

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

1. Lemon

1.1 Deskripsi Lemon

Klasifikasi lemon dapat diuraikan sebagai berikut : ¹²

Kingdom : Plantae
Sub Kingdom : Tracheobionta
Super Divisi : Spermatophyta
Divisi : Magnoliophyta
Kelas : Magnoliopsida
Sub Kelas : Rosidae
Ordo : Sapindales
Famili : Rutaceae
Genus : *Citrus*
Spesies : *Citrus limon* Burm.

Lemon (*Citrus limon*) pertama kali tumbuh di India, Burma Utara dan Cina. Pada tahun 1493, Christopher Colombus membawa biji *Citrus limon* ke Hispaniola. Budidaya *Citrus limon* pertama kali di Genoa pada pertengahan abad ke-15. Pada abad ke-18 dan abad ke-19, *Citrus limon* ditanam di Florida dan California. Bagian dari tanaman *Citrus limon* yang sering dimanfaatkan adalah kulit buah, bunga, daun, dan air perasan. ¹³

1.2 Morfologi Lemon

Jeruk lemon (*Citrus limon* Burm.) termasuk salah satu jenis tumbuhan perdu yang banyak memiliki dahan dan ranting dengan tinggi maksimal 10 sampai 15 kaki (3-6 m). *Citrus limon* memiliki batang berduri, daun hijau dan lonjong, bunga berbentuk oval dan berwarna putih dengan garis-garis ungu didalamnya. Buah *Citrus limon* berukuran 7-12 cm dan berbentuk bulat telur dengan ujung yang runcing pada salah satu ujungnya. Kulit *Citrus limon* berwarna kuning terang, kadang terdapat garis berwarna hijau atau putih dan mempunyai tebal sekitar 6-10 mm. Daging buah *Citrus limon* berbulir, berwarna kuning pucat, terdapat sekitar 8-10 segmen, bersifat *juicy* dan mempunyai rasa asam.¹⁴



Gambar 2.1 Jeruk Lemon (Sumber: Dokumen Pribadi)

2. Kolesterol

Lipid merupakan komponen utama dari membran sel, asam empedu, dan hormon steroid. Lipid sangat penting untuk berfungsinya sel dan digunakan sebagai sumber energi, pelindung tubuh, pembentukan sel, sintesis hormon steroid, dan prekursor prostaglandin.¹⁷

Lipid merupakan komponen utama membran sel yang memiliki peranan dalam struktur dan fungsi sel. Lipid merupakan senyawa organik berlemak atau berminyak yang bersifat non polar dan tidak larut dalam air,

dapat diekstraksi dari sel dan jaringan oleh pelarut non polar, misalnya kloroform atau eter.¹⁶ Senyawa yang termasuk lipid adalah kolesterol (Kol), kolesterol ester (KOLE), fosfolipid (FL), trigliserid, dan asam lemak.¹⁷

Lipid tidak larut dalam air, dan agar lipid dapat diangkut dalam aliran darah, lipid harus berikatan dengan protein untuk membentuk ikatan makromolekul yang disebut lipoprotein (LPP). Kompleks LPP dalam darah disebut sebagai partikel lipoprotein yang berfungsi sebagai alat pengangkut lipid dalam darah. Semua lipid plasma pada manusia diangkut dalam darah sebagai LPP, kecuali asam lemak dalam darah yang terutama terikat dengan albumin.¹⁷ Lipoprotein adalah molekul larut air dengan bobot molekul tinggi, terdiri dari lemak (kolesterol, trigliserida dan fosfolipid) dan protein khusus dan dapat mengikat protein (apoprotein). Lipoprotein ini disintesis di hati dan digunakan untuk transport lemak antar jaringan.¹⁶

Kolesterol penting bagi tubuh untuk sintesis zat-zat penting. Kolesterol merupakan penyusun membran sel dan prekursor hormon steroid. Kadar kolesterol yang normal dalam tubuh sebaiknya berada di bawah 5 mmol/ Liter atau 200 mg/ dL. Kolesterol dapat diperoleh dari makanan berlemak ataupun disintesis di hati.¹⁸

Kolesterol terdistribusi luas di seluruh tubuh, terutama di jaringan saraf. Kolesterol adalah konstituen utama membran plasma dan lipoprotein plasma. Senyawa ini sering ditemukan sebagai ester kolesterol, dengan gugus hidroksil di posisi 3 yang mengalami esterifikasi dengan suatu asam lemak rantai panjang. Senyawa ini terdapat pada hewan, tetapi tidak pada tumbuhan atau bakteri.¹⁹ Kolesterol, trigliserid, dan fosfolipid dibawa dalam darah sebagai kompleks lipid dan protein, dikenal sebagai lipoprotein.²

Kolesterol intraseluler didapat dari lipoprotein darah yang menurunkan sintesis kolesterol dalam sel. Stimulasi penyimpanan kolesterol sebagai ester dan menurunkan sintesis reseptor LDL. Reseptor LDL ini ditemukan pada permukaan sel dan mampu mengikat berbagai jenis lipoprotein yang selanjutnya mengalami endositosis.¹⁵

Kolesterol ikut serta dalam homeostasis intrasel melalui suatu sistem kontrol umpan balik yang canggih, seperti:¹⁸

- a. Kolesterol menekan sintesisnya sendiri dengan menghambat aktivitas enzim 3-hidroksi-3-metil-glutaril (3-HMG) koenzim A reduktase (HMG-KoA reduktase), yang merupakan enzim penentu kecepatan jalur sintetik ini.
- b. Kolesterol mengaktifkan enzim asil-KoA, seperti kolesterol asil transferase (ACAT) yang meningkatkan esterifikasi dan penyimpanan kelebihan kolesterol.
- c. Kolesterol menekan sintesis reseptor LDL di permukaan sel terlindung dari kelebihan penimbunan kolesterol.

Lesi aterosklerosis diduga berkembang dari transport dan retensi LDL plasma melalui lapisan sel endotelial ke dalam matriks ekstraseluler daerah endotelial. Pada dinding arteri, LDL dimodifikasi secara kimia melalui proses oksidasi dan glikasi non enzimatik. Perlahan-lahan LDL teroksidasi menarik monosit ke dalam dinding arteri. Monosit-monosit ini akan berubah menjadi makrofag yang mempercepat oksidasi LDL.²

2.1 Jenis-Jenis Lipoprotein

2.1.1 Kilomikron

Lipoprotein dengan berat molekul terbesar yang lebih dari 80% komponennya terdiri dari trigliserida dan kurang dari 5% kolesterol ester. Kilomikron membawa trigliserida dari makanan ke jaringan lemak dan otot rangka, juga membawa kolesterol makanan ke hati. Trigliserida dari kilomikron akan mengalami hidrolisis oleh lipoprotein lipase (LPL), sehingga diameter lipoprotein ini mengecil. Komponen lipid permukaan dan apoprotein ditransfer ke HDL; kilomikron remnant mengalami endositosis lewat reseptor di hepatosit.¹⁹

2.1.2 *Very Low Density Lipoprotein (VLDL)*

Lipoprotein ini terdiri dari 60% trigliserida dan 10-15% kolesterol. VLDL disekresi oleh hati untuk mengangkut trigliserida ke jaringan perifer. Trigliserida VLDL dihidrolisis oleh lipoprotein lipase (LPL) menghasilkan asam lemak bebas untuk disimpan dalam jaringan adiposa dan bahan oksidasi di jantung dan otot skelet.¹⁹

2.1.3 *Intermediate Density Lipoprotein (IDL)*

IDL ini kurang mengandung trigliserida (30%), lebih banyak kolesterol (20%) dan relatif lebih banyak mengandung apoprotein B dan E. IDL adalah zat perantara yang terjadi sewaktu VLDL dikatabolisme menjadi LDL, tidak terdapat dalam kadar yang besar kecuali bila terjadi hambatan konversi lebih lanjut.¹⁹

2.1.4 *Low Density Lipoprotein (LDL)*

LDL merupakan lipoprotein pengangkut kolesterol terbesar pada manusia (70% total). Partikel LDL mengandung trigliserida

sebanyak 10% dan kolesterol 50%. Jalur utama katabolisme LDL berlangsung lewat mediasi reseptor endositosis di hati dan sel lain. Selain lewat proses endositosis sel juga mendapat kolesterol dari sintesis *de novo* lewat enzim HMG-CoA reduktase. Produksi enzim ini dan reseptor LDL diatur lewat transkripsi genetik berdasarkan tinggi rendahnya kadar kolesterol dalam sel.¹⁹

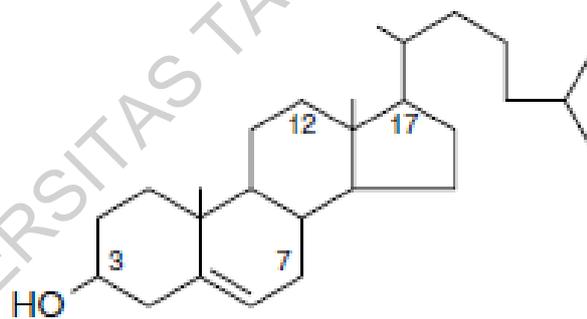
2.1.5 High Density Lipoprotein (HDL)

HDL dapat disubklasifikasikan ke dalam HDL1, HDL 2, HDL3, dan berdasarkan kandungan Apo A-1 dan Apo A-2 nya. Metabolisme HDL kompleks dan terdapat petunjuk bahwa Apo A-1 plasma yang merupakan apoprotein utama HDL merupakan inverse predictor untuk resiko penyakit jantung koroner yang lebih baik daripada kadar HDL. Kadar HDL kira-kira sama pada pria dan wanita sampai pubertas, kemudian menurun pada pria sampai 20% lebih rendah daripada kadar pada wanita. Kadar HDL menurun pada kegemukan, perokok, pasien diabetes yang tidak terkontrol dan pemakai kombinasi estrogen-progestin. Efek protektifnya diduga karena mengangkut kolesterol dari perifer untuk dimetabolisasi di hati dan menghambat modifikasi oksidatif LDL melalui paraoksonase, suatu protein antioksidan yang berasosiasi dengan HDL.¹⁹

2.2 Biosintesis Kolesterol

Kolesterol dalam tubuh manusia dapat berasal dari dua sumber yaitu dari makanan (eksogen) dan biosintesis *de novo* (endogen). Kolesterol yang berasal dari makanan memegang peranan penting, karena merupakan sterol utama di dalam tubuh manusia serta komponen permukaan sel dan membran

intraseluler. Kolesterol eksogen yang berasal dari makanan diperoleh bersamaan dengan pencernaan lemak yang lain. Ester kolesterol, yang merupakan bagian terbesar dari kolesterol eksogen, dihidrolisis oleh enzim kolesterol esterase pankreas menjadi kolesterol bebas dan asam lemak kolesterol yang bersifat kurang larut dalam air ini mengalami emulsifikasi oleh garam empedu sehingga dapat larut dalam air dan mudah diabsorpsi oleh mukosa usus. Sebagian besar kolesterol bebas diesterifikasi kembali menjadi ester kolesterol oleh enzim *acyl CoA-cholesterol acyltransferase (ACAT)* di dalam sel epitel mukosa usus. Kemudian, bersama trigliserida, fosfolipid, kolesterol bergabung menjadi globula lemak. Kolesterol banyak terdapat pada struktur otak dan sistem saraf pusat, tetapi sedikit di bagian dalam membran mitokondria.¹⁹



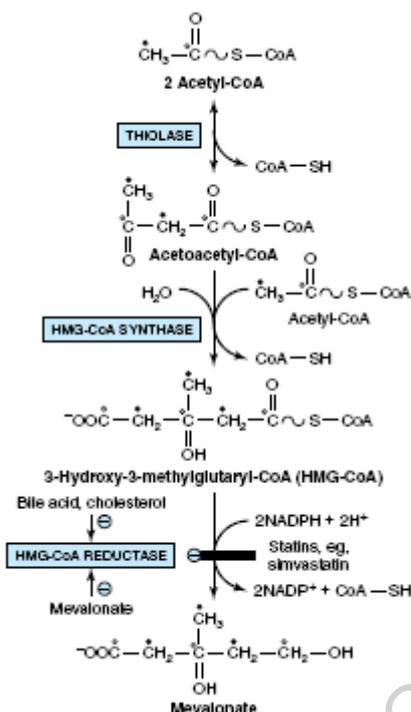
Gambar 2.2 Struktur Inti Kolesterol¹⁸

Biosintesis *de novo* kolesterol terjadi pada hampir semua sel (kecuali sel darah merah yang telah rusak) tetapi terbesar pada hati, usus, korteks adrenal dan jaringan reproduksi. Jika jumlah kolesterol dari makanan kurang, maka sintesis kolesterol dalam hati dan usus meningkat untuk memenuhi kebutuhan jaringan dan organ lainnya. Kolesterol yang telah disintesis secara *de novo* diangkat dari hati dan usus menuju jaringan perifer dalam bentuk lipoprotein. Sebaliknya, jika jumlah kolesterol di dalam diet meningkat, maka

sintesis kolesterol di dalam hati dan usus menurun. Dengan demikian, laju sintesis kolesterol *de novo* berhubungan dengan jumlah kolesterol yang berasal dari makanan.¹⁸

Prekursor untuk sintesis kolesterol adalah asetil-KoA, yang dapat dibentuk dari glukosa, asam lemak, atau asam amino. Biosintesis kolesterol dapat dibagi menjadi lima tahap : (1) sintesis mevalonat dari asetil-KoA; (2) pembentukan unit isoprenoid dari mevalonat melalui pengeluaran CO₂; (3) kondensasi enam unit isoprenoid untuk membentuk skualen; (4) Siklisasi skualen menghasilkan steroid induk, lanosterol; dan (5) pembentukan kolesterol dari lanosterol.¹⁷

Tahap 1 merupakan tahapan dari biosintesis mevalonat. HMG-KoA (3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA) dibentuk melalui reaksi-reaksi yang digunakan di mitokondria untuk membentuk badan keton. Namun, karena sintesis kolesterol berlangsung di luar mitokondria, kedua jalur ini berbeda. Pada awalnya, dua molekul asetil-KoA bersatu untuk membentuk asetoasetil-KoA yang dikatalisis oleh tiolase sitosol. Asetoasetil-KoA mengalami kondensasi dengan molekul asetoasetil-KoA lain yang dikatalisis oleh HMG-KoA sintase untuk membentuk HMG-KoA yang direduksi menjadi mevalonat oleh NADPH dan dikatalisis oleh HMG-KoA reduktase. Ini adalah tahap regulatorik utama di jalur sintesis kolesterol dan merupakan tempat kerja golongan obat penurun kadar kolesterol paling efektif, yaitu inhibitor HMG-KoA reduktase (golongan statin).¹⁹



Gambar 2.3 Biosintesis Asam Mevalonat¹⁷

Tahap 2 merupakan tahapan dari pembentukan unit isoprenoid. Mevalonat mengalami fosforilasi secara sekuensial oleh ATP dengan tiga kinase, dan setelah dekarboksilasi terbentuk unit isoprenoid aktif, isopentenil difosfat.¹⁷

Tahap 3 merupakan tahapan dari enam unit isoprenoid. Membentuk Skualen: Isopentenil difosfat mengalami isomerisasi melalui pergeseran ikatan rangka untuk membentuk dimetilalil difosfat, yang kemudian bergabung dengan molekul lain. Isopentenil difosfat untuk membentuk zat antara sepuluh-karbon geranyl difosfat. Kondensasi lebih lanjut dengan isopentenil difosfat membentuk farnesil difosfat. Dua molekul farnesil difosfat bergabung di ujung difosfat untuk membentuk skualen. Pada awalnya, pirofosfat anorganik dieliminasi, yang membentuk praskualen difosfat, yang kemudian mengalami reduksi oleh NADPH disertai eliminasi satu molekul pirofosfat anorganik lainnya.¹⁷

Tahap 4 merupakan tahapan dari pembentukan lanosterol. Skualen dapat melipat membentuk suatu struktur yang sangat mirip dengan inti steroid. Sebelum terjadi penutupan cincin, skualen diubah menjadi skualen 2,3-epoksida oleh oksidase berfungsi-campuran, skualen epoksidase di retikulum endoplasma. Gugus metal di C₁₄ dipindahkan ke C₁₃ dan yang ada di C₈ ke C₁₄ sewaktu terjadi siklisasi, dikatalisis oleh oksidoskualen: lanosterol siklase.¹⁷

Tahap 5 merupakan tahapan dari pembentukan kolesterol dari lanosterol berlangsung di membran retikulum endoplasma dan melibatkan pertukaran-pertukaran di inti steroid dan rantai samping. Gugus metal di C₁₄ dan C₄ dikeluarkan untuk membentuk 14-desmetil lanosterol dan kemudian zimosterol. Ikatan rangkap di C₈-C₉ kemudian dipindahkan ke C₅-C₆ dalam dua langkah, yang membentuk desmosterol. Akhirnya, ikatan rangkap rantai samping direduksi, dan menghasilkan kolesterol. Belum dapat dipastikan bagaimana urutan masing-masing tahap yang dijelaskan di atas benar-benar terjadi.¹⁷

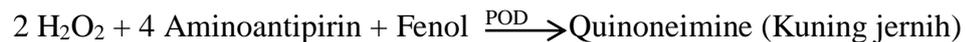
2.3 Pengangkutan Kolesterol

Kolesterol yang mengalir dalam darah diangkut di dalam lipoprotein, berfungsi sebagai komponen stabilisasi membran sel dan sebagai prekursor garam empedu serta hormon steroid. Prekursor kolesterol diubah menjadi ubikuinon, dolikol dan di kulit menjadi kolikalsiferol yaitu bentuk aktif vitamin D.¹⁷

2.4 Reaksi Enzimatik Kolesterol-PAP (CHOD-PAP)

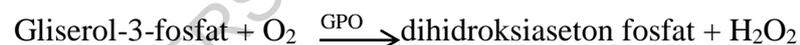
Kadar kolesterol total dalam darah dapat diperiksa dengan metode CHOD-PAP. Prinsip yang digunakan adalah determinasi kolesterol total darah setelah hidrolisis secara enzimatik dan oksidasi. Indikator

kolorimetrik yang digunakan adalah quinoneimine yang terbentuk dari 4-Aminoantipirin dan fenol oleh hidrogen peroksida di bawah aksi katalitik dari peroksidase (Reaksi Trinder).²⁰



2.5 Reaksi Enzimatik Gliserol-PAP (GPO-PAP)

Kadar trigliserida dalam darah dapat diperiksa dengan metode GPO-PAP. Prinsip yang digunakan adalah determinasi trigliserida darah setelah hidrolisis oleh lipase. Indikator kolorimetrik yang digunakan adalah quinoneimine yang terbentuk dari hidrogen peroksida, 4 aminotriptin dan 4-klorofenol di bawah pengaruh katalis peroksidase (Reaksi Trinder).²⁰



3. Hiperlipidemia

Hiperlipidemia merupakan suatu keadaan yang disebabkan karena adanya kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peninngkatan kadar trigliserida dan kolesterol di dalam darah. Kadar LDL dalam darah yang tinggi, menyebabkan meningkatnya jumlah partikel LDL yang masuk ke sub intima pembuluh darah¹.

Lipid plasma yang utama yaitu kolesterol, trigliserida, fosfolipid dan asam lemak bebas tidak larut dalam cairan plasma. Agar lipid plasma dapat

diangkut dalam sirkulasi, maka susunan molekul lipid tersebut perlu dimodifikasi, yaitu dalam bentuk lipoprotein yang bersifat larut dalam air.²⁰

Hati dan banyak jaringan ekstra hepatic mengekspresikan reseptor LDL [(apo B-100), (apo-E)]. Reseptor ini dinamai demikian karena spesifik untuk apo B-100, tetapi tidak untuk B-48 yang tidak memiliki domain terminal karboksil B-100 yang mengandung ligan reseptor LDL dan juga menyerap lipoprotein yang kaya akan apo-E.¹⁹

4. Terapi Hiperlipidemia

4.1 Terapi Non Farmakologi

Terapi diet yang objektif adalah menurunkan langsung konsumsi lemak total, lemak jenuh, dan kolesterol untuk mendapatkan bobot badan yang sesuai. Konsumsi kolesterol dan asam lemak jenuh yang berlebihan akan membawa ke pengurangan klirens hepatic LDL dan oksidasi LDL dalam jaringan lemak.²

Prinsip utama pengobatan hiperlipoproteinemia adalah mengatur diet yang mempertahankan berat badan normal dan mengurangi kadar lipid plasma. Individu dengan berat badan berlebih sebaiknya untuk memulai mengkonsumsi makanan rendah kolesterol (< 300 mg/ hari) dan rendah lemak jenuh (< 10% kalori).¹⁹

4.2 Terapi Farmakologi

Pengobatan hiperkolesterolemia terutama ditujukan bagi pasien dengan riwayat aterosklerosis prematur dalam keluarga dan dengan adanya faktor resiko lain seperti diabetes melitus, hipertensi dan merokok. Resin menghambat sirkulasi enterohepatik, statin menghambat sintesis kolesterol, asam fibrat meningkatkan aktivitas

lipoprotein lipase, asam nikotinat menekan lipolisis dan probukol dengan mencegah oksidasi LDL (antioksidan).¹⁹

Efek terapi obat terhadap lipid dan lipoprotein ditunjukkan dalam tabel 2.1.²

Tabel 2.1 Efek Terapi Obat Terhadap Lipid dan Lipoprotein

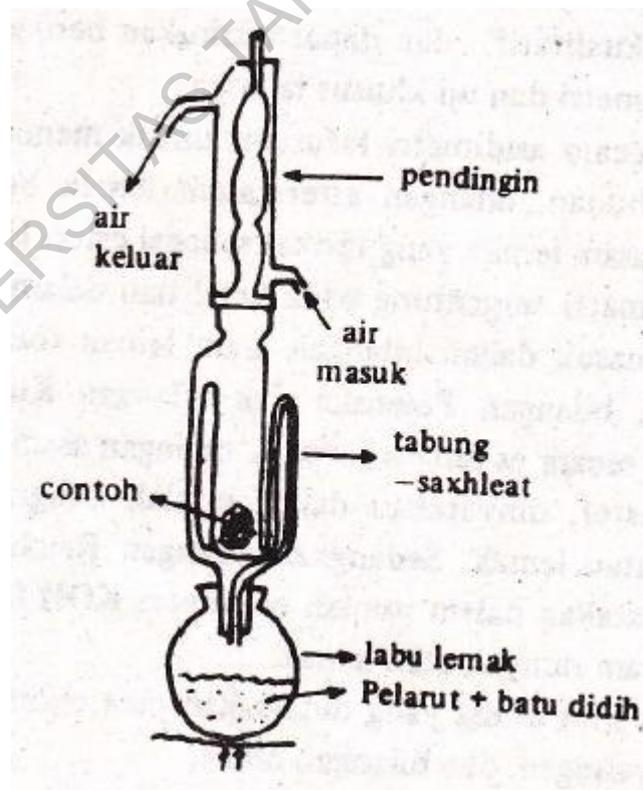
| Obat | Aksi Mekanisme | Efek pada Lipid | Efek pada Lipoprotein |
|--|--|--|---|
| Kolestiramin, kolestipol, kolesevelam | Meningkatkan katabolisme LDL Menurunkan absorpsi kolesterol | Menurunkan Kolesterol | Menurunkan LDL Meningkatkan VLDL |
| Niasin | Menurunkan sintesis LDL dan VLDL | Menurunkan Trigliserida Menurunkan Kolesterol | Menurunkan VLDL Menurunkan LDL Meningkatkan HDL |
| Gemfibrozil, Fenofibrat, Klofibrat | Meningkatkan klirens VLDL Menurunkan sintesis VLDL | Menurunkan Trigliserida Menurunkan Kolesterol | Menurunkan VLDL Menurunkan LDL Meningkatkan HDL |
| Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin | Meningkatkan katabolisme LDL Menurunkan sintesis LDL | Menurunkan Kolesterol | Menurunkan LDL |
| Ezetimibe | Memblok absorpsi kolesterol menuju pencernaan | Menurunkan Kolesterol | Menurunkan LDL |

Simvastatin merupakan calon obat lakton aktif yang dihidrolisis di saluran gastrointestinal menjadi turunan β -hidroksil yang aktif. HMG-KoA reduktase memerantai tahap khusus pertama dalam biosintesis sterol. Bentuk aktif reduktase merupakan analog struktural perantara HMG-KoA yang dibentuk oleh HMG-KoA reduktase dalam sintesis mevalonat. Analog ini menyebabkan inhibisi parsial enzim dan dapat mengganggu sintesis

isoprenoid, seperti ubikuinon dan dolikol, serta prenilasi protein. Penghambat reduktase memicu peningkatan jumlah reseptor LDL berafinitas tinggi. Efek ini meningkatkan laju katabolik fraksional LDL dan ekstraksi prekursor LDL (sisa VLDL) oleh hati dari darah sehingga menurunkan LDL. ⁴

5. Soxhlet

Soxhlet adalah metode ekstraksi untuk bahan yang tahan pemanasan dengan cara meletakkan bahan yang akan di ekstraksi (kertas saring), di dalam sebuah alat ekstraksi dari gelas yang bekerja. Prinsip soxhlet adalah penyarian yang berulang-ulang sehingga hasil yang didapat sempurna dan pelarut yang digunakan sedikit. Setelah selesai penyarian, maka pelarutnya diuapkan kembali dan sisanya adalah zat yang tersari. ^{21,22}



Gambar 2.4 Soxhlet ²¹

6. Landasan Teori

Penelitian Miyake *et al* mengenai eriositrin yang merupakan flavonoid yang terdapat dalam buah jeruk lemon dapat menurunkan kadar *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), *Low Density Lipoprotein* (LDL), Fosfolipid (FL) dan trigliserida dalam darah dan menurut Khan *et al* mengenai buah jeruk lemon dapat menurunkan kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida, serta meningkatkan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL).^{6,8} Dari penelitian Miyake *et al* dan Khan *et al* yang menggunakan air perasan dan kulit buah jeruk lemon, memungkinkan bahwa kulit buah jeruk lemon tersebut mempunyai efek dalam menurunkan kadar kolesterol total dan trigliserida dalam darah.

Penelitian Matthew *et al*, ekstrak etanol kulit buah jeruk lemon mengandung saponin, tanin, steroid, fenol, flavonoid, asam amino dan protein.¹⁰ Dan menurut penelitian Moosa *et al*, kulit buah jeruk (*Citrus sinensis* L.) dapat menurunkan kadar kolesterol total, LDL, trigliserida, dan VLDL, dan berpotensi dalam menaikkan kadar HDL.²³ Oleh karena itu, diduga ekstrak etanol kulit buah jeruk lemon yang mengandung flavonoid memiliki potensi dalam menurunkan kadar kolesterol total dan trigliserida.

7. Hipotesis

Ekstrak etanol kulit buah jeruk lemon (*Citrus limon* Burm.) mempunyai efek dalam menurunkan kadar kolesterol total dan trigliserida dalam darah pada tikus jantan galur Wistar.