

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. TINJAUAN PUSTAKA

1. LDL

Low Density Lipoprotein (LDL) adalah lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol. Sebagian dari kolesterol di LDL akan dibawa ke hati dan jaringan ekstrahepatika (seperti testis, ovarium, glandula adrenal yang mempunyai reseptor LDL). Sebagian lagi dari LDL akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh reseptor scavenger- A (SR-A) di makrofag dan akan menjadi sel busa (foam cell). Makin banyak kadar LDL dalam plasma makin banyak yang akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh sel makrofag. Jumlah kolesterol yang akan teroksidasi tergantung dari kadar kolesterol yang terkandung di LDL (Adam, 2007).

Oksidasi LDL (kolesterol yang telah dioksidasi oleh radikal bebas) dapat mengendap di *dinding* pembuluh dan mengakibatkan aterosklerosis yang berdampak terjadinya penyakit jantung koroner (Tjay & Rahardja, 2007).

Kolesterol LDL merupakan sumber kolesterol untuk jaringan ekstrahepatika. Sekitar 30% LDL diuraikan di jaringan ekstrahepatik dan 70% di hati. Bila LDL berlebih, sistem ambilan LDL akan jenuh sehingga LDL yang berlebih dapat diambil oleh makrofag, karena makrofag memiliki reseptor lipoprotein yang disebut scavenger receptor (Mayes, 2009).

Protein utama yang membentuk LDL adalah Apo-B (apolipoprotein-B). Kolesterol LDL dianggap sebagai lemak yang "jahat" karena dapat menyebabkan penempelan kolesterol di dinding pembuluh darah dan terjadi penyumbatan pembuluh darah. Jika sumbatan terjadi pada otak akan menimbulkan stroke. Dan jika terjadi penyumbatan pada jantung akan menimbulkan PJK (Sudoyo, dkk., 2006).

Defisiensi aktivitas reseptor LDL menyebabkan terjadinya hiperkolesterolemia tipe *Ila* (hiperkolesterolemia familial) (Munaf S, 2009). Peningkatan kadar kolesterol LDL (> 175 mg%) dan TG (trigliserida) (> 310 mg%) merupakan faktor risiko terjadinya hiperlipidemia.

Kadar kolesterol LDL yang tinggi dalam darah berkaitan secara positif dengan penyakit kardiovaskular atau penyakit jantung koroner, sedangkan kadar kolesterol HDL yang tinggi dalam darah berkaitan secara negatif dengan Penyakit Jantung Koroner. Penurunan kolesterol LDL dalam darah dapat dilakukan dengan cara menurunkan berat badan dan diet dengan mengurangi lemak jenuh dan kolesterol serta peningkatan asupan lemak tak jenuh, serat dan protein nabati (Tjay & Rahardja, 2007; Sacher & McPherson, 2004).

National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) telah *membuat* satu batasan kolesterol LDL yang dapat dipakai secara umum tanpa melihat faktor risiko koroner seseorang.

Tabel 2. Klasifikasi kadar kolesterol LDL menurut NCEP ATP III 2001 (Sudoyo, dkk., 2006)

Kadar kolesterol LDL	
<100	Optimal
100-129	Mendekati optimal
130-159	Diinginkan
160-189	Tinggi
≥190	Sangat tinggi

2. HDL

High Density Lipoprotein (HDL) atau lipoprotein berdensitas tinggi bisa disebut juga α -lipoprotein adalah salah satu kelompok utama lipoprotein plasma yang berperan dalam transport kolesterol dan trigliserid serta pada metabolisme VLDL dan kilomikron. *High Density Lipoprotein* (HDL) adalah tempat penyimpanan apolipoprotein-C (Apo-C) dan apolipoprotein-E (Apo-E) yang dibutuhkan dalam metabolisme kilomikron dan VLDL. Apolipoprotein adalah protein yang berikatan dengan lipoprotein (Murray, dkk., 2006).

High Density Lipoprotein (HDL) memiliki jalur metabolisme yang disebut dengan *Reverse Cholesterol Transport* (RCT) (Noto, 2011). Peran HDL dalam RCT adalah memfasilitasi pemindahan kolesterol dari membrane sel perifer ke hati dan usus (Fauci, dkk., 2008).

Jalur RCT dimulai dari apo A-1 yang disekresikan hati dan usus mendapatkan fosfolipid dan kolesterol tidak teresterifikasi dari tempat apo A-1 disintesis yaitu hati dan usus melalui membrane protein *ATP-binding cassette protein A-1* (ABCA1). Proses ini menghasilkan formasi partikel HDL *discoidal* (Fauci, dkk., 2008). Apo A-1 adalah protein utama dari HDL dan memiliki sepuluh transmembran amfipatik α helix. Menurut

fungisinya, apo A-1 membentuk struktur awal HDL discoidal dan dikenali oleh beberapa protein paling penting yang terlibat dalam RCT, termasuk LCAT, ABCA1 dan SR-B1 (Daniels, dkk., 2009). Ashen & Blumenthal (2005) menyatakan hal yang hampir sama bahwa apo A-1 dan pre β -HDL rendah lipid berinteraksi dengan ABCA1 yang terdapat di dinding arterial makrofag, kemudian menyebabkan lemak bebas yang ada di dalam makrofag keluar dan bergabung dengan partikel tersebut (Apo A-1 dan pre β -HDL rendah lipid), sehingga terbentuklah HDL *nascent* / HDL *discoid*.

High Density Lipoprotein (HDL) discoid akan menambah kolesterol tidak teresterifikasi dari makrofag dan sel perifer. Dalam partikel HDL, kolesterol tidak teresterifikasi tersebut mengalami esterifikasi oleh LCAT (*Lecitin: Cholesterol Asetiltransferase*) sehingga menjadi kolesterol ester yang akan bergerak menuju inti dari partikel HDL dan terbentuklah HDL *mature* (Fauci, dkk., 2008). Selama pematangan HDL, HDL *discoid* diubah menjadi α -HDL yang bulat melalui LCAT yang memediasi perubahan kolesterol menjadi CE. Protein LCAT berjumlah 416 asam amino disintesis di hepar dan disekresikan ke sirkulasi (Daniel, dkk., 2009). HDL *mature* menerima kolesterol dari jaringan melalui SR-B1 dan kemudian kolesterol diesterifikasi oleh LCAT, yang memperbesar ukuran partikel untuk membentuk HDL yang kurang padat (Murray, dkk., 2009).

Pada partikel HDL, LCAT mentransfer kelompok sn-2-acyl dari lesitin ke kelompok hidroksil dari kolesterol, menghasilkan pembentukan CE (*Cholesterol Esters*) yang akan disimpan dalam inti HDL sehingga mengubah HDL *nascent discoidal* menjadi bentuk bulat (Daniel, dkk.,

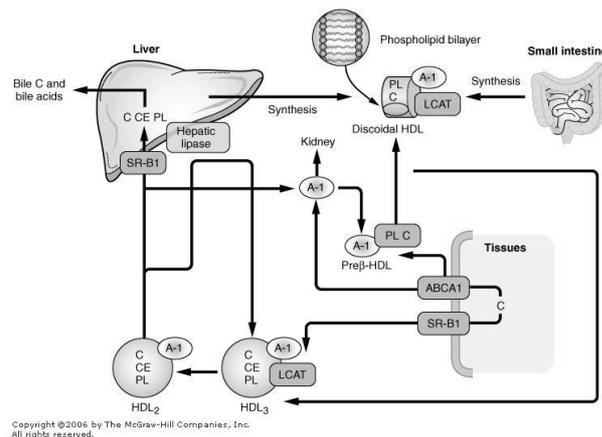
2009). CE lebih hidrofobik dari pada FC dan terakumulasi di pusat partikel HDL, menyebabkan perubahan geometri dari *discoidal* menjadi bulat. Proses ini penting untuk efluks kolesterol karena membantu dalam menjaga konsentrasi gradien mendukung dalam penambahan kolesterol bebas ke HDL (Daniel, dkk., 2009).

Scavenger receptor B1 (SR-B1; reseptor pembersih kelas B1) diidentifikasi sebagai *reseptor* HDL yang berperan ganda dalam metabolisme HDL (Murray, dkk., 2009), yaitu:

- a. Di hati dan di jaringan steroidogenik, reseptor ini mengikat HDL melalui apo A-1, dan *cholesteryl ester* (CE) secara selektif disalurkan ke sel meskipun SR-B1 dan apo A-1 tidak ikut diserap (Murray, dkk., 2009).
- b. Di jaringan lain, SR-B1 memerantarai penerimaan kolesterol dari sel ke HDL yang kemudian mengangkutnya ke hati untuk disekresikan melalui empedu (baik sebagai kolesterol atau setelah diubah menjadi asam empedu) dalam proses yang dikenal sebagai transport kolesterol terbalik (*Reverse Cholesterol Transport*) (Murray, dkk., 2009).

High Density Lipoprotein (HDL) dibawa ke hati melalui dua jalur, yaitu jalur langsung dan tidak langsung. Pada jalur tidak langsung, kolesterol ester yang ada di HDL bertukaran dengan trigliserid yang ada di VLDL dan LDL melalui *CETP*, sehingga kolesterol ester dibawa ke hati melalui reseptor LDL. HDL yang menjadi kaya dengan trigliserid kemudian dihidrolisis oleh *hepatic triglyseride lipase* (HTGL) (Noto, 2011). Pada jalur langsung, kolesterol HDL diambil langsung oleh hepatosit melalui SR-B1 (Fauci, dkk., 2008).

Trigliserid yang didapat dari modifikasi partikel HDL-C akan dihidrolisis oleh hepatic *lipase*, sehingga terjadi regenerasi berupa partikel kecil kolesterol HDL dan pre β -HDL yang berperan dalam RCT (Ashen & Blumenthal, 2005). Hasil lainnya yang melalui penyaluran selektif CE ke hati melalui SR-B1 atau melalui hidrolisis trigliserid dan fosfolipid HDL oleh lipase hati adalah terbentuknya kembali HDL *mature*, apo A-1 bebas pre β -HDL setelah berikatan dengan sejumlah kecil fosfolipid dan kolesterol. Sedangkan kelebihan apo A-1 akan dihancurkan di ginjal (Murray, dkk., 2009).



Gambar 1. Metabolisme HDL dalam RCT, (LCAT, *Lechitin: Cholesterol Asiltransferase*; C, *cholesterol*; CE, *Cholesteril ester*; PL, *Phasfolipid*; A-1, Liporptein A-1; SR-B1, *scavenger receptor B-1*; ABCA1, *ATP-Binding Casette Transporter A-1*; pra β -HDL).

Peningkatan asam lemak bebas ke hati dengan keadaan simpanan glikogen yang masih adekuat menyebabkan meningkatnya produksi trigliserid, yang *selanjutnya* menstimulasi sekresi dari apoB dan kolesterol VLDL (Mooradian, 2009).

Mekanisme penting untuk RCT melibatkan *ATP-Binding Cassette Transporter A1* (ABCA1). *ATP-Binding Cassette Transporter A1* (ABCA1) cenderung memindahkan kolesterol dari sel ke partikel yang kurang memiliki lipid, misalnya pre β -HDL atau apo A-1 yang kemudian diubah menjadi HDL *mature* melalui HDL *discoid*. Pre β -HDL adalah bentuk paling poten HDL yang menginduksi efluks kolesterol dari jaringan (Murray, dkk., 2009).

Perubahan dari kadar lipid plasma, aktifitas enzim yang terlibat dalam metabolisme partikel HDL dan reseptor yang memerantari pengambilan dan pengeluaran kolesterol bebas atau CE dari atau menuju HDL menghasilkan perubahan *dalam* subkelas HDL dan ukuran partikelnya (Li Tian, dkk., 2012). Konsentrasi HDL-C (*High-Density Lipoprotein Cholesterol*) yang rendah adalah kelainan paling umum dari lipoprotein di pasien dengan *Coronary Heart Disease* (CHD) dan nilai HDL-C menunjukkan prediksi yang kuat dari CHD (Noto, 2011).

Tabel 3. Klasifikasi kadar kolesterol HDL pada manusia menurut NCEP ATP III 2001 (sudoyo, dkk., 2006)

Kadar kolesterol HDL	
<40	Rendah
\geq 60	Tinggi

3. PEPAYA (*Carica papaya Linn*)

a. Klasifikasi tanaman

Kingdom: Plantae

Divisio: Spermatophyta

Sub divisio: Angiospermae

Class: Dicotyledonae

Ordo: Posiflorae

Family: Caricaceae

Genus: *Carica*

Spesies: *Carica papaya Linn* (Bagschi, 2012).



Gambar 2. Pepaya (*Carica papaya Linn*).

b. Deskripsi tanaman

Pepaya merupakan tumbuhan yang berbatang tegak dan basah. Tinggi pohon pepaya dapat mencapai 8 sampai 10 meter dengan akar yang kuat. Batang bulat, berongga, tidak berkayu, terdapat tonjolan bekas tangkai daun yang sudah rontok. Daun menjari dan terkumpul di ujung batang. Buah berbentuk bulat hingga memanjang tergantung jenisnya. Buah muda berwarna hijau dan buah tua kekuningan atau jingga, berongga besar di bagian tengahnya, tangkai buah pendek. Biji berwarna hitam dan diselimuti lapisan tipis (Asharini, 2010).

c. Syarat tumbuh

Menurut Tim OVA publisher (2010) Pepaya dapat ditanam di dataran rendah sampai ketinggian 700 m. Suhu udara optimum 22° C – 26° C, curah hujan 1.000 – 2.000 mm/tahun. Walaupun tanaman pepaya dapat hidup dan berkembang di segala tipe tanah, namun tanah yang subur, remah (gembur), drainase baik pH tanah sekitar netral (6-7) adalah yang disenangi pepaya.

d. Kandungan kimia

Minyak lemak dari biji pepaya mengandung asam jenuh 16,97% (11,38% palmitat, stearat 5,25% dan 0,31% arachidic) dan 78,63% asam tak jenuh (oleat 76,5% dan 2,13% linoleat). Bibit hasil 660-760 mg BITC (aglikon bakterisida dari glutropaeolin isothiocyanate benzil), sebuah glikosida, sinigrin, yang myrosin enzim, dan carpasemine. Fermentasi dengan ragi bir dan penyulingan menghasilkan alkohol 4% dimana 91,8% adalah etanol, metanol 4,8%. 2.2% N-propanol, dan 1,2% tidak diketahui (non-alkohol) (Krisna, 2008).

e. Efek farmakologis dan hasil penelitian

Biji pepaya yang berwarna kuning diketahui mengandung 71.60% asam oleat, 15.13% asam palmitat, 7.68%% asam linoleat, 3.60% asam stearat, dan asam-asam lemak lain dalam jumlah relatif sedikit atau terbatas (Sukadana, 2008).

Biji pepaya mempunyai efek hipolidemia dan anti oksidan dalam darah. Berdasarkan analisis fitokimia, biji pepaya mengandung saponin, tanin, alkaloid, flavonoid, anthraquinones, glikosida, dan dapat menurunkan kadar gula darah. Sebelumnya ekstrak diuji menggunakan metode standar kualitatif dan sederhana (Adeneye & Olagunju, 2009). Penurunan rasio kolesterol LDL:HDL disebabkan adanya zat fitokimia berupa flavonoid, saponin dan tannin dalam biji pepaya.

Secara khusus saponin digunakan untuk menurunkan aktifitas kolesterol serum seperti aksi resin yaitu dengan mengurangi sirkulasi enterohepatik asam empedu. Dalam proses ini terjadi konversi kolesterol total menjadi asam empedu didalam hati yang menyebabkan terjadinya penurunan kadar kolesterol (Adeneye & Olagunju, 2009). Olagunju, dkk., (1995) menyatakan bahwa flavonoid, alkaloid, dan tanin mempunyai efek hipoglikemik dan hipopolipidemik.

Flavonoid merupakan molekul polifenolik dengan atom karbon 15 bersifat larut air. Flavonoid terdiri dari chalcone, flavon, flavonol, flavanon dan lain-lain (Njoku, 2009). Mekanisme penurunan rasio LDL:HDL oleh flavonoid melalui beberapa faktor yaitu penghambatan absorpsi kolesterol dan peningkatan ekskresi empedu (Gropper, dkk., 2009).

Tanin dapat menghambat enzim *3-hydroxi-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-COA) reductase* yang berperan mensintesis

kolesterol dan enzim *Acyl CoA-cholesterol-o-acyltransferase* (ACAT) yang bertanggung jawab dalam esterifikasi kolesterol (Do GM, dkk., 2011). Terhambatnya aktivasi HMG-CoA *reductase* akan menurunkan sintesis kolesterol dihati sehingga menurunkan sintesis Apo β -100 dan meningkatkan reseptor LDL pada permukaan hati. Dengan demikian, kolesterol LDL darah akan ditarik ke hati sehingga menurunkan kolesterol LDL dan VLDL (Do GM, dkk., 2011). Antioksidan berperan dalam melindungi LDL dan VLDL dari reaksi oksidasi dan dapat mencegah terjadinya kardiovaskular (Ardiansyah, 2007).

4. Kunyit (*Curcuma domestica Val*)

a. Klasifikasi tanaman

Kingdom: Plantae

Divisio: Spermatophyta

Sub divisio: Angiospermae

Class: Monocotyledonae

Ordo: Zingiberales

Family: Zingiberaceae

Genus: *Curcuma*

Spesies: *Curcuma domestica Val* (Bagschi, 2012).



Gambar 3. Kunyit (*Curcuma domestica Val*)

b. Deskripsi tanaman

Kunyit merupakan salah satu jenis tanaman obat yang banyak memiliki manfaat dan banyak ditemukan di wilayah Indonesia. Kunyit termasuk jenis rumput-rumputan, tinggi sekitar 1 meter dan bunganya muncul dari pucuk batang semu dengan panjang sekitar 10-15 cm dan berwarna putih. Umbi akarnya berwarna kuning tua, berbau wangi aromatis dan rasanya agak manis (Kardarron, 2010). Bagian utama dari tanaman ini adalah rimpangnya yang berada di dalam tanah. Rimpangnya memiliki banyak cabang dan tumbuh menjalar, rimpang induk biasanya berbentuk elips dengan kulit luarnya berwarna jingga kecoklatan. Buah daging rimpang kunyit berwarna merah jingga kekuning-kuningan (Kardarron, 2010).

c. Syarat tumbuh

Menurut Tim OVA publisher (2010) kunyit dapat tumbuh dengan baik pada ketinggian 0-1.200 meter diatas permukaan laut. Adaptasi tanaman sangat baik pada iklim panas sampai sedang dengan kelembaban tinggi. Tanah yang cocok untuk tanaman kunyit adalah

tanah yang subur, gembur, mengandung banyak humus dan berdrainase baik. Untuk memperoleh pertumbuhan yang optimal, sebaiknya kunyit memperoleh bulan basah sekitar 4-6 bulan sebelum gugurnya daun. Untuk pembentukan rimpang sangat dibutuhkan cahaya matahari yang cukup.

d. Kandungan kimia dan efek farmakologi

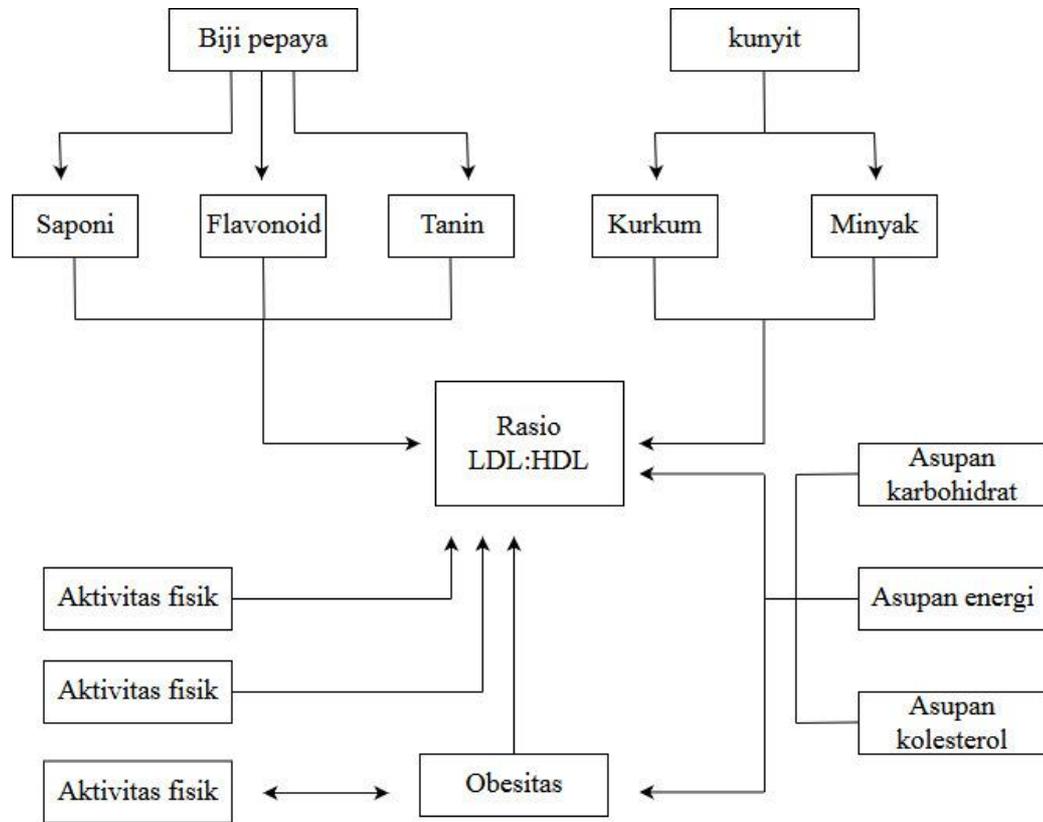
Senyawa kimia utama yang terkandung dalam rimpang kunyit adalah: zat warna kurkuminoid yang merupakan suatu senyawa diarilheptanoid 3-4% yang terdiri dari kurkumin, dihidrokurkumin, desmetoksikurkumin dan bidesmetoksikurkumin. Minyak atsiri 2-5% yang terdiri dari seskuiterpen dan turunan fenilpropana turmeron (aril-turmeron, alpha turmeron dan beta turmeron), kurlon kurkumol, atlanton, bisabolen, seskuifellandren, zingiberin, aril kurkumen dan humulen. Selain itu terdapat juga arabinosa, fruktosa, glukosa, pati tannin dan dammar. Serta kandungan mineral yaitu magnesium besi, mangan, kalsium, natrium, kalium, timbal, seng, kobalt, aluminium dan bismuth (Sudarsono, 1996).

Kurkumin pada kunyit memiliki efek anti inflamasi, anti angiogenik, anti oksida serta anti infeksi. Sehingga digunakan sebagai terapi beberapa penyakit seperti osteoarthritis, hepatitis, *Alzheimer*, dislipidemia, terapi luka, diabetes, obesitas dan sindrom metabolic (Aggarwal, 2013). Kurkumin oral pada mencit dapat mencegah kenaikan berat badan. Kenaikan berat badan ini dicegah dengan

menekan pertumbuhan jaringan adiposa melalui aktivitas anti angiogenik dan modulasi metabolisme adiposit. Supresi angiogenesis pada jaringan adiposa dan pengaruh kurkumin pada metabolisme lemak pada adiposit ini yang menyebabkan berkurangnya lemak tubuh termasuk lemak subkutan abdomen serta viseral dan juga mencegah penambahan berat badan (Ejaz, dkk., 2009).

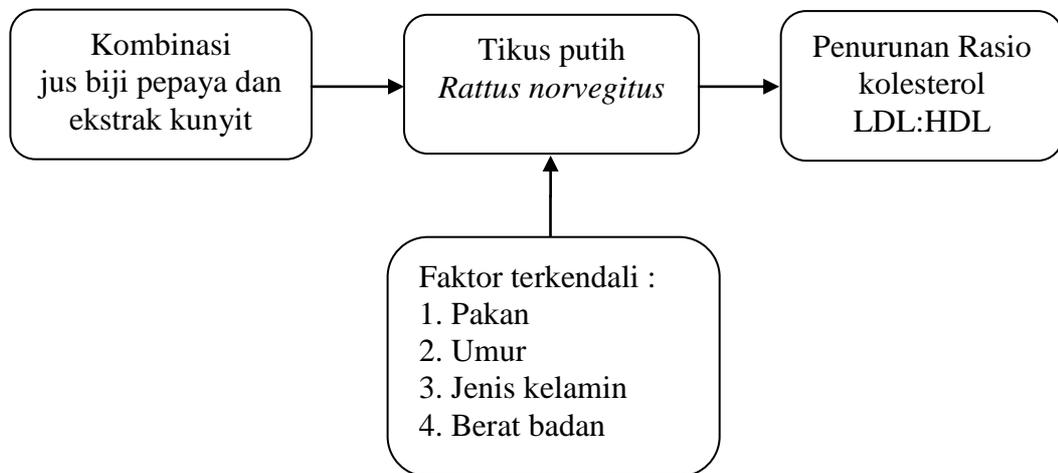
Minyak atsiri dapat menurunkan lemak abdominal melalui regulasi ekspresi beta oksidasi peroksisom di hati. Minyak atsiri dan kurkumin bekerja secara sinergis dalam regulasi gen-gen yang mengatur metabolisme lemak (Honda, 2006).

B. KERANGKA TEORI



Gambar 4. Kerangka teori (Adeneye & Olanaju, 2009)

C. KERANGKA KONSEP



Gambar 5. Kerangka konsep

D. HIPOTESIS

Kombinasi jus biji pepaya (*Carica papaya L*) dan jus kunyit (*Curcuma domestica Val.*) dapat menurunkan rasio kolesterol LDL : HDL pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) dislipidemia.