

BAB I

TINJAUAN PUSTAKA

1.1 Tinjauan Tanaman Salak

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

1.1.1. Deskripsi dan klasifikasi

Varietas salak umumnya dikenal berdasarkan daerah tumbuhnya. Adapun nama-nama salak diantaranya Masyarakat Deli, Sunda, Jawa, Madura, Bali menamainya salak, Masyarakat Minang, Makassar dan Bugis menamainya Sala. Masyarakat Kalimantan menamainya Hakam atau Tusum. Sedangkan nama asing salak yaitu *snake fruit*, *snake fruit palm* (Amerika), *rakum* (Thailand), dan *zalach* (Jerman). Sekitar 22 salak kultivar yang paling populer di Indonesia yaitu salak pondoh dan bongkok (Lestari, 2003:526). Klasifikasi tanaman salak adalah sebagai berikut:

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Liliopsida (Monokotil)
Anak kelas	: Arecidae
Bangsa	: Arecales
Suku	: Arecaceae (Cronquist, 1981:xviii)
Marga	: Salacca
Jenis	: <i>Salacca zalacca</i> (Gaertner.) Voss

Sinonim : *Salacca edulis* Reinw. (Backer, 1968:179)



Gambar I.1 Tanaman salak (Konakid, 2014)

Tanaman salak berbentuk perdu atau hampir tidak berbatang, berduri banyak dan beranak banyak, tumbuh menjadi rumpun yang rapat dan kuat. Bentuk daun majemuk menyirip, tangkai daun, pelepah dan anak daun berduri panjang, tipis dan banyak warna duri kelabu sampai kehitaman. Biasanya tanaman menghasilkan tongkol bertangkai yang tumbuh di ketiak daun yang pada awal masa tumbuhnya diselimuti dengan seludang. Tipe buah batu berbentuk segitiga agak bulat atau bulat telur terbalik, runcing di pangkalnya dan membulat di ujungnya terbungkus oleh sisik-sisik berwarna kuning coklat sampai coklat merah mengkilap yang tersusun oleh genting, dengan banyak duri kecil yang mudah putus di ujung masing-masing sisik. Daging buah tebal dengan aroma kuat, tidak berserat, warna dan rasa tergantung varietasnya. Biji 1-3 butir, coklat hingga kehitaman, keras (Widyaningrum, 2011:453-454; dan Tjahjadi, 1989:15).

1.1.2. Kandungan kimia dan kegunaan

Salak memiliki kandungan, kalsium, flavonoid, tannin, betakaroten dan saponin (Suparni, 2012:244). Kulit buah salak telah diteliti memiliki efek

farmakologi menurunkan kadar gula darah mencit yang diteliti oleh Aminah (2014) dan sebagai antidiabetes dalam penelitian Sahputra (2008).

Salak mengandung senyawa asam ferulat (*ferulic acid*) dan prolin yaitu senyawa yang dapat mendorong terbentuknya kolagen dan elastin, asam sinamat (*cinnamic acid*) derivatif yaitu senyawa yang mendorong regenerasi sel epitel. Asam sinamat derivatif berperan penting dalam proses perbaikan pankreas pada penderita diabetes tipe I. Arginin yaitu senyawa menstimulir pembelahan sel dan memperkuat biosintesis protein. Pterostilben yaitu senyawa anti diabetes dan langsung berperan dalam menurunkan kadar gula darah (Widyaningrum, 2011:454-455).

Beberapa penelitian menemukan bahwa pada ekstrak kasar daun salak, kulit buah yang matang dan daging buah dapat menghambat senyawa xantin oksidase. Xantin oksidase merupakan suatu enzim yang berperan dalam katabolisme purin dalam sintesis asam urat (Azmi, dkk., 2012:159-165). Selain itu pada ekstrak kulit salak menunjukkan aktivitas menurunkan level gula darah tikus wistar yang diinduksi sukrosa (Kanon, dkk., 2012:52-58).

1.2. Lipid dan Metabolisme Lipoprotein

Lipid utama di dalam darah adalah kolesterol dan trigliserida (atau triasilgliserol) bersifat hidrofobik (tidak larut dalam air), yang harus diangkut oleh lipoprotein. Lipid dalam makanan berbentuk triasilgliserol. Trigliserida tersebut mengalami hidrolisis menjadi monoasilgliserol dan asam lemak di usus, kemudian di reesterifikasi di mukosa usus serta dikemas bersama protein dan diekskresikan

ke dalam sistem limfe ke aliran darah sebagai kilomikron yang merupakan salah satu lipoprotein plasma terbesar (Murray, *et al.*, 2009:143-144 & Moffat, 2006:47).

Lipoprotein merupakan suatu gabungan lipid netral (trigliserida dan kolesterol ester) terletak di tengah pusat yang bersifat hidrofobik, lalu pada permukaan pembungkus di kelilingi oleh sebagian besar fosfolipid, sejumlah kecil kolesterol tak teresterkan (bebas) dan juga protein (apolipoprotein) yang bersifat amfipatik. Lipoprotein disintesis di dalam hati, yang bertugas sebagai gugus makromolekul transpor lipid (Moffat, 2006:47-48).

Lipoprotein diklasifikasikan berdasarkan densitas atau kepadatan (*high-density, low-density, dll*). Densitas ditentukan oleh kadar lemak (misalnya, jumlah kolesterol dan trigliserida) dan rasio jumlah lipid dan protein dalam lipoprotein tersebut (Moffat, 2006:47-48).

Tabel L1 Karakteristik dari lipoprotein berdasarkan ATP III *guidelines* (Moffat, 2006: 49)

Kelas lipoprotein	Densitas (g/mL)	Komposisi (%)				
		(TG)	(KE)	(KB)	(FL)	(Apo)
Kilomikron	< 0,94	86	3	2	7	2
VLDL	0,94-1,006	55	12	7	18	8
IDL	1,006-1,019	23	29	9	19	19
LDL	1,019-1,063	6	42	8	22	22
HDL	1,063-1,125	5	17	5	33	40
HDL	1,125-1,21	3	13	4	35	55

Keterangan:

(TG) = Trigliserida

(FL) = Fosfolipid

(KE) = Kolesterol ester

(Apo) = Apoprotein

Lipoprotein terdiri dari kilomikron, lipoprotein berdensitas sangat rendah (VLDL), lipoprotein berdensitas sedang (IDL), lipoprotein berdensitas rendah (LDL), dan lipoprotein berdensitas tinggi (HDL). Kilomikron dan VLDL adalah

pembawa utama untuk trigliserida. Kilomikron disintesis dan dilepaskan oleh usus sedangkan VLDL disintesis di hati. Kilomikron bertugas mengangkut kolesterol yang diubah menjadi kolesterol ester sebelum bergabung dengan lipoprotein dan VLDL bertugas mengangkut trigliserida dari hati ke jaringan-jaringan lain, terutama jaringan adiposit. IDL terbentuk dalam plasma selama perubahan VLDL menjadi LDL. LDL mengandung lebih banyak kolesterol dan kolesterol ester yang merupakan alat transport kolesterol dalam mengangkut kolesterol total dari hepar ke jaringan perifer. HDL mengandung 50% protein disertai konsentrasi lipid lebih sedikit serta berfungsi sebagai pembawa kolesterol dari jaringan perifer ke hati untuk metabolisme (katabolisme) yang selanjutnya dikeluarkan dari tubuh (Moffat, 2006:54-56).

1.2.1. Metabolisme lipoprotein jalur eksogen

Trigliserida dan kolesterol yang berasal dari makanan di kemas dalam bentuk kilomikron di dalam usus. Kilomikron ini diangkut dari saluran limfe ke darah melalui duktus torasikus. Lalu di dalam jaringan lemak, trigliserida tersebut mengalami hidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase pada permukaan sel endotel menjadi asam lemak dan kilomikron remnan. Asam lemak akan disimpan di jaringan lemak atau sel otot sebagai cadangan atau dioksidasi (energi) dalam bentuk yang telah diubah yaitu trigliserida. Sedangkan kilomikron remnan adalah kilomikron dengan kolesterol tetap, tapi tanpa trigliserida yang akan dibersihkan oleh hati dari sirkulasi menjadi kolesterol bebas dan digunakan untuk sintesis membran plasma, mielin, hormon, steroid dan sebagainya, disimpan dalam hati berupa kolesterol ester atau diekskresikan ke dalam empedu (sebagai kolesterol

atau asam empedu) atau diubah menjadi lipoprotein endogen ke dalam plasma (Gunawan, 2011:375).

1.2.2. Metabolisme lipoprotein jalur endogen

Trigliserida dan kolesterol di sintesis di dalam hati lalu diangkut secara endogen dalam bentuk VLDL lalu mengalami hidrolisis oleh lipoprotein lipase menjadi IDL dan LDL. LDL mengalami katabolisme melalui reseptor. Proses katabolisme LDL dapat ditekan oleh produksi kolesterol endogen. Sehingga kadar kolesterol plasma meningkat. Ini terjadi pada pasien yang memiliki hiperkolesterolemia familial heterozigot yang dapat menyebabkan aterosklerosis akibat dari pembentukan sel busa (*foam cells*) dari hasil kolesterol yang dimakrofag. Kolesterol ester yang ada di hati akan mengalami perpindahan dari HDL kepada VLDL atau IDL sehingga terjadi kebalikan transpor kolesterol dari perifer menuju ke hati untuk dikatabolisasi (Gunawan, 2011:375).

1.3. Hiperlipidemia

Istilah hiperlipidemia juga dinyatakan sebagai meningkatnya kolesterol atau trigliserida serum diatas batas normal. Hiperlipidemia dibagi menjadi 2, yaitu hiperlipidemia primer dan sekunder. Hiperlipidemia primer disebabkan oleh predisposisi genetik terhadap metabolisme lipid. Sedangkan hiperlipidemia sekunder disebabkan oleh obesitas, asupan alkohol yang berlebihan, diabetes mellitus, hipotiroidisme dan sindrom nefrotik (Price, 2005:580).

1.3.1. Hiperlipidemia primer atau genetik

Hiperlipidemia primer atau genetik merupakan akibat dari defek gen tunggal dalam metabolisme lipid dan jarang terjadi menyebabkan hiperlipidemia hebat. Sedangkan hiperlipidemia genetik dibagi menjadi dua yaitu hiperkolesterolemia familial dan hiperkolesterolemia poligenetik atau hiperlipidemia gabungan familial (Davey, 2005:140).

Dibawah ini akan diuraikan mengenai hiperkolesterolemia familial dan hiperkolesterolemia poligenetik atau hiperlipidemia gabungan familial.

- 1) Hiperkolesterolemia familial merupakan mutasi dalam gen reseptor *low density lipoprotein* (LDL) yang menyebabkan berkurang atau tidak adanya *uptake* partikel LDL, sehingga terakumulasi di aliran darah. Pada homozigot terjadi penyakit jantung koroner pada usia remaja atau 20-an dan kadar kolesterol yang sangat tinggi (10-50 mmol/L). Sedangkan pada heterozigot memiliki kadar kolesterol yang cukup tinggi (7-12 mmol/L) dan berisiko mengidap penyakit jantung koroner dini (Davey, 2005:140).
- 2) Hiperkolesterolemia poligenetik atau hiperlipidemia gabungan familial. Keadaan yang ditandai dengan kadar kolesterol meningkat (7-12 mmol/L) dengan atau tanpa kadar trigliserida yang tinggi, tidak disebabkan oleh kelainan gen tunggal namun bisa juga karena dominan autosomal. Penyakit ini berisiko aterosklerosis dan pankreatitis (Davey, 2005:140).

1.3.2. Hiperlipidemia sekunder

Hiperlipidemia sekunder meliputi penyakit-penyakit yang dapat menimbulkan hiperlipidemia sekunder diantaranya diabetes, hipotiroidisme, gagal

ginjal kronis atau sindrom nefrotik, penyakit hati kronis terutama alkoholik, obstruksi bilier kronis, obat-obatan seperti steroid dan estrogen. Hiperlipidemia bersifat reversibel (Davey, 2005:140; dan Price, 2006:170).

Tabel I.2 Klasifikasi kolesterol total, LDL, HDL dan trigliserida menurut *guidelines* NCEP ATP III 2001 (mg/dl)

Kolesterol total	Yang diinginkan
< 200	Optimal
200-239	Diinginkan
> 240	Tinggi
Kolesterol LDL	
< 100	Optimal
100-129	Mendekati optimal
130-159	Diinginkan
160-189	Tinggi
> 190	Sangat tinggi
Kolesterol HDL	
< 40	Rendah
> 60	Tinggi
Trigliserida	
< 150	Optimal
150-199	Diinginkan
200-499	Tinggi
> 500	Sangat tinggi

1.4. Hubungan Hiperglikemia Dengan Hiperlipidemia

Metabolik sindrom mencakup faktor berikut: obesitas abdominal, dislipidemia (peningkatan trigliserida, partikel LDL kecil atau VLDL terdegradasi), peningkatan tekanan darah, resistensi insulin, keadaan proinflamasi serta protrombik (Price, 2005:582).

Hiperglikemia disebabkan oleh insensitivitas seluler terhadap insulin atau resistensi insulin yang merupakan faktor utama penyebab dislipidemia ditandai

dengan kombinasi hipertrigliseridemia, HDL yang rendah, dominan terhadap *small dense* LDL atau partikel kecil LDL yang terjadi pada diabetes mellitus tipe 2. Resistensi insulin dalam jaringan lemak dapat meningkatkan pelepasan asam lemak, yang akan merangsang produksi trigliserida yang terperangkap di dalam hati. Trigliserida dapat menghambat enzim lipolisis sehingga enzim ini tidak lagi mampu membersihkan lemak. Penyebab resistensi insulin bisa dikarenakan dengan pertambahan berat badan dan sebaliknya menurun pada penurunan berat badan, peningkatan asam lemak bebas pada penderita obesitas dan hasil sekresi dari jaringan adiposit seperti leptin, resistin dan adinopektin juga berpengaruh dalam terjadinya resistensi insulin (Corwin, 2009:627; dan Arisman, 2010:124).

Insulin dihasilkan oleh sel-sel β pankreas, sebenarnya digunakan untuk mempertahankan kadar glukosa di dalam plasma. Kehadiran insulin juga berpengaruh terhadap metabolisme lipid yaitu menurunkan degradasi dan meningkatkan sintesis triasilgliserol atau trigliserida. Dalam menurunkan degradasi trigliserida, insulin bekerja menghambat aktivitas hormon yang pekalipase di jaringan lemak sehingga menurunkan kadar lemak, insulin juga meningkatkan defosfolirasi sehingga menginaktifkan enzim. Sedangkan dalam meningkatkan sintesis trigliserida, insulin menyediakan suatu substrat gliserol-3-fosfat dari hasil metabolisme glukosa ke dalam adiposit yang digunakan untuk sintesis trigliserida, insulin juga meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase (Champe, 2010:378).

Lipoprotein lipase memiliki peran dalam metabolisme lipid yaitu hidrolisis trigliserida dalam sirkulasi, mengikat reseptor LDL dan menginduksi kerusakan

reseptor-termediasi dari VLDL dan memediasi serapan selektif kolesterol ester. Hidrolisis trigliserida dan VLDL dapat menyediakan asam lemak untuk berbagai jaringan. Secara khusus lipoprotein lipase dapat ditemukan di jaringan adiposa, hati, dan jaringan otot rangka. Keadaan hiperglikemi dapat menurunkan aktivitas lipoprotein lipase (LPL) dan mengurangi penyerapan kolesterol (Moffat, 2006:148).

1.5. Induktor Peningkat Kolesterol Secara Endogen dan Eksogen

Propiltiourasil (PTU) (serupa dengan metimazol dan karbimazol) merupakan induktor peningkat kolesterol secara endogen sebagai zat antitiroid. PTU dapat menghambat pembentukan hormon tiroid. Kurangnya hormon tiroid dapat meningkatkan jumlah kolesterol di dalam darah karena terganggunya metabolisme lemak dan kolesterol dan berkurangnya ekskresi kolesterol oleh hati ke dalam empedu (Guyton, 2007:987-990).

Diet tinggi lemak (DTL) merupakan induktor peningkat kolesterol secara eksogen. Diet mengandung jumlah lemak atau kolesterol yang tinggi. Konsumsi lemak setiap hari dapat meningkatkan konsentrasi kolesterol plasma. (Guyton, 2007:890).

1.6. Antihiperlipidemia

Tabel L3 Obat-obatan yang mempengaruhi metabolisme lipoprotein berdasarkan dari *National Cholesterol Education Program (NCEP) – Adult Treatment Panel III (ATP III) 2001*

Kelas obat	Obat dan dosis per hari	Efek pada lipid/ lipoprotein	Efek samping	Kontra-indikasi
Inhibitor HMG-CoA reduktase (Statin)	Lovastatin (20-80 mg)	LDL ↑ 8-55%	Miopati,	Absolut: penyakit hati aktif/kronis
	Pravastatin (20-40 mg)	HDL ↓ 5-15%	Meningkatkan	Relatif: penggunaan bersama dengan obat-obatan tertentu
	Simvastatin (20-80 mg)	TG ↓ 7-30%	enzim di hati	
	Fluvastatin (20-80 mg)			
	Atorvastatin (10-80 mg)			
	Serivastatin (0,4-0,8 mg)			
Resin PengikatAsam Empedu	Kolestiramin (4-16 g)	LDL ↓ 5-30%	Konstipasi,	Absolut: disbeta lipo-proteinemia TG >400 mg/dL
	Kolestipol (5-20 g)	HDL ↑ 3,5%	Menurunkan	Relatif: TG >200 mg/dL
	Kolesevelam (2,6-3,8 g)	TG Tidak ada penurunan/ peningkatan	absorpsi obat lain	
Asam Nikotinat	Asam nikotinat	LDL ↓ 5-2,5%	Hiperglikemia,	Absolut: penyakit hati kronis, beberapa penyakit gout
	Asam nikotinat (niaspan) pelepasan	HDL ↑ 5-35%	hiperurisemia atau gout, hepatotoksik	Relatif: diabetes, penyakit radang pada dinding lambung,
	Asam nikotinat pelepasan diperlambat	TG ↓ 20-50%		
Asam Fibrat	Gemfibrozil	LDL ↓ 5-20% (bisa)	Pencernaan	Absolut: beberapa penyakit ginjal, beberapa penyakit hepatic
	Fenofibrat	HDL ↑ 10-20%	terganggu, batu empedu, miopati	
	Clofibrat	TG ↓ 20-50%		

Keterangan:

(↑) = Meningkatkan

(↓) = Menurun

1.6.1. Inhibitor HMG-CoA reduktase (statin)

Beberapa golongan statin yang digunakan untuk hiperkolesterolemia adalah atorvastatin, lovastatin, simvastatin dan pravastatin. Statin mengurangi kadar LDL melalui jalur asam mevalonat yang berkompetitif menghambat 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) reduktase. Dengan menghambat HMG-CoA pada mevalonat, statin bekerja lebih awal dalam menghambat biosintesis kolesterol. Dari penghambatan biosintesis kolesterol di hati, akibatnya meningkatkan ekspresi gen reseptor LDL. Awalnya *sterol regulatory element-binding protein* (SREBP) pada membran dipecah oleh protease kemudian

diangkut ke nukleus. Faktor-faktor transkripsi akan berikatan dengan gen reseptor LDL sehingga terjadi peningkatan sintesis reseptor LDL. Peningkatan jumlah reseptor LDL pada membran sel hepatosit dapat menurunkan kadar kolesterol dalam darah lebih besar. Selain LDL, VLDL dan IDL menurun, HDL juga meningkat (Brunton, *et al.*, 2007:191-195).

Contoh obat-obat dan dosis per hari yaitu lovastatin dosis 20-80 mg, pravastatin dosis 20-40 mg, simvastatin 20-80 mg, fluvastatin 20-80 mg, atorvastatin 10-80 mg dan serivastatin 0,4-0,8 mg (NCEP – ATP III, 2001).

1.6.2. Resin pengikat asam empedu

Derivat resin merupakan obat hipolipidemik yang paling aman, karena tidak diabsorpsi di saluran cerna. Obat ini di rekomendasikan untuk pasien yang berumur 11-20 tahun. Resin dapat menurunkan kadar kolesterol dengan cara mengikat asam empedu dalam saluran cerna, mengganggu sirkulasi enterohepatik sehingga ekskresi steroid yang bersifat asam dalam tinja meningkat. Penurunan asam empedu oleh resin dapat meningkatkan produksi asam empedu berasal dari kolesterol. Hal ini akan menyebabkan penurunan kolesterol di dalam hati, akibatnya terjadi peningkatan jumlah reseptor LDL sehingga meningkatnya aktivitas katabolisme LDL dan meningkatnya aktivitas HMG-CoA reduktase (Gunawan, 2011:382).

Contoh obat-obat dan dosis per hari yaitu kolestiramin dosis 4-16 g, kolestipol dosis 5-20 g dan kolesevelam 2,6-3,8 g (NCEP – ATP III, 2001).

1.6.3. Niasin (asam nikotinat)

Asam nikotinat (niasin) merupakan salah satu vitamin B kompleks yang digunakan untuk pengobatan dislipidemia. Niasin menghambat hidrolisis trigliserida oleh hormon sensitif lipase, sehingga mengurangi transport asam lemak bebas ke hati dan menurunkan sintesis trigliserida di hati (Brunton *et.al.*, 2007:195-197).

Di dalam hati, niasin mengurangi sintesis trigliserida dengan menghambat proses sintesis dan esterifikasi asam lemak, sehingga produksi VLDL menurun dan jumlah LDL juga menurun (Brunton, *et al.*, 2007:195-197).

Contoh obat-obat dan dosis per hari yaitu asam nikotinat (*crystalline*) pelepasan segera 1,53 gm, asam nikotinat (niaspan) pelepasan diperpanjang dosis 1-2 g, asam nikotinat pelepasan diperlambat dosis 1-2 g (NCEP – ATP III, 2001).

1.6.4. Derivatif asam fibrat-klofibrat dan gemfibrozil

Derivatif asam fibrat yang masih digunakan yaitu gemfibrozil, fenofibrat dan bezafibrat. Obat ini sebagai hipolipidemik, diduga bekerja dengan cara berikatan dengan reseptor *peroxisome proliferator-activated receptors* (PPARs) yang mengatur transkripsi gen. Akibat dari pengikatan obat ini akan terjadi peningkatan oksidasi asam lemak, peningkatan sintesis LPL dan mengurangi ekspresi Apo C-III. Peningkatan LPL akan meningkatkan kliren VLDL. HDL meningkat secara moderat karena peningkatan ekspresi Apo A-I dan Apo A-II (Gunawan, 2011:380).

Contoh obat-obat dan dosis per hari yaitu gemfibrozil dosis 600 mg, fenofibrat dosis 200 mg dan klofibrat dosis 1000 mg (NCEP – ATP III, 2001).