

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman Pisang

Pisang adalah salah satu tanaman buah yang berasal dari kawasan di Asia Tenggara, termasuk Indonesia. (Warintek, 2011)

1 . Taksonomi Tanaman Pisang

Taksonomi tanaman pisang

Kingdom : *Plantae*

Divisi : *Magnoliophyta*

Kelas : *Liliopsida*

Ordo : *Zingiberales*

Famili : *Musaceae*

Genus : *Musa*

Species : *Musa paradisiaca var sapientum*, *Musa paradisiaca normalis* (Imam dan Akhera, 2011; Warintek, 2011)

Tanaman pisang merupakan tumbuhan dengan batang basah yang besar dan tersusun dari pelepah-pelepah daun. Tanaman ini memiliki

helaian daun yang lebar, berbentuk oval, memanjang, dengan tulang-tulang daun yang menyirip dan kecil-kecil.

Pisang dikelompokkan menjadi beberapa kategori berdasarkan penggunaannya. Pisang ambon termasuk pada kategori tanaman pisang yang dimakan buahnya tanpa dimasak disebut *Musa paradisiaca var sapientum*, sementara pisang janten dan pisang kepok termasuk pada kategori pisang yang dimakan setelah buahnya dimasak yaitu *Musa paradisiaca* forma typica atau disebut juga *Musa paradisiaca normalis* (Warintek, 2011).

2. Kandungan Kimia Kulit Pisang

Tabel.1 Kandungan Kimia Kulit Pisang (Per 100 Berat Kering)

Parameter	Kandungan dalam kulit pisang
Moisture (g)	1.45
Protein (g)	7.76
Ether extractives (g)	11.26
Ash (g)	12.96
Karbohidrat (g)	3.33
Phospor (mg)	212.00
Calcium (mg)	244.68

Sumber : (Nagarajiah dan Prakash, 2011)

3. Komponen Antioksidan dan antinutrien dalam kulit pisang

Tabel.2 Komponen Antioksidan dan Antinutrien Dalam Kulit Pisang (per 100 g)

Parameter	Kandungan dalam Kulit Pisang
Total Carotane	2.35
B-carotane	1.52
Vitamin C	17.83
Tannins	1073
Total Oksalat	2.83

Sumber : (Nagarajah dan Prakash, 2011)

4. Kandungan Poliphenol dan Flavonoid dalam Kulit Pisang

Tabel.3 Total Poliphenol, Total Flavonoid Kulit Pisang pada Ekstrak Etanol

Parameter	Kandungan dalam kulit pisang
Poliphenol (mg)	750.00
Flavonoid (mg)	316.66

Sumber : (Nagarajah dan Prakash, 2011)

B. Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa C₁₅ yang semuanya memiliki struktur C₆-C₃-C₆. Pada tiap flavonoid, dua cincin benzena dihubungkan bersama oleh tiga atom karbon yang membentuk suatu heterosiklik teroksigenasi. Susunan gugus tiga karbon ini yang akan menentukan bagaimana senyawa flavonoid diklasifikasikan. Flavonoid dibagi lagi menjadi enam kelas, yaitu flavon, flavanon, isoflavon, flavonol, flavanol (katekin dan proantosianidin), dan antosianin. Flavonoid yang mengandung substituen -OH multipel memiliki aktivitas antioksidan yang sangat kuat melawan radikal peroksil. Flavonoid merupakan

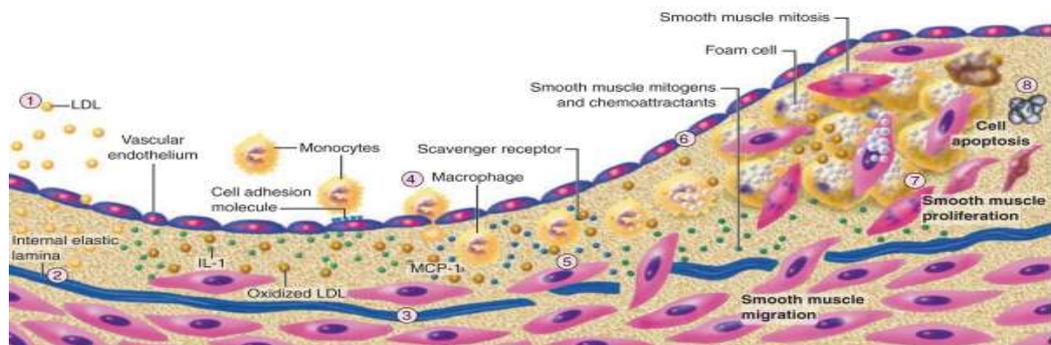
komponen utama yang berkontribusi untuk kapasitas antioksidan pada buah-buahan dan sayur-sayuran. Flavonoid bisa membantu mencegah penyakit yang berhubungan dengan stres oksidatif dan memiliki aktivitas antimikroba, antikarsinogenik, antiplatelet, antiiskemik, antialergi, dan antiinflamasi.

C. Penyakit jantung Koroner

Penyakit jantung koroner merupakan penyakit yang disebabkan oleh berkurangnya suplai oksigen dan nutrient bagi miokardium untuk melakukan metabolisme (Hamm , 2011). Penyakit jantung koroner biasanya dicirikan sebagai nyeri dada yang merupakan gejala awal. Nyeri dada ini merupakan akibat dari kurangnya suplai untuk miokardium yang biasanya disebabkan oleh aterosklerosis.

Peningkatan kolesterol, peningkatan trigliserida, kadar *HDL* yang rendah, dan *LDL* merupakan prediktor independen untuk penyakit jantung koroner. Hipotesis "*response to retention*" pada aterosklerosis menyatakan bahwa deposisi kolesterol dalam arteri berbanding langsung dengan kadar lipoprotein plasma dalam sirkulasi. Pemahaman terbaru mengenai hipotesis ini adalah bahwa deposisi kolesterol dalam intima sebanding dengan tingkat paparan arteri terhadap lipoprotein proaterogenik (kaya kolesterol). Penyakit jantung koroner akibat aterosklerosis diawali proses aterogenik sejak usia anak dengan derajat aterogenesis yang sangat berkaitan dengan faktor-faktor risiko .

Proses pembentukan aterosklerosis meliputi 4 tahap yaitu diawali oleh jejas endotel kemudian migrasi *LDL* (kolesterol) kedalam tunica intima endotel, respon inflamasi hingga pembentukan fibrous cap yang akan menutup pembuluh darah (M. Char, 2005)



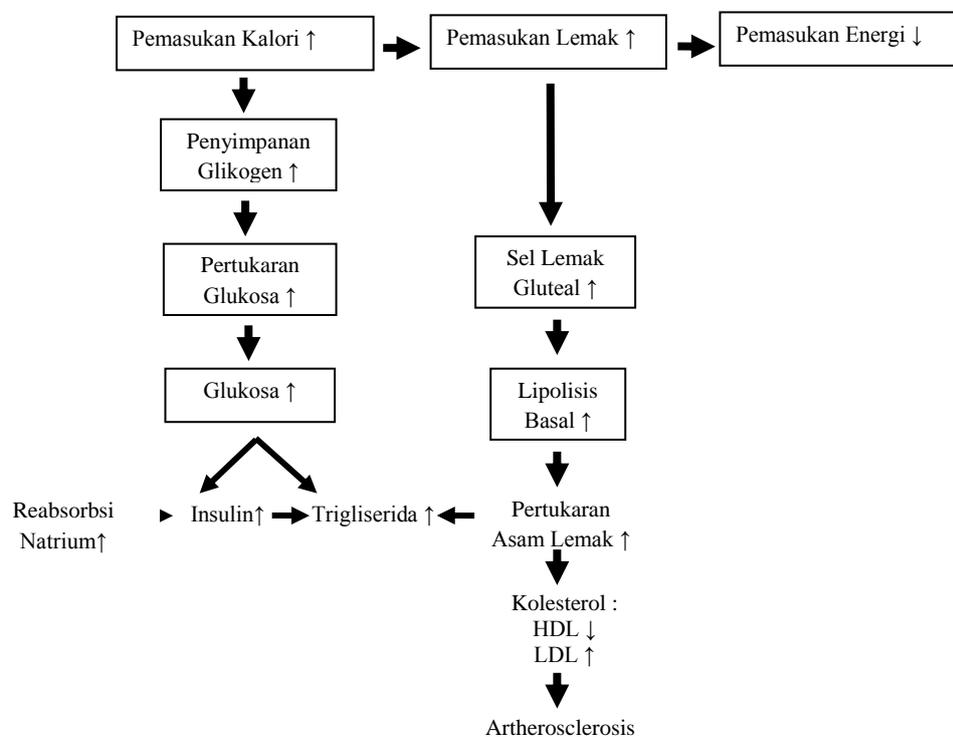
Gambar 3. Patogenesis Aterosklerosis.

1. Dislipidemia

Etiologi aterosklerosis adalah multifaktorial tetapi ada berbagai keadaan yang erat kaitannya dengan aterosklerosis yaitu faktor genetik/riwayat keluarga dan penyakit jantung koroner, stroke, penyakit pembuluh darah perifer, usia, kelamin pria, kebiasaan merokok, dislipidemia, hipertensi, obesitas, diabetes melitus, kurang aktifitas fisik dan manopause. Salah satu faktor resiko aterosklerosis utama adalah Dislipidemia (Bahri, 2002)

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang paling utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, kenaikan kadar trigliserida serta penurunan kadar HDL. Dalam proses terjadinya aterosklerosis semuanya mempunyai peran yang penting dan sangat kaitannya satu dengan yang lain, sehingga tidak mungkin dibicarakan sendiri-sendiri. Ketiga-tiganya sekaligus dikenal sebagai Triad Lipid (Bahri, 2002).

Hal ini menandakan faktor asupan yakni asupan tinggi lemak memengaruhi proses ini. Mekanisme lemak dan karbohidrat menjadi hiperlipidemia sampai terjadinya aterosklerosis dan hipertensi dapat dilihat pada gambar 2:



Gambar 4. Patofisiologi Penyakit Jantung koroner (Suyono,2002)

2. ***High Density Lipoprotein (HDL)***

Lipoprotein berfungsi untuk transport lipid di plasma. Lipid yang dapat diikat itu adalah *triacylglycerol (TAG)*, *fosfolipid*, *cholesterol* dan *cholesteryl esters*. Komposisi dari lipoprotein ini adalah *neutral lipid core* (mengandung *TAG* atau *cholesteryl esters*) yang dikelilingi oleh apolipoprotein yang merupakan komponen structural lipoprotein sebagai activator untuk enzim dalam metabolisme lipoprotein juga untuk menyediakan tempat *untuk cell-surface-receptor*. Apolipoprotein ini dibagi menjadi kelas A-H yang dibagi berdasarkan struktur dan fungsinya. Lipoprotein ini ada 4 macam yaitu chylomicron, *VLDL*, *LDL*, dan *HDL*.

- a. Apolipoprotein dan lipid dibungkus ke dalam *secretory vesicle* yang membentuk *chylomicron* lalu keluar dari sel dengan cara eksositosis dan masuk ke sistem limfatik.
- b. Partikel yang dihasilkan oleh *intestinal mucosa cell* disebut “*nascent*” *chylomicron*. Dan mengandung apolipoprotein B-48. Di plasma, *nascent chylomicron* dimodifikasi dengan cepat yaitu :
 - a). penambahan APO-E dimana akan berhubungan dengan APO B-48 untuk dikenali oleh reseptor
 - b). penambahan APO-C untuk aktivasi *lipoprotein lipase*, enzim yang mendegradasi *TAG* di dalam *chylomicron*.
- c. Degradasi *TAG* oleh *lipoprotein lipase*

Lipoprotein lipase ditemukan di dinding kapiler semua jaringan terutama kapiler jaringan adipose dan jantung dan otot skeletal.

Lipoprotein lipase juga diaktifkan oleh APO-C II yang nantinya akan mendegradasi TAG didalam kilomikron apolipoprotein.

d. Formasi Sisa *Chylomicron*

Karena TAG Chylomicron di degradasi, partikel ini menjadi lebih kecil dan densitasnya menurun. APO-C kembali ke HDL. Sisa kilomikron (TAG, kolesterol, APO-E) masuk ke hati dengan berikatan dengan lipoprotein reseptor yang mengenali kombinasi APO-B 48 dan APO-E. Sisa kilomikron berikatan dengan reseptor ini dan masuk ke sel dan proses endositosis. Vesikel ter endositosis lalu berfusi dengan lisosom. Apolipoprotein, *Cholesteryl esters* dan komponen sisa lainnya di degradasi, menghasilkan asam amino, kolesterol bebas, dan asam lemak.

3. Metabolisme *High Density Lipoprotein (HDL)*

Partikel HDL disintesis di *liver* dan dilepaskan ke darah dengan eksositosis. Fungsinya untuk: 1). *Circulating reservoir* (penyimpanan APO-C 11) 2). Memindahkan kolesterol bebas dari jaringan *ekstrahepatic* dan mengesterifikasikannya dengan menggunakan plasma enzim *phosphatidylcholine* 2). Memindahkan *cholesteryl esters* ke VLDL dan LDL dalam perubahana untuk TAG 3). Membawa *cholesteryl esters* ke *liver*, dimana HDL di degradasi dan kolesterol dilepaskan.

a. *HDL sebagai Reservoir Lipoprotein*

Partikel *HDL* tidak hanya sebagai sumber apolipoprotein. Tetapi juga membawa kembali sebagian besar protein ini sebelum sisa kilomikron dan *LDL* berikatan dengan reseptor dan di endositosis.

b. *HDL sebagai Penerima Kolesterol Bebas*

HDL yang disekresi mengandung *unesterified cholesterol*, *phospholipid* dan apolipoprotein (*APO-E*, *APO-A*, dan *APO-C*). partikel *HDL* adalah penerima yang bagus untuk kolesterol dari membran sel dan dari lipoprotein lain.

c. Esterifikasi Kolesterol Bebas

Saat kolesterol di tangkap oleh *HDL*, lalu di esterifikasi oleh *PCAT* (*Plasma enzyme* yang disintesis oleh liver) yang diaktifkan oleh *APO-A 1 HDL*. Asam lemak dari *carbon 2 of phosphatdyl choline* di transfer ke kolesterol. Hasilnya, *cholesterol ester hidophobic* yang tekurung di *HDL* dan tidak dapat di transfer ke membran. Mekanisme untuk memindahkannya dari *HDL* di plasma adalah lewat transfer ke *VLDL* dengan *cholesterol transfer protein*. *Cholesterol* di plasma di esterifikasi oleh asam lemak.

d. *High Density Lipoprotein (HDL)*

Spherical HDL particles di masukkan ke hati oleh *receptor-mediated endocytosis* dan *cholesterol esters* di degradasi. Kolesterol

yang dilepaskan lalu di *repackaged lipoprotein*, dirubah ke asam empedu atau disekresi ke empedu untuk dipindahkan dari tubuh.

4. Low Density Lipoprotein (LDL)

LDL merupakan salah jenis lipoprotein. Partikel *LDL* menyimpan APO-B 100 tetapi kehilangan komponen lipoprotein lainnya ke *HDL*. Mengandung *TAG* yang lebih kecil dari *VLDL*. Mengandung kolesterol dan *cholesteryl esters* yang tinggi.

- a. Sebagai reseptor yang memediasi endositosis kolesterol. LDL itu untuk menyediakan kolesterol ke jaringan perifer. LDL juga mendepositkan kolestererol bebas di membrane sel dengan melakukan kontak dengan permukaan sel dan berikatan dengan reseptor yang mengenali APO-B 100.
- b. Mempengaruhi dari konsentrasi kolesterol di dalam sel. Sisa kilomikron, HDL dan LDL mempengaruhi kolesterol dalam beberapa cara : a) *HMG coA reductase activity* di inhibisi oleh kolesterol sehingga sintesis kolesterol menurun. b) jika kolesterol tidak dibutuhkan, lalu di esterifikasi oleh *Acyl coA : cholesteryl acyl transferase (ACAT)*. *ACAT* mentransfer asam lemak dari *fatty acyl coA derivative to cholesterol*, memproduksi *cholesteryl esters* yang dapat disimpan di sel. Aktivias enzim ini menguat karena adanya kenaikan kolesterol intraselular c). sintesis reseptor *LDL* berkurang dengan menurunkan transkripsi gen *LDL* sehingga pemasukan *LDL* kolesterol ke sel terbatas.

c. Kepentingan klinis LDL

5. Dislipidemia dan Metabolisme Lipid

Hiperlipidemia adalah keadaan meningkatnya kadar lipid darah dalam lipoprotein (kolesterol dan trigliserida). Hal ini berkaitan dengan intake lemak dan karbohidrat dalam jumlah yang berlebihan dalam tubuh. Keadaan tersebut akan menimbulkan resiko terjadinya artherosclerosis dan hipertensi.

Artherosclerosis adalah keadaan terbentuknya bercak yang menebal dari dinding arteri bagian dalam dan dapat menutup saluran dari aliran darah dalam arteri koronaria. Bila penyempitan terjadi pada pembuluh darah jantung dapat menyebabkan Penyakit Jantung Koroner.

Pembuluh darah koroner yang menderita artherosklerosis selain menjadi tidak elastis, juga mengalami penyempitan sehingga tahanan aliran darah dalam pembuluh koroner juga naik. Naiknya tekanan sistolik karena pembuluh darah tidak elastis serta naiknya tekanan diastolik akibat penyempitan pembuluh darah disebut juga tekanan darah tinggi atau hipertensi.

Tingkat kehidupan yang membaik ternyata berpengaruh terhadap pola kebiasaan hidup dan pola makanan seseorang. Selanjutnya pola hidup akan meningkatkan konsumsi gula dan lemak jenuh. Konsumsi lemak jenuh dan gula tinggi akan meningkatkan kadar kolesterol dan trigliserida dalam darah yang kemudian berdampak pada terjadinya artherosclerosis.

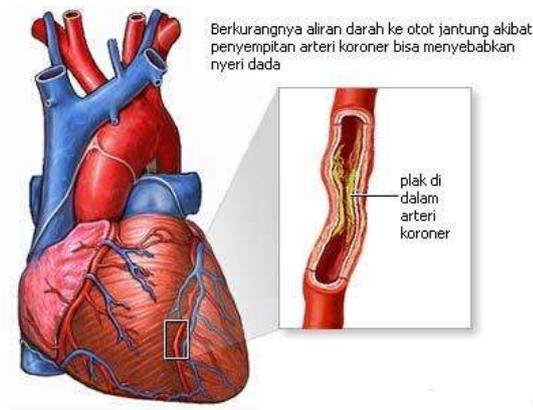
Kolesterol dibawa oleh beberapa lipoprotein yang diklasifikasikan menurut densitasnya. Lipoprotein dalam urutan densitasnya yang meningkat adalah *chylomicron*, *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan *High Density Lipoprotein* (HDL). Kolesterol dalam jumlah besar terdapat dalam lipoprotein LDL atau membawa hampir 2/3 kolesterol. Lipoprotein sebagai alat angkut lipida bersirkulasi dalam tubuh dan dibawa ke sel-sel otot, lemak dan sel-sel lain begitu juga pada trigliserida dalam aliran darah dipecah menjadi gliserol dan asam lemak bebas oleh enzim lipoprotein lipase yang berada pada sel-sel endotel kapiler. Reseptor LDL oleh reseptor yang ada di dalam hati akan mengeluarkan LDL dari sirkulasi. Pembentukan LDL oleh reseptor LDL ini penting dalam pengontrolan kolesterol darah. Di samping itu dalam pembuluh darah terdapat sel-sel perusak yang dapat merusak LDL, yaitu melalui jalur sel-sel perusak yang dapat merusak LDL. Melalui jalur ini (*scavenger pathway*), molekul LDL dioksidasi, sehingga tidak dapat masuk kembali ke dalam aliran darah. Kolesterol yang banyak terdapat dalam LDL akan menumpuk pada dinding pembuluh darah dan membentuk plak. Plak akan bercampur dengan protein dan ditutupi oleh sel-sel otot dan kalsium yang akhirnya berkembang menjadi arterosclerosis.

Berbeda dengan LDL, HDL mempunyai peran sebaliknya yaitu tidak menyebabkan arterosclerosis sehingga risiko terjadinya PJK menurun. Mekanisme menurunnya kejadian PJK adalah dengan memindahkan

kolesterol dari jaringan ke hati, tempat kolesterol di metabolisme dan kemudian diekskresikan dari tubuh.

Salah satu faktor yang menyebabkan kadar kolesterol meningkat adalah kelebihan berat badan. Kenaikan kadar kolesterol kira-kira 25 mg/dl yang juga tergantung umur. Di Amerika, rata-rata kenaikan 10 kg berat badan pada usia 25-50 tahun, kenaikan berat badan ini diikuti dengan kadar kolesterol yang meningkat. Kebanyakan orang dengan hiperkolesterolemia ringan dan kelebihan berat badan diperkirakan konsumsi energi berlebih 300-500 kalori/hari.

Karbohidrat mempunyai pengaruh langsung terhadap total kolesterol dan LDL. Meskipun begitu peningkatan karbohidrat tidak dapat menurunkan asam lemak jenuh, yang terdapat dalam lipoprotein. Hal ini disebabkan karena karbohidrat (khususnya polisakarida; serat larut) dapat menurunkan kolesterol dan LDL. Beberapa peneliti menyarankan agar meningkatkan penggunaan serat makanan karena memberikan efek kenyang dan akhirnya menurunkan asupan asam lemak jenuh dan beberapa makanan yang tinggi energi. Kemudian beberapa contoh makanan dan kandungan yang mempunyai efek ertherogenesis dan thrombogenesis.



Gambar 5. Lokasi Aterosklerosis

Pembuluh darah koroner yang menderita arterosclerosis selain menjadi tidak elastis, juga mengalami penyempitan sehingga tahanan aliran darah dalam pembuluh koroner juga naik. Tekanan sistolik yang meningkat karena pembuluh darah tidak elastis sertanaiknya tekanan diastolik akibat penyempitan pembuluh darah disebut juga tekanan darah tinggi atau hipertensi.

Aterosklerosis bermula ketika sel darah putih yang disebut *monosit*, pindah dari aliran darah ke dalam dinding arteri dan diubah menjadi sel-sel yang mengumpulkan bahan-bahan lemak. Pada saatnya, monosit yang terisi lemak ini akan terkumpul, menyebabkan bercak penebalan di lapisan dalam arteri. Setiap daerah penebalan (yang disebut *plak aterosklerotik* atau *ateroma*) yang terisi dengan bahan lembut seperti keju, mengandung sejumlah bahan lemak, terutama *kolesterol*, sel-sel otot polos dan sel-sel jaringan ikat.

Ateroma bisa tersebar di dalam arteri sedang dan arteri besar, tetapi biasanya mereka terbentuk di daerah percabangan, mungkin karena *turbulensi* di daerah ini menyebabkan cedera pada dinding arteri, sehingga disini lebih mudah terbentuk ateroma. Arteri yang terkena aterosklerosis akan kehilangan kelenturannya dan karena ateroma terus tumbuh, maka arteri akan menyempit. Lama-lama ateroma mengumpulkan endapan kalsium, sehingga menjadi rapuh dan bisa pecah.

Darah bisa masuk ke dalam ateroma yang pecah, sehingga ateroma menjadi lebih besar dan lebih mempersempit arteri. Ateroma yang pecah juga bisa menumpahkan kandungannya lemaknya dan memicu pembentukan bekuan darah (*trombus*). Selanjutnya bekuan ini akan mempersempit bahkan menyumbat arteri, atau bekuan akan terlepas dan mengalir bersama aliran darah dan menyebabkan sumbatan di tempat lain (*emboli*). Penderita penyakit keturunan *homosistinuria* memiliki ateroma yang meluas, terutama pada usia muda. Penyakit ini mengenai banyak arteri tetapi tidak selalu mengenai *arteri koroner* (arteri yang menuju ke jantung).

D. TIKUS PUTIH

1. Taksonomi

Taksonomi tikus putih;

Kingdom : Animalia

Filum : Chordata

Kelas : Mamalia

Ordo : Rodentia

Subordo : Odontoceti

Familia : Muridae

Genus : Rattus

Spesies : *Rattus norvegicus* (Natawidjaja, 1983)

2. Jenis

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) merupakan hewan pengerat dan sering digunakan sebagai hewan percobaan atau digunakan untuk penelitian, dikarenakan tikus merupakan hewan yang mewakili dari kelas mamalia, sehingga kelengkapan organ, kebutuhan nutrisi, metabolisme biokimianya, sistem reproduksi, pernafasan, peredaran darah, dan ekskresi menyerupai manusia.

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) juga memiliki beberapa sifat menguntungkan seperti: cepat berkembang biak, mudah dipelihara dalam jumlah banyak, lebih tenang, dan ukurannya lebih besar daripada mencit. Tikus putih juga memiliki ciri-ciri albino, kepala kecil, dan ekor yang lebih panjang dibandingkan badanya, pertumbuhannya cepat, tempramennya baik, kemampuan laktasi tinggi, dan tahan terhadap perlakuan. Keuntungan utama tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur

Sprague Dawley adalah ketenangan dan kemudahan penanganannya (Isroi,2010).

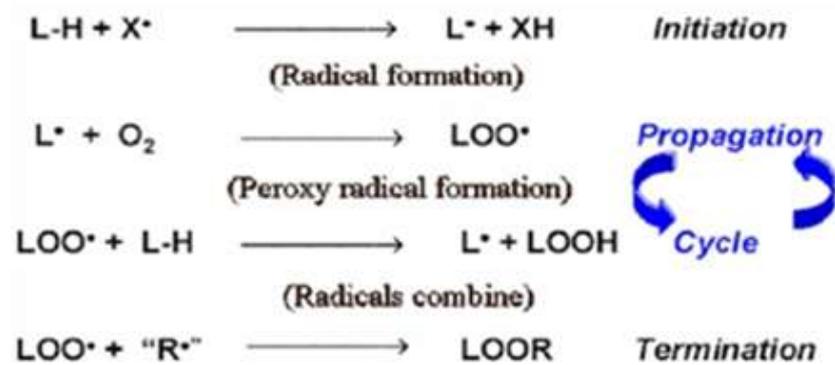
3. Biologi Tikus Putih

Di Indonesia hewan percobaan ini sering dinamakan tikus besar. Dibandingkan dengan tikus liar, tikus laboratorium lebih cepat menjadi dewasa dan umumnya lebih mudah berkembang biak. Berat badan tikus laboratorium lebih ringan dibandingkan dengan berat badan tikus liar. Biasanya pada umur empat minggu beratnya 35-40 gram, dan berat dewasa rata-rata 200-250 gram (FKH UGM, 2006)

D. Pengaruh Flavonoid dan Poliphenol sebagai antioksidan terhadap kadar HDL dan LDL

Poliphenol dan Flavonoid adalah senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi. Antioksidan adalah senyawa yang dapat menunda atau menghambat proses oksidasi lipid atau molekul lain melalui inhibisi proses inisiasi atau propagasi reaksi rantai oksidatif. Menurut Halliwell, antioksidan adalah substansi yang ketika pada konsentrasi rendah dibandingkan terhadap substrat yang bisa dioksidasi, secara signifikan akan memperlambat atau mencegah oksidasi substrat tersebut. Oksidasi adalah reaksi kimia yang mentransfer elektron dari suatu substansi kepada agen pengoksidasi. Reaksi oksidasi bisa melibatkan produksi radikal bebas yang bisa membentuk rantai reaksi yang membahayakan. Antioksidan bersifat menangkal radikal bebas dan bisa menterminasi rantai reaksi yang membahayakan tersebut dengan

cara mengeliminasi intermediet radikal serta bisa menghambat reaksi oksidasi lain dengan membiarkan dirinya sendiri teroksidasi. Oleh sebab itu, antioksidan biasanya adalah agen pereduksi misalnya tiol atau fenol.



Gambar 6. Langkah-Langkah Oksidasi Lipid

Radikal bebas atau spesies oksigen reaktif merupakan suatu molekul oksigen dengan atom yang pada orbit terluarnya memiliki elektron yang tidak berpasangan. Itu sebabnya, molekul ini akan selalu mencari pasangan elektronnya dari molekul atau sel lain dengan bergerak liar, tidak stabil, dan radikal. Akibat lebih jauhnya, sel tersebut menjadi mati atau bermutasi dan memicu terjadinya penyakit degeneratif. Patut diketahui, radikal bebas ini juga dihasilkan dari dalam tubuh kita sendiri yakni hasil dari proses metabolisme tubuh. Di samping itu, faktor luar tubuh pun berperan besar, seperti polusi udara, paparan sinar matahari yang tinggi, merokok, ataupun mengonsumsi makanan yang mengandung bahan pengawet. Radikal

bebas yang berlebihan pada tubuh itulah yang pada akhirnya mengganggu kesehatan tubuh dan menyebabkan stres oksidatif.

Antioksidan bisa ditemui pada buah-buahan, sayuran, dan biji-bijian dalam bentuk vitamin, mineral, karotenoid, dan polifenol. Senyawa antioksidan seperti asam fenolat, polifenol, dan flavonoid meredam radikal bebas, seperti peroksida atau peroksil lipid yang nantinya akan berpengaruh dalam menaikkan kadar HDL dan menurunkan kadar LDL, oleh karena itu dapat menghambat mekanisme yang menyebabkan penyakit degeneratif. (Chen, 2007)