

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. *Extra Virgin Olive Oil* (EVOO)

a. Definisi

Extra virgin olive oil atau minyak zaitun murni adalah minyak yang didapatkan dengan pemerasan secara langsung buah zaitun baik menggunakan alat maupun tidak, dibawah suhu yang sesuai (*cold pressing method*) agar tidak merubah atau mempengaruhi komposisi asli minyak zaitun. Dalam hal ini, minyak zaitun yang dihasilkan oleh ekstraksi pelarut atau proses re-esterifikasi, dan dicampur dengan minyak nabati lainnya tidak termasuk kategori EVOO (IOC, 2013).

Minyak zaitun adalah sumber utama lemak dari makanan dalam diet Mediterania, dan konsumsi minyak zaitun yang teratur memiliki berbagai efek menguntungkan pada kesehatan manusia. Penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa ada hubungan antara konsumsi diet mediterania, yang biasanya mencakup asupan 25-50 ml minyak zaitun per hari dengan lebih rendahnya insiden penyakit kardiovaskular, penurunan kognitif degeneratif, dan beberapa jenis kanker (Corona *et al.*, 2009).

Zaitun dikenal sebagai salah satu tanaman buah yang banyak (>750 juta pohon zaitun) dibudidayakan di seluruh dunia. Sekitar 99% dari total produksi zaitun di dunia merupakan milik negara di seluruh cekungan Mediterania dan Timur Tengah. Menurut *Food and Agriculture Organization* (FAO) pada tahun 2009, lahan seluas 9,9 juta hektar (ha) di daerah mediterania ditanami dengan pohon-pohon zaitun. Spanyol merupakan produsen terbesar minyak zaitun dengan total luas 2.500.000 ha untuk pembudidayaan zaitun diikuti oleh Italia (1.159.000 ha) dan Yunani (765.000 ha) (Ghanbari *et al.*, 2012).

Produksi minyak zaitun dunia tahun 2008-2009 adalah 2,9 juta ton, dimana Spanyol, menyumbang lebih dari 40% sebagai produsen terbanyak. Setelah Spanyol, Italia menempati urutan ke dua dengan produksi minyak zaitun sebesar 587.000 ton, Yunani memegang posisi ketiga dalam produksi minyak zaitun dunia, memproduksi sekitar 332.600 ton per tahun minyak zaitun, yang 82% adalah EVOO (Ghanbari *et al.*, 2012).

b. Komposisi

Extra virgin olive oil terdiri dari fraksi gliserol (90-99% dari buah zaitun) dan fraksi non gliserol (0,4-5% dari buah zaitun). Fraksi gliserol EVOO terdiri dari MUFA, *Polyunsaturated Fatty Acid* (PUFA), dan *Saturated Fatty Acid* (SFA), sedangkan fraksi non gliserol diantaranya senyawa fenolik (*hydroxytyrosol, oleuropein, caffeic acid, coumaric acid, vanillic*

acid), α -tokoferol, squalene, klorofil (pigmen warna), dan β -karoten yang berfungsi sebagai antioksidan (Cicerale *et al.*, 2010; Ghanbari *et al.*, 2012).

Setiap 100 gram EVOO mengandung sekitar 95 gram lemak (90-99% fraksi gliserol) yang terdiri dari: MUFA 73,7 gram; SFA 13,5 gram; dan PUFA 7,9 gram (Assy *et al.*, 2009). Asam lemak dengan jumlah banyak yang terdapat di dalam minyak zaitun yaitu SFA [asam palmitat (C16:0), asam stearat (C18:0)], MUFA [asam oleat (C18:1); asam palmitoleat (C16:1)], dan PUFA [asam linoleat (C18:2), dan asam linolenat (C18:3)]. Hampir semua varietas minyak zaitun memiliki C16:0, C18:0, C18:1, dan C18:2 sebagai komponen utama, C16:1 dan C18:3 ada dalam jumlah kecil. Komponen utama EVOO adalah asam oleat, berkontribusi sekitar 55-75% dari total asam lemak (Nugraheni, 2012).

Beberapa parameter seperti bidang produksi, garis lintang, iklim, varietas, dan tahap kematangan buah sangat mempengaruhi komposisi asam lemak dari minyak zaitun. Misalnya, jenis minyak zaitun dari Yunani, Italia, dan Spanyol rendah asam linoleat dan palmitat tetapi mereka memiliki persentase yang tinggi dari asam oleat, sementara minyak zaitun Tunisia tinggi asam linoleat dan palmitat dan rendah asam oleat (Ghanbari *et al.*, 2012).

Extra virgin olive oil, diperoleh secara eksklusif melalui prosedur fisik, lebih dari sekedar lemak tak jenuh tunggal karena mengandung antioksidan

dalam jumlah yang tinggi, terutama senyawa fenolik dan vitamin E (α -tokoferol) (Fito *et al.*, 2007). Senyawa fenolik merupakan metabolit sekunder dari tanaman. Senyawa fenolik ini dapat disintesis secara alami oleh tanaman sebagai respon terhadap kondisi stres seperti infeksi, luka, dan radiasi UV (Ghanbari *et al.*, 2012).

Kelas-kelas senyawa fenolik yang terdapat dalam minyak zaitun adalah asam fenolik (*vanillic acid, coumaric acid, caffeic acid*), fenolik alkohol (*hydroxytyrosol*), flavonoid, secoiridoid (*oleuropein*) dan lignan. Asam fenolik adalah kelompok pertama senyawa fenolik yang ditemukan di EVOO, senyawa ini bersama dengan fenil-alkohol dan flavonoid terdapat dalam sejumlah kecil di EVOO, sementara secoiridoids dan lignan adalah senyawa fenolik yang paling banyak ditemukan (Ghanbari *et al.*, 2012).

c. Manfaat

Minyak zaitun banyak digunakan untuk persiapan makanan (seperti minyak salad, minyak goreng, dan saus pasta), dalam kosmetik, dan industri farmasi (Ghanbari *et al.*, 2012). Pengaruh konsumsi EVOO terhadap kesehatan sejak dulu dianggap karena komponen fraksi gliserol yang kaya akan MUFA terutama asam oleat. Asam oleat diklaim dapat meningkatkan kadar HDL plasma dan apo-A1 serta dapat menurunkan LDL dan apo-B100, karena alasan tersebut asam oleat dianggap dapat mencegah penyakit kardiovaskular yang merupakan penyebab utama kematian di negara industri. Tetapi banyak penelitian menunjukkan bahwa manfaat kesehatan

EVOO lebih dari sekedar MUFA melainkan senyawa fenolik dalam 0,4-5% EVOO juga memiliki banyak manfaat kesehatan bahkan lebih besar manfaatnya terhadap profil lipid darah dan juga berperan sebagai antioksidan (Ghanbari *et al.*, 2012).

Asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) dengan 18 atom karbon (C18) seperti linoleat (18:02 ω -6) dan linolenat (18:03 ω -3) yang terdapat dalam jumlah cukup pada EVOO dikenal sebagai *Essential Fatty Acid* (EFA) dalam gizi manusia. Asam lemak ini merupakan komponen yang tidak terpisahkan untuk perkembangan struktur dan fungsi sel tetapi asam lemak ini tidak dapat disintesis oleh tubuh manusia. Asupan PUFA diperlukan melalui diet, dan seharusnya hanya 6-8% kalori dari lemak (Viola P & Viola M, 2009).

Peningkatan kolesterol akibat SFA menyebabkan turunnya aktivitas reseptor LDL, sementara UFA meningkatkannya. Modifikasi fluiditas membran hepatosit merupakan satu cara dimana diet tinggi UFA dapat mempengaruhi aktivitas reseptor LDL dibandingkan dengan diet tinggi SFA. Penelitian *in vitro* dan penelitian pada hewan percobaan tikus menunjukkan perubahan yang signifikan terjadi pada pengikatan LDL dengan reseptornya sebagai hasil dari perubahan fluiditas membran. Selain itu, ada pula pendapat bahwa diet asam lemak secara langsung dapat mempengaruhi jumlah reseptor yang tersedia untuk ambilan LDL sirkulasi secara spesifik dengan mempengaruhi sintesis reseptor LDL (Fernandez & West, 2005).

Dalam keadaan normal, tubuh memiliki regulasi kolesterol yaitu ketika sel membutuhkan kolesterol, *Sterol Regulatory Element Bound Protein* (SREBP) yang normalnya menempel pada retikulum endoplasma sel dikirim ke badan golgi yang kemudian akan mengaktifasi transkripsi *gene encoding* enzim HMG KoA reduktase dan seluruh enzim yang berguna untuk sintesis kolesterol (Goldstein & Brown, 2009). Endositosis LDL melalui reseptor LDL menghambat mekanisme tersebut, sehingga menurunkan aktivasi enzim HMG KoA reduktase, dan kemudian sel akan menstabilkan kolesterol dan reseptor LDL yang dibutuhkan oleh sel sehingga tidak akan terjadi *over load* kolesterol di dalam sel (Goldstein & Brown, 2009).

Konsumsi EVOO yang mengandung MUFA dan PUFA dapat meningkatkan sintesis reseptor LDL pada sel jaringan perifer maupun hepatosit, kolesterol yang berlebihan di dalam sel akan diangkut oleh HDL yang kemudian akan diekskresikan melalui feses dalam bentuk asam empedu dan kolesterol (Murray *et al.*, 2006). Senyawa fenolik yaitu flavonoid juga diketahui memiliki pengaruh dalam menurunkan kadar lipid tubuh dengan mekanisme menurunkan sekresi apo B-100 dari sel hepar dan meningkatkan regulasi reseptor LDL (Pal *et al.*, 2003).

Peningkatan kadar kolesterol total dan kolesterol LDL diketahui sebagai faktor risiko aterosklerosis, yang merupakan penyebab utama penyakit kardiovaskular. Namun, di sisi lain, peningkatan kolesterol HDL diyakini

memiliki efek protektif dan sifat antiinflamasi. Oleh karena itu, penghambatan pembentukan sel busa LDL yang dihasilkan proses oksidatif, penurunan tingkat trigliserida, kolesterol, dan LDL dengan senyawa alami akan menghasilkan penghambatan perkembangan lesi aterosklerotik. Senyawa fenolik dari berbagai sumber telah dilaporkan dapat mencegah oksidasi LDL *in vitro* dan menunjukkan aktivitas hipolipidemik pada penelitian *in vivo*, sehingga menunjukkan efektivitas senyawa fenolik untuk pencegahan dan pengobatan aterosklerosis (Cicerale *et al.*, 2010).

B. Madu

a. Definisi

Madu merupakan cairan alami yang umumnya mempunyai rasa manis yang dihasilkan oleh lebah madu dari sari bunga tanaman (floral nektar) atau bagian lain dari tanaman (ekstra floral nektar) atau eksresi serangga (SNI 01-3545-2004). Madu merupakan produk sampingan dari nektar bunga dan saluran pencernaan bagian atas dari lebah madu, yang terkonsentrasi melalui proses dehidrasi di dalam sarang lebah. Madu memiliki komposisi kimia yang sangat kompleks yang bervariasi tergantung pada sumber botani. Madu telah digunakan baik sebagai makanan maupun obat sejak zaman kuno (Oskouei & Najafi, 2012).

Produksi madu dimulai dengan lebah mengumpulkan nektar dan serbuk sari dari bunga tetapi hanya nektar yang digunakan untuk membuat madu.

Nektar sebagian besar tersusun dari air dengan gula terlarut dan jumlah gula sangat bervariasi tetapi biasanya 25-70%. Nektar digambarkan sebagai "hadiah" yang diberikan oleh tanaman untuk menarik lebah. Nektar dihisap oleh lebah madu dengan memasukkan belalainya ke dalam bunga, melalui kerongkongan, dada, dan akhirnya masuk ke dalam perut. Pollen atau serbuk sari diangkut ke sarang dalam bentuk kantung serbuk sari pada kaki belakang sedangkan nektar diangkut dalam perut. Di dalam sarang lebah, nektar ditempatkan ke dalam sel lilin sarang lebah dan kandungan air yang berlebih diuapkan disana hingga komposisi madu menjadi sekitar 83% gula dan 17% air. Hal tersebut membutuhkan waktu beberapa hari. Sel-sel tersebut kemudian ditutup dengan lapisan lilin, yang kemudian dihapus ketika lebah perlu memakan madu. Ketika sejumlah besar nektar sedang dikumpulkan, lebah mempercepat penguapan dengan menggunakan sayap mereka untuk ventilasi sarang. Komposisi gula pun berubah, gula dalam nektar sebagian besar adalah sukrosa, yang memiliki molekul besar. Lebah menghasilkan enzim invertase, yang memecah setiap molekul sukrosa menjadi glukosa dan fruktosa dengan penguapan kelebihan air (Olaitan *et al.*, 2007).

b. Komposisi

Komponen utama madu adalah fruktosa dan glukosa, selain itu mengandung frukto-oligosakarida dan sejumlah asam amino, air, vitamin, mineral serta enzim. Kadar gula berkisar 95-99% dari bahan kering madu. Konstituen karbohidrat utama madu adalah fruktosa (32,56-38,2%) dan glukosa (28,54-

31,3%), yang mana 85-95% dari total gula mudah diserap dalam saluran pencernaan (Olaitan *et al.*, 2007). Komponen gula lainnya termasuk disakarida seperti maltosa, sukrosa, isomaltosa turanosa, nigerosa, melibiosa, panosa, maltotriosa, dan melezitosa. Beberapa oligosakarida juga hadir, madu mengandung 4 sampai 5% frukto-oligosakarida, yang berfungsi sebagai agen probiotik (Oskouei & Najafi, 2012).

Air adalah komponen yang paling penting kedua dari madu. Komposisinya sangat penting, karena mempengaruhi penyimpanan madu. Kadar air akhir tergantung pada berbagai faktor lingkungan selama produksi seperti cuaca dan kelembaban di dalam sarang, tetapi juga pada kondisi nektar dan perlakuan terhadap madu selama ekstraksi dan penyimpanan. Asam organik terkandung 0,57% dari madu, termasuk asam glukonat yang merupakan produk pencernaan enzimatik glukosa. Asam organik bertanggung jawab untuk keasaman madu dan sebagian besar berkontribusi terhadap rasa yang khas (Olaitan *et al.*, 2012). Komposisi madu dipengaruhi oleh sejumlah faktor seperti: asal geografis, sumber botani nektar, kondisi lingkungan dan iklim serta teknik pengolahan (Erejuwa *et al.*, 2012).

Mineral yang hadir dalam madu dalam jumlah yang sangat kecil (0,17%). Kalium adalah mineral utama yang terdapat di dalam madu, diikuti dengan kalsium, magnesium, sodium, sulfur dan fosfor. Elemen termasuk besi, tembaga, seng, dan mangan juga terdapat di dalam madu. Senyawa nitrogen, vitamin C, B1 (tiamin), dan vitamin B2 yang kompleks seperti riboflavin,

asam nikotinat, B6, dan asam pantotenat juga ditemukan. Madu mengandung protein hanya sedikit yaitu 0,1-0,5%. Menurut laporan terbaru, jumlah protein spesifik berbeda sesuai dengan asal lebah madu (Olaitan *et al.*, 2012; Oskouei & Najafi, 2012).

Berbagai enzim seperti oksidase, invertase, amilase, katalase dll hadir dalam madu. Namun, enzim utama dalam madu adalah invertase (sakarase), diastase (amilase), dan glukosa oksidase. Mereka memiliki peran penting dalam pembentukan madu. Enzim glukosa oksidase menghasilkan hidrogen peroksida (yang memberikan sifat antimikroba) bersama dengan asam glukonat dari glukosa yang membantu dalam penyerapan kalsium. Enzim invertase mengubah sukrosa menjadi fruktosa dan glukosa. Dekstrin dan maltosa diproduksi dari rantai pati lama oleh aktivitas enzim amilase. Katalase membantu dalam memproduksi oksigen dan air dari hidrogen peroksida (Bogdanov *et al.*, 2008).

Gula adalah senyawa utama yang memberikan rasa pada madu. Aroma madu tergantung juga pada jumlah dan jenis asam dan asam amino yang ada. Rasa madu adalah kualitas yang penting untuk aplikasi dalam industri makanan dan juga kriteria seleksi untuk pilihan konsumen (Bogdanov *et al.*, 2008).

Polifenol merupakan senyawa penting yang terdapat dalam madu dan berhubungan dengan penampilan dan sifat fungsional madu. Polifenol

utama dalam madu adalah flavonoid (misalnya *quercetin*, *luteolin*, *kaempferol*, *apigenin*, *chrysin*, *galangin*). Polifenol lainnya adalah asam fenolik (*caffeic acid*, *coumaric acid*, *ferulic acid*), asam askorbat, tokoferol, katalase, superoksida dismutase, glutathion tereduksi dan peptida. Sebagian besar senyawa di atas bekerja sama untuk memberikan efek antioksidan yang sinergis. Konten polifenol di dalam madu dapat bervariasi antara 60 dengan 460 μ g/100 gram madu dan lebih tinggi pada sampel yang dihasilkan selama musim kemarau dengan suhu tinggi (Bogdanov *et al.*, 2008).

c. Manfaat

Penggunaan madu telah diketahui sejak delapan ribu tahun yang lalu seperti yang digambarkan oleh lukisan zaman batu. Orang-orang Mesir kuno, Syria, Cina, Yunani dan Romawi menggunakan madu untuk luka dan penyakit pencernaan (Oskouei & Najafi, 2012).

Selain peran penting madu dalam pengobatan tradisional, para ilmuwan juga menerima madu sebagai obat baru yang efektif untuk berbagai jenis penyakit. Efek madu yang paling terkenal adalah aktivitas antibakteri. Madu juga telah dilaporkan untuk menunjukkan efek penghambatan pada ragi, jamur, leishmania dan beberapa virus. Aplikasi topikal madu telah efektif digunakan pada luka mukokutan seperti lesi genital, luka bakar pada kulit dangkal, dan luka pasca operasi. Selain itu madu juga telah digunakan di beberapa penyakit gastrointestinal, kardiovaskular, keadaan inflamasi, dan neoplastik (Oskouei & Najafi, 2012; Ajibola *et al.*, 2012).

Penelitian pada 38 individu obesitas, efek madu alami pada kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, triasilgliserol, protein C-reaktif (CRP), glukosa darah puasa, dan berat badan diselidiki. Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsumsi 70 gram madu alami selama 30 hari menyebabkan penurunan kolesterol total, kolesterol LDL, triasilgliserol, dan CRP secara bermakna. Para penulis menyimpulkan bahwa madu alami mengurangi faktor risiko kardiovaskular, terutama pada subyek dengan faktor risiko tinggi, dan tidak meningkatkan berat badan pada subyek obesitas (Oskouei & Najafi, 2012).

Madu mengandung senyawa antioksidan yang tinggi diantaranya beta karoten, vitamin C, dan flavonoid. Flavonoid memiliki pengaruh dalam mengurangi risiko PKV dengan cara menurunkan aktivitas enzim HMG KoA reduktase yang berfungsi dalam sintesis kolesterol dan menghambat absorpsi kolesterol dari saluran cerna sehingga kolesterol diekskresikan melalui feses (Asih dkk., 2012; Rumanti, 2011).

Meskipun komposisi terbesar madu adalah fruktosa dan glukosa, jika dibandingkan dengan madu buatan yang terdiri dari fruktosa dan glukosa juga, efek yang dihasilkan berbeda. Pada penelitian dengan pasien hiperkolesterolemia, didapatkan hasil madu buatan meningkatkan kolesterol LDL sedangkan madu alami atau madu asli menurunkan kadar kolesterol LDL, sehingga dapat disimpulkan bahwa madu alami dapat menurunkan risiko penyakit kardiovaskular dengan menurunkan kadar kolesterol LDL

serum pada pasien hiperkolesterolemia (Oskouei & Najafi, 2012). Erejuwa *et al.* (2012) menuliskan bahwa oligosakarida yang terdapat di dalam madu dapat menurunkan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, rasio LDL/HDL, dan meningkatkan kadar kolesterol HDL pada pasien diabetes tipe 2.

Di negara Indonesia sendiri telah disusun standar mutu untuk madu oleh Badan Standardisasi Nasional Indonesia (BSNI) pada tahun 2004. Maksud dan tujuan penyusunan standar adalah sebagai acuan sehingga madu yang beredar di pasaran dapat terjamin mutu dan keamanannya. Berikut merupakan tabel persyaratan mutu madu menurut SNI 2004 :

Tabel 2.1. Persyaratan mutu madu

No	Jenis uji	Satuan	Persyaratan
1	Aktivitas enzim diastase, min.	DN	3
2	Hidroksimetilfurfural (HMF), maks.	mg/kg	50
3	Air, maks.		22
4	Gula pereduksi (glukosa), min.	% b/b	65
	Sukrosa, maks.	% b/b	5
5	Keasaman, maks.	ml NaOH 1 N/kg	50
6	Padatan yang tak larut dalam air, maks.	% b/b	0,5
7	Abu, maks.	% b/b	0,5
8	Cemaran logam		
	Timbal (Pb), maks.	mg/kg	1,0
	Tembaga (Cu), maks.	mg/kg	5,0
9	Cemaran arsen (As), maks.	mg/kg	0,5

C. Low Density Lipoprotein (LDL)

a. Definisi

Low density lipoprotein atau LDL adalah lipoprotein berdensitas rendah, disebut juga lipoprotein β . LDL merupakan golongan lipoprotein yang bertanggungjawab dalam transpor kolesterol dari hepar ke jaringan ekstrahepar (Dorland, 2010).

Kombinasi lipid dan protein (lipoprotein) adalah konstituen sel yang penting, yang terdapat baik di membran sel maupun di mitokondria, dan juga sebagai alat pengangkut lipid dalam darah (Murray *et al.*, 2009). Lipid plasma terdiri dari ester kolesterol (36%), fosfolipid (30%), trigliserida (16%), kolesterol (14%), dan sedikit asam lemak bebas (FFA) (4%) (Murray *et al.*, 2006).

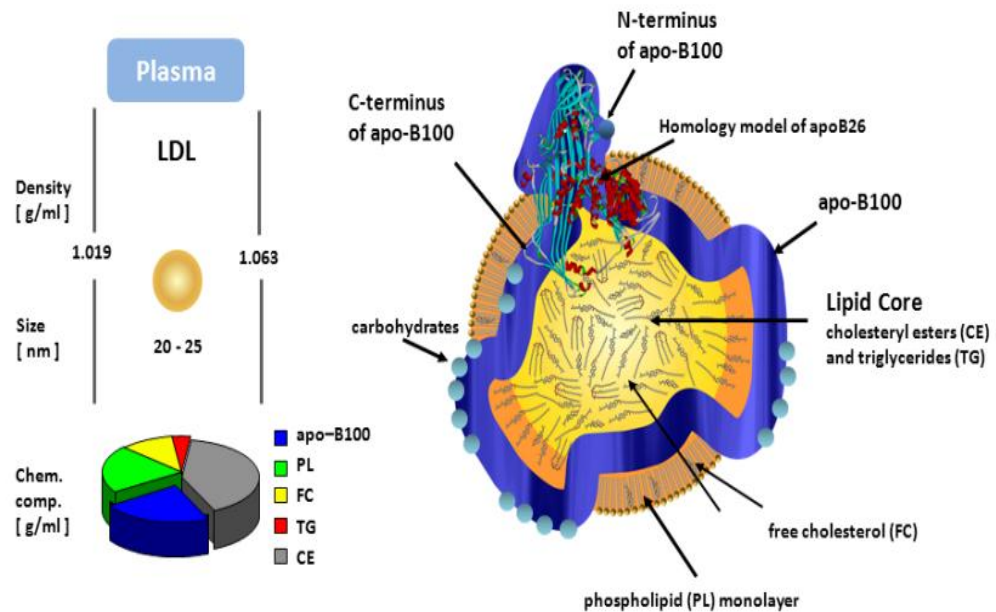
Lipid tidak larut dalam plasma, sehingga lipid terikat pada protein sebagai mekanisme transpor dalam serum. Karena lipid kurang padat dibandingkan air, berat jenis atau densitas lipoprotein menurun seiring dengan peningkatan proporsi lipid terhadap protein. Ikatan lipid dan protein menghasilkan empat kelas utama lipoprotein : (1) Kilomikron yang berasal dari penyerapan trigliserida dan lipid lain di usus; (2) VLDL, lipoprotein yang berdensitas sangat rendah atau pra- β -lipoprotein, yang berasal dari hati untuk ekspor trigliserida; (3) LDL, lipoprotein berdensitas rendah atau β -lipoprotein, yang merupakan suatu tahap akhir metabolisme VLDL; dan (4)

HDL, lipoprotein berdensitas tinggi atau α -lipoprotein, yang berperan dalam transpor kolesterol dan pada metabolisme VLDL dan kilomikron (Murray *et al.*, 2006).

b. Struktur dan fungsi LDL

Komponen utama LDL adalah ester kolesterol (CE), fosfolipid, protein, kolesterol dan trigliserida. Trigliserida pada VLDL didegradasi oleh enzim lipoprotein lipase (LPL), suatu enzim yang melekat pada sel endotel kapiler, yang mengubah kilomikron menjadi sisa-sisa kilomikron, mengubah VLDL menjadi IDL, dan mengubah IDL menjadi LDL. LDL diserap dihati melalui proses endositosis yang dibantu oleh reseptor (LDLR) dan dicerna oleh lisosom jaringan hepar maupun ekstrahepar (Marks *et al.*, 2000).

Low Density Lipoprotein (LDL) adalah transporter utama kolesterol dan lemak dalam darah manusia. Peredaran atau sirkulasi LDL menjamin pasokan konstan kolesterol untuk jaringan dan sel, kolesterol diperlukan untuk sintesis membran, modulasi fluiditas membran dan pengaturan jalur sinyal sel. Fungsi LDL dalam metabolisme dimediasi oleh *uptake* selular melalui endositosis yang dimediasi reseptor diikuti degradasi lisosomal, dan sangat tergantung pada distribusi lipid (Prassl & Laggner, 2012).



Gambar 2.1. Komposisi partikel LDL (Sumber: Prassl & Laggner, 2012).

Partikel LDL tersusun dalam dua kompartemen utama, yaitu inti apolar, terutama terdiri dari ester kolesterol (CE), sejumlah kecil trigliserida (TG) dan beberapa kolesterol bebas (FC) yang menyumbang lebih dari 40% massa partikel. Inti partikel LDL dikelilingi oleh lapisan yang bersifat amfipatik (terdiri dari bagian hidrofilik dan hidrofobik). Kulit atau lapisan terluar ini terdiri dari fosfolipid (PL) menyumbang sekitar 20% massa partikel dan satu salinan tunggal apo-B100. Apo-B100 merupakan satu-satunya protein dalam partikel LDL, terletak di permukaan luar partikel, dan meliputi 40-60% area permukaan. Ukuran diameter partikel LDL bervariasi antara 20 hingga 25 nm dan densitasnya berkisar antara 1.019 hingga 1.063 g/ml (Prassl & Laggner, 2012).

c. Metabolisme LDL

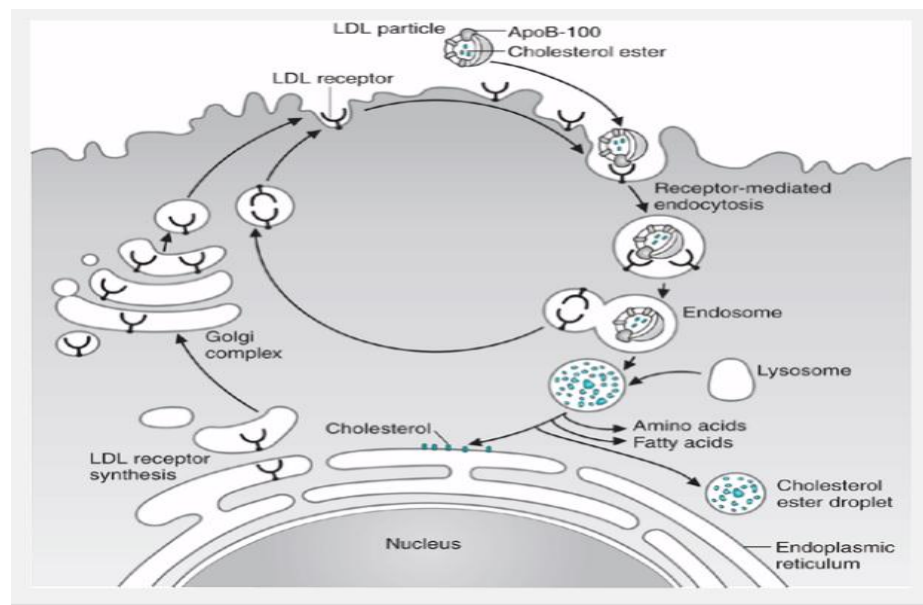
Low Density Lipoprotein yang dihasilkan dari hati merupakan derivat dari VLDL yang mana pengolahannya dimediasi oleh LipoProtein Lipase (LPL), Hepatik Lipase (HL), dan protein pertukaran lipid, seperti *Phospholipid Transfer Protein* (PLTP) dan *Cholesteryl Ester Transfer Protein* (CETP). Konversi VLDL menjadi IDL dan selanjutnya ke LDL, mengurangi afinitas pengikatan apolipoprotein E (apo-E) dan apolipoprotein lainnya (seperti apo-C) pada partikel LDL (Heeren & Beisiegel, 2009).

Konversi IDL menjadi LDL pada akhirnya menghasilkan partikel LDL yang mengandung satu molekul protein yaitu apo-B100. *Low Density Lipoprotein Receptor* (LDLR) memainkan peran utama dalam mengoordinasikan sirkulasi LDL. Hal tersebut menunjukkan pentingnya peran jalur LDLR, sehingga apabila terjadi mutasi pada LDLR dapat menyebabkan hiperkolesterolemia berat dan aterosklerosis dini (Heeren & Beisiegel, 2009).

Penghapusan LDL dari sirkulasi yang dimediasi LDLR terjadi terutama pada sel perifer dan hepatosit. Hati menghilangkan sekitar 50% LDL dari sirkulasi (Heeren & Beisiegel, 2009). Selain LDL, LDLR dapat mengikat partikel VLDL. Persyaratan struktural untuk mengikat LDL dan VLDL berbeda: LDL mengikat reseptor melalui apoB-100, VLDL melalui apoE (Landeka *et al*, 2010).

hepar atau dapat diambil secara langsung dari HDL melalui *receptor scavenger* kelas B hepar (Bhatnagar *et al.*, 2008).

Setelah mengikat LDLR di jaringan tubuh, LDL bermigrasi ke membran plasma sel yang dilapisi dengan clathrin di sisi sitoplasmanya. Protein clathrin memprakarsai endositosis. Setelah vesikel di dalam sel, secara spontan clathrin berdisosiasi dari vesikel endosomal, dan menurunkan pH vesikel hasil dari disosiasi LDL dengan reseptor. Reseptor LDL didaur ulang ke permukaan sel. Vesikel berfusi dengan lisosom yang kemudian mendegradasikan lipoprotein menjadi komponen utamanya yaitu, asam lemak, gliserol, kolesterol dan asam amino. Kolesterol dimasukkan ke dalam kolam kolesterol intraseluler yang digunakan untuk sintesis membran atau steroid. Hati juga menyerap LDL oleh mekanisme endositosis yang sama. Sekitar 75% dari LDL diserap oleh hati (Jeon & Blacklow, 2005).



Gambar 2.3. Skema ilustrasi *uptake* LDL oleh LDLR (Sumber : Lieberman *et al.*, 2007).

Ketika ada terlalu banyak kolesterol LDL dalam darah, partikel-partikel ini dapat membentuk endapan pada dinding arteri koroner dan lainnya. Endapan tersebut membuat arteri sempit dan menghambat aliran darah. Hal ini dapat menyebabkan serangan jantung atau stroke. Karena itu, kolesterol LDL sering disebut sebagai kolesterol jahat (Landeka *et al.*, 2010).

Kolesterol juga diekskresikan dalam empedu baik sebagai kolesterol bebas maupun asam empedu yang mana keduanya bergantung pada sirkulasi enterohepatik. Sebagian besar plasma kolesterol ada dalam bentuk LDL, dengan sejumlah kecil VLDL dan HDL. Total kadar kolesterol plasma utamanya menggambarkan kadar kolesterol LDL (Bhatnagar *et al.*, 2008).

D. Hiperkolesterolemia

Hiperkolesterolemia adalah kelainan metabolik yang dikarakteristikkan oleh ketidaknormalan konsentrasi tinggi kolesterol plasma, khususnya kolesterol LDL (Davidson *et al.*, 2009). Kolesterol merupakan bagian penting dari setiap sel tubuh. Kolesterol dibutuhkan untuk membentuk sel-sel baru dan untuk memperbaiki diri jika mengalami kerusakan. Kolesterol juga digunakan oleh kelenjar adrenal untuk memproduksi hormon seperti kortisol, digunakan oleh testis untuk memproduksi testosteron, dan oleh ovarium untuk memproduksi estrogen dan progesteron (McDermott, 2011).

Hiperkolesterolemia, atau lebih khususnya peningkatan kolesterol *low density lipoprotein* (LDLC) di dalam plasma, merupakan faktor risiko penting bagi pertumbuhan dan perkembangan aterosklerosis. Selain itu, telah dilaporkan bahwa LDL teroksidasi mungkin berperan dalam perkembangan aterosklerosis, karena pada observasi ditemukan bahwa LDL teroksidasi bersifat sitotoksik, kemotaktik, dan kemoostatik. Makrofag monosit dalam lingkungan LDL teroksidasi akan sering menghilangkan LDL dari interstitium dan menghasilkan sel busa makrofag, dan akan tampak garis lemak dan plak fibrosa (Jemai *et al.*, 2007). Tikus dianggap hiperkolesterolemia jika kadar kolesterol total >130 mg/dl, kolesterol LDL ≥ 66 mg/dl, dan kolesterol HDL ≤ 25 mg/dl (Iswari, 2009; Nugraheni, 2012).

Lemak dari makanan dapat mempengaruhi risiko penyakit jantung koroner melalui beberapa mekanisme. Salah satu mekanisme tersebut adalah pengaruh dari lemak makanan pada kerentanan LDL terhadap oksidasi. Menurut hipotesis oksidasi, salah satu langkah awal dalam aterogenesis adalah modifikasi oksidatif lipoprotein, terutama LDL, di dinding arteri. LDL teroksidasi diambil oleh makrofag, yang pada gilirannya menjadi sel busa yang berisi lipid (Kratz *et al.*, 2002).

Lemak yang biasa dikonsumsi sering dibagi menjadi lemak jenuh dan tak jenuh. Mensink *et al.* (2003) meneliti efek dari karbohidrat dan berbagai lemak pada tingkat lipid darah. Dalam uji coba di mana lemak tak jenuh ganda dan

tak jenuh tunggal yang terdapat pada karbohidrat yang dimakan, baik untuk menurunkan kadar LDL dan meningkatkan kadar HDL (Mensink *et al.*, 2003).

Sumber asam lemak jenuh (SFA) cenderung makanan sumber hewani, termasuk susu, krim, mentega, keju, daging berlemak seperti daging babi dan daging sapi, lemak babi (dan makanan yang terbuat dari ini termasuk kue, kue dan biskuit), dan produk daging (misalnya, daging asap, kue dan sosis). Minyak tertentu seperti kelapa, kelapa sawit, dan minyak inti sawit, juga mengandung jumlah yang relatif tinggi asam lemak jenuh. Tubuh manusia dapat membuat semua lemak jenuh yang kita butuhkan, sehingga kita tidak perlu asupan lemak jenuh sama sekali. Meminimalkan diet asupan lemak jenuh memiliki dampak yang baik terhadap kadar kolesterol serum. Kalori dari lemak jenuh dapat digantikan dengan lemak tak jenuh atau karbohidrat (Landeka *et al.*, 2010).

Asam lemak tak jenuh (UFA) disebut lemak baik karena mereka dapat mengubah kadar kolesterol darah, mengurangi inflamasi, menstabilkan irama jantung, dan memainkan sejumlah peran baik lainnya. Lemak tak jenuh terutama ditemukan dalam minyak sayur, kacang-kacangan, dan biji-bijian. Lemak tak jenuh berbentuk cairan pada suhu kamar. Ada dua jenis lemak tak jenuh yaitu lemak tak jenuh tunggal (MUFA) dan lemak tak jenuh ganda (PUFA) (Landeka *et al.*, 2010).

Asam lemak jenuh (SFA) meningkatkan kadar kolesterol plasma dan bertindak sebagai promotor perkembangan kanker tertentu (misalnya, usus besar, payudara, dan mungkin rahim dan prostat). Ahli gizi merekomendasikan asupan lemak yang seimbang sesuai dengan jumlah total lemak sebesar 25 sampai 30% dari total kalori dengan rasio asam lemak sebagai berikut: 1. Lemak Jenuh (6-8%), 2. MUFA (12-14%) , 3. PUFA sebagai ω -6 (6-7%), dan 4. PUFA sebagai ω -3 (0.5-1.5%) (Viola P & Viola M, 2009).

Terdapat berbagai hal yang dapat mempengaruhi kadar kolesterol (faktor risiko). Ada faktor yang dapat dipengaruhi dan tidak. Berikut faktor risiko yang dapat dipengaruhi:

- 1) Diet, Lemak jenuh dan kolesterol dalam makanan dapat meningkatkan kadar kolesterol.
- 2) Berat, Kelebihan berat badan cenderung meningkatkan kadar kolesterol.
- 3) Aktivitas fisik, aktivitas fisik yang tidak aktif merupakan faktor risiko untuk penyakit jantung. Aktivitas fisik yang teratur dapat membantu menurunkan kolesterol LDL dan meningkatkan kolesterol HDL (NHLBI, 2009).

Berikut faktor risiko yang tidak dapat dipengaruhi:

- 1) Usia dan jenis kelamin, semakin tua seseorang, kadar kolesterol meningkat.
- 2) Keturunan/herediter, kolesterol tinggi dapat menurun dalam keluarga.

Tujuan utama pengobatan penurun kolesterol adalah untuk menurunkan kadar LDL ke ambang normal untuk mengurangi risiko penyakit jantung atau mengalami serangan jantung. Ada dua cara utama untuk menurunkan kadar kolesterol:

- 1) Terapi perubahan gaya hidup / *Therapeutic Lifestyle Changes* (TLC), termasuk diet menurunkan kolesterol, aktivitas fisik, dan manajemen berat badan.
- 2) Terapi obat, jika obat penurun kolesterol diperlukan, obat-obatan digunakan bersama dengan terapi perubahan gaya hidup untuk membantu menurunkan kadar LDL yang diatas normal.

Untuk mengurangi risiko penyakit jantung atau menjaganya tetap rendah, sangat penting untuk mengontrol faktor-faktor risiko yang dimiliki, seperti tekanan darah tinggi dan merokok (NHLBI, 2009).