosfolipid (mayoritas); beberapa kolesterol; dan sedikit trigliserida. HDL disekresi oleh epitel pada usus dan hati. Lipoprotein memiliki fungsi untuk mengangkut kolesterol dari jaringan peripheral misalnya arteri aterosklerosis ke hati saat kolesterol disekresi via empedu. Dikenal dengan kolesterol baik karena melindungi terhadap penyakit aterosklerosis.
- Low density lipoprotein (LDL) secara garis besar tersusun dari kolesterol, beberapa tersusun atas fosfolipid dan protein, dan sedikit tersusun atas trigliserida. Jenis lipoprotein ini muncul dari IDL. Berfungsi mengangkut kolesterol dari hati ke jaringan perifer dan arteri. Jenis lipoprotein ini bisa disebut dengan kolesterol jahat. Penumpukan LDL akan menyebabkan terbentuknya plak kolesterol di arteri perifer yang akan menyebabkan jantung dan stroke.
- Intermediate density lipoprotein (IDL) tersusun dari kolesterol, protein, trigliserida, dan fosfolipid. Komponen penyusunnya memiliki proporsi yang cukup sama. IDL memiliki fungsi mengangkut kolesterol dan trigliserida ke hati. Selain itu, IDL juga berfungsi untuk mendegradasi VLDL menjadi IDL.

- **6** Very low density lipoprotein (VLDL) memiliki beberapa komponen penyusun **6** antara lain trigliserida, fosfolipid, kolesterol, protein. Trigliserida dengan jumlah banyak, fosfolipid dan kolesterol dengan jumlah sedikit, dan beberapa protein. VLDL disekresi oleh hati. Berperan dalam mengangkut trigliserida dari hati ke jaringan perifer.
- Kilomikron tersusun atas trigliserida (komponen terbanyak), protein (jumlah sedikit), kolesterol (jumlah sangat sedikit), dan fosfolipid (jumlah sangat sedikit). Kilomikron disekresi oleh sel epitel usus halus ke limfa. Berfungsi untuk mengangkut kolesterol ke dalam hati dalam bentuk sisa kilomikron dan untuk mengangkut trigliserida yang diperoleh dari sumber makanan dari usus halus ke jaringan perifer.

Asam lemak bebas di dalam darah tidak ditransportasikan oleh lipoprotein, melainkan diikat oleh albumin.

b. Apolipoprotein

Apolipoprotein adalah sejenis protein yang mengikat lipid dan senyawa yang larut dalam minyak seperti kolesterol dan lemak. Macam-macam apolipoprotein antara lain Apo E, Apo A I, Apo C II, Apo B 48, Apo B 100. Apolipoprotein inilah yang berfungsi mengatur metabolisme lipoprotein. Perannya adalah untuk mengangkut lipid dalam berbagai jaringan dan sel. Apolipoprotein tipe E terdapat pada semua lipoprotein kecuali LDL berfungsi untuk menengahi serapan sisa yang ada pada hati. Apolipoprotein tipe A I termasuk bagian dari lipoprotein HDL dan berfungsi untuk mengaktivasi enzim lesitin kolesterol asiltransferase.

Apolipoprotein tipe C II termasuk bagian dari lipoprotein VLDL, HDL, dan kilomikron. Apolipoprotein tipe C II berfungsi sebagai kofaktor untuk enzim lipase lipoprotein. Apolipoprotein tipe B 48 termasuk bagian dari kilomikron dan sisa kilomikron. Apolipoprotein B 48 berfungsi sebagai media sekresi partikel

6 kilomikron yang berasal dari usus ke limfatik. Apolipoprotein tipe B 100 termasuk bagian dari partikel yang berasal dari hati seperti LDL, IDL, dan VLDL. Apolipoprotein tipe B 100 ini berfungsi sebagai media endositosis untuk LDL dengan berikatan dengan reseptor LDL pada hati dan jaringan ekstrahepatik.

Di bawah ini adalah contoh enzim yang dibutuhkan untuk pencernaan lemak beserta fungsinya:

- Enzim lipase hati  
Enzim ini dihasilkan di hati dan diaktivasi pada aliran darah. Fungsinya adalah untuk menghidrolisis triasilgliserida yang tersisa pada IDL. Enzim ini juga bisa disebut dengan enzim lipase trigliserida hepatic.
- Enzim lipase hormone sensitive  
Enzim ini disekresi oleh adiposit. Enzim ini berfungsi untuk menghidrolisis trigliserida dan digliserida yang tersimpan pada adiposity untuk diubah menjadi monogliserida. Proses ini dinamakan lipolisis.
- Enzim lesitin kolesterol asiltransferase  
Enzim ini ditemukan pada permukaan HDL. Enzim ini disintesis oleh hati. Enzim ini berfungsi untuk mengkatalisis proses esterifikasi dari plasma kolesterol, yaitu proses pengubahan kolesterol bebas menjadi ester kolesterol. Enzim ini juga berfungsi untuk mengubah HDL yang baru saja terbentuk menjadi HDL dewasa
- Enzim lipase lipoprotein  
Enzim ini disekresi pada permukaan vaskuler endothelial dari jaringan ekstrahepatik terutama jaringan adiposa, jantung, dan otot rangka. Enzim ini berfungsi dalam hidrolisis trigliserida yang beredar pada kilomikron dan juga VLDL menjadi asam lemak dan gliserin. Enzim ini diatur oleh hormone insulin. Enzim ini berikatan dengan kofaktornya yaitu apolipoprotein C II.

## 5.3 Metabolisme Asam Lemak

Asam lemak dan triasilgliserol adalah suatu pembawa energi yang penting. Keduanya disimpan dalam jaringan adiposa dan dapat dipindahkan dari tempat asalnya jika diperlukan. Keduanya juga dapat didegradasi melalui oksidasi beta asam lemak sekaligus membebaskan energi dalam bentuk ATP. Triasilgliserol disimpan di dalam tubuh dalam bentuk asam lemak. Triasilgliserol memiliki struktur gliserin teresterifikasi dengan tiga asam lemak. Metabolisme triasilgliserol diatur oleh lipase hormone sensitive dari jaringan adiposa.

Asam lemak adalah suatu asam karboksilat dengan rantai karbon yang tidak bercabang. Jumlah rantai karbonnya bervariasi mulai dari 1-24 atom karbon. Berikut ini adalah klasifikasi asam lemak berdasarkan jumlah rantai karbon, jenis rantai karbon, dan asal pembentukannya:

1. Asam lemak rantai pendek  
Asam lemak dengan rantai karbon antara 1-6
2. Asam lemak rantai medium  
Asam lemak dengan rantai karbon antara 7-12
3. Asam lemak rantai Panjang  
Asam lemak dengan rantai karbon antara 13-20
4. Asam lemak rantai sangat Panjang  
Asam lemak dengan rantai karbon berjumlah 20
5. Asam lemak rantai ganjil  
Mengandung asam lemak mengandung rantai karbon berjumlah ganjil
6. Asam lemak esensial  
Asam lemak yang tidak bisa disintesis oleh manusia dan harus diperoleh dari luar, contohnya adalah asam linoleat.
7. Asam lemak jenuh  
Terdapat ikatan  $C=C$  pada rantai karbonnya.
8. Asam lemak tidak jenuh  
Tidak terdapat ikatan  $C=C$  pada rantai karbonnya atau hanya terdapat ikatan  $C-C$  dalam rantainya.

Asam lemak dijumpai dalam bentuk esternya yaitu trigliserida, fosfolipid, dan ester kolesterol. Trigliserida adalah lipid yang terdiri dari satu gliserol yang mengikat tiga asam lemak. Trigliserida ini disimpan dalam jaringan adiposa. Trigliserida ini berfungsi sebagai cadangan energi monogliserida dan digliserida. Hanya satu atau dua gugus hidroksil gliserol yang diesterifikasi dengan asam lemak. Pemecahan asam lemak melalui oksidasi beta akan menghasilkan energi. Peningkatan konsentrasi trigliserida dalam darah disebut hipertrigliseridemia.

Penyakit ini bisa disebabkan karena faktor keturunan (kekurangan enzim lipase lipoprotein), kegemukan, kecanduan alkohol, dan kombinasi ketiganya. Penyakit ini meningkatkan risiko penyakit pada pembuluh darah, contohnya: aterosklerosis, jantung koroner, dan penyakit pembuluh darah tepi. Metabolisme asam lemak dibagi menjadi sintesis asam lemak dan pemecahan asam lemak. Di bawah ini adalah penjelasan tiap-tiap prosesnya:

### 5.3.1 Sintesis asam lemak

Proses pembentukan asam lemak dari asetil koA dan NADPH melalui sintesis asam lemak. Sintesis asam lemak kebanyakan terjadi pada sitoplasma di hati. Selain itu, juga terjadi pada jaringan lemak dan kelenjar susu pada mamalia. Produk akhir primernya adalah sebuah asam palmitat dengan membutuhkan 8 molekul asetil koA, 7 molekul ATP, dan 14 molekul NADPH. Asam palmitat adalah asam lemak berantai karbon berjumlah 16 dan satu-satunya asam lemak yang dapat disintesis dalam proses de novo. Secara keseluruhan, proses sintesis diatur oleh enzim asetil KoA karboksilase.

Berikut ini adalah secara keseluruhan prosesnya:

1. Pemindahan gugus asetil koA dari mitokondria menuju sitoplasma melewati siklus asam sitrat. Asetil koA ini berasal dari proses glikolisis. Mula-mula di dalam mitokondria, terjadi pembentukan sitrat dari asetil koA dikombinasikan dengan oksaloasetat. Kemudian, sitrat yang terbentuk diteruskan masuk ke dalam sitoplasma daripada masuk ke dalam proses siklus asam sitrat secara lebih lanjut.
2. Hidrolisis sitrat menjadi asetil KoA dan oksaloasetat kembali melalui bantuan enzim ATP sitrat liase. Terjadi pada sitoplasma.
3. Aktivasi asetil KoA dan mengubahnya menjadi malonil KoA melalui bantuan asetil KoA karboksilase. Enzim ini membutuhkan energi dari

ATP, biotin, dan CO<sub>2</sub> untuk melakukan tugasnya. Asetil KoA ini dibutuhkan karbonnya untuk sintesis asam lemak yang baru misalnya asam palmitat.

Regulasi dari sintesis asam lemak adalah melalui fosforilasi dari enzim asetil KoA karboksilase

#### **Saat terjadi kelebihan energi**

Ditandai dengan adanya hormone insulin, glukosa yang meningkat, ATP, dan sitrat yang mengaktivasi enzim asetil KoA karboksilase. Hormon insulin ini akan memfasilitasi perubahan kelebihan glukosa menjadi asam lemak di dalam hati yang nantinya akan dibawa ke jaringan lemak untuk disimpan. Hormon ini juga meningkatkan proses sintesis dari enzim asetil KoA karboksilase melalui faktor transkripsi SREBP-1c.

#### **Saat terjadi kekurangan energi**

Ditandai dengan adanya hormone glucagon, kadar glukosa yang turun, epinefrin, katekolamin, dan AMP yang dapat menghambat enzim asetil KoA karboksilase. Terdapat pula asil KoA dan palmitoil KoA yang menghambat kerja enzim asetil KoA karboksilase melalui negative feedback. Hal ini menandakan kebutuhan asam lemak bebas yang cukup.

### **5.3.2 Pemecahan Asam Lemak**

Serangkaian proses saat asam lemak dipecah melalui proses oksidasi beta dengan tujuan untuk menghasilkan energi. Energi yang diperoleh dari oksidasi NADH dan FADH<sub>2</sub>. Saat tubuh dalam kondisi berpuasa, sintesis senyawa keton diperoleh dengan bantuan asetil KoA. Tempat terjadinya pemecahan asam lemak terjadi pada mitokondria beberapa jaringan hati, otot, dan lemak. Khusus pada sel eritrosit dan otak tidak bisa menggunakan asam lemak karena pada saat berpuasa sel darah merah dan otak membutuhkan glukosa. Produk akhir yang diperoleh adalah asetil KoA, badan keton, NADH, dan FADH<sub>2</sub>. Enzim yang bertugas untuk membatasi kecepatannya adalah enzim karnitin palmitoyltransferase 1. Langkah-langkah pemecahan lemak dijabarkan sebagai berikut:

#### **Pemindahan asam lemak menuju mitokondria**

Asam lemak rantai panjang dapat masuk melalui sistem transport karnitin. Pada mulanya, asam lemak harus diaktivasi terlebih dahulu dengan mengikat

CoA menjadi gugus lemak asil. Pengaktifan ini dibantu oleh enzim asil KoA sintetase yang berada pada luar mitokondria. Enzim karnitin palmitoyltransferase 1 memindahkan gugus lemak asil menuju karnitin pada luar membrane mitokondria untuk membentuk sebuah lemak asil karnitin. Kemudian lemak asilkarnitin itu bergerak ke mitokondria (pergerakannya bolak-balik). Sedangkan untuk asam lemak rantai pendek dan medium dapat bertukar secara leluasa dalam mitokondria

### **Oksidasi beta asam lemak**

Berlangsung pada matriks mitokondria. Suatu proses saat asam lemak dipecah (dioksidasi) pada posisi karbon beta (setiap karbon urutan kedua) oleh beberapa enzim dehidrogenase pada beberapa tahap. Pemecahan asam lemak rantai ganjil menjadi asetil KoA dan propionil KoA dan asam lemak rantai genap menjadi asetil KoA saja. Khusus untuk asam lemak rantai sangat panjang yang jumlah rantai karbonnya mencapai lebih dari 20 karbon berlangsung pada peroksisom. Penumpukan asam lemak rantai sangat panjang dapat menyebabkan sindrom zellweger dan penyakit adrenoleukodistrofi.

Setiap pemecahan asetil KoA, FAD, H<sub>2</sub>O, dan NAD<sup>+</sup> dibutuhkan. Kemudian, asetil KoA yang terbentuk nantinya dapat masuk siklus asam sitrat. Enzim asil KoA dehidrogenase mengkatalisis reaksi awal dari oksidasi beta asam lemak. Ada dua jenis dari enzim asil KoA dehidrogenase yaitu asil KoA dehidrogenase rantai panjang dan asil KoA dehidrogenase rantai sedang.

Berikut ini adalah penjelasan secara detail mengenai oksidasi beta asam lemak saat sudah berada di mitokondria:

1. Terjadi pengeluaran dua atom hidrogen (dehidrogenasi) dari atom karbon -2( $\alpha$ ) dan -3( $\beta$ ) asil KoA, yang dikatalisis oleh asil KoA dehidrogenase dan memerlukan koenzim FAD. Sehingga terbentuk  $\Delta^2$ -trans-enoil-KoA dan FADH<sub>2</sub>. Reoksidasi FADH<sub>2</sub> oleh rantai respiratorik memerlukan perantara flavoprotein lain yang disebut flavoprotein pemindah elektron (elektron-transferring flavoprotein) untuk menghasilkan energi.
2. Selanjutnya, air ditambahkan untuk menjenuhkan ikatan rangkap dan membentuk 3-hidroksi-asil-KoA, yang dikatalisis oleh enzim  $\Delta^2$ -enoil-KoA hidratase.

3. Kemudian, 3-hidroksi-asil-KoA mengalami dehidrogenasi lebih lanjut pada urutan karbon ke-3 yang dikatalisis oleh enzim L(+)-3-hidroksi-asil-KoA dehidrogenase sehingga terbentuk senyawa 3-ketoasil-KoA. Dalam reaksi ini, diperlukan koenzim NAD<sup>+</sup> yang akan direduksi menjadi NADH+H<sup>+</sup> yang selanjutnya akan masuk ke dalam rantai respirasi dan menghasilkan energi.
4. Selanjutnya, 3-ketoasil-KoA dipecah di posisi antara karbon 2 dan 3 oleh enzim tiolase (3-ketoasil-KoA-tiolase), membentuk satu molekul asetil-KoA. Selain itu juga terbentuk satu molekul asil ko-A karena adanya Koenzim A bebas. Penambahan Asetil-KoA ini adalah sebuah asil KoA baru, yang lebih pendek 2 karbon dibandingkan dengan molekul asil-KoA semula. Satu molekul Asil-KoA yang terbentuk dalam reaksi pemecahan masuk kembali ke jalur oksidatif untuk diproses Kembali dalam oksidasi beta asam lemak. Siklus ini berlanjut sampai akhirnya asil-KoA semula habis dipecah menjadi molekul-molekul asetil-KoA.

Dengan oksidasi- $\beta$  asam lemak sebuah asam lemak rantai-panjang dapat diuraikan secara sempurna menjadi asetil-KoA (senyawa yang memiliki jumlah dua karbon). Sebagai contoh Asam palmitat (asam lemak dengan karbon berjumlah 16) akan dikonversi menjadi delapan molekul Asetil-KoA, melewati tujuh siklus. Asam lemak dapat teroksidasi secara sempurna, karena asetil KoA yang terbentuk akan mengalami oksidasi lebih lanjut dalam siklus asam sitrat, menjadi CO<sub>2</sub> dan air. Namun, tidak semua asetil-KoA yang terbentuk pada oksidasi- $\beta$  ini diteruskan ke siklus asam sitrat. Sebagian dapat disintesis menjadi senyawa keton (Ketogenesis).

Regulasi dari pemecahan asam lemak meliputi regulasi yang menyebabkan kenaikan dan penurunan oksidasi beta asam lemak.

Berikut ini adalah penjelasannya:

- a. Regulasi kenaikan

Adanya hormon glukagon secara tidak langsung meningkatkan oksidasi beta asam lemak dengan cara menghambat karboksilasi asetil KoA dan menurunkan konsentrasi dari malonil KoA.

b. Regulasi penurunan

Adanya malonil KoA juga dapat menghambat kerja dari enzim karnitin palmitoil transferase 1. Malonil KoA juga mencegah sintesis baru asam lemak setelah proses degradasi. Adanya hormon insulin juga secara tidak langsung menurunkan oksidasi beta asam lemak dengan cara aktivasi sintesis asam lemak dan meningkatkan konsentrasi malonil KoA.

**Pemecahan Asam Lemak Rantai Sangat Panjang (Rantai Karbon dengan jumlah 20 karbon)**

Pada asam lemak juga terjadi oksidasi beta, namun lokasinya berada pada mitokondria dan peroksisom. Pada peroksisom terjadi oksidasi beta hingga terbentuk oktanoil KoA (dengan karbon berjumlah 8). Sedangkan pada mitokondria terjadi lanjutan proses oksidasi dari rantai karbon berjumlah 8. Peroksisom adalah suatu organel kecil yang dikelilingi lipid bilayer dan terkadang juga ada kristal. Pada peroksisom terdapat enzim yang mengoksidasi asam amino dan asam lemak. Hasilnya, peroksida yang terbentuk diubah menjadi air dan oksigen dibantu oleh enzim katalase.

**Pemecahan Asam Lemak Rantai Ganjil**

Misalnya pemecahan asam lemak propionate. Jika pada pemecahan asam lemak dengan karbon berjumlah genap menghasilkan dua molekul asetil KoA dari fragmen 4 karbon. Sedangkan pemecahan asam lemak karbon ganjil menghasilkan satu asetil KoA dan satu propionil KoA dari fragmen 5 karbon. Di dalam mitokondria, propionil KoA diubah menjadi suksinil KoA melewati dua tahap. Secara rinci, dijelaskan sebagai berikut:

1. Tahap pertama adalah enzim propionil KoA karboksilase mengubah propionil KoA menjadi metilmalonil KoA membutuhkan kofaktor biotin
2. Tahap kedua adalah metilmalonil KoA diubah menjadi suksinil KoA menggunakan bantuan enzim metilmalonil KoA mutase. Pengubahan metilmalonil KoA memerlukan kofaktor vitamin B12. Kekurangan Vit. B12 akan menyebabkan kenaikan kadar metilmalonil KoA yang menyebabkan anemia jenis megaloblastik.

### Sintesis Triglicerida

Triglicerida yang terbentuk kemudian disimpan dalam jaringan adiposa atau dipindah ke otot untuk dimanfaatkan energinya. Sintesis triglicerida ini kebanyakan terjadi di hati dan jaringan adiposa. Gliserol dan asam lemak harus diaktifkan untuk membentuk triglicerida. Gliserol diubah menjadi senyawa gliserol-3-fosfat yang dikatalisis oleh enzim gliserol kinase yang ditemukan pada hati, buka jaringan adiposa. Sedangkan asam lemak diubah menjadi asil KoA. Enzim yang dibutuhkan adalah enzim gliserol-3-fosfat asiltransferase yang merupakan gabungan gliserol-3-fosfat dengan dua molekul asil KoA.

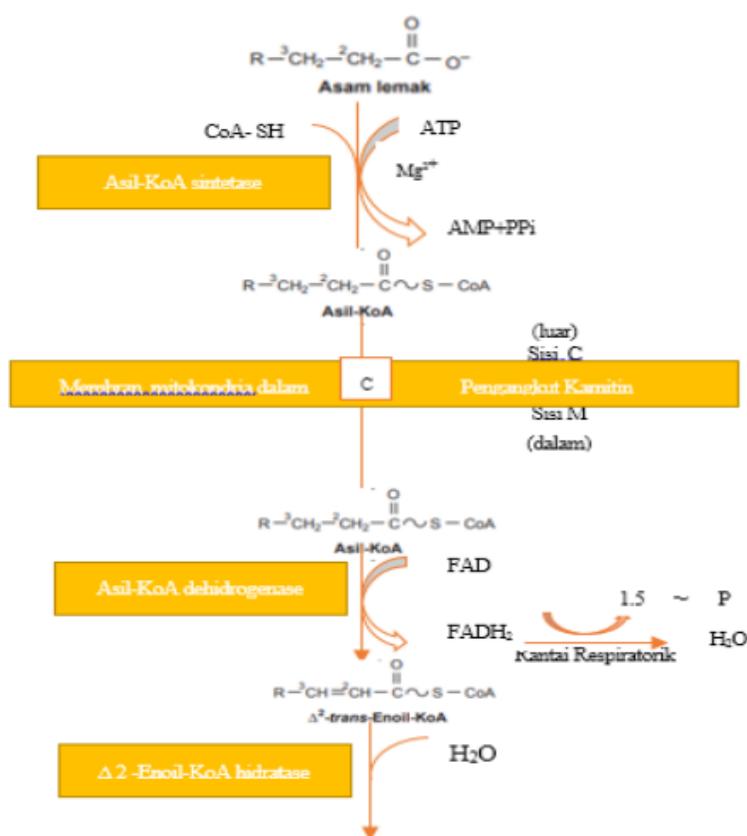
### Pemecahan Triglicerida

2 Enzim lipase memecah triglicerida menjadi gliserol dan tiga molekul asam lemak. Lalu, gliserol diubah menjadi GAP atau gliseraldehid-3-fosfat yang akan mengalami proses glikolisis atau glukoneogenesis. Sedangkan asam lemak akan masuk menjadi bahan oksidasi beta asam lemak.

### Energi Hasil dari Reaksi Oksidasi- $\beta$ Asam Lemak

Pemindahan elektron dari FADH<sub>2</sub> dan NADH melalui rantai respiratorik menyebabkan terbentuknya empat fosfat berenergi-tinggi (ATP) pada tiap siklus. Fosfat berenergi tinggi tersebut berasal dari FADH<sub>2</sub> setara dengan 1,5 ATP dan NADH setara dengan 2,5 ATP. Maka, jika berlangsung tujuh siklus untuk menguraikan asam lemak C<sub>16</sub> (asam palmitat) menjadi asetil-KoA. Jumlah ATP yang terbentuk adalah ( $7 \times 4 = 28$  ATP).

Dari 7 siklus oksidasi, terbentuk 8 mol asetil-KoA. Setiap 1 mol asetil KoA menghasilkan 10 mol ATP pada oksidasi dalam siklus asam sitrat sehingga dihasilkan  $8 \times 10$  mol = 80 mol. Dua ATP harus dikurangi untuk pengaktifan awal asam lemak sehingga jumlah bersih per mol palmitat adalah 106 mol ATP setara dengan  $106 \times 30,5^* = 3233$  kJ. Jumlah ini merupakan 33% energi bebas pembakaran asam palmitat. Berikut adalah skema proses oksidasi- $\beta$  asam lemak:



**Gambar 5.1:** Oksidasi- $\beta$  asam lemak (Rodwell et al., 2017)

### Gangguan Oksidasi Asam Lemak

#### 1. Defisiensi Karnitin Premier

Suatu kondisi bawaan yang ditandai dengan pengangkut system karnitin yang rusak. Akibatnya asam lemak rantai Panjang tidak dapat masuk ke mitokondria. Penyakit yang ditimbulkan adalah hipoglikemia hipoktosis dan kelemahan pada otot. Hipoglikemia dapat diobati dengan suplemen karnitin yang dikonsumsi secara oral. Pada bayi yang baru lahir atau bayi prematur kondisi ini dapat terjadi karena kurangnya kemampuan untuk biosintesis dan kebocoran di ginjal.

#### 2. Defisiensi Enzim Asil KoA Dehidrogenase Rantai Medium\

Penyakit ini ditandai dengan kerusakan saat pemecahan asam lemak rantai menengah sehingga saat tubuh kekurangan karbohidrat, asam

lemak tidak dapat dipecah sebagai sumber energi alternatif. Penyakit yang dapat timbul antara lain hipoglikemia, ensefalopati, dan lesu saat kondisi puasa.

3. Defisiensi Enzim Karnitin Palmitoil Transferase I secara herediter.  
Jika hal ini terjadi maka akan berdampak pada hati dengan berkurangnya oksidasi asam lemak dan ketogenesis beserta gejala hipoglikemia.
4. Defisiensi Enzim Karnitin Palmitoil Transferase II.  
Hal ini akan memengaruhi organ otot rangka dan hati. Obat yang dapat digunakan sebagai terapi dapat berupa obat golongan diabetes melitus tipe 2 seperti tolbutamid dan glibenklamid. Obat ini juga digunakan untuk mengatasi defisiensi enzim karnitin palmitoil I.
5. Penyakit Muntah Jamaica.  
Penderita mengalami suatu kondisi saat asil KoA dehidrogenase inaktif. Hal ini dapat disebabkan oleh toksin hipoglisin yang terdapat pada buah mentah pohon akee yang ditemukan di Afrika barat dan jamaika. Gejala yang ditimbulkan adalah muntah serius, koma, bahkan hingga kematian.
6. Asiduria Dekarboksilat.  
Penyebab penyakit ini dapat berupa kurangnya asil-KoA dehidrogenase (rantai sedang) pada mitokondria. Pada penyakit ini terjadi eksresi asam kerangka C6-C10  $\omega$ -dikarboksilat.
7. Penyakit Refsum  
Penyakit ini bersifat neurologik yang jarang terjadi sehingga menyebabkan penderita mengalami akumulasi asam fitanat yang memiliki efek patologis terhadap ekspresi gen, prenilasi, dan fungsi membran. Asam fitanat ditemukan pada produk susu, lemak, dan daging.
8. Sindrom Zellweger  
Suatu penyakit keturunan pada seseorang yang tidak punya peroksisom di semua jaringan sehingga tidak adanya fungsi keseluruhan peroksisom. Pada tubuh penderita terjadi penimbunan asam polienat C26-C38 pada otak. Gejala penyakit ini adalah

gangguan pada saraf dan sebagian pasien meninggal pada tahun pertama kehidupan.

### **Ketoasidosis**

Kondisi saat badan keton dalam jumlah di atas kadar normal dalam darah dan urine disebut ketonuria atau ketonemia (hiperketonemia). Keduanya dapat disebut sebagai ketosis, yaitu kondisi metabolisme asam lemak yang berlebih dan mobilisasi asam lemak bebas yang tinggi diakibatkan kekurangan karbohidrat pada saat kelaparan. Karena metabolisme yang berlebihan menyebabkan kondisi patologis seperti diabetes melitus tipe 2, twin lamb disease, dan ketosis pada sapi yang menyusui.

Namun, ketosis tidak selalu ditemukan dalam kondisi patologis, ada juga dalam bentuk non patologis yaitu setelah berolahraga berat (keadaan pasca absortif) dan pada kondisi pemberian makan tinggi lemak. Ketosis yang terjadi berkepanjangan dapat menimbulkan ketoasidosis. Ketoasidosis disebabkan oleh ekskresi asam asetoasetat dan 3-hidroksibutirat yang secara terus menerus dalam jumlah besar menimbulkan cadangan basa berkurang secara progresif yang akhirnya menimbulkan ketoasidosis. Pada pasien penderita diabetes melitus yang tak terkontrol, kondisi ketoasidosis sangat berbahaya

## **5.4 Metabolisme Badan Keton**

### **Badan Keton**

Badan keton adalah molekul yang larut air diproduksi hati dan digunakan oleh jaringan tepi, contohnya jantung, otak, dan otot rangka sebagai sumber energi ketika glukosa belum tersedia. Badan keton dihasilkan dan diedarkan ke seluruh pembuluh darah dan disebarkan pada jaringan target. Jaringan yang umumnya dituju adalah otak dan otot. Contoh dari badan keton adalah kondisi saat kelaparan yang berkepanjangan, ketoasidosis diabetikum, dan saat kecanduan minuman keras. Metabolismenya terbagi menjadi dua, yaitu ketogenesis dan ketogenolisis.

**Ketogenesis**

Berlangsung pada mitokondria sel hepatosit pada hati. Senyawa yang digunakan pertama kali adalah asetil KoA. Dengan Langkah-langkah sebagai berikut:

1. Dua molekul asetil KoA dikatalisis oleh enzim thiolase, kemudian memadat membentuk asetoasetil KoA.
2. Asetoasetil KoA bereaksi dengan molekul asetil KoA menghasilkan HMG-KoA dengan bantuan enzim HMG-KoA sintase
3. Lalu, HMG-KoA dipecah menjadi asetoasetat dan asetil KoA oleh enzim HMG-KoA liase
4. Selanjutnya, asetoasetat dapat direduksi menjadi  $\beta$ -hydroxybutirat atau mengalami dekarboksilasi spontan dan menghasilkan aseton.

Saat dalam kondisi berpuasa dan ketoasidosis diabetes, oksaloasetat habis untuk proses glukoneogenesis. Hal ini menyebabkan penumpukan molekul asetil KoA yang akan melintas jalur produksi badan keton. Pada orang yang ketergantungan terhadap alkohol, kelebihan NADH akan mengubah oksaloasetat menjadi malat. Hal ini menyebabkan penumpukan molekul asetil KoA dan menuju jalur produksi badan keton.

**Ketogenolisis**

Berlangsung pada mitokondria dari jaringan ekstrahepatik, misalnya jantung, otot rangka, dan korteks ginjal. Pada lokasi tersebut terjadi metabolisme asetoasetat dan  $\beta$ -hidroksibutirat menghasilkan asetil KoA. Proses dari ketogenolisis adalah sebagai berikut:

1. Pengubahan  $\beta$ -hidroksibutirat menjadi asetoasetat dikatalisis oleh enzim  $\beta$ -hidroksibutirat dehydrogenase
2. Reaksi antara asetoasetat dengan suksinil KoA menjadi asetoasetil KoA dengan suksinat yang dikatalisis oleh enzim tioforase
3. Asetoasetil KoA dipecah menjadi dua molekul asetil KoA dan dikatalisis oleh enzim thiolase
4. Sehingga, akhirnya asetil KoA dapat dimetabolisme dalam siklus asam sitrat

Penyakit yang berhubungan dengan ketogenolisis adalah diabetes ketoasidosis. Diabetes ketoasidosis adalah kondisi yang terutama terlihat pada pasien dengan diabetes tipe 1, disebabkan oleh kadar insulin yang tidak cukup. Penyakit ini juga bermanifestasi dengan penyakit hiperglikemia, poliuria, polydipsia, mual, muntah, dll. Tes urin untuk badan keton dapat mendeteksi asetoasetat, tapi tidak  $\beta$ -hidroksibutirat

## 5.5 Metabolisme Kolesterol

Kolesterol adalah sebuah steroid alkohol polisiklik yang dapat diperoleh dari makanan dan juga dibuat oleh tubuh. Kegunaan dari kolesterol adalah sebagai prekursor untuk pembuatan hormone steroid seperti hormone androgen, estrogen, glukokortikoid, dll; asam empedu; dan vitamin D. Selain itu, kolesterol juga tergabung dalam semua membrane sel pada lapisan lipid bilayer sehingga meningkatkan fluiditas dan stabilitas membran sel.

### **Pencernaan**

Kolesterol dari makanan adalah sebuah gabungan dari kolesterol bebas dan kolesterol teresterifikasi. Kolesterol teresterifikasi dipecah oleh kolesterol esterase menjadi kolesterol dan asam lemak bebas.

### **Penyerapan**

Gabungan kolesterol dengan garam empedu akan membentuk suatu misel garam empedu yang mudah diserap. Proses lebih lanjut dari penyerapan kolesterol adalah terjadi reesterifikasi pada sitosol sebuah enterosit dan penggabungan menjadi kilomikron.

### **Transportasi**

Kolesterol bersifat apolar, oleh karena itu harus diubah menjadi bentuk yang larut air agar dapat diedarkan ke seluruh tubuh. Transportasinya dibagi menjadi transportasi pada empedu dan darah via lipoprotein.

1. Transportasi pada empedu
  - a. Sebagai kolesterol, bergabung bersama dengan lesitin dan asam empedu dalam bentuk micelles yang larut air

- b. Sebagai asam empedu, kolesterol sebenarnya Sebagian dari bagiannya diubah menjadi asam empedu sehingga dapat masuk pada sirkulasi enterohepatik
2. Transportasi pada aliran darah melalui lipoprotein
    - a. Dibagi menjadi tiga rute:
    - b. Dari usus menuju hati: kolesterol bersama triasilgliserol berada pada kilomikron
    - c. Dari hati menuju jaringan perifer melalui VLDL dan LDL
    - d. Dari jaringan perifer menuju hati atau kebalikan dari transport kolesterol melalui HDL dan IDL

### **Ekskresi**

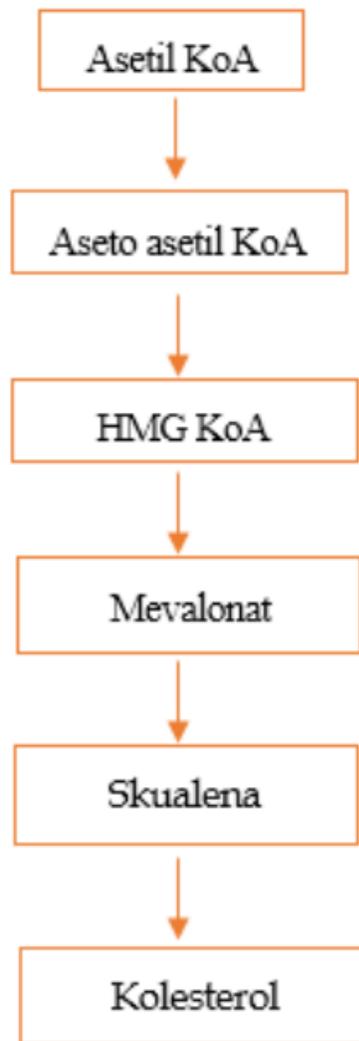
Melalui empedu sebagai molekul yang utuh atau sudah termodifikasi dalam bentuk asam empedu.

### **Sintesis kolesterol**

Senyawa awal yang dibutuhkan adalah asetil KoA. Berlangsung pada sitoplasma. Enzim yang memengaruhi laju sintesis kolesterol adalah enzim HMG-KoA reduktase yang ditemukan pada membran RE halus. Enzim ini mengkatalisis HMG KoA menjadi mevalonat yang membutuhkan dua NADPH. Kadar dari enzim HMG KoA reduktase distimulasi oleh hormon insulin, hormone tiroksin, dan hormon estrogen. Penghambat dari enzim ini adalah glucagon dan kolesterol (adanya feedback hambatan melalui SREBP).

SREBP atau sterol regulatory element binding proteins ini adalah faktor transkripsi yang dapat mengikat kolesterol intraseluler melalui protein SCAP. Saat terjadi kekurangan pada kolesterol, SREBP tidak akan mengikat kolesterol intraseluler, namun berpindah pada nukleus dan mengikat SRE dari gen reseptor LDL. Selain itu, juga mengikat enzim sintesis kolesterol yang berpengaruh pada peningkatan transkripsi dari reseptor LDL dan enzim. Akibatnya, terjadi peningkatan dan serapan dari kolesterol. Saat terjadi kelebihan kolesterol, kompleks SCAP-SREBP akan mengikat kolesterol sehingga tidak ada pemindahan ke nukleus.

Berikut ini adalah skema sederhana sintesis kolesterol:



**Gambar 5.2:** Skema sederhana sintesis kolesterol

# **Bab 6**

## **Metabolisme Protein dan Asam Amino**

### **6.1 Pendahuluan**

Protein merupakan makronutrien penting untuk berbagai aktivitas seluler dan metabolisme tubuh. Sintesis protein dikendalikan oleh ketersediaan dari asam amino dalam jumlah stoikiometri. Sebanding dengan jumlah protein yang akan disintesis sesuai kebutuhan energi yang diperlukan dalam mempertahankan proses sintesis (Pasini, *et al.*, 2018). Asam amino merupakan monomer sederhana penyusun dari suatu protein. Struktur senyawa asam amino terdiri dari gugus amino (-NH<sub>2</sub>), gugus karboksilat (-COOH), atom Hidrogen (-H) dan gugus alkil (-R) sebagai rantai samping yang melekat pada karbon alfa (C- $\alpha$ ).

Asam amino berpolimerisasi membentuk makromolekul yang dikenal sebagai protein. Protein tersusun dari konfigurasi L- $\alpha$  asam amino sebagai unit yang mengalami pengulangan. Protein merupakan senyawa organik yang melimpah dalam tubuh manusia yang memiliki fungsi statis (struktural) dan fungsi dinamis sebagai enzim, hormon, faktor pembekuan darah, reseptor dan fungsi dinamis lainnya. Fungsi statis dari protein dalam tubuh terutama kolagen terdapat dalam jaringan pendukung (kerangka dan ikat) dan selebihnya terdapat dalam intraseluler (Satyanarayana & Chakrapani, 2013).

Degradasi protein (proteolisis) menjadi asam amino tunggal akan mengalami metabolisme secara sendiri-sendiri sesuai fungsi masing-masing. Terdapat 20 jenis asam amino penyusun protein (Satyanarayana & Chakrapani, 2013). Protein yang diperoleh dari makanan akan mengalami pencernaan di bagian usus dan menghasilkan asam amino untuk kebutuhan sel. Asam amino hasil pencernaan yang diperoleh digunakan untuk sintesis protein dan senyawa nitrogen lain yaitu basa nukleotida.

Kelebihan dari asam amino tidak dapat disimpan dalam tubuh, berbeda dengan kelebihan glukosa dan lipid yang dapat disimpan dalam tubuh. Kelebihan dari asam amino akan digunakan sebagai bahan bakar metabolik dengan menghilangkan gugus amino yang diubah menjadi urea melalui siklus urea, sedangkan kerangka karbon akan diubah menjadi asetil KoA, asetoasetil KoA, piruvat atau menjadi salah satu zat antara pada siklus asam sitrat. Nasib utama dari kerangka karbon dari asam amino tersebut akan dikonversi menjadi glukosa dan glikogen (Berg, *et al.*, 2007).

## 6.2 Metabolisme Protein

Metabolisme merupakan reaksi-reaksi kimia yang berlangsung di dalam sel tubuh secara terorganisir, terkoordinasi dengan baik, terarah yang berlangsung secara kolektif. Metabolisme memiliki tujuan untuk (1) memperoleh energi kimia dari degradasi nutrisi yang masuk ke dalam tubuh dan (2) pengubahan bahan makanan yang masuk ke dalam tubuh menjadi prekursor makromolekul seluler.

Asam amino memiliki peranan utama dalam sintesis protein struktural dan fungsional. Asam amino dibedakan menjadi asam amino esensial dan non-esensial. Asam non-esensial diperoleh dari makanan atau disintesis di dalam tubuh, sedangkan asam amino esensial diperoleh dari makanan. Asam amino esensial dan non-esensial akan saling mendukung dalam keberlangsungan sintesis protein. Pada orang dewasa, laju sintesis protein seimbang dengan laju degradasinya, sehingga keseimbangan nitrogen dalam tubuh tetap terjaga (Rodwell, *et al.*, 2015). Namun, pada kondisi hiperkatabolik (peradangan) pemecahan protein meningkat karena asam amino yang dihasilkan diperlukan untuk keperluan metabolisme (Pasini, *et al.*, 2018).

Sintesis dan degradasi protein diatur secara erat secara *in vivo* dan masing-masing dipengaruhi oleh kondisi fisiologis dan patofisiologis. Banyak penyakit yang menurunkan sintesis protein atau meningkatkan degradasi protein yang menyebabkan keseimbangan protein yang buruk (Liu & Barrett, 2002). Proses sintesis protein di mana DNA, mRNA komplementer dihasilkan (proses transkripsi). Kemudian urutan nukleotida m-RNA (Messenger RNA) menerjemahkan menjadi urutan asam amino dengan t-RNA (transfer RNA). Setelah terbentuk protein, modifikasi protein dihasilkan setelah translasi.

Misalnya, modifikasi urutan asam amino dalam protein (misalnya prolin menjadi hidrosiprolin, histidin, menjadi 3-metil histidin, arginin menjadi sitrulin) dan glikolisasi (karbohidrat yang melekat dengan asam amino) atau fosfotilasi (misalnya serin) (Deutz, 2008). Sebuah sel bisa membutuhkan ribuan protein yang berbeda pada saat tertentu dan harus disintesis sebagai respons terhadap kebutuhan sel dan jika tidak diperlukan akan didegradasi (Nelson & Cox, 2008).

## 6.3 Metabolisme Asam Amino

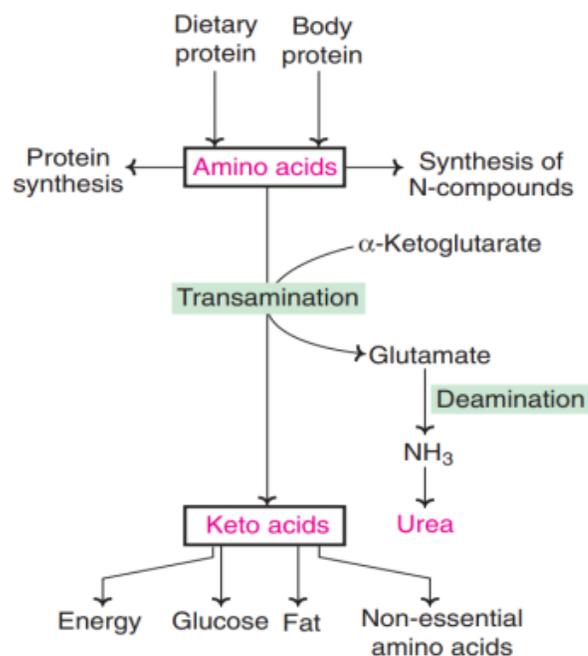
Metabolisme asam amino terdiri dari berbagai macam reaksi sintetik dan degradatif, di mana asam amino dikumpulkan sebagai prekursor polipeptida atau senyawa lain dan dipecah untuk memulihkan energi metabolik. Transformasi kimiawi dari asam amino berbeda dari karbohidrat atau lipid karena melibatkan unsur nitrogen. Sebagian besar asam amino sel dimasukkan ke dalam sintesis protein dan didegradasi, karena tidak ada bentuk penyimpanan asam amino seperti glikogen untuk glukosa atau triasilgliserol untuk lipid. Mamalia menyintesis asam amino tertentu dan sisanya diperoleh melalui makanan yang dikonsumsi (Voet, *et al.*, 2016).

Asam amino makanan yang berlebih tidak hanya diekskresikan tetapi diubah menjadi metabolit umum sebagai prekursor glukosa, asam lemak, dan badan keton yang berperan sebagai bahan bakar metabolik. Jalur metabolisme asam amino dimulai dengan degradasi protein dan dianimasi (penghilangan gugus amino) dengan pembebasan amoniak (Voet, *et al.*, 2016). Produk utama dari setiap asam amino dalam jalur metabolisme asam amino diuraikan pada Tabel 6.1.

**Tabel 6.1:** Ringkasan Produk Utama dari Metabolisme Asam Amino (Satyanarayana & Chakrapani, 2013)

Asam amino	Produk Utama Metabolisme
Glisin	Kreatin, glutathione, heme, purin, asam empedu terkonjugasi
Tirosin	Tiroksin, triiodotironin, epinefrin, norepinefrin, dopamin, melanin.
Triptopan	NAD <sup>+</sup> , NADP <sup>+</sup> (koenzim niasin), serotonin, melatonin.
Metionin	Metionin aktif, kreatin, epinefrin, poliamina.
Sistein	Glutathione, taurine, koenzim A, sulfat aktif.
Histidin	Histamin
Arginin	Kreatin, oksida nitrat
Lisin	Kreatin
Glutamat	$\gamma$ -Asam butirat amino, glutathione, $\gamma$ -karboksiglutamat
Glutamin	Purin, pirimidin, gula amino
Aspartat	Purin dan pirimidin
Serin	Phosphatidylserine, sphingomyelins, choline.
$\beta$ -Alanin	Koenzim-A

Asam amino mengalami reaksi umum transaminasi yang diikuti dianimasi untuk pembebasan amoniak. Gugus amino dari metabolisme protein akan menghasilkan urea sebagai produk ekskresi akhir.



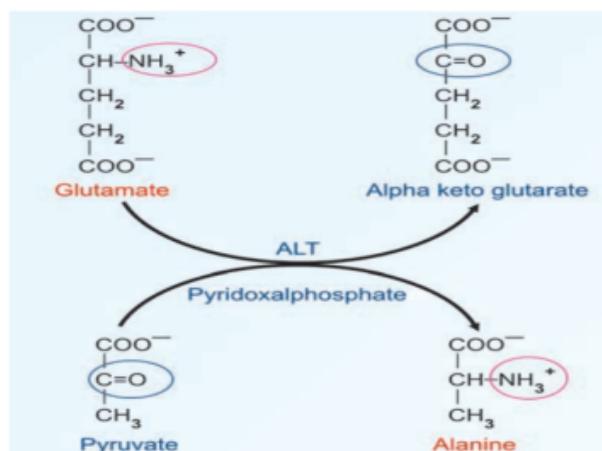
**Gambar 6.1:** Gambaran metabolisme asam amino (Satyanarayana & Chakrapani, 2013)

Kerangka karbon dari asam amino akan diubah menjadi asam keto (melalui transaminasi) yang digunakan untuk jalur:

1. digunakan untuk menghasilkan energi
2. digunakan untuk sintesis glukosa
3. digunakan sebagai bahan baku sintesis lemak
4. terlibat dalam produksi asam amino non-esensial. Metabolisme umum dari asam amino dapat dilihat pada gambar 6.1.

### Transaminasi

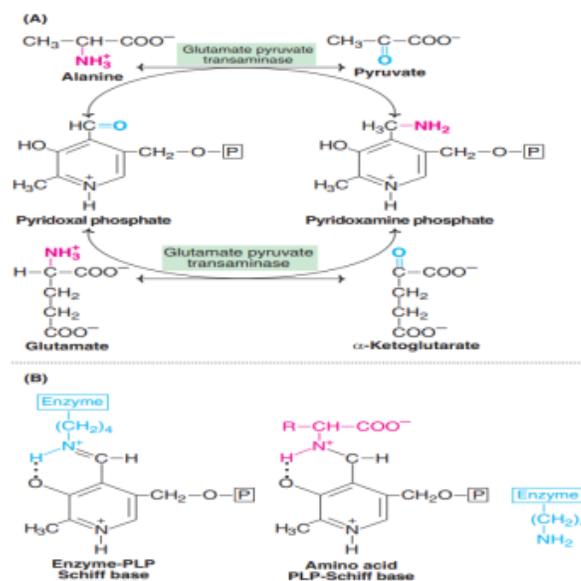
Transaminasi merupakan perubahan gugus amino ( $-\text{NH}_2$ ) dari asam amino menjadi kerangka karbon (asam keto). Proses ini melibatkan interkonversi dari sepasang asam amino dan sepasang asam keto yang dikatalisis oleh enzim Transaminasi. Ciri-ciri terjadinya reaksi ditandainya Transaminasi antara lain (Satyanarayana & Chakrapani, 2013):



**Gambar 6.2:** Reaksi Transaminasi (Vasudevan, *et al.*, 2011)

1. Semua transaminasi membutuhkan pyridoxal phosphate (PLP) dan sebuah koenzim yang berasal dari vitamin B<sub>6</sub>.
2. Enzim transaminase bekerja secara spesifik untuk setiap pasangan asam amino dan keto, terdapat dua enzim yang berkontribusi penting pada tahap transaminasi yaitu transaminase aspartat dan transaminase alanin.
3. Tidak ada  $\text{NH}_2$  bebas yang dibebaskan, hanya terjadi transfer gugus amino.

4. Transaminasi termasuk reaksi dapat balik (reversibel) Gambar 6.2.
5. Transaminasi sangat penting untuk retribusi gugus amino dan produksi asam amino non-esensial sesuai kebutuhan sel. Tahap ini melibatkan katabolisme (degradasi) dan anabolisme (sintesis) asam amino.
6. Transaminasi mengalihkan kelebihan asam amino untuk menghasilkan energi.
7. Asam amino mengalami transaminasi untuk memekatkan nitrogen dalam glutamat. Glutamat merupakan satu-satunya asam amino yang mengalami deaminasi oksidatif sampai tertentu untuk membebaskan  $\text{NH}_3$  bebas diekskresikan sebagai urea.
8. Semua asam amino kecuali lisin, treonin, prolin, dan hidroksiprolin berperan dalam transaminasi.
9. Transaminasi tidak terbatas pada gugus  $\alpha$ -asam. Misalnya, gugus  $\delta$ -amino ornithine ditransaminasi.
10. Serum transaminase penting untuk tujuan diagnostik dan prognostik (Satyanarayana & Chakrapani, 2013).



**Gambar 6.3:** Mekanisme Transaminasi, (A) Keterlibatan Piridoksal Fosfat (PLP) Dalam Transfer Gugus Amino; (B) Pembentukan Ezim Basa PLP-Schiff Dan Asam Amino-PLP-Basa Schiff (Satyanarayana & Chakrapani, 2013).

**2** Mekanisme reaksi transaminasi berlangsung dengan dua tahap, antara lain:

1. Transfer gugus amino ke koenzim piridoksal fosfat (terikat pada koenzim) untuk membentuk piridoksamin fosfat,
2. Gugus amino piridoksamin fosfat kemudian ditransferkan ke asam keto untuk menghasilkan asam amino baru dan enzim PLP diregenerasi (Gambar 6.3).

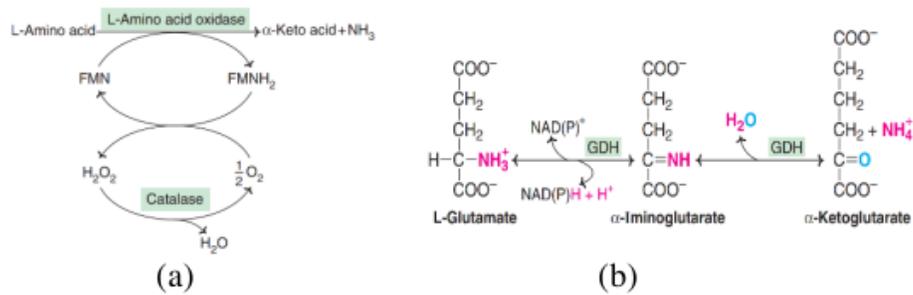
Semua transaminase membutuhkan pyridoxal phosphate (PLP) derivat dari vitamin B<sub>6</sub>. Gugus aldehid PLP dihubungkan dengan gugus  $\epsilon$ -amino dari residu lisin, situs aktif enzim pembentukan basa Schiff (ikatan imina). Ketika asam amino (substrat) berikatan dengan enzim, lisin dan basa Schiff akan membentuk ikatan baru (Satyanarayana & Chakrapani, 2013).

### Deaminasi

**2** Penghapusan gugus amino dari asam amino menjadi NH<sub>3</sub> bebas disebut deaminasi. Di sisi lain, deaminasi menghasilkan pembebasan amonia untuk ekskresi urea. Secara bersamaan kerangka karbon asam amino diubah menjadi asam keto. Deaminasi dapat berupa oksidatif atau non-oksidatif. Pembahasan transaminasi dan deaminasi dibahas secara terpisah, akan tetapi keduanya terjadi secara bersamaan dengan melibatkan glutamat sebagai molekul pusat (Satyanarayana & Chakrapani, 2013).

#### 1. Deaminasi oksidatif

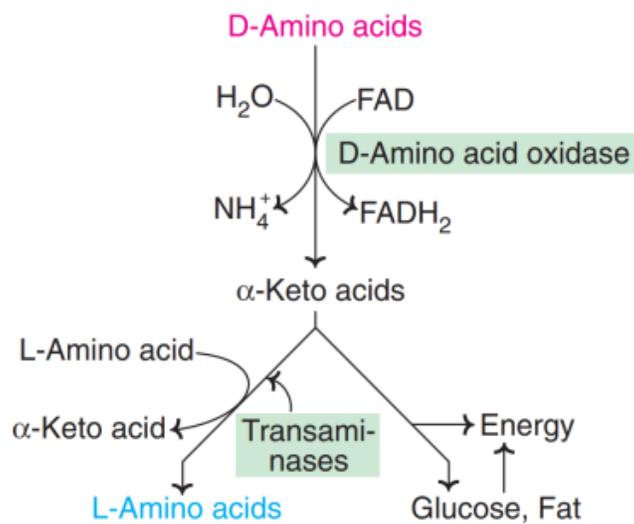
Deaminasi oksidatif merupakan pembebasan amonia dalam molekul bebas dari molekul asam amino yang melibatkan oksidasi yang berlangsung di daerah hati dan ginjal Gambar 6.4a. Tujuan deaminasi oksidatif yaitu menghasilkan NH<sub>3</sub> untuk ekskresi urea dan asam  $\alpha$ -keto yang disertai berbagai reaksi serta termasuk sumber energi. Deaminasi oksidatif glutamat dikatalisis enzim glutamat dehidrogenase (GDH) dengan produk antara yaitu  $\alpha$ -iminoglutarat Gambar 6.4b. GDH merupakan zink yang mengandung enzim mitokondria yang terlibat dalam reaksi katabolik dan anabolik. (Satyanarayana & Chakrapani, 2013).



**Gambar 6.4:** Reaksi deaminasi oksidatif (a) asam amino; (b) L-glutamat (Satyanarayana & Chakrapani, 2013)

2

Asam  $\alpha$ -amino diubah menjadi asam  $\alpha$ -keto melalui deaminasi oksidasi. Sebagian asam  $\alpha$ -keto menjalani transaminasi dan menghasilkan asam L-amino yang berpartisipasi dalam metabolisme, dan sebagian mengalami oksidasi untuk menghasilkan energi atau sebagai prekursor untuk sintesis glukosa dan lemak Gambar 6.5.



**Gambar 6.5:** Metabolisme asam amino (Satyanarayana & Chakrapani, 2013).

a. Deminasi non-oksidatif

Deminasi asam amino dengan merupakan ekskresi amonia ( $\text{NH}_3$ ) tanpa oksidasi, antara lain:

- Asam amino melalui dehidrasi antara lain serin, treonin dan hormoserin (asam amino hidroksi) dengan bergantung pada katalisis Pyridoxal phosphate (PLP) dehidratase.

- Asam amino melalui desulfhydrases antara lain asam amino sulfur seperti sistein dan homo sistein yang mengalami deaminasi dengan desulfhidrasi menghasilkan asam keto.
- Asam amino histidin dengan bantuan enzim histidase untuk membebaskan  $\text{NH}_2$  tanpa melalui proses deaminasi oksidatif (Satyanarayana & Chakrapani, 2013).

### Metabolisme Amoniak

Senyawa amoniak dan senyawa nitrogen yang lain dibebaskan dari hasil metabolisme dari asam amino. Kondisi pH fisiologis, amoniak dalam bentuk ion amonium ( $\text{NH}_4^+$ ). Amoniak dihasilkan dari transaminasi dan deaminasi asam amino, biogenik dan keberadaan senyawa purin serta pirimidin yang disertai aksi penguraian urea oleh bakteri usus (urease). Keberadaan amoniak dalam siklus berbagai jaringan sangat rendah. Pengangkutan amoniak di berbagai jaringan dan hati dalam bentuk glutamin atau alanin bukan sebagai amoniak bebas. Amoniak bukan hanya sebagai produk limbah dari metabolisme nitrogen di dalam tubuh, tetapi juga terlibat secara langsung (bentuk glutamin) dalam sintesis banyak senyawa dalam tubuh antara lain asam amino nonesensial, purin, pirimidin, gula amino dan asparagin serta molekul lain.

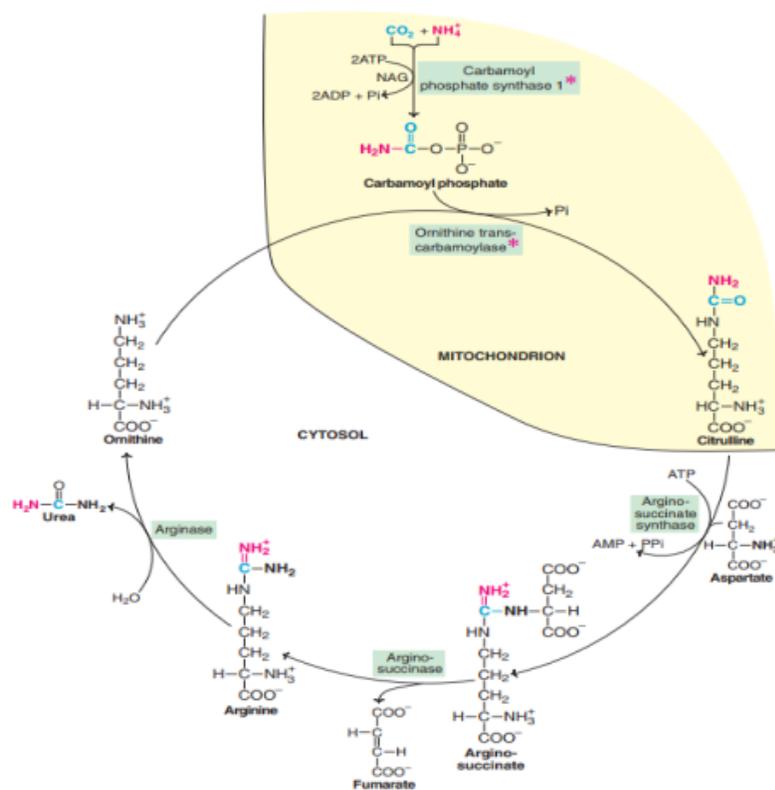
Amoniak dalam pH fisiologis berbentuk ion ammonium ( $\text{NH}_4^+$ ) sangat penting dalam menjaga keseimbangan asam-basa tubuh. Kelebihan atau tingginya konsentrasi amoniak dalam jumlah sedikit dalam tubuh akan berbahaya pada otak, dapat menyebabkan penglihatan kabur, tremor, bicara tidak jelas dan menyebabkan koma yang berujung pada kematian. Mengeliminasi konsentrasi amoniak yang tinggi dalam tubuh dapat dilakukan dengan penambahan natrium benzoat dan fenilaktat secara intravena. Senyawa tersebut dapat meningkatkan kelarutan dalam air sehingga dapat dikeluarkan dari tubuh (Satyanarayana & Chakrapani, 2013).

## 6.4 Siklus Urea

Perkembangan penemuan senyawa urea hingga pada penemuan siklus urea, dimulai pada tahun 1773, Rouelle berhasil mengisolasi urea dari urin. Frederic Wohler pada tahun 1828 memperoleh urea dengan merebus larutan amonium sianat dalam air (Vasudevan, *et al.*, 2011). Pada Tahun 1932 oleh Hans Krebs

dan Kurt Henseleit menemukan siklus urea dan menjadi siklus pertama yang ditemukan (Voet, *et al.*, 2016).

Kelebihan kandungan nitrogen yang ditimbulkan dari hasil pemecahan metabolik asam amino akan menghasilkan amoniak. Amoniak akan diubah di hati dengan bantuan enzim menjadi urea melalui tahapan yang disebut dengan siklus urea, kemudian masuk ke aliran darah menuju ginjal lalu diekskresikan bersamaan dengan urin keluar tubuh (Voet, *et al.*, 2016). Urea yang diekskresikan melalui urin menyumbang 80-90% kandungan nitrogen dari hasil metabolisme asam amino (Satyanarayana & Chakrapani, 2013). Jika terjadi gangguan pada fungsi hati seperti sirosis atau hepatitis akan menyebabkan peningkatan kadar amoniak darah yang akan menyebabkan terjadinya gejala klinis (Murray, *et al.*, 2012).



**Gambar 6.6:** Siklus sintesis urea

Sintesis 1 mol urea membutuhkan 3 mol ATP ditambah 1 mol masing-masing ion ammonium ( $\text{NH}_4^+$ ) dan nitrogen dari aspartat (Murray, *et al.*, 2012). Atom karbon dalam sintesis urea disuplai oleh karbon dioksida ( $\text{CO}_2$ ). Sintesis urea

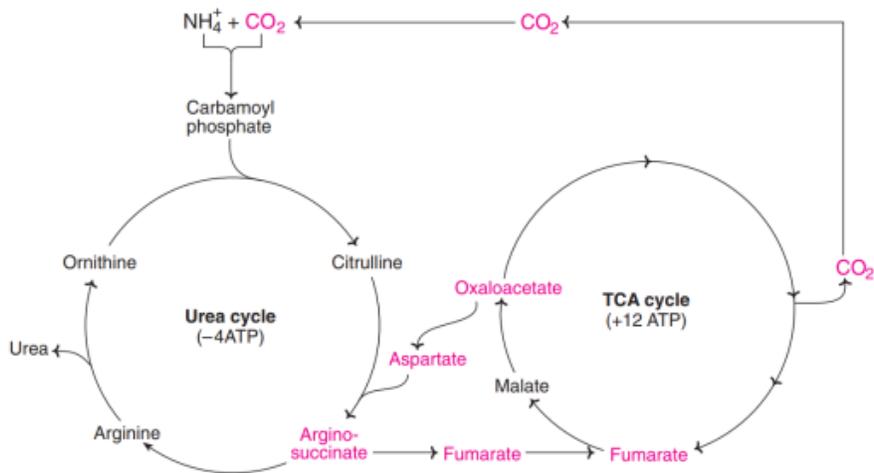
dalam proses siklus urea memiliki 5 tahapan dengan bantuan lima enzim yang berbeda pula. Dua enzim pertama terjadi di mitokondria dan sisanya terjadi di sitosol Gambar 6.6 (Satyanarayana & Chakrapani, 2013).

Tahapan-tahapan dalam sintesis urea pada siklus urea antara lain:

1. Sintesis karbamoil fosfat: karbamoil fosfat sintase I (CPS I) dari mitokondria mengkatalisis kondensasi ion ammonium ( $\text{NH}_4^+$ ) dengan  $\text{CO}_2$  untuk membentuk karbamoil fosfat. Pada tahap ini memerlukan dua ATP dan N-acetilglutamat sebagai aktivitasnya. Enzim lain yaitu karbamoil fosfat sintase II (CPS II) yang terlibat dalam sintesis pirimidin dalam sitosol. Pada bagian ini menerima gugus amino dari glutamin dan tidak membutuhkan N-asetilglutamat untuk aktivasi.
2. Pembentukan sitrulin: sitrulin disintesis dari karbamoil fosfat dan ornitin oleh ornitine transcarbamoylase. Ornithine dibuat ulang karena memiliki peran yang sebanding dengan oksaloasetat dalam siklus asam sitrat. Sitrulin yang diproduksi diangkut ke sitosol oleh sistem transporter.
3. Sintesis argininosuksinat: sitrulin bereaksi dengan aspartat membentuk argininosuksinat dan melepaskan fumarat untuk membentuk arginin.
4. Pembelahan argininosuksinat; argininosuksinat diotong untuk menghasilkan arginin dan fumarat. Arginin merupakan prekursor untuk menghasilkan (melepaskan) urea. Fumarat dibebaskan untuk penghubung pada siklus tricarboxylic acid (TCA), glukoneogenesis dan sebagainya Gambar 6.7.
5. Pembentukan urea: arginase merupakan enzim kelima dan yang terakhir yang berfungsi memotong arginin untuk menghasilkan urea dan ornitin. Ornitin beregenerasi dan memasuki mitokondria untuk digunakan kembali dalam siklus urea. Arginin diaktivasi oleh  $\text{Co}^{2+}$  dan  $\text{Mn}^{2+}$ . Ornitin dan lisin termasuk inhibitor kompetitif dengan arginin (Satyanarayana & Chakrapani, 2013).

Gangguan dalam sistem metabolisme dalam siklus urea akan menyebabkan catatan metabolik Tabel 6.2. Catatan metabolik yang ditimbulkan menyebabkan terjadinya penumpukan amonia dalam darah (hiperamonemia) dan bersifat

toksik. Hal ini juga menyebabkan metabolit lain dalam siklus urea akan terakumulasi dan akan menyebabkan kerusakan enzim tertentu.



**Gambar 6.7:** Keterkaitan antara siklus urea dengan tricarboxylic acid (TCA) (Satyanarayana & Chakrapani, 2013)

Gejala klinis yang ditimbulkan dari hal tersebut akan menyebabkan munta, lesu, mudah tersinggung, ataksia dan keterbelakangan mental (Satyanarayana & Chakrapani, 2013). Ataksia merupakan gangguan koordinasi gerakan otot tanpa ditandai kelemahan otot yang signifikan. Hal ini ditandai dengan keseimbangan yang buruk saat berjalan dan duduk, kesulitan menggerakkan tangan, tremor dan ucapan tidak jelas (Brunberg, 2008).

**Tabel 6.2:** Cacat Metabolisme dalam Siklus Urea (Satyanarayana & Chakrapani, 2013)

Cacat	Enzim yang terlibat
Hyperammonemia type I	Carbamoyl phosphate synthase I
Hyperammonemia type II	Ornithine transcarbamoylase
Citrullinemia	Arginosuccinate synthase
Arginosuccinic aciduria	Arginosuccinase
Hyperargininemia	Arginase

# **Bab 7**

## **Enzim**

### **7.1 Pendahuluan**

Sel adalah unit struktural dan fungsional kehidupan. Selain itu, juga merupakan bahan penyusun dasar sistem kehidupan. Sel memiliki kemampuan untuk memanfaatkan biokatalis secara efektif, yang dikenal sebagai enzim, yang memiliki efisiensi katalitik luar biasa dan substrat dan spesifisitas reaksi. Enzim memiliki kekuatan katalitik yang luar biasa dan levelnya yang tinggi kekhususan substratnya membuatnya cocok untuk reaksi biologis. Mereka penting untuk metabolisme sel. Setiap reaksi kimia yang terjadi tumbuhan, mikro-organisme, dan hewan berkembang pada tingkat yang dapat dihitung sebagai akibat langsung katalisis enzimatik. Sebagian besar sejarah biokimia secara langsung maupun tidak langsung terkait dengan sejarah penelitian enzim. Katalisis dalam sistem biologis awalnya dilaporkan pada awal tahun 1800-an berdasarkan penelitian tentang pencernaan daging. Dilaporkan pada penelitian tersebut bahwasanya aktivitas katalitik sekresi dari perut, konversi pati menjadi gula dengan air liur, dan berbagai ekstrak tumbuhan.

Enzim saat ini digunakan di berbagai bidang di industri makanan, pakan, kertas, kulit, pertanian dan tekstil, sehingga dapat menekan biaya produksi. Secara bersamaan, kemajuan ilmu pengetahuan yang pesat sekarang mendorong industri kimia dan farmakologi untuk merangkul enzim teknologi, tren yang didukung oleh kekhawatiran tentang energi, bahan mentah,

kesehatan dan lingkungan. Salah satu keuntungan enzim yang paling umum adalah enzim mempunyai kemampuan untuk berfungsi terus menerus bahkan setelah dikeluarkan atau dipisahkan dari sel. Ini berarti bahwa bahkan setelah pemisahan sel dari lingkungan *in vivo*, mereka terus bekerja secara efisien dalam kondisi *in vitro*; kita dapat menyimpulkan bahwa biokatalis ini tetap dalam keadaan aktif bahkan setelah isolasi. Prinsipnya, enzim tidak beracun, dapat terurai secara hayati dan dapat diproduksi dalam jumlah yang banyak oleh mikroorganisme untuk aplikasi industri.

Prosedur seperti teknologi DNA rekombinan dan rekayasa protein sering digunakan untuk menghasilkan produk lebih efisien dan enzim yang bermanfaat. Produksi industri dan pemanfaatan enzim adalah sebuah bagian penting dari industri. Kolaborasi interdisipliner antara bidang-bidang seperti kimia, rekayasa proses, mikrobiologi dan biokimia diperlukan untuk mengembangkan teknologi enzim terbaik, dan akhirnya mencapai peningkatan produksi dan memelihara sifat fisika-kimia enzim di bawah lingkungan *in vitro*.

## 7.2 Definisi Enzim

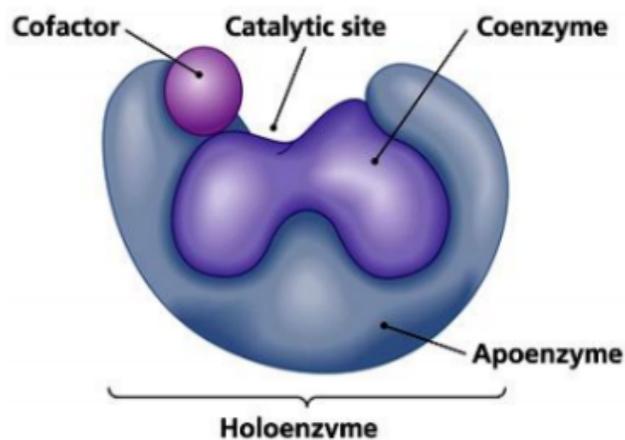
Enzim adalah molekul protein kompleks, yang sering disebut biokatalis diproduksi oleh sel-sel hidup. Keduanya sangat spesifik dalam reaksi yang mereka miliki mengkatalis dan dalam pilihan reaktannya, yang dikenal sebagai substrat. Enzim biasanya mengkatalisis suatu reaksi kimia atau serangkaian reaksi yang terkait erat. Reaksi samping yang menghasilkan pembentukan produk samping berlebih jarang terjadi pada reaksi yang dikatalisis dengan enzim, dibandingkan dengan reaksi yang tidak dikatalisis. Enzim juga dapat didefinisikan sebagai katalis terlarut, koloid dan organik yang diproduksi oleh sel-sel hidup, tetapi memang mampu bertindak secara independen dari sel. (Bhatia and Bhatia, 2018)

## 7.3 Karakteristik Enzim

4

Enzim bersifat spesifik baik terhadap substrat yang dikatalisis maupun produk reaksinya. Semua enzim berupa protein, yang kadang dilengkapi dengan

4 komponen non-protein yang disebut kofaktor. Kofaktor berupa molekul organik (koenzim) atau ion logam. Apoenzim adalah protein inaktif karena kehilangan kofaktor. Holoenzim adalah enzim yang tersusun dari apoenzim dan kofaktor. Gugus prostetik adalah kofaktor yang terikat dalam enzim, susah dipisahkan tanpa merusak aktivitasnya. Hanya holoenzim yang aktif sebagai katalis.



**Gambar 7.1:** Enzim yang Mempunyai Kofaktor dan Koenzim (Azhar, 2016)

4 Enzim memiliki karakteristik umum, yaitu:

1. Enzim tidak berubah setelah reaksi terjadi
2. Enzim meningkatkan laju reaksi tanpa ada perubahan dalam kesetimbangan kimia
3. Enzim mengkatalisis reaksi pada arah sebaliknya jika sel membutuhkan
4. Enzim memiliki bobot molekul tinggi, berbentuk koloid dan laju difusi rendah
5. Enzim dibutuhkan dalam konsentrasi kecil untuk katalis
6. Enzim memiliki efisiensi dan selektivitas katalitik yang sangat tinggi
7. Enzim rentan terhadap berbagai parameter lingkungan

## 4 7.4 Klasifikasi Enzim

Enzim diklasifikasikan ke dalam 6 kelas utama berdasarkan tipe reaksi yang dikatalisis dan beberapa sub kelas seperti tercantum pada Tabel 7.1 dan 7.2 di bawah ini.

4 **Tabel 7.1:** Klasifikasi Enzim Berdasarkan Tipe Reaksi (Wahyuni, 2017)

Kelas	Kelas Enzim	Tipe Reaksi
1	Oksidoreduktase	Reaksi reduksi oksidasi (transfer elektron dari satu substrat ke substrat lainnya)
2	Transferase	Transfer atom atau gugus dari satu substrat ke substrat lain
3	Hidrolase	Reaksi hidrolisis (pemecahan ikatan karena adanya air)
4	Liase	Penambahan gugus fungsi pada ikatan rangkap (adisi) atau pemutusan ikatan rangkap dengan pelepasan gugus fungsi
5	Isomerase	Reaksi isomerisasi (penyusunan ulang atom-atom substrat)
6	Ligase	Pembentukan ikatan C-C, C-S, C-O, dan C-N diikuti dengan pemutusan isofosfat dari ATP

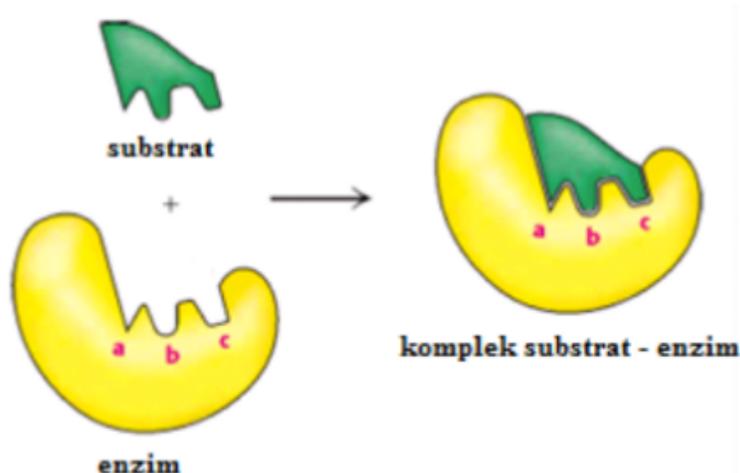
**Tabel 7.2:** Klasifikasi sub kelas enzim (Wahyuni, 2017)

Kelas	Subkelas	Tipe Reaksi yang dikatalis
Oksidoreduktase	Oksidase Reduktase Dehidrogenase	Oksidasi substrat Reduksi substrat Pelepasan atom hidrogen (H <sub>2</sub> ) sehingga terbentuknya ikatan rangkap
Transferase	Transaminase Kinase	Transfer gugus amino antara substrat Transfer gugus fosfat antara substrat
Hidrolase	Lipase Protease Nuklease	Hidrolisis gugus ester dalam lipid Hidrolisis gugus amida dalam protein Hidrolisis gugus fosfat dalam lasam nukleat
Liase	Dehidrase Dekarboksilase	Kehilangan air Kehilangan karbondioksida
Isomerase	Epimerase	Isomerisasi pada pusat kiral substra
Ligase	Sintetase Karboksilase	Pembentukan ikatan baru dengan melibatkan ATP Pembentukan ikatan baru antara substrat dan CO <sub>2</sub> dengan melibatkan ATP

## 7.5 Katalisis

Peran katalis adalah meningkatkan kecepatan reaksi kimia. Ketika tingkat reaksi kimia diatur oleh katalis yang dapat larut, yang dapat menghasilkan reaksi lebih lanjut peningkatan laju reaksi kimia, ini disebut katalis homogen. Di dalam katalisis kasus terjadi dalam suatu larutan. Ketika katalis berada dalam fase terpisah dari reaktan, atau ketika katalisis terjadi pada permukaan yang tidak larut atau matriks yang tidak bergerak, itu dikenal sebagai katalis heterogen. Enzim juga disebut katalis biologis.

Katalis biologis ini umumnya memiliki sifat katalis homogen, namun, sejumlah enzim yang ada di membran tidak dapat larut, dan karenanya tidak dapat larut disebut katalis heterogen. Kekhususan enzim adalah kekhususan absolut dari katalis protein untuk mengidentifikasi dan mengikat hanya satu atau beberapa molekul. Dalam proses ini enzim membawa susunan atom yang pasti di sisi aktifnya untuk diikat substrat. Sisi aktif pada enzim ini harus memiliki bentuk yang akurat cocok dengan substrat (gambar 7.2)



**Gambar 7.2:** Mekanisme Reaksi Enzimatik (Julianto, 2015)

Dengan demikian spesifisitas tercapai bila suatu enzim dengan aktif sisi mengikat dengan reaktan kimia (substrat) di sisi aktif mereka melalui interaksi ikatan lemah. Untuk menjalani reaksi kimia, sisi aktif ini membawa residu yang membentuk ikatan sementara dengan reaktan kimia, disebut pengikatan sisi, sedangkan sisi katalitik membawa residu yang bertanggung jawab untuk katalis. Kekhususan dicapai ketika substrat mengikat enzim yang telah ditentukan susunan atom di sisi aktif.

Enzim selalu mengkatalisis satu jenis reaksi kimia, yang melibatkan pembentukan dan pemecahan ikatan kovalen. Karena mereka spesifik untuk satu reaksi tertentu, fitur enzim ini disebut spesifisitas reaksi, juga dikenal sebagai spesifisitas reaksi absolut, yaitu tanpa terbentuk produk samping (Bhatia and Bhatia, 2018).

Enzim memiliki sifat-sifat katalitik khas sebagai berikut:

1. Enzim meningkatkan laju reaksi pada kondisi biasa (fisiologik) dari tekanan, suhu dan pH. Hal ini merupakan keadaan yang jarang dengan katalis-katalis lain.
2. Enzim berfungsi dengan selektivitas atau spesifisitas bertingkat luar biasa tinggi terhadap reaktan yang dikerjakan dan jenis reaksi yang dikapitalisasikan. Maka reaksi-reaksi yang bersaing dan reaksi-reaksi sampingan tidak teramati dalam katalisasi enzim.
3. Enzim memberikan peningkatan laju reaksi yang luar biasa dibanding dengan katalis biasa

Enzim selalu bertindak sebagai katalis dan jumlahnya sedikit dibandingkan substratnya sehingga sangat diperlukan untuk meningkatkan laju reaksi kimia, di mana enzim sendiri tidak mengalami perubahan keseluruhan.

4

## 7.6 Aktivitas Enzim

Aktivitas enzim dipengaruhi oleh molekul lain. Molekul lain yang mengganggu reaksi enzim sehingga memengaruhi laju reaksi disebut inhibitor. Inhibitor menurunkan aktivitas enzim. Sebaliknya molekul yang dapat meningkatkan aktivitas enzim disebut aktivator enzim. Banyak obat-obatan dan racun yang bertindak sebagai inhibitor. Kadang kala inhibitor juga berupa fisik yaitu pH, suhu atau konsentrasi substrat. Aktivitas enzim adalah ukuran jumlah produk yang terbentuk atau substrat yang digunakan dalam reaksi per satuan waktu. Laju awal berhubungan dengan aktivitas yang diukur ketika sejumlah substrat yang digunakan kurang dari 20% dari total substrat yang ada.

Satu IU enzim mengkatalisis 1  $\mu\text{mol}$  substrat per detik pada kondisi pH dan suhu tertentu. Aktivitas spesifik adalah unit enzim per mg protein yang ada di

4

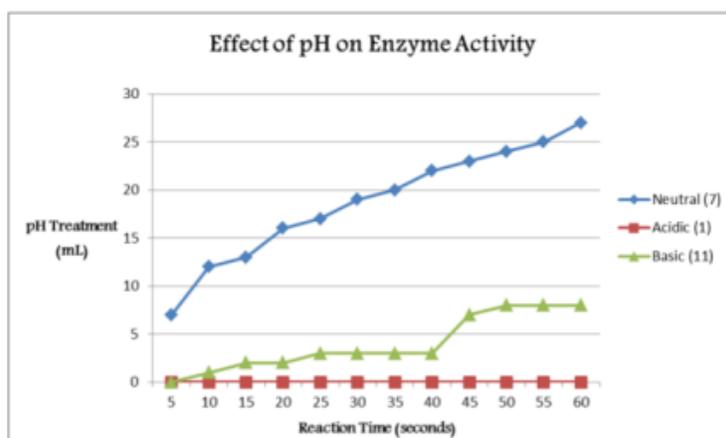
dalam sampel. Aktivitas molar atau turnover number adalah jumlah molekul substrat yang diubah ke dalam produk per satuan waktu per molekul enzim pada kondisi substrat jenuh. Laju reaksi enzimatik berhubungan dengan jumlah laju enzim di dalam sampel.

## 7.7 Faktor-Faktor yang Memengaruhi Aktivitas Enzim

Aktivitas enzim dapat terpengaruh oleh faktor lingkungan. Suhu merupakan salah satu faktor lingkungan yang dapat memengaruhi aktivitas enzim. Faktor lain yang memengaruhi enzim adalah pH. Studi telah dilakukan untuk mempelajari pengaruh suhu, konsentrasi enzim dan pH pada enzim, hidrogen peroksidase yang ditemukan di semua sel aerobik dan berfungsi untuk membusuk hidrogen peroksida. Berikut ini merupakan faktor-faktor yang memengaruhi aktivitas enzim tersebut:

### Efek pH pada aktivitas enzim

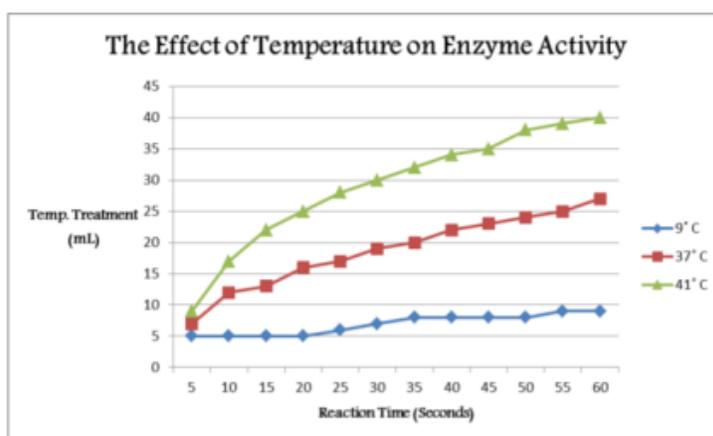
Setiap enzim bekerja dalam kisaran pH yang cukup kecil. Ada pH di mana aktivitasnya paling besar (pH optimal). Ini karena perubahan pH dapat membuat dan memutus ikatan intra dan antarmolekul, mengubah bentuk enzim dan, efektivitasnya.



**Gambar 7.3:** Efek pH Pada Aktivitas Enzim (Grahame, Bryksa and Yada, 2015)

### Efek temperatur pada aktivitas enzim

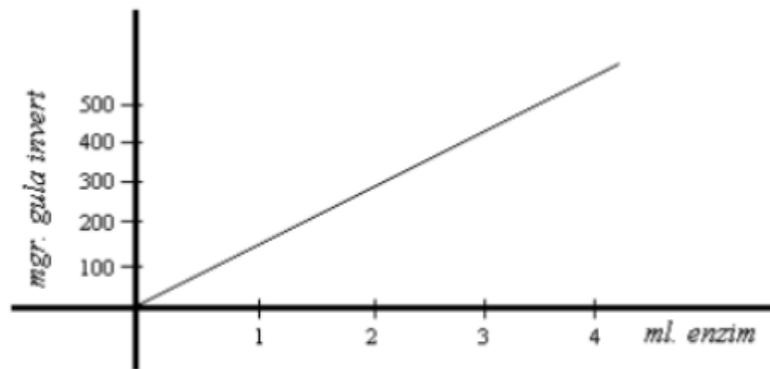
Saat suhu naik, molekul yang bereaksi memiliki lebih banyak energi kinetik. Ini meningkatkan kemungkinan tabrakan dan dengan demikian laju meningkat. Ada suhu tertentu di mana aktivitas katalitik enzim berada pada puncaknya. Suhu optimal ini biasanya sekitar suhu tubuh manusia (37,5oC) untuk enzim dalam sel manusia. Di atas suhu ini struktur enzim mulai rusak (denaturasi) sejak lebih tinggi suhu ikatan intra dan antarmolekul rusak karena molekul enzim semakin bertambah energi kinetik.



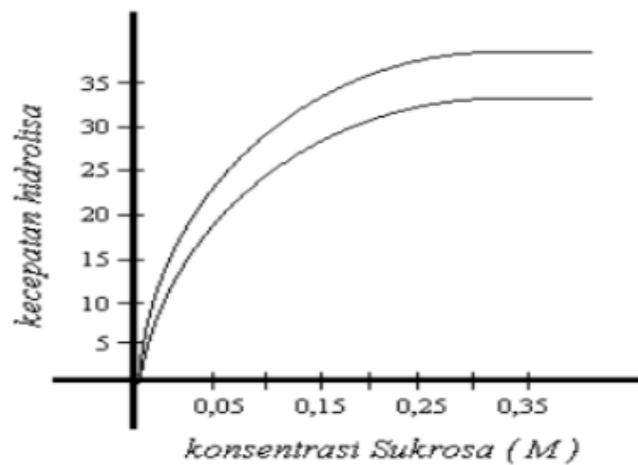
**Gambar 7.4:** Efek Temperatur Pada Aktivitas Enzim (Grahame, Bryksa and Yada, 2015)

### Efek konsentrasi enzim dan substrat

Laju reaksi yang dikatalisis oleh enzim bergantung pada konsentrasi enzim dan substrat. Ketika konsentrasi keduanya meningkat, laju reaksi meningkat. Untuk konsentrasi enzim tertentu, laju reaksi meningkat seiring dengan peningkatan substrat konsentrasi hingga suatu titik, di mana setiap peningkatan lebih lanjut dalam konsentrasi substrat tidak menghasilkan perubahan signifikan dalam laju reaksi. Ini karena tempat aktif dari molekul enzim ada di mana saja saat tertentu hampir jenuh dengan substrat. Kompleks enzim / substrat harus berdisosiasi sebelum situs aktif bebas untuk menampung lebih banyak media. Asalkan konsentrasi substrat tinggi dan suhu serta pH dijaga konstan, maka laju reaksi sebanding dengan konsentrasi enzim.



**Gambar 7.5:** Efek Konsentrasi Enzim (Sugiyono, 2020)



**Gambar 7.6:** Efek Konsentrasi Substrat (Sugiyono, 2020)

### Efek kandungan air

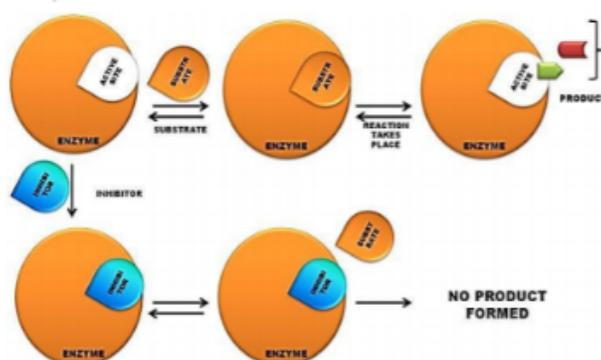
Aktivitas enzim akan naik apabila kandungan air bebas naik, (hal ini terjadi pada reaksi reaksi hidrolitik maupun non hidrolitik). Peranan air pada reaktan adalah sebagai aktivator penggabungan enzim dan substrat melalui hidrasi atau berperan sebagai medium pembawa atau medium transport

## 7.8 Inhibisi Pada Aktivitas Enzim

Inhibitor enzim adalah senyawa kimia dengan berat molekul rendah yang dapat mengurangi atau benar-benar menghambat aktivitas katalitik enzim baik secara reversibel maupun permanen (tidak dapat diubah). Inhibitor dapat memodifikasi satu asam amino, atau beberapa rantai samping yang diperlukan aktivitas katalitik enzim. Untuk melindungi situs katalitik enzim dari perubahan apapun, ligan mengikat dengan rantai samping kritis dalam enzim (Sharma, 2012).

Seringkali enzim dihambat oleh inhibitor, ada dua jenis inhibitor yaitu sebagai berikut:

1. Inhibitor kompetitif. Pada penghambatan ini zat-zat penghambat mempunyai struktur yang mirip dengan struktur substrat. Dengan demikian baik substrat maupun zat penghambat berkompetisi atau bersaing untuk bersatu dengan sisi aktif enzim, jika zat penghambat lebih dulu berikatan dengan sisi aktif enzim, maka substratnya tidak dapat lagi berikatan dengan sisi aktif enzim.



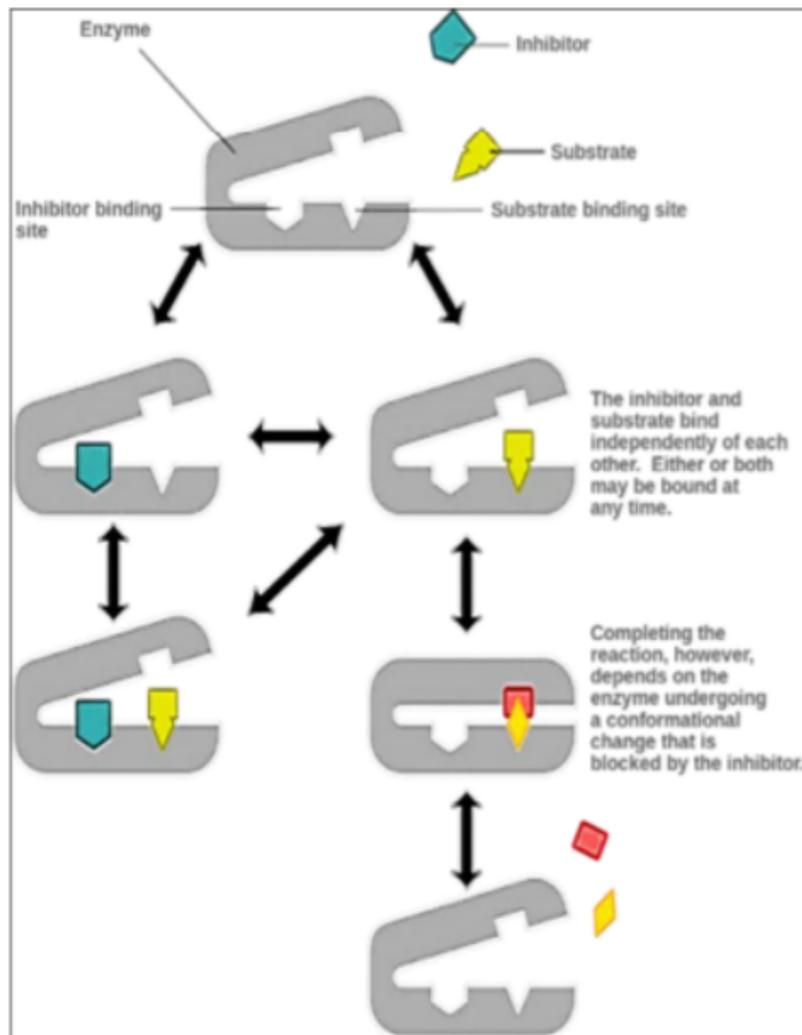
**Gambar 7.7:** Mekanisme Inhibitor kompetitif (Pathak, Gogoi and Das, 2020)

2. Inhibitor non-kompetitif

Pada inhibitor ini, substrat sudah tidak dapat berikatan dengan kompleks enzim- inhibitor, karena sisi aktif enzim berubah yang bisa disebabkan oleh:

- a. Penghambatan kelompok sulfhydryl
- b. Penghambatan kofaktor

## c. Penghambatan aktivator ion logam



**Gambar 7.8:** Contoh Inhibitor Non-Kompetitif (Inhibitor Campuran) (Pathak, Gogoi and Das, 2020)

## 3. Inhibitor campuran

Pada tipe inhibitor ini, inhibitor berikatan dengan situs alosterik, yaitu sisi selain situs aktif enzim tempat substrat biasanya mengikat. Namun, tidak semua inhibitor yang mengikat di sisi alosterik bisa disebut inhibitor campuran.



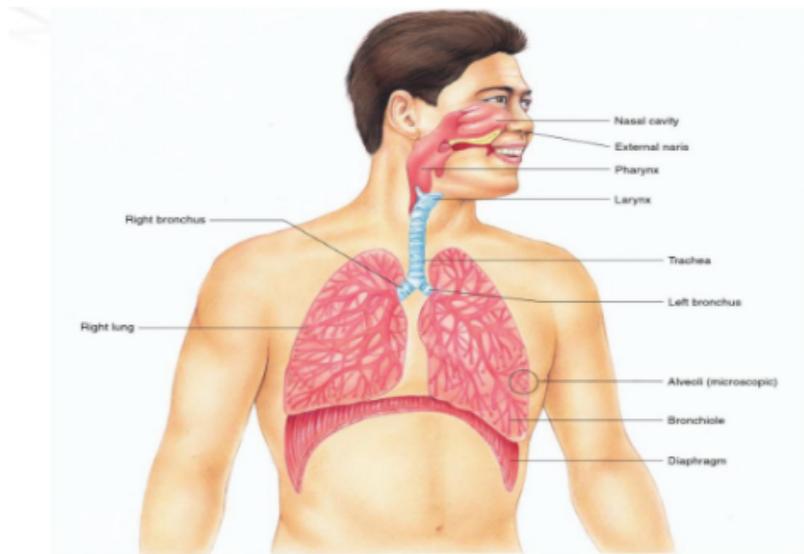
# **Bab 8**

## **Enzim Kimia Pernafasan**

### **8.1 Pendahuluan**

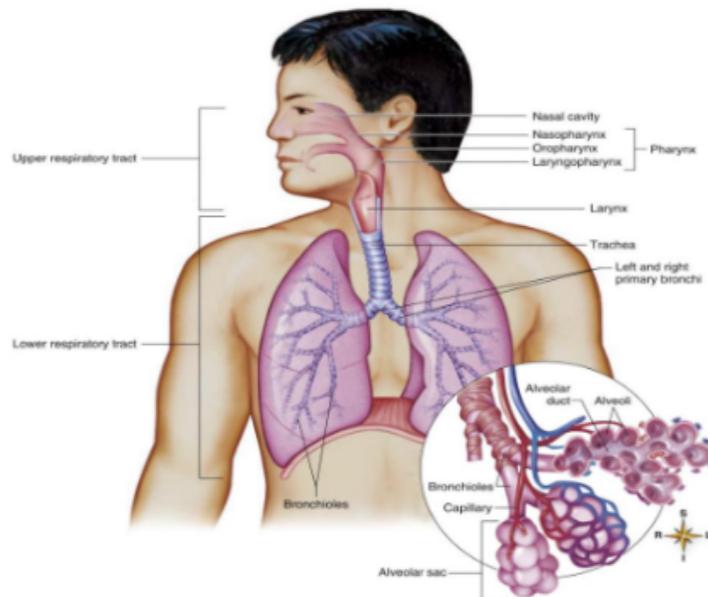
Tubuh manusia memerlukan pasokan oksigen (O<sub>2</sub>) dalam jumlah banyak untuk melaksanakan fungsi metabolisme, peranan ini dilakukan oleh sistem pernafasan (Kuntoadi, 2019). Pernafasan yang biasa juga disebut dengan respirasi merupakan proses menghirup oksigen dari udara bebas masuk kedalam paru-paru dan mengeluarkan karbondioksida (CO<sub>2</sub>) yang merupakan sisa oksidasi tubuh keluar dari tubuh (Utama, 2018). Pernafasan berfungsi untuk memperoleh oksigen agar dapat digunakan sel tubuh dan melakukan eliminasi karbondioksida yang diperoleh dari sel tubuh (Suprayitna, M.; Ruli F., 2019).

Saluran pernapasan mulai hidung dan mulut, yang bersatu di daerah leher menjadi trakea kemudian akan bercabang menjadi dua, satu ke paru-paru kanan dan satu lagi ke paru kiri. kemudian akan bercabang-cabang lagi semakin kecil sampai 23 kali dan berujung di alveolus, tempat terjadi pertukaran gas (Octavina, 2014). Organ sistem respirasi di antaranya adalah: 1) Hidung, 2) Faring, 3) Laring, 4) Trakea, 5) Bronkus, 6) Bronkiolus, 7) Alveoli dan duktus alveolaris (Watson, 2011).



**Gambar 8.1:** Struktur Organ Respirasi (Rizzo, 2009)

Organ sistem pernafasan secara anatomi dibagi menjadi dua bagian yaitu sistem pernafasan bagian atas yang terdiri dari rongga hidung, faring dan laring dan sistem pernafasan bagian bawah yang terdiri dari trakea, bronkus, bronkiolus dan alveoli (Kuntoadi, 2019).



**Gambar 8.2:** Pembagian Organ Respirasi (Beachey, 2017)

## 8.2 Mekanisme Pernapasan

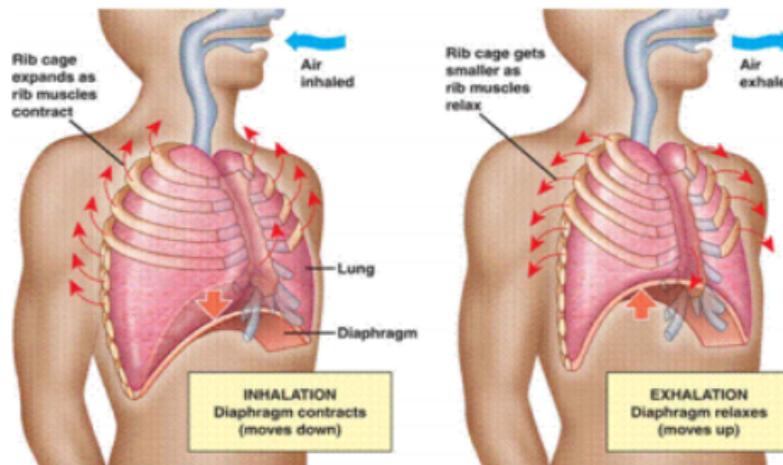
Mekanika pernapasan membahas tentang bagaimana udara dapat mengalir ke dalam paru-paru. Dan apa saja yang dapat menghalangi pengalirannya. Pernafasan terdiri dari dua siklus, satu siklus inspirasi dan satu siklus ekspirasi. Pada awal siklus inspirasi tekanan di dalam intrapulmonal (intra-alveolus) dan tekanan pada atmosfer adalah sama sehingga tidak ada pergerakan udara (gradien tekanan 0). Pada saat Inspirasi di mana udara dapat mengalir ke dalam paru-paru disebabkan karena kadar karbondioksida ( $\text{CO}_2$ ) meningkat dalam tubuh, maka karbondioksida ( $\text{CO}_2$ ) dan air ( $\text{H}_2\text{O}$ ) akan bereaksi membentuk  $\text{H}^+$  dan  $\text{HCO}_3^-$ .

Ion  $\text{H}^+$  inilah yang akan memengaruhi medula oblongata sebagai pengatur pernapasan yang diteruskan ke saraf frenikus untuk merangsang otot diafragma dan intercostal eksternus untuk berkontraksi, otot diafragma akan mendatar dan dasar rongga dada, sehingga meningkatkan volume dada yang akan menyebabkan turunnya tekanan intrapleura secara bertahap, tekanan akan menurun sampai  $-4$  mmHg hingga  $-6$  mmHg. Paru-paru akan mengembang (berekspansi) selanjutnya udara atmosfer mengalir ke dalam paru-paru karena udara atmosfer memiliki tekanan udara lebih tinggi.

Terjadinya perubahan volume paru-paru pada saat inspirasi karena adanya kontraksi otot-otot skeletal, terutama yang berinsersi pada tulang rangka iga dan otot diafragma. Serta didukung dengan adanya sifat elastis paru-paru (elastic recoil) sehingga bisa diregangkan dan dapat kembali ke posisi semula. Jadi kontraksi diafragma dan otot-otot interkostalis secara aktif dapat meningkatkan ukuran dada, dan paru-paru secara pasif didorong untuk mengembang, ekspansi ini meningkatkan ukuran alveoli sehingga tekanan dalam alveoli menjadi menurun. (Petersson and Glenny, 2014; Saryono, 2009; Hall, John E. and Hall, 2020).

Pada saat ekspirasi pernapasan tenang terjadi proses pasif, tidak memerlukan otot untuk bekerja, ketika paru-paru mengembang dan ekspansi, reseptor regangan di alveoli mengirim impuls saraf inhibitor ke medula oblongata, menyebabkan berhentinya sinyal ke rongga dada dan diafragma sehingga diafragma mengalami relaksasi dan sifat elastis daya lenting paru (elastic recoil), struktur abdomen dan dinding dada, tekanan intrapulmonal dan tekanan intrapleura meningkat dengan cepat yang akan mendorong udara keluar paru-paru. Saat akhir ekspirasi, tidak ada lagi pergerakan udara saat

tidak ada lagi perbedaan tekanan intrapulmonal dengan tekanan atmosfer (Petersson and Glenn, 2014).



**Gambar 8.3:** Proses Inspirasi dan Ekspirasi

### 8.3 Kimia Pernapasan

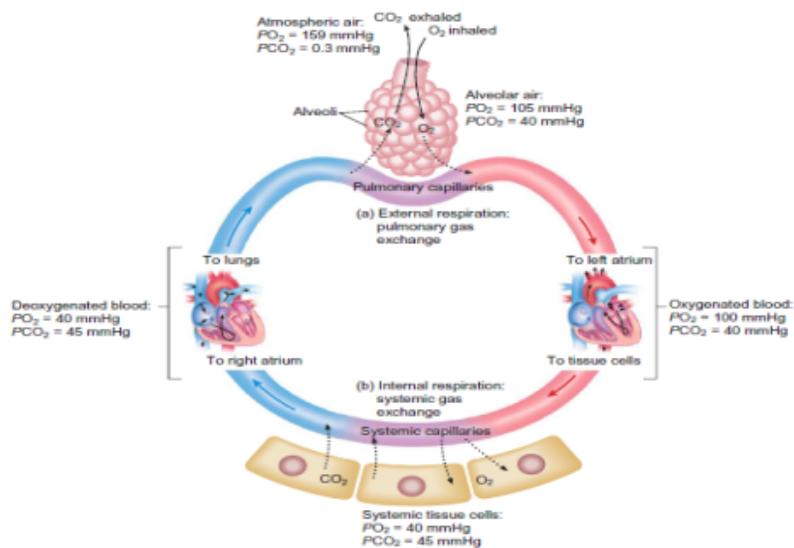
Semua sel dalam tubuh mengambil oksigen yang digunakan untuk bereaksi dengan senyawa dalam mitokondria sel untuk menghasilkan senyawa yang kaya energi, karbondioksida dan air. Senyawa yang kaya energi akan digunakan untuk aktivitas yang menggunakan energi (Communication, 1999). Dengan bernafas setiap sel dalam tubuh manusia menerima oksigen dan pada saat bersamaan akan melepaskan produk oksidasinya. Oksigen yang bersenyawa dengan hidrogen dan karbon pada jaringan, hasil buangan dalam proses ini membentuk karbondioksida ( $\text{CO}_2$ ) dan air ( $\text{H}_2\text{O}$ ) (Pearce, 2016).

Pernapasan merupakan proses ganda, pertama terjadi pertukaran gas di dalam jaringan disebut respirasi dalam dan kedua terjadinya pertukaran gas dalam paru-paru disebut pernapasan luar (Pearce, 2016). Terdapat empat tahap dalam proses pernapasan (Hall, John E. and Hall, 2020):

### Ventilasi pulmonal

Artinya masuk dan keluarnya udara antara atmosfer dan paru-paru. Proses keluar masuknya udara dari atmosfer masuk kedalam paru-paru dan proses keluarnya udara dari paru-paru keluar ke atmosfer dipengaruhi oleh karena adanya perbedaan tekanan udara di luar tubuh dan perbedaan tekanan udara di dalam rongga dada. Jika tekanan udara di luar rongga dada lebih besar maka udara akan masuk ke dalam rongga paru-paru dan sebaliknya apabila tekanan udara dalam rongga dada lebih besar maka udara akan keluar dari paru-paru (Utama, 2018).

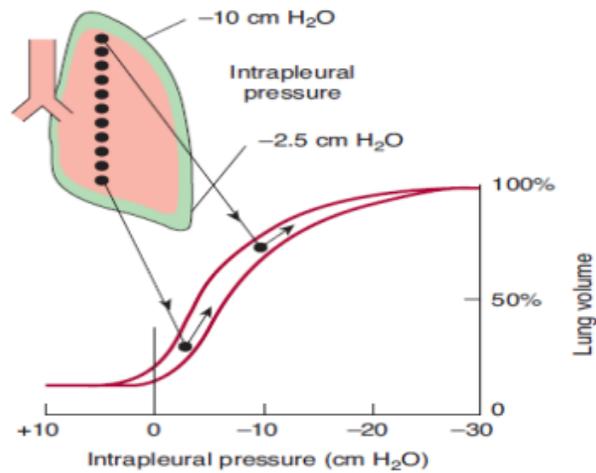
Udara yang bergerak keluar masuk dari paru-paru selain karena adanya perbedaan tekanan antara atmosfer dan alveoli juga juga dipengaruhi oleh resistensi jalan nafas dan compliance paru (Somantri, 2007).



**Gambar 8.4:** Pertukaran Gas Sistem Respirasi (Brady; Mc Chabe; McChann, 2014)

Besarnya tekanan udara juga dapat dipengaruhi oleh posisi tubuh, pada posisi tubuh tegak ventilasi per satuan volume paru lebih besar di dasar paru dari pada di apeks (puncak) paru, karena pada awal inspirasi, tekanan intrapleural kurang negatif di dasar paru daripada di apeks paru (Gambar 8.5), karena perbedaan tekanan intrapleural intrapulmonalis di dasar paru lebih kecil maka paru-paru kurang berkembang. Sebaliknya di apeks paru-paru lebih mengembang. Ventilasi dan perfusi berbeda dari apeks ke dasar paru biasanya

dikaitkan dengan gravitasi, akan ada kecenderungan menghilang dalam posisi terlentang (Barret; Brooks; Boitano; Barman, 2010).



**Gambar 8.5:** Tekanan Intrapleura Ventilasi Dalam Posisi Tegak

#### **Difusi oksigen (O<sub>2</sub>) dan karbondioksida (CO<sub>2</sub>) antara alveolus dan darah**

Difusi gas adalah proses Bergeraknya gas CO<sub>2</sub> dan O<sub>2</sub> atau partikel lain dari area yang bertekanan tinggi ke area dengan tekanan lebih rendah. Proses difusi gas melalui membran alveolar-kapiler yang sangat tipis (<0.5 mm). Kekuatan pendorong dalam perpindahan gas ini terjadi karena adanya selisih tekanan kaptial antara gas dan darah, tekanan oksigen dalam atmosfer ± 149 mmHg (21%). Di dalam alveolus oksigen melintasi membran alveolus-kapiler, dari alveoli ke kapiler karena adanya perbedaan tekanan PO<sub>2</sub> 100 mmHg yang lebih tinggi di alveolus dan tekanan kapiler lebih rendah (PO<sub>2</sub> 40 mmHg). CO<sub>2</sub> akan berdifusi dengan arah berlawanan dengan O<sub>2</sub> akibat adanya perbedaan tekanan di kapiler sebesar PCO<sub>2</sub> 45mmHg dan PCO<sub>2</sub> di alveoli sebesar 40 mmHg (Somantri, 2009; Muttaqin, 2018).

Ada beberapa faktor yang dapat memengaruhi kecepatan difusi gas dalam membran paru-paru (Somantri, 2007):

1. perbedaan tekanan pada membran semakin besar, maka difusi akan semakin cepat.
2. Area membran paru semakin besar maka semakin banyak gas yang akan berdifusi
3. Semakin tipis membran, maka akan semakin cepat berdifusi

4. Koefisien difusi secara langsung berbanding lurus terhadap kemampuan terlarut suatu gas. Molekul kecil akan lebih cepat berdifusi daripada molekul besar.

Organ pernafasan yang berperan penting dalam difusi gas adalah darah dan alveoli. Adanya perbedaan tekanan parsial pada kapiler dan cairan interstisial akan menyebabkan pergerakan CO<sub>2</sub> dan O<sub>2</sub> pada respirasi untuk melakukan difusi gas (Potter; Perry; Hall & Stockert, 2009)

#### **Transportasi oksigen (O<sub>2</sub>) dan karbondioksida (CO<sub>2</sub>) di dalam darah dan cairan tubuh ke dalam sel tubuh;**

Transportasi gas merupakan perpindahan gas dari paru-paru ke dalam jaringan dan sebaliknya dari jaringan ke dalam paru-paru. Sistem transportasi O<sub>2</sub> dalam tubuh terdiri dari paru-paru dan sistem kardiovaskular. Transportasi O<sub>2</sub> ke jaringan tergantung dari jumlah O<sub>2</sub> yang masuk ke dalam paru-paru, kecukupan pertukaran gas dalam paru-paru, aliran darah ke jaringan dan kapasitas darah untuk membawa O<sub>2</sub>. Aliran darah tergantung pada derajat penyempitan lapisan vaskular di jaringan dan curah jantung. Jumlah O<sub>2</sub> di dalam darah ditentukan oleh jumlah O<sub>2</sub> terlarut, jumlah hemoglobin dalam darah, dan afinitas hemoglobin untuk oksigen (Barret, Kim; Brooks, Heddwen; Boitano, Scott; Barman, 2010).

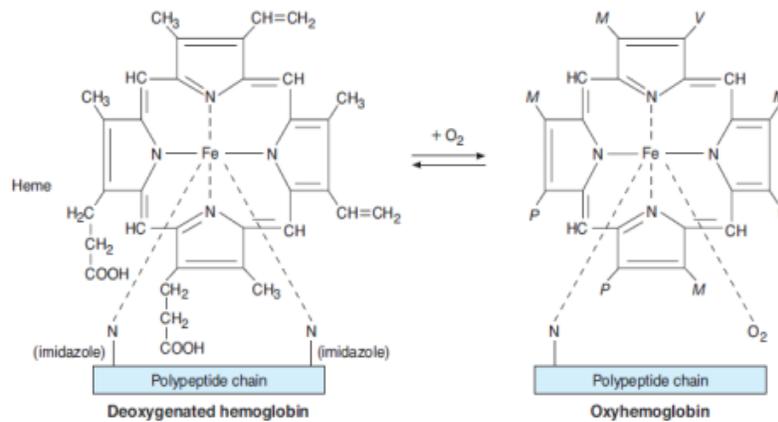
Transportasi gas antara paru-paru dan jaringan meliputi proses sebagai berikut:

1. Transportasi oksigen (O<sub>2</sub>) dalam darah

Hemoglobin sebagai pembawa O<sub>2</sub> bereaksi sangat cocok. Hemoglobin merupakan protein yang terdiri dari empat sub unit, yang masing-masing mengandung bagian heme yang melekat pada rantai polipeptida. Pada orang dewasa normal, sebagian besar molekul hemoglobin mengandung dua rantai  $\alpha$  dan dua rantai  $\beta$ . Heme pada unit hemoglobin (lihat Gambar 8.6) adalah kompleks cincin porfirin yang mencakup satu atom besi ferro.

Masing-masing dari empat atom dalam hemoglobin dapat mengikat satu atom O<sub>2</sub> secara reversibel. Besi yang berikatan dengan molekul O<sub>2</sub> adalah dalam bentuk ferro, sehingga reaksinya oksigenasi, bukan oksidasi. Jika satu heme menangkap O<sub>2</sub>, maka heme yang lainnya

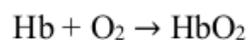
cepat mengikat O<sub>2</sub> (Barret, Kim ; Brooks, Heddwen ; Boitano, Scott; Barman, 2010).



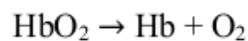
**Gambar 8.6:** Reaksi hemoglobin terhadap oksigen (Barret, Kim; Brooks, Heddwen; Boitano, Scott; Barman, 2010)

Oksigen (O<sub>2</sub>) yang ditransportasikan dari paru-paru ke jaringan dapat melalui secara fisik yang akan terlarut dalam plasma dan secara kimia berikatan dengan Hb yang membentuk oksihemoglobin (HbO<sub>2</sub>). Sebanyak 97 % oksigen (O<sub>2</sub>) yang masuk ke dalam darah akan bergabung dengan hemoglobin yang membentuk ikatan oksihemoglobin (HbO<sub>2</sub>) dan sisanya 3% akan ditransportasikan dalam dalam sel dan cairan plasma (Potter, P. A., Perry, A. G., Hall, A., & Stockert, 2009). Ikatan O<sub>2</sub> dan Hb bersifat reversibel karena pada saat di jaringan oksigen (O<sub>2</sub>) mengalami disosiasi (berpisah) dari hemoglobin kemudian berdifusi ke dalam plasma, selanjutnya oksigen (O<sub>2</sub>) masuk kedalam sel-sel jaringan. Adapun reaksi kimia dapat digambarkan sebagai berikut (Somantri, 2009):

Reaksi kimia Pengikatan oksigen (O<sub>2</sub>) oleh hemoglobin:



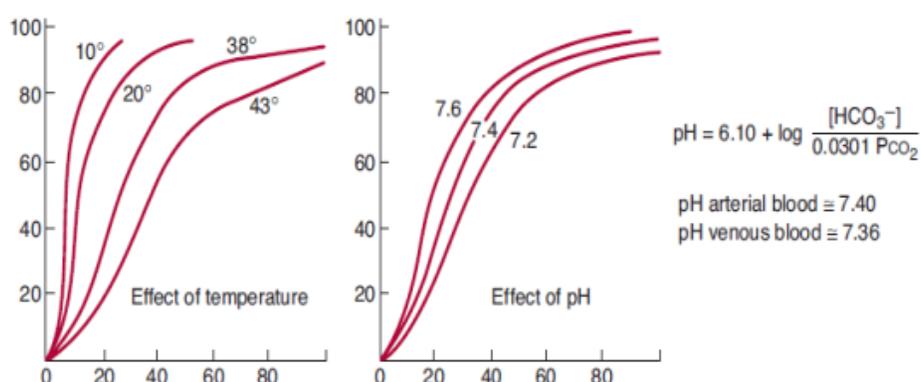
Reaksi kimia Pemisahan oksigen (O<sub>2</sub>) dari hemoglobin ke sel jaringan:



### Kurva Disosiasi Oksihemoglobin

Kurva disosiasi oksihemoglobin merupakan kurva yang menggambarkan afinitas oksigen dan hemoglobin. Terdapat tiga kondisi penting yang

memengaruhi kurva disosiasi oksigen-hemoglobin: pH, suhu, dan konsentrasi 2, diphosphoglycerate (DPG; 2,3-DPG). Kenaikan suhu atau penurunan pH menggeser kurva ke kanan (Gambar 8.7). Ketika kurva bergeser ke arah ini, dibutuhkan PO<sub>2</sub> yang lebih tinggi agar hemoglobin bisa mengikat O<sub>2</sub>. Sebaliknya penurunan suhu atau kenaikan pH menggeser kurva ke kiri, dan dibutuhkan PO<sub>2</sub> yang lebih rendah agar hemoglobin bisa mengikat O<sub>2</sub>.

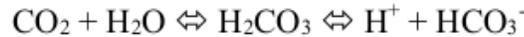


**Gambar 8.7:** Kurva Disosiasi Efek Suhu Dan Ph Terhadap Ikatan Hemoglobin-Oksigen (Barret, Kim; Brooks, Heddwen; Boitano, Scott; Barman, 2010)

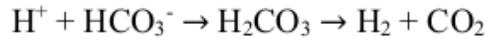
2. Transportasi karbondioksida (CO<sub>2</sub>) dalam darah  
Transportasi karbondioksida (CO<sub>2</sub>) dari jaringan ke paru-paru yang selanjutnya dibuang dapat dilakukan dengan tiga cara:
  - a. 70% ditransport sebagai bikarbonat plasma
  - b. 20 % berikatan dengan gugus amino pada hemoglobin dalam sel darah merah
  - c. 10% secara fisik larut dalam plasma

Kelarutan karbondioksida (CO<sub>2</sub>) dalam darah 20 kali lebih besar daripada kelarutan oksigen (O<sub>2</sub>). Karbondioksida (CO<sub>2</sub>) yang berdifusi ke dalam sel darah merah dapat dengan cepat mengalami hidrasi menjadi H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> yang disebabkan karena adanya aktivitas enzim anhidrase karbonat. Selanjutnya H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> berdisosiasi menjadi H<sup>+</sup> dan HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, reaksi dapat digambarkan sebagai berikut (Somantri, 2009):

Reaksi kimia pengangkutan karbondioksida (CO<sub>2</sub>) di dalam tubuh:

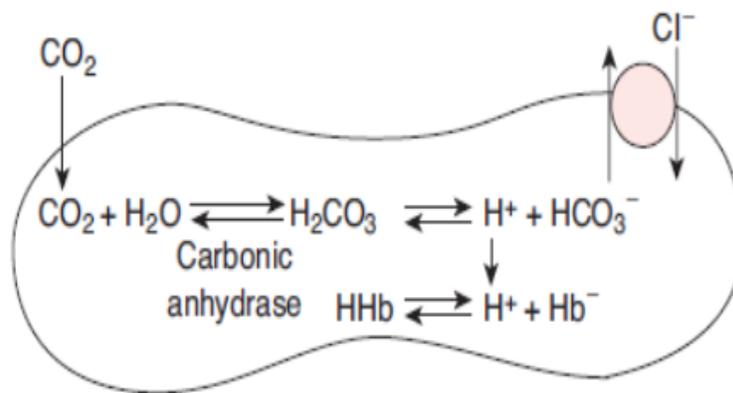


Reaksi kimia pembuangan CO<sub>2</sub> dari paru-paru:



Sebagian CO<sub>2</sub> di sel darah merah bereaksi dengan gugus amino hemoglobin dan lainnya ke protein (R), membentuk senyawa karbamino. Karena deoxyhemoglobin mengikat lebih banyak H<sup>+</sup> dari pada oksihemoglobin sehingga membentuk senyawa karbamino lebih mudah, pengikatan O<sub>2</sub> ke hemoglobin mengurangi afinitasnya terhadap CO<sub>2</sub> (Efek haldane). Akibatnya darah vena lebih banyak membawa gas CO<sub>2</sub> daripada darah arteri.

Pengambilan CO<sub>2</sub> difasilitasi di jaringan, dan pelepasan CO<sub>2</sub> difasilitasi di paru-paru. Sekitar 11% dari CO<sub>2</sub> yang ditambahkan ke kapiler sistemik dibawa ke paru-paru sebagai karbamino-CO<sub>2</sub> (Barret, Kim; Brooks, Heddwen; Boitano, Scott; Barman, 2010).



**Gambar 8.8:** Gambaran CO<sub>2</sub> Dalam Sel Darah Merah (Barret, Kim; Brooks, Heddwen; Boitano, Scott; Barman, 2010)

### Regulasi ventilasi

Respirasi dikendalikan oleh serangkaian proses kompleks yang melibatkan interaksi antara Korteks serebral, pusat pernapasan, kemoreseptor, proprioseptor, dan reseptor. Jumlah frekuensi pernafasan, ritme, kedalaman dan upaya bernafas semuanya dapat berubah dalam upaya untuk memenuhi kebutuhan tubuh dan mempertahankan PaO<sub>2</sub> dalam level normal (tekanan parsial oksigen dalam darah; 12-14 kPa), PaCO<sub>2</sub> (tekanan parsial karbondioksida dalam darah; 4,6–6,0 kPa) dan pH (7.35–7.45).

Berikut ini yang terlibat dalam pengendalian pernapasan:

1. Pusat pernapasan  
Respirasi dikendalikan oleh medula oblongata dan pons di batang otak.
2. Kemoreseptor  
Kemoreseptor sebagian besar berada di badan karotis dan sejumlah kecil berada di badan aorta. Badan aorta dan badan karotis berfungsi mengatur volume dan frekuensi pernafasan. Pernafasan dapat terangsang jika terjadi penurunan tekanan parsial oksigen ( $O_2$ ) dalam arteri. Kemoreseptor perifer yang ada dalam badan aorta dan badan karotis berperan dalam proses homeostasis yang akan peka terhadap penurunan kadar  $PO_2$ . Perubahan pada  $CO_2$ ,  $O_2$  dan pH akan merangsang semua aktivitas pernafasan (Barret, Kim; Brooks, Heddwen; Boitano, Scott; Barman, 2010).

### **Perubahan $CO_2$**

Jika terjadi hiperkapnia ( $CO_2$  tinggi) yang menyebabkan peningkatan ion hidrogen ( $H^+$ ) maka untuk menyeimbangkan akan terjadi hiperventilasi, sehingga kadar  $O_2$  akan meningkat dan kadar  $CO_2$  menjadi turun:

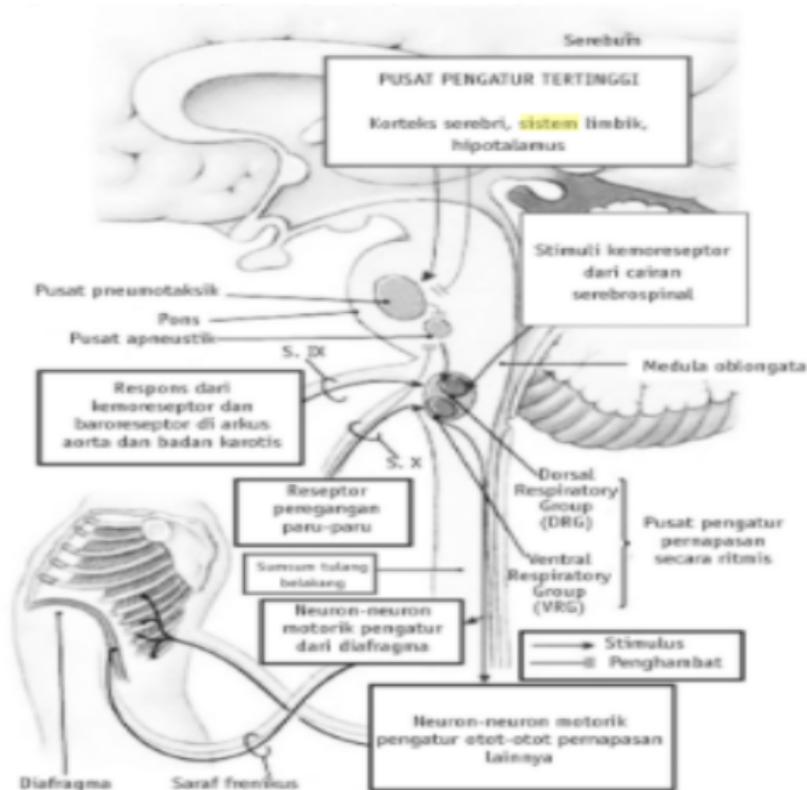


Sebaliknya jika terjadi hipokapnia ( $CO_2$  rendah) menyebabkan tingkat  $H^+$  turun dan meningkatkan pH, tetapi tidak menyebabkan perubahan respirasi:



### **Perubahan $O_2$**

Jika terjadi hipoksemia ( $O_2$  rendah) awalnya akan merangsang pernapasan, meskipun tidak sekuat hiperkapnia, tetapi jika terjadi hipoksemia ekstrim dapat menyebabkan depresi pernafasan (Brady; McChabe; McChann, 2014; Muttaqin, 2018).



**Gambar 8.9:** Skema Pengatur Sistem Pernafasan di Pons dan Medula Oblongata (Muttaqin, 2018)

### Perubahan PH

Sistem pernafasan berkontribusi pada keseimbangan asam-basa melalui pengaturan pH atau  $H^+$  yang terkait dengannya pengangkutan karbon dioksida. Karbondioksida berdifusi ke dalam sel darah merah di dalam darah dan berikatan dengannya air untuk membentuk asam karbonat lemah ( $H_2CO_3$ ), yang selanjutnya terdisosiasi menjadi  $H^+$  dan  $HCO_3^-$ :



Ion  $H^+$  bebas akan mengikat hemoglobin, dengan demikian akan mengubah struktur dan pelepasan oksigen ke jaringan. Demikian pula penumpukan asam laktat selama olahraga menyebabkan pelepasan oksigen ke jaringan (Brady; McChabe; McChann, 2014).

### **Keseimbangan Asam-Basa**

Selama proses metabolisme normal senyawa asam secara terus menerus diproduksi. Senyawa asam lebih banyak dihasilkan daripada senyawa basa. Asam karbonat merupakan produk asam yang dihasilkan paling banyak selain asam laktat. Produksi asam akan menyebabkan peningkatan ion  $H^+$ , sehingga akan terjadi perubahan pH. Suasana asam basa dalam tubuh harus diatur agar semua organ dapat berfungsi secara normal.

Keasaman (PH) intraseluler harus tetap terjaga dalam kisaran antara 7,38-7,42 (Saryono, 2009).

#### 1. Pengaturan pH darah

pH menunjukkan nilai keasaman atau keseimbangan asam-basa dalam darah. Ada tiga faktor yang dapat mengatur pH dalam kondisi normal yaitu: paru, ginjal dan buffer. pH darah merupakan konsentrasi ion hidrogen ( $H^+$ ). Buffer merupakan molekul yang melepaskan dan mengambil ion untuk mempertahankan konsentrasi ion  $H^+$ . Bahan dikatakan asam jika bahan tersebut merupakan pendonor ion hidrogen dan sebaliknya disebut basa jika bahan tersebut merupakan penerima ion hidrogen.

Ketika pH darah begitu rendah maka darah menjadi sangat asam (asidosis). Buffer akan membantu menyerap kelebihan ion  $H^+$  dan sebaliknya jika kekurangan  $H^+$  menyebabkan darah menjadi basa (alkalosis), maka buffer akan melepaskan ion  $H^+$ . Ion bikarbonat ( $HCO_3^-$ ) dan  $CO_2$  merupakan buffer yang paling penting dalam tubuh.  $CO_2$  akan membentuk asam karbonat ( $H_2CO_3$ ) ketika dilarutkan dalam air akan bekerja sebagai asam yang memberikan ion  $H^+$ .  $HCO_3^-$  merupakan basa yang akan menangkap ion  $H^+$  ketika kadarnya berlebihan (Djojodibroto, 2009; Saryono, 2009).

#### 2. Mekanisme paru terhadap pH

$PCO_2$  dalam alveoli akan berada dalam keseimbangan dengan  $PCO_2$  dan  $H_2CO_3$  darah. Jika  $H_2CO_3$  darah meningkat maka akan menyebabkan  $PCO_2$  juga meningkat, sehingga akan merangsang pusat pernafasan untuk melakukan hiperventilasi, efek yang terjadi berupa ekskresi  $CO_2$  meningkat (Saryono, 2009).

3. Efek konsentrasi PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub> dan H<sup>+</sup> terhadap respirasi

Gangguan respirasi dapat menyebabkan hypoxia, hypoxia merupakan kondisi kekurangan suplai oksigen dalam jaringan, di mana dapat menyebabkan penurunan PO<sub>2</sub> (normal 100 mmHg) arteri sehingga akan menstimulasi kemoreseptor perifer yang selanjutnya akan terjadi peningkatan ventilasi pulmonal. Begitu juga jika terjadi hiperkapnia, yaitu suatu kondisi di mana tekanan PCO<sub>2</sub> meningkat (normal 40 mmHg) maka akan terjadi peningkatan ventilasi pulmonal (Lumb, 2008).

# **Bab 9**

## **Enzim Darah**

### **9.1 Pendahuluan**

Darah adalah cairan yang terdapat pada semua makhluk hidup yang berfungsi mengirimkan zat-zat dan oksigen yang dibutuhkan oleh jaringan tubuh, mengangkut bahan-bahan kimia hasil metabolisme, dan juga sebagai pertahanan tubuh terhadap virus atau bakteri. Istilah medis yang berkaitan dengan darah diawali dengan kata hemo atau hemato yang berasal dari bahasa Yunani haima yang berarti darah (Syamsuri, 2000; Firani, 2018).

Darah merupakan suatu suspensi sel dan fragmen sitoplasma di dalam cairan yang disebut plasma. Secara keseluruhan darah dapat dianggap sebagai jaringan pengikat dalam arti luas karena pada dasarnya terdiri atas unsure-unsur sel dan substansi interseluler yang berbentuk plasma. Fungsi utama dari darah adalah mengangkut oksigen yang diperlukan oleh sel-sel tubuh. Darah juga menyuplai jaringan tubuh dengan nutrisi, mengangkut zat-zat sisa metabolisme, dan mengandung berbagai bahan penyusun sistem imun yang bertujuan mempertahankan tubuh dari berbagai penyakit. Darah manusia berwarna merah antara merah terang apabila kaya oksigen sampai merah tua apabila kekurangan oksigen. Warna merah pada darah disebabkan oleh haemoglobin, protein pernapasan yang terdapat dalam eritrosit dan mengandung besi dalam bentuk heme yang merupakan tempat terikatnya

molekul-molekul oksigen (Baharuddin, 2011; Lathifah, 2017; Bresnick, 2019; Handayani et al., 2020).

## 9.2 Komposisi Darah

### 9.2.1 Sel Darah Putih

Sel darah putih, leukosit adalah sel yang membentuk komponen darah. Sel darah putih ini berfungsi untuk membantu tubuh melawan berbagai penyakit infeksi sebagai bagian dari sistem kekebalan tubuh. Sel darah putih tidak berwarna, memiliki inti, dapat bergerak secara amoeboid, dan dapat menembus dinding kapiler atau diapadesis. Dalam keadaan normalnya terkandung  $4 \times 10^9$  hingga  $11 \times 10^9$  sel darah putih di dalam satu liter darah manusia dewasa yang sehat sekitar 7000-25000 sel per tetes. Dalam setiap milimeter kubik darah terdapat 6000 sampai 10000 (rata-rata 8000) sel darah putih. Dalam kasus leukimia, jumlahnya dapat meningkat hingga 50000 sel per tetes (Sudjadi and Laila, 2007; Firani, 2018).

Di dalam tubuh, sel darah putih atau leukosit tidak berasosiasi secara ketat dengan organ atau jaringan tertentu, mereka bekerja secara independent seperti organisme sel tunggal. Leukosit mampu bergerak secara bebas dan berinteraksi dan menangkap serpihan seluler, partikel asing, atau mikroorganisme penyusup. Selain itu, leukosit tidak bisa membelah diri atau bereproduksi dengan cara mereka sendiri, melainkan mereka adalah produk dari sel punca hematopoietic pluripotent yang ada pada sumsum tulang. Leukosit turunan meliputi: sel NK, sel biang, eosinofil, basofil, dan fagosit termasuk makrofag, neutrofil, dan sel dendrit (Firmansyah, 2009; Utomo, Azam and Ningrum, 2012).

#### **Jenis Sel Darah Putih**

Ada beberapa jenis sel darah putih yang disebut granulosit atau sel polimorfonuklear yaitu: basofil, eosinofil, neutrofil, dan dua jenis lain tanpa granula dalam sitoplasma yang disebut agranulosit yaitu limfosit dan monosit (Baharuddin, 2011; Handayani et al., 2020).

11

**Basofil**

Basofil adalah granulosit dengan populasi paling minim, yaitu sekitar 0,01-0,3% dari sirkulasi sel darah putih. Basofil mengandung banyak granula sitoplasmik dengan dua lobus. Seperti granulosit lain, basofil dapat tertarik keluar menuju jaringan tubuh dalam kondisi tertentu. Saat teraktivasi, basofil mengeluarkan antara lain histamin, heparin, kondroitin, elastase dan lisofosfolipase, leukotriena dan beberapa macam sitokina. Basofil memainkan peran dalam reaksi alergi (seperti asma).

**Fungsi basofil**

Basofil diperlukan untuk respons alami sistem kekebalan terhadap penjajah, seperti infeksi kuman. Respons tubuh terhadap alergen juga melibatkan basofil. Ketika alergen yang berbahaya berpotensi berbahaya memasuki tubuh, sistem kekebalan merespon dengan cara mengisolasi dan menghilangkan alergen. Ketika merespons allergen, basofil yang mengalami kerusakan akan melepaskan histamine, yang sebagian bertanggung jawab atas peradangan selama alergi. Selain itu, basofil memainkan peran integral dalam mencegah pembekuan darah. Heparin di dalam sel adalah bentuk pengencer darah alami yang membantu menjaga darah mengalir melalui tubuh.

8

**Eosinofil**

Eosinofil (bahasa Inggris: eosinophil, acidophil) adalah sel darah putih dari kategori granulosit yang berperan dalam sistem kekebalan dengan melawan parasit multiseluler dan beberapa infeksi pada makhluk vertebrata. Bersamaan dengan sel biang, eosinofil juga ikut mengendalikan mekanisme alergi. Eosinofil terbentuk pada proses haematopoiesis yang terjadi pada sumsum tulang sebelum bermigrasi ke dalam sirkulasi darah. Eosinofil mengandung sejumlah zat kimiawi antara lain histamine, eosinofil peroksidase, ribonuklease, deoksiribunuklease, lipase, plasminogen dan beberapa asam amino yang dirilis melalui proses degranulasi setelah eosinofil teraktivasi. Zat-zat ini bersifat toksin terhadap parasit dan jaringan tubuh. Eosinofil merupakan sel substrat peradangan dalam reaksi alergi. Aktivasi dan pelepasan racun oleh eosinofil diatur dengan ketat untuk mencegah penghancuran jaringan yang tidak diperlukan.

Individu normal mempunyai rasio eosinofil sekitar 1-6% terhadap sel darah putih dengan ukuran sekitar 12-17 mikrometer. Eosinofil dapat ditemukan pada medulla oblongata dan sambungan antara korteks otak besar dan timus, dan di

dalam saluran pencernaan, ovarium, uterus, limpa dan lymph nodes. Tetapi tidak dijumpai di paru, kulit, esofagus dan organ dalam lainnya pada kondisi normal, keberadaan eosinofil pada area ini sering merupakan pertanda adanya suatu penyakit. Eosinofil dapat bertahan dalam sirkulasi darah selama 8-12 jam dan bertahan lebih lama sekitar 8-12 hari di dalam jaringan apabila tidak terdapat stimulasi.

### **Neutrofil**

Neutrofil (bahasa Inggris: *neutrophil*, *polymorphonuclear neutrophilic leukocyte*, PMN) adalah bagian sel darah putih dari kelompok granulosit. Bersama dengan dua sel granulosit lain: eosinofil dan basofil yang mempunyai granula pada sitoplasma disebut juga polimorfonuklir. Granula neutrofil berwarna merah kebiruan.

Neutrofil berhubungan dengan pertahanan tubuh terhadap infeksi bakteri dan proses inflamasi lainnya serta menjadi sel yang pertama hadir ketika infeksi di suatu tempat. Dengan sifat fagositik yang mirip dengan makrofag, neutrofil menyerang patogen dengan serangan respiratori menggunakan berbagai macam substransi beracun yang mengandung bahan pengoksidasi kuat termasuk hydrogen peroksida, oksigen radikal bebas dan hipoklorit. Rasio sel darah putih dari neutrofil umumnya mencapai 50-60%. Sumsum tulang normal orang dewasa memproduksi setidaknya 100 miliar neutrofil sehari dan meningkat menjadi sepuluh kali lipatnya juga terjadi inflamasi akut (Adisendjaja and Romlah, 2007).

Setelah lepas dari sumsum tulang, neutrofil akan mengalami 6 tahapan morfologis yaitu: mielosit, metamielosit, neutrofil non segmen (band), neutrofil segmen. Neutrofil segmen merupakan sel aktif dengan kapasitas penuh, yang mengandung granula sitoplasmik (primer atau azurofil, sekunder, atau spesifik) dan inti sel berongga yang kaya kromatin. Sel neutrofil yang rusak terlihat sebagai nanah (Sadikin and Hakim, 2019).

### **Limfosit**

Limfosit (bahasa Inggris: *lymphocyte*) adalah sel darah putih yang terdapat pada sistem kekebalan tubuh makhluk vertebrata. Limfosit utamanya berperan dalam imunitas adaptif. Limfosit secara umum dibagi menjadi limfosit B (sel B), limfosit T (sel T), dan sel pembunuh alami (sel NK, natural killer).

11

**Sel B dan Sel T**

Sel B dinamakan demikian karena berkembang di bursa fabricus (pada unggas) atau pada sumsum tulang (bone marrow, pada manusia). Sedangkan sel T dinamakan demikian karena berkembang di timus. Sel B berperan dalam imunitas humoral (melibatkan antibodi) sedangkan sel T berperan dalam imunitas dimediasi sel (cell mediated immunity). Fungsi sel T dan sel B adalah untuk mengenali antigen spesifik “non self” selama proses yang dikenal sebagai presentasi antigen. Begitu sel-sel telah mengidentifikasi penyerang, sel menghasilkan respon tertentu yang disesuaikan untuk menghilangkan pathogen tertentu atau sel yang terinfeksi. Sel B menanggapi pathogen dengan memproduksi dalam jumlah besar antibodi yang kemudian menetralkan benda asing seperti bakteri dan virus. Subset dari sel T yaitu sel T helper (sel Th), menghasilkan sitokin yang mengarahkan respon imun, sedangkan sel T lainnya yang disebut sel T sitotoksik (sel Tc) menghasilkan granula toksik yang mengandung enzim yang menginduksi kematian sel target. Setelah aktivasi, sel B dan sel T meninggalkan sel-sel memori yang akan mengingat setiap pathogen spesifik yang dihadapi dan mampu memberikan respon yang kuat dan cepat jika pathogen terdeteksi lagi (Sudjadi and Laila, 2007).

**Sel NK**

Sel NK adalah bagian dari sistem imun bawaan dan memainkan peran utama dalam perlindungan inang dari tumor dan sel yang terinfeksi virus. Sel NK membedakan sel yang terinfeksi dan tumor dari sel-sel normal dan tidak terinfeksi dengan mengenali perubahan dari molekul permukaan yang disebut MHC kelas I. Sel NK diaktifkan dalam menanggapi keluarga sitokin yang disebut interferon. Sel NK diaktifkan melepaskan butiran sitotoksik yang kemudian menghancurkan sel-sel target. Sel-sel diberi nama sel pembunuh alami karena tidak memerlukan aktivasi sebelumnya untuk membunuh sel-sel yang kehilangan MHC kelas I, berbeda dengan limfosit B dan limfosit T yang memerlukan serangkaian proses aktivasi yang kompleks (Juliana, Amin and Suarsini, 2016).

**Monosit**

7

Monosit (bahasa Inggris: monocyte, mononuclear) adalah kelompok darah putih yang menjadi bagian dari sistem kekebalan. Monosit dapat dikenali dari warna inti selnya.

Pada saat terjadi peradangan, monosit bermigrasi menuju lokasi infeksi dan mengganti sel makrofag dan DC yang rusak atau bermigrasi dengan membelah diri atau berubah menjadi salah satu sel tersebut.

Monosit diproduksi di dalam sumsum tulang dari sel punca haematopoetik yang disebut monoblast. Setengah jumlah produksi tersimpan di dalam limpa pada bagian pulpa. Monosit tersirkulasi dalam peredaran darah dengan rasio plasma 3-5% selama satu hingga tiga hari, kemudian bermigrasi ke seluruh jaringan tubuh. Sesampainya di jaringan, monosit akan menjadi matang dan terdiferensiasi menjadi beberapa jenis makrofag, sel dendrite dan osteoklas.

Umumnya terdapat dua pengelompokan makrofag berdasarkan aktivasi monosit, yaitu makrofag hasil aktivasi hormon M-CSF dan hormon GM-CSF. Makrofag M-CSF mempunyai sitoplasma yang lebih besar, kapasitas fagositosis yang lebih tinggi dan lebih tahan terhadap infeksi virus stomatitis vesikuler. Kebalikannya, makrofag GM-CSF lebih bersifat sitotoksik terhadap sel yang tahan terhadap sitokina jenis TNF, mempunyai ekspresi MHC kelas II lebih banyak, dan sekresi PGE yang lebih banyak dan teratur. Setelah itu, turunan jenis makrofag akan ditentukan lebih lanjut oleh stimulant lain seperti jenis hormone dari kelas interferon dan kelas TNF.

Stimulasi hormone sitokina jenis GM-CSF dan IL-4 akan mengaktivasi monosit dan makrofag untuk menjadi sel dendrite.

### **Fungsi Sel Darah Putih**

Granulosit dan monosit mempunyai peranan penting dalam perlindungan badan terhadap mikroorganisme. Dengan kemampuannya sebagai fagosit (fago artinya memakan), mereka memakan bakteri hidup yang masuk ke sistem peredaran darah. Melalui mikroskop adakalanya dapat dijumpai sebanyak 10-20 mikroorganisme tertelan oleh sebutir granulosit. Pada waktu menjalankan fungsi ini mereka disebut fagosit, dengan kekuatan gerakan amuboidnya ia dapat bergerak bebas di dalam dan dapat keluar pembuluh darah dan berjalan mengitari seluruh tubuh dengan cara ini ia dapat mengepung daerah yang terkena infeksi atau cedera, menangkap organisme hidup dan menghancurkannya, menyingkirkan bahan-bahan seperti kotoran-kotoran, serpihan-serpihan dan lainnya, dengan cara yang sama dan sebagai granulosit memiliki enzim yang dapat memecah protein, yang memungkinkan merusak jaringan hidup, menghancurkan dan membuangnya, dengan cara ini jaringan yang sakit atau terluka dapat dibuang dan penyembuhannya dimungkinkan (Hidayanto, no date; Amstrong, 1995).

7  
Sebagai hasil kerja fagositik dari sel darah putih, peradangan dapat dihentikan sama sekali. Bila kegiatannya tidak berhasil dengan sempurna, maka dapat terbentuk nanah. Nanah berisi “jenazah” dari kawan dan lawan fagosit yang terbunuh dalam kinerjanya disebut sel nanah. Demikian juga terdapat banyak kuman yang mati dalam nanah itu dan ditambah lagi dengan sejumlah besar jaringan yang sudah mencair dan sel nanah tersebut akan disingkirkan oleh granulosit yang sehat yang bekerja sebagai fagosit (Dinata, 2015).

### Sel Jaringan Lainnya

#### Histiosit,

1  
Histiosit ada dalam sistem limfa bersama dengan jaringan lainnya. Histiosit adalah suatu tipe sel darah putih, fagosit mononuklir yang bertindak sebagai penghancur material asing pada darah dan jaringan. Histiosit tergolong sistem makrofag yang berfungsi memfagosit benda asing (kuman, pecahan sel) dalam tubuh. Histiosit dapat berdiferensiasi menjadi monosit, makrofag atau menjadi sel dendrite. Sel histiosit bereperan dalam sistem imun yang melindungi tubuh tetapi apabila sel ini muncul dalam jumlah yang banyak, maka ia dapat menghancurkan jaringan-jaringan tubuh dikenal sebagai histiositosis sel langerhans.

#### Karakteristik Histiosit

Histiosit sering disebut klasmatosit atau makrofag tetap sebagai fusiform yang terentang sepanjang serat kolagen. Histiosit ditemukan dalam berbagai proporsi di hampir setiap efusi serosa dan dibuat oleh sumsum tulang. Bersama fibroblast selalu terdapat di jaringan ikat longgar. Histiosit tidak berjalan melalui darah. Sebaliknya mereka tetap berada di satu bagian tubuh tetapi ketika histiosit dirangsang oleh pembengkakan atau infeksi mereka menjadi aktif menyerang bakteri benda dan benda asing lainnya di dalam tubuh. Histiosit ditemukan di banyak organ dan jaringan termasuk otak, jaringan payudara, hati, paru-paru, kelenjar getah bening, plasenta, limpa, dan amandel (Listiyana, Mardiana and Prameswari, 2013).

1  
Ukuran sangat bervariasi dari diameter sekitar 15 hingga 100 mikrometer dengan sebagian besar dalam kisaran 20-40 $\mu$ m. Bentuk selnya tidak teratur, penjurusan sel pendek dan tumpul, sedangkan intinya lebih kecil, bulat, dan lebih gelap dengan kromatin yang lebih padat dibandingkan dengan fibroblast. Sel-sel histiosit sebanyak fibroblast sehingga dalam keadaan istirahat sulit dibedakan dengan fibroblast. Karena histiosit bersifat fagositik, sitoplasma

mereka mungkin mengandung leukosit. Partikel inti, sel darah merah, partikel karbon, tetesan lipid, melanin, atau hemosiderin (Bintang et al., 2020).

### **1 Mekanisme Histiosit**

Histiosit merupakan sel-sel dari sistem fagosit mononuklir dan terletak di jaringan ikat. Histiosit berasal dari monosit dan berperan penting dalam pengaturan fungsi imun. Mereka terlibat dalam berbagai aspek pertahanan tubuh dan perbaikan jaringan seperti fagositosis, aktivasi sitotoksik, regulasi inflamasi dan imun, dan penyembuhan luka.

### **Makrofag**

**1** Makrofag (sering juga ditulis sebagai makrofag atau makrofage; bahasa Inggris: macrophage, MAC, dari bahasa Yunani: macros yang artinya pemakan besar dan phagein yang artinya makan) adalah sel pada jaringan yang berasal dari sel darah putih yang disebut monosit. Monosit dan makrofag merupakan fagosit berfungsi terutama pada pertahanan tidak spesifik. Peran makrofag adalah untuk memfagositosis seluler dan pathogen serta untuk menstimulasikan limfosit dan sel imun lainnya untuk merespon pathogen.

Makrofag berasal dari monosit yang terdapat pada sirkulasi darah yang menjadi dewasa dan terdiferensiasi kemudian bermigrasi ke jaringan. Makrofag dapat ditemukan dalam jumlah besar terutama pada jaringan penghubung seperti yang terhubung dengan saluran pencernaan, di dalam paru-paru (di dalam cairan tubuh maupun alveoli), dan sepanjang pembuluh darah tertentu di dalam hati seperti sel Kupffer, dan pada keseluruhan limpa tempat sel darah rusak di daur keluar tubuh. Makrofag jenis ini dinamakan makrofag residen yang sudah terdiferensiasi penuh (Firani, 2018).

Makrofag mampu bermigrasi hingga keluar sistem vaskuler dengan melintasi membran sel dari pembuluh kapiler dan memasuki area antara sel yang sedang diincar oleh pathogen. Neutrofil adalah fagosit yang paling efisien disusul oleh makrofag, dan bisa mencerna sejumlah besar bakteri atau sel lainnya. Pengikatan molekul bakteri ke reseptor permukaan makrofag memicu proses penelanan dan penghancuran bakteri melalui serangan respiratori menyebabkan pelepasan spesi oksigen reaktif (ROS). Patogen juga menstimulasi makrofag untuk menghasilkan kemokin yang memanggil sel fagosit lain di sekitar wilayah terinfeksi. Selain berperan sebagai fagosit, makrofag juga berperan sebagai sel penyaji antigen (APC). Peran makrofag sebagai APC tampak pada fungsi efektor tetapi kurang bermakna pada aktivasi

limfosit naif. Makrofag tidak teraktivasi oleh stimulasi sejumlah sitokin seperti TNF $\alpha$ , IL-1, IL-15 dan IL-8 (Handayani et al., 2020).

### Sel Dendrit

Sel dendrit (bahasa Inggris; dendritic cell) <sup>1</sup> adalah monosit yang terdiferensiasi oleh stimulasi GM-CSF dan IL-4, dan menjadi bagian sistem kekebalan mamalia. Bentuk sel dendritik menyerupai bagian dendrit pada neuron, tetapi sel dendritik tidak bekerja pada sel saraf melainkan berperan sebagai penghubung sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif.

Fungsi utama sel dendritik yaitu sebagai sel penyaji antigen (APC) yaitu sel-sel yang berkemampuan mengikat antigen dan menyajikan potongan protein dari antigen tersebut pada kompleks MHC bagi sel T dan sel B. Antigen yang diikat oleh sel dendritik akan ditelan ke dalam sitosol dan dihancurkan menjadi peptide untuk kemudian diangkut ke permukaan sel yang tergabung dalam kompleks dengan MHC. Sel dendritik memiliki beragam prekursor sel darah dan bermigrasi menuju jaringan yang berbeda sesuai dengan perbedaan fungsi, morfologi, dan fenotip.

Beberapa jenis sel dendritik disebut secara khusus menurut lokasi jaringan tempat migrasinya antara lain:

- a. Sel dendritik folikular, berlokasi di pusat germinal pada folikel limfa sekunder.
- b. Interdigitating cell, berlokasi di zona antar folikular pada nodus limfa dan timus.
- c. Sel langerhans, berlokasi di epidermis.
- d. Veiled cell, berlokasi di limpa aferen.
- e. Mucosal dendritic cell, berlokasi di mukosa associated lymphoid tissue.

Sel dendritik juga dibagi menurut profil fenotipe imunologis misalnya plasmacytoid dendritic cell yang mempunyai ekspresi CD123. Sel dendritik pertama kali ditemukan oleh Ralph M. Steinman, Dinah S. Lustig dan Zanvil A. Cohn pada 1972. Saat itu ditemukan sejumlah sel pada organ limpa yang diperkirakan berasal dari sel prekursor pada sumsum tulang atau bagian dari limpa yang disebut pulpa merah. Sel yang ditemukan dapat melekat pada permukaan gelas dan plastik dan disebut dendritik karena mempunyai fitur morfologis fantastis berupa kemampuan untuk menampulkan berbagai proses

seluler dari beragam ukuran dan bentuk. Pada percobaan *in vitro* lebih lanjut, sel dendritik tidak menunjukkan sifat dan fungsi seperti limfosit, makrofag atau sel retikular non fagositik. Stimulasi kurkumin pada dendritik cel akan meluruhkan ekspresi CD 80, CD86 dan MHC II, bukan MHC I dan membuat sel dendritik sangat efektif untuk menelan antigen dengan proses endositosis (Sumardjo, 2009).

#### **Lintasan Dendritik Pada Silsilah Limfosit**

Kemungkinan adanya hubungan yang sangat dekat antara sel dendritik dan monosit kembali diperbincangkan setelah beberapa penemuan yang menyebutkan adanya sel precursor yang berkembang menjadi sel dendritik dan sel limfoid. Oleh karena itu, istilah sel dendritik limfoid dimaksudkan untuk mengacu pada jenis dari sel dendritik yang berasal dari silsilah prekursor limfosit. Pada awalnya istilah limfosit digunakan pada model tikus untuk menjelaskan beberapa fitur sel dengan precursor yang sama dengan sel T. Fitur ini menunjukkan karakteristik yang berbeda dengan yang terdapat pada sel myeloid, khususnya pada ekspresi fenotipe CD11b, CD13, CD14, dan CD33.

Di dalam darah, precursor sel dendritik limfoid dapat berupa sel yang mirip seperti sel plasma dengan ekspresi CD4<sup>+</sup> dan CD11c<sup>+</sup>, atau berupa sel progenitor yang mempunyai potensi untuk terdiferensiasi menjadi sel T atau sel NK. Sel progenitor semacam ini banyak tersebar pada jaringan limfoid sekunder dan kelenjar timus. Sel dendritik limfoid juga dapat berkembang dari sel progenitor lain dari kelenjar timus, yang terstimulasi oleh sitokina IL-3, dan dari sel precursor pada kelenjar amandel yang distimulasi oleh ligan CD40. Perkembangan terakhir menunjukkan bahwa IL-2 dan IL-5 dapat menstimulasi sel progenitor yang mengekspresikan CD34<sup>+</sup> menjadi sel dendritik yang mempunyai beberapa sifat seperti sel NK. Namun tidak satu pun sel dendritik limfoid dapat terdiferensiasi dari sel precursor oleh stimulasi GM-CSF (Baharuddin, 2011).

Berbagai macam fungsi dilaksanakan oleh sel dendritik limfoid seperti mencetuskan seleksi negative pada kelenjar timus, costimulatory bagi sel T CD4<sup>+</sup> dan CD8<sup>+</sup>. Baru-baru ini sel dendritik limfoid pada manusia ditemukan merupakan activator sel Th2. Di dalam sumsum tulang belakan ditemukan sekelompok sel progenitor timosit CD10 dengan masing-masing ekspresi tambahan CD34<sup>+</sup> CD38 yang memiliki kapasitas diferensiasi menjadi sel T, sel B, sel NK dan sel dendritik tetapi tidak dapat menjadi sel myeloid. Sel progenitor dengan fenotipe tanpa ekspresi CD10 merupakan precursor dari

sel myeloid. Sehingga ekspresi CD10 dianggap sebagai molekul yang diperlukan bagi diferensiasi sel T, sel B, sel NK dan sel dendritik.

Sel dendritik limfoid tersebar di seluruh bagian tubuh termasuk pada medulla timus dan zona sel T pada semua organ limfoid. Pada zona sel T masih terdapat jenis sel dendritik lain seperti sel dendritok sentinel dan sel dendritik migratory yang membawa ags dari jaringan. Sel dendritik limfoid pada zona sel T memiliki kemampuan untuk menginduksi apoptosis pada sel T melalui mekanisme FasL18 atau CD30L dan meredam kemungkinan auto aktivasi sel T dengan sekresi IL-10. Oleh karena itu, sel dendritik limfoid sering disebut sebagai regulator daripada stimulator fungsi efektor pada sistem imun (Firani, 2018).

### **Mastosit**

Mastosit, sel biang, sel mast (bahasa Inggris: mast cell, mastocyte) adalah sel yang mengandung granula yang kaya histamine dan heparin. Mastosit sering berdiam di antara jaringan dan heparin. Mastosit sering berdiam diantara jaringan dan membrane mukosa, tempat sel ini berperan dalam sistem kekebalan turunan dengan bertahan melawan pathogen, menyembuhkan luka, dan juga berkaitan dengan alergi dan anafilaksis. Mastosit terdapat pada hamper seluruh jaringan yang menyelimuti pembuluh darah, saraf, kulit, mukosa dari paaru-paru dan saluran pencernaan, juga pada mulut, conjunctiva dan hidung.

Ketika teraktivasi, mastosit secara cepat melepaskan granula terkarakterisasi, kaya histamin dan heparin, bersama dengan berbagai mediator hormonal, dan kemokina atau kemotaktik sitokina ke lingkungan. Histamin memperbesar pembuluh daraah menyebabkan munculnya gejala peradangan dan melibatkan neutrofil dan makrofag. Mastosit pertama kali ditemukan dan dijabarkan oleh Paul Ehrlich dalam tesis doctoral pada tahun 1878 dengan sudut pemikiran dari bentuk yang berupa granula dan sifat noda yang dapat ditimbulkan sel ini. Pemikiran ini menyebabkan Paul Ehrlich dengan keliru mempercayai bahwa mastosit berfungsi untuk memberikan nutrisi kepada jaringan yang ada di sekitarnya sehingga mastosit diberikan nama Mastzelle dalam bahasa Jerman yang diambil dari bahasa Yunani: masto yang berarti aku member makan. Saat ini mastosit dianggap sebagai bagian dari sistem kekebalan.

Mastosit sangat mirip dengan granulosit basofil, salah satu golongan sel darah putih dan membuat banyak spekulasi bahwa mastosit dan basofil berasal dari jaringan yang sama hingga bukti terkini menunjukkan bahwa ke dua sel ini

berasal dari sel prekursor yang berbeda di dalam sumsum tulang tetapi masih mengandung molekul CD34 yang sama. Basofil meninggalkan sumsum tulang setelah dewasa sedangkan mastosit terdapat dalam bentuk yang belum matang. Jaringan tempat mastosit menetap dan menjadi dewasa mungkin sekali menentukan perilaku sel tersebut. Hingga saat ini hanya dikenali dua jenis mastosit yang berada pada jaringan pengantar dan mastosit mukosa yang bereaksi terhadap sel T (Sumardjo, 2009; Putri and Isfandiari, 2013; Syaifudin, 2014).

### 9.2.2 Sel Darah Merah

Sel darah merah, eritrosit (bahasa Inggris: red blood cell, erythrocyte) adalah jenis sel darah yang paling banyak dan berfungsi mengikat oksigen yang diperlukan untuk oksidasi jaringan-jaringan tubuh lewat darah dalam hewan bertulang belakang. Terdapat kira-kira 5 juta sel darah merah per  $\text{mm}^3$ . Bagian dalam eritrosit terdiri dari haemoglobin sebuah biomolekul yang dapat mengikat oksigen. Hemoglobin akan mengambil oksigen dari paru-paru dan insang dan oksigen akan dilepaskan saat eritrosit melewati pembuluh kapiler. Warna merah sel darah merah sendiri berasal dari warna haemoglobin yang unsur pembuatnya adalah zat besi. Pada manusia, sel darah merah dibuat di sumsum tulang belakang, lalu membentuk kepingan bikonkaf. Di dalam sel darah merah tidak terdapat nukleus. Sel darah merah sendiri aktif selama 120 hari sebelum akhirnya dihancurkan. Sel darah merah atau yang juga disebut sebagai eritrosit berasal dari bahasa Yunani, yaitu erythros berarti merah dan kytos yang berarti selubung/ sel.

#### Struktur Eritrosit

Eritrosit merupakan bagian utama dari sel-sel darah. Setiap milimeter darah mengandung rata-rata sekitar 5 miliar eritrosit (sel darah merah), yang secara klinis sering dilaporkan dalam hitung terdapat 5 juta per milimeter kubik ( $\text{mm}^3$ ). Eritrosit berbentuk lempeng bikonkaf yang merupakan sel gepeng berbentuk piringan yang di bagian tengah di kedua sisinya mencekung seperti sebuah donat dengan bagian tengah mengempeng bukan berlubang. Dengan diameter  $8\mu\text{m}$ , tepi luar tebalnya  $2\mu$  dan bagian tengah  $1\mu\text{m}$ .

Sel darah merah memiliki struktur yang jauh lebih sederhana dibandingkan kebanyakan sel pada manusia. Pada hakikatnya sel darah merah merupakan suatu membran yang membungkus larutan haemoglobin (protein ini membentuk sekitar 95% protein intra sel darah merah) dan tidak memiliki

organel sel misalnya mitokondria, lisosom atau apparatus golgi. Sel darah merah tidak inert secara metabolis. Melalui proses glikolisis, sel darah membentuk ATP yang berperan penting dalam proses untuk mempertahankan bentuknya yang bikonkaf dan juga dalam pengaturan transport ion. Bentuk bikonkaf ini meningkatkan rasio permukaan terhadap volume sel darah merah sehingga mempermudah pertukaran gas. Sel darah merah mengandung komponen sitoskeletal yang berperan penting dalam menentukan bentuknya.

### Metabolisme Eritrosit

Eritrosit adalah cakram bikonkaf yang fleksibel dengan kemampuan menghasilkan energi sebagai adenosin trifosfat (ATP) melalui jalur glikolisis anaerobik dan menghasilkan kekuatan pereduksi sebagai NADH melalui jalur pintas heksosa monofosfat. Jalur Embden Meyerhof juga menghasilkan NADH yang diperlukan oleh enzim methemoglobin reduktase untuk mereduksi methemoglobin (hemoglobin teroksidasi) yang tidak berfungsi yang mengandung besi ferri (dihasilkan oleh oksidasi sekitar 3% haemoglobin setiap hari) menjadi haemoglobin tereduksi yang aktif berfungsi. 2,3-DPG yang dihasilkan pada pintas Luebering-rapoport atau jalur samping pada jalur ini membentuk suatu kompleks 1:1 dengan haemoglobin dan seperti telah disebutkan di atas penting dalam regulasi afinitas haemoglobin terhadap oksigen. Jalur heksosa monofosfat (pentose fosfat). Sekitar 5% glikolisis terjadi melalui jalur oksidatif ini, dengan perubahan glukosa 6 fosfat glukonat dan kemudian menjadi ribulosa 5 fosfat. NADPH dihasilkan dan berkaitan dengan glutathion yang mempertahankan gugus sulfhidril tetap utuh dalam sel termasuk sulfhidril tetap utuh dalam sel termasuk sulfhidril dalam haemoglobin dan membran eritrosit. NADPH juga digunakan oleh methemoglobin reduktase lain untuk mempertahankan besi hemoglobin dalam keadaan  $Fe^{2+}$  yang aktif secara fungsional. Pada salah satu keadaan eritrosit diturunkan yang sering ditemukan (yaitu defisiensi glukosa 6 fosfat dehidrogenase), eritrosit sangat rentan terhadap stress oksidasi (Baharuddin, 2011).

### Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Fragilitas Eritrosit

Ada 2 macam hemolisis yaitu hemolisis osmotik dan hemolisis kimiawi. Hemolisis osmotik terjadi karena adanya perubahan yang besar antara tekanan osmosis cairan di dalam sel darah merah jauh lebih besar dari pada tekanan osmosis diluar sel. Tekanan osmosis di dalam sel darah merah sama dengan tekanan osmosis larutan NaCl 0,9%. Bila sel darah merah dimasukkan ke dalam larutan 0,8% belum terlihat adanya hemolisa, bila sel darah merah

dimasukkan ke dalam larutan 0,8% belum terlihat adanya hemolisis, tetapi sel darah merah yang dimasukkan larutan NaCl 0,4% hanya sebagian saja yang mengalami hemolisis sedangkan sel darah merah yang lainnya masih utuh. Perbedaan ini disebabkan karena umur sel darah merah yang sudah tua, membran selnya mudah pecah sedangkan sel darah merah muda membran selnya masih kuat. Bila sel darah merah dimasukkan ke dalam larutan NaCl 0,3 % semua sel darah merah akan mengalami hemolisis. Hal ini disebut hemolisis sempurna. Larutan yang mempunyai tekanan osmosis lebih kecil daripada tekanan osmosis ini sel darah merah disebut larutan hipotonis sedangkan larutan yang mempunyai tekanan osmosis lebih besar dari tekanan osmosis isi sel darah merah disebut larutan hipertonis. Suatu larutan yang mempunyai tekanan osmosis yang sama besar dengantekanan osmosis isi sel darah merah disebut larutan isotonis. Sedangkan pada jenis hemolisis kimiawi sel darah merah dirusak oleh macam-macam substansi kimia. Dinding sel darah merah terutama terdiri dari lipid dan protein membentuk suatu lapisan lipoprotein. Jadi setiap substansi kimia yang dapat melarutkan lemak (pelarut lemak) dapat merusak atau melarutkan membran sel darah merah. Kita mengenal bermacam-macam pelarut lemak yaitu kloroform, aseton, alkohol benzena, dan eter. Substansi lain yang dapat merusak membran sel darah merah diantaranya adalah bisa ular, bisa kalajengking, garam empedu, saponin, nitrobenzena, pirogalol, asam karbon, resin, dan senyawa arsen.

Sel penyusun suatu organisme pasti berada dalam suatu cairan yang mengandung berbagai zat yang diperlukan oleh sel. Cairan tersebut berupa cairan cairan ekstraseluler yang dapat dibedakan menjadi cairan interstitial dan atau plasma darah. Sel pada umumnya berada dalam cairan interstitial sedangkan eritrosit berada dalam plasma darah. Membran sel eritrosit seperti halnya membran sel lainnya tersusun atas lipid bilayer dan bersifat semipermeabel. Pada kondisi cairan hipertonis maka air akan berpindah dari dalam eritrosit ke luar sehingga eritrosit akan mengalami penyusutan (krenasi). Sebaliknya pada kondisi larutan hipotonis maka air akan masuk ke dalam sitoplasma eritrosit sehingga eritrosit akan mengembang yang kemudian pecah (lisis). Kecepatan hemolisis dan krenasi eritrosit dipengaruhi oleh konsentrasi larutan (Syamsuri, 2000; Sudjadi and Laila, 2007; Sadikin and Hakim, 2019).

### Eritrosit Pada Manusia

Kepingan eritrosit manusia memiliki diameter sekitar  $6-8\mu\text{m}$  dan ketebalan  $2\mu\text{m}$ , lebih kecil daripada sel-sel lainnya yang terdapat pada tubuh manusia. Eritrosit normal memiliki volume sekitar  $9\text{fL}$  (9 femtoliter) sekitar sepertiga dari volume diisi oleh hemoglobin total dari 270 juta molekul haemoglobin dimana setiap molekul membawa 4 gugus heme. Orang dewasa memiliki  $2-3 \times 10^{13}$  eritrosit setiap waktu (wanita memiliki 4-5 juta eritrosit per mikroliter darah dan pria memiliki 5-6 juta). Sedangkan orang yang tinggal di dataran tinggi yang memiliki kadar oksigen yang rendah maka cenderung untuk memiliki kadar oksigen yang rendah maka cenderung untuk memiliki sel darah merah yang lebih banyak). Eritrosit terkandung di dalam jumlah yang tinggi dibandingkan dengan partikel darah yang lain seperti misalnya sel darah putih yang hanya memiliki sekitar 4000-11000 sel darah putih dan platelet yang hanya memiliki 150000-400000 di setiap mikroliter dalam darah merah.

Pada manusia, haemoglobin dalam sel darah merah mempunyai peran untuk menghantarkan lebih dari 98% oksige ke seluruh tubuh sedangkan sisanya terlarut dalam plasma darah. Eritrosit dalam tubuh manusia menyimpan sekitar 2,5 gram besi mewakili sekitar 65% kandungan besi di dalam tubuh manusia (Istiningrum, Amin and Lestari, 2016; Bresnick, 2019).

### Daur Hidup Eritrosit

Proses dimana eritrosit diproduksi dinamakan eritropoiesis. Secara terus menerus eritrosit diproduksi di sumsum tulang merah dengan laju produksi sekitar 2 juta eritrosit per detik. Pada embrio, hati berperan sebagai pusat produksi eritrosit utama. Produksi dapat distimulasi oleh hormone eritropoietin yang disintesis oleh ginjal. Hormon ini sering digunakan dalam aktivitas olahraga sebagai doping. Saat sebelum dan sesudah meninggalkan sumsum tulang belakang, sel yang berkembang ini dinamakan retikulosit dan jumlahnya sekitar 1% dari seluruh darah yang beredar. Eritrosit dikembangkan dari sel punca melalui retikulosit untuk mendewasakan eritrosit dalam waktu sekitar 7 hari dan eritrosit dewasa dengan sebuah percobaan untuk menandai eeritrosit dengan besi radioaktif terbukti akan hidup selama 120 hari (Firmansyah, 2009; Juliana, Amin and Suarsini, 2016; Sadikin and Hakim, 2019).

### **Polimorfisme dan Kelainan**

Morfologi sel darah merah yang normal adalah bikonkaf. Cekungan (konkaf) pada eritrosit digunakan untuk memberikan ruang pada haemoglobin yang akan mengikat oksigen. Tetapi polimorfisme yang mengakibatkan abnormalitas pada eritrosit dapat menyebabkan munculnya banyak penyakit. Umumnya polimorfisme disebabkan oleh mutasi gen pengkode haemoglobin, gen pengkode protein transmembran, ataupun gen pengkode protein sitoskeleton. Polimorfisme yang mungkin terjadi antara lain anemia sel sabit, talasemia, kelainan glikoporin, duffy negative, glucose 6 phosphate deficiency dan South-East Aurdxe4 e yang mungkin terjadi antara lain anemia sel sabit, talasemia, kelainan glikoporin, duffy negative, glucose 6 phosphate deficiency dan ovalositosis asia tenggara (Sudjadi and Laila, 2007).

## **9.3 Keping Darah, Lempeng Darah, Trombosit**

Keping darah, lempeng darah, trombosit (bahasa Inggris: platelet, thrombocyte) adalah sel anuclear nulliploid (tidak mempunyai nucleus pada DNAny) dengan bentuk tak beraturan dengan ukuran diameter 2-3 $\mu$ m yang merupakan fragmentasi dari megakariosit. Keping darah tersirkulasi dalam darah dan terlibat dalam mekanisme hemostasis tingkat sel dalam proses pembekuan darah dengan membentuk darah beku. Rasio plasma keeping darah normal berkisar antara 200.000-300.000 keping /mm<sup>3</sup>, nilai dibawah rentang tersebut dapat menyebabkan pendarahan sedangkan nilai di atas rentang yang sama dapat meningkatkan resiko thrombosis. Trombosis memiliki bentuk yang tidak teratur, tidak berwarna, tidak berinti, dan berukuran lebih kecil dari eritrosit maupun leukosit dan juga mudah pecah bila tersentuh benda kasar.

### **Trombosis**

Trombosis adalah proses koagulasi dalam pembuluh darah yang berlebihan darah yang berlebihan sehingga menghambat aliran darah, atau bahkan menghentikan aliran tersebut. Trombosis dapat terjadi dimana saja dalam sirkulasi darah manusia. Namun klasifikasi umum terbagi menjadi dua: 1.

Venous thromboembolism yang terjadi pada pembuluh balik, 2. Arterial thrombosis yang terjadi pada pembuluh nadi.

#### **Venous thromboembolism**

Salah satu jenis thrombosis yang dapat terjadi pada pembuluh balik adalah deep vein thrombosis. Umumnya simptom ini disertai oleh embolus yang terlepas dari pembuluh paru dan beredar dalam sirkulasi darah hingga mencapai pembuluh balik tersebut yang umumnya berada pada kaki. Oleh sebab itu venous thromboembolism merupakan istilah untuk menjelaskan simtoma komplikasi antara deep vein thrombosis dan pulmonary embolism.

#### **Arterial thrombosis**

Arterial thrombosis umumnya berhubungan dengan kondisi yang disebut aterosklerosis yang menyebabkan stenosis pada pembuluh nadi.

#### **Sindrom**

Salah satu sindrom yang dapat terjadi ialah sindrom kelas ekonomi pada pembuluh balik atau vena pada penumpang pesawat terbang (Istiningrum, Amin and Lestari, 2016).

## **9.4 Plasma Darah**

Plasma darah adalah komponen darah berbentuk cairan berwarna kuning yang menjadi medium sel-sel darah, dimana sel darah ditutup. 55% dari jumlah/volume darah merupakan plasma darah. Volume plasma darah terdiri dari 90% berupa air dan 10% berupa larutan protein, glukosa, factor koagulasi, ion mineral, hormone dan karbon dioksida. Plasma darah juga merupakan medium pada proses ekskresi (Syamsuri, 2000).

Plasma darah dapat dipisahkan di dalam sebuah tuba berisi darah segar yang telah dibubuhi zat anti koagulan yang kemudian diputar sentrifugal sampai sel darah merah jatuh ke dasar tuba, sel darah putih akan berada di atasnya dan membentuk lapisan buffy coat, plasma darah berada di atas lapisan tersebut dengan kepadatan sekitar  $1025 \text{ kg/m}^3$ , atau  $1025 \text{ kg/l}$ . Serum darah adalah plasma tanpa fibrinogen menempati 4% alokasi protein dalam plasma dan merupakan factor penting dalam proses pembekuan darah. Plasmapheresis adalah jenis terapi medis yang menyuling plasma darah keluar dari

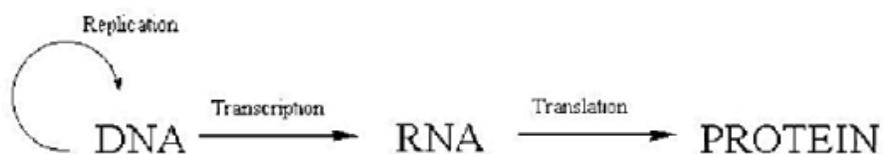
kumpulan partikelnya untuk diolah lebih lanjut dan memasukkan kembali plasma darah tersebut pada akhir terapi (Adisendjaja and Romlah, 2007; Firmansyah, 2009; Ariningrum, 2013).

# Bab 10

## DNA dan RNA

### 10.1 Pendahuluan

Turunan dari semua bentuk kehidupan seluler dan virus ditentukan oleh genomnya, yang merupakan urutan panjang asam nukleat yang berisi petunjuk genetik yang menentukan perkembangan biologis organisme. Asam nukleat adalah makromolekul keturunan dari semua bentuk seluler kehidupan (dan kebanyakan virus), namun beberapa virus seperti virus mosaik tembakau, virus poliomielitis dan Virus Penyakit Jembrana dilaporkan hanya mengandung RNA, yang bertindak sebagai bahan keturunan dari virus tersebut (Unsunidhal, et al., 2019), (Ishak, et al., 2019).



**Gambar 10.1:** Dogma Sentral Biologi (Alvin, et al., 2002)

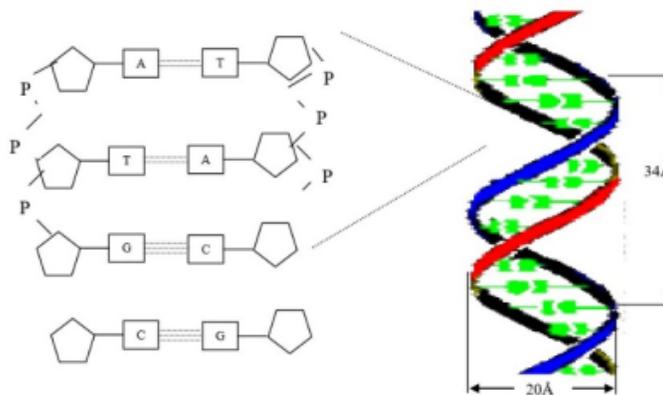
Asam nukleat adalah polimer linier – terdiri dari empat blok pembangun yang berbeda yang disebut nukleotida. Empat blok pembangun yang berbeda tersebut ada dalam urutan nukleotida di polimer tempat informasi genetik berada. Informasi ini ditransmisikan melalui transkripsi dari DNA ke molekul

RNA yang digunakan dalam sintesis protein. Faktanya, dogma sentral biologi modern adalah sebagai berikut:

Dalam sel kompleks (eukariota), seperti yang berasal dari tumbuhan, hewan, jamur dan protista, sebagian besar DNA terletak di inti sel. Sebaliknya, dalam sel yang lebih sederhana yang disebut prokariota (eubacteria dan archaea), DNA tidak dipisahkan dari sitoplasma oleh selubung inti. Organel seluler yang dikenal sebagai kloroplas dan mitokondria juga membawa DNA. RNA ditemukan baik di nukleus (tempat disintesis) dan sitoplasma (tempat sintesis protein).

## 10.2 Struktur dari DNA

DNA telah dibuktikan sebagai materi genetik (Hershey & Chase, 1952), tetapi bagaimana DNA berfungsi sebagai gen belum bisa dipastikan. DNA harus membawa informasi dari sel induk ke sel anak. DNA berisi informasi untuk mereplikasi dirinya sendiri dan hal tersebut harus stabil secara kimiawi dan juga relatif tidak berubah. Banyak ilmuwan tertarik untuk menguraikan struktur DNA. Berdasarkan penelitian yang panjang telah ditemukan model struktur DNA (Watson & Crick, 1953), kemudian fotomikrograf difraksi sinar-X dari ekstrak DNA kristal (Meselson & Stahl, 1958).

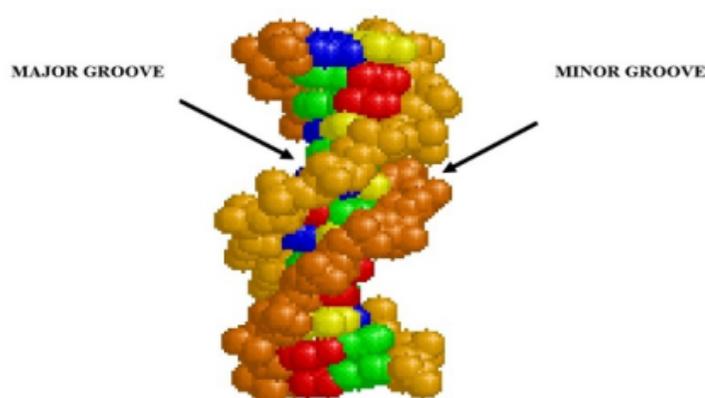


**Gambar10.2:** Struktur DNA (Watson & Crick, 1953)

Data yang diketahui pada saat itu adalah bahwa DNA merupakan molekul yang panjang, protein digulung secara heliks dan data dasar Chargaff dan data difraksi sinar-X (Meselson & Stahl, 1958). Model struktur DNA yang

memberikan penjelasan untuk data komposisi dasar dan untuk sifat biologis DNA – terutama duplikasinya di dalam sel (Watson & Crick, 1953). Dalam model tersebut terdapat dua rantai polinukleotida heliks yang membentuk heliks ganda di sekitar sumbu pusat. Kedua untai tersebut antiparalel yaitu, yaitu, tautan fosfodiester 3'- 5' mereka berlawanan arah. Selanjutnya, basis ditumpuk di dalam heliks dalam bidang tegak lurus dengan sumbu heliks (Gambar. 10.2).

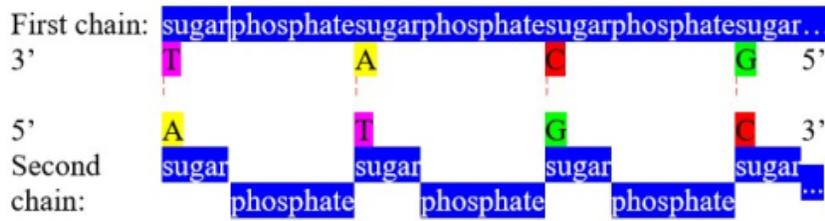
Kedua untai disatukan oleh ikatan hidrogen yang terjalin antara pasangan basa. Karena terdapat jarak tetap (yaitu 1,08 nm) antara dua gugus gula pada untaian yang berlawanan, hanya pasangan basa tertentu yang dapat masuk ke dalam struktur. Seperti yang dapat dilihat pada Gambar 10.2, hanya dua pasangan yang mungkin ada yaitu AT dan CG. Dua ikatan hidrogen terbentuk antara A dan T, dan tiga terbentuk antara C dan G. Selain ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, yang dibentuk antara basa bertumpuk, juga penting dalam mempertahankan struktur heliks ganda.



**Gambar 10.3:** Model Pengisian Ruang dari Segmen DNA yang Menunjukkan Alur Mayor dan Minor di Permukaan (Watson & Crick, 1953).

Model DNA (Watson & Crick, 1953) jarak antara basis yang ditumpuk adalah  $3,4 \text{ \AA}$  (0,34 nm), yang sesuai dengan periode primer yang ditunjukkan oleh difraksi sinar-x. Selanjutnya giliran dari heliks ganda selesai dalam  $34 \text{ \AA}$  (3,4 nm), panjang yang sesuai dengan 10 residu nukleotida. Jarak ini sesuai dengan periode sekunder di sepanjang sumbu. Heliks ganda memiliki diameter rata-rata  $\sim 20 \text{ \AA}$  (2.0 nm); selanjutnya, dua alur (alur mayor atau dalam, dan alur minor atau permukaan) diamati (Gambar 10.3).

Urutan aksial basa sepanjang satu rantai polinukleotida dapat sangat bervariasi, tetapi pada rantai lain urutannya harus saling melengkapi seperti pada contoh berikut:



**Gambar 10.4:** Rantai Urutan yang Saling Melengkapi (Alvin, et al., 2002).

Karena sifat ini, dengan urutan basa pada satu rantai, rantai lainnya benar-benar saling melengkapi. Selama duplikasi DNA, kedua rantai tersebut berdisosiasi, dan masing-masing berfungsi sebagai pola untuk sintesis dua rantai pelengkap. Dengan cara ini dihasilkan dua molekul DNA, masing-masing memiliki konstitusi molekul yang persis sama. Urutan berbeda dari empat basa di sepanjang rantai DNA membentuk dasar informasi genetik. Empat basa dapat menghasilkan ribuan karakter herediter yang berbeda, karena molekul DNA adalah polimer panjang di mana sejumlah besar kombinasi dapat dihasilkan.

### 10.2.1 Denaturasi dan Renaturasi

Ikatan hidrogen antara untaian heliks ganda cukup lemah sehingga dapat dengan mudah dipisahkan oleh enzim. Enzim yang dikenal sebagai helikase melepaskan untaian untuk memfasilitasi kemajuan enzim pembaca urutan seperti DNA polimerase. Pelepasan membutuhkan helikase yang secara kimiawi membelah backbone fosfat dari salah satu untaian. Untaian juga dapat dipisahkan dengan pemanasan perlahan, seperti yang digunakan dalam PCR, asalkan memiliki kurang dari 10.000 pasangan basa (10 kilobase pasang, atau 10 kbp). Jalinan untaian DNA membuat segmen yang panjang sulit dipisahkan.

### 10.2.2 DNA Sirkuler

Ketika ujung sepotong DNA heliks ganda disatukan sehingga membentuk lingkaran, seperti pada DNA plasmid, untaian diikat secara topologis. Ini berarti mereka tidak dapat dipisahkan dengan pemanasan lembut atau dengan

proses apa pun yang tidak melibatkan pemutusan untaian. Beberapa enzim topoisomerase dapat melepaskan ikatan DNA sirkuler dengan membelah dua untaian sehingga segmen untaian ganda lainnya dapat dipasangkan. Pembongkaran diperlukan untuk replikasi DNA sirkuler serta untuk berbagai jenis rekombinasi dalam DNA linier (Ishak, et al., 2019), (Jannah & Unsunnidhal, 2019), (Jannah & Unsunnidhal, 2019), (Kusumawati, et al., 2018), (Unsunidhal, et al., 2019), (Unsunidhal & Jannah, 2019).

### 10.2.3 Pengemasan DNA

Lebar sempit dari heliks ganda membuatnya tidak mungkin untuk dideteksi dengan mikroskop elektron konvensional, kecuali dengan pewarnaan yang berat. Pada saat yang sama, DNA yang ditemukan di banyak sel bisa jadi panjang makroskopis - panjang sekitar 2 meter untuk untaian dalam kromosom manusia. Akibatnya, sel harus memadatkan atau "mengemas" DNA untuk membawanya di dalamnya. Ini adalah salah satu fungsi kromosom, yang mengandung protein seperti kumparan yang dikenal sebagai histon, di mana DNA berputar.

### 10.2.4 Peregangan Entropik

Ketika DNA berada dalam larutan, DNA mengalami fluktuasi konformasi karena energi yang tersedia dalam penangas panas. Untuk alasan entropik, lebih banyak status urutan nukleotida materi genetik yang dapat diakses secara termal daripada status terulur karena alasan ini, satu molekul DNA membentang mirip dengan karet gelang. Dengan menggunakan pinset optik, perilaku peregangan entropik DNA telah dipelajari dan dianalisis dari perspektif fisika polimer dan telah ditemukan bahwa DNA berperilaku seperti model rantai mirip cacing Kratky – Porod dengan panjang persistensi sekitar 35 nm.

### 10.2.5 Geometri Heliks yang Berbeda

Heliks DNA dapat mengambil salah satu dari tiga geometri yang sedikit berbeda, di mana bentuk "B" mendominasi dalam sel (Watson & Crick, 1953). Lebarnya 2 nanometer dan memanjang 3,4 nanometer per 10 bp urutan. Ini juga merupakan perkiraan panjang urutan di mana heliks ganda membuat satu putaran penuh pada porosnya. Frekuensi putaran ini (dikenal sebagai pitch

heliks) sangat bergantung pada gaya penumpukan yang diberikan setiap basis pada tetangganya dalam rantai.

### 10.2.6 DNA Superkoil

Bentuk B dari heliks DNA berputar  $360^\circ$  per 10,6 bp tanpa adanya regangan. Tetapi banyak proses biologi molekuler yang dapat menyebabkan ketegangan. Segmen DNA dengan puntiran heliks yang berlebihan atau tidak mencukupi masing-masing disebut sebagai "superkoil" positif atau negatif. DNA *in vivo* biasanya supercoil negatif, yang memfasilitasi pelepasan heliks ganda yang diperlukan untuk transkripsi RNA (Unsunidhal, et al., 2019), (Ishak, et al., 2019).

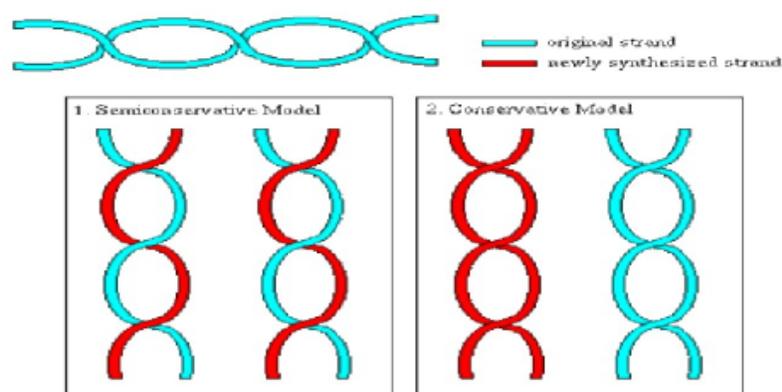
### 10.2.7 Kondisi Pembentukan Heliks A dan Z

Dua bentuk heliks ganda DNA lain yang diketahui, yang disebut A dan Z, sedikit berbeda dalam geometri dan dimensinya. Bentuk A nampaknya hanya terjadi pada sampel DNA yang mengalami dehidrasi, seperti yang digunakan dalam eksperimen kristalografi, dan mungkin pada pasangan hibrid untai DNA dan RNA. Segmen DNA yang telah metilasi sel untuk tujuan pengaturan dapat mengadopsi geometri Z, di mana untaianya berputar di sekitar sumbu heliks seperti bayangan cermin dari bentuk B.

## 10.3 Replikasi DNA

Sifat komplementer dari molekul DNA memungkinkannya mereplikasi diri. Kedua untai itu bisa terpisah satu sama lain, masing-masing masih mengandung informasi lengkap, dan mensintesis untai baru (Watson & Crick, 1953). Tetapi baru pada tahun 1957 (Meselson & Stahl, 1958) telah dilakukan percobaan untuk menentukan, apakah, dua untai terlepas dan masing-masing bertindak sebagai templat untuk untaian baru - replikasi semikonservatif. Untuk menentukan ini mereka telah memberi label untai DNA dengan isotop berat nitrogen ( $N-15$ ) dan kemudian DNA ini dibiarkan melalui satu putaran replikasi dengan  $N-14$ , dan kemudian campuran itu disentrifugasi sehingga DNA lebih berat akan membentuk pita lebih rendah di dalam tabung, dan perantara (satu untai  $N-15$  dan satu untai  $N-14$ ) dan DNA ringan (semua  $N-14$ ) akan muncul sebagai pita yang lebih tinggi di dalam tabung.

Berdasarkan hal tersebut dapat membuktikan bahwa replikasi DNA bersifat semikonservatif (Meselson & Stahl, 1958), di mana satu untai (lama) bertindak sebagai cetakan untuk sintesis yang baru (Gambar 10.4).



**Gambar 10.5:** Model Replikasi DNA Semikonservatif dan Konservatif (Meselson & Stahl, 1958).

Replikasi DNA bukanlah proses pasif dan spontan; itu membutuhkan dua untai dupleks awal untuk kemudian dipisahkan. Namun struktur pemisahan hanya bersifat sementara dan dibalik ketika dupleks anak terbentuk. Proses replikasi DNA dikatalisis oleh sejumlah enzim. Replikasi DNA dimulai dengan aktivitas enzim topoisomerase, yang bertanggung jawab untuk memulai pelepasan DNA dengan memotong satu untai DNA dan melepaskan ikatan yang menahan heliks dalam struktur melingkar dan superkoilnya.

Kemudian enzim yang dikenal sebagai DNA Helicase menyelesaikan pelepasan untai ganda asli, setelah supercoiling dihilangkan oleh topoisomerase. Kedua untai sangat ingin berikatan karena afinitas ikatan hidrogennya satu sama lain, sehingga aktivitas helikase membutuhkan energi (dalam bentuk ATP) untuk memecah untai. Heliks ganda DNA yang tidak berdasar parsial di suatu area dikenal sebagai garpu replikasi (Gambar 10). Bagian yang tidak terikat ini muncul di bawah mikroskop elektron sebagai "gelembung" dan dengan demikian juga dikenal sebagai gelembung replikasi. Saat dua untai DNA terpisah dan basa terbuka, enzim DNA polimerase (III) bergerak ke posisi di titik di mana sintesis akan dimulai.

Titik awal DNA polimerase adalah segmen pendek RNA yang dikenal sebagai primer RNA. Istilah "primer" menunjukkan perannya, yaitu untuk "prima" atau memulai sintesis DNA pada titik-titik tertentu. Primer "diletakkan" sebagai pelengkap template DNA oleh enzim yang dikenal sebagai RNA

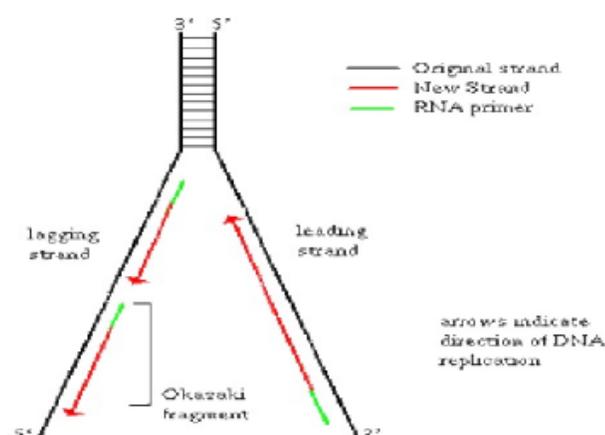
polimerase atau Primase. DNA polimerase (setelah mencapai titik awal seperti yang ditunjukkan oleh primer) kemudian menambahkan nukleotida satu per satu dengan cara yang benar-benar saling melengkapi, A ke T dan G ke C. DNA polimerase digambarkan sebagai "bergantung pada cetakan" di dalamnya akan "membaca" urutan basa pada untai template dan kemudian "mensintesis" untai pelengkap. Untai template selalu dibaca dalam arah 3' hingga 5'. Untai DNA baru (karena bersifat komplementer) harus disintesis dalam arah 5' sampai 3' (karena kedua untai molekul DNA digambarkan sebagai antiparalel).

DNA polimerase mengkatalisis pembentukan ikatan hidrogen antara setiap nukleotida yang tiba dan nukleotida pada untai template. Selain mengkatalisis pembentukan ikatan Hidrogen antara basa komplementer pada template dan untai yang baru disintesis, DNA polimerase juga mengkatalisis reaksi antara 5' fosfat pada nukleotida yang masuk dan 3' OH bebas pada polinukleotida yang sedang tumbuh membentuk ikatan fosfodiester. Akibatnya, untai DNA baru hanya dapat tumbuh pada arah 5' hingga 3', dan pertumbuhan untai harus dimulai pada ujung 3' dari cetakan. Karena untai DNA asli bersifat komplementer dan berjalan antiparalel, hanya satu untai baru yang dapat dimulai pada ujung 3' dari DNA cetakan dan tumbuh terus menerus saat titik replikasi (garpu replikasi) bergerak di sepanjang DNA cetakan.

Untai lainnya harus tumbuh ke arah yang berlawanan karena itu saling melengkapi, tidak identik dengan untai template. Hasil dari replikasi tidak jelas sisi ini adalah produksi serangkaian bagian pendek DNA baru yang disebut fragmen Okazaki (menurut nama penemunya). Untuk memastikan bahwa untai baru dari segmen pendek ini dibuat menjadi untai yang berkelanjutan, bagian-bagian tersebut bergabung dengan aksi enzim yang disebut DNA ligase, yang mengikat potongan-potongan itu bersama-sama dengan membentuk ikatan fosfodiester yang hilang.

Langkah terakhir adalah enzim datang dan membuang primer RNA yang ada dan kemudian mengisi celah dengan DNA. Primer RNA ini akhirnya dihilangkan oleh RNase H dan celahnya diisi oleh DNA polimerase I. Karena setiap untai baru melengkapi untai template lamanya, dua dentic baru yang dentic dari heliks ganda DNA diproduksi selama replikasi. Di setiap heliks baru, satu untai adalah templat lama dan yang lainnya baru disintesis, hasil yang dijelaskan dengan mengatakan bahwa replikasi adalah semikonservatif.

Pada Prokariot, molekul tunggal DNA yaitu genom *E. coli* mengandung  $4,7 \times 10^6$  pasang nukleotida. Replikasi DNA dimulai di satu lokasi tetap dalam molekul ini (Replication Origin) berlangsung pada sekitar 1000 nukleotida per detik, dan dengan demikian dilakukan tidak lebih dari 40 menit. Dan berkat ketepatan proses (yang mencakup fungsi "Proofreading"), pekerjaan dilakukan dengan hanya sekitar satu nukleotida yang salah untuk setiap 109 nukleotida yang dimasukkan. Dengan kata lain, genom *E. coli* ( $4,7 \times 10^6$ ) disalin tanpa kesalahan.



**Gambar 10.6:** Replikasi Garpu DNA (Alvin, et al., 2002).

Kemudian untuk Eukariot, rata-rata kromosom manusia mengandung  $150 \times 10^6$  pasangan nukleotida, yang disalin pada sekitar 50 pasangan basa per detik. Prosesnya akan memakan waktu satu bulan tetapi faktanya ada banyak tempat di kromosom eukariotik di mana replikasi dapat dimulai. Replikasi dimulai di beberapa asal replikasi lebih awal di fase S daripada di tempat lain, tetapi prosesnya selesai untuk semua pada akhir fase S. Saat replikasi hampir selesai, "gelembung" DNA yang baru direplikasi bertemu dan berfusi, akhirnya membentuk dua molekul baru.

## 10.4 Struktur dan Fungsi dari RNA

Asam ribonukleat, atau RNA, mendapatkan namanya dari gugus gula di molekul backbone - ribosa. Struktur utama RNA mirip dengan DNA. Ada beberapa persamaan dan perbedaan penting antara RNA dan DNA. Seperti DNA, RNA memiliki backbone gula-fosfat dengan basa nukleotida yang

melekat padanya. Seperti DNA, RNA mengandung basa adenin (A), sitosin (C) dan guanin (G); Namun, RNA tidak mengandung timin, melainkan mengandung basa urasil (U). Berbeda dengan molekul DNA beruntai ganda, RNA adalah molekul beruntai tunggal yang komposisi dasarnya tidak mengikuti aturan Chargaff. Namun demikian, ada beberapa derajat struktur sekunder pada tipe RNA yang berbeda, karena molekul tersebut dapat membentuk loop penjepit dari pasangan A-U atau G-C yang terikat hidrogen.

RNA adalah materi genetik utama yang digunakan dalam organisme yang disebut virus, dan RNA juga penting dalam produksi protein pada organisme hidup lainnya. RNA dapat bergerak di sekitar sel organisme hidup dan dengan demikian berfungsi sebagai semacam pembawa pesan genetik, menyampaikan informasi yang disimpan dalam DNA sel dari nukleus ke bagian lain dari sel di mana ia digunakan untuk membantu membuat protein.

Ada tiga jenis utama molekul RNA:

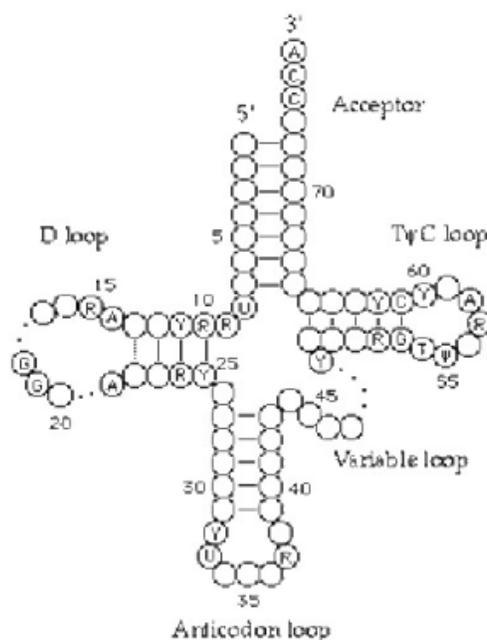
1. RNA pembawa pesan/messenger (mRNA)
2. RNA ribosom (rRNA)
3. RNA transfer (tRNA)

Ada juga banyak jenis molekul RNA lain yang tidak terlibat langsung dalam sintesis protein. Mereka kadang-kadang disebut noncoding RNA. Messenger RNA adalah jenis RNA yang dikenal oleh kebanyakan orang, yang membawa informasi dari DNA ke tempat sintesis protein. Istilah messenger RNA (mRNA) mengacu pada fakta bahwa ini adalah molekul cetakan yang disalin dari DNA dan memiliki pergantian yang cepat. Informasi yang disimpan dalam mRNA digunakan untuk membuat protein. Ketika mRNA pertama kali dibuat pada eukariota, ini disebut mRNA prekursor karena perlu dimodifikasi sebelum dapat meneruskan informasi yang dimilikinya untuk pembentukan protein.

Dua modifikasi pertama adalah pembatasan dan penambahan ekor poli A. Jenis modifikasi ketiga melibatkan pemindahan intron dan penyambungan ekson. Segmen DNA yang mengandung informasi untuk pembentukan protein disebut ekson. Ekson biasanya memiliki segmen DNA lain yang memisahkannya satu sama lain. Segmen ini disebut intron. Prekursor mRNA berisi ekson dan intron. Intron harus dipotong dan ekson harus dihubungkan kembali. Beberapa gen manusia untuk protein dibagi menjadi 79 ekson berbeda. Spliceosome adalah kompleks protein dan molekul RNA kecil, dan

merupakan tempat pembuangan intron dan penyambungan ekson. Messenger RNA hanya membuat sekitar 5% dari semua RNA dalam sel tipikal dan terdiri dari sejumlah kecil ribuan molekul mRNA yang berbeda. Pada bakteri, mRNA dimodifikasi sangat sedikit sekali. Karena bakteri tidak memiliki inti, penerjemahan dimulai bahkan sebelum transkripsi berakhir sehingga tidak ada waktu untuk penyambungan RNA (Crick, et al., 1961).

Ribosom terbuat dari protein dan ribosomal RNA (rRNA) dan merupakan tempat terjadinya translasi RNA menjadi protein. Dalam *E. coli* ribosom mengandung tiga jenis rRNA - 23S, 16S dan 5S. Pada eukariota, ada empat jenis rRNA - 18S, 28S, 5.8S, dan 5S. Satu molekul 18S digunakan untuk membuat subunit kecil ribosom, dengan bantuan beberapa protein. Molekul 28S, 5.8S, dan 5S rRNA terlibat dengan konstruksi subunit besar ribosom. Molekul 28S, 18S, dan 5.8S dibuat dari pemrosesan RNA prekursor tunggal (Crick, et al., 1961).



**Gambar 10.7:** Diagram T<sub>r</sub>na yang Menunjukkan Tempat Pengikatan Aminoasil (Akseptor); Loop Antikodon, yang Berikatan Dengan Mrna Pada Kodon Tertentu (Crick, et al., 1961).

Setidaknya ada 32 jenis tRNA dalam sel eukariotik dengan molekul kecil masing-masing hanya terdiri dari 73-93 ribonukleotida. Meskipun tRNA

adalah untai tunggal RNA, ia membengkok di tempat-tempat tertentu menghasilkan beberapa ribonukleotida berpasangan dengan yang lain dalam rantai yang sama, membentuk tiga loop (Gambar 10.5). Setiap molekul tRNA memiliki satu asam amino yang terikat pada ujung 3'. Karena hanya ada 20 asam amino dan sekitar 32 jenis tRNA yang berbeda, beberapa asam amino dibawa oleh lebih dari satu jenis tRNA. Pada salah satu dari tiga putaran inilah yang disebut anticodon. Antikodon terdiri dari tiga basis dan terlibat dalam penerjemahan. Asam amino tertentu yang terikat pada molekul tRNA ditentukan oleh urutan antikodonya.

Noncoding RNA tidak terlibat (setidaknya tidak secara langsung) dalam sintesis protein. Namun, terlibat dalam banyak proses sel lainnya termasuk regulasi transkripsi, replikasi DNA dan pemrosesan dan modifikasi RNA. Noncoding RNA dapat bervariasi dari 21 ribonukleotida sampai 10.000 atau lebih panjang ribonukleotida. Dalam bakteri, ncRNA kadang-kadang disebut sebagai RNA kecil (sRNA).

Beberapa contoh ncRNA adalah:

1. XIST RNA - menonaktifkan salah satu dari dua kromosom X pada wanita
2. SnRNA - terlibat dengan pemrosesan molekul RNA prekursor yang lebih besar
3. SnoRNA - terlibat dalam pembuatan ribosom dan telomere
4. miRNA - terlibat dengan regulasi ekspresi mRNA
5. siRNA - kecil, terikat pada rangkaian RNA pelengkap yang menargetkan RNA untuk dihancurkan

# **Bab 11**

## **Hormon**

### **11.1 Pendahuluan**

Dalam fase kehidupan, tubuh manusia mengalami serangkaian proses metamorfosis. Proses perubahan ini melibatkan sistem endokrin yang bekerja secara konstan di dalam tubuh manusia. Sistem ini mengatur setiap perubahan yang terjadi dalam tubuh manusia. Sistem endokrin bergantung pada tiga fitur di dalam melaksanakan perannya, yaitu kelenjar, hormon, dan reseptor pada sel. Sistem endokrin bersama-sama dengan sistem saraf bekerja sama dalam mengatur fungsi biologis tubuh manusia. Sistem saraf bekerja melalui transmisi impuls elektrokimia (Chakrapani, 2013), sementara sistem endokrin bekerja melalui satu metode komunikasi yaitu pensinyalan kimiawi (chemical signaling) (Hiller-Sturmhöfel and Bartke, 1998).

Sistem endokrin terdiri dari sel, jaringan, dan organ yang mengeluarkan hormon sebagai fungsi primer atau sekunder (Chrousos, 2007). Kelenjar endokrin memiliki peran utama dalam sistem ini (J. Gordon Betts, 2013). Fungsi utama dari kelenjar tanpa saluran ini adalah untuk mengeluarkan hormon langsung ke dalam cairan di sekitarnya. Cairan tubuh dan pembuluh darah kemudian mengangkut hormon ke seluruh tubuh. Sistem endokrin meliputi kelenjar pituitari, tiroid, paratiroid, adrenal, dan kelenjar pineal. Beberapa kelenjar ini memiliki fungsi endokrin dan non-endokrin. Misalnya, pankreas mengandung sel yang berfungsi dalam pencernaan serta sel yang

mengeluarkan hormon insulin dan glukagon, yang mengatur kadar glukosa darah. Hipotalamus, timus, jantung, ginjal, lambung, usus kecil, hati, kulit, ovarium wanita, dan testis pria merupakan organ lain yang mengandung sel dengan fungsi endokrin. Di samping itu, jaringan adiposa telah lama dikenal sebagai penghasil hormon (Guerre-Millo, 2002), dan bahkan studi terbaru mengungkapkan bahwa jaringan tulang pun memiliki fungsi endokrin, dengan cara memodulasi toleransi glukosa dan produksi testosteron melalui sekresi osteocalcin (Guntur and Rosen, 2012).

## 11.2 Defenisi Hormon

Istilah hormon (*hormao* = to excite) digunakan pertama kali oleh lulusan Universitas London, William M. Bayliss dan Ernest H. Starling pada tahun 1904. Mereka menemukan bahwa sebagai respon atas pengiriman cairan asam dari lambung ke usus, sekretin (sekresi internal) dilepaskan ke dalam darah dari sel endokrin duodenum. Sekretin dapat merangsang aksi sekresi bikarbonat dari pankreas yang menetralkan asam lambung di usus. Dengan demikian, sekretin adalah hormon yang pertama kali dijelaskan.

Pada tahun 1900 – 1930 berbagai penelitian tentang biokimia, hormon, siklus reproduksi dan operasi seputar sistem endokrin semakin berkembang dan banyak hormon yang diidentifikasi. Pada tahun 1916, studi tentang sekresi internal resmi didirikan dan sekarang dikenal sebagai Endocrine Society (Cawadias, 1941). Menurut Medical Subject Heading (MeSH), pada awalnya penggunaan istilah hormon merujuk kepada zat-zat yang disekresikan oleh berbagai kelenjar endokrin dan diangkut oleh aliran darah ke organ target. Hormon juga sering digunakan untuk menjelaskan tentang zat-zat yang tidak diproduksi oleh sistem endokrin, namun memiliki efek serupa. Istilah ini kemudian dikembangkan menjadi zat kimia yang memiliki efek pengaturan yang spesifik terhadap aktivitas organ atau beberapa organ.

Pengertian lain menyebut hormon sebagai zat organik, diproduksi dalam jumlah kecil oleh kelenjar endokrin, disekresikan ke dalam aliran darah untuk mengontrol aktivitas metabolik dan biologis di target sel. Sederhananya, hormon dapat dianggap sebagai pembawa pesan kimiawi yang terlibat dalam transmisi informasi dari satu jaringan ke jaringan lainnya dan dari sel ke sel.

Hormon memainkan peran penting dalam pengaturan proses fisiologis karena respon sel target yang diatur oleh hormon. Respon ini akan berkontribusi pada proses reproduksi, proses tumbuh kembang, perkembangan jaringan tubuh, metabolisme, keseimbangan cairan dan elektrolit, pengaturan tidur, dan fungsi tubuh lainnya.

**Tabel 11.1:** Jaringan Endokrin dan Hormon yang dihasilkan (J. Gordon Betts, 2013)

Jaringan Endokrin	Hormon	Kelompok Zat Kimia	Fungsi dalam tubuh
Pituitari (anterior)	<i>Growth hormone (GH)</i>	Protein	Meningkatkan pertumbuhan jaringan tubuh
Pituitari (anterior)	<i>Prolactin (PRL)</i>	Peptide	Meningkatkan produksi susu
Pituitari (anterior)	<i>Thyroid-stimulating hormone (TSH)</i>	Glikoprotein	Merangsang pelepasan hormon tiroid
Pituitari (anterior)	<i>Adrenocorticotrophic hormone (ACTH)</i>	Glikoprotein	Merangsang pelepasan hormon oleh korteks adrenal
Pituitari (anterior)	<i>Follicle-stimulating hormone (FSH)</i>	Peptida	Merangsang produksi gamet
Pituitari (anterior)	<i>Luteinizing hormone (LH)</i>	Peptida	Merangsang produksi androgen
Pituitari (posterior)	<i>Antidiuretic hormone (ADH)</i>	Amina	Merangsang reabsorpsi air oleh ginjal
Pituitari (posterior)	<i>Oxytocin</i>	Peptida	Merangsang kontraksi rahim saat melahirkan
Tiroid	<i>Thyroxine (T4), triiodothyronine (T3)</i>	Amina	Merangsang laju metabolisme basal
Tiroid	<i>Calcitonin</i>	Peptida	Mengurangi kadar $Ca^{2+}$ dalam darah
Paratiroid	<i>Parathyroid hormone (PTH)</i>	Peptida	Meningkatkan kadar $Ca^{2+}$ dalam darah
Korteks	<i>Aldosterone</i>	Steroid	Meningkatkan kadar $Na^{+}$ dalam

Adrenal			darah
Korteks Adrenal	<i>Cortisol, corticosterone, cortisone</i>	Steroid	Meningkatkan kadar gula darah
Medula Adrenal	<i>Epinephrine, norepinephrine</i>	Amina	Merangsang respon <i>fight or flight</i> dalam tubuh
Pineal	<i>Melatonin</i>	Amina	Mengatur siklus tidur
Pankreas	<i>Insulin</i>	Protein	Menurunkan kadar gula darah
Pankreas	<i>Glucagon</i>	Protein	Meningkatkan kadar gula darah
Testis	<i>Testosterone</i>	Steroid	Merangsang perkembangan karakteristik seks sekunder pada pria dan membantu produksi sperma
Ovarium	<i>Estrogens, progesterone</i>	Steroid	Merangsang perkembangan karakteristik seks sekunder pada wanita dan membantu mempersiapkan tubuh untuk melahirkan.

## 11.3 Klasifikasi Hormon

Secara umum hormon dapat diklasifikasikan berdasarkan karakteristik dan fungsinya. Di dalam buku ini, kita akan membahas klasifikasi hormon dalam tiga kategori:

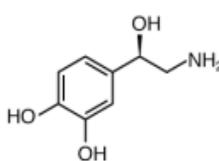
1. Berdasarkan struktur penyusunnya
2. Berdasarkan mekanisme aksi
3. Berdasarkan siklus kerjanya (site of action)

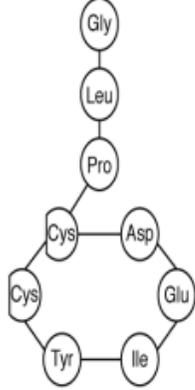
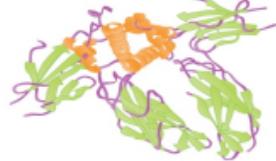
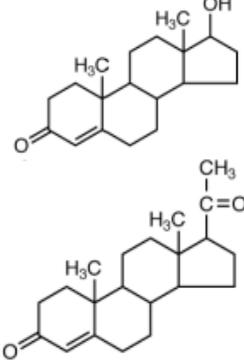
### 11.3.1 Klasifikasi Hormon Berdasarkan Struktur Penyusun

Hormon berasal dari asam amino berupa amina, peptida, dan protein ; di mana proses ini juga berasal dari lipid termasuk steroid. Struktur penyusun hormon memengaruhi distribusi hormon, jenis reseptor yang diikatnya, dan aspek lain dari perannya.

1. Hormon amina adalah hormon yang berasal dari modifikasi asam amino tunggal (single amino acid). Hormon amina disintesis dari asam amino triptofan atau tirosin. Pada umumnya struktur asli dari asam amino dimodifikasi sedemikian rupa, sehingga gugus  $-\text{COOH}$  (karboksil) dihilangkan sementara gugus  $-\text{Na}^+$  tetap (J. Gordon Betts, 2013).  
Contoh: epinephrine, norepinephrine, thyroxine (T4), triiodothyronine (T3).
2. Hormon peptida, berbeda dengan hormon amina yang terdiri dari asam amino tunggal. Hormon peptida terdiri atas rantai pendek dari asam amino yang saling berikatan. Contoh: hormon oksitosin, hormon paratiroid
3. Hormon protein terdiri atas rantai panjang dari asam amino yang saling berikatan.  
Contoh: hormon pertumbuhan (human growth hormone).
4. Hormon steroid adalah hormon yang merupakan derivat dari kolesterol. Sama seperti kolesterol, hormon steroid tidak larut di dalam air (hidrofobik), oleh karena itu hormon steroid harus berikatan dengan protein transpor untuk menuju sel targetnya. Struktur yang lebih kompleks ini membuat waktu paruh hormon steroid lebih panjang dibandingkan jenis hormon lainnya.  
Contoh: glukokortikoid, mineralokortikoid, hormon seks

**Tabel 11.2:** Struktur Penyusun Hormon Amina, Peptida, Protein, dan Steroid (J. Gordon Betts, 2013)

Kategori Hormon	Struktur Kimia	Contoh Struktur
Hormon Amina	Asam amino tunggal	 <p><b>Norepinephrine</b></p>

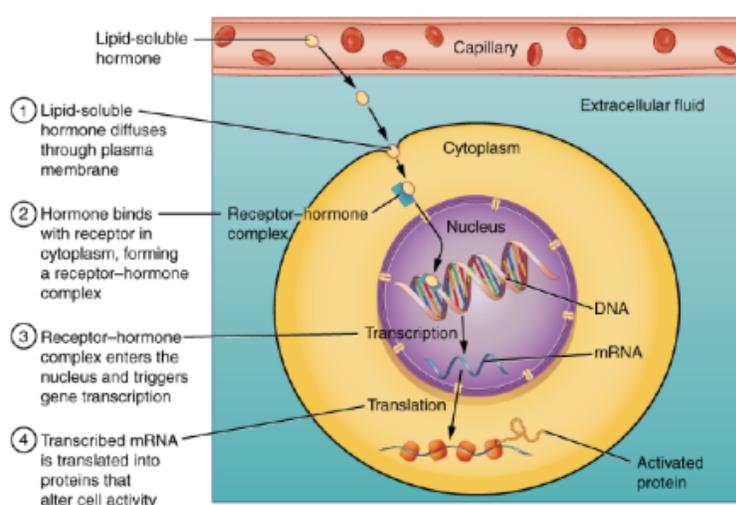
Hormon Peptida	Ikatan beberapa asam amino berantai pendek	 <p><b>Oksitosin</b></p>
Hormon Protein	Ikatan beberapa asam amino berantai panjang	 <p><b>Hormon Pertumbuhan</b></p>
Hormon Steroid	Derivat kolesterol	 <p>Testosteron Progesteron</p>

### 11.3.2 Klasifikasi Hormon Berdasarkan Mekanisme Aksi

Berdasarkan reseptor yang berikatan dengan hormon dan berdasarkan sinyal yang digunakan sebagai perantara, maka hormon dikategorikan ke dalam dua kelompok yaitu:

### Kelompok I

Kelompok hormon ini terikat dengan reseptor intraseluler untuk membentuk reseptor hormon kompleks (pembawa pesan intraseluler). Secara umum kelompok ini adalah golongan derivat kolesterol, kecuali  $-T_3$  dan  $T_4$ . Oleh karena itu golongan hormon ini harus mampu menembus sel membran. Contoh: estrogen, androgen, glukokortikoid, dan kalsitriol.



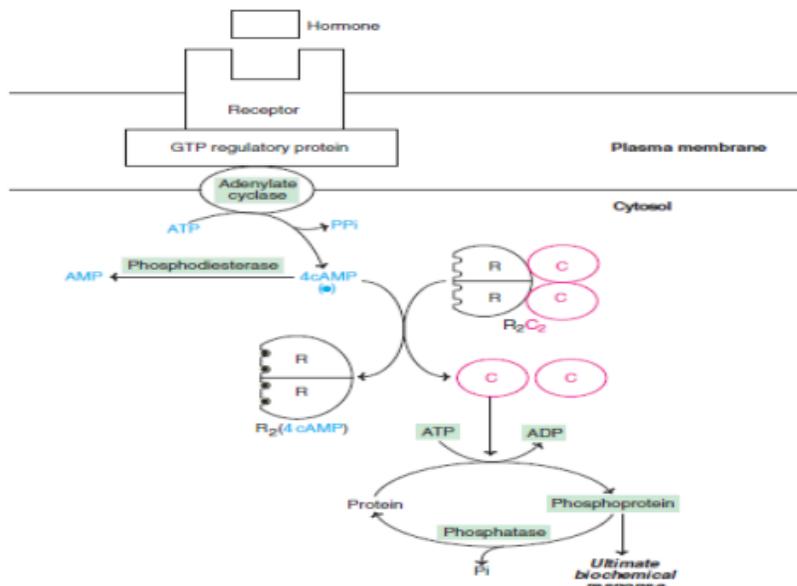
**Gambar 11.1:** Proses Ikatan Hormon Larut Lemak (Lipid-Soluble Hormones) (J. Gordon Betts, 2013)

Hormon steroid memproduksi protein di dalam sel target secara langsung. Hormon steroid mudah berdifusi melalui membran sel. Hormon mengikat reseptor sitosol, membentuk kompleks hormon-reseptor. Kompleks hormon-reseptor kemudian memasuki nukleus dan berikatan dengan gen target pada DNA. Transkripsi gen menciptakan RNA pembawa pesan yang akan diterjemahkan ke dalam protein yang diinginkan di dalam sitoplasma.

### Kelompok II

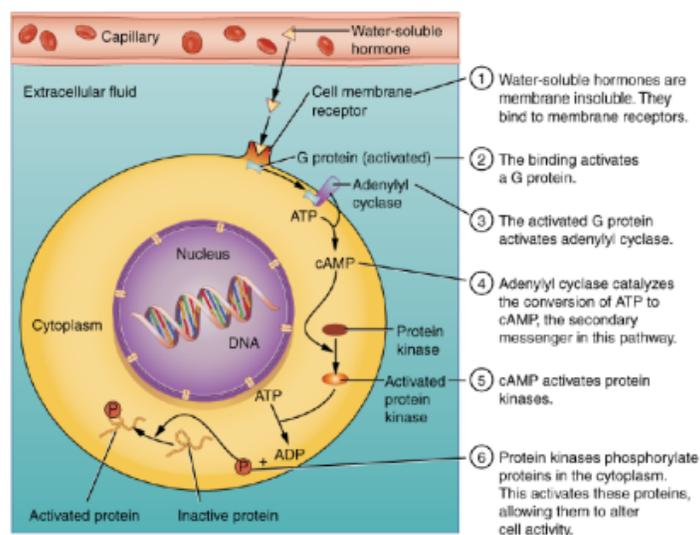
Kelompok hormon ini terikat dengan reseptor permukaan sel (membran plasma) dan merangsang pelepasan molekul- molekul tertentu, yaitu pembawa pesan kedua yang kemudian menjalankan fungsi biokimia di dalam tubuh. Hormon kelompok II ini kemudian diklasifikasikan kembali menjadi tiga kategori berdasarkan sifat kimiawi dan pembawa pesan kedua-nya (second messenger):

## 1. Pembawa pesan kedua: cAMP



**Gambar 11.2:** Sintesis Hormon Dengan Reseptor cAMP (Chakrapani, 2013)

2. Pembawa pesan kedua: fosfatidylinositol / kalsium
3. Pembawa pesan kedua: tidak diketahui



**Gambar 11.3:** Proses Ikatan Hormon Larut Air (Water-Soluble Hormones) (J. Gordon Betts, 2013)

Hormon yang larut dalam air tidak dapat melakukan difusi melalui sel selaput. Kelompok hormon ini harus mengikat reseptor permukaan membran sel. Reseptor kemudian menginisiasi persinyalan di dalam sel dengan melibatkan protein G, adenyl cyclase, cyclic AMP (cAMP), dan protein kinase. Pada tahap akhir, protein kinase memfosforilasi protein di dalam sitoplasma.

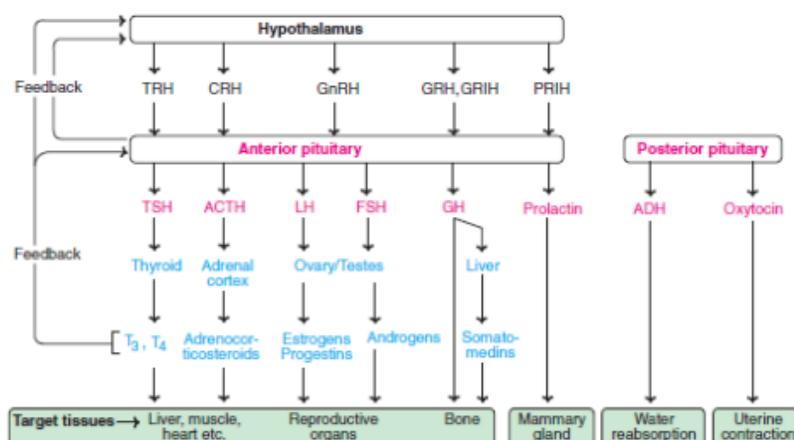
### 11.3.3 Klasifikasi Hormon Berdasarkan Jaringan Endokrin

Hormon dihasilkan oleh jaringan endokrin. Berdasarkan jaringan endokrin, hormon diklasifikasikan ke dalam beberapa kategori:

#### 1. Hormon hipotalamik

Sistem neuroendokrin hipotalamus sangat penting untuk kelangsungan hidup dan proses reproduksi (Leng and MacGregor, 2018). Hipotalamus melepaskan setidaknya enam jenis hormon, di antaranya adalah:

- Thyrotropin-releasing hormone (TRH)
- Corticotropin-releasing hormone (CRH)
- Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)
- Growth hormone-releasing hormone (GRH)
- Growth hormone release-inhibiting hormone (GRIH)
- Prolactin release-inhibiting hormone (PRIH)



**Gambar 11.4:** Hubungan Hierarki Hormonal Antara Hipotalamus Dan Hipofisis Dengan Kelenjar Endokrin Lainnya (Chakrapani, 2013)

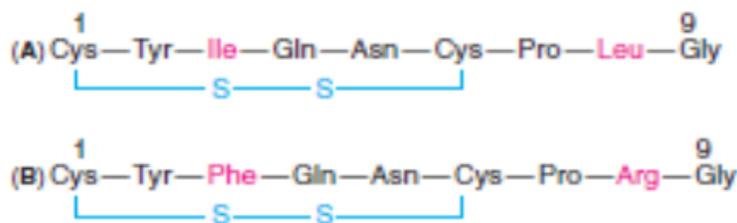
## 2. Hormon anterior pituitari

Anterior pituitari atau adenohipofisis sering sekali disebut sebagai master endocrine organ karena menghasilkan hormon yang memengaruhi secara langsung maupun tidak langsung beberapa proses biokimia di dalam tubuh. Hormon adenohipofisis, secara umum dibagi ke dalam tiga kategori:

- Hormon pertumbuhan prolaktin
- Hormon glikoprotein
- Hormon pro-opiomelanokortin

## 3. Hormon posterior pituitary

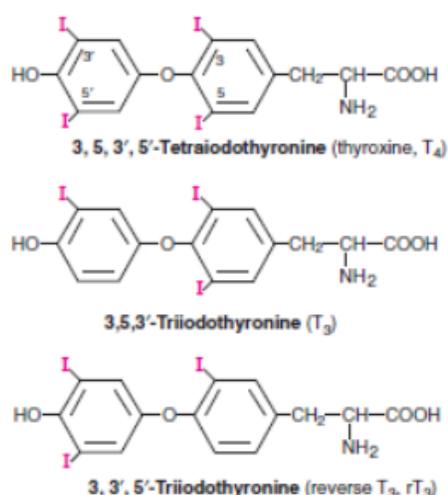
Posterior pituitari menghasilkan dua jenis hormon golongan nonapeptida (terdiri atas 9 asam amino). Kedua hormon tersebut adalah hormon oksitosin dan hormon antidiuretik (Russell, 2018). Hormon oksitosin banyak berperan dalam proses persalinan dan menyusui (Leng et al., 2015).



**Gambar 11.5:** Struktur kimia hormon oksitosin dan hormon antidiuretik (Chakrapani, 2013)

## 4. Hormon tiroid

Kelenjar tiroid terletak di kedua sisi trakea di bawah pangkal tenggorokan. Kelenjar tiroid menghasilkan dua hormon utama, yaitu hormon tiroksin (T<sub>4</sub>; 3,5,3',5'- tetraiodothyronine) dan hormon 3,5,3'-triiodothyronine (T<sub>3</sub>) yang mengatur laju metabolisme tubuh (Mullur et al., 2014).



**Gambar 11.6:** Struktur Kimia Hormon Yang Dihasilkan Oleh Kelenjar Tiroid (Chakrapani, 2013)

Hormon Triiodothyronine (T<sub>3</sub>) empat kali lebih aktif dalam fungsi biologis dibandingkan dengan hormon thyroxine (T<sub>4</sub>). Fungsi biokimia yang terkait dengan hormon tiroid adalah sebagai berikut:

- a. Memengaruhi laju metabolisme (Mullur et al., 2014)
  - b. Memengaruhi sintesis protein
  - c. Memengaruhi metabolisme karbohidrat
  - d. Memengaruhi metabolisme lemak (Sinha et al., 2018)
5. Hormon korteks adrenal

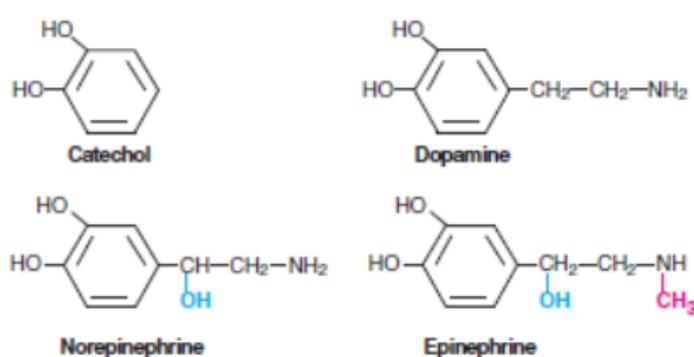
Kelenjar adrenal adalah dua organ kecil dengan berat masing-masing sekitar 10g, terletak di atas ginjal. Setiap adrenal terdiri dari dua jaringan yang berbeda, yaitu korteks bagian luar dan medula bagian dalam. Sebanyak 50 hormon steroid yaitu adrenokortikosteroid diproduksi oleh adrenal korteks telah berhasil diidentifikasi, namun hanya sedikit yang diketahui aktivitas biologisnya.

Berdasarkan aktivitas biologisnya, adrenokortikosteroid dikelompokkan ke dalam tiga kelompok, yaitu:

- a. Glukokortikoid
- b. Mineralokortikoid
- c. Androgen dan estrogen

## 6. Hormon medula adrenal

Medula adrenal merupakan perpanjangan dari sistem saraf simpatik. Ini menghasilkan dua hormon penting, yaitu: epinefrin (dulu adrenalin) dan norepinefrin (sebelumnya noradrenalin) (Lazo-Fernandez et al., 2015). Kedua hormon ini merupakan hormon katekolamin karena merupakan turunan amina inti katekol (cincin fenil dihidroksilasi). Epinefrin adalah turunan metil dari norepinefrin. Dopamin adalah jenis lain dari katekolamin, diproduksi sebagai perantara selama sintesis epinefrin (Berke, 2018)

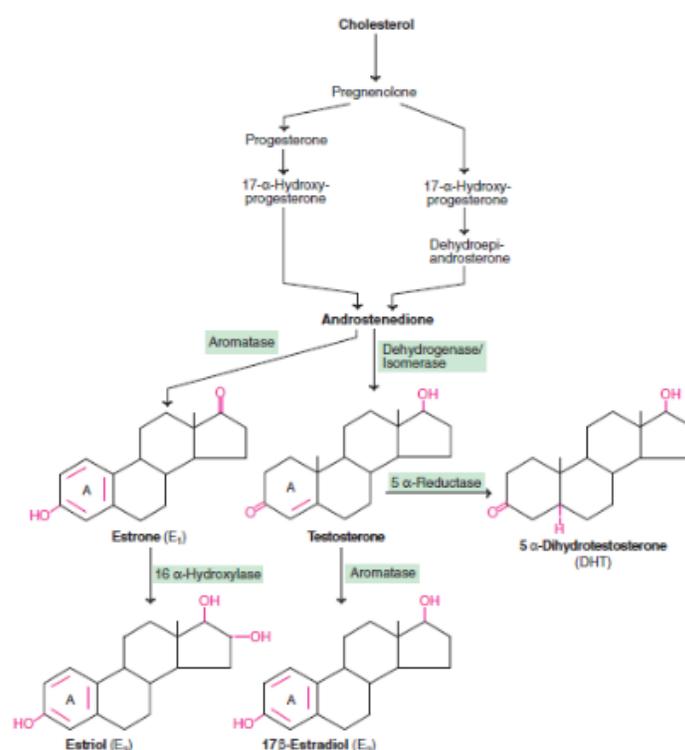


**Gambar 11.6:** Struktur hormon katekolamin (Chakrapani, 2013)

## 7. Hormon gonad

Testis pada pria dan ovarium pada wanita atau sering disebut dengan gonad, menghasilkan peran ganda yang saling terkait erat, yaitu mensintesis hormon seks dan menghasilkan sel nutfah. Hormon seks steroid bertanggung jawab dalam proses pertumbuhan, perkembangan, pemeliharaan, dan pengaturan sistem reproduksi.

Hormon utama yang dihasilkan oleh testis pria adalah hormon testosteron, hormon yang berperan penting di dalam proses reproduksi pria, proses pematangan sel sperma, dan proses perkembangan karakteristik seks sekunder pria, seperti perubahan suara, tumbuhnya rambut di daerah tertentu, dan meningkatnya massa otot. Sementara hormon utama yang dihasilkan oleh ovarium adalah estrogen, termasuk estradiol, estriol, and estrone.



**Gambar 11.7:** Biosintesis Hormon Seks Steroid Dari Kolesterol (Chakrapani, 2013)

Sama halnya dengan testosteron, estrogen memiliki peran penting dalam proses reproduksi seorang wanita, baik dalam hal mengatur proses reproduksi, siklus menstruasi, dan proses perubahan karakteristik seks sekunder seorang wanita (J. Gordon Betts, 2013). Hormon yang mengatur proses reproduksi dapat dilihat pada tabel 11.3 berikut ini:

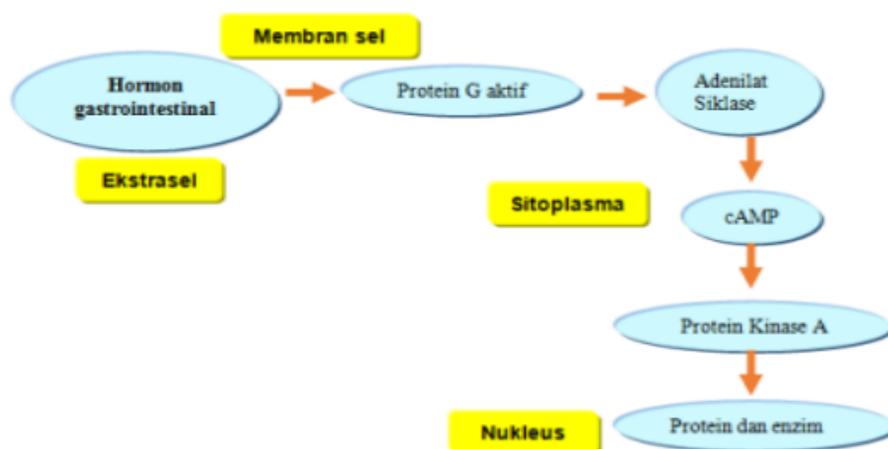
**Tabel 11.3:** Hormon Reproduksi (J. Gordon Betts, 2013, Napso et al., 2018)

Kelenjar	Hormon	Kelompok Zat Kimia	Efek
Testis	Testosteron	Steroid	Merangsang perkembangan karakteristik seks sekunder pria dan proses produksi sperma
Testis	Inhibin	Protein	Menghambat pelepasan FSH dari pituitari

Ovarium	Estrogen dan Progesteron	Steroid	Meningkatkan sintesis progesteron selama kehamilan dan menghambat respon imun terhadap janin.
Plasenta	Human chorionic gonadotropin (HcG)	Protein	Meningkatkan sintesis progesteron selama kehamilan dan menghambat respon imun terhadap janin.

#### 8. Hormon pencernaan

Hormon pencernaan atau yang paling sering dikenal dengan istilah gastrointestinal (GI) hormon, mengatur proses pencernaan dan penyerapan nutrisi yang rumit (Woods et al., 2018). Proses ini dikendalikan oleh sistem saraf otonom. Hormon gastrointestinal disekresikan oleh sel-sel enteroendokrin yang berada pada lambung, pankreas, dan usus halus. Sel-sel ini tersebar di saluran pencernaan (Nugroho, 2016).



**Gambar 11.8:** Mekanisme Kerja Hormon Gastrointestinal (Murray, 2009)

Sel-sel yang melindungi saluran gastrointestinal bertanggung jawab memproduksi hormon gastrointestinal. Oleh karena itu gastrointestinal dianggap sebagai massa sel terbesar yang

mengeluarkan hormon. Banyaknya jumlah hormon gastrointestinal telah diidentifikasi, namun hanya empat hormon gastrointestinal yang sudah dapat dijelaskan dengan baik, yaitu hormon gastrin, sekretin, kolesistokinin, dan gastric inhibitory peptide (GIP) (Chakrapani, 2013). Hormon gastrointestinal bekerja dengan cara mengaktifkan cAMP untuk meningkatkan sintesis DNA dan RNA di dalam nukleus yang akan menghasilkan produk akhir yang digunakan di dalam proses pencernaan, seperti enzim amilase, pepsin, dan lipase.



# **Bab 12**

## **Vitamin**

### **12.1 Pendahuluan**

Pada awal abad 20, karbohidrat, protein, dan lemak diidentifikasi sebagai nutrisi utama dalam makanan. Sampai pada 1911, ketika Cashmir Frank pertama kali menyebut tentang "vitamines", khususnya vitamin A, yang ditemukan dapat menyembuhkan penyakit beri-beri pada tikus dan pada manusia, nantinya. Setelah dipahami bahwa bersama dengan nutrisi kunci esensial, vitamin sama pentingnya bagi tubuh. Berasal dari istilah Latin, yang berarti "hidup" dan ditemukan dalam bentuk "amina", vitamin kemudian diganti menjadi istilah umum yang dikenal saat ini "vitamin" setelah diketahui bahwa tidak semua vitamin berupa amina, sehingga huruf "e" dibuang. Vitamin yang pertama ditemukan oleh Cashmir ialah vitamin A, diikuti vitamin C, B1, B2, B3 selama 1930-1967 (Pattola *et al.*, 2020).

Selama 1970an, perwakilan industri, yang mendanai peneliti Linus Pauling, pemenang nobel tiga kali, menyarankan orang-orang akan kebutuhan terhadap suplementasi. Linus Pauling mempublikasikan sebuah buku tentang bagaimana vitamin C memiliki kemampuan untuk mengatasi penyakit flu jika dikonsumsi sebanyak 3000 miligram (50 kali dosis rekomendasi rata-rata) (theiking, 2015: offit, 2013).

Lebih lanjut, ia juga mengklaim bahwa jika vitamin C dikonsumsi sebagai tambahan vitamin A (25.000 IU), vitamin E (400-1600 IU), serta Selenium (sebuah elemen dasar) dan beta karoten (sebuah prekursor terhadap vitamin A) orang-orang tidak akan pernah menderita flu, penyakit, kanker, bahkan AIDS (offit, 2013, thielking, 2015). Dengan kredibilitas akademis Pauling, jaminannya untuk mengkonsumsi suplemen vitamin menimbulkan "Efek Linus Pauling", ketika pada pertengahan 1970an, perusahaan farmasi dan toko obat di Amerika Serikat tidak dapat memenuhi permintaan orang-orang akan permintaan tambahan vitamin A, C, E.

Hingga pada 1994, ketika Institut Kanker Nasional dan Institut Kesehatan Nasional Finlandia menemukan bahwa perokok cenderung meninggal atau terkena kanker menjadi lebih rentan terhadap kematian dengan peningkatan dosis vitamin A, C, D, E, berkebalikan dengan efek menyembuhkan yang semula disebutkan. Diikuti oleh lebih banyak penelitian, akhirnya terjadi keraguan bahwa vitamin dapat memiliki efek buruk pada tubuh. Kemudian, Linus Pauling meninggal karena kanker prostat pada 1994, setelah istrinya meninggal karena kanker lambung pada 1980. Setelah vitamin sintesis ditemukan, mitos terhadap vitamin mulai pudar dan orang-orang kembali mencari suplementasi tambahan dari vitamin.

## 12.2 Vitamin Larut Lemak

Vitamin larut lemak kaya akan rantai alifatik dan aromatik, dengan lebih sedikit grup hidroksil yang dasarnya merupakan non polar dan larut hanya dalam lipid dan lemak dan biasanya membutuhkan transport ke dalam tubuh melalui bantuan kilomikron. Tidak seperti vitamin larut lemak, vitamin larut air memiliki lebih banyak hidroksil dan nitrogen dalam strukturnya, membuat mereka mampu membentuk lebih banyak ikatan hidrogen dan membuat mereka menjadi polar di alam.

Oleh sebab itu, vitamin larut air terurai dalam air dan biasanya dieksresikan melalui urin dari tubuh ketika berlebihan, kecuali untuk vitamin B<sub>6</sub> karena strukturnya yang kompleks. Namun, vitamin larut lemak, ketika berlebihan, biasanya disimpan dalam jaringan lemak dan hati, dan oleh sebab itu dapat membahayakan jika dikonsumsi berlebihan. Baik vitamin larut air dan larut lemak memiliki fungsi yang bermakna dalam mengelola reaksi-reaksi vital dan mempertahankan metabolisme tubuh dengan berperan sebagai prekursor

untuk koenzim, antioksidan, dan hormon. Kelarutan vitamin, tergantung pada strukturnya, dapat diobservasi secara bermakna memengaruhi absorpsi, penyimpanan, transport, dan ekskresi dari vitamin, yang akan didiskusikan berikutnya.

### 12.2.1 Vitamin A

Dua bentuk inaktif vitamin A biasanya ditemukan dalam diet manusia, disebut, retinol dan provitamin A, beta karotenoid. Sumber utama bentuk inaktif dari vitamin A adalah wortel, tomat, persik, ubi, sapi, dan minyak ikan kod. Ia merupakan vitamin larut lemak, yang terdiri dari sikloheksanil terikat dengan 11 rantai karbon. Vitamin A terutama terdiri dari tiga molekul aktif biologis-retinol, retinal, dan asam retinoat yang didapat merupakan turunan dari beta karoten (Olson, 1984).

Sintesis vitamin A terjadi pada usus halus, di mana B-karoten dioksigenase bekerja pada beta karoten dalam keberadaan NADPH untuk mereduksi retinal menjadi retinol. Retinol kemudian diesterifikasi dengan asam palmitat dalam kilomikron bersama dengan lemak diet untuk diabsorpsi.

Fungsi vitamin A:

1. Meningkatkan kualitas penglihatan dengan menghasilkan pigmen rhodopsin dalam mata melalui siklus Wald.
2. Asam retinoat bertindak sebagai regulator gen, mengendalikan biosintesis kolesterol, membran glikoprotein, dan glikosaminoglikan.
3. Mengendalikan kecepatan gluconeogenesis dalam hati dengan menstimulasi transkripsi dari enzim forforenol piruvat karboksikinase.
4. Terlibat dalam differensiasi selular dari sel epitel, spermatogenesis dan pada pertumbuhan serta perkembangan keganasan.
5. Menurunkan risiko penyakit kardiovaskular, disebabkan sifat antioksidan dari beta karoten.
6. Membantu menjaga gigi yang sehat, jaringan tulang dan jaringan lunak (vitamin A).
7. Membantu fungsi imunitas (vitamin A)

Rekomendasi intake harian rata-rata (RDA) bagi pria dan wanita dewasa adalah berkisar 900 mcg dan 700 mcg. Kelebihan intake vitamin A dapat

menyebabkan toksisitas yang menyebabkan hipervitaminosis A, yang dapat mengakibatkan nyeri tulang, gangguan penglihatan, bahkan kematian, serta defek kelahiran pada wanita hamil. Namun, kekurangan vitamin A dapat menyebabkan kebutaan senja, xerophthalmia, penyakit kulit, lesi saraf, gangguan penyerapan lemak dan pembentukan kilomikron, defek enzim tertentu, dsb. Oleh sebab itu, penting untuk menjamin intake optimal harian vitamin A (Purba *et al.*, 2021).

#### **Vitamin A sebagai suplemen terapi.**

Vitamin A telah digunakan sebagai suplemen sejak 1941, yang dikenal dapat mengurangi kematian, komplikasi campak, dan untuk pengobatan leukemia promielositik akut. Meski kelebihan vitamin A dapat menyebabkan keracunan, tidak ada penelitian yang menyebutkan keracunan akibat intake beta karoten yang berlebihan. Oleh sebab itu, bila dibutuhkan, disarankan untuk mengonsumsi lebih banyak beta karoten dibandingkan makanan atau suplemen yang kaya akan vitamin A (Moore, 1957).

WHO menyarankan pada bayi yang disusui akan mendapatkan manfaat dari konsumsi satu dosis tinggi vitamin A (200.000 IU) yang diberikan paling lambat 60 hari setelah kelahiran (Purba *et al.*, 2020).

### **12.2.2 Vitamin D**

Lemak ikan seperti tuna, salmon, sayuran berwarna hijau gelap, soy, kuning telur, hati sapi kaya akan vitamin D. Sinar matahari juga merupakan sumber vitamin D bagi manusia, karena sinar UV membantu kulit untuk menghasilkan vitamin D. Namun, sinar matahari dapat merusak 95% dari kemampuan kulit untuk menghasilkan vitamin D, mengarah pada defisiensi. Terdapat dua bentuk utama vitamin D, D<sub>2</sub> dikenal sebagai kolekalsiferol (bentuk alami yang diperoleh dari diet sumber hewani dan sinar matahari) dan ergokalsiferol (vitamin D<sub>3</sub>), yang disintesis dalam laboratorium (Norman, 2012).

Kedua rantai samping berbeda pada kedua struktur namun mereka memiliki fungsi yang mirip untuk mengaktifkan bentuk dihidroksi secara hormonal. 1,25 dihidroksikolekalsiferol merupakan bentuk aktif dari vitamin D, diproses di dalam ginjal dan biosintesis oleh senyawa tergantung pada konsentrasi plasma dari ion kalsium, hormon paratiroid, insulin, estrogen, dan konsentrasi fosfat plasma di mana mereka bertindak sebagai inhibitor untuk enzim 1,α-hidroksilase. Namun, produk 1,25 dihidroksikolekalsiferol itu sendiri

merupakan inhibitor yang poten bagi enzim 1 alfa hidroksilase, yang mana mengatur konsentrasinya sendiri.

Fungsi dari vitamin D:

1. Vitamin D memiliki peran signifikan dalam homeostasis kalsium (dibawa oleh 1,25 dihidroksikolekalsiferol).
2. Bentuk aktif dari vitamin D berperan bertindak sebagai hormon, mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel seperti pada sel-sel imunoregulasi, sel-sel epidermis, dan bahkan bagi sel-sel tumor malignan.
3. Bertanggung jawab dalam kalsifikasi tulang yang baik, ia membantu mobilisasi kalsium dan fosfat dari tulang,
4. Mengatur sekresi insulin, hormon tiroid dan paratiroid,
5. Berkaitan dengan fungsi otot dan stabilitas postur (reinmark, 2011)

Defisiensi vitamin D dapat mengakibatkan ricketsia pada anak dan osteomalasia pada dewasa (efek jangka Panjang) dan kifosis (kondisi pembengkakan abdomen). Lebih jauh, menurut penelitian, defisiensi vitamin D juga berkaitan dengan perkembangan penyakit hati, gagal ginjal, kanker payudara dan kolon (edlich et al, 2009). Di sisi lain, intake vitamin D yang berlebihan dapat mengakibatkan kondisi fatal (vitamin D, di mana "D" diartikan dengan *Death*).

Kelebihan intake vitamin D berakibat pada hiperkalsemia, di mana banyak jaringan selain tulang dapat mengalami kalsifikasi dan bahkan dapat mengarah pada kematian. Oleh sebab itu, meskipun vital bagi tubuh, vitamin D dibutuhkan dalam diet sebanyak 400-800 IU per hari. Sedangkan untuk tujuan terapi, 16-65pg/ml dari 1,25 dihidroksi vitamin D dan 14-60 pg/ml dari 25-hidroksi vitamin D yang disarankan (Norman, 2012).

### 12.2.3 Vitamin E

Vitamin E merupakan antioksidan, ditemukan pada minyak sawit, soya, olive, kelapa dan safflower. Ia merupakan nama kolektif dari delapan vitamin larut lemak.(Herrera and Barbas, 2001). Vitamin E disimpan dalam jaringan adiposa di dalam tubuh. Mereka diabsorpsi melalui lemak dengan berikatan dalam kilomikron dan dibawa ke hati, di mana kemudian didistribusikan menuju area target yang membutuhkan.

Fungsinya antara lain (Brigelius-Flohé and Traber, 1999):

1. Bertindak sebagai antioksidan alami,
2. Mencegah peroksidasi dari asam lemak jenuh rantai ganda,
3. Melindungi membran eritrosit dari oksidan,
4. Melindungi dari penyakit jantung coroner.

RDA vitamin E ialah 10 mg dan 8 mg bagi pria dan wanita. Tidak diketahui efek toksis dan defisiensi vitamin E pun langka terjadi. Oleh karena merupakan vitamin larut lemak, kondisi yang mengakibatkan malabsorpsi lemak dapat menyebabkan defisiensi vitamin E, menyebabkan neuropati pada anak, bayi prematur dan berat lahir rendah, serta anemia hemolitik (Purba *et al.*, 2020).

#### 12.2.4 Vitamin K

Kuning telur, tomat, keju, daging, kubis, kembang kol, kale, bayam, dan segala sayuran yang berwarna hijau kaya akan vitamin K. terdapat dua bentuk alami vitamin K, dinamakan vitamin K<sub>1</sub> dan K<sub>2</sub>. Vitamin K<sub>1</sub> diperoleh dari tanaman, dikenal sebagai filoquinon dan vitamin K<sub>2</sub> dihasilkan oleh mikroorganisme adalah menaquinone. Bentuk ketiga, vitamin K<sub>3</sub>, yang merupakan sintetik dan larut air dan oleh sebab itu dapat secara langsung dibawa ke hati melalui vena porta hepatica (Vermeer, Jie and Knapen, 1995).

Fungsi:

1. Berperan aktif untuk mensintesis berbagai faktor pembekuan darah,
2. Malaksanakan modifikasi paska transkripsional pada residu glutamat dari protein inaktif, berfungsi sebagai kofaktor karboksilase,
3. Bertindak sebagai *chelator* ion kalsium, berinteraksi dengan prothrombin dan membantu dalam penyembuhan luka dengan menginisiasi mekanisme pembekuan darah,
4. Dibutuhkan untuk karboksilasi residu asam glutamat dari osteokalsin (protein pengikat kalsium pada tulang)
5. Berperan aktif dalam siklus vitamin K dalam hati untuk meregenerasi bentuk aktif dari vitamin K,
6. Menetralkan efek racun dari obat-obatan tipe dicumarol.

RDA vitamin K bagi dewasa adalah berkisar 70-140 mikrogram/hari, dengan efisiensi absorpsi bervariasi antara 10-70%. Vitamin K dapat ditemukan pada hampir semua makanan, juga disintesis oleh mikroba usus, oleh sebab itu defisiensi vitamin K cukup jarang terjadi. Pengecualian bagi orang yang menderita dari malabsorpsi lemak, orang dengan penyakit hati, orang dengan terapi antibiotik yang dapat memengaruhi flora usus atau pada bayi baru lahir.

Defisiensi vitamin K dapat mengarah pada perdarahan berat, mengakibatkan penurunan prothrombin dan faktor pembekuan darah vital. Untuk orang-orang demikian, sintesis vitamin K, (yang sifatnya larut air) biasanya disarankan. Namun, sintesis vitamin K, menadion, dilaporkan menghasilkan anemia hemolitik dan berat lahir rendah pada tikus, disebabkan karena peningkatan eritrosit (Stafford, 2005).

## 12.3 Vitamin Larut Air

### 12.3.1 Vitamin B

#### Vitamin B<sub>1</sub>

Ditemukan pada kacang, gandum utuh, kacang, dan daging, vitamin B<sub>1</sub> atau tiamin, tidak dapat disintesis oleh tubuh dan oleh sebab itu perlu didapatkan secara eksogen dari diet. Vitamin B<sub>1</sub> tidak tahan panas, sehingga dapat hilang dalam proses memasak. Ia memainkan peran penting dalam pencernaan karbohidrat, di mana ia berperan sebagai kofaktor bagi enzim oksiduktase. Vitamin B<sub>1</sub> merupakan substansi kristalin tidak berwarna yang mudah larut dalam air dan sedikit larut dalam etil alkohol.

Tiamin terdiri dari struktur cincin pirimidin terikat pada cincin tiazol melalui sebuah jembatan metilen. Sehingga, sintesis tiamin membutuhkan pembentukan independen dari dua struktur cincin dan kemudian mengalami kondensasi. (Williams and Cline, 1936). Ketika difosforilasi, tiamin membentuk koenzim teraktivasi, tiamin pirofosfat (TPP), pada penambahan pirofosfat dari ATP.

Koenzim aktif dari tiamin memiliki beberapa fungsi:

1. TPP merupakan koenzim bagi semua dekarboksilase dari alfa keto. Sebagai contoh, dekarboksilase dari alfa-asam oksoglutarat dalam siklus asam sitrat,
2. Konversi dari alanin menjadi asam piruvat kemudian menjadi asetil koenzim A,
3. Esensial bagi fungsi saraf karena TPP bertindak sebagai donor fosfat untuk fosforilasi dari transpoter membran saraf Na.
4. Diperlukan untuk ATP, ribose, NAD, dan produksi DNA (vitamin B).

Diet rekomendasi harian dari tiamin ialah berkisar 1,2-1,4 mg pada pria dan 1 mg pada wanita (dosis lebih banyak pada wanita hamil dan menyusui). Bagi bayi, intake harian disarankan antara 1,2-1,4 mg. Penting menambahkan kadar yang cukup dari vitamin B<sub>1</sub> untuk menghindari gejala defisiensi seperti asidosis laktat, ensefalopati Wernicke dengan Psikosis Korsakoff, yang dikaitkan dengan penyalahgunaan alkohol dan obat-obatan, dengan memburuknya penyakit gagal jantung dan edema.

#### **Vitamin B<sub>2</sub>**

Vitamin B<sub>2</sub>, atau riboflavin, dapat diperoleh dari telur, daging berwarna gelap, ginjal, hati, susu, sayuran hijau. Terdiri dari cincin isoaloksazin dan rantai samping ribitol, ia merupakan sebuah senyawa kuning yang banyak digunakan sebagai pewarna makanan. Riboflavin memiliki dua bentuk aktif flavinmononukleotida (FMN) dan Flavin adenin dinukleotida (FAD). Flavokoenzim yang diperoleh dari riboflavin ini mungkin merupakan kofaktor kimia paling aktif (Bacher *et al.*, 2000).

Di antara berbagai fungsi riboflavin, beberapa fungsi yang bermakna antara lain:

1. Membantu pembentukan ATP dari karbohidrat
2. Bertindak sebagai prekursor dari bentuk aktif koenzim vitamin B<sub>2</sub>, FMN, dan FAD, yang biasanya membawa elektron dalam reaksi-reaksi.
3. Membantu metabolisme besi, piridoksin dan folat,
4. Menjamin perkembangan bayi normal, fungsi hati sehat, pemecahan protein, mempertahankan membran mukus yang sehat,

5. Mengubah vitamin B<sub>6</sub> menjadi koenzimnya,
6. Membantu mengubah triptofan menjadi niasin.

#### **Sintesis vitamin B<sub>2</sub>**

Biosintesis dari vitamin B<sub>2</sub> dimulai dengan GTP siklohidrase II, kemudian mengikuti sebuah rangkaian reaksi hingga akhirnya membentuk riboflavin yang kemudian diubah menjadi FMN dan FAD. Dikenal tidak memiliki efek toksik bila dikonsumsi berlebihan (terutama disebabkan oleh sifat vitamin larut air yang dapat diekskresikan), pada dewasa, RDA vitamin B<sub>2</sub> berkisar 1,3-1,7 mg. kebutuhan harian diduga meningkat saat tumbuh kembang, kehamilan, penyembuhan luka, menyusui, karena kadar vitamin B<sub>2</sub> yang dibutuhkan sebanding dengan jumlah protein yang digunakan/dibutuhkan oleh tubuh. (Hutapea *et al.*, 2021)

Meskipun, defisiensi vitamin B<sub>2</sub> jarang terjadi karena sifat daur ulang dari FMN dan FAD dan avaiabilitas dari riboflavin pada berbagai makanan, beberapa kondisi seperti avitaminosis, hiperbilirubinemia, anoreksia, alkoholik kronis dapat mengarah pada defisiensi vitamin B<sub>2</sub> dengan memicu oksidasi mikrosom dari vitamin. Defisiensi demikian dapat menyebabkan peradangan mulut dan lidah, dermatitis seboroika, vaskularisasi kornea, hambatan pada konversi vitamin B<sub>6</sub> menjadi koenzimnya dan konversi triptofan menjadi niasin.

#### **Vitamin B<sub>3</sub>**

Niasin, vitamin larut air ketiga yang ditemukan diberi nama vitamin B<sub>3</sub>. Sumber yang banyak ditemukan pada jamur, hati, kacang, sayuran hijau, telur, ragi, gandum, daging, labu. Dinamakan dari asam nikotinat dan nikotinamid, niasin merupakan turunan dari piridine, yang secara kimia dinamakan piridin-3-asam karboksilat (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>). Bersama dengan vitamin D, vitamin B<sub>6</sub> atau niasin, merupakan satu-satunya vitamin yang dikenal dapat disintesis oleh tubuh. Hati mensintesis niasin dari asam amino esensial triptofan dalam diet, yang mengalami rentetan reaksi untuk menghasilkan niasin (Sauve, 2008).

Fungsi niasin:

1. Digunakan dalam pembentukan NAD<sup>+</sup> dan NADP<sup>+</sup> yang merupakan koenzim aktif dari dehydrogenase untuk berbagai reaksi reduksi oksidasi, terutama dalam siklus asam sitrat dan glikolisis,
2. NAD dikenal berperan dalam perbaikan DNA,

3. Berperan dalam sintesis kolesterol dan asam lemak dan jalur pentosa fosfat.

Dosis tinggi dari asam nikotinat dikenal dapat menurunkan risiko penyakit kardiovaskular, sehingga digunakan sebagai suplemen untuk menurunkan kadar lemak. Namun, dosis tinggi/intake berlebihan dari niasin dapat mengarah pada kerusakan hati dan vasodilatasi yang berefek buruk. Sehingga, RDA bagi vitamin B<sub>3</sub> berkisar 15-20 mg, di mana triptofan sendiri menyediakan 10% dari kebutuhan total harian. Defisiensi niasin dapat menyebabkan pellagra, sebuah penyakit yang dapat menyebabkan dermatitis, diare, demensia, dan bahkan kematian. Namun, defisiensi vitamin B<sub>3</sub> dapat juga menyebabkan defisiensi niasin dikarenakan aktivitas koenzim vitamin B<sub>3</sub> dalam jalur sintesis niasin.

#### **Vitamin B<sub>5</sub>**

Hati, telur, gandum utuh, merupakan sumber dari vitamin B<sub>5</sub>. Vitamin ini dapat disintesis pada reaksi asam pantoat dan beta alanin dengan pelepasan molekul air (Brühlmann and Hayon, 1974).

Bentuk aktif dari asam pantothenate ialah koenzim A dan proten pembawa asil (ACP). Asam pantotenat dalam bentuk CoA, dibutuhkan untuk asilasi dan asetilasi, yang, sebagai contoh, terlibat dalam transduksi sinyal serta aktivasi dan deaktivasi koenzim. Lebih lanjut, Bersama dengan CoA, ACP juga vital untuk reaksi-reaksi yang melibatkan sintesis kolesterol. Karena asam pantotenat berpartisipasi dalam peran biologis yang luas, esensial bagi segala bentuk kehidupan. Sehingga, defisiensi asam pantotenat dapat memiliki efek luas. Hingga saat ini, tidak dikonfirmasi RDA untuk vitamin B<sub>5</sub> yang telah ditetapkan disebabkan jarang terjadi defisiensi. Hanya orang dengan malnutrisi yang menderita dari defisiensi vitamin lain yang menderita defisiensi vitamin B<sub>5</sub>.

#### **Vitamin B<sub>6</sub>**

Piridoksin merupakan vitamin larut air esensial, ditemukan dalam kacang, kentang, alpukat, beras merah, ikan tambak, telur, susu, apel, daging, dan produk hewani dan nabati.

Vitamin B<sub>6</sub> terdiri dari derivat piridoksin, piridoksal, dan piridoksamin dan pada fosforilasi dari tiga bentuk dari derivat piridin dengan sebuah sitosolat oksidase tergantung FMN, bentuk aktifnya-Piridoksal fosfat (PLP) dibentuk. Dalam tubuh kita, otak, hati, dan otot memiliki komposisi vitamin B<sub>6</sub> tertinggi

(80%) di mana organ-organ tersebut dianggap sebagai penyimpanan dari piridoksin dan enzim glikogen fosfotilase (Metzler, Ikawa and Snell, 1954).

Salah satu fungsi biologi dari PLP, bentuk aktif dari vitamin B<sub>6</sub> ialah perannya sebagai koenzim untuk banyak reaksi, terutama bagi metabolisme asam amino. Fungsi-fungsi lainnya termasuk:

1. Reaksi-reaksi amino transferase (mengubah aspartate transaminase menjadi alanin transaminase),
2. Berperan dalam transmisi saraf sebagai asam amino dekarboksilase,
3. Reaksi-reaksi deaminasi dari serin, triptofan, sistein,
4. Pengubahan dari triptofan menjadi serotonin dan vitamin B<sub>6</sub>,
5. Menghasilkan heme melalui sintetase asam amino laevulinat,
6. Fungsi hormon steroid, menghilangkan aksi hormonal dengan penghilangan kompleks reseptor dari DNA.

Vitamin B<sub>6</sub> dikenal bermanfaat untuk pengobatan kejang, Sindroma Down, dan Sindroma tegangan premenstrual. Defisiensi vitamin B<sub>6</sub>, oleh sebab itu, dapat menyebabkan anemia hipokrom mikrositer, neuropati perifer, dan ketidakseimbangan hormonal yang mengarah pada kanker payudara dan prostat. Sehingga, RDA vitamin B<sub>6</sub> berkisar 1,6 hingga 2,0 mg yang diperkirakan meningkat selama masa kehamilan dan menyusui. Namun, intake tinggi dapat menyebabkan neuropati perifer dalam 1-3 tahun.

### **Vitamin B<sub>7</sub>/H**

Kuning telur, hati, ginjal, sayuran, merupakan beberapa sumber penting dari biotin atau vitamin H. ia juga dapat disintesis oleh mikroba usus yang terdapat dalam intestinal. Biositin yang ditemukan di alam bertindak sebagai prekursor dari biotin. Biotin terdiri dari sebuah gabungan imidazole dan cincin tiofen dengan rantai samping asam valerat (mengandung grup amino dari residu lisin dan ikatan bersama karboksilase). (Naveed, 2015).

Terutama diabsorpsi oleh jaringan hati dan otot, peran biologis utama dari biotin antara lain:

1. Dibutuhkan dalam konversi dari asetil CoA menjadi malonil CoA melalui karboksilase asetil CoA,
2. Membantu sintesis asam lemak,

3. Membantu dalam perubahan piruvat menjadi oksaloasetat,
4. Katabolisme asam amino rantai cabang,
5. Mengubah propionat menjadi suksinat,
6. Membantu menjaga sel rambut dan kulit yang sehat.

Tidak ada RDA khusus untuk biotin karena ia disintesis oleh flora intestinal. Defisiensi dari biotin menyebabkan nausea, depresi, hilangnya rambut, di mana hal tersebut jarang terjadi dan dapat timbul jika diet mengandung intake antibiotik yang tinggi (memengaruhi mikroba usus), mengkonsumsi telur yang tidak dimasak (yang mengandung avidin yang bereaksi dengan imidazole dari biotin)

### **Vitamin B/Asam Folat**

Sebuah cincin pteridine dan residu asam para-aminobenzoat (PABA), mengandung unit-unit variable glutanil terhubung via ikatan amida, bersama membentuk asam folat. Sayuran, legume, asparagus, bits, brokoli, buah sitrus, beras, merupakan sumber utama dari asam folat (Guilland and Aimone-Gastin, 2013).

Asam folat perlu diaktivasi menjadi tetrahidrofolat (THF), dengan bantuan vitamin C, untuk melaksanakan fungsi-fungsi biologis tertentu. Pertama-tama, folat direduksi dan dimetilasi, kemudian dibawa dalam plasma setelah berikatan dengan protein tertentu.

Fungsi dari THF antara lain:

1. Sebagai pembawa satu fragmen karbon dengan menerima unit-unit karbon dari tempat degradasi melalui  $N_5$ ,  $N_{10}$  dan mendonasikan untuk reaksi-reaksi sintesis seperti pada konversi serin menjadi glisin, sintesis timidilat, metionin, purin, homosistein, katabolisme histidine,
2. Mencegah perubahan dalam DNA yang dapat mengarah pada kanker (entrigner, 2019: Felmer, 2011).
3. Membantu mencegah anemia (entrigner, 2019: folic),
4. Dikaitkan dengan pertumbuhan dan perkembangan,
5. Membantu vitamin  $B_{12}$  selama transfer grup metal

RDA dari asam folat berkisar 200 mg, yang cenderung meningkat selama kehamilan dan menyusui. Asam folat merupakan kebutuhan vital bagi tubuh

dan defisiensinya dapat menyebabkan defek lahir pada wanita hamil, defek tabung saraf, kehilangan rangsang sensoris, anemia megaloblastic (karena sintesis DNA terganggu) dan ekskresi dari asam formiminoglutamat (FIGLU) melalui urin. Asam folat dapat dikonsumsi sebagai suplemen makanan, namun, orang-orang dengan penyakit ginjal, anemia hemolitik, disarankan untuk mendapatkan penyesuaian dosis khusus dibawah pengawasan medis karena efek samping tertentu dari suplemen seperti sesak nafas, iritasi kulit, pusing, dsb. Sehingga, selalu disarankan untuk menjamin asam folat diperoleh dalam nutrisi melalui makanan dengan diet seimbang (Marzuki *et al.*, 2021).

### **Vitamin B<sub>12</sub>**

Vitamin B<sub>12</sub>, dikenal sebagai kobalamin, biasanya berasal dari hewani, terdapat dalam telur, susu, ikan, daging, sardine, dengan jumlah sedikit diproduksi oleh mikroba usus (Hodgkin *et al.*, 1956). Dengan sebuah cincin *coring*, kobalamin merupakan sebuah kompleks, mengandung sebuah atom cobalt dalam ikatan koordinat dengan nitrogen dari grup pirol, nukleotida dimetilbenzimidazol.

Secara komersil, sianokobalamin bertindak sebagai suplemen vitamin B<sub>12</sub>. Bentuk aktif dari vitamin B<sub>12</sub> adalah metilkobalamin dan deoksiadenosilkobalamin. Oleh karena kobalamin merupakan sebuah kompleks senyawa, untuk penyerapan dari vitamin B<sub>12</sub>, ia pertama-tama perlu disertai dengan protein saliva bernama haptocorin menuju lambung, di mana ia kemudian dipecah ketika berikatan menjadi faktor-faktor intrinsik yang akan disekresikan oleh sel-sel parietal dari lambung.

Dari lambung, kompleks v12-IF (bentuk pecahan dari vitamin B<sub>12</sub>) kemudian ditranspor melalui vena porta hepatica oleh hepatosit dan ditranspor dalam plasma dengan transcobalamin I (haptocorrin) dan transcobalamin II, sebelum kemudian disimpan dalam hati, sumsum tulang, dan jaringan dalam jumlah banyak. Oleh sebab itu, defisiensi vitamin B<sub>12</sub> jarang terjadi.

Fungsi:

1. Deoksiadenosilkobalamin (sebuah koenzim, bentuk aktif vitamin B<sub>12</sub>) mengubah asam metilmalonat menjadi asam suksinat,
2. Menjaga metabolisme asam lemak dan asam amino alifatik,
3. Metilkobalamin mengubah homosistein menjadi metionin bertindak sebagai sebuah transferase, membantu dalam proses metabolisme asam folat dan vitamin B<sub>12</sub> itu sendiri,

4. Membantu dalam metabolisme saraf dan fungsi otak,
5. Membantu dalam produksi sel darah merah (Felman, 2017)

RDA pada dewasa ialah 400 mikrogram, dengan kebutuhan lebih tinggi selama kehamilan dan menyusui. Intake tinggi dari vitamin B<sub>12</sub> tidak dikaitkan dengan toksisitas, namun defisiensi dapat menyebabkan gangguan neurologis ireversibel seperti anemia megaloblastik, dan bahkan defisiensi folat (Felman, 2017). Lebih lanjut, kondisi seperti anemia pernisiiosa, gastritis atrofik dapat juga mengarah pada malabsorpsi dari vitamin B<sub>12</sub>, berakibat pada defisiensi. Kekurangan vitamin B<sub>12</sub> dapat mengarah pada akumulasi dari metilmalonil CoA dalam darah dan urin, sehingga vegetarian dan vegan disarankan untuk menjamin kecukupan intake vitamin B<sub>12</sub> dalam diet mereka, untuk menghindari akibat dari kondisi defisiensi.

### 12.3.2 Vitamin C

Asam askorbat atau vitamin C kaya dalam buah sitrus seperti jeruk, stroberi, kentang, lemon, anggur, tomat, brokoli, bunga kol, dan bayam. Manusia tidak mampu mensintesis vitamin C, oleh sebab itu merupakan kebutuhan diet yang penting. Vitamin C sensitif terhadap oksigen, ion metal, alkali, dan panas, dan terutama bersifat sebagai agen pereduksi dan antioksidan (Linster and Van Schaftingen, 2007). Asam askorbat merupakan derivat dari heksosa D-glukosa. Namun, oksidasi dapat menyebabkannya menjadi bentuk aktif, 2,3 diketo-L-Asam Gulonat.

Fungsi:

1. Menghidroksida prolin dan lisin selama biosintesis kolagen,
2. Terlibat dalam proses hidroksilasi dari hormon steroid,
3. Berperan dalam reaksi hidroksilasi selama sintesis adrenalin,
4. Selama sintesis karnitin, mengubah gamma-butirobetain menjadi carnitine,
5. Membantu selama pembentukan asam empedu (asam kolat),
6. Meningkatkan aktivitas enzimatis selama degradasi tirosin,
7. Metabolise asam folat menjadi THF,
8. Memfasilitasi penyerapan besi,

9. Mencegah penyakit jantung coroner dengan menghambat oksidasi LDL,
10. Sifat antioksidannya mengatasi radikal bebas, mencegah kanker dengan menghambat pembentukan nitrosamin.

Siap diserap oleh tubuh dari lambung, RDA vitamin C berkisar 60 mg untuk dewasa dan 70 mg dan 95 mg untuk wanita hamil dan menyusui, secara berurutan. Untuk orang-orang yang mengkonsumsi lebih banyak gorengan, makanan cepat saji, dsb., dalam diet mereka RDA biasanya lebih tinggi untuk mengatasi produksi radikal bebas (Carr and Maggini, 2017). Defisiensi vitamin C mengarah pada scurvy, penyakit gusi, nyeri sendi, peningkatan kerapuhan kapiler mengarah pada mudahnya terjadi memar pada kulit, osteoporosis, anemia, terhambatnya penyembuhan luka, penurunan imunitas, dan kapabilitas regenerasi sel.

Meskipun vitamin C dikenal sebagai antioksidan yang dapat meningkatkan imunitas, dan dikenal membantu pemulihan dari infeksi flu terutama pada pneumonia akibat infeksi dari virus COVID-19 (Marzuki *et al.*, 2021), intake berlebihan dari vitamin C tidak dapat diserap oleh usus dan menyebabkan diare dan batu oksalat pada ginjal.

Selain dari vitamin-vitamin yang didiskusikan sebelumnya, vitamin lain memainkan peran penting dalam peran metabolisme, menjaga fungsi otak, hati, jantung, ginjal dan organ lain, yaitu vitamin F, umumnya dikenal sebagai asam linolenat dan asam linoleate, lalu vitamin B<sub>11</sub> (asam salisilat) dan PABA, yang umumnya digunakan sebagai tabir surya untuk memblokir sinar UV. Vitamin bersama dengan enzim dan mineral lain memainkan aktivitas penting dalam tubuh dan vitamin-vitamin demikian dapat ditemukan dalam jumlah besar di alam, baik nabati dan hewani, dengan beberapa vitamin dalam diproduksi oleh tubuh sendiri (terutama oleh mikroba manusia dan hewan).



# Daftar Pustaka

- Adisendjaja, Y. H. and Romlah, O. (2007) 'Analisis buku ajar sains berdasarkan literasi ilmiah sebagai dasar untuk memilih buku ajar sains (Biologi)', in Disampaikan dalam Seminar Pendidikan Nasional di Jurusan Pendidikan Biologi FMIPA, pp. 25–26.
- Ahem, K. (2019) *Biochemistry and Molecular Biology How Life Works*. Virginia, USA: The Great Courses.
- Alvin, S., Laura, S. & Virginia, B. S., (2002). *DNA*. USA: Twenty-First Century Books, A division of Lerner Publishing Group.
- Amahorseja, A. L. (2018) 'Profil Asam Lemak Ikan Tuna (*Thunnus, Sp.*) Asap', *Hibualamo: Seri Ilmu-Ilmu Alam dan Kesehatan*, 2(1), pp. 47–57.
- Amstrong, F. B. (1995) 'Buku ajar biokimia', Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Angelia, I. O. (2016) 'Analisis Kadar Lemak Pada Tepung Ampas Kelapa', *Jurnal Technopreneur*, 4(1), pp. 19–23. doi: 10.1007/s11178-005-0153-7.
- Ariningrum, T. R. (2013) 'Analisis literasi ilmiah buku teks pelajaran Biologi SMA'. Universitas Negeri Semarang.
- Arnaldi G, Scandali VM, Trementino L, Cardinaletti M, Appolloni G, Boscaro M. (2010). Pathophysiology of dyslipidemia in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* .2010; 92(1): p.86-90. doi: 10.1159/000314213.
- Asif, HM., Akram, M., Saeed, T., Khan, MI., Akhtar, N., Rehman, R., Shah, SMA., Ahmed, K., Shaheen, G. (2011). Carbohydrates: Review Paper. *International Research Journal of Biochemistry and Bioinformatics* Vol.1.
- Attman P-O, Alaupovic P. (1990). Pathogenesis of hyperlipidemia in the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* .1990; 10(1): p.69-75. doi: 10.1159/000168197.
- Azhar, M. (2016) *BIOMOLEKUL SEL: Karbohidrat, Protein, dan Enzim*, UNP Press Padang.

- Bacher, A. et al. (2000) 'Biosynthesis of vitamin b2 (riboflavin)', Annual review of nutrition, 20(1), pp. 153–167.
- Baharuddin, M. (2011) 'Biokimia Dasar'.
- Barret, Kim; Brooks, Heddwen; Boitano, Scott; Barman, S. (2010) Ganong's Review of Medical Physiology. a LANGE medical book.
- Beachey, W. (2017) Respiratory Care Anatomy and Physiology - E-Book: Foundations for Clinical, Elsevier Health Sciences.
- Berg, J., Tymoczko, J. & Stryer, L., (2007). Biochemistry. sixth edition ed. England: W.H. Freeman and Company.
- Berke, J. D. (2018). What Does Dopamine Mean? Nat Neurosci, 21, 787-793.
- Betts, J. G. et al. (2013) Anatomy and Physiology, openstax.org. Houston, Texas: OpenStax. Available at: <https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology/pages/1-introduction>.
- Bhatia, S. and Bhatia, S. (2018) Introduction to enzymes and their applications, Introduction to Pharmaceutical Biotechnology, Volume 2. doi: 10.1088/978-0-7503-1302-5ch1.
- Bintang, D. M. et al. (2020) Biokimia Fisik. PT Penerbit IPB Press.
- Brady, A.M.; McChabe, Chaterine; McChann, M. (2014) Fundamentals of Medical-Surgical Nursing. Wiley Blackwell.
- Bresnick, S. (2019) 'Intisari Biologi'.
- Brigelius-Flohé, R. and Traber, M. G. (1999) 'Vitamin E: function and metabolism', The FASEB Journal, 13(10), pp. 1145–1155.
- Brühlmann, U. and Hayon, E. (1974) 'One-electron redox reactions of water-soluble vitamins. I. Nicotinamide (vitamin B5) and related compounds', Journal of the American Chemical Society, 96(19), pp. 6169–6175.
- Brunberg, J., (2008). Ataxia. Am J Neuroradiol, Volume 29, pp. 1420-1422.
- Caffall, KH., Mohnen, D. (2009). The structure, function, and biosynthesis of plant cell wall pectic polysaccharides. Carbohydrate Res.
- Campbell, BK., Onions, V., Kendall, NR., Guo, L., Scaramuzzi, LR. (2010). The effect of monosaccharide sugars and pyruvate on the differentiation and metabolism of sheep granulosa cells in vitro. J. Soc.. Reprod. Fertil.

- Carr, A. C. and Maggini, S. (2017) 'Vitamin C and immune function', *Nutrients*, 9(11), p. 1211.
- Cawadias, A. P. (1941). *The History Of Endocrinology. Proceedings Of The Royal Society Of Medicine*, 34, 303-308.
- Chakrapani, S. A. (2013). *Biochemistry, India, Elsevier*.
- Chrousos, G. P. (2007). *Organization And Integration Of The Endocrine System. Sleep Med Clin*, 2, 125-145.
- Communication, C. L. (1999) *Anatomi Fisiologi Sistem Pernafasan dan Cardiovasculer, EGC*.
- Corwin, C. H. (2018) *Introductory Chemistry, Concept and Critical Thinking. 8th edn, Acta Universitatis Agriculturae et Silviculturae Mendelianae Brunensis. 8th edn. New York: Pearson*.
- Crick, F. H. C., Barnett, L., Brenner, S. & WattsTobin, R. J., (1961). *General nature of the genetic code for proteins. Nature, Volume 192, pp. 1227-1232*.
- Dailami, M. et al. (2019) *Biologi Umum. Bandung: Widina Bhakti Persada Bandung*.
- Dashty, M. (2013) 'A quick look at biochemistry: carbohydrate metabolism.', *Clinical biochemistry. United States*, 46(15), pp. 1339–1352. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.04.027.
- Deutz, N., (2008). *Basics in clinical nutrition: Protein and amino acid metabolism. The European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism, Volume 3, pp. e185-e187*.
- <sup>2</sup> Diana, F. M. (2013) 'Omega-6', *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 7(1), pp. 26–31.
- Dinata, W. W. (2015) 'Menurunkan Tekanan Darah Pada Lansiamelalui Senam Yoga', *JORPRES (Jurnal Olahraga Prestasi)*, 11(2).
- Djojodibroto, R. D. (2009) *Respirologi (Respiratory Medicine). EGC*.
- Emelda, A. et al. (2018) 'Immunomodulatory effect of ethyl acetate extract of Permot (*Passiflora foetida* L.) leaf against the secretion of antibody and delayed type hypersensitivity in vivo', *Journal of Global Pharma Technology*, 10(8), pp. 425–429.

- Feingold K, Brinton EA, Grunfeld C, et al. (2021). The effect of endocrine disorders on lipids and lipoproteins. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28121116> Accessed: Feb 4, 2021.
- Feingold KR et al. Introduction to Lipids and Lipoproteins. Endotext [Internet]. 2000. pmid: 26247089.
- Firani, N. K. (2018) Mengenal Sel-Sel Darah dan Kelainan Darah. Universitas Brawijaya Press.
- Firmansyah, R. (2009) Mudah dan Aktif Belajar Biologi. PT Grafindo Media Pratama.
- Grahame, D. A. S., Bryksa, B. C. and Yada, R. Y. (2015) Factors affecting enzyme activity, Improving and Tailoring Enzymes for Food Quality and Functionality. Elsevier Ltd. doi: 10.1016/B978-1-78242-285-3.00002-8.
- Guerre-Millo, M. (2002). Adipose Tissue Hormones. *J Endocrinol Invest*, 25, 855-61.
- Guilland, J.-C. and Aimone-Gastin, I. (2013) 'Vitamin B9', *La Revue du praticien*, 63(8), pp. 1079–1081.
- Guntur, A. R. & Rosen, C. J. (2012). Bone As An Endocrine Organ. *Endocr Pract*, 18, 758-62.
- Hall, John E.; Hall, M. E. (2020) *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, Elsevier Health Sciences.
- Handayani, S. et al. (2020) *Buku Panduan Praktikum Biokimia*. Penerbit qiara media.
- Hänninen, O. (2009) 'Autotrophic, Heterotrophic and Other Nutritional Patterns', in *Physiology and Maintenance, Volume II. Encyclopedia of Life Support Systems (EOLSS)*, pp. 197–198.
- Hasnidar et al. (2020) *Ilmu Kesehatan Masyarakat*. Edited by A. Rikki. Medan: Yayasan Kita Menulis.
- Herrera, E. and Barbas, Cjj. (2001) 'Vitamin E: action, metabolism and perspectives', *Journal of physiology and biochemistry*, 57(1), pp. 43–56.
- Hershey, A. D. & Chase, M., (1952). Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage. *J. Gen. Physiol*, Volume 36, pp. 39-56.

- Hidayanto, A. P. (no date) 'BIOKIMIA'.
- Hiller-Sturmhöfel, S. & Bartke, A. (1998). The Endocrine System: An Overview. *Alcohol Health Res World*, 22, 153-64.
- Hodgkin, D. C. et al. (1956) 'Structure of vitamin B12', *Nature*, 178(4524), pp. 64-66.
- Hou, D., Lowary, TL. (2009). Recent advances in the synthesis of 2- deoxyglycosides: Review Article. *Carbohydrate Res.*
- Hutapea, A. D. et al. (2021) *Keperawatan Bencana. Yayasan Kita Menulis.*
- Isamu, K. T. et al. (2017) 'Profil Asam Lemak Ikan Gabus (*Channa striata*) Asap yang Diproduksi dari Kabupaten Konawe Sulawesi Tenggara', *Jurnal Sains dan Teknologi Pangan*, 2(6), pp. 941-948.
- Ishak, J., Unsunnidhal, L., Martien, R. & Kusumawati, A., (2019). In Vitro Evaluation of Chitosan-DNA Plasmid Complex Encoding Jembrana Disease Virus Env-TM Protein as A Vaccine Candidate. *Journal of Veterinary Research*, 63(1), pp. 7-16.
- Istiningrum, R., Amin, M. and Lestari, U. (2016) 'Pengembangan Buku Ajar Biologi Sel Berbasis Bioinformatika', *Jurnal Pendidikan: Teori, Penelitian, dan Pengembangan*, 1(9), pp. 1693-1699.
- J. Gordon Betts, P. D., Eddie Johnson, Jody E. Johnson, Oksana Corol, Dean Kruse, Brandon Poe, James A Wise, Mark Womble, Kelly A. Young (2013). *Anatomy & Physiology*, Texas, Openstax.
- Jacob, A. M., Suptijah, P. and Kamila, R. (2014) 'The Contents of Fatty Acid, Cholesterol, and Description of Tissue in Fresh and Boiled Eel', *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 17(2), pp. 134-143. doi: 10.17844/jphpi.v17i2.8704.
- Jannah, R. & Unsunnidhal, L., (2019). Construction and Cloning of pcDNA 3.1 (+) Plasmid with Hepatitis B Core Antigen (HbcAg) Subgenotype as A Candidate for Hepatitis B DNA Vaccine. *Lombok, Indonesia, Asia Pacific Journal of Medical Laborato.*
- Jannah, R. & Unsunnidhal, L., (2019). Konstruksi dan Kloning Plasmid pcDNA 3.1 (+) dengan Subgenotip B3 Hepatitis B Core Antigen (HbcAg) sebagai Kandidat Vaksin DNA Hepatitis B. *Jurnal Penelitian dan Kajian Ilmiah Kesehatan*, 5(2), pp. 125-131.

- Juliana, K., Amin, M. and Suarsini, E. (2016) 'Pengembangan buku ajar matakuliah biologi sel dengan pendekatan bioinformatika untuk mahasiswa s1 pendidikan biologi universitas negeri malang', *Jurnal Pendidikan: Teori, Penelitian, dan Pengembangan*, 1(9), pp. 1677–1683.
- Julianto, T. S. (2015) *Biomolekul dalam Perspektif Al- Qur'an*.
- Kaplan. *USMLE Step 1 Lecture Notes (2018): Biochemistry and Medical Genetics*. New York, NY: Kaplan; 2017.
- Khowala, S., Verma, D., Banik, SP. (2008). Carbohydrates. In *Biomolecules: (Introduction, Structure, & Function)*. Indian Institute of Chemical Biology.
- Kirana, S. M. A. B., Murbawani, E. A. and Panunggal, B. (2017) 'Zat gizi, massa lemak tubuh, dan tekanan darah pada wanita vegetarian dan nonvegetarian berusia 20-30 tahun', *Jurnal Gizi Indonesia (The Indonesian Journal of Nutrition)*, 6(1), pp. 17–28. doi: 10.14710/jgi.6.1.17-28.
- Kumari, A. (2018) 'Chapter 1 - Glycolysis', in Kumari, A. B. T.-S. B. (ed.) *Sweet Biochemistry: Remembering Structures, Cycles, and Pathways by Mnemonics makes biochemistry lively, interesting and memorable*. Academic Press, pp. 1–5. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814453-4.00001-7>.
- Kumari, A. (2018) 'Chapter 2 - Citric Acid Cycle', in Kumari, A. B. T.-S. B. (ed.) *Sweet Biochemistry: Remembering Structures, Cycles, and Pathways by Mnemonics makes biochemistry lively, interesting and memorable*. Academic Press, pp. 7–11. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814453-4.00002-9>.
- Kumari, A. (2018) 'Chapter 3 - Electron Transport Chain', in Kumari, A. B. T.-S. B. (ed.) *Sweet Biochemistry: Remembering Structures, Cycles, and Pathways by Mnemonics makes biochemistry lively, interesting and memorable*. Academic Press, pp. 13–16. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814453-4.00003-0>.
- Kuntoadi, G. B. (2019) *Buku Ajar Anatomi Fisiologi: untuk mahasiswa APIKES – Semester 1*. Panca Terra Firma.
- Kusumawati, A. et al., (2018). *The Chitosan/NTC8685-eGFP Nanoparticle as An Antibiotic-Free DNA Vaccine*. Yogyakarta, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Gadjah Mada.

- Lathifah, N. L. (2017) 'Hubungan durasi penyakit dan kadar gula darah dengan keluhan subyektif penderita diabetes melitus', *Jurnal berkala epidemiologi*, 5(2), pp. 231–239.
- Lazo-Fernandez, Y., Aguilera, G., Pham, T. D., Park, A. Y., Beierwaltes, W. H., Sutliff, R. L., Verlander, J. W., Pacak, K., Osunkoya, A. O., Ellis, C. L., Kim, Y. H., Shipley, G. L., Wynne, B. M., Hoover, R. S., Sen, S. K., Plotsky, P. M. & Wall, S. M. (2015). *Pendrin Localizes To The Adrenal Medulla And Modulates Catecholamine Release. Am J Physiol Endocrinol Metab*, 309, E534-45.
- Le T, Bhushan V, Sochat M, Chavda Y, Zureick A. (2017). *First Aid for the USMLE Step 1 2018*. New York, NY: McGraw-Hill Medical;.
- Leng, G. & Macgregor, D. J. (2018). *Models In Neuroendocrinology. Math Biosci*, 305, 29-41.
- Leng, G., Pineda, R., Sabatier, N. & Ludwig, M. (2015). *60 Years Of Neuroendocrinology: The Posterior Pituitary, From Geoffrey Harris To Our Present Understanding. J Endocrinol*, 226, T173-85.
- Lindshield, B. (2018) *Kansas State University Human Nutrition (FNDH 400) Flexbook, NPP eBooks*. Manhattan, Kansas: New Prairie Press.
- Linster, C. L. and Van Schaftingen, E. (2007) 'Vitamin c', *The FEBS journal*, 274(1), pp. 1–22.
- Listiyana, A. D., Mardiana, M. and Prameswari, G. N. (2013) 'Obesitas sentral dan kadar kolesterol darah total', *KEMAS: Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 9(1), pp. 37–43.
- Liu, Z. & Barrett, E., (2002). *Human Protein Metabolism: Its Measurement and Regulation. Am J Physiol Endocrinol Metab*, Volume 283, pp. E1105-E1112.
- Lumb, A. B. (2008) *Nunn's Applied Respiratory Physiology*, Elsevier India.
- Lyssenko NN, Nickel M, Tang C, Phillips MC. (2013) *Factors controlling nascent high-density lipoprotein particle heterogeneity: ATP-binding cassette transporter A1 activity and cell lipid and apolipoprotein AI availability. FASEB J .; 27(7): p.2880-92. doi: 10.1096/fj.12-216564.*
- Marzuki, I. (2016) *Analisis dan Instrumentasi Kimia*. 1st edn. Takalar: Pustaka Al Salam.

- Marzuki, I. et al. (2020) 'Aplikasi Tepung Cacing Tanah (*Lumbricus rubellus*) untuk Meningkatkan Kadar Omega-3 dan Omega-6 Ikan Bandeng (*Chanos chanos*) Budidaya Tambak', *Al-Kimia*, 8(2), pp. 129–138. doi: 10.24252/al-kimiav8i2.13807.
- Marzuki, I. et al. (2021) COVID-19: Seribu Satu Wajah. Yayasan Kita Menulis.
- Marzuki, I., Amirullah and Fitriana (2009) *Kimia dalam Keperawatan*. Takalar: Pustaka Al Salam.
- Masyarakat, D. G. (2015) 'Fungsi, kebutuhan zat gizi & pangan', in *Fungsi, Kebutuhan Zat Gizi dan Pangan*.
- Maulinda, L., ZA, N. and Nurbaity, N. (2017) 'Hidrolisis Asam Lemak Dari Buah Sawit Sisa Sortiran', *Jurnal Teknologi Kimia Unimal*, 6(2), pp. 1–15. doi: 10.29103/jtku.v6i2.471.
- Meselson, M. & Stahl, F. W., (1958). The replication of DNA in *E. coli*. *Proc. Nat. Acad. Sci*, Volume 44, pp. 671-682.
- Metzler, D. E., Ikawa, M. and Snell, E. E. (1954) 'A general mechanism for vitamin B6-catalyzed reactions', *Journal of the American Chemical Society*, 76(3), pp. 648–652.
- Moore, T. (1957) 'Vitamin A.', *Vitamin A*.
- MorleyJE. Carnitine Deficiency. <https://www.msmanuals.com/professional/nutritional-disorders/undernutrition/carnitine-deficiency>. Updated: January, (2020). Accessed: February 3, 2021.
- Mullur, R., Liu, Y. Y. & Brent, G. A. (2014). Thyroid Hormone Regulation Of Metabolism. *Physiol Rev*, 94, 355-82.
- Murray, R. K., Granner, D.K., & Rodwell, V.W (2009). *Biokimia Harper*, Jakarta, Buku Kedokteran Egc.
- Murray, R., Bender, D. B. K. & Kennelly P.J.: Rodwell V.W., W. P., (2012). *Harper's Illustrated Biocheminstr*. 28 Th Edition ed. New York: Lange.
- Muttaqin, A. (2018) *Buku Ajar Asuhan Keperawatan Dgn Gangguan Sistem Pernapasan*, Salemba Medika.
- Najafpour, M. M. and Pashaei, B. (2012) 'Photosynthesis: How and Why?', in *Advances in Photosynthesis*. Zanzan: IntechOpen, pp. 3–4. doi: 10.5772/39060.

- Napso, T., Yong, H. E. J., Lopez-Tello, J. & Sferruzzi-Perri, A. N. (2018). The Role Of Placental Hormones In Mediating Maternal Adaptations To Support Pregnancy And Lactation. *Front Physiol*, 9, 1091.
- National Organization for Rare Disorders. (2021). Primary carnitine deficiency. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/5104/primary-carnitine-deficiency>. Accessed: Feb 4, 2021.
- Naveed, S. (2015) 'Appraisal of Techniques, Investigation and Analysis of Vitamin (B7) Biotin', *Open Access Library Journal*, 2(09), p. 1.
- Nelson, D. & Cox, M., (2008). *Lehninger Principles of Biochemistry*. Fifth Edition ed. New York: W. H. Freeman and Company.
- Nelson, D. L. and Cox, M. M. (2017) *Lehninger Principles of Biochemistry*. 7th edn. New York: W. H. Freeman and Company.
- Norman, A. (2012) *Vitamin D*. Elsevier.
- Nugroho, R. A. (2016). *Dasar-Dasar Endokrinologi*, Samarinda, Mulawarman University Press.
- Olson, J. A. (1984) 'Vitamin A', *Handbook of vitamins*, 3, pp. 1–50.
- Pasini, E. et al., (2018). Protein-Amino Acid Metabolism Disarrangements: The Hidden Enemy of Chronic Age-Related Conditions. *Nutrients*, 10(391), pp. 1-11.
- Pasini, E. et al., (2018). Review: Protein-Amino Acid Metabolism Disarrangements: The Hidden Enemy of Chronic Age-Related Conditions. *Nutrients*, 10(391), pp. 1-11.
- Pathak, K., Gogoi, U. and Das, A. (2020) *PHARMACEUTICAL*.
- Pattola et al. (2020) *Gizi Kesehatan dan Penyakit*. 1st edn. Edited by A. Rikki. Yayasan kita menulis.
- Pattola, P. et al. (2020) *Gizi, Kesehatan dan Penyakit*. Edited by Alex Rikki. Medan: Yayasan Kita Menulis. Available at: <https://kitamenulis.id/2020/11/19/gizi-kesehatan-dan-penyakit/>.
- Pearce, E. C. (2016) *Anatomi Dan Fisiologi Untuk Paramedis*, Gramedia.
- Pellegrino, J. W. (2004) *The evolution of educational assessment: Considering the past and imagining the future*. Educational Testing Service, Policy Evaluation and Research Center, Policy ....

- Petersson, J. and Glenny, R. W. (2014) 'Gas exchange and ventilation-perfusion relationships in the lung', *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society, pp. 1023–1041.
- <sup>2</sup> Poedjiadi, A. and Suprianti, F. M. . (2011) *Dasar-dasar Biokimia*. Jakarta: UI Press.
- Potter, P. A., Perry, A. G., Hall, A., & Stockert, P. A. (2009) *Fundamentals of nursing* (7th ed.). Elsevier Mosby.
- Praditasari, J. A. and Sumarmik, S. (2018) 'Asupan Lemak, Aktivitas Fisik Dan Kegemukan Pada Remaja Putri Di SMP Bina Insani Surabaya', *Media Gizi Indonesia*, 13(2), pp. 117–122. doi: 10.20473/mgi.v13i2.117-122.
- Purba, D. H. et al. (2020) *Ilmu Kesehatan Anak*. Yayasan Kita Menulis.
- Purba, D. H. et al. (2021) *Pelayanan Keluarga Berencana (KB)*. Yayasan Kita Menulis.
- Purves, W. K. et al. (2004) *Life: The Science of Biology*. 7th edn. New York: Sinauer Associates; W.H. Freeman and Co.
- Putri, N. H. K. and Isfandiari, M. A. (2013) 'Hubungan empat pilar pengendalian dm tipe 2 dengan rerata kadar gula darah', *Jurnal Berkala Epidemiologi*, 1(2), pp. 234–243.
- Raven, P. H. and Johnson, G. B. (2001) *Biology*. 6th edn. New York: McGraw-Hill Science.
- Reece, J. B. et al. (2011) *Campbel Biology*. 9th edn. New York: Benjamin Cummings.
- RI, T. K. K. (2013) 'PMK RI Nomor. 75 Tahun 2013, tentang AKG yang Dianjurkan bagi Bangsa Indonesia', in Tim Kementerian Kesehatan RI. Available at: <http://ir.obihiro.ac.jp/dspace/handle/10322/3933>.
- RI, T. K. K. (2019) 'PMK RI Nomor. 28 Tahun 2019, tentang Angka Kecukupan Gizi yang Dianjurkan untuk Masyarakat Indonesia', in PMK RI. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cej.2014.10.020><http://dx.doi.org/10.1016/j.apcatb.2013.08.019><http://dx.doi.org/10.1016/j.tsf.2016.12.015>.
- Rizzo, D. C. (2009) *Fundamentals of Anatomy and Physiology*, Cengage Learning.

- Rodwell, V. et al., (2015). *Harper's Illustrated Biochemistry*. Thirtieth Edition ed. New York.: Mc Graw Hill Education .:
- Rodwell, Victor W., Bender, David A., Botham, Kathleen M., dkk. (2017). *Harper's Illustrated Biochemistry Edisi 30*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Rosenson RS. Lipoprotein Classification, Metabolism, and Role in Atherosclerosis. In: Post TW, ed. UpToDate. Waltham, Ma: UpToDate. [.https://www.uptodate.com/contents/lipoprotein-classification-metabolism-and-role-in-atherosclerosis](https://www.uptodate.com/contents/lipoprotein-classification-metabolism-and-role-in-atherosclerosis). Last updated Aug 3, 2020. Accessed Feb 4, 2021.
- Russell, J. A. (2018). Fifty Years Of Advances In Neuroendocrinology. *Brain Neurosci Adv*, 2, 2398212818812014.
- Sadikin, A. and Hakim, N. (2019) 'Buku Ajar Berbantuan Model Pembelajaran Everyone is A Teacher Here: Upaya Meningkatkan Keterampilan Dasar Mengajar Calon Guru Biologi', *Assimilation: Indonesian Journal of Biology Education*, 2(2), pp. 47–51.
- Santika, I. G. P. N. A. (2016) 'Pengukuran Tingkat kadar lemak tubuh melalui Jogging selama 30 menit mahasiswa Putra semester IV FPOK IKIP PGRI Bali, Tahun 2016', *Pendidikan Kesehatan Rekreasi*, 1(Juni), pp. 89–98.
- Saryono (2009) *Biokimia Respirasi*. numed.
- Sasseville D. (2020). Seborrheic Dermatitis in Adolescents and Adults. In: Post TW, ed. UpToDate .Waltham, MA: UpToDate.[http://www.uptodate.com/contents /seborrheic-dermatitis-in-adolescents-and-adults](http://www.uptodate.com/contents/seborrheic-dermatitis-in-adolescents-and-adults). Last updated: March 26,. Accessed February 4, 2021.
- Satyanarayana, U. & Chakrapani, U., (2013). *Biochemistry*. India: Elsevier Private limited and books and Allied (p) ltd.
- Sauve, A. A. (2008) 'NAD<sup>+</sup> and vitamin B3: from metabolism to therapies', *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 324(3), pp. 883–893.
- Schönfeld P, Wojtczak L. (2016). Short- and medium-chain fatty acids in energy metabolism: the cellular perspective. *J Lipid Res* .; 57(6): p.943-54. doi: 10.1194/jlr.R067629.

- Sharma, R. (2012) ENZYME INHIBITION Edited by Rakesh Sharma.
- Sinha, R. A., Singh, B. K. & Yen, P. M. (2018). Direct Effects Of Thyroid Hormones On Hepatic Lipid Metabolism. *Nat Rev Endocrinol*, 14, 259-269.
- Smith, M. B. (2020) *Biochemistry: An Organic Chemistry Approach*. New York: CRC Press.
- Somantri, I. (2007) *Asuhan Keperawatan pd Pasien dgn Gangguan Sistem Pernapasan*, Salemba Medika.
- Somantri, I. (2009) *Asuhan Keperawatan pada Klien dengan Gangguan Sistem Pernafasan*. Salemba Medika.
- Stafford, D. W. (2005) 'The vitamin K cycle', *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3(8), pp. 1873–1878.
- Sudjadi, B. and Laila, S. (2007) *Biologi*. Yudhistira Ghalia Indonesia.
- Sugiyono (2020) *Kimia Pangan*. doi: 10.31219/osf.io/res68.
- Sumardjo, D. (2009) 'Pengantar Kimia Buku Panduan Kuliah Mahasiswa Kedokteran', in. EGC.
- Summak, M. S., Samancioğlu, M. and Bağlibel, M. (2010) 'Technology integration and assesment in educational settings', *Procedia-Social and Behavioral Sciences*. Elsevier, 2(2), pp. 1725–1729.
- Suprayitna, M.; Ruli F., B. (2019) *Panduan Praktikum: Modul Keperawatan Ilmu Biomedik Dasar*, CV. Budi Utama.
- Sutikno, E. (2015) 'Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Gangguan Kesehatan Mental Pada Lansia: Studi Cross Sectional Pada Kelompok Jantung Sehat Surya Group Kediri Factors Associated With Mental Health Disorder in the Elderly : a Cross Sectional Study on Kelompok Jantung', *Jurnal Wiyata*, 2(1), pp. 1–8.
- Syaifudin, M. (2014) 'Indikator biokimia sel terhadap radiasi pengion', *Buletin Alara*, 6(3).
- Syamsuri, I. (2000) 'Biologi 2000', Jakarta: Erlangga. p, 123.
- Tappy, L. (2008) 'Basics in clinical nutrition: Carbohydrate metabolism', e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism, 3, pp. 192–195. doi: 10.1016/j.eclnm.2008.06.010.

- The Free Dictionary. Lipid. <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/lipid>. Updated: January 1, (2018). Accessed: Feb 3, 2021.
- Toha, A. H. A. (2011) *Ensiklopedia Biokimia dan Biologi Molekuler*. 1st edn. Jakarta: EGC.
- U.S. National Library of Medicine. (2020). Abetalipoproteinemia. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/abetaliipoproteinemia>. Updated: Aug 18, 2020. Accessed: Feb 5, 2021.
- U.S. National Library of Medicine. (2020). Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/medium-chain-acyl-coa-dehydrogenase-deficiency>. Updated: Aug 18, 2020. Accessed: Feb 4, 2021.
- Unsunnidhal, L. & Jannah, R., (2019). Potential of Cationic Liposomes and Chitosan Nanoparticles for Delivery DNA Vaccine Model NTC8685-egfp. *Jurnal Penelitian dan Kajian Ilmiah Kesehatan*, 5(2), pp. 120-123.
- Unsunnidhal, L., Ishak, J. & Kusumawati, A., (2019). Expression of gag-CA Gene of Jembrana Disease Virus with Cationic Liposomes and Chitosan Nanoparticle Delivery Systems as DNA Vaccine Candidates. *Tropical Life Sciences Research*, 30(3), pp. 15-36.
- Usman, U. et al. (2010) 'Pengaruh Protein dan Lemak Pakan Terhadap Pertumbuhan dan Komposisi Badan Ikan Kerapu Macan, *Epinephelus fuscoguttatus*', *Jurnal Riset Akuakultur*, 5(2), pp. 277-286. doi: 10.15578/jra.5.2.2010.277-286.
- Utama, S. Y. A. (2018) *Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah Sistem Respirasi*. Cetakan 1. Yogyakarta: CV. Budi Utama.
- Utomo, O. M., Azam, M. and Ningrum, D. N. A. (2012) 'Pengaruh senam terhadap kadar gula darah penderita diabetes', *Unnes Journal of Public Health*, 1(1).
- Vasudevan, D., Sreekumari, S. & Vaidyanathan, K., (2011). *Text Book of Biochemistry For Medical Students*. Sixth Edition ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) LTD.
- Vermeer, C., Jie, K.-S. and Knapen, M. H.J. (1995) 'Role of vitamin K in bone metabolism', *Annual review of nutrition*, 15(1), pp. 1-21.

- Vesikari, T., Matson, D. & Dennehy, P., (2006). Safety and Efficacy of A Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine. *N Engl J Med*, Volume 354, pp. 23-33.
- Voet, D., Voet, J. & Pratt, C., (2016). *Fundamentals of Biochemistry*. Fifth Edition ed. United States of America.: Wiley.
- Wahyuni, S. (2017) *BIOKIMIA ENZIM DAN KARBOHIDRAT*. UNIMAL PRESS.
- Watson, J. D. & Crick, F. H. C., (1953). A structure for DNA. *Nature* , Volume 171, pp. 737-738.
- Watson, R. (2011) *Anatomy and Physiology for Nurses*, Elsevier Health Sciences.
- Wiardani, N. K., Sugiani, P. P. S. and Gumala, N. M. Y. (2011) 'Konsumsi lemak total, lemak jenuh, dan kolesterol sebagai faktor risiko sindroma metabolik pada masyarakat perkotaan di Denpasar', *Gizi Klinik Indonesia*, 7(3), pp. 121-128.
- Williams, R. R. and Cline, J. K. (1936) 'Synthesis of vitamin B1', *Journal of the American Chemical Society*, 58(8), pp. 1504-1505.
- Wina, E. and Susana, I. W. R. (2013) 'Manfaat lemak terproteksi untuk meningkatkan produksi dan reproduksi ternak ruminansia', *Wartazoa*, 23(4), pp. 176-184. Available at: <https://core.ac.uk/download/pdf/236128227.pdf>.
- Woods, S. C., May-Zhang, A. A. & Begg, D. P. (2018). How And Why Do Gastrointestinal Peptides Influence Food Intake? *Physiol Behav*, 193, 218-222.
- Yuniastuti, A. (2014) *Nutrisi Mikromineral dan Kesehatan*. Edited by 1. Semarang: Unnes Press.

## Biodata Penulis



**dr. Deasy Handayani Purba** dilahirkan di Medan, Sumatera Utara pada tanggal 9 Desember 1992, merupakan anak ke enam dari sembilan bersaudara, buah hati dari Bapak Dr. Bonaraja Purba, M.Si dan Ibu Romlah Sinaga, S.Pd.

Riwayat pendidikan penulis dimulai dari SD Sutomo 1 Medan (1999), SMP Sutomo 1 Medan (2005), SMA Sutomo 1 Medan (2008), dan Fakultas Kedokteran USU (2011).

Semasa kuliah, penulis aktif mengikuti kegiatan ilmiah dan perlombaan ilmiah Fakultas Kedokteran se-Indonesia di Universitas Hasanuddin, Makassar; Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta; Universitas Padjadjaran, Bandung; Universitas Udayana, Bali; dan Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin.

Penulis pernah mengikuti Program Pertukaran Mahasiswa di Negara Filipina pada tahun 2014, dan terpilih menjadi Wakil 1 Duta Bahasa Provinsi Sumatera Utara pada tahun 2015. Di sisi lain, penulis juga pernah menjadi bagian dalam Program Ekspedisi Nusantara Jaya oleh Kemenko Kemaritiman di Pulau Pari, Kepulauan Seribu, pada tahun 2017. Sejak tahun 2019 hingga saat ini, penulis aktif mengabdikan diri di Daerah Tertinggal, Perbatasan, dan Kepulauan (DTPK) melalui Program Nusantara Sehat Kementerian Kesehatan.

Beberapa buku yang ditulis oleh penulis dan telah diterbitkan adalah Manajemen dan Kepemimpinan dalam Keperawatan (2020), Konsep Kebidanan (2020), Asuhan Kebidanan pada Persalinan (2020), Ilmu Kesehatan Anak (2020), Pelayanan Keluarga Berencana (2021), Penyakit Berbasis Lingkungan (2021), Keperawatan Bencana (2021), dan COVID-19: Seribu Satu Wajah (2021).



**Dr. Ismail Marzuki, M.Si**, lahir di Kabere, 03 Juli 1973. Pendidikan formal yang telah diikuti SD Negeri 19 Kabere Tahun 1980-1986, SMP Negeri Kabere Tahun 1986-1989, dan SMA Negeri 1 Enrekang 1989-1992. Gelar sarjana Sains (kimia) disandang tahun 1999, di Jurusan Kimia F.MIPA UNHAS, dan gelar Magister Sains (M.Si) Tahun 2003. Menyelesaikan program Doktor Pada Bulan Januari tahun 2016, Program Pascasarjana UNHAS.

Karir sebagai akademisi dimulai tahun 2000 hingga sekarang. Status PNS (Dosen) diperoleh pada Tahun 2005, pada unit kerja Kopertis (L2dikti) Wil. IX Sulawesi. Jabatan struktural yang pernah di sandang, yakni: Direktur Akademi Analis Kimia Yapika Makassar, (Tahun 2002-2008), Ketua I Bidang Akademik Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan (STIKES) Yapika Makassar (Tahun 2008-2012). Ketua Stikes Bina Mandiri Gorontalo (Tahun 2014-2015), Di mutasi ke Universitas Fajar (UNIFA) Tahun 2015, Prodi home base Teknik Kimia. Tugas tambahan yang diamanahkan oleh UNIFA adalah Pimred Jurnal Techno Entrepreneur Acta (2016-sekarang), Ketua Unit Pusat Karir UNIFA (Tahun 2016-2018) dan Ketua Lembaga Penjaminan Mutu Internal UNIFA, (2019-2020), serta Dekan Fak. Pascasarjana Univ. Fajar, (2020-sekarang). Sejak pandemik Coviv-19 dan masa pemulihan dengan kebiasaan hidup baru bergabung dalam komunitas Yayasan Kita Menulis, yang hingga saat ini telah menulis 15 chapter pada judul buku yang berbeda.



**Muhammad Dailami** dilahirkan di Nabire, pada tanggal 27 Juli 1990. Menyelesaikan studi sarjana di Kimia, Universitas Negeri Papua dan studi Magister di Biokimia, Institut Pertanian Bogor. Saat ini menjadi Dosen di Program Studi Budidaya Perairan, FPIK Uniersitas Brawiaya. Mengampu mata kuliah Biokimia, Pemuliaan Ikan, Dasar-dasar Akuakultur dan Ikan Hias dan Aquascape. Bidang keahlian penulis adalah Biokimia dan Biologi Molekuler Perikanan. Penulis dapat dihubungi melalui melalui

alamat email berikut ini: [muhdailami@ub.ac.id](mailto:muhdailami@ub.ac.id)



**Harry Ade Saputra M.Si** merupakan salah satu Dosen di Program Studi Farmasi Universitas Fort De Kock Bukittinggi yang lahir di Pariaman Sumatera Barat tanggal 28 Desember 1988. Menyelesaikan pendidikan di S1 Kimia Di Universitas Andalas pada tahun 2012 dan S2 Kimia Di Universitas Andalas pada tahun 2016. Tahun 2019 berkesempatan mengikuti Program Magang Nanteknologi dari kementerian Ristekdikti di Institut Teknologi Bandung selama 2 bulan. Pada tahun 2019 pernah lulus hibah dosen pemula pada penelitian yang diselenggarakan oleh kementerian Ristekdikti.



**Herin Mawarti, S.Kep., Ners., M.Biomed.** lahir di Blitar, pada 8 Maret 1976. Pendidikan terakhir lulusan dari S2 Biomedik FK UB. Saat ini aktif sebagai dosen di Unipdu Jombang. Penelitian, publikasi dan karya Ilmiah di Bidang Keperawatan, Ilmu biomedik, Imunitas, dan herbal. Mengajar Ilmu dasar keperawatan dan Keperawatan medikal bedah sudah lebih dari 20 Tahun.



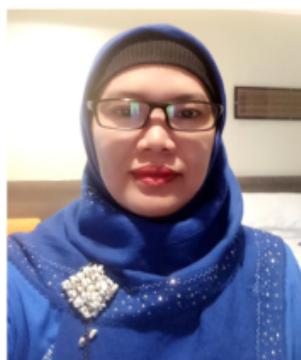
**Kasta Gurning, S.Pd., M.Sc., M.Pd.**, lahir di Simpang Tiga, 11 Juli 1989. Anak ke sepuluh dari dua belas bersaudara pasangan Alm G. Gurning dan S. Sitorus. Gelar Sarjana Pendidikan (S.Pd.) diperoleh dari Program Studi Pendidikan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA), Universitas Negeri Medan di tahun 2011. Gelar Master of Science (M.Sc.) diperoleh dari Program Studi Ilmu Kimia dengan Konsentrasi Kimia Organik di Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Gadjah Mada Tahun 2014. Gelar Magister Pendidikan (M.Pd.) diperoleh dari Program Pascasarjana (PPs) Universitas Negeri Yogyakarta Program Studi Pendidikan Sains dengan Konsentrasi Pendidikan Kimia Tahun 2015 dengan

Konsentrasi Pendidikan Kimia. Sejak Tahun 2015 bekerja sebagai Dosen di Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Senior Medan sampai sekarang dan aktif menulis jurnal ilmiah yang dipublikasi pada jurnal nasional dan internasional.



**Yulia Yesti, S.Si., M.Si** lahir di Solok – Sumatera Barat, pada 29 Juli 1988. Lulus S1 pada tahun 2011 dan S2 pada tahun 2013 di Jurusan Kimia Fakultas MIPA Universitas Andalas Padang. Pertama kali berkarir sebagai dosen tetap pada tahun 2015 di Universitas Tabrani Rab Pekanbaru. Pada tahun 2016 hingga saat ini, ia mengabdikan diri sebagai dosen tetap di Program Studi Farmasi Fakultas Kesehatan, Universitas Fort De Kock Bukittinggi. Mengampu mata kuliah Biokimia dan Kimia Dasar. Pada September 2018 – Februari 2021, menjabat sebagai Ketua Program Studi Farmasi dan dilanjutkan

Februari 2021 sampai saat ini menjabat sebagai Ketua Lembaga Pengembangan Inovasi dan Entrepreneurship (LPIE) di Universitas Fort De Kock Bukittinggi. Aktif menulis artikel di berbagai jurnal ilmiah dan menjadi narasumber dalam beberapa seminar.



**Khotimah, S. Kep., Ns., M. Kes.**, lahir di Lamongan, 27 April 1974. Lulus Studi Program Diploma Keperawatan di AKPER Darul Ulum Jombang tahun 1996, Sarjana Keperawatan dan Profesi Ners Universitas Airlangga Surabaya tahun 2007. Selanjutnya pada tahun 2009 melanjutkan ke Program Pascasarjana Magister Kesehatan Masyarakat minat Biostatistika Universitas Airlangga Surabaya lulus tahun 2011.

Tahun 1997 sampai sekarang menjadi dosen di Universitas Pesantren Tinggi Darul Ulum (UNIPDU) Jombang. Mengampu dan mengajar mata kuliah Keperawatan Medikal Bedah, Keperawatan Gawat Darurat, Biostatistika dan Metodologi Penelitian. Pernah menjabat sebagai Kepala Laboratorium AKPER Darul Ulum mulai tahun 1998 sampai 2000, tahun 2000 sampai 2003 menjabat sebagai Kepala Departemen Medikal Bedah, tahun 2007 s.d 2009 menjabat

sebagai Kepala Bidang Pendidikan, tahun 2012 sampai tahun 2018 menjabat sebagai Ketua Program Studi Profesi Ners, tahun 2018 sampai sekarang menjabat sebagai Ketua Program Studi Sarjana Ilmu Keperawatan di FIK Unipdu Jombang.



**Sri Rezeki Fransiska Purba, S.Pd., M.Pd.** Lahir di Medan pada tanggal 02 April 1985, Lulus SD Swasta Katolik Budi Murni 1 Medan, SMP Swasta Sutomo 1 Medan, SMA Swasta Yos Sudarso Medan; Sarjana Pendidikan Biologi (S1) dari Universitas Negeri Medan (UNIMED), dan Magister Pendidikan Biologi (S2) juga dari Universitas Negeri Medan (UNIMED). Sejak tahun 2007 mengabdikan sebagai Pendidik di beberapa SMP dan SMA di Kota Medan. Beberapa Buku Referensi Ilmiah hasil kolaborasi yang ditulis dan telah diterbitkan antara lain: Dasar-Dasar

Kependidikan, Anatomi Tumbuhan; Fisiologi Tumbuhan; Pendidikan IPA; Biokimia; dan Teknologi Fermentasi



**Lalu Unsunidhal** adalah nama penulis chapter ini. Penulis lahir dari orang tua (Alm) H. L. Zainuddin Manshur dan Hj. Sri Puspawati sebagai anak ketiga dari tiga bersaudara. Penulis dilahirkan di Mataram, Kota Mataram, Provinsi Nusa Tenggara Barat pada tanggal 9 Januari 1990. Penulis menempuh pendidikan dimulai dari SDN 45 Mataram (Lulus Tahun 2002), melanjutkan studi pada SMPN 2 Mataram (Lulus Tahun 2005), kemudian melanjutkan kembali pada SMAN 5 Mataram (Lulus Tahun 2008), setelah itu melanjutkan studi ke Perguruan

Tinggi Universitas Mataram (Lulus Tahun 2012), dan melanjutkan studi kembali ke perguruan tinggi Universitas Gadjah Mada untuk gelar Master of Biotechnology (Lulus Tahun 2018).

Penulis juga aktif di dunia pergerakan organisasi dan sosial. Dalam dunia pergerakan, penulis terlibat secara aktif di Pengurus Wilayah Dewan Masjid Indonesia Provinsi Nusa Tenggara Barat (PW-DMI NTB), selain itu, penulis

juga aktif dalam pengembangan masyarakat melalui organisasi Pusat Studi Pengembangan Masyarakat Nusa Tenggara Barat (PSPM-NTB).

Hingga kini penulis aktif sebagai Dosen Biomedik di Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Yayasan Rumah Sakit Islam Mataram (STIKES Yarsi Mataram) di Kota Mataram, Provinsi Nusa Tenggara Barat.



**Risanti Situmorang S.K.M., M.Sc** adalah seorang dosen muda kelahiran tahun 1992. Beliau menyelesaikan pendidikan Sarjana Kesehatan Masyarakat dari Departemen Gizi Masyarakat, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Sumatera Utara pada tahun 2013. Kemudian beliau melanjutkan pendidikan Magister di Department of Public Health, Tzu Chi University, Taiwan pada tahun 2016. Pada tahun 2018, beliau kembali ke Indonesia, dan mulai mengajar di Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Senior, Medan. Saat ini beliau kembali mengabdikan sebagai dosen di kampus almamater beliau

yakni di Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Sumatera Utara.



**Agung Mahardika Venansius Purba** lahir di Medan, 2 April 1986. Lulus dari Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara tahun 2012. Saat ini penulis bekerja dalam bidang pelayanan kesehatan di Dinas Kesehatan Deli Serdang, Sumatera Utara. Penulis aktif mengikuti perkembangan ilmu kesehatan terutama di bidang gizi dan kesehatan olahraga. Beberapa buku yang telah ditulis dan diterbitkan adalah Gizi Kesehatan dan Penyakit, Asuhan Kebidanan pada Persalinan, Pelayanan

Keluarga Berencana (KB), Ilmu Kesehatan Anak, Keperawatan Bencana, Covid-19 Seribu Satu Wajah, Manajemen Keperawatan.

# BIOKIMIA

Ilmu Biokimia adalah ilmu yang mempelajari tentang peranan berbagai molekul dalam reaksi kimia dan proses yang berlangsung dalam makhluk hidup, hal ini berkaitan dengan jenis-jenis molekul, struktur, dan sifat kimianya yang ditemukan dalam sistem kehidupan.

Untuk memahami lebih mendalam mengenai Biokimia, buku ini sangat direkomendasikan untuk dibaca khususnya bagi dosen, mahasiswa/i, dan praktisi kesehatan baik dokter, bidan, maupun masyarakat awam, karena di dalamnya dikupas tuntas tentang seluk beluk Biokimia, yang terbagi menjadi beberapa bagian sebagai berikut.

Bab 1 Karbohidrat

Bab 2 Lemak

Bab 3 Asam Amino dan Protein

Bab 4 Metabolisme Karbohidrat

Bab 5 Metabolisme Lipid

Bab 6 Metabolisme Protein dan Asam Amino

Bab 7 Enzim

Bab 8 Enzim Kimia Pernafasan

Bab 9 Enzim Darah

Bab 10 DNA dan RNA

Bab 11 Hormon

Bab 12 Vitamin



YAYASAN KITA MENULIS  
press@kitamenulis.id  
www.kitamenulis.id

ISBN 978-623-6840-64-1



9 786236 840641

# kasta 1

## ORIGINALITY REPORT

12%

SIMILARITY INDEX

9%

INTERNET SOURCES

0%

PUBLICATIONS

4%

STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

1	<a href="https://id.wikipedia.org">id.wikipedia.org</a> Internet Source	2%
2	Submitted to Universitas Brawijaya Student Paper	2%
3	<a href="https://id.m.wikipedia.org">id.m.wikipedia.org</a> Internet Source	1%
4	<a href="http://www.researchgate.net">www.researchgate.net</a> Internet Source	1%
5	<a href="http://www.gurupendidikan.co.id">www.gurupendidikan.co.id</a> Internet Source	1%
6	Submitted to Badan PPSDM Kesehatan Kementerian Kesehatan Student Paper	1%
7	<a href="http://laboratorium-klinik.blogspot.com">laboratorium-klinik.blogspot.com</a> Internet Source	1%
8	<a href="http://dokumen.tips">dokumen.tips</a> Internet Source	1%
9	Submitted to Sriwijaya University Student Paper	1%
10	<a href="http://www.wikiwand.com">www.wikiwand.com</a> Internet Source	1%
11	<a href="http://eprints.ulm.ac.id">eprints.ulm.ac.id</a> Internet Source	1%

Exclude bibliography  On