

BAB II **TINJAUAN PUSTAKA**

II.1 Lipid dan Lipoprotein

Lipid tidak larut dalam larutan air dan tidak beredar dalam bentuk bebas dalam darah. Asam lemak bebas (*free fatty acid* (FFA)) akan diikat albumin, sedangkan kolesterol, trigliserida, dan fosfolipid diangkut dalam bentuk kompleks lipoprotein. Kompleks ini sangat meningkatkan kelarutan lipid. Kepadatan lipoprotein berbanding terbalik dengan kadar lemaknya. Secara umum, lipoprotein terdiri dari inti hidrofobik trigliserida dan kolesterol ester dikelilingi oleh fosfolipid dan protein. Organisasi lipoprotein ini ke jalur eksogen, yang mengangkut lipid dari usus ke hati, dan jalur endogen, yang mengangkut lipid ke dan dari jaringan (Ganong, 2005).

Ada enam jenis lipoprotein berdasarkan hasil ultrasentrifusi yaitu *high-density-lipoprotein* (HDL), *low-density-lipoprotein* (LDL), *intermediate-density-lipoprotein* (IDL), *very-low-density-lipoprotein* (VLDL), kilomikron, dan lipoprotein a kecil (Lp(a)). Masing-masing dari lipoprotein memiliki apolipoprotein tersendiri. Apolipoprotein atau apoprotein adalah suatu pelarut lemak agar bisa bersirkulasi di dalam darah. (Adam, 2009).

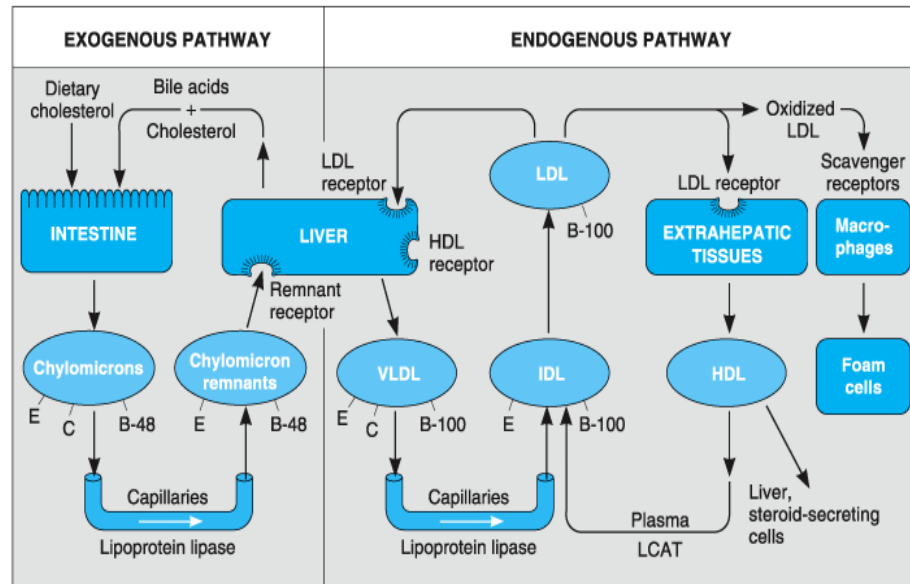
II.2 Metabolisme Lipoprotein

Lipoprotein dimetabolisme melalui tiga jalur yaitu jalur eksogen, endogen, dan *reverse cholesterol transport*. Jalur eksogen dan endogen berkaitan dengan metabolisme kolesterol LDL dan trigliserida. Jalur *reverse cholesterol transport* berkaitan dengan metabolisme kolesterol HDL (Adam, 2009).

II.2.1 Jalur Eksogen

Makanan berlemak yang kita makan terdiri dari trigliserida dan kolesterol. Kolesterol juga terdapat di usus halus dari hati yang diekskresi bersama empedu. Kedua lemak tersebut disebut lemak eksogen. Trigliserida diserap di enterosit usus halus dalam bentuk asam lemak bebas, sedangkan kolesterol diserap dalam bentuk kolesterol ester. Keduanya kemudian diubah kembali ke bentuk semula di dalam usus halus, lalu bersama dengan fosfolipid dan apolipoprotein akan membentuk lipoprotein yang dikenal dengan kilomikron. Kilomikron masuk ke saluran limfe dan melalui duktus torasikus akan masuk ke aliran darah. Trigliserida dalam kilomikron akan mengalami hidrolisis oleh enzim *lipoprotein lipase* (LPL) yang berasal dari sel endotel menjadi asam lemak bebas (*free fatty acid* (FFA)). Kemudian FFA dapat disimpan kembali sebagai trigliserida dalam jaringan adiposa. Kilomikron kemudian berubah menjadi kilomikron *remnant* setelah

kehilangan trigliserida dengan sisa kolesterol ester lalu dibawa ke hati (Adam, 2009).



Gambar 1. Jalur Eksogen dan Endogen (Ganong, 2005).

II.2.2 Jalur Endogen

Lipoprotein VLDL di sirkulasi terbentuk dari hasil sintesis trigliserida dan kolesterol di hati. Trigliserida di VLDL dalam sirkulasi akan mengalami hidrolisis oleh LPL dan VLDL berubah menjadi IDL yang kemudian akan terhidrolisis menjadi molekul yang lebih kecil yaitu LDL. VLDL, IDL, dan, LDL sebagian akan kembali ke hati dan mengembalikan kolesterol ester. Kolesterol di LDL sebagian akan diangkut kembali ke hati dan juga ke jaringan steroidgenik seperti kelenjar adrenal, testis, dan ovarium yang memiliki reseptor untuk kolesterol LDL. LDL di sirkulasi mudah teroksidasi dan ditangkap oleh

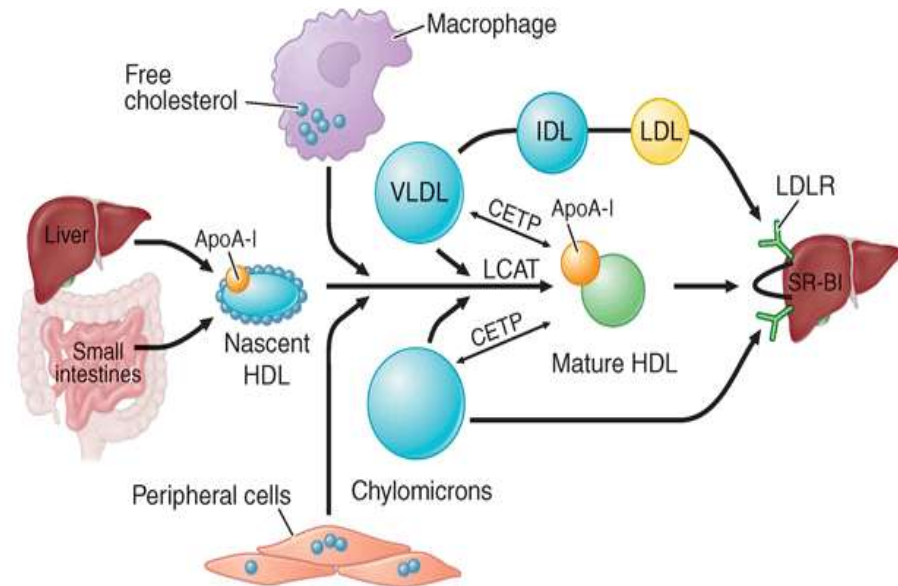
reseptor *scavenger-A* (SR-A) di makrofag endotel pembuluh darah dan akan menjadi sel busa (*foam cell*) (Adam, 2009).

Telah diketahui bahwa LDL dapat masuk menembus endotel arteri dan kemudian mengalami perubahan, menjadi *minimally modified* LDL lalu menjadi *oxidized* LDL, dan akhirnya ditangkap oleh sel makrofag dan membentuk sel busa (*foam cell*). Sudah banyak studi epidemiologis yang menunjukkan bahwa LDL merupakan faktor resiko utama pembentukan plak aterosklerosis, dimana peningkatan kadar kolesterol LDL memberikan peningkatan angka kejadian penyakit kardiovaskular (PKV). Kadar kolesterol LDL 170 mg/dL dibandingkan dengan kadar 100 mg/dL memberikan resiko PKV hampir 3x lipat. Penurunan kadar kolesterol LDL sebanyak 1,0 mg/dL akan menurunkan kejadian PKV sebanyak 1% juga. Menurut *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel* (NCEP-ATP III), berdasarkan faktor resiko ganda, maka bila didasarkan pada kategori resiko PJK dan ekuivalen PJK maka kadar sasaran kolesterol LDL adalah <100 mg/dL bila faktor resiko ganda >2 dan <160 mg/dL bila 0-1 faktor resiko (Suryaatmadja, 2011).

II.2.3 Jalur *Reverse Cholesterol Transport*

HDL bermula sebagai HDL *nascent* yang memiliki kadar kolesterol yang rendah. HDL *nascent* berasal dari usus halus dan hati. HDL *nascent* mendekati makrofag dan mengambil kolesterol yang

tersimpan di makrofag. Kolesterol di endotel dibawa ke permukaan oleh *triphosphate-binding cassette transporter-1* (ABC-1).



Gambar 2. Reverse Cholesterol Transport (Longo dkk., 2012).

Kolesterol bebas dari makrofag kemudian diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT). Terjadi dua jalur pengiriman kolesterol ester. Jalur pertama adalah ke hati dan ditangkap oleh *scavenger receptor class B type 1* (SR-B1). Jalur berikutnya adalah kolesterol ester dalam HDL ditukar dengan trigliserida dari VLDL dan LDL dengan bantuan *cholesterol ester transfer protein* (CETP) (Adam, 2009).

HDL memiliki fungsi antiaterosklerotik, antiinflamatorik dan antioksidan. Fungsi antiaterosklerotik pada HDL didapat dari adanya peran apolipoprotein A-I yang merupakan protein struktural penting untuk partikel HDL yang juga aktivator LCAT. Fungsi

antiaterosklerotik juga didapat dari adanya apolipoprotein A-II dan apolipoprotein C-II dan CIII yang dikaitkan dengan regulasi LPL dan kadar trigliserida. Fungsi antioksidan HDL didapat karena adanya enzim *paraoxonase-I* (PON-1) yang mengkatalisis hidrolisis asam lemak teroksidasi pada lipoprotein terutama LDL. Selain itu, ada juga *platelet activating factor-acetyl hydrolase* (PAF-AH), suatu enzim yang menghidrolisis PAF yang merupakan mediator proinflamasi. HDL berfungsi sebagai antiinflamasi dengan menghambat sitokin yang menginduksi ekspresi molekul adhesi pada sel endotel (Immanuel, 2011).

II.3 Dislipidemia

Dislipidemia merupakan kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan adanya peningkatan ataupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama ialah kenaikan kadar kolesterol total, LDL, trigliserida, serta penurunan HDL (Mansjoer dkk., 2005). Kelainan ini memicu aterosklerosis dan mempertinggi resiko penyakit kardiovaskuler (Barnes, 2002).

Menurut *Eropean Atherosclerosis Society* (EAS), dislipidemia diklasifikasikan secara klinis menjadi 3, yaitu: hiperkolesterolemia, hipertrigliseridemia dan campuran hiperkolesterolemia dan hipertrigliseridemia (dislipidemia campuran).

Hiperkolesterolemia merupakan salah satu faktor resiko terbentuknya plak aterosklerosis. LDL merupakan lipoprotein yang mudah teroksidasi di pembuluh darah. Teroksidasinya LDL dapat menyebabkan disfungsi

endotel, timbulnya bercak lemak dan reaksi inflamasi yang menyebabkan peningkatan permeabilitas, pembentukan plak dan dapat memperparah oksidasi LDL yang tidak bergantung reseptor di endotel pembuluh darah setelah proses ini terjadi. Hal ini bisa menimbulkan komplikasi lebih lanjut berupa trombosis dan oklusi arteri (Price dan Wilson, 2006).

Hiperkolesterolemia diyakini mengganggu fungsi endotel dengan meningkatkan produksi radikal bebas oksigen. Radikal ini menonaktifkan oksida nitrat, yaitu faktor *endothelial-relaxing* utama. Apabila terjadi hiperkolesterolemia kronis, lipoprotein tertimbun dalam lapisan intima di tempat meningkatnya permeabilitas endotel. Pemajanan terhadap radikal bebas dalam sel endotel dinding arteri menyebabkan terjadinya oksidasi LDL yang berperan dan mempercepat timbulnya plak ateroma. Oksidasi LDL diperkuat dengan rendahnya kadar HDL, diabetes melitus, defisiensi estrogen, hipertensi dan adanya derivat rokok. Hiperkolesterolemia memicu adhesi monosit, migrasi sel otot polos subendotel dan penimbunan lipid dalam makrofag dan sel-sel otot polos. Apabila terpapar LDL yang teroksidasi, makrofag menjadi sel busa, yang beragregasi dalam lapisan intima, yang terlihat secara makroskopis sebagai bercak lemak. Akhirnya, deposisi lipid dan jaringan ikat mengubah bercak lemak ini menjadi ateroma lemak fibrosa matur. Ruptur menyebabkan inti bagian dalam plak terpapar dengan LDL yang teroksidasi dan meningkatnya perlekatan elemen sel, termasuk trombosit. Lalu deposisi lemak dan jaringan ikat mengubah plak fibrosa menjadi ateroma, yang dapat mengalami perdarahan, ulserasi, kalsifikasi, atau trombosis (Price dan Wilson, 2006).

Berikut adalah klasifikasi kadar kolesterol pada manusia yang dikutip dari *ATP III* (Adult Treatment Panel III) yang ditetapkan oleh *National Cholesterol Education Program, National Institutes of Health, Lung and Blood Institutes* (2002)

Tabel 1. Klasifikasi Kadar Kolesterol LDL (NHLBI,2002).

Total Kolesterol (mg/dL)		Kolesterol LDL (mg/dL)	
<200	Yang diharapkan	<100	Optimal
200-239	<i>Borderline</i>	100-129	Sedikit Optimal
≥240	Tinggi	130-159	<i>Borderline</i>
		160-189	Tinggi
		≥190	Sangat Tinggi

Tabel 2. Klasifikasi Kadar Triglisierida (NHLBI, 2002).

Kategori Triglisierida	Level ATP II	Level ATP III
Triglisierida normal	<200 mg/Dl	<150 mg/dL
<i>Borderline-high</i> triglisierida	200-399 mg/dL	150-199 mg/dL
Triglisierida tinggi	400-1000 mg/dL	200-499 mg/dL
Triglisierida sangat tinggi	>1000 mg/dL	≥500 mg/dL

Tabel 3. Klasifikasi Kadar HDL (NHLBI, 2002).

Serum Kolesterol HDL (mg/dL)	
<40	Rendah Kolesterol HDL
≥60	Tinggi Kolesterol HDL

II.4 Pakan Tinggi Lemak

Pemberian diet kuning telur *intermitten* dengan dosis 10 mg dalam penelitian yang dilakukan oleh Awal Prasetyo, Udadi Sadhana dan Ika Pawitra Miranti telah membuktikan bahwa dapat menaikkan kadar profil lipid, terutama kadar kolesterol total dan trigliserida. Diet kuning telur yang kaya kolesterol dan trigliserida diuraikan oleh enzim lipase lambung dan pankreas, setelah sebelumnya diemulsikan oleh garam empedu. Hasil penguraiannya berupa asam lemak bebas dan dua monogliserida dalam bentuk misel dalam usus halus. Asam lemak bebas dan monogliserida akan disintesis kembali oleh epitel usus halus, menjadi trigliserida dan fosfolipid, kemudian bergabung dengan kilomikron, diangkut menuju hati dan jaringan. Kecepatan sintesis kolesterol dalam tubuh akan semakin menurun dengan semakin banyaknya kolesterol yang diabsorpsi (Prasetyo, 2000).

II. 5 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Tikus putih atau yang disebut *Rattus norvegicus* memiliki klasifikasi dari taksonomi, jenis, serta biologis sebagai berikut.

Klasifikasi

Kingdom : *Animalia*
Filum : *Chordata*
Kelas : *Mamalia*
Ordo : *Rodentia*
Subordo : *Odontoceti*

Familia : *Muridae*
Genus : *Rattus*
Spesies : *Rattus norvegicus*

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) merupakan hewan pengerat dan sering digunakan sebagai hewan percobaan atau digunakan untuk penelitian, dikarenakan tikus merupakan hewan yang mewakili dari kelas mamalia, karena kelengkapan organ, kebutuhan nutrisi, metabolisme biokimianya, sistem reproduksi, pernafasan, peredaran darah dan ekskresi menyerupai manusia. Galur Tikus yang sering digunakan dalam penelitian antara lain *Wistar*, *Sprague Dawley*, *Long Evans*, dan *Holdzman*.

Tikus putih juga memiliki beberapa sifat menguntungkan seperti: (1) cepat berkembang biak; (2) mudah dipelihara dalam jumlah banyak; (3) lebih tenang, (4) dan ukurannya lebih besar daripada mencit. Tikus putih memiliki ciri-ciri albino, kepala kecil dan ekor yang lebih panjang dibandingkan badannya, pertumbuhannya cepat, tempramennya baik, kemampuan laktasi tinggi dan tahan terhadap perlakuan (Isroi, 2010).

Tabel 4. Data Biologi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) (Isroi, 2010)

Data Biologi	Keterangan
Lama hidup	2,5 – 3,5 tahun
	Berat badan
<i>Newborn</i>	5 - 6 gr
Pubertas	150 - 200 gr
Dewasa jantan	300 - 800 gr
Dewasa betina	200 - 400 gr
	Reproduksi
Kematangan seksual	65 - 110 hari
Siklus estrus	4 - 5 hari
Gestasi	20 - 22 hari
Penyapihan	21 hari
	Fisiologi
Suhu tubuh	35,9 ⁰ – 37,5 ⁰ C
Denyut jantung	250 - 600 kali/menit
Laju nafas	66 - 144 kali/menit
Tekanan darah diastole	60 - 90 mmHg
Tekanan darah sistol	75 - 120 mmHg
Feses	Padat, berwarna coklat tua, bentuk memanjang dengan ujung membulat
Urine	Jernih dan berwarna kuning
	Konsumsi makan dan air
Konsumsi makan	15 – 30 gr/hari atau 5 – 6 gr/100 grBB
Konsumsi air	24 – 60 ml/hari atau 10 -12 ml/100 grBB

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) sering digunakan sebagai hewan percobaan karena tikus juga dapat menderita suatu penyakit dan sering dipakai dalam studi nutrisi, tingkah laku, kerja obat dan toksikologi (Isroi, 2010).

II.6 Bawang Putih (*Allium sativum L.*)

Berikut adalah klasifikasi tanaman bawang putih

Divisi : *Spermatophyta*

Subdivisi : *Angiospermae*

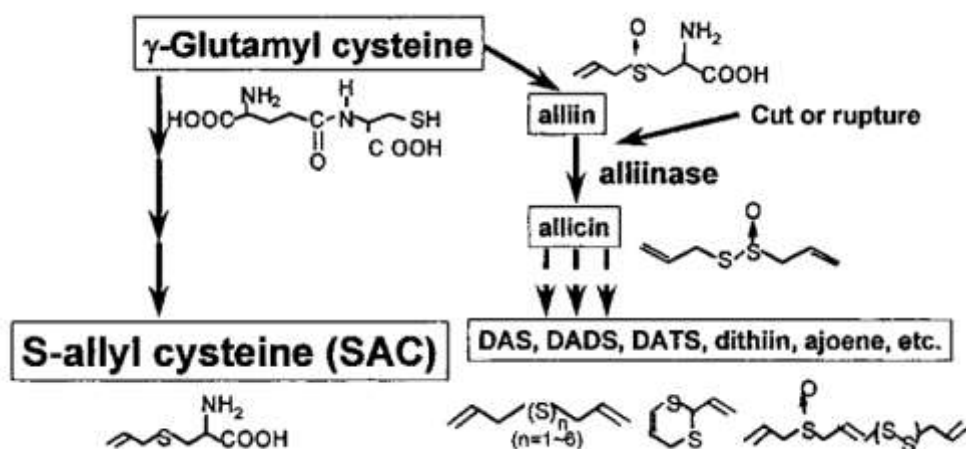
Kelas : *Monocotyledonae*
Ordo : *Liliales*
Familia : *Liliaceae*
Genus : *Allium*
Spesies : *Allium sativum* L.

Ribuan tahun sebelum Masehi, manusia telah memiliki pengetahuan tradisional tentang pengobatan dengan menggunakan ramuan tumbuh-tumbuhan. Lebih dari 13.000 jenis tanaman digunakan untuk membuat ribuan resep ramuan pengobatan tradisional dari berbagai belahan dunia (Lee dkk., 2000). Salah satu tanaman yang mempunyai khasiat obat adalah bawang putih (*Allium sativum* L.). Informasi paling awal tentang khasiat obat tanaman dimulai sekitar tahun 3000 SM oleh bangsa Cina dan suku-suku pengelana Asia Tengah yang menggunakannya untuk mengusir roh jahat dan menjaga kesehatan. Masyarakat Indonesia pada umumnya menggunakan bawang putih sebagai bumbu masakan. Bawang putih digunakan pula untuk mengobati tekanan darah tinggi, gangguan pernafasan, sakit kepala, ambeien, sembelit, luka memar atau sayat, cacingan, insomnia, kolesterol, flu dan gangguan saluran kencing (Hernawan dan Setyawan, 2003).

Sebagaimana kebanyakan tumbuhan lain, bawang putih mengandung lebih dari 100 metabolit sekunder yang secara biologi sangat berguna. Dua senyawa organosulfur paling penting dalam umbi bawang putih, yaitu asam amino non-volatil γ -glutamil-S-alk(en)il-L-sistein dan minyak atsiri S-alk(en)ilsistein sulfoksida atau alliin. Dua senyawa di atas menjadi prekursor

sebagian besar senyawa organosulfur lainnya. Kadarnya dapat mencapai 82% dari keseluruhan senyawa organosulfur di dalam umbi (Zhang, 1999).

Senyawa γ -glutamyl-S-alk(en)il-L-sistein merupakan senyawa intermediet biosintesis pembentukan senyawa organosulfur lainnya, termasuk alliin. Senyawa ini dibentuk dari jalur biosintesis asam amino. γ -glutamyl-S-alk(en)il-L-sistein akan mengalami reaksi enzimatik yang menghasilkan banyak senyawa turunan melalui dua cabang reaksi, yaitu jalur pembentukan thiosulfinat dan S-allyl sistein (SAC). Jalur pembentukan thiosulfinat menghasilkan senyawa allisin. Selanjutnya dari jalur ini akan dibentuk kelompok allyl sulfida, dithiin, ajoene dan senyawa sulfur lain (Song dan Milner, 2001).



Gambar 3. Reaksi Pemecahan γ -glutamyl-S-alkil-L-sistein (Amagase, 2001).

Proses reaksi pemecahan γ -glutamyl-S-alk(en)il-L-sistein berlangsung dengan bantuan enzim γ -glutamyl-transpeptidase dan γ -glutamyl-peptidase oksidase, serta akan menghasilkan alliin (Song dan Milner, 2001). Saat umbi bawang putih diiris-iris dan dihaluskan dalam proses pembuatan ekstrak atau

bumbu masakan, enzim *allinase* menjadi aktif dan menghidrolisis alliin menghasilkan senyawa intermediet asam allil sulfenat (allisin) (Hernawan dan Setyawan, 2003).

Pemanasan dapat menghambat aktivitas enzim *allinase*. Enzim ini inaktif pada suhu di atas 60°C. Asam amino alliin akan segera berubah menjadi allisin begitu umbi diremas. Allisin bersifat tidak stabil, sehingga mudah mengalami reaksi lanjut, tergantung kondisi pengolahan atau faktor eksternal lain seperti penyimpanan, suhu dan lain-lain. Ekstraksi umbi bawang putih dengan etanol pada suhu di bawah 0°C akan menghasilkan alliin. Ekstraksi dengan etanol dan air pada suhu 25°C akan menghasilkan allisin dan tidak menghasilkan alliin. Ekstraksi dengan metode distilasi uap (100°C) menyebabkan seluruh kandungan alliin berubah menjadi senyawa allil sulfida (Zhang, 1999). Pemanasan dapat menurunkan aktivitas antikanker ekstrak bawang putih. Pengolahan ekstrak dengan *microwave* selama 1 menit menyebabkan hilangnya 90% kinerja enzim *allinase*. Pemanasan dapat menyebabkan reaksi pembentukan senyawa allil-sulfur terhenti. Allisin merupakan prekursor pembentukan allil sulfida, misalnya diallil disulfida (DADS), diallil trisulfida (DATS), diallil sulfida (DAS), metallil sulfida, dipropil sulfida, dipropil disulfida, allil merkaptan dan allil metil sulfida. Kelompok allil sulfida memiliki sifat dapat larut dalam minyak. Oleh karena itu, untuk mengekstraknya digunakan pelarut non-polar (Gupta dan Porter, 2001).

Pembentukan kelompok ajoene, misalnya E-ajoene dan Z-ajoene, serta kelompok dithiin, misalnya 2-vinil-(4H)-1,3-dithiin dan 3-vinil-(4H)-1,2-

dithiin, juga berawal dari pemecahan allisin. Senyawa organosulfur lain yang terkandung dalam umbi bawang putih antara lain, S-propilsistein (SPC), S-etil-sistein (SEC), dan S-metil-sistein (SMC). Umbi bawang putih juga mengandung senyawa organoselenium dan tellurium, antara lain Se-(metil)selenosistein, selenometionin, dan selenosistein. Senyawa-senyawa di atas mudah larut dalam air. Beberapa senyawa bioaktif flavonoid penting yang telah ditemukan antara lain: kaempferol-3-O- β -Dglukopiranosida dan isorhamnetin-3-O- β -Dglukopiranosida. Senyawa frukto-peptida yang penting, yaitu N α -(1-deoxy-Dfructose-1-yl)-L-arginin (Hernawan dan Setyawan, 2003).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa bawang putih memiliki efek menguntungkan pada faktor resiko kardiovaskular seperti dislipidemia, tekanan darah tinggi dan kadar glukosa tinggi. Bawang putih juga memiliki efek antioksidan, antiagregasi trombosit dan meningkatkan aktivitas fibrinolitik. Penelitian Elkayam dkk. (2013) menjelaskan bahwa bawang putih menurunkan tekanan darah sistolik secara signifikan dari $190 \pm 7,5$ mmHg ke $168 \pm 5,7$ ($P < 0,0001$) dan kadar trigliseridaa dari 96 ± 25 mg/dl ke 71 ± 19 ($P = 0,009$).

Penelitian lain di India dilakukan pada 41 marmut yang sebelumnya diinduksi menjadi hiperlipidemia dengan cara diberi 5 mL susu selama 4 minggu, setelah itu dihentikan dan diberi Bawang Putih 4 g/kgBB/hari selama 4 minggu. Bawang putih dikupas, dihancurkan dalam air, lalu dihomogenisasi dengan blender dan dimasukkan dalam tabung makanan. Kelompok lain mendapat 1 mL *normal saline* selama 4 minggu. Sampel darah dikumpulkan

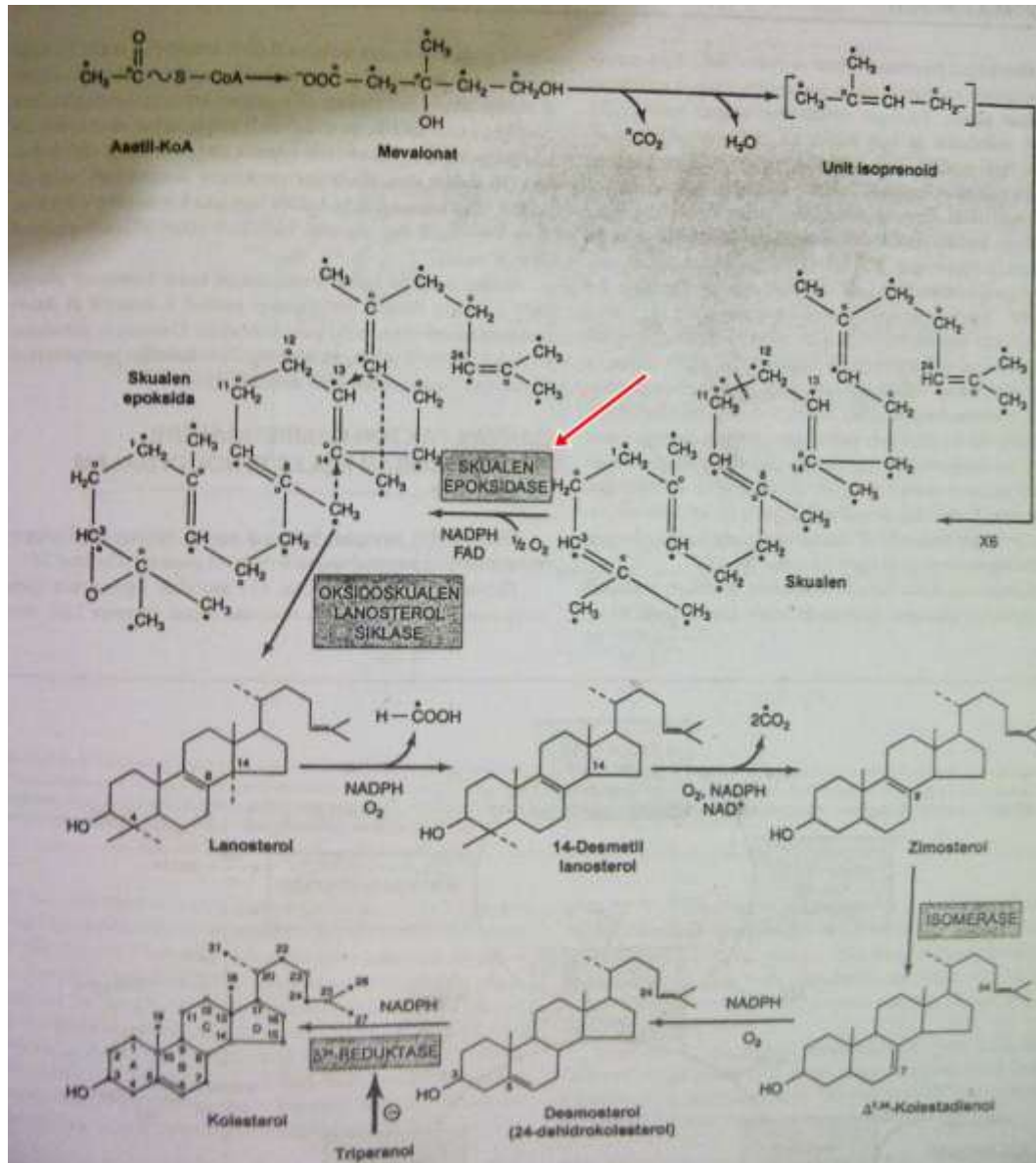
pada saat permulaan studi, setelah 4 minggu dan setelah 8 minggu (akhir studi). Kemudian dilakukan pemeriksaan serum kolesterol, trigliseridaa, LDL, VLDL dan indeks aterogenik. Marmut yang diberi Bawang putih, terdapat penurunan kadar kolesterol yang signifikan (Imelda dan Kurniawan, 2013).

Penelitian *in vitro* ekstrak segar umbi bawang putih 1g/L menunjukkan 50% *inhibitory concentration* (IC50) pada aktivitas enzim *squalene mono-oksigenase*. Enzim tersebut adalah enzim yang berperan dalam biosintesis kolesterol. Senyawa bawang putih yang menunjukkan aktivitas inhibisi adaah selenosistein, SAC, aliin, DATS dan DADS (Gupta dan Porter, 2001).

II.7 Pengaruh Bawang Putih terhadap LDL

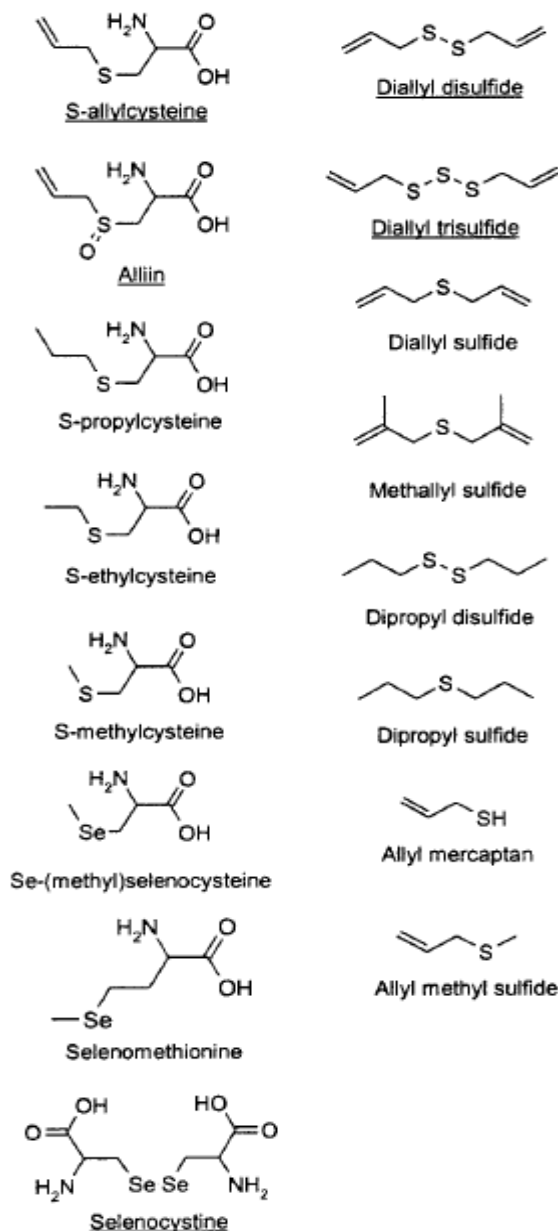
Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa pemberian suplemen bawang putih terhadap hewan terbukti menurunkan aktivitas dari beberapa enzim kolesterol, termasuk *3-hidroksi-3-metilglutaril (HMG)-CoA reduktase* dan *asetil CoA sintetase* dan sangat memungkinkan adanya enzim lain yang diinhibisi.

Squalene mono-oksigenase atau *squalene epoksidase* adalah suatu enzim yang mengkatalisis pertama kali pada proses oksidatif biosintesis kolesterol. *Squalene mono-oksigenase* terbukti memainkan peran penting pada keseluruhan regulasi dari biosintesis kolesterol. Kultur sel dengan aktivitas *squalene mono-oksigenase* yang lebih rendah, menekan aktivitas *squalene mono-oksigenase* dan akhirnya mengakumulasi *squalene mono-oksigenase* di intrasel (Gupta dan Porter, 2001).



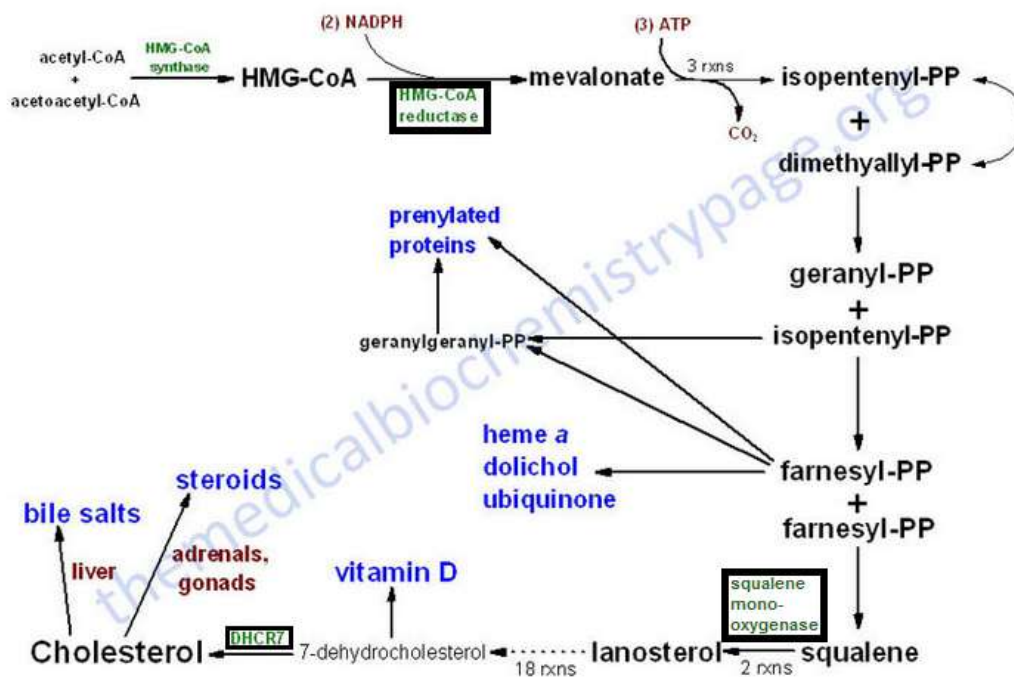
Gambar 4. Proses Biosintesis Kolesterol di Hati. Garis merah menunjukkan enzim yang dihambat (Mayes, 2003).

Penelitian Gupta dan Porter (2001) juga menyebutkan bahwa kandungan bawang putih yang larut air yaitu SAC, aliin dan selenosistein yang menghambat *squalene mono-oksigenase* rekombinan manusia yang dimurnikan. Efek yang sama juga terjadi pada kandungan bawang putih yang larut lemak yaitu dialil disulfida dan dialil trisulfida.



Gambar 5. Senyawa larut air dan larut lemak bawang putih. Senyawa yang menghambat squalene mono-oksigenase digarisbawahi (Gupta dan Porter, 2001).

Penghambatan *HMG CoA reduktase* akan menurunkan sintesis kolesterol LDL. Penurunan kolesterol LDL ini dapat menurunkan pembentukan plak aterosklerosis (Price dan Wilson, 2006).



Gambar 6. Jalur yang dihambat oleh ekstrak 96% etanol bawang putih pada kotak hitam (King, 2014).

Selain itu, menurut Sunarto dan Susetyo dalam Priskila (2008), diallil disulfida (DADS) mempunyai rantai allil yang dengan mudah akan tereduksi menjadi rantai *propyl* yang jenuh, sehingga akan menurunkan kadar NADH dan NADPH (digunakan bersama *squalene mono-oksigenase*) yang penting untuk sintesa trigliserida dan kolesterol. Allisin juga mempunyai sifat mengikat *SH group* yaitu suatu bagian fungsional dari Ko-A yang diperlukan untuk biosintesis kolesterol.

Ekstraksi dengan menggunakan etanol pada suhu 25°C akan menghasilkan allisin. Allisin merupakan prekursor pembentukan allil sulfida, misalnya diallil disulfida (DADS), diallil trisulfida (DATS), diallil sulfida (DAS), metallil sulfida, dipropil sulfida, dipropil disulfida, allil merkaptan,

dan allil metil sulfida. DADS dan DATS menunjukkan efek inhibisi aktivitas squalene monooksigenase pada percobaan *in vitro* (Gupta dan Porter, 2001).

Bioavailabilitas dari senyawa aktif pada bawang putih sangat penting. S-*alil sistein* (SAC) adalah salah satu senyawa organosulfur yang larut air pada bawang putih. Konsentrasinya meningkat selama proses ekstraksi dan juga pendiaman (pada *Aged garlic extract*). Farmakokinetik SAC diketahui dengan baik. SAC bisa terdeteksi di plasma, liver dan ginjal setelah asupan peroral. Bioavailabilitas SAC 103% pada mencit, 98,2 % pada tikus dan 87,2% pada anjing. *N*-asetil-SAC telah teridentifikasi sebagai produk metabolit SAC pada urin anjing dan manusia. Hal ini menunjukkan bahwa SAC bisa ditransformasi oleh *N*-asetiltransferase. SAC dan metabolitnya bisa digunakan sebagai penanda kepatuhan untuk studi klinis yang melibatkan bawang putih. SAC juga bisa dijadikan untuk standardisasi dan atau untuk perbandingan dengan preparat lain.

Alisin juga hasil metabolitnya yaitu DADS, alil merkaptan, vinyl dithiin dan ajoene tidak ditemukan dalam tubuh setelah konsumsi 25 gr bawang putih. Tampaknya senyawa-senyawa tersebut bukanlah senyawa aktif dari bawang putih (Amagase, 2001).