II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Kulit Pisang Ambon dan Kulit Pisang Kepok

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

Taksonomi tanaman pisang

Kingdom : *Plantae*

Divisi : *Magnoliophyta*

Kelas : *Liliopsida*

Ordo : *Zingiberales*

Famili : *Musaceae*

Genus : *Musa*

Species : *Musa paradisiaca* (Imam dan Akhera, 2011; Warintek, 2011).

Gambar 3. *Musa paradisiaca*
Sumber: Imam dan Akhera, 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.

Musa paradisiaca adalah tanaman herbal (tinggi mencapai 9 m) dengan akar semu. Tanaman memiliki mahkota daun yang berwarna hijau, berbentuk oval, panjang, dan lebar (mencapai panjang 365 cm dan lebar 61 cm), dengan tulang daun di tengahnya (Gambar 1). Setiap tanaman memproduksi susunan tangkai bunga tunggal seperti paku panjang yang menjuntai, dengan seludang bunga yang membuka lebar, bulat, panjangnya 50-20 cm, berwarna merah gelap dan agak gemuk. Buahnya lonjong, gemuk, panjangnya 5-7 cm dengan bentuk yang menyerupai ekor dan lebih panjang dari variasi yang lain (Imam dan Akhera, 2011).

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 kepok termasuk pada kategori pisang yang dimakan setelah buahnya dimasak yaitu *Musa paradisiaca* forma typica atau disebut juga *Musa paradisiaca* normalis (Warintek, 2011).

Konsumsi pisang dengan diolah lebih dahulu menghasilkan limbah padat berupa kulit pisang (Ahda dan Berry, 2008). Kulit pisang diprediksi memiliki potensi antikolesterolemia karena pada penelitian sebelumnya disebutkan bagian tanaman ini memiliki aktivitas antioksidan (Ratnawati

dan Widowati, 2011; Atun *et al*, 2007). Kulit pisang ambon dan kulit pisang kepok mengandung saponin dan tanin yang dapat menurunkan kolesterol (Atun *et al*, 2011; Supriadi, 2011; Okorondu *et al*, 2012; Okechukwu *et al*, 2012; Choudhary, 2013).

B. Kolesterol Total

Kolesterol yang terdapat dalam diet, diabsorbsi secara lambat dari saluran pencernaan ke dalam saluran limfe usus. Kolesterol sangat larut dalam lemak, sedikit larut dalam air, dan mampu membentuk ester dengan asam lemak. Sekitar 70% kolesterol dalam lipoprotein plasma merupakan ester kolesteril (Adrianto, 2007; Mayes PA, 2003). Sebagian besar kolesterol, dibentuk di dalam tubuh dan disebut kolesterol endogen, sebagian lainnya diabsorpsi dari saluran pencernaan yang merupakan kolesterol eksogen. Pada dasarnya semua kolesterol endogen yang ada dalam lipoprotein plasma dibentuk oleh hati, namun sel tubuh lain juga membentuk sedikit kolesterol, karena struktur membran dari seluruh sel, sebagian disusun dari kolesterol (Rahmawati dan Nisa, 2012).

Dilihat dari biosintesisnya, kolesterol disintesis di banyak jaringan dari asetil KoA. Tubuh dapat mensintesis lebih dari setengah kebutuhan kolesterol (sekitar 700 mg/dL), sisanya dicukupi dari asupan makanan. Hati dan usus masing-masing terhitung mensintesis 10% kolesterol. Jaringan-jaringanyang mengandung sel bernukleus juga melakukan sintesis

kolesterol, proses sintesis ini terjadi di retikulum endoplasma dan sitosol (Mayes PA, 2003).

Jika seseorang semakin banyak mengkonsumsi makanan berlemak, maka akan semakin banyak lemak yang disimpan di hati sehingga akan semakin banyak inti sterol yang dimodifikasi, dan menyebabkan sintesis kolesterol meningkat (Adrianto, 2007; Mayes PA, 2003). Kolesterol yang berlebihan diekskresi dari hati ke dalam empedu sebagai kolesterol atau garam empedu. Sejumlah besar garam empedu diabsorbsi ke dalam sirkulasi porta dan kembali ke hati sebagai bagian dari sirkulasi enterohepatik (Mayes PA, 2003).

Peningkatan kadar kolesterol yang terdapat pada VLDL, IDL atau LDL berkaitan dengan penyakit *atherosclerosis*, sedangkan kadar HDL yang tinggi memiliki pengaruh protektif. Banyak faktor yang mempengaruhi keseimbangan kolesterol di dalam jaringan. Pada tingkat jaringan berbagai proses dianggap mengendalikan kesimbangan kolesterol pada sel (Mayes PA, 2003).

Faktor-faktor penting yang mempengaruhi konsentrasi kolesterol plasma adalah sebagai berikut (Adrianto, 2007, Mayes PA, 2003) :

1. Peningkatan jumlah kolesterol yang dicerna setiap hari sedikit meningkatkan konsentrasi kolesterol plasma. Sehingga tersedia suatu sistem kontrol umpan balik intrinsik untuk mencegah peningkatan konsentrasi kolesterol plasma yang berlebihan. Akibatnya konsentrasi kolesterol plasma

biasanya tidak berubah naik atau turun lebih dari 50 % dengan mengubah jumlah kolesterol dalam diet, walaupun respon individu berbeda.

2. Diet lemak yang sangat jenuh dapat meningkatkan konsentrasi kolesterol darah 50% - 25%. Keadaan ini akibat peningkatan penimbunan lemak dalam hati, yang kemudian menyebabkan peningkatan jumlah *Acetyl-CoA* di dalam sel hati untuk menghasilkan kolesterol. Oleh karena itu untuk menurunkan konsentrasi kolesterol darah, mempertahankan diet rendah lemak jenuh biasanya sama pentingnya dengan mempertahankan diet rendah kolesterol.

3. Pencernaan lemak yang mengandung asam lemak tak jenuh yang tinggi biasanya menekan konsentrasi kolesterol dari jumlah sedikit sampai sedang. Mekanisme dari pengaruh ini tidak diketahui, walaupun penelitian mengenai pengaruh tersebut adalah dasar dari sebagian besar perencanaan diet saat ini.

4. Kekurangan insulin atau hormon *thyroid* meningkatkan konsentrasi kolesterol darah, sedangkan kelebihan hormon tiroid menurunkan konsentrasinya. Pengaruh ini kemungkinan disebabkan terutama oleh perubahan derajat aktivitas enzim-enzim khusus yang bertanggung jawab terhadap metabolisme zat lipid.

Kolesterol akan berkonjugasi dengan garam empedu untuk membentuk asam empedu, yang akan meningkatkan pencernaan dan absorbsi lemak.

1. Biosintesis Kolesterol

Biosintesis kolesterol dapat dibagi menjadi 5 tahap, yaitu: (Mayes PA, 2003)

1) *Mevalonat* yang merupakan senyawa enam-karbon, disintesis dari *Acetyl-CoA*.

2) Unit *isoprenoid* dibentuk dari mevalonat dengan menghilangkan *CO2*.

3) Enam unit *isoprenoid* mengadakan kondensasi untuk membentuk *skualen.*

4) Skualen mengalami siklisasi untuk menghasilkan senyawa *steroid* induk, yaitu *lanosterol.*

5) Kolesterol dibentuk dari *lanosterol* setelah melewati beberapa tahap lebih lanjut.

Banyak faktor yang mempengaruhi keseimbangan kolesterol di dalam jaringan. Pada tingkat jaringan berbagai proses dianggap mengendalikan kesimbangan kolesterol pada sel (Mayes PA, 2003). Peningkatan kolesterol terjadi pada keadaan (1) pengambilan lipoprotein yang mengandung kolesterol oleh reseptor, misal, reseptor LDL atau reseptor *scavenger*; (2) pengambilan kolesterol bebas dari lipoprotein yang kaya akan kolesterol ke membran sel; (3) sintesis kolesterol; (4) Hidrolisis ester kolesteril oleh enzim ester kolesteril hidrolase (Mayes PA, 2003).

Penurunan dapat terjadi akibat (1) aliran kolesterol keluar dari membran sel ke lipoprotein yang potensial kolesterolnya rendah, khususnya HDL3 atau

HDL discoid, atau praβ-HDL, dan didorong oleh enzim *LCAT*; (2) esterifikasi kolesterol oleh enzim *ACAT*; (3) penggunaan kolesterol untuk sintesis senyawa steroid lainnya, seperti hormon atau asam empedu, di hati (Mayes PA, 2003).

Hiperkolesterolemia adalah kondisi ketika kolesterol yang beredar di dalam darah melebihi normalnya. Seseorang dikatakan mengalami hiperkolesterolemia apabila memiliki total kolesterol plasma (TPC) di atas 240 mg/dL. Sementara itu, TPC normal manusia adalah kurang dari 200 mg/dL. Tingginya level kolesterol di dalam darah pada manusia dapat mengakibatkan kondisi hiperkolesterolemia sedang (TPC antara 240-289 mg/dL) dan hiperkolesterolemia berat (TPC>290 mg/dL) (Utami, 2010).

Kolesterol dieliminasi dari tubuh setelah terlebih dahulu diubah menjadi asam empedu. Asam empedu primer, yakni asam kolat dan asam kenodeoksikolat, disintesis dari prekursor yang berasal dari kolesterol. (Meyes PA, 2003) Sebanyak 80% kolesterol dikonversi menjadi asam kolat. Kolesterol akan berkonjugasi dengan garam empedu untuk membentuk asam empedu, yang akan meningkatkan pencernaan dan absorbsi lemak. (Mayes PA, 2003)

C. Tikus Putih Jantan Galur *Sprague Dawley*

Dalam pengembangan penelitian obat-obatan untuk mengatasi penyakit, untuk menguji keamanannya dilakukan penelitian melalui hewan coba. Agar

sesuai dengan kondisi manusia, diperlukan spesies hewan coba yang memiliki mekanisme farmakokinetik yang ditetapkan menyerupai manusia. Salah satu hewan coba yang dapat digunakan adalah tikus. Penggunaan tikus sebagai hewan coba untuk obat-obatan memiliki beberapa alasan diantaranya karena : (a) metabolismenya yang sama dengan manusia, (b) Beberapa karakteristik anatomis dan fisiologis yang sama, (c) Dapat digunakan dalam jumlah besar, yang diperlukan untuk tujuan komparatif, (d) Untuk memeliharanya tidak membutuhkan biaya yang terlalu mahal. Selanjutnya, pemilihan tikus disesuaikan dengan galur yang diperlukan. (Kacew and Festing, 1999).

Galur tikus berhubungan dengan tikus yang telah dikembangkan di laboratorium yang generasinya telah diisolasi. Galur pada tikus dibuat untuk menghasilkan tikus yang mirip satu sama lain dan dapat digunakan pada penelitian. Salah satunya adalah galur *Sprague Dawley.* (Anonim, 2004)

Sprague Dawley berasal dari R. Dawley, Perusahaan Sprague-Dawley, di Madison, Wisconsin, pada tahun 1925. Tikus ini berasal dari perkawinan tikus jantan *hybrid* (tidak diketahui asalnya) yang ditempatkan satu kandang dengan tikus betina (kemungkinan dari galur Wistar), sampai generasi ketujuh. Setelahnya, tikus-tikus ini dipelihara di luar untuk mengembangkan generasi yang stabil (Harlan, 1999). *Sprague Dawley* memiliki masa hidup rata-rata antara 24,5-25 bulan. Tikus ini tahan terhadap tekanan (Harlan, 1999). Pola nutrisi diet tinggi lemak yang diperlakukan pada tikus ini tampak sama dengan patogenesis pada manusia. (Kucera *et al*, 2011).

Jika penelitian dilakukan dengan menggunakan tikus jantan dan betina dalam satu kandang, dikhawatirkan dapat terjadi perubahan kardiovaskuler karena adanya gangguan perubahan metabolisme hormonal dan metabolik (Wexler and Greenberg, 1978). Selain itu, adanya hormon gonad pada tikus betina dikhawatirkan dapat mempengaruhi respon terhadap obat-obatan, sedangkan pada tikus jantan respon ini tidak terjadi (Harlan, 1999). Oleh karena itu, untuk penelitian ini digunakan tikus jantan galur *Sprague Dawley*.

D. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Pisang Ambon dan Kulit Pisang Kepok terhadap Kadar Kolesterol Total pada Tikus Jantan Galur *Sprague Dawley*

Kulit pisang diprediksi memiliki pengaruh terhadap kadar kolesterol total karena pada penelitian sebelumnya disebutkan bagian tanaman ini memiliki aktivitas antioksidan (Ratnawati dan Widowati,2011; Atun *et al*, 2007). Kulit pisang ambon dan kulit pisang kepok mengandung zat-zat antioksidan di antaranya adalah saponin dan tanin (Supriadi, 2011; Okorondu *et al*, 2012; Okechukwu *et al*, 2012; Choudhary, 2013). Antioksidan alami digunakan secara luas karena aman dan menyebabkan sedikit efek samping. (Ratnawati dan Widowati, 2011).

Saponin menurunkan kolesterol darah dengan mekanisme mencegah reabsorpsi dan meningkatkan sekresi kolesterol (Khyade and Vaikos, 2009). Mekanisme penurunan ini terjadi karena saponin dapat berikatan dengan

kolesterol pada lumen intestinal sehingga dapat mencegah absorpsi kolesterol. Selain itu, saponin juga dapat berikatan dengan asam empedu, sehingga dapat menurunkan sirkulasi enterohepatik asam empedu dan meningkatkan ekskresi kolesterol (Akanji *et al*, 2009). Saponin merupakan senyawa tanaman yang memiliki surfaktan ysng dapat berikatan dengan kolesterol dan asam empedu sehingga menurunkan absorpsi kolesterol dalam tubuh (Ratnawati dan Widowati, 2011). Saponin dengan kolesterol ternyata memiliki reseptor yang sama, sehingga dapat terjadi kompetisi reseptor kolesterol pada sel. Selain itu, saponin juga dapat mempengaruhi biosintesis kolesterol di hati (Akanji *et al*, 2009).

Berdasarkan penelitian sebelumnya, tanin memiliki potensi meningkatkan ekskresi asam empedu, sehingga dapat menurunkan kadar kolesterol. Tanin memiliki aktivitas antihiperlipidemia dengan mekanisme menghambat biosintesis kolesterol, menurunkan absorpsi kolesterol diet, menurunkan kadar kolesterol serum dan meningkatkan ekskresi asam empedu (Choudhary, 2013). Dengan kandungan saponin dan tanin yang dimilikinya, kulit pisang ambon dan kulit pisang kepok diprediksi dapat menurunkan level kolesterol total secara signifikan, sehingga akan dapat menurunkan resiko serangan jantung, stroke, dan kematian. (Kumar and Kumar, 2009)