

BAB I

TINJAUAN PUSTAKA

1.1 Tinjauan Botani Salak

Tinjauan botani dari tanaman yang digunakan pada penelitian ini yaitu mengenai salak.

1.1.1 Deskripsi dan klasifikasi

Pada masa penjajahan biji-biji salak dibawa oleh para saudagar hingga menyebar ke seluruh Indonesia, ke Filipina, Malaysia, Brunei dan Muangthai. Di Indonesia terdapat 22 kultivar salak yang paling populer, diantaranya salak pondoh dan salak bongkok (Lestari, 2012:526).

Varietas salak dikenal berdasarkan daerah tempat tumbuhnya. Masyarakat Sunda, Madura, Bali dan Jawa menyebut salak, sedangkan masyarakat Bugis, Minang dan Makasar menyebutnya sala, dan masyarakat di Kalimantan menyebutnya hakam atau tusum (Lestari, 2012:526). Klasifikasi dari buah salak dapat dilihat berikut (Backer, 1968:179):

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Liliopsida (Monocots)
Anak kelas	: Arecidae
Bangsa	: Arecales
Suku	: Arecaceae (Cronquist, 1981: xvii)
Marga	: <i>Salacca</i>
Jenis	: <i>Salacca zalacca</i> (Gaertner) Voss
Sinonim	: <i>Salacca edulis</i> Reinw (Beacker, 1968:179)



Gambar 1.1 Tanaman Salak (Widyaningrum, 2011)

Tanaman salak berbentuk perdu atau hampir tidak berbatang, berduri banyak, melata dan beranak banyak, tumbuh menjadi rumpun yang rapat dan kuat. Batang menjalar di bawah atau di atas tanah, membentuk rimpang, sering bercabang, diameter 10-15 cm. Daun majemuk menyirip, panjang 3-7 m; tangkai daun, pelepah dan anak daun berduri panjang, tipis dan banyak, warna duri kelabu sampai kehitaman. Anak daun berbentuk lanset dengan ujung meruncing. Biji 1-3 butir, coklat hingga kehitaman, keras, 2-3 cm panjangnya (Widyaningrum, 2011 :435-436).

Buah umumnya berbentuk segitiga, bulat telur terbalik, bulat atau lonjong dengan ujung runcing, terangkai rapat dalam tandan buah di ketiak pelepah daun. Kulit buah tersusun seperti sisik-sisik/genteng berwarna coklat kekuningan sampai kehitaman. Daging buah tidak berserat, warna dan rasa tergantung varietasnya. Dalam satu buah terdapat 1-3 biji. Biji keras, berbentuk dua sisi, sisi dalam datar dan sisi luar cembung (Tjahjadi, 1989:15).

1.1.2. Kandungan kimia dan kegunaan

Salak mengandung kalsium, tanin, saponin, beta karoten dan flavonoida. Salak mengandung vitamin C dan beta karoten sehingga dapat digunakan sebagai obat mata karena kandungan betakaroten pada buah salak 5,5 kali lebih besar daripada mangga, 3 kali dari jambu dan 5 kali dari semangka. Selain itu mengkonsumsi 20 g salak muda dapat mengurangi penyakit diare. Selain buahnya, daun salak juga dapat digunakan sebagai obat ambeien. Salak merupakan sumber antioksidan alami yang baik, hal ini dikarenakan salak mengandung asam klorogenat, epikatekin, dan proanthocyanins yang merupakan senyawa yang sangat berperan sebagai antioksidan dalam buah salak. Kegunaan bagian biji salak secara empiris biasa diberikan kepada anak-anak yang duburnya sering keluar. Dan kulit batang biasa digunakan untuk membuat anyaman (Heyne: 1988:392).

Kandungan kimia buah salak yang memberikan aroma khas salak disebabkan oleh kandungan *2-methylbutanoic acid*, *3-methyl pentanoic*, dan satu senyawa penghasil aroma yang menghasilkan aroma lembab pada salak. Sedangkan aroma dari *2-methylbutanoic acid*, *3-methyl pentanoic* menghasilkan aroma buah yang terlalu matang (Lestari, 2013:526). Aroma methyl 3-methyl-2-pentenoate menghasilkan bau kayu hijauan, dan 2,5-dimethyl-4-hidroksi-3[2]-furanone yang menyebabkan aroma karamel, manis seperti gula-gula. Methyl dihydrojasmonate dan isoeugenol juga memiliki peran menghasilkan aroma bunga dan seperti bumbu masakan (Wijaya, 2005:1637).

1.2 Kolesterol

Kolesterol terdapat di dalam jaringan dan lipoprotein plasma, yang bisa dalam bentuk kolesterol bebas atau gabungan dengan asam lemak rantai panjang sebagai ester kolesteril. Unsur ini disintesis di banyak jaringan dari asetil-KoA dan akhirnya dikeluarkan dari tubuh di dalam empedu sebagai garam kolesterol atau empedu. Kolesterol merupakan prekursor semua senyawa steroid lainnya di dalam tubuh, misal kortikosteroid, hormon seks, asam empedu dan vitamin D (Murray, 2003: 240-245).

Kolesterol total adalah salah satu variabel lipid yang berpengaruh besar terhadap kadar lipid plasma. Penelitian menunjukkan bahwa setiap penurunan kolesterol total 1% dapat menurunkan resiko penyakit kardiovaskular sebesar 2%. Sehingga pemantauan dan penurunan kadar kolesterol total adalah penting (Adam, 2004: 1-14, 20-26).

Kolesterol dan trigliserida ditransport dalam aliran darah membentuk kompleks bersama dengan fosfolipid dan protein (apoprotein) dalam partikel yang disebut lipoprotein. Apoprotein berperan sebagai molekul atau enzim pemberi sinyal dan memegang peranan sangat penting dalam mengendalikan transport lipid. Kolesterol dimetabolisme di hati, kadar kolesterol dalam darah dikendalikan oleh keseimbangan antara ambilan (uptake) dalam darah, produksi kolesterol (aktivitas jalur biosintesis kolesterol), dan ekskresi dari saluran pencernaan (asam empedu) (Davey, 2005:140).

Kolesterol bersifat tidak larut dalam air sehingga diperlukan suatu alat transportasi untuk beredar dalam darah yaitu apoprotein yang merupakan salah satu jenis protein. Kolesterol akan membentuk kompleks dengan apoprotein sehingga membentuk suatu ikatan yang disebut lipoprotein. Lipoprotein ini dibagi menjadi 4 jenis :

- a) Kilomikron: Komponen utamanya adalah trigliserida (85– 90 %) dan kolesterolnya hanya 6%. Fungsinya mentransfer lemak dari usus dan tidak berpengaruh dalam proses arteriosklerosis.
- b) VLDL (Very Low Density Lipoprotein) = Pre Beta Lipoprotein, terdiri dari protein (8 – 10%) dan kolesterol (19%) dibentuk di hati dan sebagian di usus. Fungsinya mengangkut triasil – gliserol.
- c) LDL (Low Density Lipoprotein) = Beta Lipoprotein
Komponen terdiri dari protein 20% dan kolesterol 45%. Fungsinya mentransfer kolesterol dalam darah ke jaringan perifer dan memegang peranan mentransfer fosfolipid membran sel, dibutuhkan untuk pembentukan hati dari sisa-sisa VLDL, diambil oleh sel sasaran melalui endositosis yang diperantarai reseptor.
- d) HDL (High Density Lipoprotein) = Alpha Lipoprotein
Disebut juga Alpha-1-Lipoprotein dibentuk oleh sel hati dan usus. Fungsinya mentranspot kolesterol dari perifer ke hati dimana zat tersebut dimetabolisasi dan diekskresi (Kosasih, 2008:286-287).

1.3 Metabolisme Kolesterol

Kolesterol ada dua sumbernya: pertama kolesterol yang ada dalam makanan, kedua hati dan usus yang mensintesis kolesterol dari senyawa-senyawa yang konfigurasi molekulnya berbeda dari kolesterol. Kolesterol penting dalam struktur dinding sel dan dalam bahan yang membuat kulit kedap air. Banyak kolesterol terdapat pada asam-asam empedu, steroid-steroid dan cortex gl. suprarenalis, estrogen dan androgen. Kolesterol berasal dari tubuh yang terus menerus mengalami sintesis, perombakan dan pendauran ulang: kemungkinan besar kolesterol dari makanan hampir tidak ikut serta dalam reaksi metabolik (Widmann, 1995:261).

1.4 Hiperkolesterolemia

Hiperkolesterolemia adalah suatu kondisi yang ditandai dengan tingkat kolesterol yang sangat tinggi dalam darah. Peningkatan kolesterol dalam darah disebabkan kelainan pada tingkat lipoprotein. Hiperkolesterolemia dapat diklasifikasikan menjadi :

1.4.1 Klasifikasi hiperkolesterolemia

a. Hiperkolesterolemia Primer

Hiperkolesterolemia primer adalah gangguan lipid yang terbagi menjadi 2 bagian, yakni hiperkolesterol poligenik dan hiperkolesterol familial. Hiperkolesterol poligenik disebabkan oleh berkurangnya daya metabolisme kolesterol, dan meningkatnya penyerapan lemak. Hiperkolesterolemia familial adalah meningkatnya kadar kolesterol yang sangat dominan akibat

ketidakmampuan reseptor LDL. Penderita biasanya akan mengalami gangguan penyakit jantung koroner (PJK) dengan kadar kolesterol mencapai 1.000 mg/dL (Wiryowidagdo, 2002:35-38).

b. Hiperkolesterolemia Sekunder

Hiperkolesterolemia Sekunder terjadi akibat penderita mengidap suatu penyakit tertentu, stress, atau kurang gerak (olahraga). Berbagai macam obat juga dapat meningkatkan kadar kolesterol. Wanita yang telah masuk masa menopause (berhenti haid) jika diberi terapi estrogen akan mengalami peningkatan kadar kolesterol (Wiryowidagdo, 2002:35-38).

1.5 Aterosklerosis

Aterosklerosis atau pengerasan arteri adalah kondisi dimana terjadi penimbunan endapan lemak, trombosis, neutrofil, monosit, dan makrofag di seluruh kedalaman tunika intima (lapisan sel endotel) dan akhirnya ke tunika media (lapisan otot polos) pada arteri besar dan kecil. Arteri yang terkena adalah arteri koroner, aorta, dan arteri-arteri serebral (Corwin,2009:477).

Aterosklerosis terjadi akibat disfungsi sel endotel yang melapisi arteri. Aterosklerosis mengaktifkan reaksi inflamasi dan pada banyak kasus, menghasilkan radikal bebas. Kerusakan dapat terjadi akibat cedera fisik, seperti hipertensi, atau cedera kimia, seperti peningkatan LDL, infeksi, paparan logam berat, atau paparan kimia(Corwin, 2009:479).

1.5.1 Penyebab aterosklerosis

a. Kolesterol serum tinggi

Kadar kolesterol serum tinggi dan trigliserida dalam sirkulasi yang tinggi dapat menyebabkan pembentukan aterosklerosis. Pada pengidap aterosklerosis, pengendapan lemak yang disebut ateroma, ditemukan di seluruh kedalaman tunika intima, yang meluas ke dalam tunika media.

Kolesterol dan trigliserida yang dibawa di dalam darah terbungkus dalam protein pengangkut lemak yang disebut lipoprotein. Lipoprotein densitas-tinggi (high density lipoprotein, HDL) membawa lemak keluar sel untuk diuraikan, dan dikenal bersifat protektif melawan aterosklerosis. Lipoprotein densitas-rendah (low density lipoprotein, LDL) dan lipoprotein densitas-sangat-rendah (very-low density lipoprotein, VLDL) membawa lemak masuk ke sel tubuh, termasuk sel endotel arteri.

b. Tekanan darah tinggi

Tekanan darah tinggi yang kronis menimbulkan gaya regang/potong yang merobek lapisan endotel arteri dan arteriol yang merupakan awal cedera. Dengan robeknya lapisan endotel, dapat terjadi kerusakan yang berulang sehingga terjadi siklus inflamasi, penimbunan dan perekatan sel darah putih dan trombosit, serta pembentukan-pembentukan bekuan. Setiap trombus yang terbentuk dapat terlepas dari arteri sehingga terjadi tromboembolus dibagian hilir, atau makin membesar yang cukup untuk menyumbat aliran darah. Trombus juga melemahkan arteri sehingga dapat pecah pada kondisi tekanan darah yang terkontrol.

c. Infeksi

Sebagian sel endotel terinfeksi oleh mikroorganisme dalam sirkulasi. Infeksi secara langsung menghasilkan sel-sel radikal bebas yang merusak, infeksi juga mencetuskan siklus inflamasi, yaitu proses yang berkaitan dengan radikal bebas dan aktivasi faktor pelekatan. Sel darah putih dan trombosit membentuk bekuan dan jaringan parut.

d. Kadar besi darah tinggi

Kadar besi serum darah yang tinggi dapat merusak arteri koroner atau memperparah kerusakan dari penyebab lain. Proses oksidasi besi sangat cepat dan mampu menghasilkan radikal bebas yang merusak arteri.

e. Kadar homosistein darah

Peningkatan kadar homosistein plasma, juga mengalami peningkatan vaskular. Homosistein adalah asam amino yang dibentuk oleh metabolisme metionin yang dapat meningkatkan oksidasi LDL. Hiperhomosisteinemia dapat meningkatkan kerentanan trombosis arteri dan percepatan pembentukan aterosklerosis pada defisiensi apolipoprotein (Corwin, 2009:480-481).

1.6 Obat-Obat yang Menurunkan Kadar Lipoprotein Serum

a. Niasin (asam nikotinat)

Asam nikotinat mengurangi pelepasan VLDL dan menurunkan trigliserida plasma ($\pm 30-50\%$). Asam nikotinat menurunkan kolesterol ($\pm 10-20\%$) dan dapat meningkatkan HDL. Asam nikotinat merupakan obat penurun lipid pertama untuk mengurangi mortalitas keseluruhan pada pasien dengan penyakit arteri koroner,

namun penggunaannya dibatasi oleh efek yang tidak diharapkan seperti kemerahan yang diperantarai prostaglandin, pusing, dan palpitasi. Saat ini asam nikotinat jarang digunakan (Davey, 2005:141).

Mekanisme kerja niasin merupakan vitamin larut air, menghambat lipolisis dengan kuat dalam jaringan lemak dan merupakan penghasil utama asam lemak bebas yang beredar. Hati menggunakan asam lemak dalam sirkulasi sebagai prekursor utama untuk sintesis triasilgliserol. Oleh karena itu, niasin menyebabkan penurunan sintesis triasilgliserol yang diperlukan untuk produksi VLDL (lipoprotein densitas sangat rendah). Lipoprotein densitas rendah (LDL, lipoprotein kaya kolesterol) berasal dari VLDL dalam plasma. Karena itu, reduksi VLDL mengakibatkan penurunan konsentrasi LDL plasma. Dengan demikian baik triasilgliserol (dalam VLDL) dan kolesterol (dalam VLDL dan LDL) dalam plasma menjadi lebih rendah. Pengobatan dengan niasin akan meningkatkan kadar kolesterol-HDL (HDL merupakan karier kolesterol yang baik). Dengan meningkatkan sekresi aktivator plasminogen jaringan dan merendahkan fibrinogen plasma, niasin dapat mengubah beberapa disfungsi endotel penyebab trombotik yang ada kaitannya dengan hiperkolesterolemia dan aterosklerosis (Mycek, 2001: 212). Efek samping yang paling menonjol adalah kemerahan pada kulit (disertai perasaan panas yang tidak nyaman), pruritus, mual dan sakit pada abdomen (Mycek, 2001: 213).

b. Fibrat-klofibrat dan gemfibrozil

Gemfibrozil, bezafibrat dapat menghasilkan penurunan ringan pada LDL ($\pm 10\%$) dan peningkatan HDL ($\pm 10\%$). Sedangkan fibrat menyebabkan penurunan yang bermakna pada trigliserida plasma ($\pm 30\%$). Fibrat bekerja sebagai ligan untuk reseptor transkripsi nukleus, reseptor alfa peroksisom yang diaktivasi proliferasi (PPAR- α , peroxisome proliferasi-activated receptor alpha), dan menstimulasi aktivitas lipoprotein lipase. Fibrat merupakan obat lini pertama pada pasien dengan kadar trigliserida plasma yang sangat tinggi yang beresiko mengalami pankreatitis. Efek sampingnya adalah semua fibrat dapat menyebabkan sindrom seperti miositis. Insiden miositis meningkat dengan penggunaan bersama inhibitor HMG KoA dan kombinasi tersebut sebaiknya dihindari (Davey, 2005:141).

Mekanisme kerja kedua obat ini dapat menyebabkan penurunan triasilgliserol plasma dengan memacu aktivitas lipase lipoprotein, sehingga menghidrolisis triasilgliserol pada kilomikron dan VLDL, sehingga mempercepat pengeluaran partikel-partikel dari plasma. Sebaliknya, kadar HDL sedikit meningkat. Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa fibrat dapat menyebabkan penurunan kolesterol plasma dengan menghambat sintesis kolesterol dalam hati, dan meningkatkan ekskresi biliar kolesterol ke dalam feses. Fibrat juga merendahkan kadar fibrinogen plasma. Efek samping yang ditimbulkan adalah gangguan pencernaan ringan, litiasis, keganasan/kematian, dan miosistis (peradangan otot polos) (Mycek, 2001: 213).

c. Resin pengikat asam empedu : kolestiramin dan kolestipol

Kolestiramin dan kolestipol dapat meningkatkan ekskresi asam empedu, yang menyebabkan lebih banyak kolesterol diubah menjadi asam empedu. Penurunan konsentrasi kolesterol hepatosit menyebabkan kompensasi peningkatan aktivitas HMG KoA reduktase dan jumlah reseptor LDL. Peningkatan ekspresi reseptor LDL hati merupakan mekanisme utama resin dalam menurunkan kolesterol plasma, karena resin tidak bekerja pada pasien dengan hiperkolesterolemia familial homozigot. Efek samping golongan obat ini terhadap usus, karena resin tidak diabsorpsi, dan mencakup rasa penuh, rasa tidak nyaman pada perut, diare, dan konstipasi (Davey, 2005:141).

Mekanisme kerja kolestiramin dan kolestipol adalah resin pertukaran anion yang terikat pada asam dan garam empedu bermuatan negatif dalam usus halus. Kompleks resin/asam empedu ini dikeluarkan melalui feses sehingga mencegah asam empedu kembali ke hati melalui sirkulasi enterohepatik. Berkurangnya konsentrasi asam empedu menyebabkan hepatosit meningkatkan konversi kolesterol ke asam empedu, menyebabkan suplay senyawa ini baik kembali, dan sebagai komponen empedu. Akibatnya, konsentrasi kolesterol intraseluler menurun, mengaktifkan hati untuk meningkatkan ambilan partikel LDL yang mengandung kolesterol sehingga LDL plasma menurun. Efek samping yang ditimbulkan adalah gangguan pencernaan, gangguan absorpsi, dan interaksi obat (Mycek, 2001:214).

d. Inhibitor HMG-KoA reduktase : lovastatin, pravastin, simvastatin dan fluvastatin

Simvastatin, pravastatin. Golongan ini merupakan obat poten yang menghambat hidrosimetilglutarilkoenzim (HMG-CoA) reduktase, yaitu enzim yang membatasi kecepatan biosintesis kolesterol. Enzim ini meningkatkan ambilan kolesterol hati karena penurunan biosintesis kolesterol intraseluler akan meningkatkan ekspresi reseptor LDL di permukaan sel. Karenanya obat ini kurang efektif bagi pasien dengan hiperkolesterolemia familial. Statin secara khas menurunkan kolesterol LDL 30% atau lebih, dan bisa sedikit meningkatkan kolesterol-HDL. Efeknya terhadap trigliserida plasma relatif kecil (Davey, 2005:141). Efek samping jarang terjadi, salah satu yang utama adalah miopati. Insidensi miopati meningkat pada pasien yang menerima terapi kombinasi dengan asam nikotinat atau fibrat. Statin tidak boleh diberikan selama kehamilan karena kolesterol penting untuk perkembangan normal fetus (Neal, 2006:47).

Mekanisme inhibisi HMG-CoA reduktase: Lovastatin, simvastatin, pravastatin dan fluvastatin adalah analog 3-hidroksi-3-metilglutarat, suatu prekursor kolesterol. Lovastatin dan simvastatin adalah lakton yang dihidrolisis menjadi obat aktif. Pravastatin dan fluvastatin aktif dengan cara demikian. Karena afinitasnya yang kuat terhadap enzim, semua efektif berpacu menghambat HMG-CoA reduktase, tahapan terbatas dalam sintesis kolesterol de novo, obat akan menghabiskan simpanan kolesterol intraseluler (Mycek, 2001: 216). Efek samping : Perlu diperhatikan bahwa selama 5 tahun percobaan simvastatin dan lovastatin terdapat sedikit efek samping yang berhubungan dengan hati dan fungsi otot.

- a. Hati : Kelainan biokimiawi fungsi hati telah terjadi dalam penggunaan inhibitor HMG-CoA reduktase. Karena itu, sangat diperlukan menilai fungsi hati dan mengukur kadar serum transaminase secara periodik. Semua akan kembali normal jika obat dihentikan.
- b. Otot : Miopati dan rhabdomyolisis (disintegrasi atau disolusi otot) jarang dilaporkan. Dalam beberapa kasus, pasien biasanya menderita insufisiensi ginjal atau mengambil obat seperti siklosporin, itrakanazol, eritromisin, gemfibrozil atau niasin. Kadar kreatin kinase plasma harus diperiksa secara teratur.
- c. Interaksi obat : Inhibitor HMG-CoA reduktase juga meningkatkan kadar kumarin. Sehingga, penting untuk sering mengevaluasi waktu protombin (Mycek, 2001:216-217).

e. Inhibitor pada absorpsi kolesterol usus

Ezetimib menurunkan penyerapan kolesterol dan fitosterol dan menurunkan kolesterol LDL sekitar 18% dengan sedikit perubahan pada kolesterol LDL. Hal ini mungkin sinergis dengan statin sehingga menjadi terapi kombinasi yang baik (Neal, 2006:47).