

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kitosan

Kitosan merupakan polimer glukosamin yang didefinisikan sebagai serat kimiawi dan fisiologis karena tidak dapat dihancurkan oleh enzim pencernaan manusia. Selain itu, kitosan berasal dari binatang yang memiliki karakteristik kationik yang berbeda dari serat lainnya. Kitosan sangat alami dan tidak beracun, beberapa bukti menunjukkan aktivitas hipolipidemik yang akan mengurangi resiko penyakit kardiovaskuler.¹⁴ Kitosan memiliki kemampuan mengikat lemak secara invitro dan mampu menurunkan plasma, *triacylglycerol* (TG) hati dan kolesterol total, meningkatkan ekskresi asam empedu serta menetralkan steroid fecal pada tikus.¹⁷

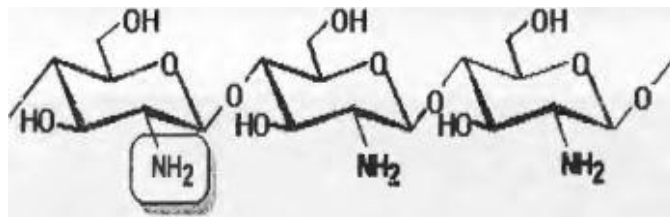
Kitosan adalah polimer alam yang paling banyak diketahui dan mudah diperoleh.^{17,18} Ia banyak ditemukan di kerang-kerangan seperti udang, tiram, juga pada cumi-cumi, fungi, *yeast*, dan serangga.¹⁹⁻²¹ Kitosan larut berasal dari kitin yang tidak larut oleh *de-N-acetylation* dan merupakan polimer dari *N-acetyl-D-glucosamine* dan *D-glucosamine*.²² Kitosan bukan merupakan serat makanan karena tidak berasal dari sayur meskipun memiliki sifat kimia dan fisiologis yang sama seperti serat sayuran.^{10,22} Namun kitosan oligosakarida, produk larutan hidrolisis kitosan, bisa larut dalam air dan sebagian dapat dicerna dan diserap oleh mamalia.^{23,24}

Kitosan dapat dikelompokkan berdasarkan berat molekul (BM) dan kelarutannya²⁵, yaitu:

- Kitosan larut asam dengan BM 800.000 Dalton sampai 1.000.000 Dalton,

- Kitosan mikrokristalin (larut air) dengan BM sekitar 150.000 Dalton,
- Kitosan nanopartikel (larut air) dengan BM 23.000 Dalton sampai 70.000 Dalton, dapat berfungsi sebagai imunomodulator.

Kitosan mempunyai bentuk kristal rombik dengan struktur saling silang antar bentuk alfa, beta dan gamma, membentuk suatu matriks seperti resin sehingga cocok digunakan sebagai absorben atau agen amobilisasi. Senyawa tersebut dapat dipadukan dengan komponen lain sehingga membentuk campuran yang mempunyai kemampuan mengabsorpsi lebih kuat dan digunakan dalam absorpsi logam berat. Kitosan larut asam dan larut air mempunyai keunikan membentuk gel yang stabil dan mempunyai muatan dwi kutub yaitu muatan negatif pada gugus karboksilat dan muatan positif pada gugus NH.²⁶



Gambar 1. Struktur Kimia Kitosan

Kitosan diduga memiliki beberapa mekanisme kerja. Pertama, kitosan larut, menurunkan kadar kolesterol dengan meningkatkan viskositas isi perut,^{27,28} yang menghambat penyerapan kolesterol (mekanisme kedua). Hal ini dapat menunda pengosongan lambung²⁹ sehingga menyebabkan penurunan asupan makanan dengan menginduksi rasa kenyang³⁰ (mekanisme pertama). Selanjutnya, aksi kitosan sebagai polisakarida kationik dalam suasana asam, misalnya di dalam perut³¹ membuat kelompok amino positif dari ikatan serat menjadi molekul bermuatan negatif, seperti asam empedu dan asam lemak.^{19,21,27} Hal ini

menyebabkan peningkatan aktivitas dari reseptor LDL dan dengan demikian menurunkan level plasma LDL-C³² (mekanisme keenam).

Dalam usus, pH yang lebih tinggi membuat endapan kompleks berupa ikatan lemak, asam empedu dan kolesterol.^{10,31} Setelah terjadi endapan, ikatan lemak dan asam empedu tidak dapat diakses di enzim¹⁷ dan diekskresikan dengan tinja.^{19,21,27} Kurangnya kolesterol dapat merusak emulsifikasi dan mengurangi serapan trigliserida.³³ Secara in vitro, kitosan dapat mengikat lipid sekitar empat kali beratnya.³⁴ Pengobatan kelainan metabolisme lipid erat kaitannya dengan fenomena oksidatif yang membuat nilai kolestrol menjadi lebih baik.³⁷ Namun, penelitian lain menunjukkan bahwa kitosan menyebabkan peningkatan stres oksidatif¹⁷, sehingga dalam pemakaiannya dianjurkan memakai suplemen antioksidan.

2.2 Bawang Putih

Klasifikasi Ilmiah³⁷

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Subkingdom	: <i>Tracheobionta</i>
Superdivisi	: <i>Spermatophyta</i>
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Liliopsida</i>
Subkelas	: <i>Liliidae</i>
Ordo	: <i>Liliales</i>
Famili	: <i>Liliaceae</i>
Genus	: <i>Allium</i>
Spesies	: <i>Allium sativum L</i>

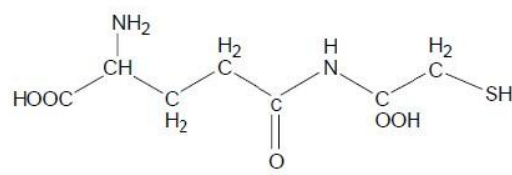
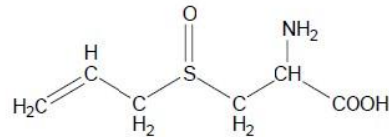


Gambar 2. Bawang Putih³⁸

Bawang putih sangat dikenal di seluruh dunia tidak hanya sebagai penyedap rasa namun saat ini telah banyak dimanfaatkan untuk mencegah dan mengobati berbagai jenis penyakit. Hippocrates menggunakan bawang putih dalam kesehariannya sebagai obat sembelit dan diuretik.³⁹ Aristoteles juga menyarankan pemanfaatan bawang putih sebagai obat rabies. Setelah pada tahun 1958 Pasteur menemukan efek antibakteri pada kandungannya, selama Perang Dunia I dan II bawang putih dimanfaatkan sebagai bahan antiseptik untuk mencegah gangren.⁴⁰

Bawang putih mengandung kurang lebih 100 macam metabolit sekunder (organosulfur) yang secara biologi sangat berguna dalam perkembangbiakan tanaman dan sebagian besar mengandung belerang yang bertanggung jawab atas rasa, aroma, dan sifat-sifat farmakologi bawang putih.⁴¹⁻⁴³ Dua senyawa organosulfur yang paling penting adalah asam amino non-volatil γ -glutamyl-S-alk(en)il-L-sistein dan minyak atsiri S-alk(en)ilsistein sulfoksida atau *alliin*. Dua senyawa inilah yang nantinya akan menjadi prekursor pembentukan senyawa organosulfur lainnya. Kadar dari 2 senyawa ini dapat mencapai 82% dari keseluruhan kandungan senyawa organosulfur dari bawang putih.⁴⁴

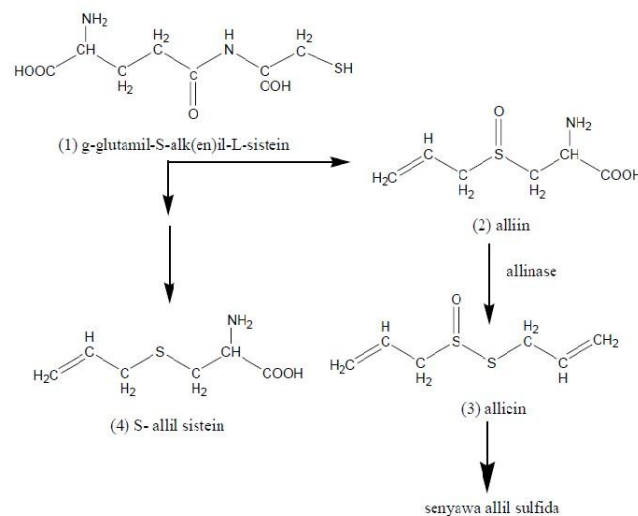
Senyawa γ -glutamyl-S-alk(en)il-L-sistein adalah senyawa intermediet biosintesis pembentukan senyawa organosulfur lain, termasuk *alliin*. Dari γ -glutamyl-S-alk(en)il-L-sistein reaksi enzimatik yang terjadi akan menghasilkan banyak senyawa turunan, melalui dua cabang reaksi, yaitu jalur pembentukan thiosulfanat dan S-allil sistein (SAC). Dari jalur thiosulfinat akan dibentuk senyawa *allicin* yang selanjutnya akan dibentuk kelompok *allil sulfide*, *dithiin*, *ajoene*, dan beberapa sulfur lain.⁴⁵

(1) γ -glutamyl-S-alk(en)il-L-sistein

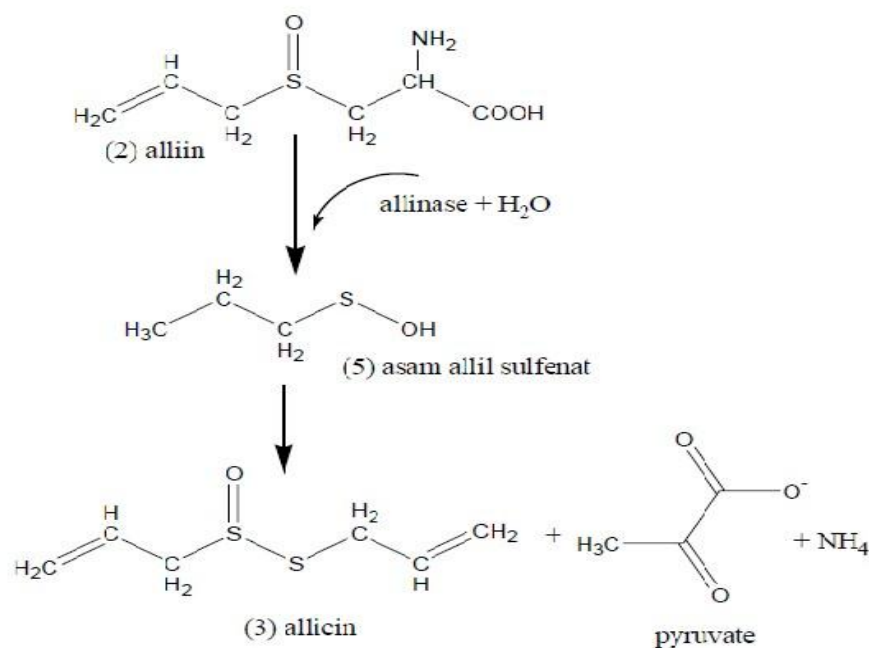
(2) alliin

Gambar 3. Struktur γ -glutamyl-S-alk(en)il-L-sistein dan alliin

Reaksi pemecahan γ -glutamyl-S-alk(en)il-L-sistein berlangsung dengan mendapatkan bantuan dari enzim γ -glutamyl-transpeptidase dan γ -glutamyl-peptidase oksidase. Proses pemecahan ini juga akan menghasilkan alliin. Kemudian enzim allinase akan bekerja aktif menghidrolisis alliin dan menghasilkan senyawa intermediet asal allil sulfenat. Enzim allinase akan mulai aktif saat umbi bawang putih diiris-iris dan dihaluskan dalam proses membuat ekstrak atau bumbu masakan. Proses kondensasi ini akan menghasilkan allicin, ion NH_4^+ , dan asam piruvat.⁴⁴

**Gambar 4.** Pemecahan γ -glutamyl-S-alk(en)il-L-sistein

Ekstraksi bawang putih dengan ethanol pada suhu 0°C akan menghasilkan *Alliin*. Ekstraksi dengan etanol dan air pada suhu 25°C akan menghasilkan *Allicin* dan tidak menghasilkan *Alliin* sedangkan ekstraksi dengan metode distilasi uap (100°C) menyebabkan seluruh kandungan *alliin* berubah menjadi *Allil sulfida* oleh karena itu proses ekstraksi perlu dilakukan pada suhu kamar. Pemanasan dapat menurunkan aktivitas anti kanker ekstraksi bawang putih. Pengolahan ekstraksi dengan *microwave* selama 1 (satu) menit menyebabkan hilangnya 90% kinerja enzim allinase. Pemanasan dapat menyebabkan pembentukan senyawa *Allil-sulfur* terhenti.^{37,46-48}



Gambar 5. Reaksi pembentukan *alliin*

Kandungan bahan aktif bawang putih mempunyai berbagai aktivitas biologi antara lain: menurunkan faktor resiko terhadap penyakit jantung dan kanker, stimulasi fungsi imun, antimikroba, antioksidan, antidiabetik, antibiotik, hipokolesterolemik, fibrinolitik.^{49,50} *Allicin* dan *alliin* mampu menjadi agen anti diabetes dengan merangsang pankreas untuk mengeluarkan sekresi insulin lebih

banyak. Komponen organosulfur dan kandungan flavonoid bawang putih merupakan antiglikasi dan antioksidan poten yang dapat mencegah komplikasi diabetes dengan meningkatkan aktivitas dari enzim-enzim antioksidan seperti *catalase*, *superoxidase dismutase*, *glutathione peroxidase*.^{46,47}

Aktivitas antioksidatif ekstrak umbi bawang putih, antara lain peningkatan enzim protektif, yaitu glutathion superoksida dismutase, katalase, glutathion peroksidase pada sel endotel pembuluh darah; peningkatan sitoproteksi terhadap radikal bebas dan senyawa asing, seperti *benzopyrene*, karbon tetraklorida, *acetaminophen*, *isoproterenol*, *doxorubicin*, dan *adrymiacin*; penghambatan peroksidasi pada lemak jantung, hati, dan ginjal; penghambatan aktivitas ROS; penghambatan oksidasi yang diinduksi oleh Cu^{2+} pada LDL; penghambatan aktivitas NF- κ B (*nuclear factor- κ B*); penghambatan mutagenesis DNA oleh aflatoksin dari *Salmonella typhimurium*; penghambatan aktivitas sitokrom P450; dan penghambatan TNF- α (*tumor necrosis factor- α*) pada sel T.

Allicin merupakan anti-oksidan utama dalam umbi bawang putih. Senyawa ini mampu menekan produksi nitrat oksida (NO) melalui 2 jalur, yakni pada konsentrasi rendah (10 μM), menghambat kerja enzim *cytokine-induced NO synthase (iNOS)* melalui pengendalian *iNOS mRNA*, sedangkan pada konsentrasi tinggi (40 μM) menghambat transport arginin melalui mekanisme pengendalian *CAT-2 mRNA (cationic amino acid transporter-2 mRNA)*. Akumulasi NO akan menginduksi pembentukan oksidator kuat, peroksinitrit. NO dapat dihasilkan dari asam amino arginin dengan bantuan enzim nitrat oksida sintase.⁵¹ Dua senyawa flavonoid, kaempferol-3-O- β -D-glukopiranosida dan isorhamnetin-3-O- β -D-

glukopiranososa, diketahui menghambat oksidasi yang disebabkan DPPH dan peroksida asam linoleat.

Berdasarkan penelitian, flavonoid dapat menangkap radikal bebas dan dapat mencegah proses peroksidasi lipid di mikrosom dan liposom.⁵² Flavonoid menurunkan kadar LDL serum melalui mekanisme penghambatan VLDL. LDL dibentuk dari VLDL yang telah melalui kaskade pemecahan lipid, sehingga kadar LDL, akan ditentukan oleh kadar VLDL. Komponen penyusun yang dimiliki VLDL sama dengan LDL, yaitu trigliserida, kolesterol ester dan apolipoprotein B, serta beberapa komponen lipid lainnya. Penurunan kadar VLDL oleh flavonoid melalui penghambatan protein transfer MTP dan enzim ACAT. MTP (*microsomal triglyceride transfer protein*) merupakan protein transfer yang bertanggung jawab dalam proses penggabungan trigliserida, kolesterol ester dan apolipoprotein B, sedangkan enzim ACAT (*Acyl Co-A Kolesterol Acyl Transferase*) merupakan enzim intraseluler yang berperan mengkatalisasi kolesterol ester dari kolesterol dan memfasilitasi translokasi Apo-B menyeberangi membran retikulum endoplasma, dari sitoplasma menuju lumen. Penghambatan MTP dan ACAT inilah yang dapat menurunkan kadar VLDL dan selanjutnya menurunkan kadar LDL serum dan kolesterol total.^{53,54}

Penelitian yang menguji khasiat umbi bawang putih untuk menurunkan kadar kolesterol dalam darah telah dilakukan pada hewan percobaan dan manusia. Dari berbagai penelitian tersebut, diketahui pemberian ekstrak umbi bawang putih dengan kandungan 10 mg *alliin* dan/atau 4000 µg *allicin* dapat menurunkan kadar kolesterol total serum antara 10-12%; kolesterol LDL turun sekitar 15%; kolesterol HDL naik sekitar 10%; dan trigliserida turun 15%.⁵⁵⁻⁵⁷ Senyawa SAC,

SPC dan SEC pada konsentrasi 2–4 mmol/liter mampu menghambat kecepatan sintesis kolesterol antara 40–60%, sedangkan γ -glutamil-S-alk(en)il-L-sistein mampu menghambat kecepataannya hingga 20–35%. Kelompok senyawa allil sulfida, yakni DADS, DATS, DAS, dipropil sulfida, dipropil disulfida, dan allil metil sulfida pada konsentrasi 0,05–0,5 mmol/liter mampu menghambat 10–15% sedangkan *alliin* tidak menunjukkan aktivitas penghambatan.⁵⁶ AGE (*Aged Garlic Extract*) dapat mengurangi 64% area dalam aorta yang tertutup oleh lemak dan secara signifikan menurunkan kadar kolesterol. AGE juga dapat mengurangi penebalan dinding aorta sampai 50%, mencegah perubahan fenotipe dan proliferasi jaringan otot polos pembuluh darah, dan mengurangi akumulasi lemak pada kultur makrofag. Mekanisme aktivitas biologi tersebut berkaitan dengan pengaruh umbi bawang putih terhadap metabolisme kolesterol.⁵⁸

2.3 Nanoemulsi

Nanoemulsi merupakan cara yang baik dalam meningkatkan kelarutan, penyerapan, dan fungsionalitas senyawa bioaktif yang bersifat hidrofobik.⁵⁹ Sistem emulsi pada dasarnya adalah suatu sistem yang tidak stabil, karena masing-masing butiran mempunyai kecenderungan untuk bergabung dengan butiran lainnya membentuk suatu agregat yang akhirnya dapat mengakibatkan emulsi tersebut pecah.⁶⁰

Kerusakan atau destabilisasi emulsi dapat terjadi melalui tiga mekanisme utama, yaitu *creaming*, flokulasi dan koalesen.⁶¹ *Creaming* yaitu proses pemisahan yang terjadi akibat gerakan-gerakan ke bawah atau ke atas. Hal ini terjadi karena gaya gravitasi terhadap fase-fase yang berbeda densitasnya. Apabila gerakan yang terjadi ke bawah, maka akan terjadi sedimentasi, sedangkan gerakan

yang terjadi ke atas maka akan terjadi *creaming*. Flokulasi akan mempercepat terjadinya *creaming*. Flokulasi merupakan agregasi butiran, namun tidak terjadi pemusatan film antar permukaan, sehingga jumlah dan ukuran butiran tetap. Koalesen merupakan penggabungan butiran-butiran menjadi butiran yang berukuran lebih besar karena terjadi pemusatan film antar permukaan, sehingga ukuran butiran berubah.⁶² Faktor yang dapat mempengaruhi ukuran diameter droplet emulsi adalah rasio fase minyak dan fase air, serta konsentrasi emulsifier yang digunakan.⁶³

Berbeda dengan mikroemulsi pada umumnya, nanoemulsi memiliki transparansi optik pada volume fraksi *high droplet*, elastisitas cukup kuat, peningkatan transportasi difusi, dan stabilitas paparan.⁶⁴ Nanoemulsi adalah sistem emulsi transparan atau bening dengan ukuran butiran seragam dan sangat kecil (biasanya dalam kisaran 2-500 nm⁶⁵⁻⁶⁷, memiliki keuntungan sebagai berikut:

1. Butiran berukuran sangat kecil, sehingga dapat mencegah terjadinya *creaming* atau sedimentasi selama penyimpanan.
2. Cocok untuk penghantaran bahan aktif melalui kulit. Sistem nanoemulsi memiliki luas permukaan yang besar, sehingga penetrasi zat aktif lebih cepat.
3. Ukuran butiran yang kecil memudahkan penyebaran dan penetrasi dapat ditingkatkan karena tegangan permukaan dan tegangan antarmuka yang rendah.
4. Berwarna transparan yang dapat memberikan estetika yang menarik dan menyenangkan saat digunakan.

Emulsi dengan ukuran droplet dalam skala nano (20-200 nm) sering disebut dengan miniemulsi, nanoemulsi, emulsi ultrafine, dan emulsi submikron. Nanoemulsi terlihat transparan dan tembus cahaya yang terlihat dengan mata biasa dan tidak terjadi sedimentasi atau *creaming*. Nanoemulsi tahan terhadap *creaming* karena memiliki gerak *Brown* yang cukup untuk mengatasi pemisahan gaya gravitasi rendah. Selain itu juga tahan terhadap flokulasi karena stabilitas steriknya sangat efisien. Kebanyakan nanoemulsi stabil oleh surfaktan sintetik yang cenderung memiliki gugus hidrofilik yang panjang.⁶⁸

Metode pembuatan nanoemulsi dapat diklasifikasikan dengan pendekatan energi tinggi dan energi rendah.^{65,69,70} Pendekatan energi tinggi memanfaatkan perangkat mekanik yang mampu menghasilkan energi yang dapat mengecilkan ukuran butiran, misalnya, *homogenizer* tekanan tinggi, *microfluidizer* dan metode sonikasi.^{68,70-72} Di sisi lain, pendekatan energi rendah bergantung pada pembentukan spontan butiran dalam campuran sistem emulsi O/W ketika larutan atau kondisi lingkungan diubah.^{65,73,74}

Beberapa zat sebenarnya dapat dimanfaatkan dalam bidang kesehatan. Namun, kelarutannya dalam air sangat rendah dan fortifikasi senyawa bioaktif tersebut hanya terbatas pada produk pangan yang tinggi lemak, sehingga menyebabkan permasalahan dalam pembuatan formulasi pangan.⁶³ Salah satu cara yang bisa dilakukan untuk mengatasi permasalahan tersebut adalah dengan menggunakan metode nanoemulsi. Metode ini memungkinkan pelarutan substansi yang bersifat hidrofobik ke sistem yang bersifat hidrofilik. Metode nanoemulsi dapat meningkatkan ketersediaan komponen bioaktif tersebut karena memiliki ukuran dispersi yang sangat kecil sehingga meningkatkan luas permukaan dan

kecepatan kelarutan.⁷⁵ Pengemulsi yang digunakan untuk pembuatan nanoemulsi dalam penelitian ini adalah maltodekstrin dan tween 80.

Salah satu emulsifier yang digunakan pada pembuatan nanoemulsi adalah Tween 80 yang memiliki jumlah gugus hidrofilik 20 % dan gugus lipofilik 80 % dengan nilai keseimbangan gugus hidrofilik dan lipofilik (HLB) 8-16 dan berfungsi menstabilkan sistem emulsi minyak dalam air.^{61,76}

Selain Tween 80, maltodekstrin juga ditambahkan sebagai penstabil dan pengental yang dapat meningkatkan viskositas nanoemulsi, sehingga dapat menghambat penggabungan butiran. Kelebihan maltodekstrin adalah mudah larut dalam air dingin. Sifat-sifat yang dimiliki maltodekstrin antara lain memiliki daya larut pada air yang tinggi dan membentuk film, sifat higroskopis yang rendah, kemampuan browning yang rendah, mampu menghambat kristalisasi dan memiliki daya ikat yang kuat.^{61,77}

2.4 Lipid

Lipid adalah sekelompok senyawa heterogen meliputi : lemak (*fat*), minyak, steroid, malam (*wax*) dan senyawa terkait, yang berkaitan lebih karena sifat fisiknya daripada sifat kimianya. Lipid memiliki sifat umum berupa relatif tidak larut dalam air dan larut dalam pelarut nonpolar misalnya eter dan kloroform. Kombinasi lipid dan protein (lipoprotein) adalah konstituen sel yang penting, yang terdapat baik di membran sel maupun mitokondria dan juga berfungsi sebagai bentuk pengangkutan lipid dalam darah.⁷⁸

Lipid di dalam plasma darah ialah kolesterol, trigliserida (TG), fosfolipid dan asam lemak yang tidak larut dalam cairan plasma. Lipid – lipid ini memerlukan modifikasi dengan bantuan protein untuk dapat diangkut dalam

sirkulasi darah karena sifatnya yang tidak larut dalam air. Lipoprotein merupakan molekul yang mengandung kolesterol dalam bentuk bebas maupun ester, trigliserida, fosfolipid, yang berikatan dengan protein yang disebut apoprotein.^{53,79}

Lipoprotein dibagi menjadi beberapa jenis, berdasarkan berat jenisnya, yaitu, kilomikron, *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL), *Low Density Lipoprotein* (LDL), *High Density Lipoprotein* (HDL). Lipoprotein ini dapat berinteraksi dengan enzim tubuh seperti *Lipoprotein Lipase* (LPL), *Lechitin Kolesterol Acyl Transferase* (LCAT), dan *Hepatic Triglyceride Lipase* (HTGL) sehingga lipoprotein ini dapat berubah jenisnya.

2.4.1 Trigliserida

Trigliserida adalah senyawa lemak utama dalam makanan dan tubuh. Energi yang dihasilkan dari proses pemecahan sempurna trigliserida adalah 9 Kkal/gram. Jumlah kalori tersebut dua kali lipat lebih besar daripada yang dihasilkan karbohidrat dan protein sehingga pengurangan asupan lemak merupakan cara yang efektif untuk mengurangi kandungan kalori suatu diet.⁸⁰

Fungsi utama trigliserida adalah sebagai sumber cadangan energi saat tubuh memerlukan tambahan. Ketika digunakan enzim lipase akan memecah trigliserida menjadi gliserol dan asam lemak serta melepaskannya ke dalam pembuluh darah.⁸¹

Struktur umum dari trigliserida mengandung tiga asam lemak yang terikat melalui ikatan ester pada suatu molekul gliserol. Asam lemak yang berikatan dapat berupa asam lemak jenuh dan asam lemak tak jenuh. Asam lemak merupakan asam monokarboksilat yang rantai karbonnya tidak bercabang dan radikal karboksilnya terdapat pada ujung rantai karbon tersebut. Panjang rantai

asam lemak pada trigliserida bervariasi, namun panjang yang paling umum adalah 16, 18, atau 20 atom karbon.⁸²

2.4.2 Kolesterol Total

Kolesterol total merupakan seluruh jumlah kadar kolesterol dalam darah. Menurut rumus yang disusun oleh Dr. Friedewald, Dr. Levy, dan Dr. Fredrikson kolesterol total adalah hasil dari penjumlahan tiga komponen yaitu LDL, HDL, dan VLDL. Sedangkan besarnya VLDL dapat diketahui dari rumus⁸³

$$VLDL = \frac{\text{trigliserida}}{5}$$

Kadar kolesterol total sendiri dinyatakan dalam milligram per desiliter (mg/dl). Kadar kolesterol total yang optimal adalah < 200 mg/dl. Dari rumus tersebut dapat disimpulkan bahwa peningkatan dan penurunan kadar LDL, HDL, dan VLDL akan berpengaruh terhadap kenaikan dan penurunan kadar kolesterol total.^{83,84}

2.4.3 Kolesterol LDL

LDL ialah lipoprotein pada manusia yang berguna sebagai pengangkut kolesterol ke jaringan perifer dan berguna untuk sintesis membran dan hormon steroid. LDL mengandung 10% trigliserida serta 50% kolesterol, dipengaruhi oleh banyak faktor misalnya kadar kolesterol dalam makanan, kandungan lemak jenuh, dan tingkat kecepatan sintesis dan pembuangan LDL dan VLDL dalam tubuh.⁸⁴

2.4.4 Kolesterol HDL

Lipoprotein yang berperan penting dalam pendistribusian kolesterol ialah HDL dan LDL. Fungsi HDL yaitu mengangkut kolesterol kembali ke hati untuk proses metabolisme. Fungsi LDL ialah sebagai pembawa kolesterol ke sel-sel

yang mengandung reseptor LDL guna dimanfaatkan sel tersebut.⁸⁴ HDL disebut juga α -lipoprotein adalah lipoprotein terkecil yang berdiameter 8-11 nm, namun mempunyai berat jenis terbesar dengan inti lipid terkecil.⁸⁵ Unsur lipid yang paling dominan dalam HDL ialah kolesterol dan fosfolipid. Komponen HDL adalah 20% kolesterol, <5% trigliserida, 30% fosfolipid dan 50% protein. HDL ialah protein lipid yang memiliki inti dominan ester kolesterol dan terdiri atas Apo – I, Apo-II, Apo C, Apo E, dan Apo D. HDL berfungsi sebagai pengangkut kolesterol dalam jalur kolesterol *transport* dari ekstra hepar ke dalam hepar.^{86,87}

HDL berfungsi sebagai penyimpan apolipoprotein C dan E yang menjadi bahan dalam metabolisme kilomikron dan VLDL.⁸⁸ HDL dalam plasma memiliki banyak macam ukuran, bentuk, komposisi dan muatan listrik. HDL memiliki beberapa macam bentuk yaitu HDL-1, HDL-2 dan HDL-3. HDL dalam mikroskop elektron tampak sebagai partikel sferis yang terdapat dalam plasma normal atau berbentuk diskoidal. HDL merupakan hasil produksi dari hepar dan usus yang membentuk HDL dalam limfe dan plasma.⁸⁸

2.4.5 Profil Lipid

Profil lipid saling berkaitan satu sama lain dan tidak dapat dipisahkan satu sama lain. National Kolesterol Education Program Adult Panel III (NCEP ATP III) pada tahun 2001 telah membuat suatu batasan profil lipid seseorang secara umum.

Tabel 2. Profil Lipid menurut NCEP ATP III 2001 (mg/dl)⁸⁴

Profil Lipid	Interpretasi
Trigliserida	
<150	Optimal
150-199	Diinginkan
200-499	Tinggi
>500	Sangat Tinggi
Kolesterol Total	
<200	Optimal
200-239	Diinginkan
>240	Tinggi
Kolesterol LDL	
<100	Optimal
100-129	Mendekati Optimal
130-159	Diinginkan
160-189	Tinggi
>190	Sangat Tinggi
Kolesterol HDL	
<40	Rendah
>60	Tinggi

2.4.6 Faktor yang Mempengaruhi Kadar Profil Lipid

Kadar profil lipid bisa berbeda pada masing-masing individu, dikarenakan terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhinya, yaitu:

1. Genetik

Faktor ini memiliki peranan paling penting untuk menentukan kadar kolesterol total seseorang. Kadar kolesterol seseorang dapat rendah atau tinggi sesuai kondisi genetiknya.⁷⁸ *Hiperlipidemia familial* adalah suatu kelainan gen yang berperan pada metabolisme lemak yang menyebabkan penderita memiliki kadar lemak yang tinggi dan bervariasi sesuai jenis kelainan genetik.⁹⁰

2. Usia

Semakin bertambahnya usia, fungsi organ akan menurun pula. Fungsi organ yang menurun akan mempengaruhi proses metabolisme kolesterol seseorang.⁸⁴

3. Jenis kelamin

Hormon *estrogen* pada wanita bermanfaat untuk memberi perlindungan terhadap kejadian penyakit kardiovaskuler.⁹¹

4. Obesitas

Kadar lemak yang tinggi dalam darah dapat ditemukan pada individu dengan obesitas terutama pada obesitas sentral. Menurut penelitian, kadar kolesterol LDL yang lebih tinggi juga dapat ditemukan pada individu yang berat badannya lebih dari normal (BMI > 27 kg/m).⁹⁰

5. Perilaku

Aktivitas fisik, diet tinggi lemak, merokok, dan konsumsi alkohol merupakan contoh perilaku yang secara bermakna mempengaruhi kadar kolesterol seseorang.⁸⁴ Aktifitas fisik yang kurang menyebabkan penurunan kolesterol HDL, peningkatan kolesterol LDL, peningkatan tekanan darah, dan penurunan sensitivitas insulin yang merupakan faktor risiko untuk terjadinya penyakit kardiovaskuler.⁹⁰

6. Diet (asupan karbohidrat, lemak, kolesterol, serat)

Energi yang diperlukan untuk aktivitas fisik dan metabolisme basal sangat dipengaruhi oleh sekresi VLDL dari hati. Diet kolesterol yang kurang dari 200 mg/hari untuk individu normal dan diet rendah lemak jenuh sebanyak 8% dari total kalori diet bisa mengurangi 10-15% kadar kolesterol dalam

serum. Konsumsi bahan makanan tinggi karbohidrat dapat menyebabkan hipertrigliseridaemia yang akan muncul dalam 48-72 jam setelah diet diberikan. Konsumsi diet tinggi serat dapat bermanfaat baik untuk menurunkan kolesterol dalam darah.

7. Penyakit

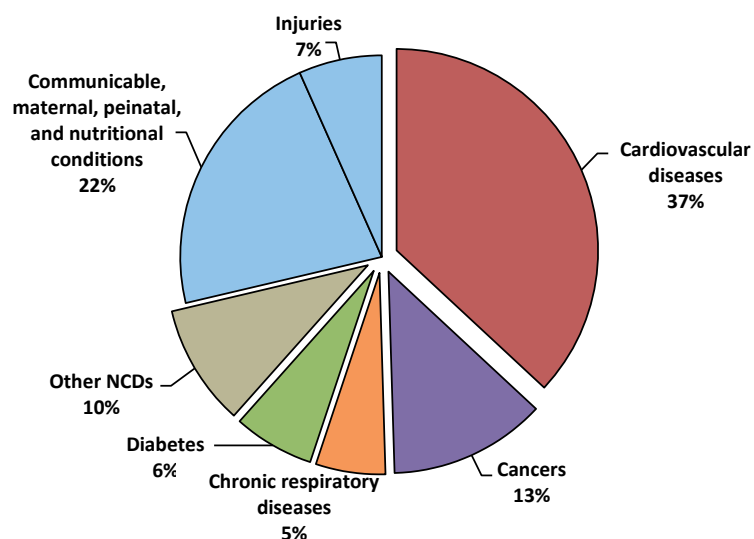
Penelitian mengungkapkan bahwa ada suatu keabnormalan profil lipid pada individu yang memiliki penyakit metabolik seperti *diabetes mellitus*, hipotiroid, penyakit ginjal dan aterosklerosis.⁹⁰

8. Obat antikolesterol

Penggunaan obat antikolesterol seperti simvastatin tentu akan mempengaruhi kadar kolesterol darah seseorang. Simvastatin menurunkan kadar kolesterol melalui penghambatan dalam sintesis.⁸⁴

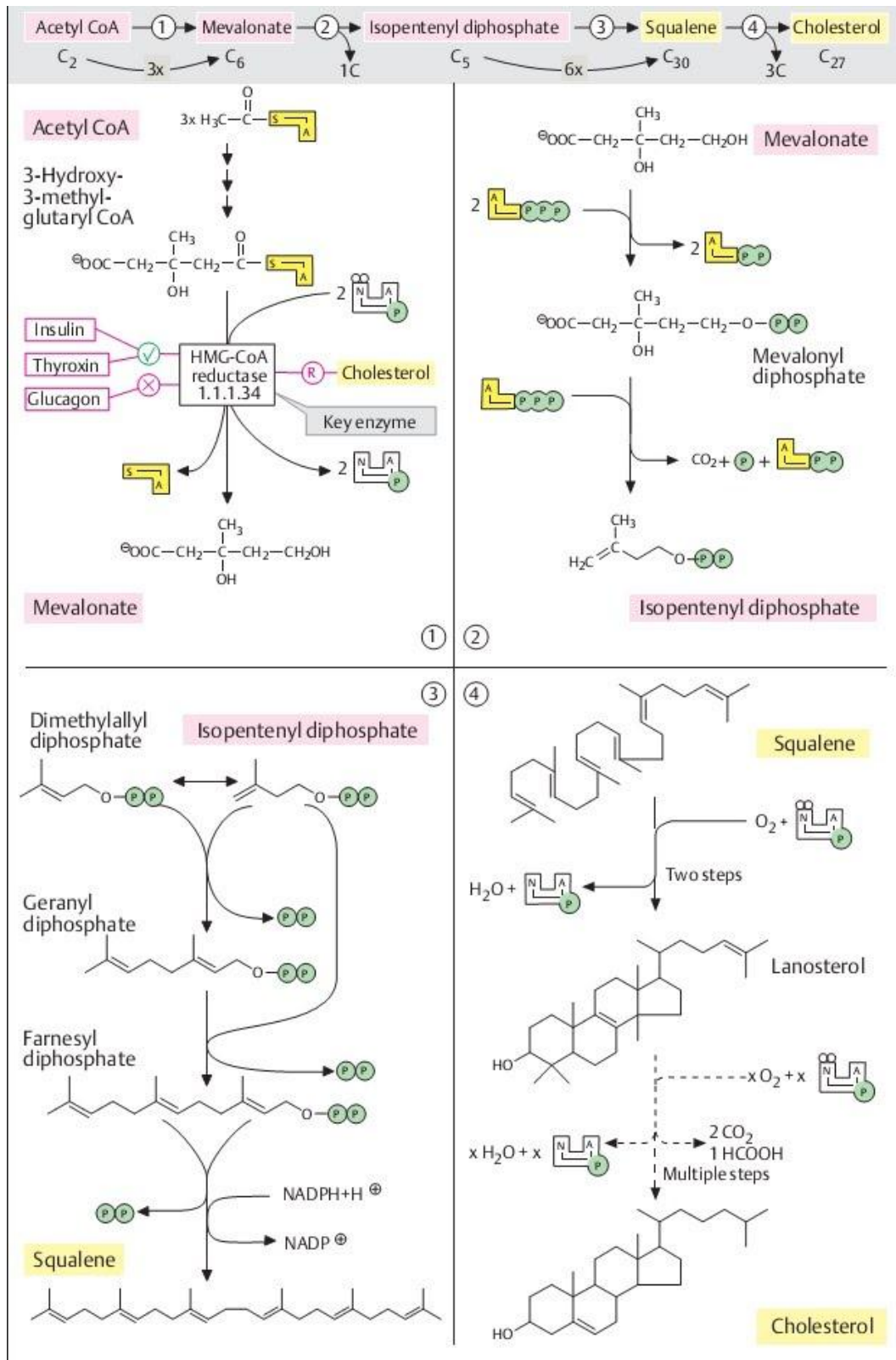
2.5 Biosintesis Kolesterol

Setiap tahunnya lebih dari 36 juta orang meninggal karena Penyakit Tidak Menular (PTM) (63% dari seluruh kematian). Pada tahun 2014, 71% kematian disebabkan oleh Penyakit Tidak Menular (PTM) di Indonesia. Dari jumlah kasus tersebut, penyakit kardiovaskuler menempati peringkat pertama yaitu sebesar 37% sebagai penyebab kematian utama. Tidak hanya di Indonesia, kardiovaskuler menjadi masalah kesehatan utama di dunia, yang diikuti oleh kanker, penyakit respirasi dan diabetes.²



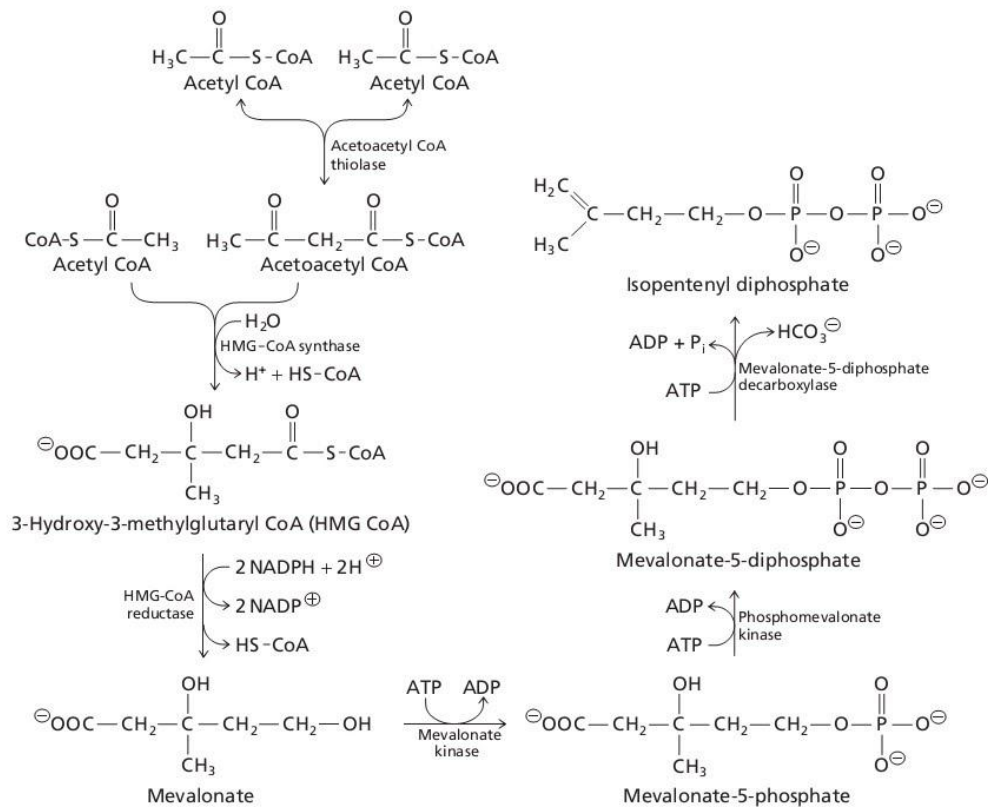
Gambar 6. Persentase angka kematian di Indonesia tahun 2014²

Hiperkolesterolemia adalah kondisi saat konsentrasi kolesterol di dalam darah melebihi batas normal. Biosintesis kolesterol terbagi menjadi empat tahap. Pertama, *mevalonate*, sebuah senyawa C₆, yang dibentuk dari 3 molekul acetyl CoA. Kedua, *mevalonate* diubah menjadi *isopentenyl diphosphate* “isoprene aktif”. Ketiga, enam dari molekul C₅ ini dihubungkan untuk membentuk *squalene*, senyawa C₃₀. Pada akhirnya, *squalene* mengalami siklisasi dengan tiga atom C yang akan dihilangkan untuk menghasilkan kolesterol.⁹²



Gambar 7. Biosintesis Kolesterol

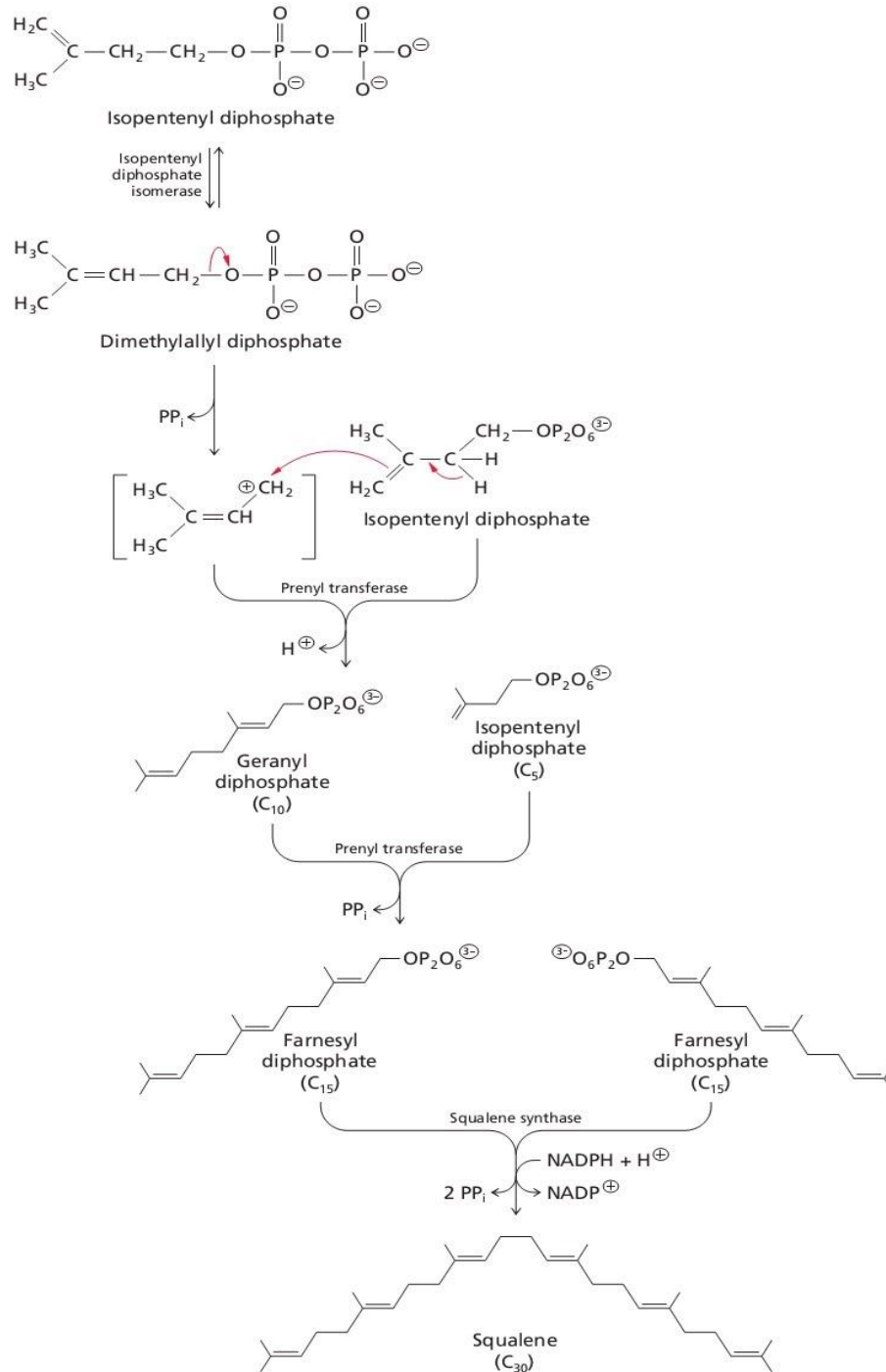
Tahapan pertama melibatkan perubahan asetil koA menjadi 3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA (HMG-KoA). Langkah pertama pada sintesis kolesterol adalah proses kondensasi 3 molekul *acetyl CoA* secara berurutan. Langkah kondensasi ini dengan katalis *acetoacetyl-CoA* thiolase dan *HMG-CoA synthase* menghasilkan *HMG CoA*, kemudian pengurangan produk ini akan membentuk mevalonate pada sebuah reaksi yang dengan katalis *HMG-CoA reductase*. Ini merupakan tahap pertama yang dilakukan pada sintesis kolesterol.⁹³ Proses sintesis ini tidak terjadi dalam mitokondria seperti sintesis *ketone body*, tetapi proses ini terjadi pada *reticulum endoplasma* halus.⁹² *Mevalonate* diubah menjadi senyawa C_5 *isopentenyl diphosphate* oleh dua fosforilasi diikuti oleh dekarboksilasi. Perubahan dua molekul *acetyl CoA* menjadi *isopentenyl diphosphate* membutuhkan energi dalam bentuk tiga ATP dan dua NADPH. Sintesis kolesterol *isopentenyl diphosphate* adalah penyumbang penting dalam satuan *isoprenyl* pada reaksi biosintesis lainnya.⁹³



Gambar 8. *Acetyl CoA* menjadi *Isopentenyl Diphosphate*

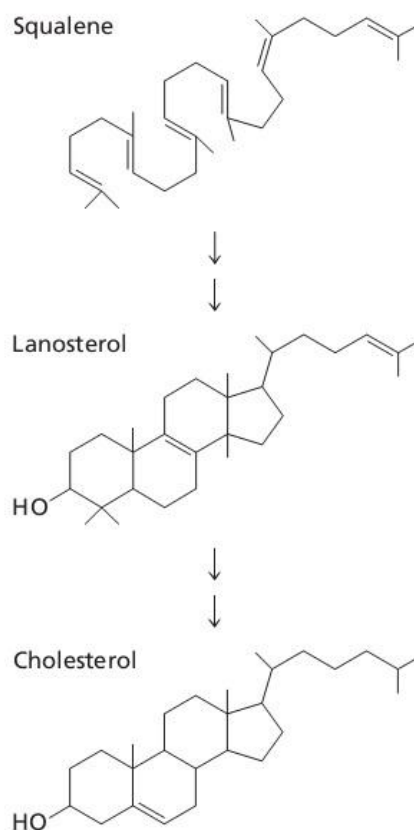
Tahapan selanjutnya adalah pembentukan *Isopentenyl Diphosphate* menjadi *Squalene*. *Isopentenyl diphosphate* diubah menjadi *dimethylallyl diphosphate* dengan isomerase khusus yang disebut dengan *isopentenyl diphosphate isomerase* (IDI). Kedua isomer kemudian bergabung dengan reaksi kondensasi mulai dari kepala hingga ekor dengan katalis *prenyl transferase*. Hasil dari reaksi ini adalah molekul C₁₀ (*geranyl diphosphate*) dan *pyrophosphate* dilepaskan. Reaksi kondensasi kedua juga dengan katalis *prenyl transferase*, menghasilkan C₁₅ lanjutan, *farnesyl diphosphate*. Kondensasi satuan *isoprenyl* menghasilkan ciri cabang hidrokarbon dengan menempati ikatan rangkap secara teratur pada posisi cabang. Dua molekul *farnesyl diphosphate* digabungkan

dengan reaksi kondensasi mulai dari kepala hingga ekor untuk membentuk molekul squalene C_{30} . *Pyrophosphate* yang mengalami hidrolisis.⁹³



Gambar 9. Isopentenyl Diphosphate menjadi Squalene

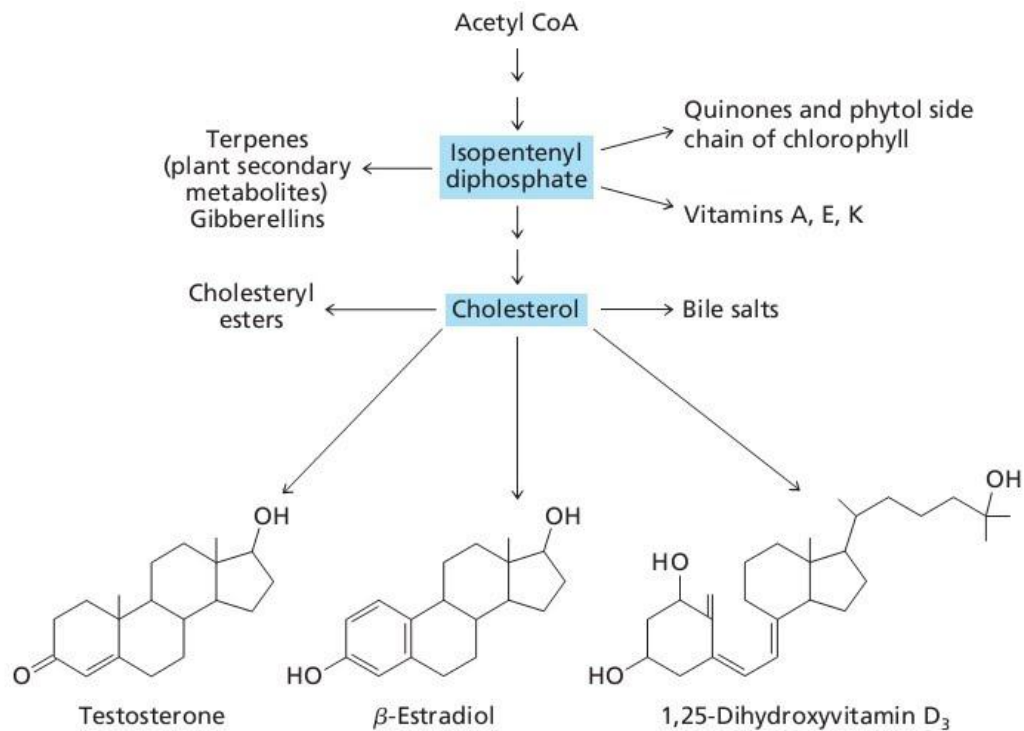
Tahapan ketiga adalah proses *squalene* menjadi kolesterol. Tahapan antara *squalene* dan yang pertama siklik lanjutan sepenuhnya, lanosterol, termasuk penambahan atom oksigen yang diikuti dengan rantai siklik tertentu untuk membentuk inti 4 cincin steroid. Lanosterol mengumpul pada kuantitas yang cukup besar pada sel secara aktif mensintesis kolesterol. Perubahan lanosterol menjadi kolesterol terjadi melalui dua proses, yang keduanya melibatkan banyak tahapan.⁹³



Gambar 10. *Squalene* menjadi Kolesterol

Tahap paling akhir ialah proses terbentuknya produk lain dari metabolisme Isoprenoid. Kebanyakan isoprenoid disintesis dari kolesterol atau pengarahnya. *Isopentenyl diphosphate*, pengarah *squalene* C₅, merupakan pengarah produk lainnya dalam jumlah besar, seperti *quinines*, lemak vitamin A, E, dan K,

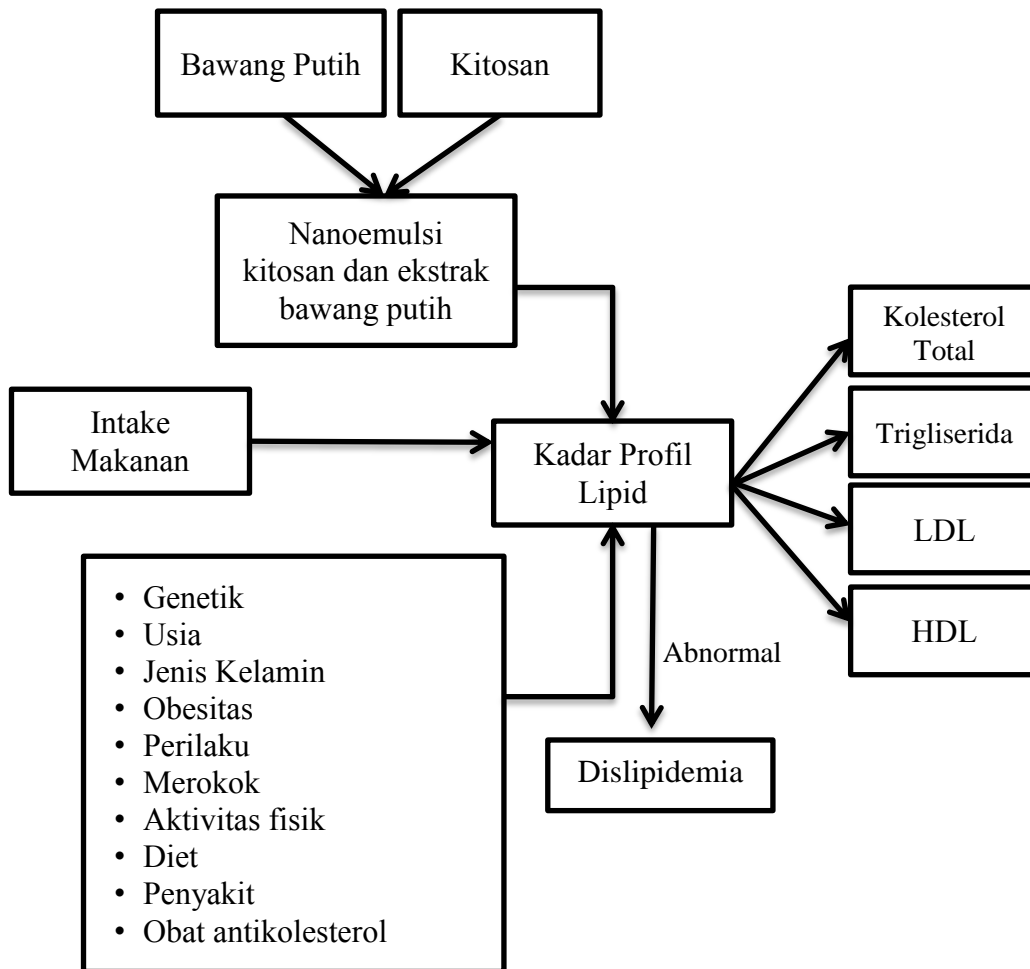
carotenoids, *terpenes*, dan rantai cabang gugus *cytochrome heme*, dan *phytol*-rantai cabang *chlorophyll*. Banyak dari isoprenoids ini dibuat dalam bakteri, yang mana tidak mensintesis kolesterol. Dua proses untuk biosintesis isopentenyl diphosphate merupakan proses yang lebih kuno dibandingkan proses biosintesis kolesterol saat ini.⁹³



Gambar 11. Produk lain dari metabolisme Isoprenoid.

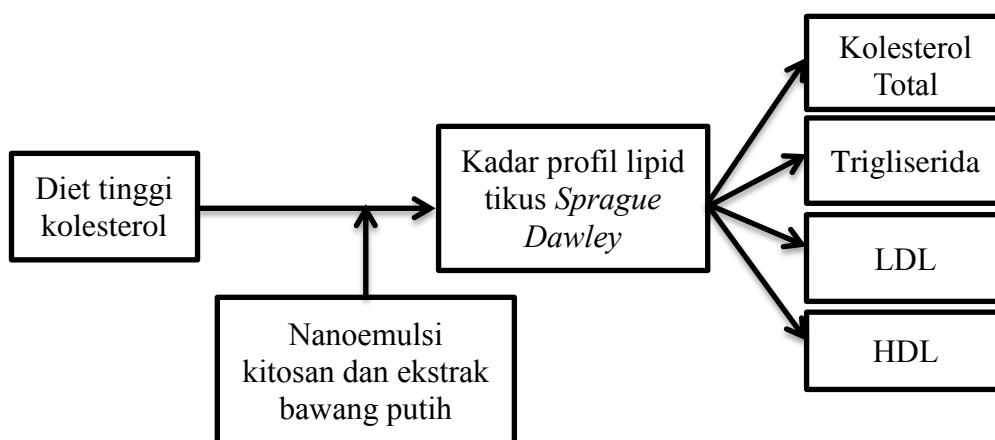
Laju sintesis kolesterol oleh tubuh ditentukan oleh laju pembentukan mevalonat oleh HMG-KoA reduktase. Kerja enzim ini dapat dihambat oleh kolesterol dari hasil sintesis tubuh dan hasil degradasi LDL. Selain itu kerja HMG KoA reduktase juga dapat dihambat oleh beberapa obat penurun kolesterol golongan statin. Proses sintesis kolesterol ini dapat memenuhi sekitar 50% dari total kolesterol yang dibutuhkan oleh tubuh dan sisanya diperoleh dari diet.⁷⁸

2.6 Kerangka Teori



Gambar 12. Kerangka Teori

2.7 Kerangka Konsep



Gambar 13. Kerangka Konsep

2.8 Hipotesis

2.8.1 Hipotesis Mayor

Pemberian nanoemulsi kitosan dan ekstrak bawang putih dapat memberikan pengaruh terhadap perubahan kadar profil lipid tikus hiperkolesterol.

2.8.2 Hipotesis Minor

1. Pemberian kitosan dapat memberikan perbedaan signifikan pada kadar kolesterol total, trigliserida, dan LDL serta kadar HDL tikus *Sprague-Dawley* dengan diet tinggi kolesterol.
2. Pemberian ekstrak bawang putih dapat memberikan perbedaan signifikan pada kadar kolesterol total, trigliserida, dan LDL serta kadar HDL tikus *Sprague-Dawley* dengan diet tinggi kolesterol.
3. Pemberian nanoemulsi kitosan dan ekstrak bawang putih dapat memberikan perbedaan signifikan pada kadar kolesterol total, trigliserida, dan LDL serta kadar HDL tikus *Sprague-Dawley* dengan diet tinggi kolesterol.