

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tinjauan Pustaka

##### 1. Pepaya (*Carica papaya L.*)

*Carica papaya L* adalah tanaman yang berasal dari Amerika. Pusat penyebaran tanaman pepaya diduga berada di daerah Meksiko bagian selatan dan Nikaragua. Di Indonesia, tanaman pepaya umumnya tumbuh menyebar dari daratan rendah sampai daratan tinggi, yaitu sampai ketinggian 1000 m di atas permukaan laut (Kalie, 2008). Meski semakin banyak jenis dan ragam buah impor, pepaya tetap populer di Indonesia. Selain murah, zat gizi yang dikandungnya pun lengkap. Biji, daun, batang, dan akarnya sangat bermanfaat sebagai obat. Pepaya juga dikenal sebagai buah yang murah harganya dan enak rasanya. Varietas yang beragam dan ketersediaannya sepanjang tahun turut memperkokoh posisi pepaya sebagai buah idola (Yuniarti, 2010).

Klasifikasi tanaman pepaya adalah sebagai berikut (Yuniarti, 2008):

Regnum : Plantae  
Divisi : Spermatophyta  
Class : Dicotyledoneae  
Ordo : Cistales  
Family : Caricaceae  
Genus : *Carica*  
Species : *Carica papaya L (Bagschi, 2012)*.

Pepaya mempunyai kandungan zat yang sangat bermanfaat diantaranya saponin, tanin, flavonoid, enzim papain dan Disamping gizinya yang tinggi, pepaya adalah buah yang memiliki kandungan tinggi antioksidan. Ini termasuk vitamin C, folat, vitamin A, mineral, magnesium, vitamin E, kalium, serat dan vitamin B. Antioksidan memerangi radikal bebas dalam tubuh dan menjaga kesehatan sistem kardiovaskular dan memberikan perlindungan terhadap kanker usus besar (Superkunam, 2010).

Buah pepaya rasanya manis dan bersifat netral. Buah pepaya berkhasiat sebagai pengobatan konstipasi, diare kronis, demam, luka serta alergi. Buah matang dapat memacu enzim pencernaan, peluruh empedu, penguat lambung dan antiscorbut. Buah mengkal sebagai pencahar ringan, peluruh kencing, memperlancar ASI (Adi, 2006).

**Tabel 2.** Kandungan tanaman pepaya

No	Organ	Kandungan Senyawa
1	Daun	enzim papain, alkaloid karpaina, pseudo-karpaina, glikosid, karposid dan saponin, sakarosa, dekstroza, dan levulosa. Alkaloid karpaina mempunyai efek seperti digitalis
2	Buah	$\beta$ -karotena, pektin, d-galaktosa, l-arabinosa, papain, papayotimin papain, serta fitokinase
3	Biji	glukosida kakirin dan karpain. Glukosida kakirin berkhasiat sebagai obat cacing, peluruh haid, serta peluruh kentut (karminatif)
4	Getah	papain, kemokapain, lisosim, lipase, glutamin, dansiklotransferase

Sumber :Dalimartha (2007)

Buah pepaya banyak mengandung vitamin A yang diperlukan untuk meningkatkan sistem kekebalan tubuh. Dengan mengonsumsi buah pepaya diyakini dapat memperkuat sistem kekebalan tubuh dan mencegah beberapa penyakit yang terjadi sebagai hasil menurunnya kekebalan, seperti pilek dan batuk, infeksi dan flu. Pepaya juga mengandung enzim papain dan enzim *chymopapain* yang dapat mengurangi peradangan sehingga membantu tubuh dalam penyembuhan luka bakar dan luka lainnya. Beberapa penyakit tertentu menjadi lebih buruk ketika tubuh meradang (Superkunan, 2010).

Flavonoid adalah senyawa yang terdiri dari 15 atom karbon yang umumnya tersebar di dunia tumbuhan. Flavonoid tersebar luas di tanaman mempunyai banyak fungsi. Flavonoid adalah pigmen tanaman untuk memproduksi warna bunga merah atau biru pigmentasi kuning pada kelopak yang digunakan untuk menarik hewan penyerbuk. Flavonoid hampir terdapat pada semua bagian tumbuhan termasuk buah, akar, daun dan kulit luar batang dari tumbuhan pepaya (Worotikan, 2011). Manfaat flavonoid antara lain untuk melindungi struktur sel, meningkatkan efektifitas vitamin C, antiinflamasi, mencegah keropos tulang, penurunan kolesterol dan sebagai antibiotik (Haris, 2011).

Senyawa lain pada daun pepaya yang memiliki peran sebagai insektisida dan larvasida adalah saponin. Saponin adalah suatu glikosida alamiah yang terikat dengan steroid atau triterpena (Agato, 2009). Saponin mempunyai aktifitas farmakologi yang cukup luas diantaranya meliputi:

immunomodulator, anti tumor, anti inflamasi, antivirus, anti jamur, dapat membunuh kerang-kerangan, hipoglikemik, dan efek hypokholesterol. Saponin juga mempunyai sifat bermacam-macam, misalnya: terasa manis, ada yang pahit, dapat berbentuk buih, dapat menstabilkan emulsi, dapat menyebabkan hemolisis. Dalam pemakaiannya saponin bisa dipakai untuk banyak keperluan, misalnya dipakai untuk membuat minuman beralkohol, dalam industri pakaian, kosmetik, membuat obat-obatan, dan dipakai sebagai obat tradisional(Hanafi, 2011).

## **2. Kunyit (*Curcuma domestica Val.*)**

Kunir atau kunyit (*Curcuma domestica Val.*) termasuk salah satu tanaman rempah dan obat asli dari wilayah Asia Tenggara. Penyebaran tanaman ini sampai ke Malaysia, Indonesia, Asia Selatan, Cina Selatan, Taiwan, Filipina, Australia bahkan Afrika. Tanaman ini tumbuh dengan baik di Indonesia (Agoes, 2010).

Klasifikasi tanaman sebagai berikut (Hapsoh dan Hasanah, 2011):

Divisio	: Spermatophyta
Sub divisio	: Angiospermae
Kelas	: Monocotyledoneae
Ordo	: Zingiberales
Famili	: Zingiberaceae
Genus	: <i>Curcuma</i>
Species	: <i>Curcuma domestica Val (Bagschi,2012).</i>

Kunyit merupakan jenis temu-temuan yang mengandung zat aktif seperti minyak atsiri dan senyawa kurkumin. Kandungan bahan kimia yang sangat berguna adalah curcumin yaitu diarilhatanoid yang memberi warna kuning. Selain itu kandungan kimianya adalah tumeron, zingiberen. Komposisi kimia kunyit kadar air 6,0%, protein 8,0%, karbohidrat 57,0%, serat kasar 7,0%, bahan mineral 6,8%, minyak volatile 3,0%, kurkuma 3,2%, bahan non volatil 9,0%. Kandungan kunyit yaitu minyak atsiri (3-5%) terdiri dari senyawa dialfapelandren 1%, disabeneli 0,6%, cineol 1%, borneol 0,5%, zingiberen 25% tirmeron 58%, seskuiterpen alcohol 5,8%, alfatlanton dan gamma atlanton, pati berkisar 40-50%, kurkumin 2,5-6% (Bintang dan Nataamijaya, 2005).

Bagian yang sering dimanfaatkan sebagai obat adalah rimpang; untuk, antikoagulan, antiedemik, menurunkan tekanan darah, obat malaria, obat cacing, obat sakit perut, memperbanyak ASI, stimulan, mengobati keseleo, memar dan rematik. Kurkuminoid pada kunyit berkhasiat sebagai antihepatotoksik (Kiso *et al.*, 1983) enthelmintik, antiedemik, analgesic. Selain itu kurkumin juga dapat berfungsi sebagai antiinflamasi dan antioksidan serta menurunkan kolesterol dalam tubuh (Masuda *et al.*, 1993). Menurut Supriadi, kurkumin juga berkhasiat mematikan kuman dan menghilangkan rasa kembung karena dinding empedu dirangsang lebih giat untuk mengeluarkan cairan pemecah lemak. Minyak atsiri pada kunyit dapat bermanfaat untuk mengurangi gerakan usus yang kuat sehingga

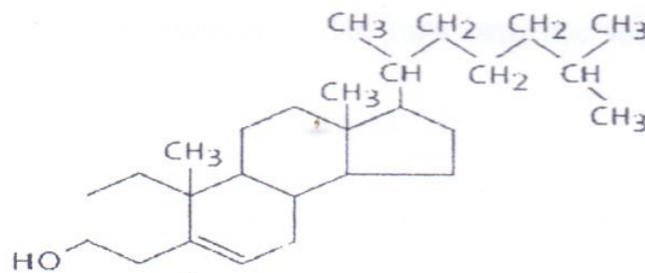
mampu mengobati diare. Selain itu, juga bisa digunakan untuk meredakan batuk dan antikejang.

Zat yang terkandung di dalam kunyit yang mempunyai manfaat sangat besar yaitu salah satunya Curcumin. Curcumin merupakan komponen penting dari *Curcuma longa Linn.* yang memberikan warna kuning yang khas (Jaruga et al., 1998 dan Pan et al., 1999). Curcumin termasuk golongan senyawa polifenol dengan struktur kimia mirip asam ferulat yang banyak digunakan sebagai penguat rasa pada industri makanan (Pan et al., 1999). Serbuk kering rhizome (turmeric) mengandung 3-5% Curcumin dan dua senyawa derivatnya dalam jumlah yang kecil yaitu desmetoksi kurkumin dan bisdesmetoksikurkumin, yang ketiganya sering disebut sebagai kurkuminoid (Tonessen dan Karlsen, 1995). Curcumin tidak larut dalam air tetapi larut dalam etanol atau dimetilsulfoksida (DMSO). Degradasi Curcumin tergantung pada pH dan berlangsung lebih cepat pada kondisi netral-basa (Aggarwal et al., 2003). Curcumin dapat mengganggu siklus sel kanker paru A549 dan menekan pertumbuhan sel. Efek penekanan tergantung pada konsentrasi. Efek tidak hanya bergantung dari sitotoksik nonspesifik, tetapi juga dari induksi apoptosis (Zhang, et al., 2004).

### **3. Kolesterol**

Kolesterol, berasal dari bahasa Yunani Chole “empedu” dan “stereos” padat. Menurut Murray, et al., (2003) kolesterol ( $C_{27}H_{46}O$ ) adalah melabolit yang mengandung lemak sterol, yang ditemukan pada

membrane sel didalam jaringan dan lipoprotein plasma, bisa dalam bentuk kolesterol bebas atau gabungan dengan asam lemak rantai panjang sebagai ester kolesterol. Kolesterol merupakan jenis khusus lipid yang disebut steroid ( lipid yang memiliki struktur kimia khusus terdiri atas 4 cincin atom karbon). Struktur dasar kolesterol yang seluruhnya dibentuk oleh molekul asetil Ko-A seperti pada gambar (2.1). (Guyton & Hall, 2003). Kolesterol dan derivatnya tidak larut dalam air tetapi larut dalam minyak dan alkohol, sehingga dimasukkan dalam golongan lipid (lemak).



**Gambar. 2.1** Struktur Kolesterol (Meyers, 2003)

#### a. Sumber Kolesterol dalam Tubuh

Kolesterol dihasilkan 80 % dari dalam tubuh disintesis oleh liver dari asetil KoA (asetil KoA berasal dari pengiraian karbohidrat dan lemak) yang disebut kolesterol endogen dan 20 % sisanya dari luar tubuh (eksogen). Kolesterol eksogen berasal dari diet makanan yang berasal dari hewan seperti kuning telur, hati, otak, metega, daging, dan susu. Produk nabati tidak mengandung kolesterol meskipun memiliki kandungan lemak (Guyton & Hall, 2003).

## **b. Fungsi Kolesterol dalam Tubuh**

Fungsi kolesterol antara lain :

- 1) Proses pembentukan sel-sel tubuh, lemak berperan sebagai pembentuk dinding-dinding sel.
- 2) Dibutuhkan untuk bahan dasar pembentukan hormon-hormon steroid.
- 3) Membuat asam empedu untuk proses emulsi lemak.
- 4) Dibutuhkan untuk membuat vitamin D dan juga berperan sebagai bahan untuk membuat hormon-hormon sex dan kortikosteroid.

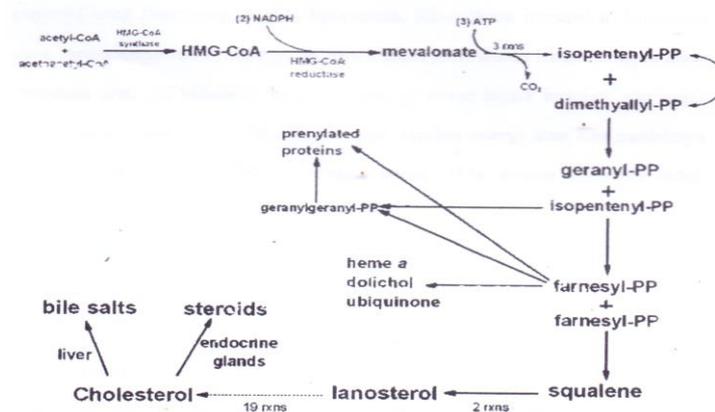
(Suharsono, 2008)

## **c. Biosintesis dan Pengangkutan Kolesterol**

Biosintesis kolesterol terjadi pada sel-sel *eukaryote*, separuh dari kolesterol didalam tubuh berasal dari biosintesis *de novo*. Sintesis kolesterol dimulai dari perpindahan asetil-KoA dari mitokondria ke sitosol, khususnya di perosisom. Biosintesis kolesterol terjadi di 25 % di organ hati dan 10 % di usus (Michael *et, al.*, 2010). Asetil-KoA berasal dari reaksi oksida (misalnya asam lemak atau piruvat) dalam mitokondria dan diangkut ke dalam sitoplasma. Selain itu asetil-KoA dapat berasal dari sitoplasma oksidasi etanol oleh KoA-asetil sintetase. Terdapat lima tahapan utama dalam biosintesis kolesterol ( Gambar 2.2) yaitu :

- 1) Asetil KoA membentuk 3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA (HMGKoA), kemudian HMGKoA dikonversi menjadi mevalonat,

- 2) Mevalonat membentuk unit isoprenoid yang aktif dengan menghilangkan CO<sub>2</sub>,
- 3) Enam unit isoprenoid yaitu isopentil pirofosfat (IPP) membentuk skualen,
- 4) Skualen mengalami siklisasi dikonversi menjadi lanosterol (senyawa steroid induk),
- 5) Konversi lanosterol menjadi kolesterol.



**Gambar.2.2** Biosintesis kolesterol (Michael, 2010)

Dalam biosintesis kolesterol melibatkan sebanyak sepuluh macam enzim yaitu asetoasetil-KoA thiolase, HMG-KoA sintase, HMG-KoA reduktase, mevalonat kinase, fosfomevalonat kinase, fosfomevalonat dekarboksilase, isopentenil-pirofosfat isomerase (IPP isomerase), farnesil-pirofosfat transferase (FPP transferase), squalene sintase dan squalene epoksidase (Murray, et al., 2003).

Lemak yang terdapat dalam makanan akan diuraikan menjadi kolesterol, trigliserid, fosfolipid, dan asam lemak bebas pada saat dicerna dalam usus. Keempat unsur lemak ini akan diserap dari usus

dan masuk kedalam darah. Agar dapat diangkut dalam aliran darah, kolesterol bersama dengan lemak-lemak lain (trigliserida dan fosfolipid) harus berikatan dengan protein untuk membentuk senyawa yang larut disebut lipoprotein (Sulaksono, 2010).

Ester kolesterol dan trigliserid didalam usus diemulsikan oleh asam empedu membentuk misel-misel yang lebih larut air untuk mempermudah penyerapan oleh usus. Kemudian kolesterol dalam misel diuraikan oleh enzim esterase pankreas menjadi kolesterol bebas dan asam lemak, kemudian masuk dalam mukosa usus dengan cara difusi. Setelah masuk dalam usus kemudian diesterifikan kembali menjadi ester kolesterol. Ester kolesterol yang terbentuk dalam mukosa usus kemudian bergabung dengan sisa kolesterol bebas, trigliserid, dan lipoprotein sehingga membentuk kilomikron kemudian masuk ke dalam pembuluh darah limfa yang dilanjutkan ke duktus torasikus lalu masuk dalam sirkulasi plasma darah (Mahendra, 2007).

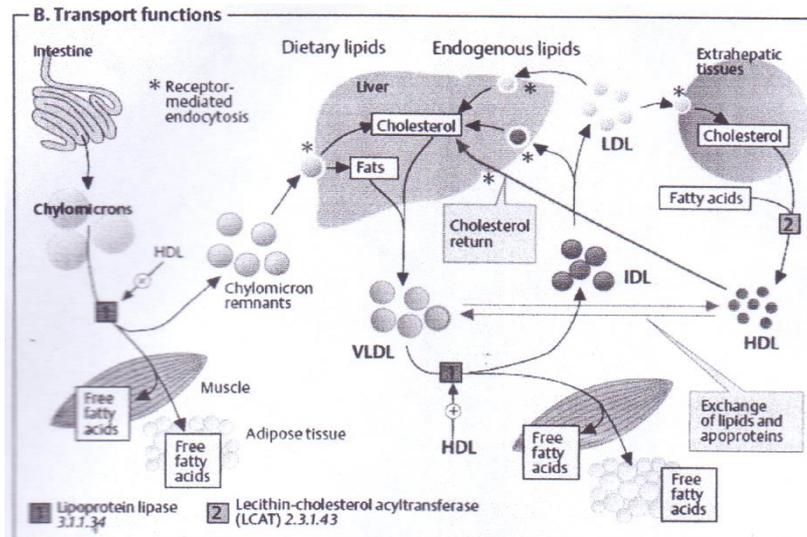
Dalam sirkulasi darah, kilomikron dihirolisis (diuraikan) oleh enzim lipoprotein lipase yang disekresikan oleh sel-sel dinding pembuluh darah kemudian trigliseridnya diambil oleh sel-sel pembuluh darah untuk bahan bakar, sisa kilomikron yang kaya kolesterol kemudian diangkut ke dalam hati untuk mensintesis asam empedu dan hormone (Ologunju, 2010).

Semua kolesterol dan trigliserid yang berasal dari sisa kilomikron disntesis oleh liver, apabila melebihi kebutuhan liver maka akan

diangkut dari liver ke darah dalam bentuk *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL). *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) sama seperti kilomikron, selama dalam sirkulasi darah akan dihidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase yang terdapat di sel-sel endothelium dinding pembuluh darah, kemudian trigliseridnya diambil oleh sel endothelium sebagai bahan bakar, sisa yang kaya kolesterol disebut *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL). IDL ini separuhnya masuk kembali ke dalam liver dan separuhnya lagi diubah menjadi *Low Density Lipoprotein* (LDL) yang melanjutkan tugasnya mengangkut kolesterol dan membagikan ke seluruh sel-sel tubuh (Arthur, 1997).

*High Density Lipoprotein* HDL tugasnya mengambil kolesterol bebas dalam plasma yang dilepaskan oleh sel-sel yang mati, kemudian enzim asiltransferase LDL akan mengkatalisis esterifikasi (kolesterol dan asam lemak linoleat) menjadi ester kolesterol kemudian ester kolesterol ini akan dipindahkan dari HDL ke VLDL atau LDL (lihat gambar 2.3) (Guyton & Hall, 2003).

Semua sel-sel tubuh (sel liver, sel otot, sel adipose, sel saraf, sel darah, sel otak) mengambil kolesterol dari LDL plasma. *Low Density Lipoprotein* (LDL) peranannya adalah sebagai alat alat pengangkut kolesterol yang dibutuhkan oleh semua sel-sel tubuh (Montgomery, 1993).



**Gambar. 2.3** Transpor Lipoprotein (Koolman, Klaus-Heinrich Roehm, 2005)

Kelebihan kolesterol akan diangkut kembali oleh lipoprotein yang disebut HDL untuk dibawa ke hati yang selanjutnya akan diuraikan lalu dibuang ke dalam kandung empedu sebagai asam (cairan) empedu. *Low Density Lipoprotein* (LDL) mengandung lebih banyak lemak dari pada HDL sehingga akan mengembang dalam darah. Protein utama yang membentuk LDL adalah Apo-B (*apolipoprotein-B*). *Low Density Lipoprotein* (LDL) dianggap sebagai lemak yang jahat karena dapat menyebabkan penempelan kolesterol di dinding pembuluh darah. Sebaliknya HDL disebut sebagai lemak baik karena dalam operasinya HDL membersihkan kelebihan kolesterol dari dinding pembuluh darah dan diangkut kembali ke hati. Protein utama yang membentuk HDL adalah Apo-A (*apolipoprotein*). HDL ini mempunyai kandungan lemak lebih sedikit dan mempunyai kepadatan tinggi atau lebih berat (Guyton & Hall, 2003).

**d. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Keseimbangan Kolesterol**

1) Konsentrasi kolesterol dalam plasma dipengaruhi oleh :

a) Jumlah kolesterol yang dicerna setiap hari.

Apabila konsentrasi kolesterol yang dicerna meningkat maka konsentrasi kolesterol dalam plasma sedikit meningkat. Peningkatan kolesterol yang dicerna akan menghambat enzim terpenting dalam pembentukan kolesterol endogen, yaitu 3 metil glutaryl KoA-3 hidroksi. Hal ini sebagai kontrol umpan balik intrinsic, sehingga konsentrasi plasma tidak meningkat berlebihan. Begitu pula sebaliknya, jika asupan kolesterol dalam makanan berkurang maka sintesis kolesterol endogen meningkat karena tidak ada efek inhibisi enzim 3 metil glutaryl KoA-3 hidroksida (Adi, 2005)

b) Diet lemak yang sangat jenuh meningkatkan konsentrasi kolesterol darah 15 % - 25 %. Keadaan ini terjadi karena peningkatan penimbunan lemak dalam hepar yang selanjutnya meningkatkan jumlah asetil-KoA didalam hepar untuk menghasilkan kolesterol (Sumarno, 2006)

c) Diet lemak dengan kandungan asam lemak tak jenuh yang tinggi akan menekan konsentrasi kolesterol dalam jumlah sedikit sampai cukup banyak (Sumarno, 2006)

d) Kekurangan insulin dan hormone tiroid meningkatkan konsentrasi kolesterol darah, sedangkan kelebihan hormone

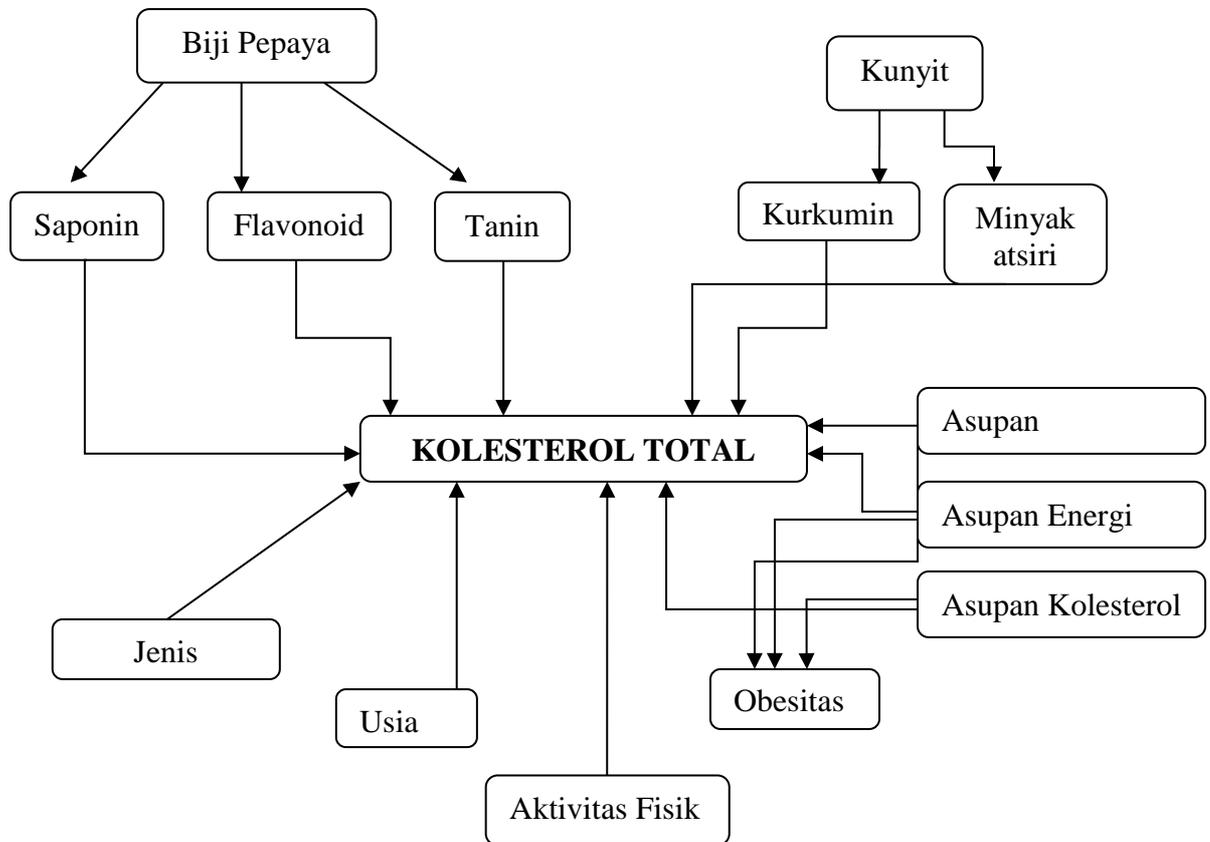
tiroid menurunkan konsentrasi kolesterol. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh perubahan aktivitas enzim yang bertanggungjawab dalam metabolisme lemak (Guyton & Hall, 2003).

- 2) Penurunan kadar kolesterol dapat disebabkan oleh :
- a) Penurunan aliran keluar kolesterol dari membrane sel ke lipoprotein oleh HDL karena adanya enzim *lesitin cholesterol asil transferase* (LCAT),
  - b) Aktivitas proses esterifikasi kolesterol oleh enzim *AsilKoA-Colesterol-Asil-trasnsferase* (ACAT),
  - c) Penggunaan kolesterol untuk sintesis steroid lainnya, misal hormon tertentu dan asam empedu dalam hati.

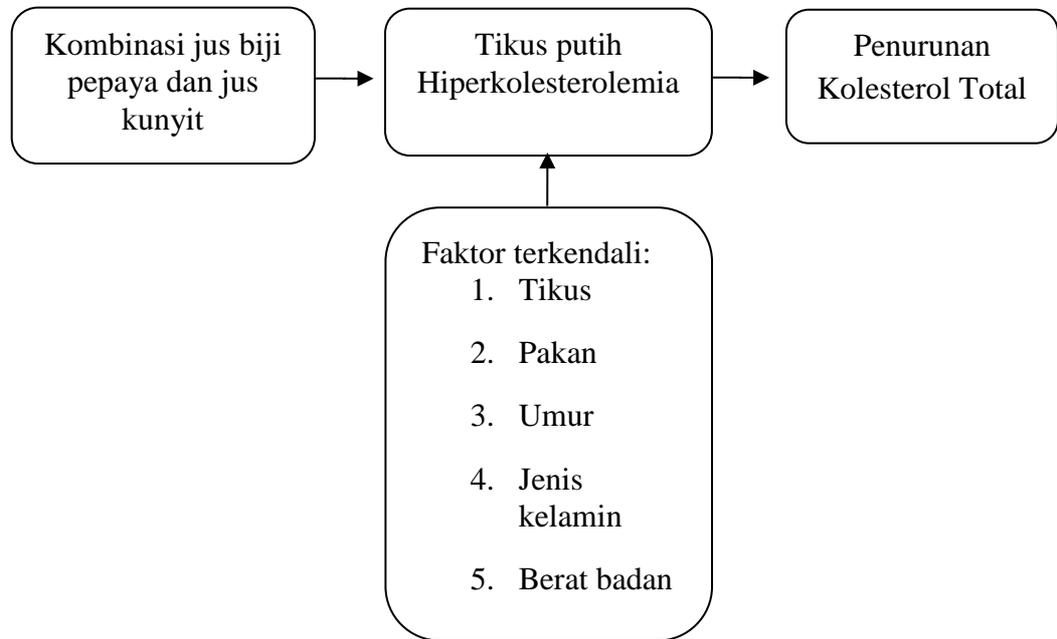
(Guyton, 2010)

**Table 2.2** Kadar Lipid Serum Normal. Klasifikasi kolesterol total, kolesterol LDL, dan trigliserid menurut *National Cholesterol Education Program* (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) 2001.

<b>Kolesterol total (mg/dL)</b>	
< 200	Optimal
200 – 239	Diinginkan
≥ 240	Tinggi
<b>Kolesterol LDL (mg/dL)</b>	
< 100	Optimal
100 – 129	Mendekati Optimal
130 – 159	Diinginkan
160 – 189	Tinggi
≥ 190	Sangat Tinggi
<b>Kolesterol HDL (mg/dL)</b>	
< 40	Rendah

**B. Kerangka Teori****Gambar 2.4** Kerangka teori (Adeneye & Olaganju, 2009)

### C. Kerangka Konsep



**Gambar 2.5** Kerangka Konsep

### D. Hipotesis

Kombinasi Jus biji pepaya (*Carica papaya L*) dan Jus Kunyit (*Curcuma domestica Val*) dapat menurunkan kadar kolesterol total plasma pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) hiperkolesterolemia.