

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Telaah Pustaka

##### 2.1.1. Probiotik

##### 2.1.1.1. Definisi Probiotik

Menurut FAO (*Food and Agriculture Organization*), probiotik merupakan suatu mikroorganisme hidup yang bermanfaat bagi kesehatan inang (baik dalam tubuh manusia maupun hewan) dengan memperbaiki keseimbangan mikroflora intestinal (Widyaningsih, 2011). Tidak semua mikroorganisme dapat digolongkan sebagai probiotik, terdapat beberapa kriteria mikroorganisme ideal yang dapat dimasukkan kedalamnya. Beberapa kriteria tersebut diantaranya dapat bertahan hidup melalui traktus gastrointestinal pada pH rendah dan berhubungan dengan empedu, melekat pada sel-sel epitel usus, stabil terhadap mikroflora usus dan dapat bermultiplikasi dengan cepat, baik dengan kolonisasi temporer atau permanen dari traktus gastrointestinal (Anurogo, 2014). Mikroba yang hidup dalam probiotik ini dapat diformulasikan menjadi beberapa produk termasuk makanan, obat dan minuman. Spesies yang paling sering digunakan adalah *Lactobacillus* dan *Bifidobactericum*, akan tetapi spesies seperti *Saccharomyces cerevisiae* yang digunakan sebagai ragi dan spesies *E.coli* dan *Bacillus* juga mulai digunakan sebagai probiotik (*World Gastroenterology Organisation*, 2011). Probiotik dapat ditambahkan ke dalam makanan dan minuman dengan berbagai macam cara, dapat berupa campuran kering (*dry blended*) menjadi makanan dan bubuk seperti formula bayi, dijadikan semacam produk cair atau *semiliquid* misalnya jus atau es krim dan produk yang disuntikkan (*inoculated*) dan telah terfermentasi seperti yogurt dan susu fermentasi (Anurogo, 2014). Jumlah minimal strain probiotik yang ada dalam produk makanan adalah sebesar  $10^6$  CFU/gram, sedangkan jumlah yang harus dikonsumsi

setiap hari sekitar  $10^8$  CFU/gram agar tercapai tujuan untuk mengimbangi kemungkinan penurunan bakteri probiotik pada saat berada dalam jalur pencernaan (Yuniastuti, 2014).

2.1.1.2. Macam-Macam Mikroorganisme Dalam Probiotik

Tabel 2. Berbagai jenis bakteri yang terkandung dalam probiotik menurut Kechagia *et al.*, (2012)

| Mikroorganisme yang dianggap mampu menjadi probiotik |                                      |
|--|--------------------------------------|
| Spesies <i>Lactobacillus</i>                         | Spesies <i>Bifidobacterium</i>       |
| <i>L. acidophilus</i>                                | <i>B. adolescentis</i>               |
| <i>L. casei</i>                                      | <i>B. animalis</i>                   |
| <i>L. crispatus</i>                                  | <i>B. bifidum</i>                    |
| <i>L. gallinarum</i>                                 | <i>B. breve</i>                      |
| <i>L. gasseri</i>                                    | <i>B. infantis</i>                   |
| <i>L. johnsonii</i>                                  | <i>B. lactis</i>                     |
| <i>L. paracasei</i>                                  | <i>B. longum</i>                     |
| <i>L. plantarum</i>                                  |                                      |
| <i>L. reuteri</i>                                    |                                      |
| <i>L. rhamnosus</i>                                  |                                      |
| Selain bakteri asam laktat                           | Bakteri Non Asam Laktat              |
| <i>Enterococcus faecalis</i>                         | <i>Bacillus cereus var. toyoi</i>    |
| <i>E. faecium</i>                                    | <i>Escherchia coli strain nissle</i> |
| <i>Lactococcus lactis</i>                            | <i>Propionibacterium</i>             |
| <i>Leuconostoc mesenteroides</i>                     | <i>freudenreichii</i>                |
| <i>Pediococcus acidilactici</i>                      | <i>Saccharomyces cerevisiae</i>      |
| <i>Sporolactobacillus inulinus</i>                   | <i>S. boulardii</i>                  |
| <i>Streptococcus thermophilus</i>                    |                                      |

Selain mikroorganisme berupa bakteri, kultur probiotik berupa mikroorganisme jamur (fungi) juga telah disetujui dan direkomendasikan oleh *State Food and Drug Administration* (SFDA) antara lain *Candida utilis*, *Ganoderma lucidum*, *Ganoderma sinensis*, *Gnoderma tsugae*, *Hirsutella hepiaii Chen et Shen*, *Kluyveromyces lsctis*, *Monaacus anka*, *Monacus purpureus*, *Paecilomyces hepiaii Chen et Dai sp.Nov*, *Sacchromyces cerevisiae* dan *Saccharomyces carls bergenis* (Anurogo, 2014).

#### 2.1.1.3. Fungsi Probiotik

Manfaat probiotik terhadap kesehatan tubuh dapat melalui 3 mekanisme fungsi yaitu fungsi protektif, fungsi sistem imun tubuh dan fungsi metabolit probiotik. Fungsi protektif yaitu probiotik mampu menghambat pertumbuhan patogen dalam saluran pencernaan (Yuniastuti, 2014). Penelitian pada tikus percobaan menunjukkan pemberian oral *Bifidobacterium bifidum* dan *Bifidobacterium breve* mampu merespon toksin cholera yang disuntikkan pada tikus tersebut. Hal ini ditunjukkan dengan peningkatan ovalbumin dan imunoglobulin A untuk menyingkirkan toksin cholera pada tikus (Widyaningsih, 2011). Fungsi sistem imun tubuh yaitu dengan cara menginduksi pembentukan IgA, aktivasi makrofag, modulasi profil sitokin dan menginduksi *hyporesponsiveness* terhadap antigen yang berasal dari makanan atau minuman yang masuk (Yuniastuti, 2014). Probiotik dari jenis *Lactobacillus casei* dan *Lactobacillus bulgaricus* diketahui dapat meningkatkan produksi makrofag dan mengaktifkan fagosit baik pada manusia maupun tikus percobaan. Proses fagosit merupakan respon awal dari sistem pertahanan tubuh sebelum membentuk antibodi. Fagosit akan menyingkirkan agen-agen toksik yang masuk ke dalam tubuh (Widyaningsih, 2011). Sedangkan fungsi terakhir yaitu fungsi metabolit dimana metabolit yang dihasilkan oleh probiotik dapat bermanfaat bagi tubuh. Selain ketiga fungsi diatas, probiotik juga dapat bermanfaat dalam menurunkan kolesterol darah (Yuniastuti, 2014).

#### 2.1.1.4. Penggunaan Probiotik Saat Ini

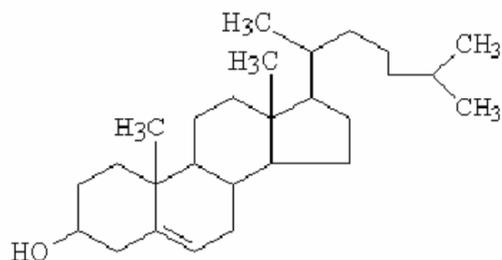
Probiotik biasanya digunakan sebagai tambahan produk dalam susu, yogurt dan lain sebagainya. Probiotik dikonsumsi masyarakat karena memiliki manfaat bagi kesehatan tubuh, salah satunya menyeimbangkan mikroflora intestinal yang berfungsi untuk menjaga kesehatan pencernaan. Mekanisme probiotik dalam menjaga sistem pencernaan adalah dengan cara mengeluarkan zat

anti-mikroba untuk mengeliminasi antigen yang masuk bersama makanan (Widyaningsih, 2011). Selain itu penggunaan probiotik saat ini juga untuk membantu pencernaan laktosa susu, sehingga biasanya diberikan pada anak-anak (Yuliana, 2012).

## 2.1.2. Kolesterol dan Metabolisme

### 2.1.2.1. Definisi Kolesterol

Kolesterol merupakan unsur utama yang ada pada membran plasma dan lipoprotein plasma. Senyawa tersebut sering ditemukan sebagai ester kolesterol, dengan gugus hidroksil di posisi 3 yang mengalami esterifikasi dengan suatu asam lemak rantai panjang. Kolesterol ini bisa ditemukan pada hewan dan manusia tetapi tidak ditemukan pada tumbuhan atau bakteri (Rini *et al.*, 2014). Kolesterol memiliki bentuk menyerupai lemak dan berwarna putih, senyawa tersebut dapat ditemukan dalam pembuluh darah. Menurut WHO, organ tubuh bahkan dalam serabut saraf juga dapat ditemukan kolesterol. Agar kolesterol dapat beredar dalam darah maka kolesterol akan membentuk suatu rangkaian bernama lipoprotein. Lipoprotein dibagi menjadi *High Density Lipoprotein* (HDL) dan *Low Density Lipoprotein* (LDL). HDL dapat dikatakan sebagai kolesterol baik sedangkan LDL dapat dikatakan sebagai kolesterol jahat (Ma, 2006). Hal tersebut dapat terjadi dikarenakan HDL mengikat protein lebih banyak dan kolesterol lebih sedikit, sedangkan LDL mengikat kolesterol lebih banyak dan protein lebih sedikit. HDL memainkan peran utama dalam transpor balik kolesterol dengan mengambil kelebihan kolesterol perifer untuk kembali ke hati agar dapat dibuang nantinya (Kosmas *et al.*, 2018).



Gambar 1. Struktur susunan gugus kolesterol (Ma, 2006)

#### 2.1.2.2. Manfaat Kolesterol

Menurut Scheer *and* Zidenberg (2016) kolesterol dapat bermanfaat untuk memproduksi hormon seperti hormon esterogen dan testosteron, untuk mempertahankan struktur sel tubuh, sebagai substansi yang dapat mengaktifkan bentuk aktif dari vitamin D serta berfungsi untuk menyintesis asam empedu.

Molekul HDL (*High Density Lipoprotein*) dapat bermanfaat untuk meminimalisir terjadinya penyakit kardiovaskuler karena HDL dapat sebagai antioksidatif, antitrombotik dan berfungsi sebagai *cytoprotective*. HDL dapat memberikan perlindungan yang kuat terhadap LDL *in vivo* dari kerusakan oksidatif yang diinduksi oleh radikal bebas dalam arterial intima, sehingga terbentuknya lipid teroksidasi yang proinflamasi dapat dihambat. Selain itu, HDL juga menghambat ekspresi dari molekul adhesi yang ada di sel endotel sehingga pengerahan monosit menuju dinding arteri dapat diminimalisir (Kosmas *et al.*, 2018).

#### 2.1.2.3. Metabolisme Kolesterol

Tabel 3. Klasifikasi kadar kolesterol LDL, HDL dan kolesterol total

(*National Institutes of Health Heart, Lung and Blood, 2011*)

| Nama dan kadar kolesterol | Kategori                  |
|---------------------------|---------------------------|
| Kolesterol total          |                           |
| < 200 mg/dL               | Optimal                   |
| 200-239 mg/dL             | Dekat atau diatas optimal |
| ≥240 mg/dL                | Tinggi                    |
| Kolesterol HDL            |                           |
| < 40 mg/dL                | Rendah                    |
| ≥ 60 mg/dL                | Tinggi                    |
| Kolesterol LDL            |                           |
| < 100 mg/dL               | Optimal                   |
| 100 - 129 mg/dL           | Dekat atau diatas optimal |
| 130 - 159 mg/dL           | Borderline                |
| 160 - 189 mg/dL           | Tinggi                    |
| ≥190 mg/dL                | Sangat tinggi             |

Hiperkolestroemia merupakan suatu keadaan dimana kadar kolesterol total dan kadar LDL meningkat di dalam plasma darah (Ondrejovicova *et al.*, 2010). Keadaan ini merupakan salah satu bentuk dari dislipidemia (Harikumar *et al.*, 2013). Terjadinya hiperkolesterolemia dapat meningkatkan faktor resiko terjadinya aterosklerosis dan kondisi-kondisi lain yang berkaitan dengan aterosklerosis seperti penyakit jantung koroner, iskemik serebrovaskuler dan gangguan vaskuler perifer (Vaeghese *et al.*, 2017). Hiperkolesterolemia memicu peningkatan proses peroksidasi lipid, sehingga radikal bebas yang dihasilkan juga meningkat. Meningkatnya radikal bebas ini juga beresiko besar terhadap terjadinya aterosklerosis (Ondrejovicova *et al.*, 2010). Keadaan ini dapat memicu gangguan fungsi endotel dengan hilangnya keseimbangan fungsi atau penurunan *nitric oxide* (NO), dimana NO berfungsi untuk menjaga homeostasis vaskuler. Homeostasis vaskuler yang perlu dijaga yaitu menjaga keseimbangan vasokonstriksi dan vasodilatasi, mencegah dan menstimulasi proliferasi sel otot polos, serta proses trombogenesis dan fibrinolisis (Pontang *et al.*, 2014). Timbulnya aterosklerosis akibat hiperkolesterolemia diduga karena memicu modifikasi lipoprotein plasma sehingga mengaktifasi sitokin pro-inflamasi yang dapat berkembang menjadi plak aterom dengan akhir berupa aterosklerosis (Ondrejovicova *et al.*, 2010).

Hiperkolesterolemia dalam jangka panjang akan mengakibatkan munculnya *reactive oxygen species* (ROS) dan akan muncul radikal-radikal bebas yang dapat meningkatkan stres oksidatif (Setiawan *et al.*, 2016). Radikal bebas diartikan sebagai atom atau molekul yang mempunyai elektron yang tidak berpasangan di orbital terluarnya sehingga sangat reaktif untuk berikatan dengan elektron lainnya. Ketika elektron tersebut bertemu dengan PUFA (*Polyunsaturated Fatty Acid*) akan terjadi peroksidasi lipid (Yustika *et al.*, 2013). Akibat terjadinya

peroksidasi lipid tersebut dapat dihasilkan efek toksik sebagai produk sekunder. Produk sekunder tersebut mengandung unsur aldehid, dimana aldehid bersifat lebih stabil untuk berada diluar sel. Terdapat 32 senyawa aldehid yang dihasilkan, salah satunya adalah MDA (*Malonyldialdehyde*) (Repetto *et al.*, 2012). MDA merupakan suatu senyawa dialdehid yang biasanya digunakan sebagai indikator adanya reaksi stres oksidatif (Asni *et al.*, 2009). Senyawa MDA memiliki sifat yang sangat reaktif sehingga banyak digunakan sebagai indikator adanya stres oksidatif (Ayala *et al.*, 2014). MDA digunakan sebagai *biomarker* karena senyawa ini sangat baik bereaksi dengan asam tiobarbiturat, sehingga MDA lebih mudah diukur dibandingkan biomarker yang lain (Ho *et al.*, 2013). Tingginya kadar MDA disebabkan oleh ketidakseimbangan jumlah antioksidan baik yang berupa enzim endogen maupun antioksidan dari diet dengan jumlah prooksi dan dapat menyebabkan kondisi stres oksidatif (Setiawan *et al.*, 2016).

Setiap hari dapat mencapai 1 gram kolesterol yang masuk dalam kolon. Hanya separuh dari diet kolesterol yang diabsorpsi, utamanya akan terjadi di duodenum dan jejunum dibagian proksimal. Kolesterol yang tidak terabsorpsi dapat mencapai 200 mg per hari termasuk dari sekresi kolesterol oleh *biliary*. Kolesterol yang tidak diabsorpsi akan mencapai di kolon dan akan dimetabolisme oleh bakteri yang ada di kolon. Ketika mencapai intestinal, kolesterol akan diubah menjadi koprostanol dan sedikit dalam bentuk koprostanon (Gerrad, 2013). Koprostanol merupakan jenis sterol yang tidak dapat diserap oleh usus halus sehingga akan langsung diekskresikan melalui feses (Lye *et al.*, 2010).

Terdapat 2 langkah perubahan kolesterol menjadi koprostanol. Jalur pertama melalui reduksi secara langsung ikatan rangkap pada ikatan ke 5 dan 6. Sedangkan jalur kedua melalui oksidasi dari kelompok 3-*beta-hydroxy* dan isomerasi dari ikatan rangkap 4-*cholesten-3-one* sehingga terbentuk reduksi berupa koprostanon

lalu terbentuk menjadi koprostanol. Koprostanol tidak seperti kolesterol, koprostanol memiliki sifat yang tidak mudah diserap pada usus manusia. Sehingga konversi kolesterol menjadi koprostanol dapat digunakan sebagai salah satu cara menurunkan kadar kolesterol dalam tubuh (Gerrad, 2013).

Metode pengurangan kadar kolesterol yang lain yaitu perubahan kolesterol menjadi asam empedu (dikenal juga dengan istilah garam empedu) di hati (Sy, 2008). Asam empedu terbentuk dari hasil sintesis kolesterol dalam hepar yang nantinya akan diekskresikan melalui kanalikuli menuju sistem biliaris (Gerrad, 2013). Sebelum dikeluarkan menuju usus halus, asam empedu akan disimpan sementara dalam kantong empedu. Fungsi dari garam empedu itu sendiri adalah membantu mengemulsi lemak, memproduksi dan menyiapkan misel agar siap diabsorpsi. Meskipun 97% dari garam empedu yang diproduksi akan diserap kembali, akan tetapi 3% dari total produksi akan dikeluarkan dari tubuh agar kadar kolesterol dalam tubuh tetap seimbang (Sy, 2008). Asam empedu akan direabsorpsi pada ileum distal dan kembali lagi menuju hepar. Siklus kembalinya asam empedu ini dinamakan siklus *enterohepatic* dan siklus ini dapat terjadi 4-12 kali per hari. Asam empedu yang tidak direabsorpsi oleh tubuh dapat mencapai 200 mg hingga 800 mg dalam sehari. Asam empedu tersebut akan dimetabolisme oleh bakteri yang ada di dalam kolon. Asam empedu tersebut akan mengalami beberapa reaksi seperti dekonjugasi, oksidasi dan epimerisasi, dehidroksilasi, esterifikasi dan desulfikasi (Gerrad, 2013). Peningkatan kadar garam empedu yang terkonjugasi berbanding lurus dengan peningkatan lemak yang masuk ke dalam tubuh (Yuliana, 2012).

Bakteri probiotik mengandung enzim *Bile Salt Hydrolysis* (BSH) yang dapat mendekonstruksi garam empedu dengan cara menghidrolisis taurin dan glisin. Ketika taurin dan glisin terhidrolisis maka garam empedu terkonjugasi tidak akan

terbentuk, sehingga akan memutus siklus *enterohepatic*. Garam empedu yang tidak terkonjugasi atau terdekonjugasi akan bersifat kurang larut dan kurang terserap oleh lumen usus halus sehingga akan dikeluarkan lewat feses. Jika garam empedu tersebut keluar melalui feses, akan digantikan garam empedu yang baru sebagai prekursor. Tentunya hal tersebut akan meningkatkan katabolisme kolesterol yang nantinya dapat menurunkan penumpukan kolesterol dalam tubuh (Kumar *et al.*, 2012).

### 2.1.3. Ginjal

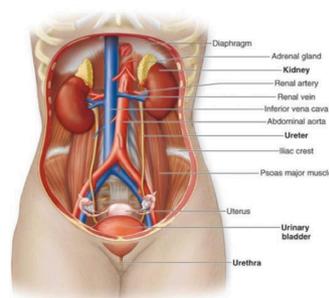
#### 2.1.3.1. Anatomi Ginjal

Ginjal merupakan organ penting yang berfungsi menjaga komposisi darah dengan mencegah menumpuknya limbah dan mengendalikan keseimbangan cairan dalam tubuh, menjaga level elektrolit seperti sodium, potasium dan fosfat tetap stabil, serta memproduksi hormon dan enzim yang membantu dalam mengendalikan tekanan darah, membuat sel darah merah dan menjaga tulang tetap kuat (Infodatin, 2017). Produk sisa berupa urin akan meninggalkan ginjal menuju saluran kemih untuk dikeluarkan dari tubuh. Ginjal terletak di belakang peritoneum sehingga disebut organ retriperitoneal (Snell, 2012). Ginjal berwarna coklat kemerahan dan berada di sisi kanan dan kiri kolumna vertebralis setinggi vertebra T12 sampai vertebra L3. Ginjal kanan terletak sedikit lebih rendah dari ginjal kiri karena adanya lobus hepar yang cukup besar. Masing-masing ginjal memiliki fasies anterior, fasies inferior, margo lateralis, margo medialis, ekstremitas superior dan ekstremitas inferior (Moore *et al.*, 2012). Sebuah ginjal rata-rata berdimensi panjang 12 cm, lebar 6 cm, tinggi 3 cm dengan beratnya kira-kira 150 – 180 gram (Schunke *et al.*, 2016). Bagian luar ginjal dilapisi oleh capsula fibrosa, capsula adiposa, fascia renalis dan corpus adiposum pararenal. Masing-masing ginjal memiliki bagian yang berwarna coklat gelap di bagian luar yang disebut korteks dan medulla

renalis di bagian dalam yang berwarna coklat lebih terang. Medulla renalis di bagian dalam berwarna coklat lebih teran, terdiri dari 12 piramis renalis yang masing-masing memiliki papilla renalis di bagian apeksnya. Di antara piramis renalis terdapat kolumna renalis yang memisahkan setiap piramis renalis (Snell, 2012).

Hilus renalis merupakan tempat masuk dan keluar darah melalui vena renalis dan arteri renalis. Pembuluh darah pada ginjal bercabang dari besar menjadi kecil yang bermula dari aorta abdominalis bercabang menjadi arteri renalis yang kemudian menjadi arteri segmentalis (Tortora and Derrickson, 2011). Arteri lobaris merupakan arteri yang berasal dari arteri segmentalis dimana masing-masing arteri lobaris berada pada setiap piramis renalis. Selanjutnya, arteri lobaris akan bercabang menjadi 2 atau 3 arteri interlobaris yang berjalan menuju korteks di antar piramis renalis. Pada perbatasan korteks dan medula renalis, arteri interlobaris bercabang menjadi arteri arkuata yang kemudian menyusuri lengkung piramis renalis. Arteri arkuata mempercabangkan arteri interlobularis yang kemudian menjadi arteriol aferen (Snell, 2012).

Beberapa vena menyatukan darah dari renal dan bersatu membentuk pola yang berbeda-beda, untuk membentuk vena renalis. Vena renalis terletak ventral terhadap arteri renalis dan vena renalis sinistra lebih panjang, melintas ventral terhadap aorta. Masing-masing vena renalis bermuara ke vena cava inferior (Moore *et al.*, 2012).



Gambar 2. Letak Anatomi Ginjal (Berawi, 2009)

#### 2.1.3.2. Fisiologi Ginjal

Unit fungsional ginjal terkecil yang mampu menghasilkan urin disebut nefron. Tiap ginjal terdiri dari sekitar satu juta nefron yang saling disatukan oleh jaringan ikat (Sherwood, 2014). Tiga proses utama akan terjadi di nefron dalam pembentukan urin, yaitu filtrasi, reabsorpsi dan sekresi. Dimana setiap proses filtrasi glomerulus, reabsorpsi tubulus dan sekresi tubulus diatur menurut kebutuhan tubuh (Guyton and Hall, 2008). Tidak hanya dengan menyaring darah dan mengeluarkan produk-produk sisa, ginjal juga berfungsi untuk menyeimbangkan elektrolit dalam tubuh, mengontrol tekanan darah dan menstimulasi produksi dari sel-sel darah merah (Ganong, 2003).

Total lemak yang terkandung dalam ginjal normal diperkirakan mencapai 3% dari seluruh lemak yang ada dalam tubuh. Jumlah tersebut terdiri dari kurang lebih seperlima trigliserida, sepersepuuluh merupakan *free nonesterified fatty acids* (FFAs) dan lebih dari setengahnya merupakan fosfolipid. Mitokondrial beta oksidasi dari FFAs merupakan proses untuk mendapatkan sumber energi utama sehingga menghasilkan ATP pada ginjal, dimana energi paling tinggi dibutuhkan pada tubulus proksimal (Bobulescu, 2010). Hal tersebut dikarenakan epitel tubulus proksimal dilengkapi dengan sistem reseptor berkapasitas tinggi untuk penyerapan spektrum ligan yang luas, termasuk berbagai apolipoprotein, albumin, dan protein lain yang mengikat zat lipofilik (Moestrup and Nielsen, 2005). Ketika energi diperoleh dari oksidasi FFAs maka akan memerlukan lebih banyak konsumsi oksigen. FFA dalam plasma terikat dengan albumin, hanya sebagian kecil saja yaitu kurang dari 0,01% yang tidak terikat (Bobulescu, 2010).

Penyerapan FFA yang bersirkulasi di jaringan melibatkan disosiasi dari albumin, yang dimediasi oleh protein membran spesifik seperti FA (*Fatty Acids*) translokase (CD36) dan protein

pengikat FA (FABP). Selain itu, tubulus proksimal ginjal mengambil FFAs yang terikat dengan albumin melalui filtrasi yang dilakukan dengan cara endositosis albumin (Bobulescu, 2010). Proses endositosis tersebut terjadi karena adanya ekspresi protein megalin. Ekspresi megalin tertinggi ada di korteks ginjal dimana ia terbatas pada membran epitel apikal tubulus proksimal yang sesuai fungsi endositiknya. Protein reseptor tersebut terkonsentrasi pada permukaan intermicrovillar, mewakili daerah yang aktif melakukan endositik dari sel tubulus proksimal (Moestrup and Nielsen, 2005). Albumin yang lolos dari filtrasi akan direabsorpsi oleh tubulus proksimal. Jika FFAs yang dikirim ke ginjal melebihi kebutuhan energi yang seharusnya, maka FFAs akan diesterifikasi dengan gliserol dan disimpan sebagai trigliserida dalam bentuk tetesan lipid intraseluler (Bobulescu, 2010).

Moorhead *et al.* pertama kali menguraikan hipotesis nefrotoksitas lipid pada tahun 1982, mengusulkan bahwa dislipidemia dapat berkontribusi pada perkembangan penyakit ginjal. Dislipidemia dalam konteks ini dapat dipicu oleh kehilangan albumin urin yang mengarah ke peningkatan kompensasi dalam sintesis lipoprotein hati dan pada dasarnya bisa menjadi bagian dari umpan balik positif yang menyebabkan cedera ginjal lebih lanjut. Dislipidemia dapat mempengaruhi ginjal secara langsung dengan menyebabkan gangguan lipid ginjal yang merugikan (toksisitas ginjal), serta secara tidak langsung melalui peradangan sistemik dan stres oksidatif, cedera pembuluh darah, dan perubahan hormon dan molekul pensinyalan aksi ginjal lainnya. Dislipidemia tidak secara langsung menyebabkan cedera ginjal, akan tetapi dengan faktor sistemik dan atau faktor lokal lainnya dapat menjadi faktor resiko terjadinya cedera ginjal (Bobulescu, 2010).

#### 2.1.4. Mentega Putih

Menurut Keputusan Menteri Ketenagakerjaan No 115 Tahun 2016, *shortening* atau sering disebut dengan istilah mentega putih merupakan lemak padat yang memiliki sifat plastis dan kestabilan tertentu, biasanya berwarna putih. Mentega putih merupakan lemak yang telah mengalami hidrogenasi, dimana ikatan rangkap asam lemak tidak jenuh telah terputus. Sehingga, mentega putih disebut juga *shortening fat* atau lemak yang telah mengalami pemendekan akibat terputusnya ikatan rangkap tersebut. Tujuan dari hidrogenasi atau pemutusan ikatan rangkap tersebut adalah mengubah platisitas dari mentega itu sendiri agar menjadi lebih padat. Selain itu, hidrogenasi juga bertujuan untuk memberikn nilai gizi, kelezatan rasa dan mengembangkan struktur dari makanan yang dibakar

Menurut Winarno (2002) mentega putih dikelompokkan berdasarkan cara pembuatannya, yaitu :

##### 1. *Compound shortening*

mentega putih dihasilkan dari campuran lemak hewani yang bertitik cair tinggi (*hard fat stock*), lemak bertitik cair rendah (*soft oil*) dan lemak yang sudah mengalami hidrogenasi. Hasil dari pencampuran lemak-lemak tersebut adalah mentega putih yang memiliki konsistensi tertentu bersifat plastis pada selang suhu yang lebar dan tahan lama. Akan tetapi, mentega jenis ini memerlukan biaya yang cukup tinggi sehingga sudah jarang diproduksi.

##### 2. *Hydrogenated shortening*

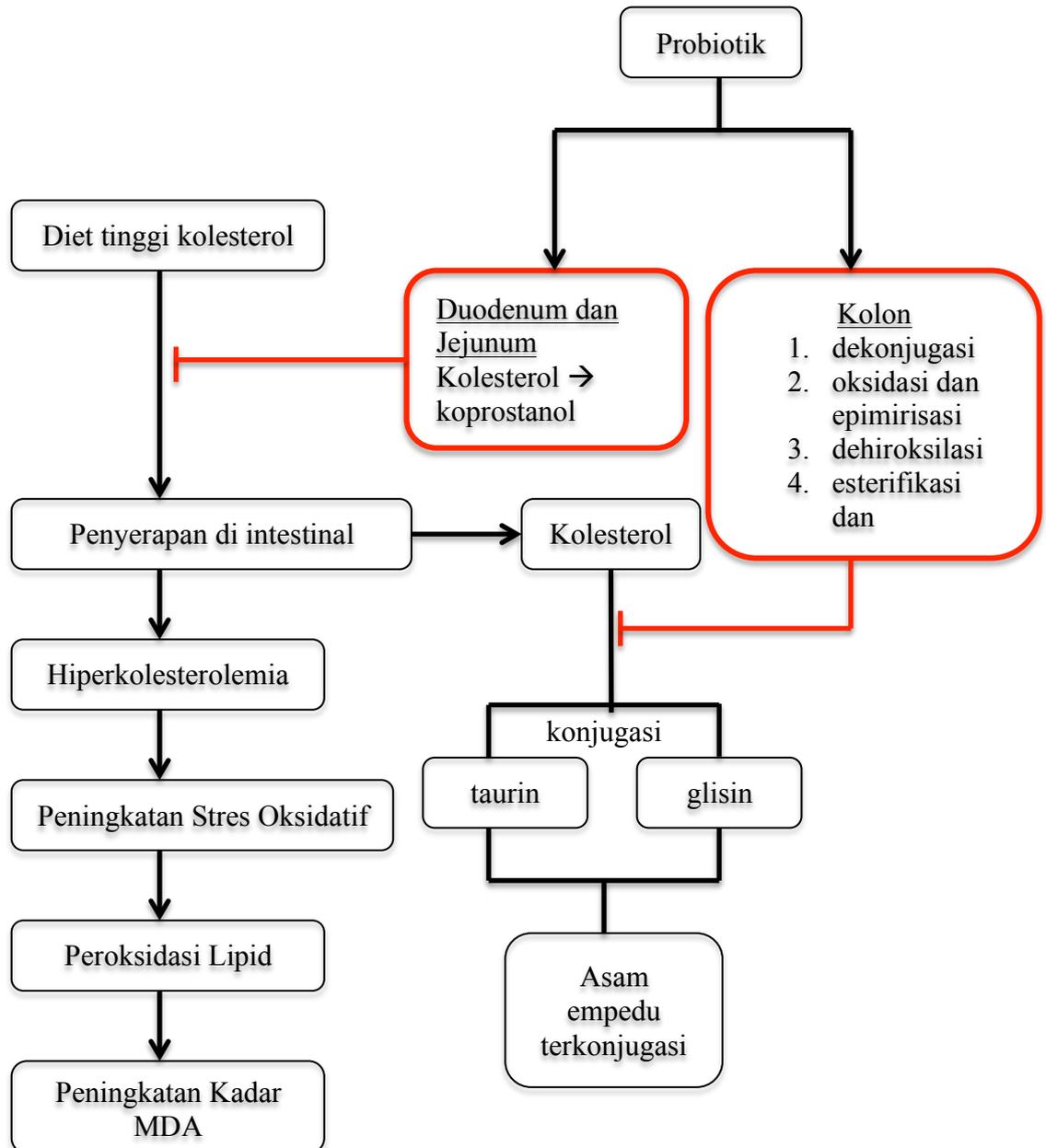
Mentega putih yang dibuat dengan cara mencampurkan dua atau lebih minyak dengan bilangan iodin dan konsistensi berbeda-beda. Konsistensi dari jenis mentega putih ini dapat diatur dengan mengatur perbandingan jumlah derajat hidrogenasi dari masing-masing lemak yang dicampur.

### 3. *High Ratio Shortening*

Proses pembuatan mentega jenis ini memerlukan penambahan *emulsifier*. Misalnya monogliserida, digliserida, lesitin dan gliserol.

Mentega putih memiliki beberapa sifat berdasarkan nilai *shortening* dan sifat plastisnya. Nilai *shortening* merupakan kemampuan dari mentega putih yang dapat melumaskan dan mengempukkan bahan pangan yang tergantung dari sifat plastisnya. Sedangkan sifat plastis ditentukan dari jumlah lemak padat, lemak cair dan sifat-sifat kristal lemak yang terdapat pada mentega itu sendiri

## 2.2.Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori

Keterangan gambar:

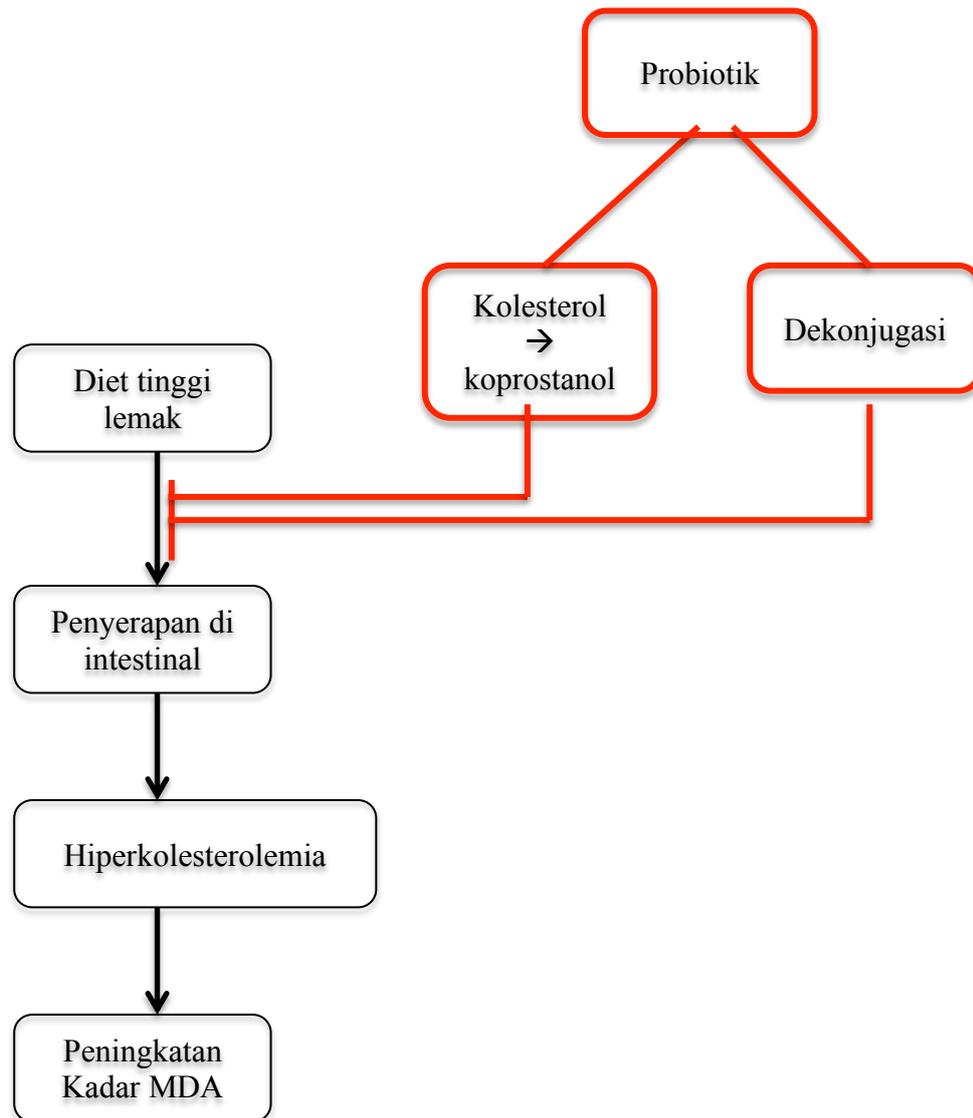


: Menginisiasi/menyebabkan



: Menginhibisi/menghambat

### 2.3. Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep

Keterangan gambar:

- : Menginisiasi/menyebabkan  
—| : Menginhibisi/menghambat

### 2.4. Hipotesis

Terdapat perbedaan kadar malondialdehid (MDA) ginjal tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) jantan model hiperkolesterolemia yang diinduksi dengan mentega putih setelah pemberian probiotik