

Uji Aktivitas Anti hiperkolesterolemia Ekstrak Etanol Kulit Buah Salak (*Salacca Zalacca* (Gaertner.) Voss) terhadap Mencit Swiss Webster Jantan yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak

¹Neisha Nadya Nuranti, ²Sri Peni Fitriyaningsih, ³Fetri Lestari

^{1,2,3}*Prodi Farmasi, Fakultas MIPA, Unisba, Jl. Tamansari No. 1 Bandung 40116*
e-mail: ¹neishanadya88@gmail.com, ²sri.peni@yahoo.com, ³fetrilestari@gmail.com

Abstrak. Hiperkolesterolemia merupakan kondisi dimana tingginya kadar kolesterol plasma. Kondisi ini dapat meningkatkan risiko aterosklerosis, yang menyebabkan penyakit jantung koroner (PJK). Sehingga mulai dikembangkan obat bahan alam dari ekstrak etanol kulit buah salak dalam upaya memanfaatkan limbah. Pengujian antihiperkolesterolemia, terbagi atas tiga kelompok uji dengan masing-masing yaitu 210; 420; 840 mg/kg BB dan kelompok pembanding (simvastatin) dengan dosis 1,3 mg/kg BB terhadap mencit yang telah diinduksi secara eksogen dengan pemberian diet tinggi lemak (DTL) selama 21 hari. Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol kulit buah salak dosis 210; 840 mg/kg bobot badan mencit memiliki aktivitas menurunkan kolesterol total darah mencit dan persentase penurunan kolesterol terbesar (23,72%) yaitu pada dosis 840 mg/kg bobot badan mencit.

Kata kunci: Ekstrak etanol kulit buah salak, *Salacca zalacca*, antihiperkolesterolemia

A. Pendahuluan

Hiperkolesterolemia adalah kondisi dimana tingginya kadar kolesterol plasma yang dapat meningkatkan risiko aterosklerosis, suatu kondisi patologis yang menyebabkan penyakit jantung koroner (PJK) (Kumar, 2009). Berdasarkan dari survey *National Health and Nutrition Examination* (NHANES 1999-2004) dan pedoman *Adults Treatment Panel* (ATP III), lebih dari 50% atau 105 juta orang Amerika dewasa berumur > 20 tahun memiliki kolesterol total ≥ 200 mg/dL. Lebih dari setengahnya belum menyadari mereka berisiko tinggi memiliki hiperkolesterolemia dan sedikitnya telah menjalani pengobatan menurunkan kadar lipid (Dipiro *et al*, 2005). Salak memiliki kandungan kalsium, flavonoid, tanin, betakaroten dan saponin (Heyne, 1988 dan Suparni, 2012). Kulit salak kurang dimanfaatkan hanya terbuang menjadi limbah. Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, diketahui ada beberapa permasalahannya, yaitu apakah ekstrak etanol kulit buah salak mempunyai aktivitas antihiperkolesterolemia dalam menurunkan kolesterol total dan berapa dosis ekstrak etanol kulit buah salak yang paling baik dalam menurunkan kadar kolesterol total. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ada atau tidaknya efek antihiperkolesterolemia ekstrak etanol kulit buah salak dalam menurunkan kadar kolesterol total. Mengetahui dosis ekstrak etanol kulit buah salak yang paling baik dalam menurunkan kadar kolesterol total.

B. Landasan Teori

Kulit buah salak telah diteliti memiliki efek farmakologi sebagai antidiabetes, menurunkan kadar gula darah mencit yang diteliti oleh Aminah (2014). Diabetes merupakan metabolik sindrom dan memiliki keterkaitan dengan hiperlipidemia. Diabetes bisa meningkatkan risiko penyakit jantung koroner (PJK) dan yang paling berisiko ialah diabetes mellitus tipe 2. Pada diabetes mellitus tipe 2 ditemukan meningkatnya partikel kecil LDL. Partikel ini sangat aterogenik dapat meningkatkan penyerapan pada dinding arteri dan memicu penyakit kardiovaskular. Kulit buah salak juga telah diteliti memiliki efek antioksidan oleh Fitriyaningsih, dkk. (2014).

Antioksidan dapat membantu melawan radikal bebas dan menghambat oksidasi LDL yang dapat memicu penyakit jantung koroner (Solano, 2006 dan Brashers, 2007).

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).

Lipid dalam makanan berbentuk triasilgliserol. Lipid di dalam darah adalah kolesterol dan trigliserida (atau triasilgliserol) bersifat hidrofobik (tidak larut dalam air), yang harus diangkut oleh lipoprotein. Lipoprotein terdiri dari kilomikron, lipoprotein berdensitas sangat rendah (VLDL), lipoprotein berdensitas sedang (IDL), lipoprotein berdensitas rendah (LDL), dan lipoprotein berdensitas tinggi (HDL).

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 penambahan 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 dan Arisman, 2010). Keadaan hiperglikemi dapat menurunkan aktivitas lipoprotein lipase (LPL) dan mengurangi penyerapan kolesterol (Moffat, 2006).

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)

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.

C. Hasil

Hasil Penapisan Fitokimia

Hasil penapisan fitokimia yang dilakukan terhadap simplisia dan ekstrak kulit buah salak positif mengandung alkaloid, polifenolat, flavonoid, kuinon, tanin, triterpenoid dan steroid. Hasil penapisan fitokimia dari simplisia dan ekstrak kulit buah salak tercantum pada **Tabel 3**.

Tabel 3 Hasil penapisan fitokimia simplisia dan ekstrak kulit buah salak

Golongan Senyawa	Sampel	
	Simplisia	Ekstrak
Alkaloid	+	+
Polifenolat	+	+
Flavonoid	+	+
Saponin	-	-
Kuinon	+	+
Tanin	+	+
Monoterpen dan sesquiterpen	-	-
Triterpenoid dan steroid	+	+

Keterangan:

(+)= Terdeteksi (-)=Tidak terdeteksi

Berdasarkan **Tabel 3** menunjukkan bahwa pada simplisia dan ekstrak positif mengandung alkaloid, polifenolat, flavonoid, kuinon, tanin serta triterpenoid dan steroid. Menurut Honda *et al.* (2013) minyak flavonoid dapat menurunkan kolesterol hepatic dan kadar lipoprotein kolesterol plasma pada tikus diet tinggi lemak. Secara signifikan mampu menurunkan aktivitas sintesis enzim HMG-CoA dan meningkatkan aktivitas kolesterol 7 α hidroksilase. Menurut Afonso *et al.* (2013) bahwa senyawa fenolik dapat memperbaiki pertahanan antioksidan dalam jaringan yang berbeda dan mengurangi stres oksidatif pada tikus yang diinduksi diet hiperkolesterolemia. Pada senyawa tanin menunjukkan adanya aktivitas antioksidan yang sangat berperan dalam menurunkan lipid peroksida dalam pencegahan terjadinya hiperkolesterolemia, juga mengurangi kadar kolesterol total dan trigliserida.

Pengujian Aktivitas Antihiperkolesterolemia

Hewan uji yang digunakan mencit berjenis kelamin jantan karena mencit betina memiliki hormon estrogen yang dapat mempengaruhi hasil penelitian. Estrogen dapat meningkatkan laju kecepatan metabolisme seluruh tubuh dan meningkatkan jumlah simpanan lemak dalam jaringan subkutan (Guyton, 2007).

Semua hewan uji diadaptasi selama 7 hari dan terbagi atas 4 kelompok yaitu:

Kelompok I : DTL + ekstrak kulit buah salak dosis 210 mg/kg BB

Kelompok II : DTL + ekstrak kulit buah salak dosis 420 mg/kg BB

Kelompok III : DTL + ekstrak kulit buah salak dosis 840 mg/kgBB

Kelompok IV : DTL + simvastatin 0,013 mg/20g BB

Pengukuran kolesterol dilakukan sebelum induksi (H-0), sesudah induksi (H-21) dan sesudah terapi (H-28) untuk mengetahui kadar awal, kadar kenaikan dan kadar penurunan kolesterol.

Tabel 4 Hasil pengukuran rata-rata kolesterol darah (mg/dL) \pm standar deviasi sebelum induksi (H-0)

Nama kelompok	H-0
Uji I	158,00 ± 16,82
Uji II	152,67 ± 39,80
Uji III	169,00 ± 45,51
Pembanding	167,67 ± 13,05

Keterangan:

(H-0)= Sebelum induksi

Hasil pengukuran kolesterol sebelum induksi (H-0) tercantum pada **Tabel 4**. Berdasarkan hasil analisis statistik *Anova* dan uji lanjutannya didapatkan nilai $p > 0,10$ menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan kadar rata-rata kolesterol antar kelompok.

Tabel 5 Hasil pengukuran rata-rata kolesterol darah (mg/dL) ± standar deviasi sesudah induksi (H-21)

Nama kelompok	H-0
Uji I	212,00 ± 7,81
Uji II	205,00 ± 29,87
Uji III	202,33 ± 5,51
Pembanding	236,00 ± 43,51

Keterangan:

(H-21)= Sesudah induksi

Pada **Tabel 5** menunjukkan dimana kadar rata-rata kolesterol tertinggi terdapat pada kelompok pembanding yaitu 236,00 mg/dL. Kemudian diikuti dengan kelompok uji I yaitu 212,00 mg/dL dan kelompok uji II serta uji III masing-masing yaitu 205,00 mg/dL dan 202,33 mg/dL.

Tabel 6 Hasil paired sample t-test kadar kolesterol H-21 terhadap H-0 masing-masing kelompok dan rata-rata selisih antara H-0 dan H-21

Nama kelompok	P	$\Delta(H21-H0)$
Uji I	0,062	54,00 ± 24,43
Uji II	0,023	55,00 ± 17,52
Uji III	0,287	33,33 ± 40,15
Pembanding	0,144	50,62 ± 50,62

Keterangan: $\Delta(H21-H0)$ = Rata-rata selisih kenaikan kadar kolesterol total

(p)= Nilai signifikansi kadar kolesterol H-21 terhadap H-0 masing-masing kelompok

Berdasarkan hasil analisa statistik *paired sample t-test* ($p < 0,10$) yang tercantum pada **Tabel 6** menunjukkan bahwa kelompok uji I dan II mengalami kenaikan kadar kolesterol secara signifikan sedangkan pada kelompok uji III dan pembanding mengalami kenaikan kadar kolesterol yang tidak signifikan. Selanjutnya dilakukan analisis dengan *Anova* dan uji lanjutannya menggunakan data hasil rata-rata selisih antara H-21 dan H-0 tiap kelompok pada **Tabel 6** menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan kadar rata-rata selisih kolesterol antar kelompok sesudah induksi.

Tabel 7 Hasil pengukuran rata-rata kolesterol darah (mg/dL) \pm standar deviasi sesudah terapi (H-28)

Nama kelompok	H-0
Uji I	167,67 \pm 9,07
Uji II	175,33 \pm 14,84
Uji III	154,33 \pm 10,41
Pembanding	136,67 \pm 14,84

Keterangan:

(H-28)= Sesudah terapi

Hasil pengukuran kadar kolesterol hari ke-28 dapat dilihat pada **Tabel 7**. Berdasarkan **Tabel 7** diketahui bahwa penurunan kadar kolesterol tertinggi adalah kelompok pembanding yaitu 136,67 mg/dL, kemudian diikuti dengan kelompok uji III yaitu 154,33 mg/dL dan kelompok uji I serta uji II masing-masing yaitu 167,67 mg/dL dan 175,33 mg/dL.

Tabel 8 Hasil *paired sample t-test* kadar kolesterol H-28 terhadap H-21 masing-masing kelompok dan rata-rata selisih antara H-28 dan H-21

Nama kelompok	P	$\Delta(H28-H21)$
Uji I	0,025	44,33 \pm 12,34
Uji II	0,309	29,67 \pm 38,00
Uji III	0,007	48,00 \pm 7,21
Pembanding	0,056	99,33 \pm 128,94

Keterangan:

$(\Delta(H28-H21))$ = Rata-rata selisih kenaikan kadar kolesterol total

(p)= Nilai signifikansi kadar kolesterol H-28 terhadap H-21 masing-masing kelompok

Berdasarkan hasil *paired sample t-test* ($p < 0,10$) tercantum pada **Tabel 8** menunjukkan bahwa kelompok uji I, III dan pembanding mengalami penurunan kadar kolesterol secara signifikan sedangkan pada kelompok uji II mengalami penurunan kadar kolesterol yang tidak signifikan. Selanjutnya di analisis *Anova* dan uji lanjutannya tiap kelompok pada **Tabel 8** menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna secara signifikan rata-rata selisih kolesterol antar kelompok pembanding terhadap kelompok

uji I, II dan III. Sedangkan jika dibandingkan pada masing-masing kelompok uji, tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok uji I terhadap uji II dan uji III. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan dosis tidak menimbulkan peningkatan efek antihiperkolesterolemia.

Menurut Honda *et al.* (2013) flavonoid dapat menurunkan kolesterol hepatic dan kadar lipoprotein kolesterol plasma pada tikus yang diberi diet tinggi lemak. Secara signifikan mampu menurunkan aktivitas sintesis enzim HMG-CoA dan meningkatkan aktivitas kolesterol 7- α hidroksilase. Menurut Afonso *et al.* (2013) bahwa senyawa fenolik dapat memperbaiki pertahanan antioksidan dalam jaringan yang berbeda dan mengurangi stres oksidatif pada tikus yang diinduksi diet hiperkolesterolemia. Pada senyawa tanin menunjukkan adanya aktivitas antioksidan yang sangat berperan dalam menurunkan lipid peroksida dalam pencegahan terjadinya hiperkolesterolemia, juga mengurangi kadar kolesterol total dan trigliserida.

D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian antihiperkolesterolemia ekstrak etanol kulit buah salak terhadap mencit Swiss Webster jantan yang diinduksi DTL, dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol kulit buah salak dosis 210 dan 840 mg/kg bobot badan mencit memiliki aktivitas untuk menurunkan kadar kolesterol total darah mencit dan persentase penurunan kadar kolesterol terbesar (23,72%) yaitu pada dosis 840 mg/kg bobot badan mencit. Namun aktivitasnya masih lebih kecil dibandingkan simvastatin (pembeding) dengan persentase kadar kolesterol sebesar 42,08%.

Daftar Pustaka

- Afif, Latifah. (2013). Uji Pendahuluan Aktivitas Tinta Sotong (*Sepia sp.*) Sebagai Antihiperkolesterolemia Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar [Skripsi], Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Bandung.
- Afonso, M.S., Silva, A.M.D.O., Carvalho, E.B.T., Rivelli, D.P., Barros, S.B.M., Rogero, M.M., Lottenberg, A.M., Torres, R.P., and Filho, J.M. 'Phenolic compound from rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) attenuate oxidative stress and reduce blood cholesterol concentrations in diet-induced hypercholesterolemic rats', *Nutrition & Metabolism*, 2013, 10:19
- Aminah, Siti. (2014). *Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Kulit Buah Salak [Salacca zalacca (gaertner) voss] Pada Mencit Swiss Webster Jantan yang Diinduksi Aloksan* [Skripsi], Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Bandung.
- Arisman. (2010). *Obesitas, Diabetes Mellitus, & Dislipidemia: Konsep, Teori dan Penanganan Aplikatif*, EGC, Jakarta.
- Brashers, V.L. (2007). *Aplikasi Klinis Patofisiologi Pemeriksaan & Manajemen*, Edisi II, terjemahan: H.Y. Kuncara, EGC, Jakarta.
- Corwin, E.J. (2009). *Buku Saku Patofisiologi*, Edisi III, terjemahan: Nikhe Budhi Subekti.

- Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G. and Posey, L.M. (2008). *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*, 7th edition, The McGraw-Hill Companies Inc., USA.
- Farnsworth, N.R. (1966). 'Biology and Phytochemical Screening of Plants', *Pharmsci*, Vol. 55.
- Fitrianiingsih, S.P., Lestari, F., Aminah, S. (2014). 'Uji Efek Antioksidan Ekstrak Etanol Kulit Buah Salak [*Salacca zalacca (Gaertner) Voss*] Dengan Metode Peredaman DPPH', *Prosiding Seminar Nasional Penelitian dan PKM Sains, Teknologi dan Kesehatan*, Vol.4, No.1.
- Guyton, A.C., dan Hall, J.E. (2007). *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, Edisi XI, terjemahan: Irawati Setiawan, EGC, Jakarta.
- Hardiningsih, R. dan Nurhidayat, N. (2006). 'Pengaruh Pemberian Pakan Hiperkolesterolemia Terhadap Bobot Badan Tikus Putih Wistar Yang Diberi Bakteri Asam Laktat', *Biodiversitas*, April, Vol.7, No. 2. Hal:128.
- Heyne, K. (1988). *Tumbuhan Berguna Indonesia*, Edisi I, Badan Litbang Kehutanan, EGC, Jakarta.
- Honda, K., Saneyasu, T., Hasegawa, S., Tominaga, Y., Yokota, S., and Kamisoyama, H. 'Effect of Licorice Flavonoid oil on Cholesterol Metabolism in High Fat Diet Rats', *Biosci Biotechnol Biochem*, 2013, 77(6), 1326-1328
- Kelompok Kerja Ilmiah Phyto Medica. (1993). *Penapisan Farmakologi, Pengujian Fitokimia dan Pengujian Klinik*, Phyto Medica, Jakarta.
- Kumar, V., Abbas, A.K. dan Fausto, Nelson. (2009). *Robbin & Cotran dasar patologis penyakit*. Terjemahan: Brahm U. Edisi VII, EGC, Jakarta.
- Moffat, R.J. and Stamford, B. (2006). *Lipid metabolism and Health*, Taylor & Francis Group, United States America.
- Price, S.A. and Wilson, L.M. (2005). *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*, Edisi VI, terjemahan : Brahm U, EGC, Jakarta.
- Sahputra, F.M. (2008). *Potensi Ekstrak Kulit dan Daging Buah Salak sebagai Antidiabetes* [Skripsi], Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Solano, Maria. P., and Goldberg, R.B. (2006). Lipid Management in Type 2 Diabetes. *Clinical Diabetes*, Vol 2, No.1. Hal:27-32.
- Stapleton, P.A., Goodwill, A.G., James, M.E., Brock, R.W., and Frisbee, J.C. 'Hypercholesterolemia and microvascular dysfunction: interventional strategies', *Journal of Inflammation*, 2010, 7: 54
- U.Subasini, S.Thenmozhi, V.Venkateswaran, P.Pavani, Sumeet Diwedi and G. Victor Rajamanickam. 'Phytochemical Analysis and Anti Hyperlipidemic Activity of *Nelumbo Nucifera* in Male Wistar Rats'. *IJPTP*, 2014, 5(1), 935-940.