

NARRATIVE REVIEW: BIOAVAILABILITAS VITAMIN A IN VIVO, PERAN FORMULASI PANGAN, METABOLISME, DAN PENYIMPANAN HEPATIK

Narrative Review: Bioavailability Of Vitamin A In Vivo, The Role Of Food Formulation, Metabolism, And Hepatic Storage

Lina Rahmawati*, Niken Estri Rahmawati, Hansley Richie, Raphael Nathanael Santosa

¹Program Studi Teknologi Pangan, Universitas Prasetiya Mulya

Edu Town Kavling Edu | No. 1, Serpong, Jalan BSD Raya Utama, Pagedangan, Tangerang

*Korespondensi Penulis: linarahmawati932@gmail.com

ABSTRACT

Vitamin A is an essential micronutrient that plays a crucial role in vision, immune system function, and cell differentiation. However, its bioavailability is relatively low and is significantly influenced by food formulation factors, the presence of lipids, and an individual's physiological condition. This review aims to comprehensively synthesize and evaluate in vivo evidence regarding vitamin A bioavailability, covering intestinal absorption, the conversion of β -carotene to retinol, and hepatic storage as key indicators of vitamin A status. The method used was a literature review of ten in vivo studies from 2017–2025 obtained from the PubMed, Scopus, and Google Scholar databases. The results of the review indicate that lipid-based delivery systems, such as nanoemulsions and microencapsulation, can enhance bioavailability by improving the solubilization, micellization, and stability of vitamin A. The presence of lipids has been shown to be the primary limiting factor in absorption, while the food matrix and competition among carotenoids modulate absorption efficiency. Additionally, the conversion of β -carotene to retinol is influenced by enzymatic regulation, baseline vitamin A status, and gender. Another key finding indicates that plasma retinol levels do not always reflect vitamin A status because they are homeostatically regulated, whereas the majority of vitamin A is stored in the liver as retinyl esters, making it a more representative indicator of bioavailability. Thus, the bioavailability of vitamin A is multidimensional and must be evaluated through an integrative approach that encompasses formulation, physiological, and hepatic storage aspects.

Keywords: β -carotene, bioavailability, delivery system, in vivo, vitamin A

PENDAHULUAN

Vitamin A merupakan mikronutrien esensial yang memiliki peran penting dalam penglihatan, pertumbuhan, perkembangan sel, serta fungsi sistem imun. Sebagai vitamin A larut lemak, (retinol, dan provitamin A seperti β -karoten), penyerapan vitamin A tergantung pada sifat *food matrix*, asupan lipid, dan kondisi fisiologis individu (Terao, 2023). β -karoten, sebagai provitamin A, harus diubah secara enzimatis menjadi retinol melalui enzim β -carotene-15,15'-dioxygenase (BCO1) di dalam enterosit usus (Miller *et al.*, 2023). Penyerapan vitamin A dari sumber nabati relatif rendah karena memerlukan emulsifikasi lipid dan pembentukan *mixed micelles* yang efisien,

tanpa cukup lipid dalam makanan, efisiensi miselisasi dan penyerapan menjadi sangat terbatas.

Terdapat beberapa faktor yang menyebabkan vitamin A menjadi sulit diserap dalam tubuh. *Food matrix* yang kompleks pada buah dan sayuran dapat menghambat karotenoid dari jaringan makanan yang mengurangi bioaksesibilitas. Lalu, ketergantungan provitamin A terhadap miselisasi lipid yang dapat memungkinkan asupan lemak rendah (Yan *et al.*, 2024). Status nutrisi individu, termasuk defisiensi lemak, protein, atau kondisi kesehatan saluran cerna juga dapat mengganggu proses miselisasi dan transportasi karotenoid melalui enterosit sehingga mengurangi konversi menjadi retinol (*Physiology, Nutrient Absorption -*

StatPearls - NCBI Bookshelf, n.d.). Selain itu, enzim BCO1 yang bertanggung jawab atas konversi β -karoten menjadi vitamin A menunjukkan variabilitas genetik dan fisiologis, yang mempengaruhi efektivitas penyerapan dan pemanfaatan vitamin A.

Masalah penyerapan vitamin A berdampak pada status gizi masyarakat, terutama di negara berkembang seperti Indonesia. Defisiensi vitamin A masih menjadi masalah kesehatan masyarakat yang relevan, dibuktikan dengan laporan studi pada anak usia 8 hingga 13 tahun pada sekolah di Bogor menunjukkan sekitar 18,6 % mengalami defisiensi berdasarkan kadar serum retinol (Al Khairiyah *et al.*, 2025). Secara konseptual, absorpsi vitamin A ditentukan oleh dua tahap utama yaitu, bioaksesibilitas dan bioavailabilitas. Bioaksesibilitas merupakan fraksi β -karoten atau vitamin A yang terlepas dari matriks pangan selama pencernaan dan tersedia untuk absorpsi, sedangkan bioavailabilitas adalah fraksi yang benar-benar diserap, ditranspor, serta dimanfaatkan atau disimpan dalam tubuh. Dengan demikian, rendahnya status vitamin A tidak semata-mata disebabkan oleh keterbatasan asupan, melainkan juga oleh pelepasan senyawa dari matriks pangan dan efisiensi absorpsinya. β -karoten secara alami memiliki bioavailabilitas oral yang rendah akibat instabilitas kimia serta keterbatasan solubilisasi di saluran pencernaan. Kendala ini terutama terjadi pada tahap bioaksesibilitas, karena β -karoten sulit dilepaskan dan diinkorporasi ke dalam misel tanpa bantuan lipid. Oleh karena itu, peningkatan bioavailabilitas dapat dicapai melalui sistem nanoemulsi. Dengan formulasi yang tepat, nanoemulsi meningkatkan disolusi lipid, pembentukan misel, dan absorpsi usus, yang pada akhirnya meningkatkan kadar retinol plasma secara signifikan pada model *in vivo* (Teixé-Roig *et al.*, 2023).

Pengukuran bioavailabilitas vitamin A dilakukan melalui pendekatan *in vivo* dengan mengevaluasi parameter

farmakokinetik seperti AUC (Area Under the Curve), C_{maks} (konsentrasi maksimum), T_{maks} (waktu mencapai konsentrasi maksimum) untuk menggambarkan tingkat serta kecepatan absorpsi vitamin A. Retinil ester plasma sering digunakan sebagai indikator absorpsi karena muncul dalam sirkulasi melalui kilomikron setelah konsumsi dosis tinggi. Meskipun retinol plasma umum digunakan sebagai biomarker status vitamin A, konsentrasinya tidak selalu mencerminkan bioavailabilitas aktual karena dikontrol ketat oleh mekanisme homeostasis dan dipengaruhi inflamasi (Berthomé *et al.*, 2025).

Meskipun sistem penghantaran berbasis lipid terbukti meningkatkan bioavailabilitas vitamin A, masih terdapat beberapa kesenjangan utama dalam kajian sebelumnya, yaitu dominasi studi pada hewan jantan, belum adanya formulasi optimal yang konsisten, minimnya integrasi mekanisme fisiologis, serta penggunaan parameter plasma yang tidak merefleksikan cadangan hati sebagai indikator utama status vitamin A. Kajian ini dilakukan dengan pendekatan integratif yang menggabungkan aspek formulasi pangan, mekanisme fisiologis konversi β -karoten, serta penyimpanan hepatis sebagai indikator utama bioavailabilitas. Selain itu, tinjauan ini menempatkan akumulasi vitamin A di hati sebagai *endpoint* utama, bukan hanya parameter plasma yang bersifat homeostatik. Pendekatan ini memberikan perspektif yang lebih komprehensif dalam memahami efektivitas intervensi peningkatan bioavailabilitas vitamin A secara *in vivo*.

Tujuan kajian ini adalah untuk mensintesis dan mengevaluasi bukti *in vivo* mengenai bioavailabilitas vitamin A secara komprehensif, mencakup proses absorpsi *intestinal*, konversi β -karoten menjadi retinol, serta penyimpanan hepatis sebagai indikator utama status vitamin A. Selain itu, kajian ini bertujuan membandingkan efektivitas berbagai sistem penghantaran,

menganalisis peran matriks pangan dan lipid, serta mengkaji pengaruh faktor biologis terhadap bioavailabilitas vitamin A.

METODOLOGI

Tinjauan ini menggunakan pendekatan *narrative review* dengan fokus pada studi *in vivo* tentang bioavailabilitas vitamin A, meliputi sistem penghantaran, peran lipid, konversi provitamin A, serta penyimpanan hepatik. Pencarian artikel dilakukan pada database *PubMed*, *Scopus*, dan *Google Scholar* (2017–2025) dengan kata kunci, “*vitamin A bioavailability in vivo*”, “*beta-carotene conversion retinol*”, “*nanoemulsion vitamin A*”, “*microencapsulation vitamin A*”, “*hepatic retinol storage*”, dan “*vitamin A pharmacokinetics*”. Kriteria inklusi meliputi, studi *in vivo* pada hewan (tikus, mencit, babi) atau uji klinis, mengukur

parameter bioavailabilitas (AUC, C_{maks} , T_{maks} , akumulasi hati), publikasi bahasa Inggris/Indonesia. Kriteria eksklusi meliputi, studi *in vitro*, studi sel, atau artikel *review* tanpa data primer. Sepuluh artikel terpilih dianalisis secara deskriptif-komparatif berdasarkan jenis formulasi, model hewan, metode, dan hasil utama, kemudian dikelompokkan ke dalam empat aspek yaitu, sistem penghantaran, peran lipid, konversi β -karoten, dan penyimpanan hepatik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakter Studi Analisis

Berdasarkan kriteria yang telah ditetapkan, sepuluh studi *in vivo* di tinjau dan dirangkum dalam **Tabel 1**. Ringkasan ini mencakup zat gizi, bahan/produk, model hewan, metode pengujian, serta hasil utama masing-masing studi.

Tabel 1. Ringkasan Jurnal terkait Bioavailabilitas Vitamin A *In Vivo*

Zat Gizi	Bahan/Produk	Teknik Pengujian	Hasil	Referensi
β -karoten $\square$ retinol	Nanoemulsi WPI & SBL berbasis alga <i>Dunaliella salina</i>	Pemberian nanoemulsi secara oral gavage pada tikus betina, diikuti pemantauan plasma selama 8 jam	AUC retinol plasma meningkat 2-3x lipat menggunakan nanoemulsi vs suspensi. C_{maks} WPI 30% (685 ng/ml) > SBL 30% (394 ng/mL)	(Teixé-Roig <i>et al.</i> , 2023)
Vitamin A (retinol)	Retiyl acetate yang diberi label isotop ($[^3H]$ oral & intravena $[^{14}C]$ intravena)	Metode dualisotope, dosis oral diberikan bersamaan dengan dosis intravena pada vena jugular, dan dipantau hingga 12 hari	Efisiensi absorpsi vitamin A stabil pada angka 75% setelah capai kesetimbangan pada hari ke-14. Rasio isotop plasma terbukti akurat mengukur absorpsi	(Green & Green, 2020)
β -karoten $\square$ retinol ester	Mikroenkapsulasi BC (1,2%) dengan varian status kritis MO (<i>melted oil</i>), CO (<i>crystal in oil</i>), CW (<i>crystal in wall</i>), CE (<i>crystal + excipient emulsion</i>)	Intervensi harian hingga 4 minggu pada mencit jantan dengan kondisi defisiensi vitamin A, diakhiri dengan analisis retensi hati	Bioefikasi tertinggi pada sistem CE (68,6%) mengandung kristal kecil dengan emulsi eksipien. Indikasi titik jenuh penyimpanan hati ~800 $\mu g/g$	(Chen <i>et al.</i> , 2020)
Vitamin A (retinil asetat)	Suplemen multivitamin dalam mikroenkapsulasi matriks lipid	Uji farmakokinetik pada babi jantan dengan pengambilan sampel darah melalui kateter	Bioavailabilitas relatif vitamin A mencapai 170,4% pada sediaan mikroenkapsulasi dibanding bentuk bebas.	(Yang <i>et al.</i> , 2021)

		jugular hingga 72 jam pasca-makan	Enkapsulasi lipid meningkatkan retensi nutrisi dalam sirkulasi	
Vitamin A (retinil palmitat)	Mikropartikel BMC (berbasis <i>methacrylate copolymer</i>) yang stabil terhadap panas dan pH	Pengujian pada tikus (<i>gavæ</i>), disertai pemantauan akumulasi jaringan dan kadar plasma selama 24 jam	Absorpsi mikrokapsul 9x lebih tinggi setelah proses pemasakan panas	(Tang <i>et al.</i> , 2022)
β -karoten (provitamin A)	Nanoemulsi eksipien dengan variasi kadar lipid (0,2 hingga 1,0 g)	Pemberian campuran bayam dan nanoemulsi pada tikus, diikuti analisis kadar serum, hati, dan mata setelah 5 jam	Peningkatan kandungan lipid meningkatkan kadar karotenoid plasma dari 9,1 menjadi 20,5 ng/mL, serta peningkatan akumulasi β -karoten di hati dan mata	(Yao <i>et al.</i> , 2021)
β -karoten $\square$ retinol	Diet variasi VA (Low VA, Medium VA, High VA) dari Test Diet Limited	Tikus jantan dan betina diberi makan spesifik selama 33 minggu, kemudian diberi <i>gavæ</i> β -karoten untuk uji postprandial	Bioavailabilitas tikus betina 10x lebih tinggi dibanding jantan, namun tikus jantan lebih efisien dalam konversi (~94%). Efisiensi optimal pada status gizi (MVA)	(Borel <i>et al.</i> , 2021)
β -karoten	Nanoemulsi organogel berbasis minyak jagung dan Tween20	Uji farmakokinetik pada tikus jantan <i>Sprague Dawley</i> selama 24 jam melalui oral <i>gavage</i>	Nanoemulsi meningkatkan konsentrasi C_{maks} sebesar 11,7x dan AUC 11,5x dibanding pemberian dalam minyak biasa karena kelarutan yang jauh lebih baik	(Fan <i>et al.</i> , 2017)
Vitamin A (retinol dan ester)	Diet defisiensi (0 IU Vit A/kg) berbasis diet standar AIN-93G	Mencit betina diberi diet defisiensi selama 8 minggu, retinoid diukur setiap 2 minggu dengan HPLC	Kadar retinol hati turun drastis ($22 \square 7 \mu\text{g/g}$), namun retinol plasma tetap stabil ($0,33 \mu\text{g/g}$) $\square$ darah tidak sensitif mencerminkan defisiensi awal	(Kato-Suzuki <i>et al.</i> , 2024)
Vitamin A (retinol dan ester)	Diet tinggi Vitamin A (VAS) (9858 IU/kg)	Diet diberikan pada induk tikus (<i>Sprague Dawley</i>) hingga berumur 8 minggu, diikuti pemantauan kapasitas penyimpanan hati	Akumulasi retinil ester di hati melonjak 18x (betina) dan 32x (jantan). Kondisi ini memicu kelebihan metabolisme berupa kenaikan trigliserida plasma	(Berthomé <i>et al.</i> , 2025)

Pengaruh *Delivery System* terhadap Bioavailabilitas Vitamin A in Vivo

Delivery system merupakan determinan utama bioavailabilitas vitamin A *in vivo*, karena mengontrol stabilitas senyawa, disolusi lipid, pembentukan misel campuran, kinetika lipolisis, serta efisiensi transport melalui kilomikron (Teixé-Roig *et al.*, 2023). Nanoemulsi, mikrokapsulasi, dan *lipid-matrix encapsulation* secara konsisten meningkatkan jumlah total vitamin A yang

diserap, yaitu AUC (*Area Under the Curve*), yang merefleksikan paparan zat dalam darah selama periode waktu tertentu, dibanding bentuk konvensional, meskipun tidak selalu mempercepat T_{maks} . Pada nanoemulsi, peningkatan bioavailabilitas terutama tercermin pada parameter farmakokinetik. Studi Teixé-Roig *et al.*, (2023) menunjukkan bahwa AUC retinol meningkat sekitar 2–3 kali lipat dibandingkan suspensi kontrol. Nilai C_{maks} (konsentrasi maksimum dalam darah) tertinggi dicapai oleh nanoemulsi berbasis

Whey Protein Isolate (WPI) 30%, yaitu $684,58 \pm 121,50$ ng/mL, diikuti oleh nanoemulsi berbasis Soybean Lecithin (SBL) 30% ($394,08 \pm 59,83$ ng/mL), sementara suspensi kontrol hanya mencapai $164,37 \pm 61,78$ ng/mL. Meskipun demikian, T_{maks} nanoemulsi lebih lambat (sekitar 4 jam) dibandingkan suspensi (0,5 jam), karena zat aktif harus terlebih dahulu dilepaskan dari matriks minyak dan dimiselasasi sebelum dapat diabsorpsi. Hal ini menegaskan bahwa absorpsi cepat tidak identik dengan bioavailabilitas tinggi, karena nanoemulsi memerlukan tahap pelepasan dan miselasi sebelum absorpsi (Teixé-Roig *et al.*, 2023). Perbedaan performa antara *Whey Protein Isolate* (WPI) dan *Soybean Lecithin* (SBL) menunjukkan mekanisme spesifik emulsifier.

Berdasarkan studi *in vitro* dari peneliti yang sama (Teixé-Roig *et al.*, 2023), nanoemulsi WPI mengalami flokulasi (penggumpalan partikel secara reversibel yang dapat terdispersi kembali) di lambung akibat aksi pepsin, namun agregat ini dapat terdispersi kembali saat memasuki usus halus (pH 7). Sebaliknya, nanoemulsi SBL mengalami koalesensi (penggabungan tetesan minyak secara permanen) di lambung yang menyebabkan ukuran droplet membesar secara ireversibel, sehingga menghambat akses enzim lipase. WPI membentuk lapisan viskoelastik yang meningkatkan redispersi dan akses enzim lipase/BCO1 sehingga konversi β -karoten menjadi retinol lebih efisien, sedangkan SBL cenderung memberikan stabilitas yang lebih baik terhadap β -karoten itu sendiri (tercermin dari AUC β -karoten yang lebih tinggi), namun kurang efisien dalam mengkonversinya menjadi retinol. Hal serupa ditunjukkan oleh Fan *et al.*, (2017), bahwa nanoemulsi secara signifikan meningkatkan C_{maks} (11,7 kali) dan AUC (11,5 kali) dibandingkan dengan β -karoten yang dilarutkan dalam minyak jagung. Peningkatan ini mengindikasikan bahwa

perbaikan bioavailabilitas terutama disebabkan oleh peningkatan solubilisasi dan proteksi terhadap degradasi gastrointestinal.

Pendekatan mikroenkapsulasi menunjukkan pola yang berbeda, dengan dominasi pada stabilitas dan efisiensi utilisasi. Chen *et al.* (2020) melaporkan bahwa sistem CE (*crystal + excipient emulsion*) menghasilkan akumulasi vitamin A hati tertinggi ($445\text{--}876$ $\mu\text{g/g}$), yang dipengaruhi oleh ukuran partikel yang kecil ($\sim 5,5$ μm) serta keberadaan lipid eksipien yang berperan sebagai sistem penghantaran berbasis lipid yang meningkatkan kelarutan, stabilitas, dan bioaksesibilitas β -karoten melalui fasilitasi miselisasi. Pada dosis rendah, urutan bioefikasi adalah $\text{CE} > \text{CW} > \text{MO} > \text{CO}$, dengan CE mencapai bioefikasi 68,6%, sementara CO hanya 15,5%. Bioefikasi CO terendah disebabkan oleh kristal β -karoten yang terperangkap dalam minyak justru menghambat kontak langsung dengan enzim BCO1 di usus. Sementara itu, MO (*melted oil*) memiliki bioefikasi lebih rendah daripada CE karena proses pemanasan selama pembuatan menghasilkan sekitar 40% isomer *cis*- β -karoten yang sulit dikonversi menjadi retinol. Namun, pada dosis tinggi terjadi penurunan bioefikasi relatif, yang mengindikasikan adanya saturasi penyimpanan retinil ester di hati dengan batas sekitar 800 $\mu\text{g/g}$. Temuan ini konsisten dengan berbagai studi fisiologis yang menunjukkan bahwa hati berperan sebagai organ penyimpan utama vitamin A ($\sim 80\%$) serta adanya mekanisme regulasi homeostatik, yaitu kemampuan tubuh mempertahankan kestabilan kadar vitamin A dalam darah dengan memobilisasi atau menyimpan cadangan (Berthomé *et al.*, 2025; Green & Green, 2020; Kato-Suzuki *et al.*, 2024). Modifikasi sistem penghantaran lebih berpengaruh terhadap distribusi dan akumulasi vitamin A di jaringan penyimpanan daripada terhadap kadar retinol plasma itu sendiri.

Pada model hewan yang lebih kompleks, P. Yang *et al.*, (2021) melaporkan bahwa mikroenkapsulasi berbasis lipid meningkatkan bioavailabilitas relatif hingga 170,40% tanpa disertai perubahan signifikan pada T_{maks} . Hal ini menegaskan bahwa sistem penghantaran terutama berkontribusi terhadap peningkatan derajat absorpsi total, bukan terhadap percepatan kecepatan absorpsi. Sementara itu, Tang *et al.*, (2022) menunjukkan bahwa keunggulan enkapsulasi menjadi sangat signifikan setelah diberikan perlakuan stres berupa pemanasan atau paparan cahaya. Setelah dimasak (100°C, 1 jam), vitamin A yang terenkapsulasi dalam mikropartikel berbasis BMC (*basic methacrylate copolymer*) menunjukkan absorpsi 9 kali lipat lebih tinggi dibandingkan vitamin A bebas. Dengan demikian, stabilitas sebelum konsumsi terbukti merupakan faktor kritis yang memengaruhi bioavailabilitas *in vivo*.

Perbandingan metode antar studi menunjukkan konsistensi hasil meskipun pendekatan yang digunakan berbeda. Studi farmakokinetik yang mengukur parameter AUC dan C_{maks} (Fan *et al.*, 2017; Teixe-Roig *et al.*, 2023; P. Yang *et al.*, 2021) menekankan pada paparan sistemik vitamin A. Studi dengan teknik *tracer* isotop (Green & Green, 2020) melaporkan efisiensi absorpsi absolut berkisar antara 74–78%. Sementara itu, analisis berbasis jaringan (Berthomé *et al.*, 2025; Chen *et al.*, 2020; Kato-Suzuki *et al.*, 2024; Tang *et al.*, 2022) menegaskan bahwa peningkatan bioavailabilitas tidak selalu tercermin dalam plasma, melainkan pada akumulasi di hati dan distribusi ke jaringan lain. Selain itu, faktor biologis seperti jenis kelamin dan status vitamin A (Borel *et al.*, 2021) terbukti lebih mempengaruhi proses konversi dan penyimpanan dibandingkan absorpsi awal.

Secara mekanistik, efektivitas sistem penghantaran bergantung pada peningkatan solubilisasi dan stabilitas, efisiensi miselisasi serta lipolisis yang

dipengaruhi oleh ukuran partikel dan jenis emulsifier, serta transport dan konversi melalui kilomikron. Dengan demikian, nanoemulsi cenderung meningkatkan absorpsi dan paparan sistemik, sedangkan mikroenkapsulasi lebih berperan dalam meningkatkan stabilitas dan retensi biologis. Meskipun demikian, regulasi fisiologis tubuh tetap menjadi faktor pembatas utama terhadap akumulasi akhir vitamin A.

Peran Lipid & Matriks Pangan terhadap Bioavailabilitas Vitamin A *in vivo*

Lipid dan matriks pangan merupakan determinan langsung bioavailabilitas vitamin A setelah pelepasan dari *delivery system*, karena mengontrol pembentukan misel, lipolisis, dan *transport* kilomikron. Tanpa lipid, absorpsi vitamin A menjadi sangat terbatas meskipun tersedia dalam jumlah tinggi. Secara fisiologis, absorpsi karotenoid mengikuti jalur lipid dimana senyawa dilepaskan dari matriks pangan, masuk ke fase lipid, dimiselisasi, kemudian diangkut melalui kilomikron ke sistem limfatik (Rocha *et al.*, 2023). Oleh karena itu, lipid bertindak sebagai faktor pembatas utama (*limiting factor*) dalam bioavailabilitas vitamin A. Studi Yao *et al.*, (2021) menjelaskan bahwa peningkatan kandungan lipid dalam nanoemulsi bayam dari 0,2 g menjadi 1,0 g terbukti meningkatkan konsentrasi β -karoten plasma dari 9,1 menjadi 20,5 ng/mL, yang disertai dengan peningkatan akumulasi β -karoten di hati dan mata. Pola ini menunjukkan adanya hubungan dosis dan respons yang jelas, di mana peningkatan kadar lipid secara langsung berkontribusi terhadap peningkatan bioavailabilitas serta distribusi β -karoten ke jaringan target. Lipid merangsang sekresi empedu dan lipase pankreas, serta mendorong pembentukan asam lemak bebas yang

mempercepat miselisasi. Dengan demikian, hanya karotenoid yang terinkorporasi dalam misel yang dapat diabsorpsi oleh enterosit (Fan *et al.*, 2017). Temuan ini konsisten dengan studi nanoemulsi lainnya (Fan *et al.*, 2017; Teixe-Roig *et al.*, 2023) yang melaporkan bahwa keberadaan lipid, meskipun tidak selalu disertai dengan percepatan waktu puncak (T_{maks}). Dalam stud Yao *et al.*, (2021), sumber karotenoid berasal dari bayam yang mengandung β -karoten dan lutein. Keberadaan multi-karotenoid ini berpotensi menimbulkan kompetisi selama miselisasi dan absorpsi, karena keduanya berbagi jalur transport yang sama melalui SR-BI (*scavenger receptor class B type I*) dan NPC1L1 (*Niemann-Pick C1-Like 1*). Hal ini menjelaskan mengapa peningkatan lipid dari 0,2 g menjadi 1,0 g meningkatkan kadar β -karoten plasma secara signifikan (9,1 menjadi 20,5 ng/mL), tetapi akumulasi lutein di hati dan mata tidak terdeteksi pada semua kelompok perlakuan. Dengan demikian, kompetisi antar karotenoid memodulasi bioavailabilitas individual, sehingga formulasi multi-karotenoid memerlukan optimasi tersendiri. Sebaliknya, pada formulasi tanpa lipid (suspensi), absorpsi terjadi lebih cepat, namun bioavailabilitas totalnya lebih rendah. Hal ini menegaskan bahwa kecepatan pelepasan senyawa tidak mencerminkan efisiensi absorpsi secara keseluruhan. Perbandingan ini mengungkap perbedaan mendasar antar pendekatan formulasi, dimana sistem berbasis lipid (nanoemulsi) meningkatkan derajat absorpsi (AUC), sedangkan sistem non-lipid hanya memengaruhi kecepatan awal absorpsi (T_{maks}).

Pendekatan mikroenkapsulasi berbasis lipid juga menunjukkan pola serupa. Chen *et al.*, (2020) melaporkan bahwa sistem *crystal + excipient emulsion* (CE) dengan ukuran partikel kecil (~5,5

μm) menghasilkan kadar vitamin A hati tertinggi. Sementara itu, P. Yang *et al.*, (2021) pada model babi menunjukkan peningkatan bioavailabilitas relatif hingga 170% pada matriks lipid tanpa perubahan signifikan pada nilai T_{maks} . Temuan ini memperkuat bahwa lipid lebih berperan dalam meningkatkan efisiensi total absorpsi dibandingkan dalam mempengaruhi kinetika absorpsi awal. Selain itu, studi Tang *et al.*, (2022) juga menunjukkan bahwa matriks lipid tidak selalu meningkatkan absorpsi pada kondisi normal, namun menjadi faktor krusial dalam mempertahankan bioavailabilitas setelah proses stres (pemanasan dan paparan cahaya), dengan peningkatan absorpsi hingga 9 kali lipat dibandingkan vitamin A bebas. Hal ini mengindikasikan bahwa fungsi lipid tidak terbatas pada fase intestinal, tetapi juga berperan penting dalam stabilitas sebelum absorpsi. Faktor biologis turut memodulasi efek tersebut. Borel *et al.*, (2021) melaporkan bahwa status vitamin A dan jenis kelamin mempengaruhi distribusi serta konversi β -karoten. Sementara itu, Kato-Suzuki *et al.*, (2024) dan Berthomé *et al.*, (2025) menegaskan bahwa perubahan status vitamin A lebih tercermin pada cadangan hati dibandingkan kadar retinol plasma, sehingga parameter jaringan merupakan indikator yang lebih sensitif untuk mengevaluasi bioavailabilitas.

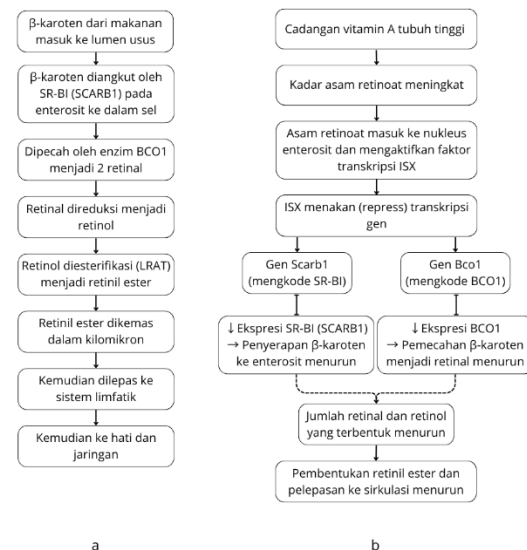
Konversi β -karoten menjadi Retinol

Konversi β -karoten menjadi retinol merupakan proses bertingkat yang ditentukan oleh interaksi antara bioaksesibilitas dan regulasi enzimatik, sehingga efisiensinya rendah dan sangat bervariasi. Secara mekanistik, β -karoten yang terabsorpsi diubah menjadi retinal oleh enzim BCO1 di usus (82%) dan hati (17%), kemudian direduksi menjadi retinol

serta diesterifikasi untuk transport kilomikron (Green *et al.*, 2021). Namun, hanya sebagian β -karoten yang terkonversi, sementara sisanya tetap utuh dan terdistribusi ke jaringan. Temuan ini menegaskan bahwa tahap konversi merupakan titik kritis (*bottleneck*) utama bioefikasi vitamin A.

Pendekatan formulasi menunjukkan bahwa peningkatan bioaksesibilitas secara langsung meningkatkan ketersediaan substrat untuk konversi. Studi mikroenkapsulasi berbasis lipid oleh Chen *et al.*, (2020), melaporkan bahwa perubahan status fisik partikel secara langsung mempengaruhi konversi β -karoten *in vivo*, dimana formulasi dengan ukuran partikel lebih kecil dan adanya lipid eksipien menghasilkan akumulasi retinol hati tertinggi dibandingkan bentuk konvensional. Hal ini menegaskan bahwa peningkatan bioaksesibilitas (melalui disrupsi kristal dan fasilitasi miselisasi) secara langsung meningkatkan ketersediaan substrat untuk konversi menjadi retinol. Temuan ini sejalan dengan Teixé-Roig *et al.*, (2023), yang menunjukkan bahwa nanoemulsi berbasis lipid tidak hanya meningkatkan absorpsi, tetapi juga mendorong pembentukan retinil ester di hati, sedangkan formulasi non-lipid cenderung hanya meningkatkan kadar β -karoten sirkulasi tanpa konversi optimal. Secara mekanistik, regulasi konversi β -karoten tidak hanya bergantung pada ketersediaan substrat, tetapi juga pada aktivitas enzim BCO1 yang diatur melalui mekanisme umpan balik negatif oleh asam retinoat, mekanisme ini dapat dilihat pada **Gambar 1.** dibawah ini. Asam retinoat, metabolit aktif vitamin A, menginduksi ekspresi faktor transkripsi ISX (*intestine-specific homeobox*) yang kemudian menekan (repress) transkripsi gen Bco1 dan Scarb1 (gen yang mengkode protein pengambil β -karoten di usus). Inilah

sebabnya mengapa pada kelompok dengan status vitamin A tinggi (HVA), efisiensi konversi justru lebih rendah dibandingkan kelompok status sedang (MVA) dalam studi Borel *et al.*, (2021).



Gambar 1. Mekanisme kontrol penyerapan β -karoten di enterosit. (a) **Low Vitamin A Status**, di mana jalur aktivasi berjalan dan (b) **High Vitamin A Status**, di mana asam retinoat mengaktifkan ISX untuk menekan promotor gen.

Secara evolusioner, mekanisme ini melindungi tubuh dari akumulasi vitamin A berlebih yang bersifat toksik. Sebaliknya, pada kondisi defisiensi (LVA), represi oleh ISX berkurang sehingga ekspresi BCO1 meningkat. Selain itu, studi fisiologis oleh Borel *et al.*, (2021) menegaskan bahwa efisiensi konversi tidak semata ditentukan oleh jumlah β -karoten yang tersedia, tetapi juga dimodulasi oleh status vitamin A awal (LVA, MVA, HVA) dan jenis kelamin, yang mengatur aktivitas enzimatik dan distribusi metabolit. Dengan kata lain, keberhasilan konversi β -karoten menjadi vitamin A ditentukan oleh dua hal yang saling melengkapi, yaitu sistem penghantaran memastikan ketersediaan substrat, sementara regulasi biologis tubuh menentukan efisiensi konversinya.

Berdasarkan temuan Borel *et al.*, (2021), peningkatan retinol plasma setelah suplementasi β -karoten hanya terjadi pada kelompok dengan status vitamin A rendah (LVA). Namun, fenomena ini lebih mencerminkan respons mobilisasi tubuh terhadap keadaan defisiensi daripada mencerminkan efisiensi konversi yang tinggi. Pada kondisi LVA, hati mengakumulasi protein pembawa kosong (apo-RBP4), sehingga retinol yang baru terbentuk dari konversi β -karoten segera ditangkap dan dilepaskan ke sirkulasi untuk memenuhi kebutuhan fisiologis yang mendesak. Efisiensi konversi tertinggi justru tercatat pada kelompok dengan status vitamin A sedang (MVA). Pada tikus betina, efisiensi konversi kelompok MVA mencapai 51% lebih tinggi dibandingkan kelompok LVA. Pola ini menunjukkan bahwa metabolisme vitamin A mengikuti kurva *hormesis*, di mana sistem bekerja paling efisien pada tingkat asupan menengah, bukan pada kondisi ekstrem seperti defisiensi (LVA) maupun kelebihan (HVA). Sebaliknya, pada tikus jantan ditemukan efisiensi konversi yang sangat tinggi secara konsisten (sekitar 94%) dan tidak dipengaruhi oleh status vitamin A awal (LVA, MVA, maupun HVA). Temuan ini menegaskan bahwa efisiensi konversi β -karoten tidak semata-mata ditentukan oleh ketersediaan substrat, melainkan juga dimodulasi oleh status vitamin A dan jenis kelamin, yang secara bersama mengatur aktivitas enzimatik serta distribusi metabolit.

Integrasi lintas studi menunjukkan bahwa pendekatan formulasi menentukan bioaksesibilitas β -karoten, sementara faktor fisiologis mengontrol efisiensi konversinya. Studi nanoenkapsulasi Chen *et al.*, (2020) meningkatkan ketersediaan substrat, sedangkan studi fisiologis Borel *et al.*, (2021) menunjukkan bahwa status vitamin A dan jenis kelamin merupakan

penentu utama konversi. Akibatnya, meskipun absorpsi meningkat, bioefikasi tetap terbatas pada kisaran 7–14%. Dengan demikian, peningkatan bioavailabilitas tidak cukup dicapai melalui sistem penghantaran saja, tetapi harus disertai dengan kondisi biologis yang optimal. Efisiensi konversi β -karoten ditentukan oleh kombinasi antara desain formulasi berbasis lipid dan regulasi metabolik tubuh, yang secara bersama mengontrol pembentukan retinol serta akumulasi vitamin A di jaringan.

Status Vitamin A dan Penyimpanan Hepatik

Vitamin A terutama disimpan di hati dalam bentuk retinil ester, dengan retinil palmitat sebagai komponen dominan, yang mencakup sekitar 80–90% dari total cadangan vitamin A dalam tubuh. Oleh karena itu, parameter hepatic merupakan indikator utama status vitamin A. Studi *tracer* oleh Tang *et al.*, (2022) menunjukkan bahwa lebih dari 95% vitamin A yang terabsorpsi langsung terakumulasi di hati dalam waktu 24 jam, terlepas dari bentuk sediaan yang digunakan. Temuan ini menegaskan bahwa luaran (*outcome*) utama dari bioavailabilitas vitamin A adalah retensi hepatic, bukan perubahan kadar retinol plasma. Perbandingan antar metode menunjukkan perbedaan interpretasi yang signifikan. Pengukuran retinol plasma hanya merefleksikan dinamika homeostasis dalam jangka pendek, sementara pengukuran berbasis jaringan (hati) mampu menangkap hasil akhir dari proses absorpsi serta efisiensi penyimpanan vitamin A. Hal ini didukung oleh temuan Kato-Suzuki *et al.*, (2024) yang menunjukkan bahwa pada model defisiensi, kadar retinol hati menurun drastis dari sekitar 22 $\mu\text{g/g}$ menjadi 7 $\mu\text{g/g}$, sementara kadar retinol

plasma tetap stabil pada kisaran 0,33 µg/mL. Temuan ini mengindikasikan bahwa metode berbasis plasma tidak sensitif terhadap deplesi awal cadangan vitamin A, karena tubuh mempertahankan kadar retinol sirkulasi melalui mobilisasi cadangan dari hati.

Pendekatan isotop yang dilakukan oleh Green & Green, (2020) memperkuat temuan ini dengan menunjukkan bahwa efisiensi absorpsi vitamin A berada pada kisaran 75%. Namun, interpretasi status vitamin A tetap bergantung pada distribusi dan penyimpanan hepatik, bukan semata-mata pada absorpsi awal. Sebaliknya, studi oleh Berthomé *et al.*, (2025) pada kondisi kelebihan vitamin A menunjukkan bahwa akumulasi retinil ester di hati meningkat hingga 18–32 kali lipat, disertai dengan gangguan metabolisme lipid, sementara perubahan kadar retinol plasma tetap terbatas. Secara keseluruhan, perbandingan lintas metode dan hasil studi menegaskan bahwa hati merupakan organ target akhir (*endpoint*) utama dalam metabolisme vitamin A, serta bahwa kadar retinol plasma bukanlah indikator yang reliabel, baik untuk kondisi defisiensi maupun kelebihan vitamin A. Implikasinya, evaluasi bioavailabilitas dan status vitamin A harus didasarkan pada retensi serta cadangan hepatik, dan tidak semata-mata mengandalkan parameter sirkulasi.

Meskipun studi-studi yang direview memberikan wawasan berharga, beberapa keterbatasan perlu dicermati sebelum hasilnya digeneralisasi ke manusia. Pertama, mayoritas studi menggunakan hewan coba (tikus, mencit, babi) dengan dosis vitamin A yang seringkali jauh lebih tinggi dibandingkan asupan harian manusia. Misalnya, dosis β-karoten pada studi Fan *et al.*, (2017) mencapai 100 mg/kg BB, setara dengan ribuan kali kebutuhan manusia. Kedua, durasi pengujian yang pendek (8-24 jam pada

sebagian besar studi) hanya menangkap fase absorpsi awal, padahal akumulasi hepatik membutuhkan waktu berminggu-minggu. Ketiga, hampir semua studi menggunakan subjek sehat dengan status vitamin A normal, sehingga temuan tentang efisiensi konversi dan penyimpanan mungkin tidak berlaku pada populasi defisien atau malabsorpsi. Dengan demikian, diperlukan penelitian lebih lanjut dengan durasi lebih panjang untuk memvalidasi temuan dari model hewan.

KESIMPULAN

Bioavailabilitas vitamin A secara *in vivo* merupakan proses multidimensional yang mengintegrasikan inovasi sistem penghantaran berbasis lipid dengan regulasi metabolik. Meskipun teknologi nanoemulsi dan mikroenkapsulasi secara signifikan meningkatkan stabilitas serta efisiensi miselisasi, efikasi akhirnya tetap dibatasi oleh tahap konversi β-karoten yang diatur secara homeostatik melalui jalur ISX-BCO1 serta dipengaruhi secara signifikan oleh faktor biologis seperti jenis kelamin dan status gizi awal. Mengingat kadar retinol plasma cenderung stabil akibat mekanisme kontrol tubuh, akumulasi retinil ester di hati harus diprioritaskan sebagai *endpoint* utama karena merefleksikan bioavailabilitas aktual dan status cadangan vitamin A secara jauh lebih akurat dibandingkan parameter sirkulasi darah. Dengan demikian pendekatan integratif yang menggabungkan fisikokimia formulasi dengan pemahaman mendalam terhadap retensi biologis menjadi kunci utama dalam pengembangan intervensi nutrisi yang efektif.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur para penulis panjatkan kepada Tuhan yang Maha Esa karena atas rahmat dan karunianya jurnal ini dapat diselesaikan dengan baik.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dosen pengampu mata kuliah dan para asisten laboratorium atas bimbingan, arahan, serta bantuan selama proses penelitian dan penyusunan jurnal ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada seluruh anggota kelompok atas kerjasama dan kontribusi yang diberikan selama kegiatan langsung. Semoga jurnal ini dapat memberikan manfaat serta menambah wawasan bagi para pembaca, khususnya dalam bidang yang berkaitan dengan penelitian yang dilaksanakan,

DAFTAR PUSTAKA

- Al Khairiyah, H., Hardinsyah, H., Dewi, M., Alamsyah, P. R., & Riawan, A. (2025). Differences in the Nutritional and Micronutrient Malnutrition Status Among Primary School Children Aged 8–13 Years in Bogor, Indonesia. *Amerta Nutrition*, 9(4), 586–595. <https://doi.org/10.20473/amnt.v9i4.2025.586-595>
- Berthomé, A., Antoine, T., Meiller, L., Govers, R., Guichard, P., Sabran, C., Gonzalez, T., Nowicki, M., Bordat, C., Borel, P., Grino, M., Sauvinet, V., & Reboul, E. (2025). Perinatal vitamin A excess impacts vitamin A and lipid metabolism in rat offspring. *Scientific Reports*, 15(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-18896-w>
- Borel, P., Troadec, R., Damiani, M., Halimi, C., Nowicki, M., Guichard, P., Margier, M., Astier, J., Grino, M., Reboul, E., & Landrier, J. F. (2021). β -Carotene Bioavailability and Conversion Efficiency Are Significantly Affected by Sex in Rats: First Observation Suggesting a Possible Hormetic Regulation of Vitamin A Metabolism in Female Rats. *Molecular Nutrition and Food Research*, 65(22). <https://doi.org/10.1002/mnfr.202100650>
- Chen, X., Liang, R., Zhong, F., & Yokoyama, W. H. (2020). Effect of beta-carotene status in microcapsules on its in vivo bioefficacy and in vitro bioaccessibility. *Food Hydrocolloids*, 106(March), 105848. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.105848>
- Fan, Y., Gao, L., Yi, J., Zhang, Y., & Yokoyama, W. (2017). Development of β -Carotene-Loaded Organogel-Based Nanoemulsion with Improved in Vitro and in Vivo Bioaccessibility. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65(30), 6188–6194. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b02125>
- Green, M. H., Ford, J. L., & Green, J. B. (2021). A Compartmental Model Describing the Kinetics of β -Carotene and β -Carotene-Derived Retinol in Healthy Older Adults. *Journal of Nutrition*, 151(2), 434–444. <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa306>
- Green, M. H., & Green, J. B. (2020). Vitamin A Absorption Determined in Rats Using a Plasma Isotope Ratio Method. *Journal of Nutrition*, 150(7), 1977–1981. <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa092>
- Kato-Suzuki, M., Okamatsu-Ogura, Y., Inanami, O., & Kimura, K. (2024). Time-dependent changes in retinoids content in liver and adipose tissue after feeding of a vitamin A-deficient diet to mice. *Experimental Animals*, 73(3), 302–309. <https://doi.org/10.1538/expanim.23-0123>
- Miller, A. P., Hornero-Méndez, D., Bandara, S., Parra-Rivero, O., Limón, M. C., von Lintig, J., Avalos, J., & Amengual, J. (2023). Bioavailability and provitamin A activity of neurosporaxanthin in mice. *Communications Biology*, 6(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-05446-1>
- Physiology, Nutrient Absorption - StatPearls - NCBI Bookshelf*. (n.d.).
- Rocha, H. R., Coelho, M. C., Gomes, A. M., & Pintado, M. E. (2023). Carotenoids Diet: Digestion, Gut Microbiota Modulation, and Inflammatory Diseases. *Nutrients*, 15(10). <https://doi.org/10.3390/nu15102265>
- Tang, W., Zhuang, J., Anselmo, A. C., Xu, X., Duan, A., Zhang, R., Sugarman, J. L., Zeng, Y., Rosenberg, E., Graf, T., McHugh, K. J., Tzeng, S. Y., Behrens, A. M., Freed, L. E., Jing, L., Jayawardena, S., Weinstock, S. B., Le, X., Sears, C., ... Jaklenec, A. (2022). Enhanced stability and clinical absorption of a form of encapsulated vitamin A for food fortification. *Proceedings of the National*

- Academy of Sciences*, 119(51), 2017.
<https://doi.org/10.1073/pnas.2211534119>
- Teixé-Roig, J., Oms-Oliu, G., Odriozola-Serrano, I., & Martín-Belloso, O. (2023). Enhancing in vivo retinol bioavailability by incorporating β -carotene from alga *Dunaliella salina* into nanoemulsions containing natural-based emulsifiers. *Food Research International*, 164(December 2022), 2359.
<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.112359>
- Terao, J. (2023). Revisiting carotenoids as dietary antioxidants for human health and disease prevention. *Food and Function*, 14(17), 7799–7824.
<https://doi.org/10.1039/d3fo02330c>
- Yan, X., Huang, J., Huang, L., Luo, C., Li, Z., Xu, P., Tan, K., Cheong, K. L., & Tan, K. (2024). Effects of dietary lipids on bioaccessibility and bioavailability of natural carotenoids. *Lwt*, 200(January 2024), 116171.
<https://doi.org/10.1016/j.lwt.2024.116171>
- Yang, P., Wang, H., Li, L., Zhang, N., & Ma, Y. (2021). Determination and evaluation of bioavailability of vitamins from different multivitamin supplements using a pig model. *Agriculture (Switzerland)*, 11(5), 1–15.
<https://doi.org/10.3390/agriculture11050418>
- Yao, K., McClements, D. J., Yan, C., Xiao, J., Liu, H., Chen, Z., Hou, X., Cao, Y., Xiao, H., & Liu, X. (2021). In vitro and in vivo study of the enhancement of carotenoid bioavailability in vegetables using excipient nanoemulsions: Impact of lipid content. *Food Research International*, 141(June 2020), 110162.
<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110162>