

ISBN : 978-623-91085-8-8

KULIT SALAK

Manfaat Bagi Kesehatan Tubuh



Ermi Girsang

Editor: I Nyoman Ehrich Lister & Chrismis Novalinda Ginting



**Penerbit :
UNPRI PRESS**

KULIT SALAK MANFAAT BAGI KESEHATAN TUBUH

Ermi Girsang



KULIT SALAK

Manfaat Bagi Kesehatan Tubuh

Penulis

Dr. Ermi Girsang, M.Kes., AIFO

Editor

- 1. Dr. Chrismis Novalinda, M.Kes., AIFO-K**
- 2. Dr. I Nyoman Ehrich Lister, dr., M.Kes., AIFM., AIFO-K**

ISBN

ISBN : 978-623-91085-8-8

Desain Cover

Johannes Bastira Ginting, M.K.M

Penerbit

Unpri Press

Universitas Prima Indonesia

Redaksi

Jl. Belanga No 1. Simp. Ayahanda, Medan

Cetakan Pertama

Hak Cipta di lindungi Undang-undang

**Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan dengan cara apapun tanpa
ijin dari penerbit**

KATA PENGANTAR

Indonesia merupakan negara penghasil buah – buahan dengan berbagai macam jenis. Sebagai negara tropis, Indonesia menjadi tempat tumbuh yang baik bagi berbagai tanaman penghasil buah. Salah satu buah yang cocok untuk dibudidayakan di Indonesia adalah buah salak. Salak yang berada di Indonesia tersebar di berbagai daerah, seperti Bali, Yogyakarta, Kalimantan, bahkan Sumatera. Hal tersebut menyebabkan tingginya produksi salak di Indonesia.

Buah salak memiliki berbagai manfaat bagi kesehatan, diantaranya adalah antimikroba, antioksidan, pewangi, dan lain sebagainya. Tidak hanya buah salak saja, kulit salak pun memiliki berbagai manfaat bagi kesehatan tubuh. Kulit salak yang selama ini hanya menjadi limbah, sekarang sudah dapat dimanfaatkan sebagai obat herbal bagi berbagai penyakit. Berbagai penelitian mengenai kulit salak dan khasiatnya sudah banyak di lakukan di Indonesia.

Buku ini mengupas segudang manfaat dari kulit salak bagi kesehatan tubuh. Berbagai senyawa yang terdapat pada kulit salak menjadi obat berbagai penyakit seperti antidiabetes, antioksidan, antikanker, dan antikolesterol. Bahkan anti-aging yang digunakan untuk berbagai kosmetik pun terkandung pada

kulit salak. Pembahasan tentang kulit salak melalui buku ini dapat membantu pembaca untuk lebih memahami kulit salak dan memaksimalkan potensi kulit salak sehingga mampu meningkatkan kesejahteraan manusia.

Ucapan terima kasih penulis haturkan kepada semua pihak yang mendukung penerbitan buku ini, kepada Ibu Dr. Wahyu Widowati, M.Si., Saudari Riyani Lestari, S.Si., Saudari Alya Mardhotillah Azizah, S.Si., serta para tim peneliti Aretha Medika Utama, Biomolecular and Biomedical Research Center, Bandung yang telah banyak membantu dalam finalisasi naskah buku, desain cover, desain gambar buku, sampai penerbitan.

Medan, Januari 2020
Penulis

Dr. Ermi Girsang, SKM. M.Kes., AIFO

DAFTAR ISI

| | |
|---|------|
| KATA PENGANTAR | ii |
| DAFTAR ISI..... | iv |
| DAFTAR TABEL..... | vii |
| DAFTAR GAMBAR | viii |
| BAB I.KARAKTERISTIK DAN PRODUKSI SALAK | 1 |
| 1.1 Karakteristik..... | 2 |
| 1.2 Produksi Salak..... | 6 |
| Kesimpulan | 26 |
| Daftar Pustaka | 26 |
| BAB II.SENYAWA PADA BUAH SALAK | 16 |
| 2.1 Senyawa Pada Buah Salak | 16 |
| 2.2 Senyawa Pada Kulit Salak | 22 |
| 2.3 Senyawa Pada Biji Salak..... | 40 |
| Kesimpulan | 42 |
| Daftar Pustaka | 43 |
| BAB III.KULIT SALAK SEBAGAI ANTIDIABETES | 36 |
| 3.1 Diabetes Mellitus | 36 |
| 3.2 Kulit Salak Sebagai Sumber Antidiabetes | 41 |
| 3.3 Kulit Salak Menghambat α -Glukosidase | 42 |
| 3.4 Kulit Salak Memperbaiki Sel β -Pankreas | 44 |
| 3.5 Kulit Salak Meningkatkan Sensitivitas Insulin | 47 |
| Kesimpulan | 47 |
| Daftar Pustaka | 48 |
| BAB IV.KULIT SALAK SEBAGAI ANTIOKSIDAN | 46 |

| | |
|---|-----------|
| 4.1 Antioksidan | 46 |
| 4.2 Kulit Salak Sebagai Sumber Antioksidan | 49 |
| 4.3 Kulit Salak Sebagai Pemerangkap DPPH | 51 |
| 4.4 Kulit Salak Sebagai Antioksidan Radikal ABTS | 55 |
| 4.5 Kulit Salak Sebagai Antioksidan FRAP | 57 |
| Kesimpulan | 58 |
| Daftar Pustaka | 59 |
| BAB V. KULIT SALAK SEBAGAI ANTI-AGING | 57 |
| 5.1 Proses Penuaan/Aging | 57 |
| 5.2 Anti-aging | 60 |
| 5.3 Kulit Salak Sebagai Anti-aging | 61 |
| 5.4 Kulit Salak Sebagai Pelindung Kulit dari Sinar UV | 63 |
| 5.5 Kulit Salak Sebagai Wound Healing | 65 |
| Kesimpulan | 68 |
| Daftar Pustaka | 68 |
| BAB VI.KULIT SALAK SEBAGAI ANTIKOLESTEROL . 67 | 67 |
| 6.1 Hiperkolesterol | 67 |
| 6.2 Kulit Salak Sebagai Antikolesterol | 71 |
| 6.3 Kulit Salak Menghambat Enzim HMG-CoA Reduktase .. | 74 |
| 6.4 Kulit Salak Menurunkan Profil Lipid | 75 |
| Kesimpulan | 76 |
| Daftar Pustaka | 77 |
| BAB VII.KULIT SALAK SEBAGAI ANTIKANKER | 75 |
| 7.1 Kanker | 75 |
| 7.2 Penyebab Terjadinya Kanker | 79 |
| 7.3 Pengobatan Pada Penyakit Kanker | 84 |

| | |
|--|------------|
| 7.4 Kulit Salak Menghambat Pertumbuhan Sel MCF-7, HepG2, HT-29 | 87 |
| 7.5 Kulit Salak Menghambat Metastasis Sel Kanker | 88 |
| 7.6 Kulit Salak Menginduksi Apoptosis | 93 |
| Kesimpulan | 96 |
| Daftar Pustaka | 97 |
| BAB VIII. KULIT SALAK SEBAGAI ANTIMIKROBA ... | 92 |
| 8.1 Mikroba | 92 |
| 8.2 Kulit Salak Sebagai Penghambat Pertumbuhan Bakteri dan Jamur | 99 |
| Kesimpulan | 101 |
| Daftar Pustaka | 102 |
| BAB IX. KULIT SALAK SEBAGAI ANTIHIPERURISEMIA | 99 |
| 9.1 Hiperurisemia | 99 |
| 9.2 Kulit Salak Menurunkan Kadar MDA | 101 |
| 9.3 Kulit Salak Menghambat Kerusakan Ginjal | 105 |
| Kesimpulan | 108 |
| Daftar Pustaka | 108 |
| BAB X. KULIT SALAK SEBAGAI IMMUNOSTIMULATORY | 107 |
| 10.1 Immunostimulatory | 107 |
| 10.2 Kulit Salak Meningkatkan Fagositosis | 108 |
| 10.3 Kulit Salak Meningkatkan Ekspresi TNF- α dan IL-6 . | 110 |
| 10.4 Kulit Salak Meningkatkan Produksi Sitokin | 111 |
| Kesimpulan | 111 |
| Daftar Pustaka | 112 |

DAFTAR TABEL

| | |
|---|----|
| Tabel 2. 1 Komposisi Fitokimia dan Fitonutrien Buah Salak..... | 17 |
| Tabel 2. 2 Metabolit pada Ekstrak Etanol Buah Salak | 23 |
| Tabel 2. 3 Kandungan Fitokimia pada Kulit Salak..... | 25 |
| Tabel 4. 1 Kandungan Gizi pada Kulit Salak dengan Variasi Komposisi (Massa Kulit Salak Berbanding dengan Air) | 50 |

DAFTAR GAMBAR

| | |
|---|----|
| Gambar 1.1 Tanaman Salak | 3 |
| Gambar 1.2 Buah Salak | 6 |
| Gambar 2.1 Stuktur Kimia dan Klasifikasi Flavonoid..... | 28 |
| Gambar 2.2 Struktur Kimia Saponin..... | 30 |
| Gambar 2.3 Struktur Fenol..... | 31 |
| Gambar 2.4 Struktur Tanin. | 32 |
| Gambar 2.5 Struktur Asam Klorogenat. | 35 |
| Gambar 2.6 Struktur Asam Ferulat. | 36 |
| Gambar 2.7 Struktur Asam Protokatekuat. | 37 |
| Gambar 3.1 Kondisi pada Kandungan Ibu Penderita Diabetes Mellitus Gestasional..... | 41 |
| Gambar 4.1 Mekanisme Antioksidan Endogen Sebagai Pertahanan Tubuh..... | 47 |
| Gambar 4.2 Reaksi Asam Klorogenat dengan DPPH..... | 53 |
| Gambar 4.3 Reaksi Asam Protokatekuat dengan DPPH..... | 54 |
| Gambar 4.4 Reaksi Pembentukan Senyawa Kuinon dari Radikal A dan Radikal Hidrogen. | 55 |
| Gambar 4.5 Reaksi Pembentukan ABTS●+ dan Pemerangkapannya oleh Antioksidan..... | 56 |
| Gambar 4. 6 Mekanisme Pada Uji FRAP | 57 |
| Gambar 4. 7 Mekanisme Pembentukan Khelat Pada Asam Protokatekuat | 58 |
| Gambar 5. 1 Penambatan molekuler senyawa fitokimia terhadap asam klorogenat MMP1 dan N- hydroxy-2-[4-(4-phenoxy-benzenesulfonyl)- | |

| | | |
|--------------|---|-----|
| | tetrahydro-pyran-4-yl]-actamide terhadap MMP1 | 67 |
| Gambar 6. 1 | Jalur Biosintesis Kolesterol..... | 72 |
| Gambar 6. 2 | Reaksi Pembentukan Mevalonat dari HMG-KoA..... | 74 |
| Gambar 7. 1 | Perbandingan Sel Normal dan Sel Kanker..... | 77 |
| Gambar 7. 2 | Mekanisme Penghambatan Migrasi Sel Kanker Manusia, Invasi dan Metastasis oleh Asam Protokatekuar..... | 93 |
| Gambar 10. 1 | Mekanisme Sistem Imun Innate..... | 110 |

BAB I

KARAKTERISTIK DAN PRODUKSI SALAK

Indonesia merupakan negara tropis yang kaya akan buah – buahan, beberapa diantaranya merupakan buah unggul yang rasa dan aroma buahnya memenuhi selera masyarakat banyak. Prioritas penelitian tanaman buah unggul asli Indonesia adalah manggis, mangga, duku, durian, rambutan, pisang, jeruk, dan salak (Santoso, 1990). Salak banyak digemari masyarakat, baik dimakan segar, maupun diolah menjadi manisan dan asinan (Kusumo *et al.*, 1995).

Tanaman salak (*Salacca zalacca* (Gaert.) Voss.) diduga berasal dari Pulau Jawa dan sudah dibudidayakan sejak ratusan tahun silam. Pada masa penjajahan, tanaman ini dibawa ke pulau – pulau lain dan akhirnya tersebar luas sampai ke Filipina, Malaysia, Brunei, dan Thailand (Nazarudin & Kristiawati, 1997). Masyarakat Deli, Sunda, Jawa, Madura, dan Bali menyebutnya salak, masyarakat Minang, Makasar, dan Bugis menamainya sala, sedangkan masyarakat Kalimantan menyebutnya hakam atau tusum. Daerah sebarannya yang luas menyebabkan banyak ragam varietas salak. Keragaman ini semakin meningkat sejalan dengan penggunaan biji sebagai sarana pembiakan. Varietas salak umumnya dikenal berdasarkan

daerah tumbuhnya. Salak pondoh dan salak bali merupakan varietas yang memiliki nilai komersial tinggi (Kusumo *et al.*, 1995).

Tanaman salak memerlukan curah hujan rata – rata 200 – 400 mm per bulan. Tanaman ini tidak menyukai penyinaran penuh, intensitas sinar yang dibutuhkan berkisar 50 – 70%, sehingga perlu tumbuhan penaung. Salak tumbuh dengan baik pada tempat beriklim basah dengan pH sekitar 6,5, berupa tanah pasir atau lempung yang kaya bahan organik, dapat menyimpan air dan tidak tergenang, karena sistem perakarannya dangkal. Temperatur optimal 20 – 30°C, apabila kurang dari 20°C perbungaan akan lambat, bila terlalu tinggi akan menyebabkan buah dan biji membusuk (Santoso, 1990). Salak tumbuh baik dari dataran rendah sampai ketinggian sekitar 700 mdpl dan dapat berbuah sepanjang tahun, khususnya pada bulan Oktober dan Januari (Sastroprodjo, 1980).

1.1 Karakteristik

Tanaman salak termasuk golongan pohon palem rendah yang tumbuh berumpun. Batang hampir tidak kelihatan karena tertutup pelepah daun yang sangat rapat. Batang, pangkal pelepah, tepi daun, dan permukaan buahnya berduri tempel. Pada umur 1 – 2 tahun batang dapat tumbuh ke samping membentuk beberapa tunas yang akan menjadi anakan atau

tunas bunga. Tanaman salak dapat tumbuh bertahun – tahun hingga ketinggiannya mencapai tinggi 7 meter (Santoso, 1990).



Gambar 1. 1 Tanaman Salak (Rukhmana, 1999).

Daun tersusun roset, bersipir terputus, panjang 2,5 – 7 meter. Anak daun tersusun majemuk, helai daun lanset, ujung meruncing, dan pangkal menyempit. Bagian bawah dan tepi tangkai berduri tajam. Ukuran dan warna daun tergantung varietas (Santoso, 1990).

Tanaman salak termasuk tumbuhan berumah dua, bunga kecil muncul di ketiak pelepah, mekar selama 1 – 3 hari. Ketika masih muda diselubungi seludang yang berbentuk perahu. Simetri radial, mempunyai tiga daun kelopak dan tiga daun mahkota, kadang – kadang struktur kelopak dan mahkota tidak dapat dibedakan. Kuntum bunga dibedakan menjadi kuntum

besar dan kecil. Keduanya bersatu dalam satu dasar bunga yang memiliki satu putik dengan satu bakal biji. Bunga jantan, terdiri dari stamen tanpa putik, banyak, rapat, panjang, tersusun seperti genteng, simetri radial. Bunga mempunyai mahkota dan mata tunas bunga kecil – kecil yang rapat, satu kelompok terdiri dari 4 – 14 malai. Satu malai terdiri dari ribuan serbuk sari. Panjang seluruh bunga sekitar 15 – 35 cm, sedangkan panjang malai 7 – 15 cm. Bunga betina hanya menghasilkan putik, berbentuk agak bulat. Mempunyai mahkota dan mata tunas dengan satu putik dan bakal biji yang tersusun dalam kuntum. Satu kelompok terdiri dari 1 – 3 malai, setiap malai mengandung 10 – 20 bakal buah. Panjang bunga seluruhnya 20 – 30 cm, panjang malai 7 – 10 cm. Warna hijau kekuningan lalu merah dan sebelum mekar sempurna bunga sudah berwarna kehitaman. Selain bunga jantan dan betina terdapat pula bunga hermaphrodit (Backer & Brink, 1968; Steenis, 1975).

Akar serabut, menjalar datar di bawah tanah. Daerah perakaran tidak luas, dangkal, dan mudah rusak jika kekeringan atau kelebihan air. Perkembangan akar sangat dipengaruhi oleh cara pengolahan tanah, pemupukan, tekstur tanah, sifat fisik tanah, sifat kimia tanah, air tanah, dan lain – lain. Untuk menjaga akar tetap tumbuh, maka perlu diadakan penimbunan

dan setelah muncul akar – akar muda, akar yang tua dipotong (Santoso, 1990; Tjahjadi, 1995).

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 (Steenis, 1975).

Di beberapa daerah, tanaman ini berkembang sesuai dengan spesifikasi lokasi, sehingga secara umum komoditas ini dikelompokkan sebagai berikut: salak Jawa (*S. zalacca* (Gaertner) Voss) dengan biji 2 – 3 butir dan daging buah berwarna putih tulang kekuningan, salak Bali (*S. amboinensis* (Becc) Moge) dengan biji 1 – 2 butir dan daging buah berwarna putih tulang kekuningan, dan salak Padang Sidempuan (*S. sumatrana* (Becc)) yang berdaging agak kemerahan (Nixon, 2009). Secara umum klasifikasi ilmiah salak adalah sebagai berikut :

Kingdom : Plantae

Divisi : Magnoliophyta

Ordo : Liliopsida

Famili : Arecaceae

Genus : *Salacca*

Spesies : *Salacca zalacca*



Gambar 1. 2 Buah Salak (Sukewijaya, *et al.*, 2009).

1.2 Produksi Salak

1.2.1 Syarat Pertumbuhan Salak

a. Iklim

Salak akan tumbuh dengan baik di daerah dengan curah hujan rata – rata per tahun 200 – 400 mm/bulan. Curah hujan rata – rata bulanan lebih dari 100 mm sudah tergolong dalam bulan basah. Berarti salak membutuhkan tingkat kebasahan atau kelembaban yang

tinggi. Tanaman salak tidak tahan terhadap sinar matahari penuh (100%), tetapi cukup 50 – 70%, karena itu diperlukan adanya tanaman peneduh (BAPPENAS, 2000). Suhu yang paling baik antara 20 – 30°C. Salak membutuhkan kelembaban tinggi, tetapi tidak tahan genangan air (Nazaruddin & Kristiawati. 1992).

b. Tanah

Tanaman salak dapat tumbuh dengan baik di berbagai jenis tanah. Beberapa diantaranya adalah ultisols, oxisols, dan entisols (Ashari, 2013). Tanah yang netral bagus untuk pertumbuhan tanaman salak, umumnya optimal pada pH sekitar 6,0 – 7,0 (Nazaruddin & Kristiawati, 1992). Berdasarkan penelitian Woran *et al.* (2018), tanaman salak tumbuh dengan baik ketika ditanam pada tanah ordo inceptisol dengan sub ordo udepts dengan pH sekitar 6,26 – 6,46.

c. Ketinggian Tempat

Tanaman salak tumbuh baik pada ketinggian tempat sekitar 0 – 700 mdpl. Ketinggian tempat ini berkaitan dengan pengaruh pada intensitas sinar serta suhu sekitarnya (Ashari, 2013). Berdasarkan penelitian Woran *et al.* (2018), pertumbuhan tanaman salak ditemukan baik ketika ditanam pada ketinggian 671

mdpl. Hal ini disebabkan pada ketinggian tersebut memiliki kondisi fisik yang lebih baik daripada di ketinggian 400 dan 512 mdpl.

1.2.2 Pedoman Budidaya

a. Pembibitan

Salah satu faktor yang perlu diperhatikan dalam usaha tanaman salak adalah penggunaan bibit unggul dan bermutu. Tanaman salak merupakan tanaman tahunan, karena itu kesalahan dalam pemakaian bibit akan berakibat buruk dalam pengusahaannya, walaupun diberi perlakuan kultur teknis yang baik tidak akan memberikan hasil yang diinginkan, sehingga modal yang dikeluarkan tidak akan kembali karena adanya kerugian dalam usaha tani. Perlu dilakukan pembibitan salak yang baik untuk menghindari masalah tersebut (BAPPENAS, 2000). Pembibitan salak dapat berasal dari biji (generatif) atau dari anakan (vegetatif) (Priyanto & Mar, 2018).

Pembibitan secara vegetatif diambil dari tanaman salak yang sudah berbuah (Priyanto & Mar, 2018). Pembibitan dengan cara ini menurut Harahap (2018) mempunyai beberapa keuntungan yaitu sebagai berikut.

- Hasil tanaman yang diperoleh pasti sama dengan pohon induknya.
- Cepat berbunga dan berbuah serta hasilnya lebih seragam (relatif sama dengan induknya).

Pembibitan secara generatif adalah pembibitan dengan menggunakan biji yang baik diperoleh dari pohon induk yang mempunyai sifat – sifat baik, yaitu: cepat berbuah, berbuah sepanjang tahun, hasil buah banyak dan seragam, pertumbuhan tanaman baik, tahan terhadap serangan hama dan penyakit serta pengaruh lingkungan yang kurang menguntungkan (Widaningsih, *et al.*, 2013). Keuntungan perbanyak bibit secara generatif menurut Maruapey (2012) adalah sebagai berikut.

- Dapat dikerjakan dengan lebih mudah dan murah.
- Bibit yang diperoleh banyak.
- Tanaman yang dihasilkan tumbuh lebih sehat dan hidup lebih lama.
- Transportasi biji dan penyimpanan benih lebih mudah.

- Tanaman yang dihasilkan mempunyai perakaran kuat sehingga tahan rebah dan kekeringan.
- Memungkinkan diadakan perbaikan sifat dalam bentuk persilangan.

1. Persyaratan Bibit

Seleksi terhadap biji yang akan dijadikan benih perlu dilakukan untuk mendapatkan bibit yang baik. Syarat – syarat biji yang akan dijadikan benih menurut Priyanto & Mar (2018) adalah sebagai berikut.

- Biji berasal dari pohon induk yang memenuhi syarat.
- Buah yang akan diambil bijinya harus dipetik pada waktu cukup umur.
- Mempunyai daya tumbuh minimal 85%.
- Besar ukuran biji seragam dan tidak cacat.
- Biji sehat tidak terserang hama dan penyakit.
- Benih murni dan tidak tercampur dengan kotoran lain.

2. Penyiapan Bibit

- a) Bibit dari Biji (Maruapey, 2012):
- Biji salak dibersihkan dari sisa – sisa daging buah yang masih melekat.
 - Rendam dalam air bersih selama 24 jam, kemudian dicuci.
- b) Bibit dari Anakan (Priyanto & Mar, 2018):
- Pilih anakan yang baik dan berasal dari induk yang baik.
 - Siapkan potongan bambu, kemudian diisi dengan media tanah.
3. Teknik Penyemaian Bibit (Priyanto & Mar, 2018)
- a) Bibit dari Biji:
- Biji salak yang telah direndam dan dicuci, dimasukkan ke dalam kantong plastik yang sudah dilubangi (karung goni basah), lalu diletakkan di tempat teduh dan lembab sampai kecambah berumur 20 – 30 hari.
 - Satu bulan kemudian diberi pupuk Urea, TSP, dan KCl, masing – masing 5 gram setiap 2 – 3 minggu sekali.
 - Agar kelembabannya terjaga, lakukan penyiraman setiap hari.
- b) Bibit dari Anakan dengan Pesemaian Bak Kayu :

- Bak kayu dibuat dengan ukuran tinggi 25 cm, lebar dan panjang disesuaikan dengan kebutuhan.
- Diisi dengan tanah subur dan gembur setebal 15 – 20 cm.
- Diatas tanah diisi pasir setebal 5 – 10 cm.
- Arah pesemaian Utara Selatan dan diberi naungan menghadap ke Timur.
- Benih direndam dalam larutan hormon seperti Atonik selama 1 jam, konsentrasi larutan 0,01 – 0,02 cc/L air.
- Tanam biji pada bak pesemaian dengan jarak 10 x 10 cm.
- Arah biji dibenamkan dengan posisi tegak, miring/rebah dengan mata tunas berada dibawah.

4. Pemeliharaan Pembibitan/Penyemaian

Untuk pembibitan dari biji, media pembibitan adalah *polybag* dengan ukuran 20 x 25 cm yang diisi dengan tanah campur pupuk kandang dengan perbandingan 2 : 1. Setelah bibit atau kecambah berumur 20 – 30 hari baru bibit dipindahkan ke *polybag*. Pembibitan dengan sistem anakan, bambu

diletakkan tepat di bawah anakan salak, kemudian disiram setiap hari. Setelah 1 bulan akar telah tumbuh dan anakan dipisahkan dari induknya, kemudian ditanam dalam *polybag*. Pupuk Urea, TSP, dan KCl diberikan 1 bulan sekali sebanyak 1 sendok teh (Guntoro, 2004).

5. Pemindahan Bibit

Untuk bibit dari biji, setelah bibit salak berumur 4 bulan baru dipindahkan ke lahan pertanian. Untuk persemaian dari anakan, setelah 6 bulan bibit baru bisa dipindahkan ke lapangan (Guntoro, 2004).

b. Pengolahan Lahan

1. Persiapan

Penetapan areal untuk perkebunan salak harus memperhatikan faktor kemudahan transportasi dan sumber air (Priyanto & Mar, 2018).

2. Pembukaan Lahan

- Membongkar tanaman yang tidak diperlukan dan mematikan alang – alang serta menghilangkan rumput – rumput liar dan perdu dari areal tanam.

- Membajak tanah untuk menghilangkan bongkahan tanah yang terlalu besar (BAPPENAS, 2000).

c. Teknik Penanaman

1. Pembuatan Lubang Tanam

Lubang tanam dibuat dengan ukuran 30 x 30 x 30 cm dengan jarak tanam 1 x 4 m; 2 x 2 m; atau 1,5 x 2,5 m. Ukuran lubang dapat juga dibuat 50 x 50 x 40 cm, dengan jarak antar 2 x 4 m atau 3 x 4 m. Setiap lubang diberi pupuk kandang yang telah jadi sebanyak 10 kg (BAPPENAS, 2000).

2. Cara Penanaman

Biji ditanam langsung dalam lubang sebanyak 3 – 4 biji per lubang. Sebulan kemudian biji mulai tumbuh (Priyanto & Mar, 2018).

3. Lain – lain

Tanaman salak ditanam di bawah tanaman peneduh seperti tanaman kelapa, durian, lamptoro, dan sebagainya untuk menghindari sinar matahari penuh. Apabila lahan masih belum ada tanaman peneduh, dapat ditanam tanaman peneduh sementara seperti tanaman pisang. Jarak tanam pohon peneduh

disesuaikan menurut ukuran luas tajuk misalnya kelapa ditanam dengan jarak 10 x 10 m, durian 12 x 12 m, dan lamtoro 12 x 12 m (BAPPENAS, 2000).

d. Pemeliharaan Tanaman

Setelah selesai ditanam, tanaman salak perlu dipelihara dengan benar dan teratur sehingga diperoleh produksi kebin yang baik dan produktif. Pemeliharaan ini dilakukan sampai berakhirnya masa produksi tanaman salak.

1. Penjarangan dan Penyulaman

Bila tandan sudah mulai rapat perlu dilakukan penjarangan untuk memperoleh buah yang berukuran besar. Biasanya penjarangan dilakukan pada bulan ke 4 atau ke 5. Penyulaman dilakukan pada tanaman muda atau yang baru ditanam, tetapi mati atau pertumbuhannya kurang bagus atau kerdil, atau misalnya terlalu banyak tanaman betinanya. Untuk keperluan penyulaman diperlukan tanaman cadangan (biasanya perlu disediakan 10%) dari jumlah keseluruhan, yang seumur dengan tanaman lainnya. Awal musim hujan sangat tepat untuk melakukan penyulaman. Tanaman cadangan

dipindahkan dengan cara putaran, yaitu mengikutsertakan sebagian tanah yang menutupi daerah perakarannya. Sewaktu membongkar tanaman, bagian pangkal serta tanahnya kita bungkus dengan plastik agar akar-akar di bagian dalam terlindung dari kerusakan, dilakukan dengan hati – hati (Priyanto & Mar, 2018).

2. Penyiangan

Penyiangan adalah membuang dan membersihkan rumput-rumput atau tanaman pengganggu lainnya yang tumbuh di kebun salak. Tanaman pengganggu yang lazim di sebut gulma ini bila tidak diberantas akan menjadi pesaing bagi tanaman salak dalam memperebutkan unsur hara dan air. Penyiangan pertama dilakukan pada saat tanaman berumur 2 bulan setelah bibit ditanam, penyiangan berikutnya dilakukan tiap 3 bulan sekali sampai tanaman berumur setahun. Setelah itu penyiangan cukup dilakukan setiap 6 bulan sekali atau 2 kali dalam satu tahun, dilakukan pada awal dan akhir musim penghujan (Anarsis, 1999).

3. Perempalan dan Pemangkasan

Daun – daun yang sudah tua dan tidak bermanfaat harus dipangkas. Juga daun yang terlalu rimbun atau rusak diserang hama. Tunas – tunas yang terlalu banyak harus dijarangkan, terutama mendekati saat – saat tanaman berbuah (perempalan). Pemangkasan membuat rumpun tanaman salak tidak terlalu rimbun sehingga kebun yang lembab serta pengap akibat sirkulasi udara yang kurang lancar diperbaiki. Pemangkasan juga membantu penyebaran makanan agar tidak hanya ke daun atau bagian vegetatif saja, melainkan juga ke bunga, buah atau bagian generatif secara seimbang (Priyanto & Mar, 2018).

Pemangkasan dilakukan setiap 2 bulan sekali, tetapi pada saat mendekati masa berbunga atau berbuah pemangkasan dilakukan lebih sering, yaitu 1 bulan 1 kali. Apabila dalam rumpun salak terdapat beberapa anakan, lakukanlah pengurangan anakan menjelang tanaman berbuah. Satu rumpun salak cukup disisakan 1 atau 2 anakan. Jumlah anakan maksimal 3 – 4 buah pada 1 rumpun. Bila lebih dari itu anakan akan mengganggu produktivitas tanaman (Anarsis, 1999).

4. Pemupukan

Semua bahan yang diberikan pada tanaman dengan tujuan memberi tambahan unsur hara untuk memperbaiki pertumbuhan dan produksi tanaman disebut pupuk. Ada pupuk yang diberikan melalui daerah perakaran tanaman (pupuk akar). Pupuk yang diberikan dengan cara penyemprotan lewat daun tanaman (pupuk daun). Jenis pupuk ada 2 macam: pupuk organik dan anorganik. Pupuk organik adalah pupuk kandang, pupuk hijau, kompos, abu tanaman, tepung darah, dan sebagainya. Pupuk anorganik adalah: Urea, TSP, KCl, ZA, NPK Hidrasil, Gandasil, Super Fosfat, Bay folan, Green Zit, dan sebagainya. Pupuk organik yang sering diberikan ke tanaman salak adalah pupuk kandang (Priyanto & Mar, 2018).

Pemupukan berdasarkan umur tanaman menurut Rukmana (1999) adalah sebagai berikut.

- a) 0 – 12 bulan (1 x sebulan): Pupuk kandang 10 kg, Urea 5 gram, TSP 5 gram, dan KCl 5 gram.

- b) 12 – 24 bulan (1 x 2 bulan): Urea 10 gram, TSP 10 gram, dan KCl 10 gram.
- c) 24 – 36 bulan (1 x 3 bulan): Urea 15 gram, TSP 15 gram, dan KCl 15 gram.
- d) 36 – dst (1 x 6 bulan): Urea 20 gram, TSP 20 gram, dan KCl 20 gram.

5. Pengairan dan Penyiraman

Air hujan adalah siraman alami bagi tanaman, tetapi sulit untuk mengatur air hujan agar sesuai dengan yang dibutuhkan tanaman. Air hujan sebagian besar akan hilang lewat penguapan, perkolasi dan aliran permukaan. Sebagian kecil saja yang tertahan di daerah perakaran, air yang tersisa ini sering tidak memenuhi kebutuhan tanaman. Pada budidaya salak, selama pertumbuhan, kebutuhan akan air harus tercukupi, untuk itu kita perlu memberi air dengan waktu, cara dan jumlah yang sesuai (Priyanto & Mar, 2018).

6. Pemeliharaan lain

Setelah ditanam di kebun kita buat penopang dari bambu atau kayu untuk menjaga agar tanaman tidak roboh (BAPPENAS, 2000).

e. Panen

Mutu buah salak yang baik diperoleh bila pemanenan dilakukan pada tingkat kemasakan yang baik. Buah salak yang belum masak, bila dipungut akan terasa sepet dan tidak manis. Maka pemanenan dilakukan dengancara petik pilih, disinilah letak kesukarannya. Jadi kita harus benar – benar tahu buah salak yang sudah tua tetapi belum masak (Widaningsing, *et al.*, 2013).

1. Ciri dan Umur Panen

Buah salak dapat dipanen setelah matang benar di pohon, biasanya berumur 6 bulan setelah bunga mekar (anthesis). Hal ditandai oleh sisik yang telah jarang, warna kulit buah merah kehitaman atau kuning tua, dan bulu – bulunya telah hilang. Ujung kulit buah (bagian buah yang meruncing) terasa lunak bila ditekan. Tanda buah yang sudah tua, menurut sumber lain adalah: warnanya mengkilat (klimis), bila dipetik mudah terlepas dari tangkai buah dan beraroma salak (Purnomo, 2001).

2. Cara Panen

Karena buah salak masaknya tidak serempak, maka dilakukan petik pilih. Perlu diperhatikan dalam pemetikan apakah buah salak tersebut akan disimpan lama atau segera dimakan. Bila akan disimpan lama pemetikan dilakukan pada saat buah salak tua (Jawa: gemadung), jadi jangan terlalu tua dipohon. Buah salak yang masir tidak tahan lama disimpan. Pemanenan buah dilakukan dengan cara memotong tangkai tandannya (BAPPENAS, 2000).

3. Periode Panen

Tanaman salak menurut BPPIptek (2010) dalam masa panennya terdapat 4 musim:

- Panen raya pada bulan November, Desember, dan Januari.
- Panen sedang pada bulan Mei, Juni, dan Juli.
- Panen kecil pada bulan Februari, Maret, dan April.
- Masa kosong/istirahat pada bulan Agustus, September, dan Oktober. Bila pada bulan – bulan ini ada buah salak maka dinamakan buah slandren. Menurut sumber lain panen

besar buah salak adalah antara bulan Oktober – Januari.

4. Prakiraan Produksi

Pada budidaya tanaman salak, hasil yang dapat dicapai dalam satu musim tanam adalah 15 ton per hektar (BAPPENAS, 2000).

f. Pascapanen

Seperti buah – buahan lainnya, buah salak mudah rusak dan tidak tahan lama. Kerusakan ditandai dengan bau busuk dan daging buah menjadi lembek serta berwarna kecoklat – coklatan. Setelah dipetik buah salak masih meneruskan proses hidupnya berupa proses fisiologi (perubahan warna, pernafasan, proses biokimia, dan perombakan fungsional dengan adanya pembusukan oleh jasad renik). Sehingga buah salak tidak dapat disimpan lama dalam keadaan segar, maka diperlukan penanganan pascapanen (Hartantri & Pujiyanta, 2014).

1. Pengumpulan

Gudang pengumpulan berfungsi sebagai tempat penerima buah salak yang berasal dari petani atau kebun. Dalam gudang pengumpulan ini

dilakukan: sortasi, grading, dan pengemasan (BAPPENAS, 2000).

2. Penyortiran dan Penggolongan

Sortasi/pemilihan bertujuan untuk memilih buah yang baik, tidak cacat, dan layak ekspor, juga bertujuan untuk membersihkan buah – buah dari berbagai bahan yang tidak berguna seperti tangkai, ranting dan kotoran. Bahan – bahan tersebut dipotong dengan pisau, sabit, gunting pangkas tajam tidak berkarat sehingga tidak menimbulkan kerusakan pada buah (Siregar, 2007).

Grading/penggolongan menurut (BAPPENAS, 2000) bertujuan untuk sebagai berikut.

- Mendapat hasil buah yang seragam (ukuran dan kualitas).
- Mempermudah penyusunan dalam wadah/peti/alat kemas.
- Mendapatkan harga yang lebih tinggi.
- Merangsang minat untuk membeli.
- Agar perhitungannya lebih mudah
- Untuk menaksir pendapatan sementara.

Penggolongan ini dapat berdasarkan pada : berat, besar, bentuk, rupa, warna, corak, bebas dari penyakit, dan ada tidaknya cacat/luka. Semua itu dimasukkan ke dalam kelas dan golongan sendiri – sendiri.

- Salak mutu AA (betul – betul super, kekuningan, 1 kg = 12 buah).
- Salak mutu AB (tidak terlalu besar, tidak terlalu kecil, dan sehat).
- Salak mutu C (untuk manisan, 1 kg = 25 – 30 buah).
- Salak mutu BS (busuk atau 1/2 pecah), tidak dijual.

3. Pengemasan dan Pengangkutan

Tujuan pengemasan adalah untuk melindungi buah salak dari kerusakan, mempermudah dalam penyusunan, baik dalam pengangkutan maupun dalam gudang penyimpanan dan untuk mempermudah perhitungan. Ada pengemasan untuk buah segar dan untuk manisan salak (Siregar, 2007)

Pengemasan untuk buah segar:

- Alat pengemas harus berlubang.

- Harus kuat, agar buah salak terlindung tekanan dari luar.
- Dapat diangkut dengan mudah.
- Ukuran pengemas harus disesuaikan dengan jumlah buah

Pengemasan untuk manisan salak: dikemas dalam kaleng yang ditutup rapat yang telah dipastursasi sehingga semua mikroba seperti jamur, ragi, bakteri, dan enzim dapat mati dan tidak akan menimbulkan proses pembusukan. Untuk manisan yang dikeringkan, umumnya dikemas dalam plastik (BAPPENAS, 2000).

Pengangkutan merupakan mata rantai penting dalam penanganan, penyimpanan dan distribusi buah – buahan. Syarat – syarat pengangkutan untuk buah – buahan:

- Pengangkutan harus dilakukan dengan cepat dan tepat.
- Pengemasan dan kondisi pengangkutan yang tepat untuk menjamin terjaganya mutu yang tinggi.

- Harapan adanya keuntungan yang cukup dengan menggunakan fasilitas pengangkutan yang memadai (Pantastico, 1986)

Kesimpulan

Salak (*Salacca zalacca*) merupakan salah satu buah asli Indonesia yang banyak digemari oleh masyarakat. Tanaman salak termasuk golongan pohon palem rendah yang tumbuh berumpun dengan anak daun tersusun majemuk dan akarnya serabut. Buahnya sendiri 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 berwarna coklat kekuningan sampai kehitaman.

Daftar Pustaka

- Anarsis. Wiji, 1999. *Agribisnis Komoditas Salak*. Jakarta: PT. Aksara.
- Ashari S. 2013. *Salak: The Snake Fruit*. Universitas Brawijaya Press.
- Backer CA, Bakhuizen van den Brink RC. 1968. *Flora of Java*. Volume III. Gronigen: Wolters Noordhoff.

BAPPENAS. 2000. Salak (*Salaca edulis*). Kantor Deputi Menegristek Bidang Pendayagunaan dan Pemasyarakatan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi <https://distan.jogjaprovo.go.id/wp-content/download/buah/salak.pdf>

BPPIptek (Bidang Pendayagunaan dan Pemasyarakatan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi), 2010. *Salak*.

Guntoro IS. 2004. *Seri Budi Daya BUDI DAYA SALAK BALI*. Yogyakarta: Kanisius.

Harahap S. 2018. Pengaruh pemberian zat pengatur tumbuh terhadap pertumbuhan cangkok anakan salak sidimpuan (*Salacca sumatrana* Becc.). *GrahaTani*. 4(3): 670-677.

Hartantri FR, Pujiyanta A. 2014. Deteksi penyakit dan serangan hama tanaman buah salak menggunakan jaringan syaraf tiruan (JST) dengan metode perceptron. *None*. 2(2): 431-443.

Kusumo S, Farid AB, Sulihanti S, Yusri K, Suhardjo, Sudaryono T. 1995. *Teknologi Produksi Salak*. Jakarta: Pusat Penelitian dan Pengembangan Holtikultural Badan Penelitian dan Pengembangan Departemen Pertanian.

- Maruapey A. 2012. Pengaruh jenis media tanam terhadap pertumbuhan bibit salak (*Salacca edulis* Reinw). *Agrikan: Jurnal Agribisnis Perikanan*. 5(1): 71-77.
- Nazaruddin dan Kristiawati. 1992. *18 Varietas Salak*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Nazaruddin dan Kristiawati. 1997. *Varietas Salak*. Penebar Swadaya. Jakarta.
- Priyanto E, Mar M. 2018. *Potensi Buah Salak: Sebagai Suplemen Obat dan Pangan*. Surakarta: Muhammadiyah University Press.
- Purnomo H. 2001. *Budidaya Salak Pondoh*. Semarang: Aneka Ilmu.
- Rukmana IH. 1999. *Salak, Prospek Agribisnis dan Teknik Usaha Tani*. Yogyakarta: Kanisius.
- Santoso HB. 1990. *Salak Pondoh*. Yogyakarta: Kanisius.
- Sastrapradja S. 1980. *Fruits*. Roma: IBPGR.
- Siregar, W. L. S. 2007. *Perancangan Kemasan Transportasi Buah Salak (*Salacca edulis*) Berbahan Baku Pelepah Salak*. Tesis. Program Pasca Sarjana. Institut Pertanian Bogor. Bogor.

Steenis CGGJ van. 1975. *Flora untuk Sekolah di Indonesia*. Jakarta: PT. Pradnya Paramita.

Sukewijaya IM, Rai IN, Mahendra MS. 2009. Development of salak bali as an organic fruit. *Asian Journal of Food and Agro-Industry*, special Issue. S37-S43.

Tjahjadi N. 1995. *Bertanam Salak*. Yogyakarta: Kanisius.

Widaningsih N, Hidayat MI, Musair M. 2013. Analisis pendapatan usaha tani salak bali (*Sallacca edulis* Reinw) di desa batu nindan kecamatan basarang. *Ziraa'ah Majalah Ilmiah Pertanian*. 38(3): 1-7.

Woran RF, Nangoi R, Lengkong JE. 2018. Kajian sifat fisik dan kimia tanah pada areal pertanaman salak (*Salacca zalacca*) di desa pangu kabupaten minahasa tenggara. *InCOCOS*. 1(1).

Glosarium

- Entisols : Tanah yang masih sangat muda, yaitu baru dalam proses tingkat permulaan dalam perkembangannya
- Hermaprodit : Individu yang memiliki 2 alat/organ kelamin yaitu jantan dan betina,

- berfungsi penuh
- Inceptisol : Tanah muda dan mulai berkembang
- Malai : Sekumpulan bunga padi (spikelet) yang keluar dari buku paling atas
- Oxisols : Tanah tua yang telah mengalami pelapukan tingkat lanjut sehingga mineral mudah lapuknya tinggal sedikit
- Ultisols : Tanah penimbunan liat di horison bawah, bersifat masam, kejenuhan basa (KB) pada kedalaman 180 cm dari permukaan tanah kurang dari 35%

Singkatan Kata

- KCl : Kalium Klorida
- mdpl : Meter di atas permukaan laut
- NPK : Nitrogen, Fosfor, dan Kalium
- Pupuk TSP : Pupuk Triple Super *Phosphate*
- ZA : Zwavelzure Ammoniak (Amonium Sulfat)

BAB II

SENYAWA PADA BUAH SALAK

2.1 Senyawa Pada Buah Salak

Salak merupakan komoditas yang kaya dengan kandungan gizi berupa kalori, protein, karbohidrat, mineral, dan vitamin. Komposisi kimia daging buah salak berubah dengan semakin meningkatnya umur buah dan bervariasi menurut varietasnya. Salak mempunyai kandungan kimiawi yang relatif konstan pada umur 5 bulan sesudah bunga mekar. Pada umur tersebut kadar gulanya mencapai nilai tertinggi, sedangkan kadar asamnya dan taninnya terendah. Hal ini yang menyebabkan umur 5 bulan setelah bunga mekar adalah umur panen terbaik untuk konsumsi karena rasanya manis dan rasa asam hampir tidak ada (Putra, 2011).

Penilaian fitokimia dan nutrisi dari dari buah salak menunjukkan adanya berbagai senyawa bioaktif termasuk polifenol, flavonoid, vitamin, dan mineral (Tabel 1.1). Senyawa fitokimia yang ditemukan dalam buah salak dan dapat memberikan efek perlindungan terhadap kekurangan gizi manusia dan beberapa penyakit kronis (Tabel 1.1). Sukrosa telah dilaporkan sebagai gula utama dalam buah salak (Tabel 1.1). Peningkatan bertahap pada total padatan terlarut (gula, asam 16

osmari, pektin terlarut) dan penurunan bertahap keasaman titratable diamati dengan kemajuan dalam pematangan buah (Supriyadi *et al.*, 2002). Oleh karena itu, kultivar manis dari buah salak mencapai kemanisan maksimum ketika buah mencapai kematangan, yaitu sekitar 5 – 6 bulan setelah penyerbukan. Buah salak juga mengandung senyawa fenolik tingkat tinggi dengan kandungan fenolik total, kandungan antioksidan dan komposisi asam 17 osmari buah salak dilaporkan 2,5 kali lebih tinggi daripada 17 osma dan 2 kali lebih tinggi daripada buah manggis (Mokhtar *et al.*, 2014). Komposisi fitokimia dan fitonutrien dari buah salak berdasarkan Mazumdar *et al.* (2019) dapat dilihat pada Tabel 1.1.

Tabel 2. 1 Komposisi Fitokimia dan Fitonutrien Buah Salak

| Fitonutrien | Tipe | Jumlah |
|-------------|-----------------------|-------------------------------------|
| Karbohidrat | Total gula | 11.850 – 17.220 mg/100 g buah salak |
| | Sukrosa | 10.000 mg/100 mL sari buah |
| | Glukosa | 2.400 mg/100 mL sari buah |
| | Fruktosa | 2.300 mg/100 mL sari buah |
| | <i>Dietary fibres</i> | 6.330-9.350 mg/100 g buah kering |
| | Hemiselulosa | 1.960-2.200 mg/100 g buah kering |

| | | |
|-----------------|-----------------|---|
| Senyawa Fenolik | Total fenol | 217,8 – 324,90 mg GAE (<i>Galic Acid Equivalent</i>)/100 g buah salak |
| | Total flavonoid | 61,20 CE/100 g buah salak |
| | Tannin | 720 – 990 mg/100 g buah salak |
| Asam Fenolik | Asam kafeat | 4.10 mg/100 g buah salak |
| | Asam P-kumarat | 1.70 mg/100 g buah salak |
| | Asam ferulat | 1.04 mg/100 g buah salak |
| Asam Organik | Asam malat | 4,270 – 17,926 mg/100 g buah salak |
| | Asam tartarat | 25,3 mg/100 mL sari buah |
| | Asam susinat | 48,3mg/100 mL sari buah |
| | Asam sitrat | 0,845 – 3,284 mg/100 g buah salak |
| | Asam oksalat | 68,9 mg/100 mL sari buah |
| Vitamin | Vitamin C | 0,8-1,28 mg/100 g buah salak |
| | Na | 1,900 mg/100 g buah salak |
| | K | 191,2 mg/100 mg buah salak |
| | Mg | 7,160 mg/100 g buah salak |
| Mineral | Ca | 0,0006 mg/100 g buah salak |
| | Fe | 0,302 mg/100 g buah salak |

| | | |
|--|----|---------------------------|
| | Mn | 0,250 mg/100 g buah salak |
| | Zn | 0,035 mg/100 g buah salak |
| | Cu | 0,008 mg/100 g buah salak |

2.1.1 Aktivitas Farmakologi Daging Buah Salak

a. Antioksidan

Menurut Setyaningrum *et al.* (2013), ekstrak daging buah salak memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi. Uji yang dilakukan untuk mengetahui aktivitas antioksidan adalah dengan menggunakan uji pemerangkapan radikal bebas 1- Diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) dan Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP). Berdasarkan uji DPPH dan 2 Azino Acidbis-(3-ethylbenzothiazoline)-6-sulfonic acid (ABTS) dilakukan analisis lanjutan dengan *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) untuk mengetahui senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan. Senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan adalah epikatekin, proantosianidin, dan asam klorogenat (Shui, 2005).

Buah salak (*S. edulis*, Reinw) dari Bangkok, Thailand diketahui memiliki kapasitas antioksidan pemerangkapan radikal ABTS⁺ dan total polifenol

yang lebih tinggi daripada buah manggis (*Garcinia mangostana*) (Leontowicz *et al.*, 2006) dan buah kiwi (*Actinidia chinensis*) (Gorinstein *et al.*, 2009). Diet buah salak mencegah peningkatan total kolesterol liver, menghambat peningkatan plasma lipid, menghambat penurunan status antioksidan pada tikus yang diberi diet pakan yang mengandung kolesterol (Leontowicz *et al.*, 2006).

b. Penurunan Kolesterol

Penelitian Penelitian Leontowicz *et al.* (2006), menunjukkan bahwa ekstrak daging buah salak selain memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi, pada penelitian ini juga salak memiliki aktivitas menurunkan kadar kolesterol dalam uji *in vivo*. Penemuan ini sejalan dengan penelitian Dhaneswari *et al.* (2015), yang menunjukkan bahwa buah salak dapat menurunkan kadar kolesterol.

c. Pemutih Kulit

Penelitian Tilaar *et al.* (2017), menunjukkan bahwa ekstrak daging salak yang dibuat menjadi sediaan krim memiliki aktivitas sebagai pemutih kulit

(*skin lightening agent*) dengan menurunkan indeks melanin dalam tubuh.

d. Antihiperurisemia

Pada penelitian Afrianti *et al.* (2010), menunjukkan bahwa ekstrak daging salak mempunyai aktivitas sebagai antihiperurisemia. Percobaan ini dilakukan pada tikus yang telah diinduksi dengan natrium urat. Dosis ekstrak daging salak yang digunakan pada penelitian kali ini adalah sebesar 100 dan 200 mg/kgbb. Pada penelitian dosis 100 dan 200 mg/kgbb dapat menurunkan asam urat sebesar 7,9 dan 8,3%. Kandungan flavonoid yang terkandung dalam daging salak ini yang dapat mengurangi kadar asam urat pada tikus. Flavonoid bekerja dengan cara menghambat enzim xantinoksidase pada hati tikus (Nagao *et al.*, 1999).

e. Pewangi

Buah salak dapat dimanfaatkan sebagai pewangi. Pada penelitian Wijaya *et al.* (2005), menunjukkan bahwa masing – masing jenis salak mempunyai bau yang khas yang dapat dijadikan sebagai pewangi.

Metode yang digunakan dalam penelitian ini dengan menggunakan *Gas Chromatography-Olfactometry*.

Beberapa contoh senyawa yang terkandung dalam salak yang memberikan wangi adalah metil 2-metilbutanoat, metil 3-metilbutanoat, isoeugenol, dan lain-lain. Penelitian ini sejalan dengan Supriyadi *et al.* (2003), yang membuktikan bahwa buah salak memiliki senyawa ester yang dapat dijadikan sebagai pewangi.

f. Antimikroba

Penelitian Nurina *et al.* (2014), bertujuan untuk mengetahui aktivitas antimikroba ekstrak buah salak terhadap bakteri *Escherichia coli*. Hasil dari penelitian ini adalah bahwa ekstrak buah salak memiliki aktivitas antimikroba pada bakteri *Escherichia coli*.

2.2 Senyawa Pada Kulit Salak

Kulit salak merupakan limbah yang biasanya tidak terpakai lagi, namun kulit buah salak mengandung nilai gizi berupa kadar protein, kadar karbohidrat, kadar air, serta rendah lemak (Nazaruddin & Kristiawati, 2000). Kulit buah ini juga mengandung senyawa yang dapat berguna sebagai antibakteri. Hasil uji fitokimia menunjukkan bahwa daging dan kulit buah salak mengandung senyawa flavonoid, tanin, dan alkaloid

(Sahputra, 2008). Kulit buah salak berpotensi sebagai obat tradisional karena senyawa yang dikandungnya berupa senyawa flavonoid yang dapat menurunkan kadar gula darah (Kanon *et al.*, 2012). Adapula senyawa tanin, saponin, flavonoid, dan zat besi dapat digunakan sebagai obat diare (Farida, 2009). Selain itu, asam protokatekuat dan asam ferulat juga terdapat pada senyawa kulit salak (Girsang, 2019). Analisis fitokimia pada GC-MS (*Gas chromatography–mass spectrometry*) mengkonfirmasi adanya asam galat, asam linoelaidat, asam palmitat, α -tokoferol, dan asam sterik yang dapat berkontribusi terhadap aktivitas penghambatan α -glukosidase (Saleh *et al.*, 2018). Selain itu pada kulit salak juga terdapat senyawa asam kafeat, asam klorogenat, quercetin, dan asam 23-osmarinate (Kanlayavattanakul *et al.*, 2013).

Tabel 2. 2 Metabolit pada Ekstrak Etanol Buah Salak (Saleh *et al.*, 2018; Girsang *et al.*, 2019)

| No | Metabolit |
|----|---------------------------|
| 1 | D-(-)Fruktofuranosa |
| 2 | L-Sorbopiranosa |
| 3 | D-Fruktosa |
| 4 | D-(-)-Tagatosa |
| 5 | α -D-Glukopiranosa |
| 6 | d-Mannosa |

| | |
|----|--|
| 7 | β -D-Glukopiranososa |
| 8 | D-Sorbitol |
| 9 | Asam Galat |
| 10 | Galaktopiranososa |
| 11 | Asam Palmitat |
| 12 | Myo-inositol |
| 13 | Asam Heptadekanoat |
| 14 | Asam Linoelaidat |
| 15 | 13-Asam Oktadekenoat € |
| 16 | Asam Stearat |
| 17 | Asam Gluonat |
| 18 | Asam Arakidat |
| 19 | Iron (0), (2-metilbutadin)-1,2-bis (diidopropilpospino) etana |
| 20 | 1-Monopalmitin |
| 21 | Sukrosa |
| 22 | γ -Tokoferol |
| 23 | Stigmastan-3,5-diene |
| 24 | α -Tokoferol |
| 25 | Kampesterol |
| 26 | Stigmasterol |
| 27 | β -Sitosterol |
| 28 | Asam ferulat |

| | |
|----|--------------------|
| 29 | Asam Protokatekuar |
| 30 | Asam klorogenat |
| 31 | Asam Kafeat |
| 32 | Rutin |

Tabel 2. 3 Kandungan Fitokimia pada Kulit Salak (Girsang *et al.*, 2019)

| Fitokimia | Sampel |
|----------------------|--------|
| Flavonoid | + |
| Saponin | + |
| Fenol | + |
| Tanin | + |
| Steroid/Triterpenoid | -/+ |
| Terpenoid | - |
| Alkaloid | + |

Keterangan:

(+) = Terdeteksi (-) = Tidak Terdeteksi

2.2.1 Jenis Senyawa pada Kulit Salak

Senyawa kimia yang terdapat pada kulit salak diantaranya terdiri dari flavonoid, saponin, fenol, tannin, alkaloid, asam klorogenat, asam ferulat, dan asam protokatekuat.

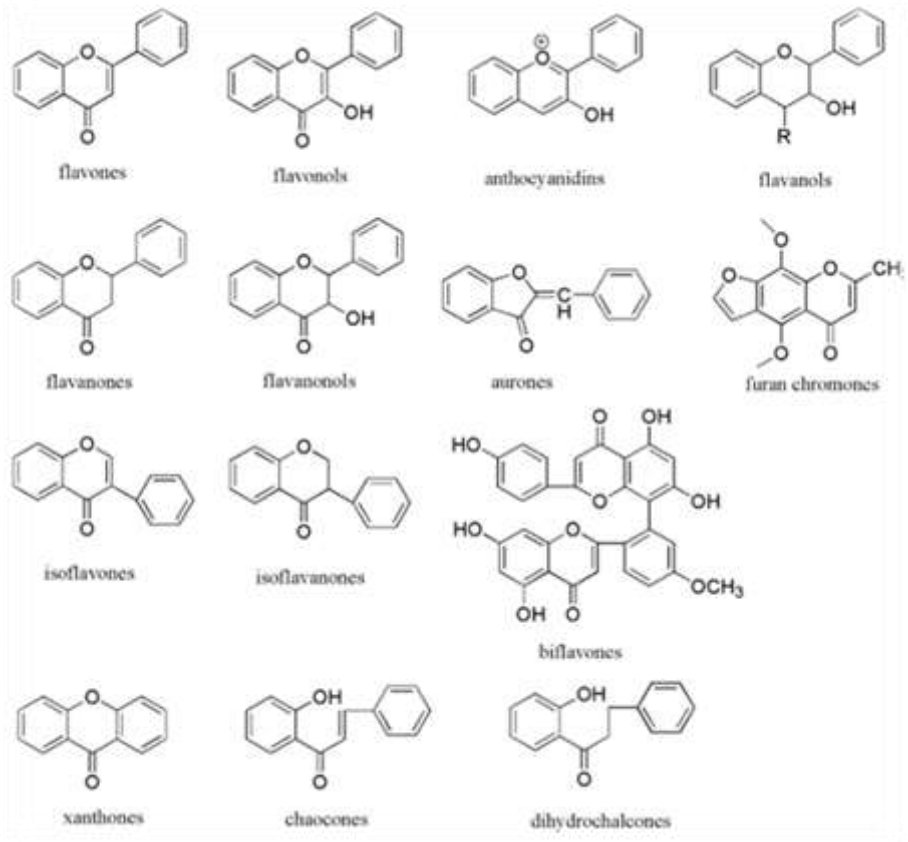
a. Flavonoid

Flavonoid adalah metabolit sekunder dari polifenol, ditemukan secara luas pada tanaman serta makanan dan memiliki berbagai efek bioaktif termasuk anti virus, anti-inflamasi (Wang *et al.*, 2016), kardioprotektif, antidiabetes, anti kanker, (Marzouk, 2016) anti penuaan, antioksidan (Vanessa *et al.*, 2014) dan lain-lain. Senyawa flavonoid adalah senyawa polifenol yang mempunyai 15 atom karbon yang tersusun dalam konfigurasi C6-C3-C6, artinya kerangka karbonnya terdiri atas dua gugus C6 (cincin benzena tersubstitusi) disambungkan oleh rantai alifatik tiga karbon. (Tiang-Yang *et al.*, 2018).

Flavonoid terdapat dalam semua tumbuhan hijau sehingga dapat ditemukan pada setiap ekstrak tumbuhan. Flavonoid adalah kelas senyawa yang disajikan secara luas di alam. Hingga saat ini, lebih dari 9000 flavonoid telah dilaporkan, dan jumlah kebutuhan flavonoid bervariasi antara 20 mg dan 500 mg, terutama terdapat dalam suplemen makanan termasuk teh, anggur merah, apel, bawang, dan tomat. Flavonoid ditemukan pada tanaman, yang berkontribusi memproduksi pigmen berwarna kuning, merah, oranye, biru, dan warna ungu dari buah, bunga, dan daun.

Flavonoid termasuk dalam famili polifenol yang larut dalam air.

Ada beberapa subkelas flavonoid: flavanol, flavanon, flavon, isoflavon, antosianidin, dan flavonol. Pembagian dalam subkelas flavonoid didasarkan pada sifat – sifat struktural. Flavanol ditemukan dalam anggur merah dan anggur merah (co: katekin), flavanon ditemukan pada makanan sitrus (co: narigenin), flavon ditemukan dalam bumbu berdaun hijau (co: apigenin), isoflavon ditemukan pada makanan kedelai, dan pada hampir semua makanan flavonol ditemukan. Flavonoid asal katekin terutama ditemukan pada teh hijau dan hitam serta anggur merah, sedangkan antosianin ditemukan pada stroberi dan buah beri lainnya, anggur, anggur dan teh.



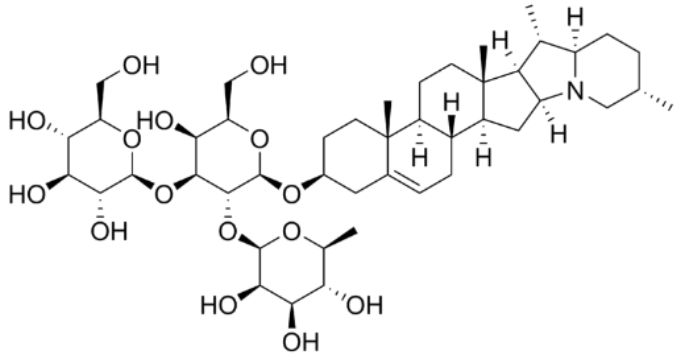
Gambar 2. 1 Struktur Kimia dan Klasifikasi Flavonoid (Tiang-Yang *et al.*, 2018)

b. Saponin

Saponin merupakan glikosida yang memiliki aglikon berupa steroid dan triterpenoid. Saponin memiliki berbagai kelompok glikosil yang terikat pada posisi C3, tetapi beberapa saponin memiliki dua rantai

gula yang menempel pada posisi C3 dan C17 (Vincken *et al.*, 2007). Struktur saponin tersebut menyebabkan saponin bersifat seperti sabun atau deterjen sehingga saponin disebut sebagai surfaktan alami (Mitra & Dangan, 1997; Hawley & Hawley, 2004). Saponin steroid tersusun atas inti steroid (C27) dengan molekul karbohidrat (Hostettmann & Marston, 1995) dan jika terhidrolisis menghasilkan suatu aglikon yang dikenal saraponin.

Beberapa hasil penelitian telah menunjukkan tentang peran saponin triperpenoid sebagai senyawa pertahanan alami pada tanaman (Di Fabio *et al.*, 2014), dan beberapa anggota saponin triterpenoid juga telah diketahui memiliki sifat farmakologis yang menguntungkan (Shah *et al.*, 2016). Lebih dari 11 macam saponin telah teridentifikasi seperti dammaranes, tirucallanes, lupanes, hopanes, oleananes, taraxasteranes, ursanes, cycloartanes, lanostanes, cucurbitanes, dan steroid.



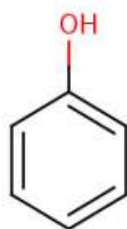
Gambar 2. 2 Struktur Kimia Saponin.

Saponin memiliki berbagai macam sifat biologis seperti kemampuan hemolitik (Oda *et al.*, 2000; Woldemichael & Wink, 2001), aktivitas antibakterial (Avato *et al.*, 2006; Hassan *et al.*, 2007), antimolluska (Huang *et al.*, 2003), aktivitas antivirus (Gosse *et al.*, 2002), aktivitas sitotoksik atau antikanker (Kuroda *et al.*, 2001; Yun, 2003; Agarwal, 2016), efek hipokolesterolemia (Singh & Basu, 2012) dan antiprotozoa (Delmas *et al.*, 2000; Mshvildadze *et al.*, 2000).

c. Fenol

Fenol (C_6H_6OH) merupakan senyawa organik yang mempunyai gugus hidroksil yang terikat pada

cincin benzena. Senyawa fenol memiliki beberapa nama lain seperti asam karbolik, fenat monohidroksibenzena, asam fenat, asam fenilat, fenil hidroksida, oksibenzena, benzenol, monofenol, fenil hidrat, fenilat alkohol, dan fenol alkohol (Nair *et al.*, 2008). Fenol memiliki rumus struktur sebagai berikut (Poerwono, 2012).



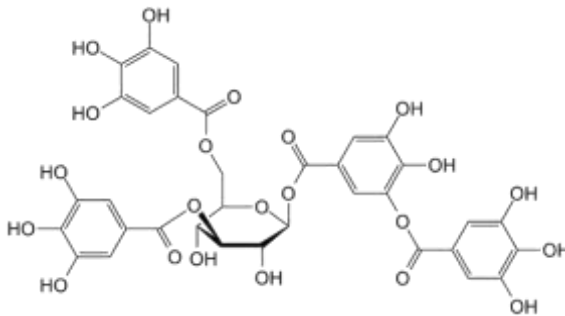
Gambar 2. 3 Struktur Fenol.

Fenol adalah zat kristal yang tidak berwarna dan memiliki bau yang khas. Senyawa fenol dapat mengalami oksidasi sehingga dapat berperan sebagai reduktor (Hoffman *et al.*, 1997). Fenol bersifat lebih asam bila dibandingkan dengan alkohol, tetapi lebih basa daripada asam karbonat karena fenol dapat melepaskan ion H^+ dari gugus hidroksilnya. Lepasnya ion H^+ menjadikan anion fenoksida $C_6H_5O^-$ dapat melarut dalam air. Fenol mempunyai titik leleh $41^\circ C$

dan titik didih 181°C. Fenol memiliki kelarutan yang terbatas dalam air yaitu 8,3 gram/100 mL (Fessenden & Fessenden, 1992).

d. Tanin

Tanin adalah senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada beberapa tanaman. Tanin mampu mengikat protein, sehingga protein pada tanaman dapat resisten terhadap degradasi oleh enzim protease di dalam silo ataupun rumen (Kondo *et al.*, 2004). Tanin selain mengikat protein juga bersifat melindungi protein dari degradasi enzim mikroba maupun enzim protease pada tanaman (Oliveira *et al.*, 2009), sehingga tanin sangat bermanfaat dalam menjaga kualitas silase.



Gambar 2. 4 Struktur Tanin.

Tanin merupakan senyawa kimia yang tergolong dalam senyawa polifenol (Deaville *et al.*, 2010). Tanin

mempunyai kemampuan mengendapkan protein, karena tanin mengandung sejumlah kelompok ikatan fungsional yang kuat dengan molekul protein yang selanjutnya akan menghasilkan ikatan silang yang besar dan kompleks yaitu protein tanin. Tanin mempunyai berat molekul 0,5 – 3 KD. Tanin alami larut dalam air dan memberikan warna pada air, warna larutan tanin bervariasi dari warna terang sampai warna merah gelap atau coklat, karena setiap tanin memiliki warna yang khas tergantung sumbernya (Ahadi, 2003).

e. Alkaloid

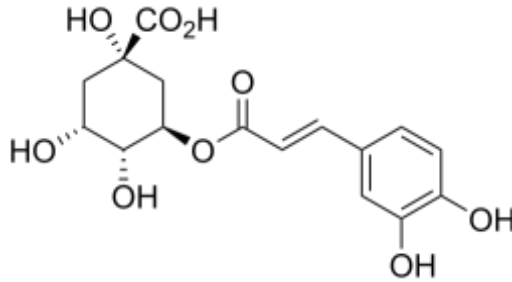
Sebuah golongan senyawa basa bernitrogen yang kebanyakan heterosiklik dan terdapat di tetumbuhan (tetapi ini tidak mengecualikan senyawa yang berasal dari hewan). Asam amino, peptida, protein, nukleotida, asam nukleat, gula amino, dan antibiotik biasanya tidak digolongkan sebagai alkaloid. Senyawa netral yang secara biogenetik berhubungan dengan alkaloid termasuk digolongkan ini (IUPAC, 1997).

Alkaloid biasanya diklasifikasikan menurut kesamaan sumber asal molekulnya (*precursors*),

didasari dengan metabolisme pathway (*metabolic pathway*) yang dipakai untuk membentuk molekul itu. Jika biosintesis dari sebuah alkaloid tidak diketahui, alkaloid digolongkan menurut nama senyawanya, termasuk nama senyawa yang tidak mengandung nitrogen (karena struktur molekulnya terdapat dalam produk akhir. sebagai contoh: alkaloid opium kadang disebut "phenanthrenes"), atau menurut nama tumbuhan atau binatang di mana senyawa itu diisolasi. Jika setelah alkaloid itu dikaji, penggolongan sebuah alkaloid diubah menurut hasil pengkajian itu, biasanya mengambil nama amina penting-secara-biologi yang mencolok dalam proses sintesisnya (IUPAC, 1997).

f. Asam klorogenat

Asam klorogenat termasuk keluarga dari ester yang terbentuk dari gabungan asam kuinat dan beberapa asam trans-sinamat, umumnya asam kafeat, asam p-kumarat, dan asam ferulat (Monteiro *et al.*, 2007). Manfaat asam klorogenat bagi kesehatan manusia yaitu sebagai antioksidan, antivirus, hepatoprotektif, dan berperan dalam kegiatan antispasmodik (Farah & Carmen, 2006).



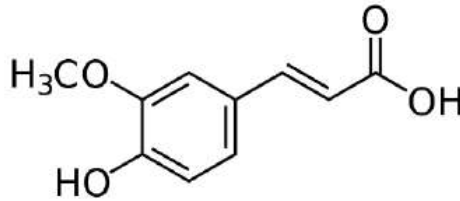
Gambar 2. 5 Struktur Asam Klorogenat.

Asam klorogenat adalah suatu senyawa yang termasuk kedalam komponen fenolik, mempunyai sifat yang larut dalam air dan terbentuk dari esterifikasi asam quinic dan asam transinamik tertentu seperti asam kafein, asam ferulat, dan asam p-kumarat. Subgrup utama dari isomer asam klorogenat pada kopi adalah asam caffeoylquinic (CQA), asam feruloylquinic (FQA), asam dicaffeoylquinic (diCQA) dan asam p-couma-roylquinic (p-CQA) pada jumlah yang lebih kecil (Farah et al., 2006).

g. Asam ferulat

Asam ferulat merupakan salah satu jenis asam fenolat yang terkandung dalam tanaman yang berasal dari metabolisme fenilalanin dan tirosin. Asam ferulat banyak ditemukan pada biji dan daun dalam bentuk bebas dan terikat dengan lignin dan biopolimer lainnya.

Asam ferulat memiliki inti fenolik dan diperpanjang rantai samping konjugasi sehingga mudah membentuk resonansi stabil fenoksi radikal yang menyumbang potensi antioksidan kuat (Graft, 1992).



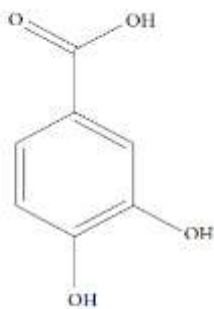
Gambar 2. 6 Struktur Asam Ferulat.

h. Asam protokatekuat

Asam protokatekuat secara kimiawi dikenal sebagai asam 3,4-dihidroksibenzoat. Ini adalah senyawa fenolik yang terjadi secara alami di berbagai jenis tanaman. Senyawa fenolik dianggap metabolit sekunder dan berasal dari fenilalanin melalui jalur asam sikimat. Fenolik memiliki cincin aromatik dan memiliki satu atau lebih gugus hidroksil. Tumbuhan mengandung berbagai macam turunan fenolik, termasuk asam benzoat, turunan asam sinamat, flavonoid, isoflavonoid, lignan, dan tanin. Pada tumbuhan, golongan fenolik utama adalah asam hidroksil benzoat, asam hidroksisinat, flavonol,

antosianan, flavan-3-ol dan proanthocyanidins, dan ellagitannins (Kakkar & Bais, 2014).

Asam protokatekuat berbentuk bubuk berwarna abu – abu, dengan titik leleh 221°C dan titik didih 410°C pada 760 mmHg. Asam protokatekuat memiliki bau fenolik ringan, sedikit larut dalam air (1 : 50), larut dalam alkohol, eter dan perubahan warna di udara. Asam protokatekuat umumnya stabil tetapi tidak kompatibel dengan zat pengoksidasi kuat dan basa kuat. Asam protokatekuat dapat membuat iritasi paru – paru, mata, dan kulit (Kakkar & Bais, 2014).



Gambar 2. 7 Struktur Asam Protokatekuat.

2.2.2 Aktivitas Farmakologi Kulit Salak

a. *Immunostimulatory*

Ekstrak kulit salak bermanfaat untuk meningkatkan sistem kekebalan tubuh. Mekanisme

kerja dari meningkatnya sistem kekebalan tubuh adalah dengan mengaktifkan macrophage yang akan meningkatkan produksi Tumor Necrosis Factor (TNF)- α dan Interleukin (IL)-6. Hasil dari penelitian ini adalah bahwa ekstrak kulit salak pada *murine macrophage-like J774.1 cells* meningkatkan jumlah produksi TNF- α sebanyak 2,5 – 2,7 kali dan meningkatkan jumlah (IL)-6 sebanyak 48 – 78 kali (Wijanarti *et al.*, 2015).

b. Antioksidan

Ekstrak kulit buah salak mengandung zat antioksidan yang tinggi (Kanlayavattanakul *et al.*, 2013; Fitriyaningsih *et al.*, 2015; dan Dhyyanaputri *et al.*, 2016). Pada Penelitian Kanlayavattanakul *et al.* (2013) pengujian antioksidan dilakukan dengan 3 metode yaitu: ABTS, FRAP, dan DPPH. Zat antioksidan yang terkandung pada kulit salak diantaranya adalah asam protokatekuat dan asam ferulat (Girsang *et al.*, 2019).

c. Antidiabetes

Ekstrak kulit buah salak berpotensi untuk memiliki aktivitas antidiabetes (Sahputra, 2008). Senyawa – senyawa aktif yang dipercaya sebagai obat pencegahan dan penanganan terapi diabetes yaitu

alkaloid, flavonoid, saponin, steroid dan triterpenoid, fenolik hidrokuinon, tannin, dan asam sinamat. Pada penelitian menunjukkan unsur aktif kulit buah salak yang mampu untuk menyembuhkan penyakit diabetes adalah (Dhyana Putri, 2016):

1. Asam ferulat dan prolina: Senyawa untuk mendorong terbentuknya kolagen dan elastin (dua unsur penting untuk memulihkan jaringan).
2. Turunan asam sinamat: Senyawa yang meningkatkan regenerasi sel. Unsur aktif tersebut berperan penting dalam proses perbaikan pankreas pada penderita diabetes tahap I.
3. Arginin: Senyawa yang menstimulasi pembelahan sel dan meningkatkan biosintesa protein.
4. Pterostilbene: Menurunkan kadar gula darah (Sahputra, 2008).

Unsur aktif tersebut sangat bermanfaat untuk normalisasi sel – sel tubuh agar responsive terhadap pembentukan insulin. Unsur aktif ini sangat dibutuhkan oleh penderita diabetes tipe II. Ekstrak kulit buah salak dapat bermanfaat sebagai antidiabetes, mekanisme kerja dari pengobatan antidiabetes ini dengan cara

menurunkan langsung kadar gula darah (Fitrianingsih *et al.*, 2015; Rohaeti *et al.*, 2017)

d. Penurunan Kolesterol

Ekstrak kulit salak dapat bermanfaat untuk menurunkan kadar kolesterol (Nuranti *et al.*, 2015). Penelitian secara uji *in vitro* terhadap Mencit Swiss Webster Jantan yang di induksi diet tinggi lemak. Hasil penapisan fitokimia pada ekstrak kulit buah salak ini mengandung alkaloid, polifenolat, flavonoid, kuinon, tanin, triterpenoid, dan steroid. Dosis ekstrak kulit yang dapat menurunkan kadar kolesterol adalah sebesar 840 mg/kgbb, 420 mg/kgbb dan 210 mg/kgbb. Senyawa flavonoid merupakan senyawa yang berperan dalam menurunkan kadar kolesterol dalam tubuh. Mekanisme dari senyawa flavonoid adalah dengan menurunkan kolesterol, menurunkan kadar lipoprotein kolesterol plasma, menurunkan aktivitas enzim HMG-CoA, dan meningkatkan aktivitas kolesterol 7- α hidrosilase (Honda *et al.*, 2013).

2.3 Senyawa Pada Biji Salak

Sama halnya dengan kulit dan buahnya, biji salak juga mengandung berbagai senyawa yang memiliki berbagai

manfaat. Bahkan biji buah salak telah dimanfaatkan sebagai minuman dalam bentuk kopi. Kopi biji salak ini banyak digemari karena tidak mengandung kafein sehingga aman dikonsumsi oleh penderita hipertensi (Adikristya, 2017). Menurut penelitian Werdyani (2017), ekstrak biji salak mengandung senyawa fenol, flavonoid, serta tanin.

2.3.1 Aktivitas Farmakologi Biji Buah salak

a. Sitotoksik

Ekstrak biji salak memiliki aktifitas sitotoksik yang dapat menghambat pertumbuhan sel kanker, menggunakan metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT). Senyawa yang memiliki aktivitas sitotoksik adalah senyawa golongan tannin, monoterpen/ seskuiterpen, polifenolat, dan alkaloid (Purwanto *et al.*, 2015).

b. Antibakteri

Ekstrak biji salak mampu memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Eschericia coli* dan *Staphylococcus aureus*. Kandungan senyawa yang terdapat dalam ekstrak biji salak adalah alkaloid, tanin, polifenol, monoterpen & seskuiterpen dan kuinon. Metode yang digunakan untuk uji antibakteri adalah

metode difusi agar sumur. Konsentrasi efektif ekstrak biji salak yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri adalah 1500 ppm dengan diameter zona hambat 1,22 cm (Wahyuni *et al.*, 2017).

c. Antioksidan

Ekstrak biji salak, fraksi etil asetat, dan fraksi methanol mempunyai aktivitas antioksidan metode pemerangkapan DPPH yang tinggi. Kandungan senyawa ekstrak biji salak setelah di fraksinasi adalah senyawa fenol, flavonoid, dan tannin (Werdyani *et al.*, 2017).

Kesimpulan

Salak mengandung berbagai jenis senyawa yang memiliki berbagai aktivitas biologis. Buah salak mengandung polifenol, flavonoid, vitamin, dan mineral. Buah salak dapat dimanfaatkan dalam berbagai macam hal, beberapa diantaranya adalah antioksidan, penurunan kolesterol, pemutih kulit, antihiperurisemia, pewangi, antimikroba. Kulit salak mengandung senyawa flavonoid, tanin, dan alkaloid, khususnya berupa senyawa asam klorogenat, asam ferulat, dan asam protokatekuat. Kulit salak ini dapat dimanfaatkan sebagai *immunostimulatory*, antioksidan, antidiabetes, penurunan

kolesterol. Sedangkan pada biji salak mengandung senyawa fenol, flavonoid, serta tanin yang dapat dimanfaatkan sebagai antibakteri dan antioksidan serta memiliki aktivitas sitotoksik.

Daftar Pustaka

Adikristya A. 2017. Kopi Biji Salak: Mencoba Sensasi Berbeda. *Otten Magazine*. Diakses pada: <https://majalah.ottencoffee.co.id/kopi-biji-salak-mencoba-sensasi-berbeda/>.

Afrianti LH, Sukandar EY, Ibrahim S, Adnyana IK. 2010. Senyawa asam 2-Metilester-1-H-Pirol-4-Karboksilat dalam ekstrak etil asetat buah salak varietas bongkok sebagai antioksidan dan antihyperuricemia. *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*. 21(1).

Agarwal A. 2016. Duality of anti-nutritional factors in pulses. *Journal of Nutritional Disorders & Therapy*. 6(1): 1–2.

Avato PR, Bucci A, Tava C, Vitali A, Rosato Z, Bialy M, Jurzysta M. 2006. Antimicrobial activity of saponins from *Medicago* spp.: Structure-activity relationship. *Phytotherapy Research*. 20: 454–457.

Delmas F, Di Giorgio C, Elias R, Gasquet M, Azas N, Mshvildadze V, Dekanosidze G, Kemertelidze E, Timon-David P. 2000. Antileishmanial activity of three saponins

isolated from ivy, α -hederin, β -hederin and hederacolchiside A1, as compared to their action on mammalian cells cultured *in vitro*. *Planta Medica*. 66: 343–347.

Dhaneswari P, Sula CG, Ulima Z, Andriana P. 2015. Pemanfaatan pektin yang diisolasi dari kulit dan buah salak (*Salacca Edulis* Reinw) dalam uji *in vivo* penurunan kadar kolesterol dan glukosa darah pada tikus jantan galur wistar. *Khazanah*. 7(2).

Dhyana Putri IGAS, Karta IW, Krisna LAW. 2016. Analisa kandungan gizi ekstrak kulit salak produksi kelompok tani abian salak Desa Sibetan sebagai upaya pengembangan potensi produk pangan lokal. *Meditory*. 4(2): 93–100.

Di Fabio G, Romanucci V, de Marco A, Zarrelli A. 2014. Triterpenoids from *Gymnema sylvestre* and their pharmacological activities. *Molecules*. 19: 10956–10981.

Farah A, Carmen MD. 2006. Phenolic compounds in coffee. *The Brazilian Journal of Plant Physiology*. 18(1): 23–36.

Farah A, Tomas De P, Daniel PM, Luiz CT, Peter RM. 2006. Chlorogenic acids and lactones in regular and water-decaffeinated arabica coffees. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 54(2): 374–381.

- Farida N. 2009. Pengaruh ekstrak kulit buah rambutan terhadap kadar kolesterol total dan trigliserida pada tikus yang diberi diet tinggi kalori. *Bioscientiae*. 1(1): 1–8.
- Fitrianingsih SP, Lestari F, Aminah S. 2015. Aktivitas antihiperglikemia ekstrak etanol kulit buah salak. *Jurnal Matematika dan Sains*. 20: 12–17.
- Girsang E, Chrismis NG, Lister INE, Widowati W, Wibowo SHB, Perdana FS, Rizal R. 2019a. In silico analysis of phytochemical compound found in snake fruit (*Salacca zalacca*) peel as anti-aging agent. *Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*. 43(2): 105-109.
- Girsang E, Lister INE, Ginting CN, Khu A, Samin B, Widowati W, Wibowo S, Rizal R. 2019b. Chemical constituents of snake fruit (*Salacca zalacca* (Gaert.) Voss) peel and *in silico* anti-aging analysis. *Molecular and Cellular Biomedical Sciences*. 3(2): 122–128.
- Gorinstein S, Poovarodom S, Leontowicz H, Leontowicz M, Namiesnik J, Vearasilp S, Haruenkit R, Ruamsuke P, Katrich E, Tashma Z. 2011. Antioxidant properties and bioactive constituents of some rare exotic Thai fruits and comparison with conventional fruits: in vitro and in vivo studies. *Food Research International*. 44(7): 2222-2232.

- Gosse B, Gnabre J, Bates RB, Dicus CW, Nakkiew P, Huang RCC. 2002. Antiviral saponins from *Tieghemella heckelii*. *Journal of Natural Products*. 65: 1942–1944.
- Graft E. 1992. Antioxidant potential of ferulic acid. *Free Radical Biology and Medicine*. 13(4): 435–448.
- Hassan SM, Gutierrez O, Haq AU, Byrd JA, Bailey CA, Cartwright AL. 2007. Saponin-rich extracts from quillaja, yucca, soybean, and guar differ in antimicrobial and hemolytic activities. *Poultry Science*. 86: 121.
- Hawley TS, Hawley RG. 2004. *Flow Cytometry Protocols*. United States: Humana Press, Inc.
- Honda K, Saneyasu T, Hasegawa S, Tominaga Y, Yokota S, Kamisoyama H. 2013. Effect of licorice flavonoid oil on cholesterol metabolism in high fat diet rats. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 77(6): 1326–1328.
- Hostettmann K, Marston A. 1995. *Saponins*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Huang HC, Liao SC, Chang FR, Kuo YH, Wu YC. 2003. Molluscicidal saponins from *Sapindus mukorossi*, inhibitory agents of golden apple snails, *Pomacea*

canaliculata. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 51: 4916–4919.

IUPAC. 1997. *Compendium of Chemical Terminology*, 2nd ed. (the "Gold Book")

Kakkar S, Bais S. 2014. A review on protocatechuic acid and its pharmacological potential. *ISRN Pharmacology*. 1–9.

Kanlayavattanakul M, Lourith N, Ospondpant D, Ruktanonchai U, Pongpunyayuen S, Chansriniyom C. 2013. Salak plum peel extract as a safe and efficient antioxidant appraisal for cosmetics. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. 13003.

Kanon MQ, Fatimawali, Widdhi B. 2012. Uji efektivitas ekstrak kulit buah salak (*Salacca zalacca* (Gaertn.) Voss) terhadap penurunan kadar gula darah tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus* L.) yang diinduksi sukrosa. *Jurnal Farmasi*. 1(1): 52–57.

Kuroda M, Mimaki Y, Hasegawa F, Yokosuka A, Sashida Y, Sakagami H. 2001. Steroidal glycosides from the bulbs of *Camassia leichtlinii* and their cytotoxic activities. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 49: 726–731.

- Leontowicz H, Leontowicz M, Drzewiecki J, Haruenkit R, Poovarodom S, Park YS, Jung ST, Kang SG, Trakhtenberg S, Gorinstein S. 2006. Bioactive properties of snake fruit (*Salacca edulis* Reinw) and Mangosteen (*Garcinia mangostana*) and their influence on plasma lipid profile and antioxidant activity in rats fed cholesterol. *Journal European Food Research and Technology*. 223(5): 697–703.
- Marzouk MM. 2016. Flavonoid Constituents and cytotoxic activity of *Erucaria hispanica* (L.) druce growing wild in Egypt. *Arabian Journal of Chemistry*. 9: 411–415.
- Mazumdar P, Pratama H, Lau SE, Teo CH, Harikrishna JA. 2019. Biology, phytochemical profile and prospects for snake fruit: An antioxidant-rich fruit of South East Asia. *Trends in Food Science & Technology*. 91: 147-158
- Mitra S, Dangan SR. 1997. Micellar properties of Quillaja saponin. 1. Effects of temperature, salt, and pH on solution properties. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 45(5): 1587–1595.
- Mokhtar SI, Leong PC, Ven LE, Aziz NAA. 2014. Total phenolic contents, antioxidant activities and organic acids composition of three selected fruit extracts at different

maturity Stages. *Journal of Tropical Resources and Sustainable Science*. 2: 40–46.

Monteiro, Mariana., Adriana F, Daniel P, Luiz CT, Carmen D. 2007. Chlorogenic acid compounds from coffee are differentially absorbed and metabolized in humans. *Journal of Nutrition*. 137: 2198–2201.

Mshvildadze V, Favel A, Delmas F, Elias R, FaurRe, Decanosidze G, Kemertelidze E, Balansard G. 2000. Antifungal and antiprotozoal activities of saponins from *Hedera colchica*. *Pharmazie*. 55: 325–326.

Nagao A, Seki M, Kobayashi H. 1999. Inhibition of xanthinoxidase by flavonoids. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 63(10): 1787–1790.

Nazaruddin, Kristiawati R. 2000. *18 Varietas Salak*. Jakarta: Tim Penulis PS.

Nuranti NN, Fitriyaningsih SP, Lestari F. 2015. Uji aktivitas anti hiperkolesterolemia ekstrak etanol kulit buah salak (*Salacca Zalacca* (Gaertner.) Voss) terhadap mencit swiss webster jantung yang diinduksi diet tinggi lemak. *Prosiding Penelitian SPeSIA Unisba*.

- Nurina CIE, Samingan, Iswadi. 2014. Uji antimikroba ekstrak buah salak (*Salacca edulis*) terhadap bakteri *Escherchia coli*. *Jurnal Biologi Edukasi edisi 12*. (6)1: 19–23.
- Oda K, Matsuda H, Murakami T, Katayama S, Ohgitani T, Yoshikawa M. 2000. Adjuvant and haemolytic activities of 47 saponins derived from medicinal and food plants. *Biological Chemistry*. 381: 67–74.
- Purwanto N, Rismawati, Endah, Sadiyah E. 2015. Uji sitotoksik ekstrak biji salak (*Salacca zalacca* (Gaert) Voss) dengna menggunakan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (Bslt). *Prosiding Penelitian SPeSIA*. 616–622.
- Qinghu W, Jinmei J, Nayintai D, Narenchaoketu H, Jingjing H, Baiyinmuqier B. 2016. AntiInflammatory effects, nuclear magnetic resonance identification and highperformance liquid chromatography isolation of the total flavonoids from *Artemisia frigida*. *Journal of Food and Drug Analysis*. 24: 385–391.
- Rohaeti E, Fauzi MR, Batubara I. 2017. Inhibition of α -glucosidase, total phenolic contetnt and flavonoid content on skin fruit and flesh extract some varieties of snake fruits. *IOP Publishing*. 58.

- Sahputra FM. 2008. *Potensi Ekstrak Kulit dan Daging Buah Salak sebagai Antidiabetes*. Bogor: FMIPA Institut Pertanian Bogor.
- Saleh MSM, Siddiqui MJ, So'ad SZM, Murugesu S, Khatib A, Rahman MM. 2018. Antioxidant and α -glucosidase inhibitory activities and gas chromatography–mass spectrometry profile of salak (*Salacca zalacca*) fruit peel extracts. *Pharmacognosy Research*. 10(4): 385–390.
- Shah M, Ishtiaq R, Hizbullah SM, Habtemariam S, Zarrelli A, Muhammad A, Collina S, Khan I. 2016. Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors isolated from *Artemisia roxburghiana*. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 31: 563–567.
- Shui G, Leong LP. 2005. Screening and identification of antioxidant in biological samples using high-performance liquid chromatography-mass spectrometry and its application on *Salacca edulis* reinw. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 53(4): 880–886.
- Singh J, Basu PS. 2012. Non-nutritive bioactive compounds in pulses and their impact on human health: An overview. *Journal of Food and Nutrition Sciences*. 3: 1664–1672.

- Supriyadi, Suzuki M, Wu S, Tomita N, Fujita A, Watanabe N. 2003. Biogenesis of volatile methyl esters in snake fruit (*Salacca edulis*, Reinw) cv. Pondoh. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 67(6): 1267–1271.
- Tian-yang, Wang, Qing L, Kai-shun B. 2018. Bioactive flavonoids in medicinal plants: structure, activity and biological fateasian. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 13: 12–23.
- Tilaar A, Ranti A, Mun'im A. 2017. The efficacy study of snake fruit (*Salacca edulis* Reinw Var.*Bongkok*) extract as skin lightening agent. *Pharmacognosy Journal*. 9(2): 235–238.
- Vanessa M, Munhoza RL, José RP, João AC, Zequic E, Leite M, Gisely C, Lopesa JP, Melloa. 2014. Extraction of flavonoids from *Tagetes patula*: process optimization and screening for biological activity. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 24: 576–583.
- Vincken JP, Heng L, De Groot A, Gruppen JH. 2007. Saponins, classification, and occurrence in the plant kingdom. *Phytochemistry*. 68: 275–297.
- Werdyani S, Jumaryatno P, Khasanah N. 2017. Antioxidant activity of ethanolic extract and fraction of salak fruit seeds (*Salacca Zalacca* (Gaertn.) Voss.) using DPPH (2,2-

Diphenyl-1-Picrylhydrazyl) method. *EKSAKTA: Jurnal Ilmu – Ilmu MIPA*. 17(2): 137-146.

Wahyuni L, Purwanti L, Syafnir L. 2017. Uji aktivitas antibakteri ekstrak bertingkat biji salak (*Salacca zalacca* varietas zalacca) (Gaert) Voss terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Eschericia Coli*. *Prosiding Farmasi*.

Werdayani S, Jumaryatno P, Khasanah N. 2017. Antioxidant activity of ethanolic extract and fraction of salak fruit seeds (*Salacca zalacca* (Gaertn.) Voss.) using DPPH (2-2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) method. *Jurnal Ilmu – Ilmu MIPA*.

Wijanarti S, Putra ABN, Nishi K. 2015. Immunostimulatory activity of snake fruit peel extract on murine macrophage-like J7441 cells. *Cytotechnology*. 68(5): 1737–1745.

Wijaya CH, Ulrich D, Lestari R. 2005. Identification of potent odorants in different cultivars of snake fruit [*Salacca zalacca* (Gaert.) Voss] using gas chromatography olfactometry. *J Agric Food Chem*. 53: 1637–1641.

Woldemichael GM, Wink M. 2001. Identification and biological activities of triterpenoid saponins from *Chenopodium quinoa*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 49: 2327– 2332.

Yun TK. 2003. Experimental and epidemiological evidence on non-organ specific cancer preventive effect of Korean ginseng and identification of active compounds. *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 523: 63–74.

Glosarium

- Fitokimia : Zat kimia yang berasal dari sumber tumbuhan, termasuk sayuran dan buah – buah
- Flavonoid : Senyawa yang terdapat pada tumbuhan
- Hiperurisemia : Kadar asam urat yang meningkat melebihi batas normal
- Polifenol : Kelompok zat kimia yang ditemukan pada tumbuhan
- Keasamaan : Istilah yang digunakan untuk titratable menggambarkan keasaman
- Senyawa : Senyawa yang terkandung di dalam Bioaktif tumbuhan maupun hewan
- Senyawa : Senyawa yang banyak ditemukan pada fenolik tumbuhan

Singkatan Kata

- Kgbb : Kilogram berat badan

BAB III

KULIT SALAK SEBAGAI ANTIDIABETES

3.1 Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM) adalah gangguan metabolik yang terkarakterisasi bertingkat seperti hiperglikemia kronis dengan kekacauan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang disebabkan kerusakan pada sekresi insulin, aksi insulin atau keduanya (WHO, 1999). Menurut National Center for Complementary and Alternative Medicine (2005) diabetes merupakan suatu kondisi kronis ketika tubuh tidak mampu mengubah makanan menjadi energi sebagaimana mestinya. Tubuh tidak dapat menghasilkan insulin atau tidak dapat merespon insulin seperti pada keadaan normal. Hal ini mengakibatkan terjadinya penumpukan glukosa di dalam darah.

Setelah makan, pankreas manusia normal akan memproduksi sejumlah insulin untuk memindahkan glukosa dalam aliran darah menuju sel. Sel akan menggunakan glukosa untuk energi dan pertumbuhan. Pada manusia yang terkena diabetes melitus, pankreas hanya menghasilkan sedikit insulin atau bahkan tidak sama sekali (NDIC, 2006).

Penderita diabetes melitus dapat diketahui gejala – gejalanya sebagai berikut, yaitu memiliki sejarah penyakit diabetes dalam keluarga, mengantuk, gatal – gatal, pandangan buram, berat badan yang berlebih, mati rasa atau rasa sakit pada anggota tubuh bagian bawah, mudah lelah, infeksi kulit khususnya pada kaki, kencing terus menerus, haus yang tidak seperti biasanya, rasa lapar yang tinggi, turunnya berat badan secara cepat, mudah marah dan mual – mual serta mudah muntah. Seseorang tidak perlu merasakan semua tanda – tanda di atas, tetapi satu atau dua gejala sudah dapat dijadikan indikator (Powel, 2000).

Tanda – tanda diabetes melitus yaitu poliuria, polidipsia, lemas, berat badan turun, ketonuria, dan kenaikan gula darah puasa ≥ 140 mg/dl. Gangguan metabolisme karbohidrat pada sel menyebabkan glukosa dibuang percuma melalui urin (glukosuria). Glukosa menarik cairan ke dalam air kemih sehingga volume air kemih berlebihan dan penderita akan sering terasa ingin kencing (poliuria). Kondisi ini selanjutnya akan menyebabkan penderita akan merasa haus sehingga banyak minum (polidipsia). Kebutuhan energi pada penderita diabetes melitus, sel menggunakan lemak sebagai bahannya. Produk akhir dari metabolisme lemak adalah badan keton dan senyawa

ini dibuang melalui air seni sehingga air seni beraroma badan keton dan disebut dengan ketonuria (Pranadji *et al*, 1999)

3.1.1 Diabetes Mellitus Tipe 1

Diabetes ini disebut sebagai diabetes mellitus yang tergantung insulin atau IDDM (Insulin Dependent Diabetes mellitus). Diabetes jenis ini paling sering terjadi pada anak – anak dan dewasa muda, namun demikian dapat juga ditemukan pada setiap umur. Destruksi sel – sel pembuat insulin melalui mekanisme imunologik menyebabkan hilangnya hampir seluruh insulin endogen. Pemberian insulin eksogen terutama tidak hanya untuk menurunkan kadar glukosa plasma melainkan juga untuk menghindari ketoasidosis diabetika (KAD) (Woodley & Whelan, 1995).

Gangguan produksi insulin pada DM tipe 1 umumnya terjadi karena kerusakan sel – sel β pulau langerhans yang disebabkan oleh reaksi autoimun. Namun adapula yang disebabkan oleh bermacam – macam virus, diantaranya virus Cocksakie, Rubella, CMVirus, Herpes, dan lain sebagainya (DeFronzo, 1997). Selain itu, DM tipe 1 dapat disebabkan oleh pemberian senyawa toksin, diabetogenik (streptozotosin, aloksan), atau secara genetik (wolfram sindrome) mengakibatkan produksi insulin

sangat rendah atau berhenti sama sekali. Hal ini akan menyebabkan penurunan pemasukan glukosa dalam otot dan jaringan adiposa (Widowati *et al.*, 2018). Ada beberapa tipe otoantibodi yang dihubungkan dengan DM Tipe 1, antara lain ICCA (*Islet Cell Cytoplasmic Antibodies*), ICSA (*Islet Cell Surface Antibodies*), dan antibody terhadap GAD (*Glutamic acid Decarboxylase*) (DeFronzo, 1997).

Ciri khas dari penderita DM tipe 1 yang tidak terkontrol adalah penurunan berat badan. Selain itu, gejala yang pengiringi penyakit ini adalah poliuria, polidipsia, dan polifagia. Volume urin meningkat disebabkan oleh diuresis osmotik (akibat meningkatnya kadar glukosa darah atau hiperglikemik). Diuresis osmotik selanjutnya akan mengakibatkan kondisi dehidrasi, kelaparan dan shock. Hal ini disebabkan kehilangan cairan dan ketidakmampuan tubuh menggunakan nutrisi (Lawrence, 1994; Karam *et al.*, 1996).

3.1.2 Diabetes melitus tipe II

Diabetes ini tidak tergantung insulin atau NIDDM (Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus). Diabetes jenis ini biasanya timbul pada umur lebih dari 40 tahun. Kebanyakan pasien diabetes jenis ini bertubuh gemuk, dan

resistensi terhadap kerja insulin dapat ditemukan pada banyak kasus. Insulin eksogen dapat digunakan untuk mengobati hiperglikemia yang membandel pada para pasien jenis ini (Woodley & Whelan, 1995).

Pada DM tipe II ditandai dengan adanya penurunan sensitifitas insulin (resistensi insulin) dan penurunan sekresi insulin (Widowati *et al.*, 2018). Penyebab resistensi insulin walaupun belum terungkap jelas, tetapi ada beberapa faktor yang banyak berperan diantaranya faktor keturunan, diet, latihan jasmani yang kurang, kegemukan yang bersifat sentral (Betteng, 2014).

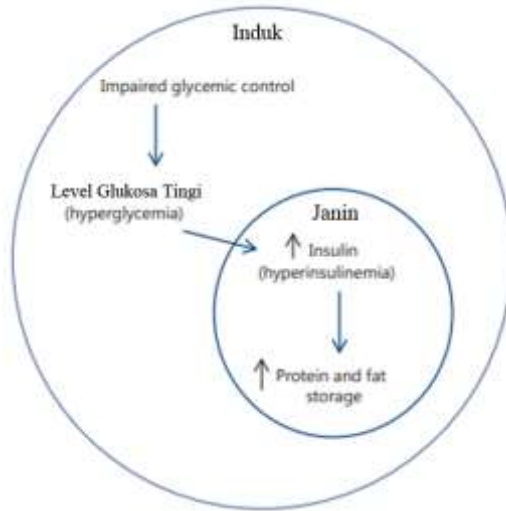
3.1.3 Diabetes melitus lain (sekunder)

Pada diabetes jenis ini hiperglikemia berkaitan dengan penyebab lain yang jelas, meliputi penyakit-penyakit pankreas, pankreatektomi, sindroma chusing, acromegali, dan sejumlah kelainan genetik yang tak lazim (Woodley & Whelan, 1995).

3.1.4 Diabetes Gestasional

Istilah ini dipakai pada pasien yang menderita hiperglikemia selama kehamilan. Pada pasien – pasien ini toleransi glukosa dapat kembali normal setelah persalinan (Woodley & Whelan, 1995). Namun, sekitar 15 – 45%

bayi yang lahir dari ibu penderita diabetes dapat mengalami makrosomia. Makrosomia biasanya diartikan sebagai berat lahir lebih dari 4000 gram (Kamana *et al.*, 2015)



Gambar 3. 1 Kondisi pada Kandungan Ibu Penderita Diabetes Mellitus Gestasional.

3.2 Kulit Salak Sebagai Sumber Antidiabetes

Terapi diabetes didasarkan pada perubahan gaya hidup (*therapeutic life changes*), terapi insulin, serta regimen obat antidiabetes (Longo *et al.*, 2011). Akan tetapi, terapi diabetes membutuhkan biaya tinggi dalam jangka waktu panjang sehingga tidak seluruh masyarakat dapat menerima terapi. Sebuah penelitian di Amerika Serikat menunjukkan bahwa biaya

rerata per pasien untuk terapi diabetes mellitus mencapai 7,900 dolar AS per tahun (American Diabetes Association, 2013). Sebagai alternatif bagi terapi konvensional, masyarakat dapat menggunakan tanaman herbal untuk membantu menetralkan kadar gula darah. Tanaman herbal yang sering digunakan antara lain daun salam, kulit salak dan kayu manis (Sahputra, 2008).

3.3 Kulit Salak Menghambat α -Glukosidase

Hasil uji fitokimia menunjukkan kulit buah salak mengandung senyawa flavonoid dan tannin, serta sedikit alkaloid. Penelitian Tadera (2006) menyebutkan bahwa flavanoid golongan flavonol, flavon, flavanon, isoflavon, dan sianidin mampu menghambat aktivitas enzim α -glukosidase dan α -amilase.

Kulit salak mampu menghambat enzim α -glukosidase (Sahputra, 2008; Saleh *et al.*, 2018). Enzim α -glukosidase merupakan enzim yang terlibat pada proses katabolisme polisakarida yaitu degradasi glikogen. Setelah enzim α -glukosidase bekerja, reaksi lanjutan dari degradasi glikogen oleh enzim fosforilase baru dapat terjadi. Jika enzim α -glukosidase dapat dihambat maka katabolisme polisakarida dapat dihambat juga. Sehingga mengurangi tingkat kadar glukosa darah pada penderita diabetes. Kondisi tingginya kadar glukosa darah pada penderita diabetes dikenal dengan hiperglikemia. Pada kondisi

hiperglikemia insulin gagal mempromosikan glukosa darah kedalam sel untuk digunakan dalam berbagai kebutuhan sel. Hiperglikemia dapat ditanggulangi dengan berbagai cara, seperti merangsang sel β pada langerhans untuk memproduksi insulin, atau dapat juga dengan menghambat proses katabolisme polisakarida. Senyawa yang dapat menghambat aktivitas α -glukosidase dengan mencegah kenaikan gula darah dari pemecahan polisakarida menunjukkan adanya potensi antidiabetes (Lelono, 2004).

Flavonoid yang terdapat pada kulit salak berperan dalam menghambat α -glukosidase. Penghambatan α -glukosidase usus menunda penyerapan glukosa setelah perubahan pati dan sukrosa, meningkatkan glukosa darah postprandial dan dengan demikian meniru efek diet pada hiperglikemia (Kwon *et al.*, 2006). Penghambatan α -amilase dan α -glukosidase oleh flavonoid merupakan pola spesifik dari gugus OH, yang membentuk ikatan hidrogen dengan asam amino spesifik di situs aktif enzim (de Sales *et al.*, 2012). Namun, substitusi asam kuinat untuk gugus OH dalam asam klorogenat mungkin telah memengaruhi sifat penghambatan. Selanjutnya, penghambatan yang diamati dari α -amilase dan α -glukosidase oleh asam fenolik dalam penelitian ini dapat menyebabkan pengurangan gula yang diserap dalam saluran pencernaan. Konsumsi

makanan yang kaya asam klorogenat dapat meningkatkan kemampuan tubuh untuk menghambat enzim penghidrolisis karbohidrat (α -amilase dan α -glukosidase) (Oboh *et al.*, 2015)

3.4 Kulit Salak Memperbaiki Sel β -Pankreas

Senyawa aktif pada kulit salak yang sudah terbukti mempunyai efek hipoglikemik pada tikus yang diinduksi streptozotosin adalah flavonoid. Flavonoid yaitu merupakan senyawa yang mampu meregenerasi sel β pankreas dan sesuai dengan penelitian Adewole *et al.* (2006), bahwa tikus diabetes melitus yang diinduksi streptozotosin dan diterapi flavonoid tidak ditemukan infiltrasi sel radang dan islet terlihat mengalami peningkatan dalam intensitas granulasi. Flavonoid mampu menstimulasi sel – sel progenitor pada saluran pankreas untuk berdiferensiasi membentuk sel pulau Langerhans baru atau sel endokrin pada tikus diabetes melitus (Rifaai *et al.*, 2012), sehingga pemberian ekstrak kulit salak yang mempunyai kandungan di berbagai vitamin, mineral, dan asam amino esensial yang akan berguna dalam regenerasi sel (Tilong, 2012; Farooq *et al.*, 2012). Senyawa aktif masing-masing dalam ekstrak kulit salak tersebut mempunyai mekanisme yang berbeda, tetapi secara sendiri – sendiri ataupun bersama – sama mempunyai efek positif di dalam memperbaiki kerusakan sel β pankreas akibat induksi streptozotosin.

Menurut hasil penelitian Kanon *et al.*, (2015) pemberian ekstrak kulit salak memiliki efek dalam penurunan kadar gula darah tikus. Kandungan flavonoid dalam kulit buah salak memiliki peranan penting dalam menurunkan kadar gula darah tikus. Senyawa flavonoid dapat menurunkan kadar gula darah tikus dengan cara merangsang sel β -pankreas untuk memproduksi insulin lebih banyak.

Tannin yang terkandung pada kulit salak mampu berpengaruh dalam menurunkan glukosa darah. Tannin bekerja sebagai astringen yang mempresipitasi protein pori – pori disaluran cerna dan mengurangi absorpsi glukosa serta kerja dari flavonoid yang bersifat antioksidan untuk mencegah stres oksidatif penyebab dari komplikasi penderita diabetes mellitus serta dapat pula membantu mensekresi insulin dari sel β -pankreas (Karta, 2019).

Alkaloid terbukti mempunyai kemampuan regenerasi sel β -pankreas yang rusak. Alkaloid juga mampu memberi rangsangan pada saraf simpatik yang berefek pada peningkatan sekresi insulin. Kerja alkaloid dalam menurunkan gula darah dalam mekanisme ekstrak pankreatik yaitu dengan cara meningkatkan transportasi glukosa di dalam darah, menghambat absorpsi glukosa di usus, merangsang sintesis glikogen dan menghambat sintesis glukosa (Karta, 2019).

Kulit salak mengandung asam ferulat yang dapat menurunkan kadar gula darah dalam tubuh. Asam ferulat yang telah terbukti memiliki sifat antioksidan, membantu menetralkan radikal bebas di pankreas. Penurunan stres oksidatif/toksisitas pada pankreas ini dapat membantu sel beta untuk berkembang biak dan mengeluarkan lebih banyak insulin. Peningkatan sekresi insulin ini dapat menyebabkan peningkatan pemanfaatan glukosa oleh jaringan hati ekstra dan dengan demikian menurunkan kadar glukosa darah (Balasubashini *et al.*, 2004).

Selain asam ferulat, kulit salak juga mengandung asam klorogenat yang ikut berperan dalam penurunan kadar gula darah dalam tubuh. Penelitian *in vivo* telah mengkonfirmasi bahwa asam klorogenat dapat meningkatkan toleransi glukosa dan distribusi kumpulan mineral pada tikus Zucker yang mengalami obesitas (Rodriguez & Hadley, 2002). Penurunan yang signifikan dalam konsentrasi glukosa darah postprandial dapat dikaitkan dengan peningkatan sensitivitas terhadap insulin (Ebina *et al.*, 1985). Gangguan toleransi glukosa dan resistensi insulin telah dikaitkan dengan perbedaan dalam ekspresi mRNA hepatic dari varian spliced dari reseptor insulin pada exon 11. Varian reseptor insulin yang belum diteliti belum diteliti pada tikus Zucker yang obesitas. Rodriguez de Sotillo *et al.* (2006) mempelajari efek asam klorogenat secara *in vivo*, ditemukan

bahwa pada kelompok yang diberi asam klorogenat, area glukosa darah menurun dan insulin plasma meningkat, dan konsentrasi protein dan DNA dalam hati meningkat, hal ini menunjukkan bahwa asam klorogenat dapat meningkatkan beberapa mekanisme seluler yang dirangsang oleh insulin (Meng *et al.*, 2013).

3.5 Kulit Salak Meningkatkan Sensitivitas Insulin

Asam klorogenat yang terdapat pada kulit salak berperan dalam meningkatkan sensitivitas insulin. Li *et al.* (2009) meneliti efek asam klorogenat pada glukosa dan metabolisme lipid di bawah pengaruh kadar lemak yang tinggi mengeksplorasi kemungkinan peran peroksisom proliferasi-aktivasi reseptor- α (PPAR- α) pada efek ini. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pengobatan asam klorogenat secara signifikan meningkatkan tingkat mRNA dan ekspresi protein pada PPAR- α hati. Asam klorogenat dapat memodifikasi glukosa dan metabolisme lipid, yang dapat dikaitkan dengan PPAR- α pada pembersihan lipid di hati dan meningkatkan sensitivitas insulin.

Kesimpulan

Diabetes merupakan suatu kondisi kronis ketika tubuh tidak mampu mengubah makanan menjadi energi sebagaimana mestinya. Tubuh tidak dapat menghasilkan insulin atau tidak

dapat merespon insulin seperti pada keadaan normal. Hal ini mengakibatkan terjadinya penumpukan glukosa di dalam darah.

Kulit salak merupakan salah satu tanaman herbal yang memiliki efek antidiabetes. Hal tersebut didukung oleh banyaknya kandungan senyawa dalam kulit salak yang dapat mengobati penyakit diabetes. Kulit salak berperan sebagai penurun kadar gula darah, penghambat α -glukosidase, regenerasi sel β -pankreas dan peningkatan sensitivitas insulin.

Daftar Pustaka

- Adewole SO, Adewole SO, Caxton-Martins EA, Ojewole JA. 2006. Protective effect of quercetin on the morphology of pancreatic beta-cells of streptozotocin-treated diabetic rats. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*. 4(1): 64–74.
- Balasubashini MS, Rukkumani R, Viswanathan P, Menon VP. 2004. Ferulic acid alleviates lipid peroxidation in diabetic rats. *Phytotherapy Research*. 18: 310–314.
- Betteng R. 2014. Analisis faktor resiko penyebab terjadinya Diabetes Melitus tipe 2 pada wanita usia produktif Dipuskesmas Wawonasa. *eBiomedik*. 2(2).
- De Sales PM, De Souza PM, Simeoni LA, De Oliveira MP, Silveira D. 2012. α -Amylase inhibitors: a review of raw

- material and isolated compounds from plant source. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 15: 141–183.
- DeFronzo RA. 1997. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes*. 5: 177–269.
- Ebina Y, Ellis L, Jarnagin K. 1985. The human insulin receptor cDNA: the structural basis for hormone-activated transmembrane signalling. *Cell*. 40(4): 747–758.
- Farooq F, Rai M, Tiwari A, Khan AR, Farooq S. 2012. Medicinal properties of *Moringa oleifera*: an overview of promoting healer. *Journal of Medicinal Plant Research*. 6(27): 4368–4374.
- Karam JH, Patricia PR, Salber, Forsham PH. 1996. Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus. In Greenspan, F.S. *Basic and Clinical Endocrinology*, 3rd Ed. London: Prentice-Hall International Inc.
- Kamana KC, Shakya S, Zhang H. 2015. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 66(2): 14-20.

- Kanon MQ, Fatimawali, Widdhi B. 2012. Uji efektivitas ekstrak kulit buah salak (*Salacca zalacca* (Gaertn.) Voss) terhadap penurunan kadar gula darah tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus* L.) yang diinduksi sukrosa. *Jurnal Farmasi*. 1(1): 52–57.
- Karta IW, Iswari PAK, Susila LANKE. 2019. The cang salak: Teh dari limbah kulit salak dan kayu secang yang berpotensi untuk pencegahan dan pengobatan penyakit degeneratif. *Meditory*. 7(1): 27–36.
- Kwon YI, Jang HD, Shetty K. 2006. Evaluation of *Rhodiola crenulata* and *Rhodiola rosea* for management of type II diabetes and hypertension. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 15: 425–432.
- Lawrence JC. 1994. Insulin and Oral Hypoglycemic Agents. In : Brody, TM, Larner J, Minneman, KP, Neu HC. Human Pharmacology, 2nd Ed. Mosby, London. pp.523-39.
- Lelono RAA. 2004. *Uji Hipoglikemik dan Uji Daya Hambat Aktivitas Enzim A-Glukosidase Ekstrak Sambiloto sebagai Antidiabetes* [skripsi]. Bogor: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor.

- Longo DL, Kasper MD, Dennis LMD. 2011. *Harrison's Principle of Internal Medicine ed.18 Chapter 231: Rheumatoid Arthritis*. USA: McGrawHill Companies, Inc.
- Meng S, Cao J, Feng Q, Peng J, Hu Y. 2013. Roles of chlorogenic acid on regulating glucose and lipids metabolism: A review. *Evid-Based Compl Alt Medicine*. 1–11.
- National Centers for Complementary and Alternative Medicine. 2007. *An Introduction reiki*. <http://nccam.nih.gov/health/reiki/reiki.pdf>
- National Diabetes Information Clearinghouse. 2006. *Total Prevelence of Diabetes in United States*. <http://www.diabetes.niddk.nih.gov./dm/pubs/statistics/index.htm>
- Oboh G, Agunloye OM, Adefegha SA, Akinyemi AJ, Ademiluyi AO. 2015. Caffeic and chlorogenic acids inhibit key enzymes linked to type 2 diabetes (in vitro): a comparative study. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 26(2): 165–170.
- Powel DR, 2000. *365 Tips Hidup Sehat*. Jakarta: Pustaka Delapratasa.

- Pranadji DK, Dwi HM, Vera U. 1999. *Perencanaan Menu Untuk Penderita Diabetes Melitus*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Rifaai RA, El-Tahawy N, Saber EA, Ahmed R. 2012. Effect of quercetin on the endocrine pancreas of the experimentally induced diabetes in male albino rats: a histological and immunohistochemical study. *Journal of Diabetes & Metabolism*. 3(3): 1–11.
- Rodriguez de Sotillo DV, Hadley M. 2002. Chlorogenic acid modifies plasma and liver concentrations of: cholesterol, triacylglycerol, and minerals in (fa/fa) Zucker rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 13(12): 717–726.
- Rodriguez de Sotillo DV, Hadley M, Sotillo JE. 2006. Insulin receptor exon 11+/- is expressed in Zucker (fa/fa) rats, and chlorogenic acid modifies their plasma insulin and liver protein and DNA. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 17(1): 63–71.
- Sahputra, M.F. 2008. *Potensi ekstrak kulit dan daging buah salak sebagai antidiabetes*. [Skripsi]. Institut Pertanian Bogor. Bogor.

Tadera K, Minami Y, Takamatsu K, Matsuoka T. Inhibition of α -glucosidase and α -amylase by flavonoids. *Journal of nutritional science and vitaminology*. 2006; 52(2): 149-53.

Tilong AD. 2012. *Ternyata kelor penakluk diabetes*. Yogyakarta: DIVA Press.

Widowati W, Sandra F, Mozef T, Rizal, Rihibiha DD, Laksmiawati DR, Sumitro SB, Widodo MA. 2018. *Teh; Manfaat Bagi Kesehatan*. Yogyakarta: Rumah Pengetahuan.

Woodley M, Whelan A. 1995. *Pedoman Pengobatan*. Yogyakarta: Andi Offset Esensia Medika.

World Health Organization. 1999. *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications*. <http://whqlibdoc.who.int/hq/1999>

Glosarium

Acromegali : Suatu penyakit dimana dimana seseorang mengalami kelainan pada jumlah hormon pertumbuhan yang berlebihan

Alkaloid : Golongan senyawa basa bernitrogen yang terdapat pada

| | |
|-----------------------|--|
| | tumbuhan |
| Hiperglikemia | : Suatu keadaan dimana jumlah glukosa di dalam darah lebih dari batas normal |
| Ketoasidosis diabetik | : Komplikasi diabetes mematikan yang disebabkan oleh tingginya produksi asam darah tubuh yang disebut keton |
| Ketonuria | : Kondisi dimana keton terdapat pada urin |
| Insulin eksogen | : Insulin yang berasal dari luar tubuh |
| Insulin endogen | : Insulin yang dihasilkan di dalam tubuh |
| Pankreatektomi | : Prosedur bedah untuk mengangkat sebagian atau seluruh pankreas |
| Sindrom chusing | : Sindrom yang disebabkan oleh berbagai hal seperti obesitas, <i>impaired glucose tolerance</i> , hipertensi, diabetes mellitus dan disfungsi gonadal yang berakibat pada berlebihan hormon kortisol |
| Tannin | : Senyawa polifenol yang berasal dari tumbuhan |

Singkatan:

- DM : Diabetes Mellitus
- GAD : *Glutamic acid Decarboxylase*
- ICCA : *Islet Cell Cytoplasmic Antibodies*
- ICSA : *Islet Cell Surface Antibodies*
- IDDM : *Insulin Dependent Diabetes Mellitus*
- KAD : Ketoasidosis Diabetika
- NIDDM : *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus*
- PPAR- α : Peroksisom Proliferator-Activated Receptor-alpha

BAB IV

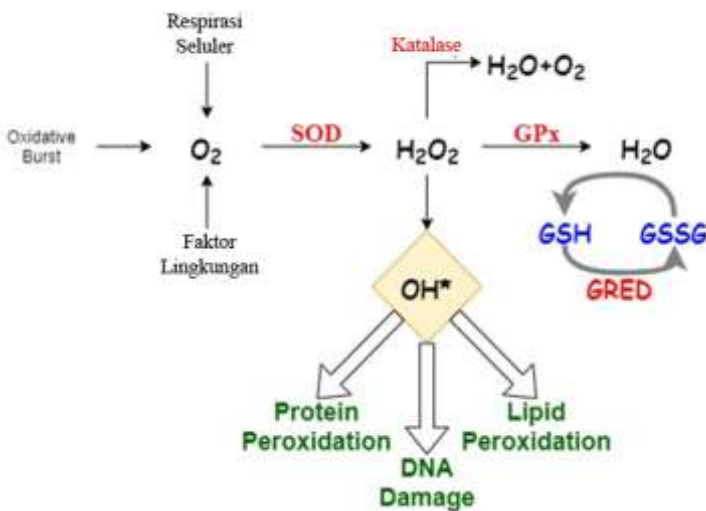
KULIT SALAK SEBAGAI ANTIOKSIDAN

4.1 Antioksidan

Berdasarkan sumbernya, antioksidan dibagi menjadi antioksidan endogen, yaitu enzim – enzim yang bersifat antioksidan, seperti: Superoksida Dismutase (SOD), katalase (CAT), dan glutathione peroksidase (GPx); serta antioksidan eksogen, yaitu yang didapat dari luar tubuh/makanan. Berbagai bahan alam asli Indonesia banyak mengandung antioksidan dengan berbagai bahan aktifnya, antara lain vitamin C, E, pro vitamin A, organosulfur, α -tocopherol, flavonoid, thymoquinone, statin, niasin, phycocyanin, dan lain – lain. Berbagai bahan alam, baik yang sudah lama digunakan sebagai makanan sehari-hari atau baru dikembangkan sebagai suplemen makanan, mengandung berbagai antioksidan tersebut (Werdhasari, 2014).

Antioksidan diperlukan untuk mencegah stres oksidatif. Stres oksidatif adalah kondisi ketidakseimbangan antara jumlah radikal bebas yang ada dengan jumlah antioksidan di dalam tubuh. Radikal bebas merupakan senyawa yang mengandung satu atau lebih elektron tidak berpasangan dalam orbitalnya, sehingga bersifat sangat reaktif dan mampu mengoksidasi

molekul di sekitarnya (lipid, protein, DNA, dan karbohidrat). Antioksidan bersifat sangat mudah dioksidasi, sehingga radikal bebas akan mengoksidasi antioksidan dan melindungi molekul lain dalam sel dari kerusakan akibat oksidasi oleh radikal bebas atau oksigen reaktif (Hernani & Rahardjo, 2005).



Gambar 4. 1 Mekanisme Antioksidan Endogen Sebagai Pertahanan Tubuh (Wedhasari, 2014).

Gambar 4.1 menerangkan mekanisme pertahanan tubuh yang diperankan oleh antioksidan endogen. Enzim superoksida dismutase (SOD) akan mengubah radikal superoksida ($O_2^{\bullet-}$) yang dihasilkan dari respirasi serta yang berasal dari lingkungan, menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2), yang masih bersifat reaktif.

SOD terdapat di dalam sitosol dan mitokondria (Halliwell & Gutteridge, 2007). Peroksida dikatalisis oleh enzim katalase (CAT) dan glutathion peroksidase (GPx). Katalase mampu menggunakan satu molekul H_2O_2 sebagai substrat elektron donor dan satu molekul H_2O_2 menjadi substrat elektron akseptor, sehingga 2 molekul H_2O_2 menjadi $2\text{H}_2\text{O}$ dan O_2 . Di dalam eritrosit dan jaringan lain, enzim glutathion peroksidase (GPx) mengkatalisis destruksi H_2O_2 dan lipid hidroperoksida dengan menggunakan glutathion tereduksi (GSH), melindungi lipid membran dan hemoglobin dari serangan oksidasi oleh H_2O_2 , sehingga mencegah terjadinya hemolisis yang disebabkan oleh serangan peroksida. GSH akan dioksidasi menjadi GS-SG. Agar GSH terus tersedia untuk membantu kerja enzim GPx, maka GS-SG ini harus direduksi lagi menjadi GSH. Fungsi ini diperankan oleh enzim glutathion reduktase (GRed) (Murray *et al.*, 2003).

H_2O_2 yang tidak dikonversi menjadi H_2O , dapat membentuk radikal hidroksil reaktif (OH^\bullet) apabila bereaksi dengan ion logam transisi ($\text{Fe}^{2+}/\text{Cu}^+$). Radikal hidroksil bersifat lebih reaktif dan berbahaya karena dapat menyebabkan kerusakan sel melalui peroksidasi lipid, protein dan DNA. Di pihak lain, tubuh tidak mempunyai enzim yang dapat mengubah OH^\bullet menjadi molekul yang aman bagi sel (Widayati, 2020).

Tubuh manusia dapat menetralsisir radikal bebas bila jumlahnya tidak berlebihan, dengan mekanisme pertahanan antioksidan endogen (Zalukhu *et al.*, 2016). Bila antioksidan endogen tidak mencukupi, tubuh membutuhkan antioksidan dari luar. Berbagai tanaman maupun obat sintetis dapat berperan sebagai antioksidan, antara lain bawang – bawang, spirulina, dan Nasetil sistein (NAC) (Murray *et al.*, 2003).

4.2 Kulit Salak Sebagai Sumber Antioksidan

Salah satu dari jenis buah tropis yang memiliki aktivitas antioksidan tertinggi dari jenis buah tropis yang lain adalah salak (*S. zalacca* (Gaertn.) Voss). Aktivitas antioksidan bahkan lebih tinggi dari manggis, alpukat, jeruk, pepaya, mangga, kiwi, pomelo, lemon, nanas, apel, rambutan, pisang, melon, dan semangka (Aralas *et al.*, 2009). Nilai aktivitas antioksidan salak varietas sumalee sebesar $27,42 \pm 1,5 \mu\text{M TE}$ (dengan metode Cuprac); $20,99 \pm 0,9 \mu\text{M TE}$ (dengan metode ABTS); dan $11,28 \pm 0,5 \mu\text{M TE}$ (dengan metode DPPH) (Gorinstein *et al.*, 2009).

Menurut penelitian Firtianingsih *et al.* (2014) ekstrak etanol kulit buah salak pondoh (*S. zalacca* (Gaertner) Voss) mengandung metabolit sekunder alkaloid, polifenolat, flavonoid, tanin, kuinon, monoterpen dan seskuiterpen dengan parameter standar simplisia non spesifik berupa kadar air sebesar 13,25%, kadar abu total sebesar 5,61% dan kadar abu tidak larut asam

sebesar 0,50%. Ekstrak etanol kulit buah salak pondoh memiliki aktivitas antioksidan dengan nilai IC_{50} sebesar $229,27 \pm 6,35$ $\mu\text{g/mL}$.

Tingkat kekuatan antioksidan pada kulit salak tergolong aktif karena berada pada rentangan 50 – 100 ppm. Komposisi campuran yang memiliki tingkat kekuatan antioksidan aktif yaitu komposisi 10%, sedangkan komposisi 5% dan non komposisi memiliki tingkat kekuatan antioksidan sedang, sedangkan komposisi 1% memiliki tingkat kekuatan antioksidan lemah. Jika dilihat pada setiap komposisi, diperoleh pola bahwa semakin ditingkatkan komposisi campurannya, maka kadar antioksidannya juga semakin tinggi. Hal ini tentu berhubungan dengan semakin banyak kulit salak yang ditambahkan, maka semakin banyak zat antioksidan akan larut dalam campuran (Firtianingsih *et al.*, 2014).

Tabel 4. 1 Kandungan Gizi pada Kulit Salak dengan Variasi Komposisi (Massa Kulit Salak Berbanding dengan air) (Dhyana Putri *et al.*, 2016).

| Sampel | Kapasitas Antioksidan ppm GAEAC | IC_{50} ppm |
|-------------|------------------------------------|------------------|
| Kulit salak | 215,10 | 56,10 |
| 1% | 20,70 | 426,58 |

| | | |
|---------------|--------|--------|
| 5% | 73,40 | 151,41 |
| 10% | 110,29 | 87,11 |
| non komposisi | 25,73 | 192,18 |

Antioksidan yang kemungkinan banyak larut dalam ekstrak kulit salak adalah senyawa polifenol. Hal ini didukung oleh adanya kandungan polifenol yang sangat tinggi pada jenis salak pondoh, nglumut, dan Bali (Ariviani & Parnanto, 2013).

4.3 Kulit Salak Sebagai Pemerangkap DPPH

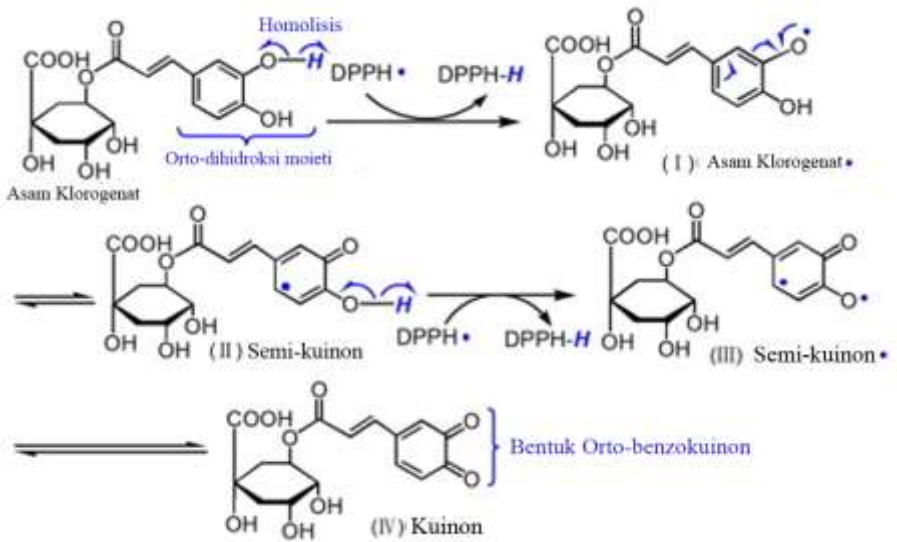
Reactive Oxygen Species (ROS) (Davis *et al.*, 2010) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS) dihasilkan secara endogen oleh respirasi mitokondria dan dikontribusikan oleh paparan eksogen terhadap zat pengoksidasi termasuk radiasi pengion, logam berat, dan hipoksia (Jena *et al.*, 2012).

Kulit salak yang mengandung asam klorogenat berperan dalam proses antioksidan dalam tubuh, mekanisme yang terjadi dari asam klorogenat terhadap antioksidan adalah hasil dari asam klorogenat yang menyumbangkan atom hidrogen untuk mengurangi radikal bebas dan menghambat reaksi oksidasi. Setelah menyumbangkan atom hidrogen, asam klorogenat dioksidasi menjadi masing-masing radikal fenoksil dan radikal fenoksil ini dengan cepat distabilkan oleh stabilisasi resonansi. Namun, aktivitas pro-oksidan fitofenolat dari asam klorogenat

terjadi ketika ada dalam sistem yang mengandung logam aktif redoks. Siklus redoks asam klorogenat di hadapan oksigen dikatalisis oleh logam transisi, seperti Cu dan Fe, untuk membentuk spesies oksigen reaktif yang mampu merusak makromolekul, seperti DNA dan lipid (Sakihama *et al.*, 2002). Tingkat aktivitas pro-oksidan asam klorogenat tergantung pada kapasitas pengurangan logamnya, perilaku penyerapan dan kapasitas pengurangan oksigen. Logam redoks yang tidak aktif seperti aluminium dan seng juga dapat meningkatkan efek pro-oksidatif asam klorogenat dengan menghasilkan efek penstabilan putaran pada radikal fenoksil asam klorogenat. Radikal asam klorogenat-fenoksil kemudian akan tersedia untuk peroksidasi lipid yang diinduksi (Zatorski, 2015). Aktivitas pro-oksidan potensial ini terjadi pada kondisi yang memperpanjang masa hidup radikal fenoksil.

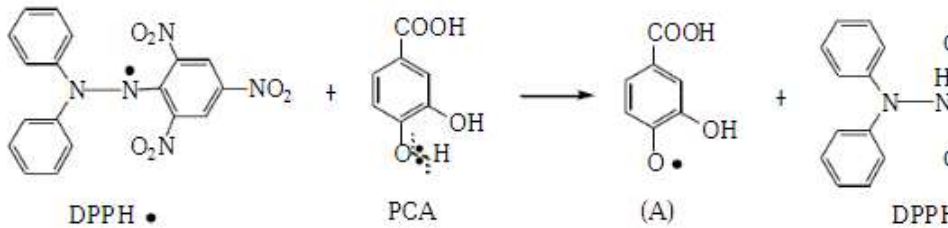
Radikal DPPH• dapat dihasilkan tanpa katalis logam transisi. Atas dasar ini, dapat diinduksi bahwa mekanisme lain untuk asam klorogenat untuk memerangkap ROS adalah pemulungan radikal langsung. Pendekatan asam klorogenat untuk melindungi kerusakan oksidatif pada DNA atau MSC mungkin adalah pemerangkapan ROS, yang akan dimediasi melalui metal chelating dan pemerangkapan radikal secara langsung. Penelitian – penelitian sebelumnya menjelaskan

bahwa pemerangkapan DPPH• telah terbukti sebagai proses transfer atom hidrogen (H•). Dalam prosesnya, DPPH• diperkirakan akan dikonversi menjadi molekul DPPH-H, dan antioksidan diasumsikan menyumbangkan atom H• untuk membentuk semi-kuinon bahkan bentuk kuinon (Bondet *et al.*, 1997). Misalnya, asam klorogenik, antioksidan (Tan *et al.*, 2004; Zheng *et al.*, 2007), dapat memerangkap DPPH• melalui mekanisme yang diusulkan berikut ini (Li *et al.*, 2014) (Gambar. 4.2).



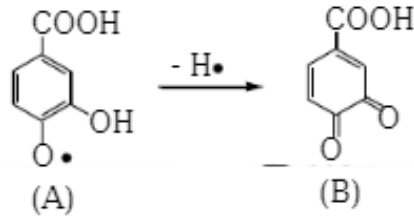
Gambar 4. 2 Reaksi Asam Klorogenat dengan DPPH (Li *et al.*, 2014).

Selain asam klorogenat, asam protokatekuat yang terdapat pada kulit salak juga berperan dalam proses memerangkap radikal bebas. DPPH• dapat terperangkap oleh antioksidan melalui sumbangan atom hidrogen (H•) untuk membentuk molekul DPPH-H yang stabil yang tidak menyerap pada 519 nm (Bondet *et al.*,1997). Reaksi antara DPPH• dan asam protokatekuat dapat dijelaskan dengan mekanisme berikut:



Gambar 4. 3 Reaksi Asam Protokatekuat dengan DPPH (Li *et al.*, 2011).

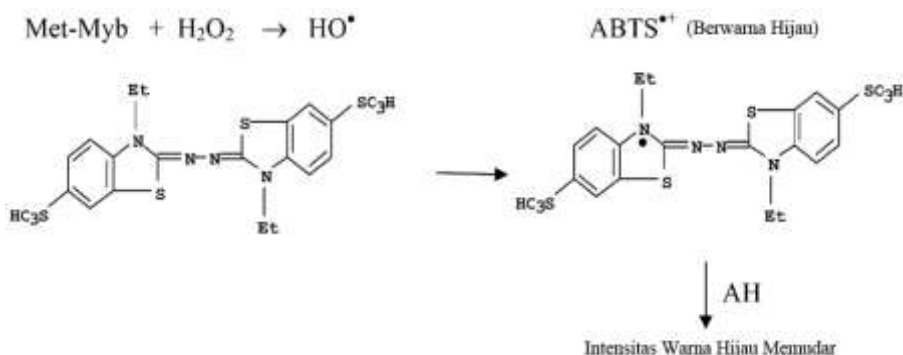
Radikal (A) akan beraksi dengan radikal hidrogen (H•) untuk membentuk senyawa yang lebih stabil berupa kuinon (B) (Gambar 4.4) (Li *et al.*, 2011).



Gambar 4. 4 Reaksi Pembentukan Senyawa Kuinon dari Radikal A dan Radikal Hidrogen.

4.4 Kulit Salak Sebagai Antioksidan Radikal ABTS

ABTS atau 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) merupakan suatu senyawa yang digunakan untuk mengevaluasi kemampuan pemerangkapan radikal bebas suatu senyawa antioksidan dan campuran kompleks seperti cairan biologis, minuman, atau makanan. Metode ini didasari oleh radikal kation ABTS ($ABTS^{\bullet+}$) yang menurun akibat adanya suatu antioksidan. $ABTS^{\bullet}$ dapat terbentuk oleh oksidasi satu elektron ABTS oleh H_2O_2 yang dikatalisis oleh *Horseradish* peroksidase. Selain itu, $ABTS^{\bullet}$ dapat terbentuk akibat reaksi kimia menggunakan MnO_2 atau $K_2S_2O_8$ untuk mengonversi ABTS melalui proses oksidasi satu elektron (Garcia-Leis *et al.*, 2016).



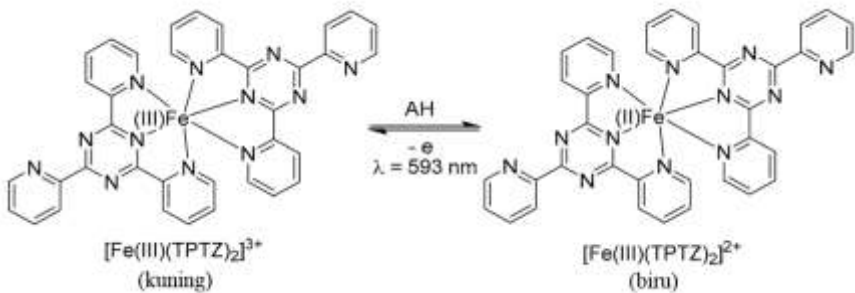
Gambar 4. 5 Reaksi Pembentukan ABTS^{•+} dan
Pemerangkapannya oleh Antioksidan.

Metmyoglobin-H₂O₂ dapat menghasilkan suatu radikal OH (OH[•]) yang selanjutnya mengoksidasi ABTS menjadi ABTS^{•+} yang berwarna hijau (Schaich & Xie, 2015). Suatu senyawa antioksidan (AH) dapat mendonorkan satu elektronnya sehingga terjadi reduksi oksidan berwarna (Floegel *et al.*, 2011).

Penelitian yang dilakukan pada asam protokatekuat dan asam ferulat yang terdapat pada kulit salak menunjukkan bahwa nilai IC₅₀ dari aktivitas pemerangkapan ABTS pada asam protokatekuat sebesar 125,18 µg/mL sedangkan pada asam ferulat sebesar 35,55 µg/mL. Berdasarkan nilai IC₅₀, aktivitas pemerangkapan ABTS pada asam ferulat lebih besar dibandingkan asam protokatekuat (Girsang *et al.*, 2019).

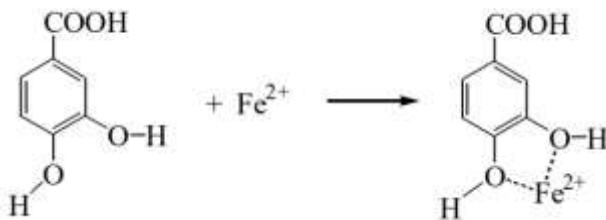
4.5 Kulit Salak Sebagai Antioksidan FRAP

Uji *Ferric Reducing Antioxidant Power* (FRAP) merupakan salah satu metode untuk mengetahui kemampuan antioksidan suatu senyawa (Vijayalakshmi & Ruckmani, 2016). Uji ini didasari dengan reduksi ion Fe^{3+} menjadi ion Fe^{2+} pada nilai pH rendah dengan adanya suatu antioksidan, yang merupakan reduktor dengan potensi reduksi setengah reaksi di atas $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ (Gliszczynska-Świgło, 2006). Ion Fe^{3+} yang dapat digunakan salah satunya dalam bentuk $[\text{Fe(III)(TPTZ)}_2]^{3+}$ yang berwarna kuning, sehingga reaksinya dengan antioksidan dapat diilustrasikan seperti pada Gambar 4.6. Antioxidant activity of water soluble vitamins in the TEAC (trolox equivalent antioxidant capacity) and the FRAP (ferric reducing antioxidant power) assays



Gambar 4. 6 Mekanisme Pada Uji FRAP (Santos & Silva, 2020).

Berdasarkan penelitian Girsang *et al.* (2019), asam protokatekuat dan asam ferulat memiliki kemampuan untuk mereduksi ion Fe^{3+} menjadi ion Fe^{2+} dengan mendonorkan 1 elektronnya. Kedua senyawa ini memiliki gugus fungsi OH serta COOH yang memungkinkan senyawa tersebut membentuk khelat dengan logam. Pada asam protokatekuat, aktivitas pembentukan khelat ini ditemukan muncul dari kelompok ortho-hidroksil seperti yang diilustrasikan pada Gambar 4.7.



Gambar 4. 7 Mekanisme Pembentukan Khelat Pada Asam Protokatekuat (Li *et al.*, 2011).

Kesimpulan

Radikal bebas banyak dijumpai di dalam tubuh maupun produk olahan makanan. Apabila kadar radikal bebas tersebut berlebih maka akan mengakibatkan stress oksidatif dan berbagai penyakit di dalam tubuh. Antioksidan diperlukan untuk menangkal radikal bebas yang berlebih di dalam tubuh dan produk olahan makanan. Kulit salak memiliki aktivitas

antioksidan tertinggi dibandingkan dengan buah tropis lainnya. Senyawa pada kulit salak terbukti dapat memerangkap radikal DPPH, ABTS, serta memiliki aktivitas FRAP.

Daftar Pustaka

Aralas S, Maryati M, Mohd BAF. 2009. Antioxidant properties of selected salak (*Salacca zalacca*) varieties in Sabah, Malaysia. *Nutrition & Food Science*. 39(3): 243–250.

Ariviani S, Parnanto NHR. 2013. Kapasitas antioksidan buah salak (*Salacca edulis* reinw) kultivar pondoh, nglumut dan bali serta korelasinya dengan kadar fenolik total dan vitamin C. *Agritech*. 33(3): 324–333.

Bondet V, Brand-Williams W, Berset C. 1997. Kinetics and mechanisms of antioxidant activity using the DPPH• 389 free radical method, LWT-Food Sci. *Technology*. 30: 609–615

Davis S, Bruno R, Rosenberg D, Liang H-Y, Park H. 2010. Chlorogenic acid differentially alters hepatic and small intestinal thiol redox status without protecting against azoxymethane-induced colon carcinogenesis in mice. *Nutrition and Cancer*. 62: 362–370.

Demeule M, Michaud-Levesque J, Annabi B, Gingras D, Bolvin D, Lamy S, Bertrand Y, Beliveau R. 2002. Green tea

catechins as novel antitumor and antiangiogenic compounds. *Current Medicinal Chemistry - Anti-Cancer Agents*. 2: 441–463.

Dhyana Putri IGAS, Karta IW, Krisna LAW. 2016. Analisa kandungan gizi ekstrak kulit salak produksi kelompok tani abian salak desa sibetan sebagai upaya pengembangan potensi produk pangan lokal. *Meditory*. 4(2): 93–100.

Fitrianingsih SP, Lestari F, Aminah S. 2014. Uji efek antioksidan ekstrak etanol kulit buah salak [*Salacca zalacca* (Gaertner) Voss] dengan metode peredaman DPPH. *Prosiding SnaPP2014 Sains, Teknologi, dan Kesehatan*. 4(1): 49–54.

Floegel A, Kim DO, Chung SJ, Koo SI, Chun OK. 2011. Comparison of ABTS/DPPH assays to measure antioxidant capacity in popular antioxidant-rich US foods. *Journal Of Food Composition and Analysis*. 24(7): 1043–1048.

Garcia-Leis A, Jancura D, Antalík M, García-Ramos JV, Sánchez-Cortés S, Jurasekova Z. 2016. Catalytic effects of silver plasmonic nanoparticles on the redox reaction leading to ABTS^{•+} formation studied using UV-visible

and Raman spectroscopy. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 18(38): 26562-26571.

Girsang E, Lister INE, Ginting CN, Bethasari M, Amalia A, Widowati W. 2019. Comparison of antiaging and antioxidant activities of protocatechuic and ferulic acid. *Molecular and Cellular Biomedical Sciences*. In Press.

Gliszczyńska-Świgło A. 2006. Antioxidant activity of water soluble vitamins in the TEAC (trolox equivalent antioxidant capacity) and the FRAP (ferric reducing antioxidant power) assays. *Food Chemistry*. 96(1): 131–136.

Gorinstein S, Haruenkit R, Poovarodom S, Park YS, Vearasilp S, Suhaj M, Ham KS, Heo BG, Cho JY, Jang HG. 2009. The comparative characteristics of snake and kiwi fruits. *Food and Chemical Toxicology*. 47(8): 1884-91.

Halliwell B, Gutteridge JMC. 2007. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford: Clarendon Press.

Hernani, Rahardjo M. 2005. *Tanaman Berkhasiat Antioksidan*. Jakarta: Penebar Swadaya.

Irmawati. 2014. *Keajaiban Antioksidan*. Padi. Jakarta Timur.

- Jena NR. 2012. DNA damage by reactive species: Mechanisms, mutation and repair. *Journal of Biosciences*. 37: 503–517.
- Li X, Hu Q, Jiang S, Li F, Lin J, Han L. 2015. Flos *Chrysanthemi Indici* protects against hydroxyl-induced damages to DNA and MSCs via antioxidant mechanism. *Journal of Saudi Chemical Society*. 19(4): 454-60.
- Li X, Hu Q, Jiang S, Li F, Lin J, Han L, Hong Y, Lu W, Gao Y, Chen D. 2014. Flos *Chrysanthemi indicis* protects against hydroxyl-induced damage to DNA and MSCS via antioxidant mechanism: A chemistry study. *Journal of Saudi Chemical Society*. 19(4): 454–460.
- Li X, Wang X, Chen D, Chen S. 2011. Antioxidant activity and mechanism of protocatechuic acid in vitro. *Functional Foods in Health and Disease*. 7: 232–244.
- Majeed MV, Badmaev U, Shirakumar, Rajendran R. 1995. *Curcuminoids Antioxidant Phytonutrients*. Pis Cathway : 3-24. NJ: Nutrition Science Publisher Inc.
- Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwll VW. 2003. *Harper's Illustrated Biochemistry*. 26theds. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill.

- Sakihama Y, Yamasaki H. 2002. Lipid peroxidation induced by phenolics in conjunction with aluminum ions. *Plant Biology*. 45: 249–254.
- Santos CM, Silva A. 2020. The antioxidant activity of prenylflavonoids. *Molecules*. 25(3): 696.
- Schaich KM, Tian X, Xie J. 2015. Hurdles and pitfalls in measuring antioxidant efficacy: A critical evaluation of ABTS, DPPH, and ORAC assays. *Journal of Functional Foods*. 14: 111-125.
- Tan XJ, Jing D, Chen XH, Wang X, Bi KS. 2004. Determination of chlorogenic acid in Flos Chrysanthemi 387 Indici by RP-HPLC. *Journal of Chinese Medicine*. 27: 256–257.
- Tinhofer I, Bernhard D, Senfter M, Anether G, Loeffler M, Kroemer G. 2001. Resveratrol, a tumor-suppressive compound from grapes, induces apoptosis via a novel mitochondrial pathway controlled by Bcl-2. *The FASEB Journal*. 15(9): 1613-1615.
- Tinhover I, Bernhard D, Senfter M, Anether G, Loeffler M, Kroemer G, Kofler R, Csordas A, Greil R. 2001. Resveratrol, a tumor-suppressive compound from grapes, induces apoptosis via a novel mitochondrial pathway controlled by Bcl-2. *FASEB J*. 15(9): 1613–1615.

- Vijayalakshmi M, Ruckmani K. 2016. Ferric reducing anti-oxidant power assay in plant extract. *Bangladesh Journal of Pharmacology*. 11(3): 570-572.
- Widayati E. 2020. Oxidasi biologi, radikal bebas, dan antioxidant. *Majalah Ilmiah Sultan Agung*. 50(128): 26-32.
- Zalukhu ML, Phyma AR, Pinzon RT. 2016. Proses menua, stres oksidatif, dan peran antioksidan. *CDK-245*. 43(10): 733-736.
- Zatorski H, Sałaga M, Zielińska M, Piechota-Polańczyk A, Owczarek K, Kordek R, Lewandowska U, Chen C, Fichna J. 2015. Experimental colitis in mice is attenuated by topical administration of chlorogenic acid. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacology*. 388: 643–651.
- Zheng RL, Huang ZY, Fang YZ. 2007. *Free radical biology*, 3rd edition. Beijing: Higher Education Press.

Glosarium

Metal Chelating : Suatu ikatan antara ion dan molekul dengan ion logam

Singkatan:

- ABTS : 2,2-azino-bis (3-ethyl-benzothiazoline-6-sulfonic acid) diammonium salt
- Cuprac : Cupric reducing antioxidant capacity
- DPPH : 1-diphenyl-2-picrylhydrazyl method
- GAEAC : *Gallic Acid Euivalent Antioxidant Capacity*
- IC : Inhibition Concentration
- TE : *Trolox Equivalent*

BAB V

KULIT SALAK SEBAGAI ANTI-AGING

5.1 Proses Penuaan/*Aging*

Proses penuaan termasuk penuaan kulit disebabkan oleh banyak faktor (multifaktorial) (Farage *et al.*, 2008). Berdasarkan penyebabnya, penuaan kulit secara umum dapat dibagi menjadi dua, yakni, penuaan intrinsik atau penuaan kronologis dan penuaan ekstrinsik atau photoaging (Helfrich *et al.*, 2008). Penuaan kulit yang dialami oleh individu merupakan kombinasi dari penuaan kulit akibat faktor intrinsik serta faktor ekstrinsik. Sangat sulit untuk memisahkan penuaan kulit intrinsik dari berbagai faktor eksternal yang mempengaruhi penuaan kulit (Farage *et al.*, 2008; Sjerobabski-Masnec & Situm, 2010; Poljsak *et al.*, 2012).

Penuaan kulit intrinsik merupakan proses penuaan kulit alami yang terjadi seiring bertambahnya usia yang dimulai pada akhir dekade ketiga. Proses ini juga merupakan proses yang berjalan lambat yang akan menyebabkan perubahan pada struktur jaringan kulit. Pada penuaan kulit intrinsik ini, berbagai mekanisme perubahan terjadi secara simultan (Sjerobabski-Masnec & Situm, 2010). Pada lapisan epidermis terutama terjadi perubahan morfologi atau struktur kulit, sedangkan pada lapisan

dermis terjadi perubahan biokimiawi. Perubahan juga terjadi pada organ – organ adneksa kulit seperti rambut, kelenjar keringat serta kelenjar minyak (Thakur *et al.*, 2008). Permukaan kulit yang mengalami penuaan kulit intrinsik akan tampak lebih pucat, timbul kerutan – kerutan halus (*fine wrinkle*), lapisan epidermis dan dermis menjadi atrofi sehingga kulit tampak lebih tipis, transparan, serta tampak lebih rapuh. Kulit juga menjadi lebih kering dan terasa gatal. Penuaan kulit intrinsik juga diikuti dengan menipisnya jaringan lemak subkutan termasuk *facial fat*, sehingga akan menyebabkan gambaran pipi yang cekung dan dalam serta munculnya kantung mata. Selain faktor usia, faktor intrinsik lain yang berhubungan dengan penuaan kulit intrinsik, antara lain ras, variasi anatomi kulit pada area – area tertentu, serta perubahan hormonal (Sjerobabski-Masneć & Situm, 2010; Poljsak *et al.*, 2012).

Proses yang terjadi pada penuaan kulit intrinsik merupakan kombinasi dari tiga proses, antara lain penurunan kemampuan proliferasi dari sel – sel kulit, penurunan sintesis matriks ekstraseluler kulit, serta peningkatan aktivitas enzim yang mendegradasi kolagen di lapisan dermis. Sel – sel kulit, antara lain keratinosit, fibroblas serta melanosit mengalami penurunan jumlah populasi seiring dengan pertambahan usia. Penurunan populasi sel fibroblas menyebabkan penurunan

biosintesis kolagen pada lapisan dermis (Hwang *et al.*, 2011; Jenkins, 2002) Proliferasi sel fibroblas kulit yang melambat juga akan mempengaruhi produksi kolagen di lapisan dermis sehingga menyebabkan penuaan kulit dan memunculkan kerutan (wrinkle) (Poljsak *et al.*, 2012). Di samping itu, terdapat pula peningkatan aktivitas enzim matrix metalloproteinase (MMP) pada sel – sel fibroblas seiring dengan pertambahan usia yang menyebabkan peningkatan degradasi kolagen di lapisan dermis (Jenkins, 2002). Kejadian penuaan kulit intrinsik juga dipengaruhi oleh keseimbangan antara produksi radikal bebas, terutama *reactive oxygen species* (ROS), efektivitas sistem penangkal radikal bebas, dan perbaikan tubuh. Secara umum terdapat dua sumber utama radikal bebas, yakni mitokondria (memegang peranan penting pada proses penuaan) serta non-mitokondria. Sumber terbanyak ROS intraseluler berasal dari mitokondria. Peningkatan ROS akan menyebabkan kerusakan pada lipid, protein serta *deoxyribonucleic acid* (DNA) sel yang akan memicu proses penuaan kulit (Poljsak *et al.*, 2012; Jenkins, 2002).

Selain faktor intrinsik, penuaan kulit juga banyak dipengaruhi oleh faktor – faktor lain yang bersifat eksogen (dari luar). Beberapa faktor ekstrinsik bekerja bersama – sama dengan faktor intrinsik sehingga menyebabkan penuaan kulit terjadi

lebih dini atau prematur. Faktor – faktor eksternal yang mempengaruhi antara lain, ekspresi wajah yang berulang, pengaruh suhu panas, posisi tidur, gaya gravitasi, gaya hidup misal merokok, polusi, serta paparan sinar matahari terutama sinar UV (Helfrich *et al.*, 2008; Farage *et al.*, 2008; Pandel *et al.*, 2013). Sebagai contoh, gaya gravitasi menyebabkan ujung cuping hidung menjadi turun, cuping telinga memanjang, kelopak mata turun, bibir atas menjadi hilang, serta bibir bawah semakin tampak nyata. Selain itu, efek utama dari paparan radiasi sinar UV baik akut maupun kronis, yaitu kerusakan DNA, inflamasi atau peradangan serta immunosupresi (Sjerobabski-Masnec, 2010; Pandel *et al.*, 2013).

5.2 Anti-aging

Anti-aging atau anti penuaan merupakan produk kosmetik topikal yang mampu mengobati atau menghilangkan gejala penuaan pada kulit yang disebabkan oleh sinar UV matahari (fotoaging) atau produk yang dapat mengurangi atau memperlambat timbulnya gejala – gejala fotoaging (Barel *et al.*, 2009).

Fungsi anti-aging adalah untuk menyuplai antioksidan bagi jaringan kulit, menstimulasi proses regenerasi sel – sel kulit, menjaga kelembaban dan elastisitas kulit, dan merangsang produksi kolagen. Sedangkan manfaat anti-aging antara lain

mencegah kerusakan degeneratif yang menyebabkan kulit terlihat kusam dan keriput, membuat kulit tampak sehat, cerah, elastis, dan awet muda (Muliyawan & Suriana, 2013).

Radikal bebas disinyalir sebagai penyebab penuaan dini pada kulit, karena serangan radikal bebas pada jaringan dapat merusak asam lemak dan menghilangkan elastisitas, sehingga kulit menjadi kering dan keriput. Antioksidan berperan aktif menetralkan radikal bebas, sehingga sel – sel pada jaringan kulit pun terhindar dari kerusakan. Oleh karena itu, produk – produk perawatan kulit selalu mengandung senyawa antioksidan sebagai salah satu bahan aktif. Termasuk produk – produk anti-aging, yang juga mengandalkan antioksidan untuk melindungi kulit dari pengaruh radikal bebas yang menjadi salah satu faktor penyebab penuaan dini (Muliyawan & Suriana, 2013).

5.3 Kulit Salak Sebagai Anti-aging

Kulit salak mengandung senyawa fitokimia yang termasuk flavonoid, tanin, fenol, triterpenoid, saponin, dan alkaloid. Flavonoid dianggap sebagai senyawa antioksidan yang penting. Senyawa flavonoid dicirikan oleh adanya satu atau lebih gugus fenol dalam strukturnya. Struktur ini memungkinkan asam fenolik dan flavonoid untuk menyumbangkan atom hidrogennya, mereduksi radikal menjadi bentuk atom yang

netral. Flavonoid memiliki dampak yang besar pada kesehatan manusia. Studi *in vitro* menunjukkan flavonoid memiliki berbagai antioksidan aktivitas biologis, antiinflamasi antimikroba, antijamur, antivirus, dan antikanker (Girsang *et al.*, 2019a).

Konsumsi flavonoid juga dapat memperlambat proses penuaan. Hal tersebut berdasarkan pada kemampuan antioksidan untuk memicu proliferasi sel yang berperan dalam regenerasi jaringan yang rusak. Selain itu pemberian ekstrak tanaman yang mengandung antioksidan juga dapat menghambat aktivitas degradasi elastase dan juga mempertahankan elastisitas kulit. Hal tersebut mendukung potensi flavonoid untuk berperan dalam menjaga elastisitas karena aktivitas antioksidannya (Girsang *et al.*, 2019a).

Analisis kuantitatif beberapa asam fenolik dan flavonoid menunjukkan bahwa kulit salak mengandung asam klorogenat. Asam klorogenat adalah golongan asam kuinat dan asam caffeic. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa asam klorogenat dikenal untuk banyak kegiatan biologis: termasuk sifat antikarsinogenik, antiinflamasi, dan antioksidan. Pada penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa polifenol, termasuk asam klorogenat, dapat membantu melindungi kulit manusia dari *photoaging* dan berkontribusi terhadap penurunan pigmentasi

berlebih yang menyebabkan flek pada wajah (Fukushima *et al.*, 2015).

Senyawa lain yang terkandung pada kulit salak adalah polifenol. Polifenol merupakan antioksidan yang sering digunakan untuk produksi berbagai produk yang mengandung antiaging. Beberapa senyawa polifenol yang umum digunakan adalah asam protokatekuat dan asam ferulat. Banyak penelitian yang telah dilakukan menyebutkan bahwa asam ferulat memiliki berbagai aktivitas seperti pembersih radikal bebas dan aktivitas sitotoksik, pencegahan kerusakan kulit, proteksi antioksidan, terutama sebagai antioksidan yang berpotensi menghambat penuaan (Saija *et al.*, 2000). Sedangkan asam protokatekuat memiliki kemampuan sebagai antibakteri, antikanker, antioksidan, antidiabetes, antiborok, antipenyempitan pembuluh darah, perlindungan pada kerusakan hati, antiaging, antivirus, antiinflamasi, Pereda nyeri, aktivitas jantung, aktifitas saraf dan aktifitas proteksi nefron pada ginjal (Khan *et al.*, 2015).

5.4 Kulit Salak Sebagai Pelindung Kulit dari Sinar UV

Asam klorogenat yang terdapat pada kulit salak yang dicampurkan sebagai salah satu bahan tabir surya dapat melindungi kulit dari sinar UV dengan baik. Kitagawa *et al.* (2011) mengevaluasi aktivitas asam klorogenik pada perlindungan kulit terhadap kerusakan yang disebabkan oleh

UV. Produk minyak/air yang mengandung senyawa ini diinkubasi pada kulit punggung guinea pig yang dipotong dan kulit babi Yucatan. Aktivitas antioksidan asam klorogenat diamati dengan reduksi ROS, menunjukkan potensi senyawa ini untuk melindungi kulit terhadap kerusakan oksidatif yang diinduksi oleh UV. Sementara ada lebih dari 25 jenis MMP, paparan sinar UV secara khusus terkait dengan induksi MMP-1, MMP-3, dan MMP-9, yang memainkan peran penting dalam proses penuaan kulit (Quan *et al.*, 2009). Efek potensial dari senyawa yang diisolasi dari biji *Coffea arabica* terhadap kerusakan kulit efek UV-B dievaluasi oleh Cho *et al.* (2017). Hasilnya membuktikan efek anti-kerut individu asam klorogenat, pirokatekol, dan asam 3,4,5 tricaffeoyl quinic terhadap UV-B yang distimulasi sel-sel fibroblast tikus yang distimulasi dengan mengukur tingkat ekspresi MMP-1, MMP-3, MMP -9, dan procollagen tipe-I. Asam klorogenat secara efektif menekan ekspresi MMP-1, MMP-3, dan MMP-9 dan memiliki potensi untuk meningkatkan regulasi prokolagen dalam fibroblast efek UV, yang bisa efektif untuk mengurangi photoaging yang mengarah pada pembentukan kerut. Selain itu, asam klorogenat menghadirkan faktor perlindungan matahari (SPF) yang baik, faktor yang mengukur kapasitas senyawa untuk menyerap radiasi UV dan efek perlindungan DNA *in vitro*.

Penelitian yang dilakukan oleh Girsang *et al.* (2019a) pada asam protokatekuat dan asam ferulat yang terdapat pada kulit salak menunjukkan bahwa nilai IC_{50} dari aktivitas penghambatan kolagenase pada asam protokatekuat sebesar 126,16 $\mu\text{g/mL}$ sedangkan pada asam ferulat sebesar 52,85 $\mu\text{g/mL}$ dan aktivitas penghambatan tirosinase pada asam protokatekuat sebesar 246,42 $\mu\text{g/mL}$ sedangkan pada asam ferulat sebesar 253,58 $\mu\text{g/mL}$. Berdasarkan nilai IC_{50} , aktivitas aktivitas penghambatan kolagenase pada asam ferulat lebih besar dibandingkan asam protokatekuat. Sedangkan nilai IC_{50} aktivitas tirosinase lebih besar pada asam protokatekuat dibandingkan asam ferulat. Kedua senyawa tersebut memiliki keuntungannya masing-masing. Asam protokatekuat lebih efektif digunakan untuk menghilangkan noda hitam pada kulit. Sedangkan asam ferulat lebih efektif digunakan untuk anti keriput (Girsang *et al.*, 2019a).

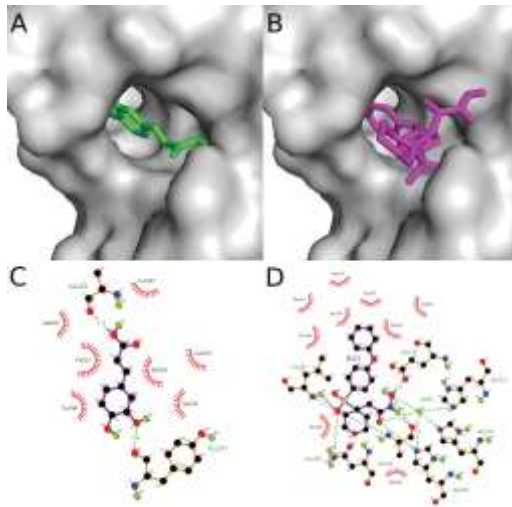
5.5 Kulit Salak Sebagai *Wound Healing*

Kandungan asam klorogenat yang terdapat pada kulit salak juga bermanfaat sebagai wound healing. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Bagdas *et al.* (2015) menunjukkan bahwa pengobatan sistemik asam klorogenat mempercepat penyembuhan luka. Asam klorogenat secara signifikan menurunkan level melanodialdehyde dan nitrogen

oksida, meningkatkan level GSH (reduce glutathione), dan tidak berpengaruh pada level SOD (superoxide dismutase) dan CAT (catalase) pada luka. Asam klorogenat meningkatkan kandungan hidroksiprolin pada jaringan luka. Tikus yang diobati dengan asam klorogenat menunjukkan epitelisasi yang lebih besar (Bagdas *et al.*, 2015).

Asam klorogenat mengatur sekresi kolagen dan matriks metalloproteinase (Bagdas *et al.*, 2015; Bagdas *et al.*, 2014; Jin *et al.*, 2005). Tahap akhir dari penyembuhan luka dikaitkan dengan sekresi kolagen yang mengatur pembentukan jaringan parut. Jenis sel yang paling aktif yang bertanggung jawab dalam tahap penyembuhan luka ini termasuk fibroblas dan myoblas. Sel – sel ini mensintesis dan merombak matriks ekstraseluler (ECM), berbagai bentuk kolagen, dan matriks metalloproteinase (MMPs). Tantangan yang signifikan dalam strategi penyembuhan adalah untuk mengatur reaksi berantai peristiwa yang merekapitulasi sintesis dan remodelling pembentukan jaringan parut. Keuntungan yang jelas dari senyawa alami dibandingkan dengan obat sintetik adalah bahwa mereka secara bersamaan menargetkan beberapa fenomena seluler. Ini sangat penting dalam terapi regeneratif kompleks dengan berbagai konstituen seluler (Monghadam *et al.*, 2017).

Studi bioinformatika menunjukkan bahwa asam klorogenat yang terkandung pada kulit salak merupakan pengikat potensial terhadap MMP-1. MMP-1 merupakan enzim utama pendegradasi kolagen. Analisis pada penelitian tersebut



menunjukkan bahwa senyawa asam klorogenik merapat pada rongga aktif masing-masing enzim (Gambar 5.1.) (Girsang, 2019b).

Gambar 5. 1 Penambatan molekuler senyawa fitokimia terhadap asam klorogenat MMP1 dan N-hydroxy-2-[4-(4-phenoxy-benzenesulfonyl)-tetrahydro-pyran-4-yl]-actamide terhadap MMP1 (Girsang *et al.*, 2019b).

A,B : pada permukaan protein merupakan representasi dengan *ligan* berupa *stick* dengan yang hanya terlihat berupa atom

hydrogen polar. Kedua senyawa menempati situs aktif reseptor; C,D: interaksi reseptor *ligan* ditunjukkan dalam diagram antarmolekul. Asam klorogenat berbagi interaksi yang sama dengan ligan yang terikat pada Ala 182.

Kesimpulan

Proses penuaan diakibatkan karena dua faktor yaitu faktor dari dalam tubuh (intrinsik) dan dari luar tubuh (ekstrinsik). Kulit salak mengandung berbagai senyawa yang berkhasiat untuk mencegah penuaan, diantaranya adalah flavonoid, tanin, fenol, triterpenoid, saponin, dan alkaloid. Konsumsi flavonoid dapat memperlambat proses penuan. Hal tersebut berdasarkan pada kemampuan antioksidan untuk memicu proliferasi sel yang berperan dalam regenerasi jaringan yang rusak. Selain itu terdapat juga senyawa asam ferulat dan asam protokatekuat. Asam protokatekuat lebih efektif digunakan untuk menghilangkan noda hitam pada kulit sedangkan asam ferulat lebih efektif digunakan untuk anti keriput.

Daftar Pustaka

Bagdas D, Etoz BC, Gul Z, Ziyank S, Inan S, Turacozen O, Gul NY, Topal A, Cinkilic N, Tas S, Ozyigit MO. 2015. In vivo systemic chlorogenic acid therapy under diabetic conditions: Wound healing effects and

cytotoxicity/genotoxicity profile. *Food and Chemical Toxicology*. 81: 54-61.

Bagdas D, Gul NY, Topal A, Tas S, Ozyigit MO, Cinkilic N, Gul Z, Etoz BC, Ziyank S, Inan S, Turacozen O. 2014. Pharmacologic overview of systemic chlorogenic acid therapy on experimental wound healing. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 387: 1101–1116.

Cho YH, Bahuguna A, Kim HH, Kim DI, Kim HJ, Yu JM, Jung HG, Jang JY, Kwak JH, Park GH. 2017. Potential effect of compounds isolated from *Coffea arabica* against UV-B induced skin damage by protecting fibroblast cells. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 174: 323–332.

Durai PC, Thappa DM, Kumari R, Malathi M. 2012. Aging in elderly: chronological versus photoaging. *Indian Journal of Dermatology*. 57(5): 343–352.

Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. 2008. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review. *International Journal of Cosmetic Science*. 30(2): 87–95.

Fukushima Y, Takahashi Y, Hori Y, Kishimoto Y, Shiga K, Tanaka Y, Masunaga E, Tani M, Yokoyama M, Kondo K.

2015. Skin photoprotection and consumption of coffee and polyphenols in healthy middle-aged Japanese females. *International Journal of Dermatology*. 54(4): 410–418.
- Girsang E, Lister INE, Ginting CN, Bethasari M, Amalia A, Widowati W. 2019a. Comparison of antiaging and antioxidant activities of protocatechuic and ferulic acid. *Molecular and Cellular Biomedical Sciences*. In Press.
- Girsang E, Lister IN, Ginting CN, Khu A, Samin B, Widowati W. 2019b. Chemical constituents of snake fruit (*Salacca zolacca* (Gaert.) Voss) peel and in silico anti-aging analysis. *Molecular and Cellular Biomedical Sciences*. 3(2): 122-128.
- Helfrich YR, Sachs DL, Voorhees JJ. 2008. Overview of skin aging and photoaging. *Journal of the Dermatology Nurses*. 20(3): 177–183.
- Hwang KA, Yi BR, Choi KC. 2011. Molecular mechanism and in vivo mouse models of skin aging associated with dermal matrix alterations. *Laboratory Animal Research*. 27(1): 1–8.
- Jenkins G. 2002. Molecular mechanisms of skin ageing. *Mechanisms of Ageing and Development*. 123: 801–810.

- Jin UH, Lee JY, Kang SK, Kim JK, Park WH, Kim JG, Moon SK, Kim CH. 2005. A phenolic compound, 5-caffeoylquinic acid (chlorogenic acid), is a new type and strong matrix metalloproteinase-9 inhibitor: isolation and identification from methanol extract of *Euonymus alatus*. *Life sciences*. 77(22): 2760-2769.
- Khan AK, Rashid R, Fatima N, Mahmood S, Mir S, Khan S, Jabeen N, Murtaza G. 2015. Pharmacological activities of protocatechuic acid. *Acta Poloniae Pharmaceutica*. 72(4): 643-650.
- Kitagawa S, Yoshii K, Morita SY, Teraoka R. 2011. Efficient topical delivery of chlorogenic acid by an oil-in-water microemulsion to protect skin against UV-induced damage. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 59: 793–796.
- Knaggs H. 2008. *Skin aging in the Asian population*. In: Dayan N, editor. *Skin aging handbook: an integrated approach to biochemistry and product development*. New York: William Andrew Publishing.
- Manriquez JJ, Cataldo K, Vera-Kellet C, Harz-Fresno I. Wrinkle. 2014. *BMJ Clinical Evidence*. 12: 1–47.

- Monghadam SE, Samad NE, Peyman S, Mahdi MF, Matthias H, Ehsan J. 2017. Wound healing potential of chlorogenic acid and myricetin-3-o- β -rhamnoside isolated from *Parrotia persica*. *Molecules*. 22(9): 1501.
- Muliyawan D, Suriana N. 2013. *A-Z Tentang Kosmetik*. Jakarta: PT. Elex Media Komputindo.
- Pandel R, Poljsak B, Godic A, Dahmane R. 2013. Skin photoaging and the role of antioxidants in its prevention. *ISRN Dermatology*. 1–11.
- Poljsak B, Dahmane RG, Godic A. 2012. Intrinsic skin aging: the role of oxidative stress. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica et Adriatica*. 21: 33–36.
- Quan T, Qin Z, Xia W, Shao Y, Voorhees JJ, Fisher GJ. 2009. Matrix-degrading metalloproteinases in photoaging. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. 14: 20–24.
- Saija A, Tomaino A, Trombetta D, De Pasquale A, Uccella N, Barbuzzi T, Paolino D, Bonina F. 2000. In vitro and in vivo evaluation of caffeic and ferulic acids as topical photoprotective agents. *International Journal of Pharmaceutics*. 199(1): 39-47.

- Sachdeva S. 2009. Fitzpatrick skin typing: applications in dermatology. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 75: 93–96.
- Sjerobabski-Masnec I, and Situm M. 2010. Skin aging. *Acta Clinica Croatica*. 49: 515–519.
- Thakur R, Batheja P, Kaushik D, Michniak B. 2008. *Structural and biochemical changes in aging skin and their impacts on skin permeability barrier*. In: Dayan N, editor. *Skin aging handbook: an integrated approach to biochemistry and product development*. New York.
- Vashi NA, De Castro, Maymone MB, Kundu RV. 2016. Aging differences in ethnic skin. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 9(1): 31–38.

Glosarium

- Adneksa kulit : Struktur yang berasal dari epidermis tetapi berubah bentuk dan fungsinya, terdiri dari kelenjar keringat, kelenjar sebacea, rambut dan kuku.
- Atrofi : Pembuangan sebagian atau seluruh bagian tubuh
- Proliferasi : Fase sel saat mengalami pengulangan

siklus sel tanpa hambatan
Reactive Oxygen Species (ROS) : Radikal bebas berupa oksigen dan turunannya yang sangat reaktif

Daftar Singkatan

ABTS : 2,2'-azino-bis(3ethylbenzothiazoline-6sulfonic acid)
CAT : *Catalase*
ECM : Matriks Ekstraseluler
GSH : *Glutathione*
MMP : Matrix Metalloproteinase
ROS : *Reactive Oxygen Species*
SOD : *Superoxide Dismutase*

BAB VI

KULIT SALAK SEBAGAI ANTIKOLESTEROL

6.1 Hiperkolesterol

Hiperkolesterol merupakan faktor risiko penyebab kematian di usia muda. Berdasarkan laporan Badan Kesehatan Dunia pada tahun 2002, tercatat sebanyak 4,4 juta kematian akibat hiperkolesterol atau sebesar 7,9% dari jumlah total kematian di usia muda. Hiperkolesterol ialah keadaan dimana kadar kolesterol dalam tubuh melebihi keadaan normal (Oetoro, 2007). Hiperkolesterolemia adalah kondisi saat konsentrasi kolesterol di dalam darah melebihi batas normal, dengan kadar kolesterol total plasma ≤ 200 mg/dL. Peningkatan kolesterol dalam darah disebabkan kelainan pada tingkat lipoprotein (Zulf *et al.*, 2014). Hiperglikemia menurut World Health Organization (WHO) adalah kadar glukosa darah (KGD) ≥ 126 mg/dl (7,0) mmol/L), dimana KGD antara 100 dan 126 mg/dL (6,1 sampai 7,0 mmol/L) dikatakan suatu keadaan toleransi abnormal glukosa.

Beberapa teori menyatakan patogenesis dari penyakit ini melibatkan beberapa faktor. Beberapa diantaranya adalah dislipidemia, hiperkoagulasi, stres oksidatif, disfungsi endotel, dan proses inflamasi. Kadar lipid plasma yang meningkat,

seperti asam lemak, kolesterol, fosfolipid, dan trigliserida (TG), dapat meningkatkan risiko plak aterosklerosis. Hiperlipidemia dapat terjadi akibat adanya gangguan pada metabolisme lemak (Widowati *et al.*, 2018).

Upaya penanggulangan hiperkolesterol dapat dilakukan dengan mengonsumsi serat. Serat makanan dapat dibedakan menjadi serat larut dan serat tidak larut dalam air. Serat dalam larut air memiliki sifat positif karena dapat menurunkan kadar total kolesterol darah dari low density lipoprotein (LDL). Sebuah studi menunjukkan komponen serat banyak terkandung pada buah – buahan dan sayuran yang dapat menurunkan kadar kolesterol dalam darah (Wolthuis, *et al.* 1980). Salah satu komponen dari serat (fiber) yang dapat larut adalah pektin (Fernandez *et al.*, 1994; Garcia-Diez *et al.*, 1996; Almatsier, 2002).

Pektin merupakan merupakan polimer dari asam D-galakturonat yang dihubungkan oleh ikatan β -1,4 glikosidik. Sebagian gugus karboksil pada polimer pektin mengalami esterifikasi dengan metil (metilasi) menjadi gugus metoksil. Pektin dikenal sebagai antikolesterol karena dapat mengikat asam empedu yang merupakan hasil akhir metabolisme kolesterol. Makin banyak asam empedu yang berikatan dengan pektin dan terbuang ke luar tubuh, makin banyak kolesterol

yang di metabolisme, sehingga pada akhirnya kolesterol menurun jumlahnya. Selain itu, pektin juga dapat menyerap kelebihan air dalam usus, memperlunak feses, serta mengikat dan menghilangkan racun dari usus (Kurnia, 2007).

Pektin pada sel tumbuhan merupakan penyusun lamella tengah, yaitu lapisan penyusun awal dinding sel. Pada sel – sel tertentu seperti buah atau kulit buah, cenderung mempunyai kandungan pektin yang sangat banyak. Berdasarkan berbagai studi, diketahui bahwa struktur pektin sulit untuk ditentukan karena komposisi sub-unitnya dapat berubah ketika proses isolasi (Srivastava and Rishabha, 2011). Komposisi utama pektin adalah unit – unit asam D-Galakturonik (GalA) yang membentuk ikatan α -(1,4) glikosidik. Ion Mg^{+} atau Ca^{+} inilah yang menyebabkan rasa lengket pada kulit, serta pektin tidak larut dalam air dan dapat membentuk gel, karena ikatan tersebut berstruktur amorphous (Srivastava and Rishabha, 2011).

Studi yang telah dilakukan oleh Frank Mattes, membuktikan bahwa pektin dapat menurunkan kadar kolesterol dalam darah. Pektin juga telah diketahui sebagai serat soluble yang paling efektif sebagai penurun kadar kolesterol apabila dibandingkan dengan fisilium, oat, dan guar gum (Mattes, 2005). Pektin bersifat resisten terhadap sistem pencernaan manusia (amilase), akan tetapi hampir terdegradasi sempurna oleh

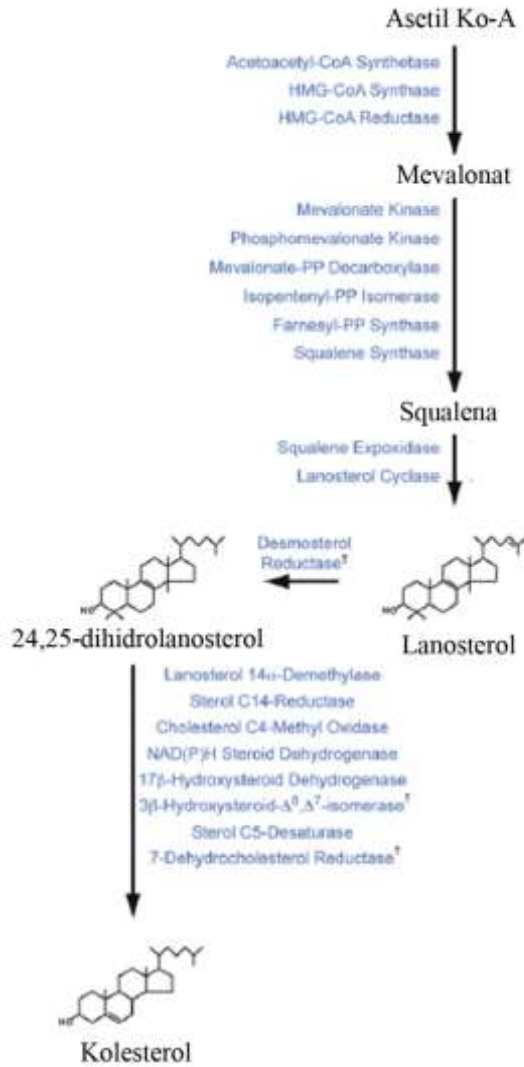
aerobacillus, lactobacillus, micrococcus, dan enterococcus bacteria pada kolon. Flora bakteri normal dalam usus manusia tersebut dapat menguraikannya dan membebaskan produk tersebut ke dalam lumen usus. Bakteri tersebut memproduksi enzim pektolitik yang mendegradasi pektin menjadi asam lemak rantai pendek (asam asetat, asam butirat, asam propionat), CO₂, H₂O, H₂, dan metana, kemudian produk tersebut akan diserap tubuh. Hal inilah yang menyebabkan pektin bersifat laksatif dan menstimulasi pertumbuhan bakteri pada kolon (Mattes, 2005; Sharma *et al.*, 2006).

Mekanisme kerja pektin adalah pektin mampu mengikat kolesterol yang terdapat pada sistem pencernaan, sehingga mencegahnya untuk diserap menuju aliran darah. Semakin tinggi viskositas pektin maka semakin efektif dalam menyerap kolesterol. Pektin dengan viskositas tinggi akan menurunkan kadar kolesterol dengan cara meningkatkan ekskresi asam empedu feses dan sterol netral. Pektin yang memiliki viskositas tinggi tersebut akan berperan dalam membentuk misela dan asam empedu dengan laju difusi rendah melalui bolus untuk mengikat kolesterol (Sharma *et al.*, 2006; Marks, 1996). Sedangkan mekanismenya terhadap kadar glukosa plasma adalah senyawa ini mengganggu pencernaan intralumen bagi pati dan sukrosa, sehingga menunda absorpsi karbohidrat. Selain

itu pektin akan membentuk gel dan menahan air sehingga dapat memperlambat pengosongan lambung (Marks, 1996).

6.2 Kulit Salak Sebagai Antikolesterol

Kolesterol merupakan suatu 27-Karbon, molekul tetrasiklik yang penting untuk struktur dan fungsi lipid bilayer eukariot. Molekul ini juga memiliki peran penting dalam beragam jalur seperti sintesis asam empedu. Biosintesis kolesterol melalui jalur yang memiliki banyak langkah reaksi enzimatik seperti yang ditunjukkan ada Gambar 6.1. Suplai kolesterol yang terlalu banyak atau berlebihan dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas pada manusia yang signifikan dan berujung pada infarksi miokardial atau *stroke* (Burg & Espenshade, 2011).



Gambar 6. 1 Jalur Biosintesis Kolesterol.

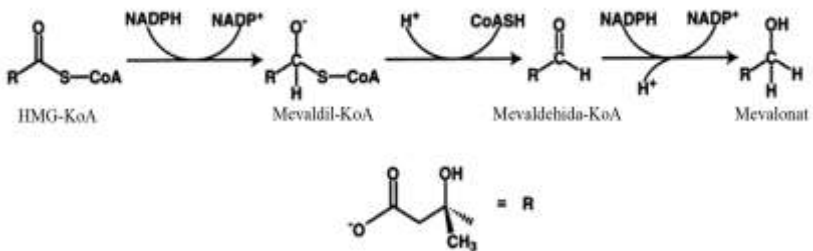
Penelitian yang dilakukan oleh Dhaneswari (2015) menunjukkan bahwa kulit salak dapat digunakan sebagai sumber

pektin, dengan jumlah dengan jumlah rendemen sebesar 6,708%. Selain pektin, kandungan senyawa fenolik pada kulit salak dapat menurunkan kadar kolesterol dalam tubuh. Berdasarkan penelitian Dhaneswari (2015) simplisia dan ekstrak kulit salak mengandung alkaloid, polifenolat, flavonoid, kuinon, tannin serta triterpenoid dan steroid. 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 α -hidroksilase (Honda *et al.*, 2013). Senyawa fenolik dapat memperbaiki pertahanan antioksidan dalam jaringan yang berbeda dan mengurangi stress oksidatif pada tikus yang diinduksi diet hiperkolesterolemia. Pada senyawa tannin menunjukkan adanya aktivitas antioksidan yang sangat berperan dalam menurunkan lipid peroksida dalam pencegahan terjadinya hiperkolesterolemia, juga mengurangi kadar kolesterol total dan trigliserida (Afonso *et al.*, 2013).

Ekstrak etanol kulit buah salak dengan dosis 210 dan 840 mg/kg bobot badan mencit dapat menurunkan kadar kolesterol terhadap mencit Swiss Webster jantan yang di induksi diet tinggi lemak dengan persentase penurunan kadar kolesterol terbesar 23,72% (Neisha *et al.*, 2015).

6.3 Kulit Salak Menghambat Enzim HMG-CoA Reduktase

Enzim HMG-CoA reduktase merupakan suatu enzim yang dapat membatasi kadar dalam biosintesis kolesterol (Karthikesan *et al.*, 2010). Enzim ini mengkatalisis reduksi 4 elektron HMG-KoA menjadi Koenzim A dan senyawa Mevalonat, prekursor isoprenoid (Istvan & Deisenhofer, 2000). Reaksi ini diilustrasikan pada Gambar 6.2. Reaksi ini terdiri dari 3 langkah dimana terdapat pembentukan Mevaldil-KoA dan Mevaldehida sebagai senyawa intermediet (Friesen & Rodwell, 2004).



Gambar 6. 2 Reaksi Pembentukan Mevalonat dari HMG-KoA.

Peningkatan aktivitas enzim ini mengarah pada produksi berlebihan dan akumulasi kolesterol yang dihasilkan dalam bentuk sel *foam*, suatu langkah *pre-requisite* dalam pembentukan ateroklerosis. Penurunan perbandingan HMG-CoA/Mevalonat mengindikasikan kenaikan aktivitas enzim ini (Karthikesan *et al.*, 2010).

Asam klorogenat, struktur seperti yang diilustrasikan pada Gambar 6.3, pada kulit salak dapat menghambat enzim HMG-KoA reduktase. Telah dilaporkan bahwa asam klorogenat secara nyata menurunkan konsentrasi total kolesterol dan triasilgliserol dalam plasma dan hati, yang kemungkinan besar disebabkan oleh peningkatan pemanfaatan asam lemak dalam hati dan perubahan aktivitas enzim metabolisme lipid (Cho *et al.*, 2010; Meng *et al.*, 2013; Ong *et al.*, 2012; Wan *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2013). Navarro-Gonzalez *et al.* (2014) melalui penambatan molekuler menemukan bahwa asam klorogenat dapat masuk dengan pas pada sisi aktif dari enzim HMG-KoA reduktase. Selain itu, adanya beberapa gugus hidroksil (OH) dalam cincin fenil senyawa asam klorogenat dapat membentuk ikatan hidrogen dengan sisi aktif enzim. Sehingga, asam klorogenat dapat menggantikan substrat dalam hal ini adalah bagian HMG dari HMG-KoA.

6.4 Kulit Salak Menurunkan Profil Lipid

Selain dapat menghambat enzim HMG-CoA, asam klorogenat pada kulit salak juga dapat menurunkan profil lipid. Wan *et al.* (2013) meneliti efek hipokolesterolemia dari konsumsi makanan asam klorogenat dengan memantau profil lipid plasma pada tikus Sprague-Dawley. Berdasarkan hasil penelitian tersebut menemukan bahwa asam klorogenat secara

nyata mengubah peningkatan total kolesterol plasma dan lipoprotein densitas rendah tetapi menurunkan High-Density Lipoprotein (HDL) yang disebabkan oleh hiperkolesterolemia dengan peningkatan dosis yang bergantung pada indeks aterogenik dan faktor risiko jantung. Endapan lipid dalam hati dilemahkan secara signifikan pada hewan hiperkolesterolemia yang telah diberikan asam klorogenat. Oleh karena itu diduga bahwa efek utama pemberian asam klorogenat memberikan efek positif pada hipokolesterolemia, yang mengarah pada efek menguntungkan sekunder lebih lanjut seperti fungsi ateroskleroprotektif, kardioprotektif, dan hepatoprotektif. Ini menunjukkan bahwa fungsi asam klorogenat pada hipokolesterolemia kemungkinan besar disebabkan oleh peningkatan pemanfaatan asam lemak di hati melalui peningkatan regulasi reseptor teraktivasi proliferasi peroksisom α -mRNA.

Kesimpulan

Hiperkolesterolemia adalah kondisi saat konsentrasi kolesterol di dalam darah melebihi batas normal, dengan kadar kolesterol total plasma ≤ 200 mg/dL. Peningkatan kolesterol dalam darah disebabkan kelainan pada tingkat lipoprotein. Berdasarkan penelitian ekstrak kulit salak mengandung alkaloid, polifenolat, flavonoid, kuinon, tanin serta triterpenoid dan

steroid. Minyak flavonoid dapat menurunkan kolesterol hepatic dan kadar lipoprotein kolesterol plasma. Selain itu senyawa asam klorogenat dapat menghambat enzim HMG-CoA dan menurunkan profil lipid.

Daftar Pustaka

- Afonso MS, Silva AMDO, Carvalho EBT, Rivelli DP, Barros SBM, Rogero MM, Lottenberg AM, Torres RP, Mancini-Filho J. 2013. Phenilic compound from rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) attenuate oxidative stress and reduce blood cholesterol concentrations in diet-induced hypercholesterolemic rats. *Nutrition & Metabolism*. 10: 19.
- Almatsier S. 2002. *Prinsip Dasar Ilmu Gizi*. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama.
- Burg JS, Espenshade PJ. 2011. Regulation of HMG-CoA reductase in mammals and yeast. *Progress in Lipid Research*. 50(4): 403-410.
- Dhaneswari P, Sula CGS, Ulama Z, Andriana P. 2015. Pemanfaatan pektin yang diisolasi dari kulit dan buah salak (*Salacca edulis* Reinw) dalam uji *in vivo* penurunan kadar kolesterol dan glukosa darah pada tikus jantan galur wistar. *Khazanah*. 7(2).

- Fernandez ML, Sun DM, Tosca MA, McNamara DJ. 1994. Citrus pectin and cholesterol interact to regulate hepatic cholesterol homeostasis and lipoprotein metabolism – A dose - response study in guinea – pigs. *Journal of Clinical Nutrition*. 59: 869–878.
- Friesen JA, Rodwell VW. 2004. The 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A (HMG-CoA) reductases. *Genome Biology*. 5(11): 248.1-248.7.
- Garcia-Diez F, Garcia-Mediavilla V, Bayon JE, Gonzalez-Galeggo J. 1995. Pectin feeding influences fecal bile acid excretion, hepatic bile acid and cholesterol synthesis and serum cholesterol in rats. *Journal of Nutrition*. 126: 1766–1771.
- Honda K, Saneyasu T, Hasegawa S, Tominaga Y, Yokota S, Kamisoyama H. 2013. Effect of licorice flavonoid oil on cholesterol metabolism in high fat diet rats. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 77(6): 1326–1328.
- Istvan ES, Deisenhofer J. 2000. The structure of the catalytic portion of human HMG-CoA reductase. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 1529(1-3): 9-18.

- Karthikesan K, Pari L, Menon VP. 2010. Antihyperlipidemic effect of chlorogenic acid and tetrahydrocurcumin in rats subjected to diabetogenic agents. *Chemico-biological Interactions*. 188(3): 643-650.
- Kurnia K. 2007. *Apel mengatasi Berbagai Macam Penyakit*. [Online]. Tersedia : <http://indo-emirates.org/portal>.
- Marks DB, Allan D, Marks dan Smith CM. 1996. *Biokimia Kedokteran Dasar: Sebuah Pendekatan Klinis*. Jakarta; EGC.
- Mattes F. 2005. *Cholesterol and the Power of Pectin*. New York: Herbstreith and Fox Inc., Elmsford.
- Navarro-Gonzalez I, Perez-Sanchez H, Martin-Pozuelo G, Garcia-Alonso J, Periago MJ. 2014. The inhibitory effects of bioactive compounds of tomato juice binding to hepatic HMGCR: in vivo study and molecular modelling. *PLoS One*. 9(1): 1-11.
- Neisha NN, Fitriyaningsih SP, Lestari F. 2015. Uji aktivitas anti hiperkolesterolemia ekstrak etanol kulit buah salak (*Salacca zalacca* (Gaertner.) Voss) terhadap mencit swiss webster jantan yang diinduksi diet tinggi lemak. *Prosiding Penelitian Sivitas Akademika Unisba (Kesehatan dan Farmasi)*.

- Oetoro S. 2007. *Cara Cerdas Menyikapi Kolesterol*. [Online]. Tersedia: <http://www.medicastore.com/kolesterol/>
- Sharma BR, Naresh L, Dhuldoya NC, Merchant SU, Merchant UC. 2006. An overview of pectins. *Times Food Processing Journal*. 23(2): 44–51.
- Srivastava P, Rishabha M. 2011. Sources of pectin, extraction, application in pharmaceutical industry. *Indian Journal of Natural Products and Resources*. 2: 10–18.
- Stasse-Wolthuis M, Albers HF, van Jeveren JG, Wil de Jong J, Hautvast JG, Hermus RJ, Katan MB, Brydon WG, Eastwood MA. 1980. Influence of dietary fiber from vegetables and fruits, bran or citrus pectin on serum lipids, fecal lipids, and colonic function. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 33(8): 1745–1756.
- Widowati W, Sandra F, Mozef T, Rizal, Rihibiha DD, Laksmiawati DR, Sumitro SB, Widodo MA. 2018. *Teh; Manfaat Bagi Kesehatan*. Yogyakarta: Rumah Pengetahuan.
- Zulfa E, Nurkhasanah N, Nurani LH. 2014. Aktivitas antioksidan sediaan nanopartikel kitosan ekstrak etanol rosela (*Hibiscus Sabdariffa* L.) pada tikus hiperkolesterol

terhadap aktivitas enzim SOD. *Kartika: Jurnal Ilmiah Farmasi*. 2(1): 7-14.

Glosarium:

- Asam D-galakturonat : Jenis polimer utama penyusun pectin
- Ikatan β -1,4 glikosidik : Ikatan antar glukosa

Daftar Singkatan

- HDL : High-Density Lipoprotein
- KGD : Kadar Glukosa Darah
- LDL : Low Density Lipoprotein

BAB VII

KULIT SALAK SEBAGAI ANTIKANKER

7.1 Kanker

Kanker merupakan salah satu penyakit yang berbahaya dan banyak membunuh manusia. Baik di negara industri ataupun negara berkembang mengalami hal ini yang menyebabkan kanker penyebab kematian yang paling banyak di dunia. Kasus kanker yang dihadapi dunia pun banyak dilaporkan dan mempunyai angka kematian yang tinggi (Al-Dimassi, *et al.*, 2014).

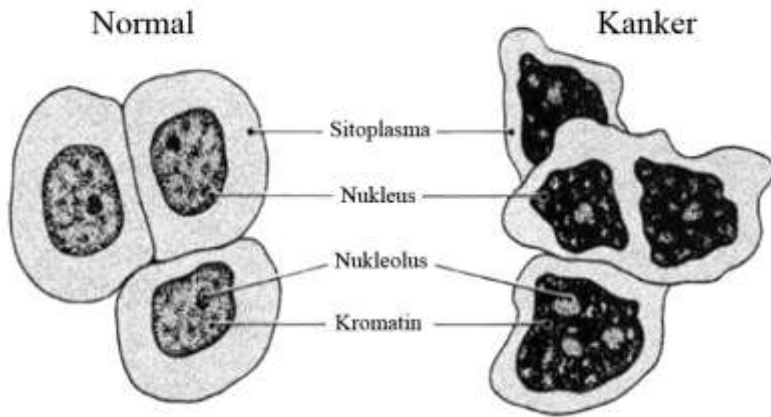
Hal ini menyebabkan kanker menjadi masalah utama baik di dunia maupun di Indonesia dalam masalah kesehatan. Menurut World Health Organization (WHO) tahun 2013, kasus pasien kanker pada tahun 2008 sampai 2012 meningkat dari 12,7 juta kasus menjadi 14,2 juta kasus (Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, 2015). Banyak upaya – upaya pencegahan yang dilakukan mulai dari memberikan pengetahuan masyarakat sampai upaya rehabilitasi yang dilakukan untuk pasien kanker (Depkes RI, 2009).

Manusia yang mengidap penyakit kanker dapat disebabkan dari luar yaitu sinar ultraviolet, radiasi, virus, radikal bebas, infeksi, rokok, dan bahan kimia dari kehidupan sehari –

hari. Namun kanker juga bisa disebabkan oleh faktor genetik, hormonal, kejiwaan, dan antibodi (Utari *et al.*, 2013).

Fisiologi sel yang berubah akan tumbuh menjadi malignan, yang merupakan penyebab terjadinya kanker. Ciri – ciri dari sel kanker adalah:

- a. Mempunyai sinyal pertumbuhan sendiri yang dapat memacu daur sel dan tidak dapat dihentikan. Hal ini juga meningkatkan peningkatan pertumbuhan yang tak terduga.
- b. Tidak adanya program apoptosis (kemampuan melakukan program bunuh diri), sehingga sel tersebut tidak pernah menua.
- c. Sel menyebar ke jaringan lain yang disebut metastasis.
- d. Dapat mereplikasi diri sendiri tanpa batas (immortal).
- e. Memiliki kemampuan untuk angiogenesis (pembentukan pembuluh darah (Hanahan & Weinberg, 2000)).



Gambar 7. 1 Perbandingan Sel Normal dan Sel Kanker
(Hanahan & Weinberg, 2000).

Hampir semua sel kanker termasuk kedalam kanker metastasis, hal ini dikarenakan adanya pertumbuhan tak terkontrol dari sel yang bermutasi. Namun ada juga kanker non-metastasis yang bersifat tidak invasive contohnya kanker payudara. Kanker non-metastasis dapat berubah menjadi metastasis jika dibiarkan begitu saja. Tahap – tahap mekanisme kanker yaitu sebagai berikut (Brunicardi, 2010):

a. Tahap Inisiasi

Tahap ini merupakan tahap pertama terjadinya karsinogenesis atau pembentukan tumor (neoplasma). Hal ini terjadi karena adanya mutasi DNA, sehingga

pada saat replikasi, sifat ini diturunkan ke sel anakannya.

b. Tahap Promosi

Sel yang memiliki DNA mutasi terjadi pengulangan siklus sel tanpa hambatan dan secara kontinu. Selanjutnya proses metastasis yang melibatkan interaksi kompleks yang menyebabkan angiogenesis

c. Tahap Angiogenesis

Proses pembentukan pembuluh darah baru di dalam tubuh. Pada mekanisme kanker, angiogenesis dapat menjadi patologi yang diawali dengan pada saat pembentukan pembuluh darah baru, sel – sel disekitar akan dihancurkan.

d. Tahap progresif

Pada tahap ini DNA yang termutasi akan mengaktivasi gen-gen pertumbuhan yang mengakibatkan pertumbuhan sel yang tidak normal. Metastasis kanker terjadi akibat sel kanker yang menyebar dan terjadi pembentukan tumor di tempat baru yang jauh dari sel kanker utama. Berbeda dengan

kanker non-metastasis, kanker ini tidak menyebar ke jaringan lain namun tetap di sel kanker utama.

7.2 Penyebab Terjadinya Kanker

Penyebab primer untuk terjadinya kanker pada manusia belum diketahui. Tahun 1775 Persival Pott, seorang ahli bedah dari Inggris menemukan bahwa kanker scrotum banyak dijumpai pada orang yang bekerja di pabrik yang memakai cerobong asap. Setelah dipelajari, ternyata hidrocarbon yang berhasil diisolasi dari batubara merupakan *Carcinogenic agent* (Rubin, 1983; Bishop, 1987; Enterline & Marsh, 1982).

Sejak itu zat kimia yang menyebabkan kanker pada hewan percobaan disebut karsinogen. Berbagai faktor penyebabnya antara lain:

7.2.1 Zat – Zat Karsinogenik

a. Karsinogenik Kimia

Aromatik amina dikenal sebagai penyebab kanker traktus urinarius. Benzene dianggap berhubungan dengan terjadinya leukemia akut. Jelaga batubara, anthracene, creosota dihubungkan dengan kanker kulit, larynx dan bronkhus. Asbestos sering menyebabkan mesothelioma pada pekerja tambang dan pekerja kapal.

b. Karsinogenik Fisik

Karsinogenik fisik yang utama adalah radiasi ion. Pada pekerja yang melakukan pengecatan radium pada lempeng arloji dijumpai adanya perkembangan ke arah kanker tulang. Kanker tiroid banyak dihubungkan dengan adanya irradiasi leher pada masa anak – anak. Selain itu, bagi korban yang berhasil hidup akibat meledaknya bom atom memberi gejala ke arah leukemia. Sinar ultraviolet dianggap sebagai penyebab meningkatnya insidensi kanker kulit pada pelaut atau petani, yang biasanya berhubungan dengan sinar matahari secara berlebihan. Pekerja di bagian radiologi yang sering terkena X-ray mempunyai kecenderungan untuk mendapat kanker kulit. Contoh lain dari karsinogen fisik adalah iritasi mekanik, misalnya iritasi kronis yang dihubungkan dengan perkembangan kanker seperti degenerasi ganas dari scar luka bakar yang lama yang disebut Marjolin`s ulcer.

c. Drug-induced Cancer

Penggunaan alkilator seperti melphalan dan cyclophosphamide diketahui menyebabkan leukemia dan kanker kandung kemih. Estrogen dianggap sebagai penyebab adenokarsinoma vagina, kanker endometrium. Imunosupresif seperti azathioprine

dihubungkan dengan limfoma, kanker kulit dan kanker ganas jaringan lunak (Pasaribu, 2006)

7.2.2 Virus-Virus Onkogenik

Terdapat dua jenis virus yang dapat menyebabkan keganasan yaitu: RNA virus dan DNA virus (Zheng, 2010).

- a. RNA virus menyebabkan leukemia, sarkoma, dan urinari papiloma serta kanker payudara (Zheng, 2010; Tricoli, *et al.*, 2016).
- b. DNA virus dianggap sebagai penyebab kanker: Eipstein Barr virus, papilloma virus, Hepatitis B virus. Eipstein Barr virus (EBV) dianggap sebagai penyebab dari kanker nasofaring. Hepatitis B virus berhubungan dengan hepatoseluler karsinoma primer (Zheng, 2010).

Imunodefisiensi kongenital dan terapi immunosupresif pada keganasan dianggap sebagai induksi keganasan, khususnya limfoma dan leukemia. Teori bagaimana terjadi perubahan dan differensiasi karena pengaruh virus onkogenik, diterangkan sebagai berikut: Sel – sel onkogen adalah gen normal yang mengatur pertumbuhan dan diferensial, perubahan pada sel onkogenik itu sendiri atau perubahan terhadap pengaturan, menghasilkan pertumbuhan yang normal. Diduga transformasi virus disekitar sel onkogen menyebabkan perubahan molekul

hingga terjadi perubahan pertumbuhan. Misalnya, P21 protein, protein ini terlibat pada pengaturan proliferasi sel. Beberapa karsinogen dapat merubah P21 protein ini hingga terjadi perubahan proliferasi sel tersebut (Bishop, 1987).

7.2.3 Faktor Herediter

Pada penelitian hewan percobaan, faktor genetik juga dianggap penting sebagai penyebab keganasan setelah faktor kimia dan faktor fisik (Prastiwi, 2012). Misalnya, perkembangan kanker pada manusia ditunjukkan ketika tipe kanker yang sama terdapat pada kembar identik, juga ketika kanker colon berkembang pada anggota keluarga dengan riwayat poliposis pada keluarga tersebut. Kanker payudara ditemukan tiga kali lebih banyak pada seorang anak perempuan dari seorang ibu yang menderita kanker payudara, dan ternyata pada anak perempuan tersebut akan timbul kanker payudara pada usia yang lebih muda daripada ibunya (Bishop, 1987).

7.2.4 Lingkungan dan Karsinogen Industri

Beberapa jenis hasil industri serta sisa pembakaran dapat bersifat karsinogenik. Selain itu kebiasaan tertentu dapat mengakibatkan suatu keganasan, misalnya, pemakai tembakau cenderung mendapat kanker paru sedangkan pemakai alkohol cenderung mendapat kanker traktus digestivus (Putri, *et al.*, 2016; Nikijuluw, *et al.*, 2018). Pekerja industri perminyakan

yang banyak berhubungan dengan polisiklik hidrokarbon dijumpai banyak menderita kanker kulit (Raissa, *et al.*, 2016).

Dengan meningkatnya perhatian terhadap faktor lingkungan seperti polusi udara, kontaminasi air, proses makanan termasuk pemakaian nitrat, nitrosamine untuk pengawetan daging serta sacharine, diduga mempunyai sifat karsinogen yang potensial. Selain hal tersebut diatas, faktor migrasi penduduk sering menyebabkan pergeseran atau perubahan pola kanker di suatu daerah. Sebagai contoh di Jepang insidensi kanker gaster tinggi, sedangkan insidensi kanker paru rendah. Namun karena ada migrasi dari generasi kedua ke Amerika, maka terjadi penurunan kasus kanker lambung dan peninggian kanker paru (Enterline, *et al.*, 1985)

7.2.5 Faktor Sosio Ekonomi

Walaupun belum diketahui dengan pasti, faktor sosial ekonomi ternyata tampak mempengaruhi insidensi kanker. Kanker gaster dan cervix dijumpai lebih tinggi pada golongan sosio ekonomi rendah, sekitar tiga sampai empat kali lebih banyak daripada golongan sosio ekonomi menengah dan tinggi. Pada literatur ada juga yang disebut dengan keadaan Pre kanker (Enterline & Marsh, 1982).

7.3 Pengobatan Pada Penyakit Kanker

Saat sekarang ini telah banyak pengobatan yang dilakukan untuk pasien penderita kanker. Pemakaian radioaktif dan pembedahan merupakan salah satu cara pengobatan penyakit kanker. Selain pemakaian radioaktif dan pembedahan, juga bisa dilakukan metode kemoterapi. Perbedaan pengobatan pada pasien kanker tersebut berdasarkan jenis kanker yaitu kanker non metastatis dan metastatis. Untuk kanker non metastatis lebih efektif digunakan radioaktif dan pembedahan. Berbeda dengan kanker metastatis yang menyerang banyak organ tubuh, pemakaian kemoterapi lebih efektif dibanding pembedahan dan radioaktif (Chabner & Roberts Jr, 2006).

Berbagai macam pengobatan kanker pada pasien dengan menggunakan obat – obatan kemoterapi mempunyai efek samping yang sangat kuat. Hal ini disebabkan karena obat – obatan kemoterapi tidak hanya menyerang sel kanker namun juga dengan sel – sel normal yang ada di tubuh. Sel – sel normal yang biasa dihancurkan oleh obat kemoterapi yaitu sel yang memiliki proliferasi yang cepat, contoh sumsum tulang belakang, rambut, folikel rambut, dan sel – sel saluran pencernaan. Karena efek samping inilah, banyak dilakukan penelitian untuk mencari alternatif baru untuk pengobatan kanker (Nursafitri *et al.*, 2013).

Banyak ditemukan obat – obat yang digunakan untuk mengobati kanker. Biasanya kanker diobati dengan metode kemoterapi. Metode kemoterapi banyak memakai obat – obat sintetis. Namun efek samping dan harga untuk kemoterapi sangat berbahaya dan mahal dengan hasil yang bagus. Dengan kekurangan metode kemoterapi yang memiliki efek samping yang berbahaya, telah banyak dilakukan penelitian untuk menemukan obat antikanker yang bersumber dari tumbuhan. Berikut tumbuhan – tumbuhan yang mempunyai senyawa antikanker (Pratama & Nuwarda, 2018):

- a. Daun dan Kulit batang tumbuhan *Erythrina variegata* (Dadap Ayam) yang mengandung senyawa alkaloid dan terpenoid, dan senyawa isoflavonoid.
- b. Tanaman genus *Clerodendrum* yang mengandung golongan steroid, terpenoid, flavonoid, konstituen volatil, glikosida cianogenik, fenolik, karbohidrat, ribosome-inactivating protein, pheophorbide sitotoksik.
- c. Tanaman lengkuas (*Alpinia galangal*) yang mengandung senyawa flavonoid.
- d. Biji tanaman *Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl (mahkota dewa) dengan senyawa estradiol.
- e. Ekstrak daun sesewana (*Clerodendron squamatum* Vahl.).

- f. Kayu batang tumbuhan ndokulo (*Kleinhovia hospital* L.) dengan mengandung senyawa flavonol, kaemferol, kuersetin.
- g. Tanaman bawang putih (*Allium sativum*).

Terapi kanker dapat dilakukan dengan menghambat dan membunuh sel kanker dan perkembangannya melalui pemacuan apoptosis (program kematian sel) dan daur sel dihambat yang dapat dilihat dan diperhatikan secara *in vitro*. Tidak terkendalinya pembentukan sel merupakan terbentuknya sel kanker yang tanpa batas, maka terapi kanker menggunakan obatobatan dapat diarahkan pada regulasi daur sel, faktor signal growth dan apoptosis sel, penghambatan angiogenesis (Gibbs *et al.*, 1994).

Senyawa – senyawa antikanker yang diteliti dan ditemukan menghancurkan dan menyerang sel kanker dengan memacu apoptosis sel yang berarti menyebabkan kematian sel semakin banyak serta membuat anti-proliferasi yang menyebabkan pertumbuhan sel kanker tidak dilakukan dan bisa berhenti. Mekanisme apoptosis dan anti-proliferasi dapat terjadi melalui berbagai mekanisme berupa penggunaan.

Channel Calcium Ion, protein kinase, unsur – unsur transduksi sel, serta modifikasi hormon steroid yang ada

didalam dan luar tubuh. Banyak ekstrak tanaman dari bahan alam mampu menghambat apoptosis dan anti-proliferasi sel, sejak proses awal inisiasi kerusakan DNA sampai proses progresif. Hal ini terjadi pada jaringan kelenjar payudara, epitel kulit, usus besar, maupun lambung yang mempunyai sel kanker (Borek, 2001).

7.4 Kulit Salak Menghambat Pertumbuhan Sel MCF-7, HepG2, HT-29

Hasil uji fitokimia pada buah dan kulit salak menunjukkan bahwa senyawa flavonoid dan tanin lebih dominan daripada senyawa fitokimia lainnya, serta mengandung sedikit senyawa alkaloid. Senyawa flavonoid, alkaloid dan tanin merupakan senyawa – senyawa antikanker (Sahputra, 2008; Pratama & Nuwarda, 2018; Neisha *et al.*, 2015)

Berdasarkan hasil penelitian, kulit salak berpotensi untuk pencegahan dan pengobatan kanker karena aktivitas antiproliferatif yang cukup tinggi terhadap sel kanker. Kulit salak menunjukkan efek penghambatan pada pertumbuhan sel A549 sebesar $0,99 \pm 0,00\%$, penghambatan pada pertumbuhan sel MCF-7 sebesar $0,82 \pm 0,06\%$, penghambatan pada pertumbuhan sel HepG2 sebesar $0,98 \pm 0,00\%$ dan penghambatan pada pertumbuhan sel HT-29 sebesar $0,96 \pm 0,05\%$ (Li *et al.*, 2013).

7.5 Kulit Salak Menghambat Metastasis Sel Kanker

Asam protokatekuat yang terkandung pada kulit salak berperan dalam menghambat metastasis sel kanker. Senyawa fenolik sederhana asam protokatekuar adalah salah satu turunan asam benzoat dengan efek anti-oksidatif yang kuat, 10 kali lipat lebih tinggi dari α -tokoferol (Ueda *et al.*, 1996). Asam protokatekuat dengan kadar 100 ppm dalam makanan, menunjukkan efek kemopreventif yang kuat pada hati, usus besar, pankreas, dan karsinogenesis lambung pada tikus (Tanaka *et al.*, 1993; Kawamori *et al.*, 1994; Nakamura *et al.*, 2000). Selain itu asam protokatekuat juga efektif terhadap proliferasi tumor pada sel AGS adenokarsinoma lambung manusia (Lin *et al.*, 2007). Asam protokatekuat menghambat perkembangan sel kanker dengan beberapa mekanisme, yaitu represi migrasi, penurunan degradasi matriks dan penghambatan metastasis. Asam protokatekuat menghambat sekresi MMP-2, tetapi tidak MMP-9, oleh sel – sel AGS. Asam protokatekuat tidak hanya memiliki efek pada aktivitas dan ekspresi MMP-2, tetapi juga mengubah keseimbangan antara MMP-2 dan TIMP-2. Transkripsi gen MMP-2 diatur oleh elemen pengaturan hulu, termasuk NF- κ B dan situs pengikatan AP-1 (Westermarck & Kähäri, 1999; Chen *et al.*, 2008). Memang, satu atau lebih dari situs pengikatan ini telah terlibat dalam memediasi efek dari beragam elemen. Konsekuensinya, penekanan aktivitas NF- κ B,

c-Fos dan c-Jun, atau blokade pengikatannya dengan masing – masing elemen pengatur, berpotensi menghambat invasi tumor (Bergman *et al.*, 2003; Philip & Kundu, 2003). Pengobatan sel AGS dengan asam protokatekuat menekan aktivitas pengikatan DNA NF- κ B, yang disertai dengan penurunan translokasi nuklir dari faktor transkripsi ini dan penurunan degradasi I κ B α . Oleh karena itu, ada kemungkinan bahwa efek penghambatan PCA pada motilitas dan invasi sel AGS adalah melalui inaktivasi NF- κ B yang kemudian mengatur ekspresi MMP-2 (Lin *et al.*, 2011).

Beberapa perubahan genetik terjadi selama proses karsinogenesis. Identifikasi protein kunci, seperti PI3K, Akt dan MAPK yang terlibat dalam proses ini sangat penting untuk memahami karsinogenesis dan menyusun terapi baru. Selanjutnya, NF- κ B adalah elemen promotor responsif MAPK dan Akt (Woo *et al.*, 2005). Oleh karena itu, jalur transduksi sinyal MAPK dan Akt dapat memainkan peran penting dalam regulasi ekspresi MMP-2. Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa jalur pensinyalan PI3K/Akt terlibat dalam migrasi dan invasi sel (Tanno *et al.*, 2001; Vivanco & Sawyers, 2002), dan penghambatan jalur pensinyalan ini merupakan pendekatan yang menjanjikan dalam pengobatan kanker (Siddiqui *et al.*, 2004). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Lin *et al.* (2011) menunjukkan bahwa asam protokatekuat menyebabkan

penurunan dosis dan waktu tergantung pada tingkat seluler PI3K dan Akt terfosforilasi, tanpa perubahan nyata dalam tingkat MAPK total dan terfosforilasi.

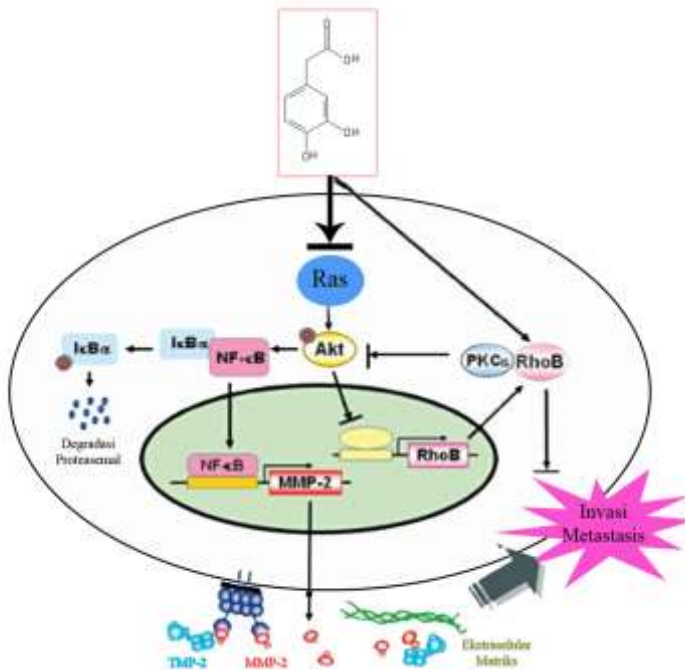
Banyak obat – obatan herbal tradisional telah dilaporkan memiliki fungsi yang berbeda dalam tipe sel yang berbeda pada konsentrasi yang berbeda (Chiu & Wan, 1999; Chan *et al.*, 2000). Pada penelitian yang dilakukan oleh Lin *et al.* (2007) menunjukkan bahwa asam protokatekuat pada konsentrasi yang lebih rendah (0,1 – 2,0 mM) menghambat migrasi dan invasi sel melalui inaktivasi berkelanjutan sinyal PI3K/Akt dalam sel AGS, sedangkan pada dosis yang lebih tinggi (2,0 mM) diinduksi apoptosis melalui pensinyalan p53 dan jalur reaksi berantai pAP MAPK/FasL.

Ketika sel – sel AGS diberi perlakuan dengan pemberian asam protokatekuat (0,1 – 2,0 mM) selama 24 jam, ada peningkatan kadar dan aktivitas RhoB, tetapi tidak pada protein golongan GTPase kecil lainnya. Asam protokatekuat terbukti menghambat ekspresi MMP-2, NF- κ B, PI3K dan Akt, disertai dengan peningkatan RhoB aktif. Dengan demikian, PCA dapat menargetkan aktivasi RhoB sebagai mekanisme untuk menghambat jalur Akt/NF- κ B/MMP-2 dalam sel AGS (Lin *et al.*, 2011). Salah satu mekanisme yang memungkinkan RhoB menghambat migrasi/invasi tumor adalah dengan memblokir

kemampuan jalur Ras/PI3K/Akt untuk mengaktifkan ikatan NF-BB dengan promotor MMP (Jiang *et al.*, 2004). Namun, mekanisme dimana Ras/Akt menghambat ekspresi RhoB masih belum diketahui. Sudah diketahui bahwa wilayah promotor gen RhoB manusia mengandung situs pengikatan untuk NF-Y, AP2, SP1, dan c-myb, sebagaimana ditentukan oleh analisis mat-inspector (Delarue *et al.*, 2007; Kim *et al.*, 2010). Pensinyalan Ras/Akt dapat mempengaruhi aktivitas banyak faktor transkripsi, termasuk AP2 dan c-myb (Lin *et al.*, 2007). Hal ini meningkatkan kemungkinan bahwa Ras/Akt mencegah pengikatan faktor transkripsi seperti AP2, dengan merekrut histone deacetylase ke promotor. Penghambatan seperti itu mengikat faktor transkripsi akan memfasilitasi deasetilasi histone dan mengurangi transkripsi promotor RhoB secara selektif (Delarue *et al.*, 2007). Oleh karena itu, jalur transduksi sinyal Akt dapat memainkan peran penting dalam regulasi ekspresi RhoB.

Peningkatan kompleks RhoB/PKC ϵ dapat secara tidak langsung menghambat fosforilasi Akt yang selanjutnya mencegah faktor – faktor hilir yang diperlukan untuk migrasi/invasi sel, atau secara langsung menghambat migrasi/invasi sel. Selain itu, berdasarkan penelitian telah mengusulkan PKC ϵ sebagai regulator negatif aktivasi Akt

(Matsumoto *et al.*, 2001; Liu *et al.*, 2006). Kompleks RhoB/PKC ϵ terlibat dalam penekanan migrasi sel yang dimediasi Akt dan invasi oleh asam protoaktekuat. Asam protokatekuat mengatur interaksi antagonistik antara jalur perkembangan tumor Ras/Akt/NF-BB onkogenik dan RhoB. Asam protokatekuat paling signifikan yang diberikan dengan sel melanoma B16/F10 mengurangi secara dramatis metastasis ke hati dalam model hewan. Asam protokatekuat juga menghambat baik invasi maupun potensi metastasis sel ganas karsinoma *in vitro* dan *in vivo* melalui regulasi aktivitas MMP, yang dimediasi melalui cross-talk Ras/Akt dan RhoB/PKC ϵ (Lin *et al.*, 2011).



Gambar 7. 2 Mekanisme Penghambatan Migrasi Sel Kanker Manusia, Invasi dan Metastasis oleh Asam Protokatekuat (Lin *et al.*, 2011).

7.6 Kulit Salak Menginduksi Apoptosis

Polifenol yang terkandung dalam kulit salak memiliki peran dalam mencegah kanker, karena senyawa ini juga banyak ditemukan di banyak tanaman yang terkait dengan penurunan tingkat kanker. Secara spesifik polifenol yang terkandung pada kulit salak adalah asam 3,4-dihidroksibenzoat atau biasa dikenal dengan asam protokatekuat (Kampa *et al.*, 2004). Secara umum,

sinyal apoptosis dapat ditransmisikan melalui reseptor kematian atau mitokondria (Zou *et al.*, 1997). Fas adalah anggota reseptor kematian yang berkarakter baik. Keterlibatan Fas oleh FasL menyebabkan pembentukan kompleks protein yang dikenal sebagai kompleks pensinyalan penginduksi kematian dan memungkinkan eksekusi apoptosis dengan aktivasi caspase-8. Penelitian yang dilakukan oleh Lenczowski *et al.* (1997) telah menunjukkan penghambatan tunggal yang dilakukan oleh JNK atau p38 MAPK tidak mencegah apoptosis yang disebabkan oleh beberapa tekanan, seperti Fas atau ceramide. JNK dan p38 MAPK tampaknya tidak sama pentingnya dalam semua bentuk apoptosis. Meskipun demikian, penghambatan kombinasi JNK dan p38 MAPK secara signifikan mengurangi apoptosis. Aktivasi kedua kinase tampaknya diperlukan untuk induksi apoptosis pada tipe sel yang berbeda (Lenczowski *et al.*, 1997). Asam protokatekuat menginduksi apoptosis melalui 2 kinase ini dalam sel AGS. Ekspresi FasL yang diinduksi Asam protokatekuat tergantung p38/JNK dan perbedaan dalam apoptosis mungkin disebabkan p53 tergantung p53 dan induksi Bax, seperti yang berasal dari JNK. sinyal reaksi berantai MAPK p38 juga dilaporkan terlibat dalam sinyal kematian mitokondria melalui fosforilasi p53.42. Asam protokatekuat memediasi apoptosis sel AGS melalui efek molekul

proapoptotik dari anggota MAPK, khususnya p38 (Lin *et al.*, 2007).

Jalur kematian mitokondria dikendalikan oleh anggota Bcl-2, termasuk antiapoptotik Bcl-2 dan Mcl-1 dan protein proapoptotik, Bax dan Bid yang proapoptotik. Perhatian yang cukup telah difokuskan pada proto-onkogen bcl-2, yang mengkode protein mitokondria bagian dalam yang dilaporkan melawan apoptosis di banyak sel tumor (Gross *et al.*, 1999). Penurunan ekspresi protein ini mungkin berkontribusi pada kematian obat yang diobati. Laporan terbaru mengungkapkan induksi apoptosis dalam sel kanker oleh taxol21 dan curcumin51 terkait dengan represi ekspresi Bcl-2. Sebaliknya, overekspresi Bax mempercepat kematian apoptosis yang disebabkan oleh stres yang berbeda di banyak garis sel. Apoptosis yang diinduksi asam protokatekuat ditemukan terkait dengan penghambatan Bcl-2, translokasi mitokondria dari Bax dan Bid, dan pelepasan sitokrom c setelah masa inkubasi (Lin *et al.*, 2007).

Selain sitotoksisitas asam protokatekuat pada AGS, Tseng *et al.* (2000) telah menunjukkan bahwa PCA dapat menginduksi apoptosis sel leukemia HL-60 melalui pengurangan fosforilasi Rb dan ekspresi Bcl-2. Temuan ini menunjukkan bahwa protein Bcl-2 memainkan peran penting dalam kematian sel apoptosis yang diinduksi oleh asam protokatekuat. Meskipun sitotoksisitas

asam protokatekuat cenderung lebih sensitif pada HL-60 daripada AGS, asam protokatekuat telah dianggap sebagai agen yang berkhasiat dengan sifat antitumor melalui penghambatan proliferasi sel b karsinogen dalam organ pencernaan (Tanaka *et al.*, 1995). Sel – sel AGS yang terpapar 3,0 mM PCA selama 24 jam dapat menyebabkan penangkapan fase G1 dan G2/M, dapat menunda terjadinya apoptosis (Lin *et al.*, 2007).

Asam protokatekuat sebagai agen kemopreventif menginduksi program apoptosis yang tergantung pada JNK/p38. Kami menggambarkan jalur sinyal apoptosis yang diinduksi asam protokatekuat dimana JNK/p38 pada awalnya diaktifkan dan, kemudian mengaktifkan jalur Fas/FasL dan menyebabkan translokasi mitokondria Bax serta pengurangan Bcl2 yang memicu pembelahan pengadaan dan mengakibatkan apoptosis sel AGS (Lin *et al.*, 2007).

Kesimpulan

Dengan berbagai kandungan senyawa yang ada, kulit salak dapat berpotensi sebagai bahan antikanker. Senyawa yang dapat berperan sebagai anti kanker pada kulit salak antara lain flavonoid, alkaloid dan tannin. Selain itu polifenol pada kulit salak dapat berperan sebagai penginduksi apoptosis dan asam protokatekuat dapat menghambat proses metastasis sel kanker.

Daftar Pustaka

- Al-Dimassi S, Abou-Antoun T, ElSibai M. 2014. Cancer cell resistance mechanisms: a mini review. *Clinical and Translational Oncology*. 16: 511–516.
- Arafah AB, Notobroto HB. 2018. Faktor yang berhubungan dengan perilaku ibu rumah tangga melakukan pemeriksaan payudara sendiri (Sadari). *The Indonesian Journal of Public Health*. 12(2): 143-153.
- Bergman MR, Cheng S, Honbo N, Piacentini L, Karliner JS, Lovett DH. 2003. A functional activating protein 1 (AP-1) site regulates matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) transcription by cardiac cells through interactions with JunB-Fra1 and JunB-FosB heterodimers. *Biochemical Journal*. 369: 485–496.
- Bishop JM. 1987. Retroviruses and cancer genes. *Science*. 52(6): 235–305.
- Borek C. 2001. Antioxidant health effects of aged garlic extract. *Journal of Nutrition*. 131: 1010–1015.
- Brunicardi FC. 2010. *Schwartz's Principles of Surgery*. USA: McGraw Hill Company.

- Chabner BA, Roberts Jr TG. 2006. Timeline: Chemotherapy and the war on cancer. *Nature Reviews Cancer*. 25(1): 65–72.
- Chan FL, Choi HL, Chen ZY, Chan PS, Huang Y. 2000. Induction of apoptosis in prostate cancer cell lines by a flavonoid, baicalin. *Cancer Letters*. 160: 219–228.
- Chen JH, Lin HH, Chiang TA, Ho HH, Lee YC, Wang CJ. 2008. Gaseous nitrogen oxide promotes human lung cancer cell line A549 migration, invasion, and metastasis via iNOS-mediated MMP-2 Production. *Toxicological Sciences*. 106: 364–375.
- Chiu LC, Wan JM. 1999. Induction of apoptosis in HL-60 cells by eicosapentaenoic acid (EPA) is associated with downregulation of bcl-2 expression. *Cancer Letters*. 145: 17–27.
- Delarue FL, Adnane J, Joshi B, Blaskovich MA, Wang DA, Hawker J, Bizouarn F, Ohkanda J, Zhu K, Hamilton AD, Chellappan S. 2007. Farnesyltransferase and geranylgeranyltransferase I inhibitors upregulate RhoB expression by HDAC1 dissociation, HAT association and histone acetylation of the RhoB promoter. *Oncogene*. 26(5): 633–640.

- Depkes RI. 2009. *Pedoman Penemuan & Penatalaksanaan Penyakit Kanker Tertentu di Komunitas*. Jakarta: Departemen Kesehatan.
- Enterline PE, Henderson VL, Marsh G M. 1985. Exposure to arsenic and respiratory cancer. A reanalysis. *American Journal of Epidemiology*. 125: 929–938.
- Enterline PE, Marsh GM. 1982. Cancer among workers exposed to arsenic and other substances in a copper smelter. *American Journal of Epidemiology*. 116: 895–911.
- Gibbs CR, Jackson G, Lip GYH. 2000. ABC of Heart Failure: Non Drug Management. *BMJ*. 320: 366–369
- Gross A, McDonnell JM, Korsmeyer SJ. 1999. Bcl-2 family members and the mitochondria in apoptosis. *Genes & Development*. 13: 1899–1911.
- Hanahan D, Weinberg RA. 2000. The hallmarks of cancer. *Cell*. 100: 57–70.
- Jiang K, Sun J, Cheng J, Djeu JY, Wei S, Sebti S. 2004. Akt mediates Ras downregulation of RhoB, a suppressor of transformation, invasion, and metastasis. *Molecular and Cellular Biology*. 24: 5565–5576.

- Kampa M, Alexaki VI, Notas G, Nifli AP, Nistikaki A, Hatzoglou A, Bakogeorgou E, Kouimtzoglou E, Blekas G, Boskou D, Gravanis A. 2004. Antiproliferative and apoptotic effects of selective phenolic acids on T47D human breast cancer cells: potential mechanisms of action. *Breast Cancer Research*. 6: 63–74.
- Kawamori T, Tanaka T, Kojima T, Suzui M, Ohnishi M, Mori H. 1994. Suppression of azoxymethane-induced rat colon aberrant crypt foci by dietary protocatechuic acid. *The Japanese Journal of Cancer Research*. 85: 686–691.
- Kim CH, Won M, Choi CH, Ahn J, Kim BK, Song KB, Kang CM, Chung KS. 2010. Increase of RhoB in gamma-radiation-induced apoptosis is regulated by c-Jun N-terminal kinase in Jurkat T cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010; 391(2): 1182–1186.
- Lenczowski JM, Dominguez L, Eder AM, King LB, Zacharchuk CM, Ashwell JD. 1997. Lack of a role for Jun kinase and AP-1 in Fas induced apoptosis. *Molecular and Cellular Biology*. 17: 170–181.
- Li F, Li S, Li HB, Deng GF, Ling WH, Shan W, Xu XR, Chen F. 2013. Antiproliferative activity of peels, pulps and

seeds of 61 fruits. *Journal of Functional Foods*. 5: 1298–1309.

Lin HH, Chen JH, Chou FP, Wang CJ. 2011. Protocatechuic acid inhibits cancer cell metastasis involving the down-regulation of Ras/Akt/NF- κ B pathway and MMP-2 production by targeting RhoB activation. *The British Journal of Pharmacology*. 162(1): 237–254.

Lin HH, Chen JH, Huang CC, Wang CJ. 2007. Apoptotic effect of 3,4-dihydroxybenzoic acid on human gastric carcinoma cells involving JNK/p38 MAPK signaling activation. *International Journal of Cancer*. 120: 2306–2316.

Liu H, Qiu Y, Xiao L, Dong F. 2006. Involvement of protein kinase Cepsilon in the negative regulation of Akt activation stimulated by granulocyte colony-stimulating factor. *Journal of Immunology*. 176: 2407–2413.

Matsumoto M, Ogawa W, Hino Y, Furukawa K, Ono Y, Takahashi M, Ohba M, Kuroki T, Kasuga M. 2001. Inhibition of insulin-induced activation of Akt by a kinase-deficient mutant of the isozyme of protein kinase C. *Journal of Biological Chemistry*. 276: 14400–14406.

Nakamura H, Nishikawa A, Furukawa F, Kasahara K, Miyauchi M, Son HY, Hirose M. 2000. Inhibitory effects of

protocatechuic acid on the post-initiation phase of hamster pancreatic carcinogenesis induced by N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine. *Anticancer Research*. 20: 3423–3427.

Neisha NN, Fitriyaningsih SP, Lestari F. 2015. Uji Aktivitas anti hiperkolesterolemia ekstrak etanol kulit buah salak (*Salacca zalacca* (Gaertner.) Voss) terhadap mencit swiss webster jantan yang diinduksi diet tinggi lemak. Prosiding Penelitian Sivitas Akademika Unisba (Kesehatan dan Farmasi).

Nikijuluw H, Akyuwen G, Taihuttu YM. 2018. Hubungan antara faktor usia, jenis kelamin, dan obesitas dengan kejadian kanker kolorektal di rsud dr m. haulussy ambon periode 2013-2015. *Molucca Medica*. 61-69.

Nursafitri E, Sari R, Harti AS. 2013. Kegunaan daun sirsak (*Annona muricata* L.) untuk membunuh sel kanker dan pengganti kemoterapi. *Jurnal Kesmadaska*. 4(2): 110–115.

Philip S, Kundu GC. 2003. Osteopontin induces nuclear factor kappa B mediated promatrix metalloproteinase-2 activation through I kappa B alpha/ IKK signaling pathways, and curcumin (diferulolylmethane) down-regulates these pathways. *Journal of Biological Chemistry*. 278: 14487–14497.

- Pratama FE, Nuwarda RF. 2018. Review: Senyawa Aktif Antikanker dari Bahan Alam dan Aktivitasnya. *Farmaka*. 16(1): 149–158.
- Pratiwi TF. 2012. Kualitas hidup penderita kanker. *Developmental and Clinical Psychology*. 1(1).
- Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2015. *Stop Kanker*. Jakarta: Dinas Kesehatan RI.
- Putri RH, Barid I, Kusumawardani B. 2016. Daya hambat ekstrak daun tembakau terhadap pertumbuhan mikroba rongga mulut. *STOMATOGNATIC-Jurnal Kedokteran Gigi*. 11(2): 27-31.
- Raissa F, Rahmayunita G, Menaldi SL, Soemarmo D. 2016. Occupational skin cancer and precancerous lesions. *Journal of General-Procedural Dermatology & Venereology Indonesia*. 77-85.
- Rubin PMD. 1983. *Clinical Oncology: A multidisciplinary approach*. American Cancer Society. 6th ed. p. 2–5.
- Sahputra MF. 2008. *Potensi Ekstrak Kulit dan Daging Buah Salak Sebagai Antidiabetes*. [Skripsi]. Institut Pertanian Bogor. Bogor.

- Siddiqui IA, Adhami VM, Afaq F, Ahmad N, Mukhtar H. 2004. Modulation of phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B- and mitogen-activated protein kinase-pathways by tea polyphenols in human prostate cancer cells. *Journal of Cellular Biochemistry*. 91: 232–242.
- Tanaka T, Kojima T, Kawamori T, Mori H. 1995. Chemoprevention of digestive organs carcinogenesis by natural product protocatechuic acid. *Cancer*. 75: 1433–1439.
- Tanaka T, Kojima T, Kawamori T, Yoshimi N, Mori H. 1993. Chemoprevention of diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis by a simple phenolic acid protocatechuic acid in rats. *Cancer Research*. 53: 2775–2779.
- Tanno S, Tanno S, Mitsuuchi Y, Altomare DA, Xiao GH, Testa JR. 2001. AKT activation up-regulates insulin-like growth factor I receptor expression and promotes invasiveness of human pancreatic cancer cells. *Cancer Research*. 61: 589–593.
- Tricoli JV, Blair DG, Anders CK, Bleyer WA, Boardman LA, Khan J, Kummar S, Hayes-Lattin B, Hunger SP, Merchant M, Seibel NL. 2016. Biologic and clinical characteristics

of adolescent and young adult cancers: acute lymphoblastic leukemia, colorectal cancer, breast cancer, melanoma, and sarcoma. *Cancer*. 122(7): 1017-10128.

Tseng TH, Kao TW, Chu CY, Chou FP, Lin WL, Wang CJ. 2000. Induction of apoptosis by hibiscus protocatechuic acid in human leukemia cells via reduction of retinoblastoma (RB) phosphorylation and Bcl-2 expression. *Biochemical Pharmacology*. 60: 307–315.

Ueda J, Saito N, Shimazu Y, Ozawa T. 1996. A comparison of scavenging abilities of antioxidants against hydroxyl radicals. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1996; 333: 77–84.

Utari K, Nursafitri E, Sari AI, Sari R, Winda AK, Harti AS. 2013. Kegunaan daun sirsak (*Annona muricata* L.) untuk membunuh sel kanker dan pengganti kemoterapi. *Jurnal Kesmadaska*. 4(2).

Vivanco I, Sawyers CL. 2002. The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2: 489–501.

Westermarck J, Kähäri VM. 1999. Regulation of matrix metalloproteinase expression in tumor invasion. *FASEB J*. 13: 781–792.

Woo MS, Jung SH, Kim SY, Hyun JW, Ko KH, Kim WK, Kim HS. 2005. Curcumin suppresses phorbol ester-induced matrix metalloproteinase-9 expression by inhibiting the PKC to MAPK signaling pathways in human astrogloma cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 335: 1017–1025.

Zheng ZM. 2010. Viral oncogenes, noncoding RNAs, and RNA splicing in human tumor viruses. *International Journal of Biological Sciences*. 6(7): 730.

Zou H, Henzel WJ, Liu X, Lutschg A, Wang X. 1997. Apaf-1, a human protein homologous to *C. elegans* CED-4, participates in cytochrome c dependent activation of caspases-3. *Cell*. 90: 405–413.

Glosarium:

- Alkilator : Salah satu jenis obat antikanker. Cara kerja dari obat ini adalah mengganggu molekul dan struktur DNA
- Angiogenesis : Proses pembentukan pembuluh darah baru dalam tubuh manusia dan merupakan proses alamiah yang berperan penting dalam penyembuhan luka dan reproduksi

| | | |
|----------------------|---|---|
| Cyclophospham ide | : | Obat kemotrapi untuk mengatasi beberapa jenis kanker |
| Imunosupresive | : | Berhubungan dengan penekanan sistem imun |
| Karsinogenesis | : | Juga disebut onkogenesis atau tumorigenesis adalah proses pembentukan kanker. Proses ketika sel normal berubah menjadi sel kanker |
| Melphalan | : | Obat kanker. Diindikasikan untuk perawatan kanker darah, kanker ovarium, kanker payudara dan kondisi lainnya |
| Metastasis | : | Penyebaran kanker dari situs awal ke tempat lain di tubuh |
| Sel A549 | : | Sel yang diperoleh dari jaringan kanker paru – paru pria |
| Sel HepG2 | : | <i>Human Hepatocellular Carcinoma</i> . Sel kanker hati manusia |
| Sel MCF-7 | : | Salah satu model sel kanker payudara |
| Onkogen | : | Gen yang termodifikasi sehingga meningkatkan keganasan sel tumor |

Daftar Singkatan

| | | |
|-----|---|------------------------------|
| DNA | : | <i>Deoxyribonucleic Acid</i> |
| EBV | : | Eipstein Barr virus |
| TB | : | Tuberkolosis |
| WHO | : | World Health Organization |

BAB VIII

KULIT SALAK SEBAGAI ANTIMIKROBA

8.1 Mikroba

Mikroba, atau mikroorganisme, adalah salah satu golongan makhluk hidup yang terdapat dalam suatu ekosistem dan sebagai penyusun keanekaragaman hayati di dalam ekosistem tersebut. Mikroba merupakan salah satu organisme yang mempunyai keanekaragaman spesies yang sangat tinggi (Mudatsir, 2007). Untuk mempertahankan kehidupannya sebagai salah satu komponen ekosistem, mikroba harus berinteraksi dengan lingkungannya.

Suatu mikroorganisme yang memiliki kemampuan menyebabkan penyakit disebut patogen. Terdapat berbagai macam mikroorganisme yang dapat menyebabkan kerusakan parah pada tubuh dan menjadi mematikan (Sarmah *et al.*, 2018). Terlepas dari dari penelitian dan pengembangan dalam prosedur perawatan dan pencegahan, penyakit menular masih menjadi penyebab utama kematian di dunia, terutama di negara berkembang pathogen yang lebih ganas terus muncul. Sebagai contoh, kasus tuberkulois (TB) yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* pathogen diperkirakan terdapat ~9 juta kasus baru (~0.1% dari populasi global) tiap tahun, yang menyebabkan 1,5 – 2 juta kematian tiap tahun dan dengan

perkiraan 450.000 orang mengidap TB yang resistan terhadap berbagai jenis obat tiap tahunnya (Sarmah *et al.*, 2017). Resistensi antimikroba menjadi perhatian utama karena penggunaan obat antimikroba tidak hanya membuat mikroorganisme menjadi resisten namun juga menyebabkan infeksi parah yang sulit diobati (Al-Mehdar & Al-Akydy, 2017).

Mikroba dibagi menjadi beberapa golongan yaitu sebagai berikut.

a. Bakteri

Bakteri adalah mikroba prokariotik yang uniseluler dan berkembangbiak dengan cara aseksual dengan pembelahan sel. Bakteri tidak berklorofil namun ada yang bersifat fotosintetik, kemudian bakteri hidup secara bebas, parasit, saprofit, sebagai patogen pada manusia, hewan dan tumbuhan. Selain itu bakteri merupakan struktur sel yang tidak mempunyai membran inti sedangkan komponennya terdapat di dalam molekul DNA tunggal yang terdapat di dalam sitoplasma. Ukuran sel – sel bakteri sangat bervariasi tergantung masing – masing spesiesnya, namun pada umumnya $0,5 - 1,0 \times 2,0 - 5 \mu\text{m}$. Selain itu bakteri merupakan struktur sel yang tidak mempunyai membran inti sedangkan komponennya

genetiknya terdapat di dalam molekul DNA tunggal yang terdapat di dalam sitoplasma. Ukuran sel – sel bakteri sangat bervariasi tergantung masing-masing spesiesnya, namun pada umumnya 0,5 – 1,0 x 2,0 – 5 µm (Alimuddin, 2005).

Bakteri memiliki dapat dibedakan berdasarkan adanya peptidoglikan pada dinding sel yaitu sebagai berikut.

1. Gram positif, ketika diwarnai dengan kristal ungu atau iodium lalu dicuci dengan alkohol akan tetap berwarna ungu akibat lapisan peptidoglikannya yang tebal (Chambell *et al.*, 2008).
2. Gram negatif, ketika diwarnai dengan kristal ungu atau iodium lalu dicuci dengan alkohol warna ungu menghilang akibat lapisan peptidoglikannya yang tipis (Chambell *et al.*, 2008).

Beberapa bakteri yang diketahui merupakan bakteri patogen diantaranya *Escherichia coli* dan *Streptococcus mutans*.

1. *Escherichia coli* atau *E. coli*, merupakan bakteri gram negatif berbentuk batang.

Escherichia coli dalam usus besar bersifat patogen apabila melebihi dari jumlah normalnya, bakteri ini menjadi patogen yang berbahaya bila hidup di luar usus seperti pada saluran kemih, yang dapat mengakibatkan peradangan selaput lendir (sistitis) (Pelczar dan Chan, 1988). Bakteri ini dapat menyebabkan diare, kram perut yang parah dan demam (Djide & Sartini, 2008).

2. *Streptococcus mutans* merupakan bakteri gram positif, bersifat nonmortal, dan merupakan bakteri anaerob fakultatif. Bakteri ini tersebar luas di alam dan beberapa diantaranya merupakan flora normal yang terdapat dalam tubuh manusia (Brooks *et al.*, 2007). Bila lingkungan menguntungkan dan terjadi peningkatan populasi bakteri ini dapat berubah menjadi patogen (Inayati, 2008). Penyakit yang ditimbulkan oleh bakteri ini adalah karies gigi. Karies gigi adalah salah satu kerusakan gigi yang dimulai dari permukaan gigi dan berkembang ke bagian dalam. Mula – mula

permukaan email yang keseluruhannya nonseluler mengalami demineralisasi. Hal ini terjadi akibat pengaruh asam hasil peragian bakteri. Dekomposisi dentin dan sementum yang terjadi selanjutnya akan meliputi pencernaan matriks protein oleh bakteri. Pembentukan plak akan terjadi pada karies dimana plak ini terdiri dari endapat gelatin dari glukukan yang mempunyai berat molekul besar (Marsh & Martin, 1999).

b. Virus

Virus terkecil memiliki diameter hanya 20 nm lebih kecil dari ribosom (Campbell *et al.*, 2008). Ukuran virus panjang sekitar 1400 nm, kapsidnya sekitar 80 nm, diameter kapsidnya 10 nm – 30 nm. Supermikroorganisme ini hanya dapat dilihat melalui scanning atau transmisi mikroskop elektron (Subandi, 2010). Virus hanya memiliki 1 tipe asam nukleat, tidak memiliki sistem metabolisme sehingga virus tidak dapat tumbuh dan bereproduksi tanpa adanya sel inang (Hajoeningtyas, 2012). Klasifikasi virus didasarkan pada *symptomatology*, misalnya virus yang menyebabkan penyakit tertentu. Namun sistem

klasifikasi ini tidak banyak diterima oleh para ilmuwan, karena ada beberapa virus yang menyebabkan lebih dari satu macam penyakit (Pratiwi, 2008).

c. Jamur

Ciri – ciri organisme yang dikelompokkan ke dalam Regnum Fungi adalah eukariotik, tidak memiliki klorofil, tumbuh sebagai hifa atau sebagai sel khamir, memiliki dinding sel yang mengandung kitin, bersifat heterotrof, menyerap nutrien melalui dinding selnya dan mengekspresikan enzim – enzim ekstraseluler ke lingkungan, menghasilkan spora atau konidia, melakukan reproduksi seksual dan/atau aseksual (Gandjar, 2006).

Mikosis adalah penyakit yang disebabkan oleh fungi. Mikosis dapat dikelompokkan sebagai berikut.

1. Mikosis superfisial, yang disebabkan oleh kapang dan penyebarannya terjadi di permukaan tubuh.
2. Mikosis sistematik, disebabkan oleh fungi patogen yang menghasilkan mikrokonidia

atau oleh khamir dan penyebarannya melalui peredaran darah ke jaringan dalam tubuh.

3. Mikosis dalam (*deep mycosis*), juga disebabkan oleh fungi yang membentuk mikrokonidia dan oleh khamir, serta tumbuh di bagian jaringan yang dalam yang akan membengkak.

Salah satu contoh jamur yang bersifat patogen adalah *Candida albicans*. Jamur ini dianggap sebagai spesies jamur terpatogen dan menjadi sebab utama kandidiasis. Jamur ini tumbuh sebagai ragi bertunas. Jamur ini dapat menyebabkan keputihan, menimbulkan rasa gatal pada kulit, dalam mulut biasanya terdapat bercak berwarna putih menempel pada lidah dan pinggiran mulut sering menimbulkan nyeri (Jawetz, 2005).

d. Alga

Alga adalah sekelompok organisme autotrof. Alga digolongkan dalam tumbuhan talus. Alga meliputi organisme bersel satu (uniseluler) maupun bersel banyak (multiseluler). Ganggang memiliki ukuran beragam dari beberapa mikrometer sampai

kepada bermeter-meter panjangnya. Organisme ini mengandung klorofil untuk melangsungkan fotosintesis. Kebanyakan alga berukuran mikroskopis (Hajoeningtijas, 2012).

e. Protozoa

Protozoa merupakan anggota hewan yang paling sederhana. Tubuh mereka sangat sederhana tersusun dari sel tunggal, memiliki ukuran mikroskopis, sebagian besar hidup bebas tetapi ada yang hidup parasit pada bermacam – macam jenis hewan. Protozoa tersusun atas organel, karena merupakan diferensiasi dari satu sel. Protozoa merupakan eukariotik dengan inti yang diselubungi oleh membran (selaput) (Ashadi & Handayani, 1992). Protozoa bergerak dengan menggunakan flagela, silia, dan pseudopodia (Ashadi & Handayani, 1992). Terdapat kurang lebih 20.000 spesies protozoa, ada yang menyebabkan penyakit (Pratiwi 2008).

8.2 Kulit Salak Sebagai Penghambat Pertumbuhan Bakteri dan Jamur

Berdasarkan penelitian Shabir *et al.* (2018), ekstrak etanol 96% kulit salak (*Salacca zalacca*) dapat menghambat

pertumbuhan bakteri *Streptococcus mutans* dan jamur *Candida albicans* dengan penghambatannya berada pada kategori penghambatan kuat. Selain itu, penelitian Rahmah *et al* (2016) menunjukkan adanya penghambatan pertumbuhan bakteri *E. coli* ketika menggunakan ekstrak methanol dari kulit buah salak. Hal ini disebabkan karena kulit salak mengandung senyawa flavonoid, tanin dan saponin yang merupakan senyawa – senyawa yang dapat berperan sebagai antimikroba.

Flavonoid berfungsi sebagai antimikroba dengan cara membentuk senyawa kompleks terhadap protein ekstraseluler yang mengganggu integritas membran sel bakteri. Mekanisme kerja flavonoid sebagai antibakteri adalah dengan mendenaturasi protein sel bakteri dan merusak membrane sel mikroba tanpa dapat diperbaiki lagi. Selain itu, flavonoid dapat menghambat sintesis asam nukleat pada bakteri. Hal ini disebabkan karena cincin B pada struktur flavonoid dapat membentuk ikatan hydrogen dengan susunan basa pada asam nukleat sehingga terjadi inhibisi pada sintesis DNA dan RNA (Mori, *et al.*, 1987).

Disamping itu, saponin memiliki aktivitas antimikroba dan antifungi berspektrum luas. Gugus lipofilik pada saponin dapat merusak sel mikroba. Lain halnya dengan tanin, tanin yang merupakan salah satu senyawa yang termasuk dalam golongan polifenol yang diduga dapat mengikat salah satu protein yang

dimiliki oleh bakteri, yaitu adhesin, sehingga dapat merusak ketersediaan reseptor pada permukaan sel bakteri. Tanin juga telah dibuktikan dapat membentuk senyawa kompleks yang *irreversible* dengan prolin, suatu protein lengkap, yang mana ikatan ini mempunyai efek penghambatan sintesis protein untuk pembentukan dinding sel (Murwani & Fatisa, 2011).

Selain itu, kulit salak mengandung senyawa asam klorogenat yang telah dilaporkan memiliki aktivitas antimikroba (Kabir *et al.*, 2014). Senyawa ini merupakan golongan fenolik dimana efek membunuh mikroba dari golongan ini tergantung waktu. Aktivitas antimikroba dari senyawa fenolik terkait dengan inaktivasi enzim seluler, yang tergantung pada tingkat penetrasi seluler suatu zat atau dipengaruhi oleh perubahan permeabilitas membran. Peningkatan permeabilitas membran adalah faktor utama dalam mekanisme aktivitas antimikroba, dimana senyawa mengganggu membran, yang menyebabkan hilangnya integritas seluler dan akhirnya kematian sel (Moreno *et al.*, 2006).

Kesimpulan

Adanya kandungan flavonoid, saponin, dan tanin dalam kulit buah salak mengakibatkan kulit salak dapat berpotensi sebagai sumber antimikroba. Senyawa – senyawa tersebut dapat

menekan atau menghambat pertumbuhan dari bakteri serta jamur dengan merusak sel bakteri atau jamur.

Daftar Pustaka

Al-Mehdar AA, Al-Akydy AG. 2017. Pattern of antimicrobial prescribing among in-patients of a teaching hospital in Yemen: a prospective study. *Univers J Pharm Res.* 2: 11 – 17.

Ashadi G, Handayani S. 1992. Protozoologi Veteriner I. Departemen Pendidikan dan Kebudayaan. Dirjen Pendidikan Tinggi Pusat Antar Universitas Bioteknologi. IPB Bogor.

Campbell NA, Reece JB, Urry LA, Cain ML, Wasserman SA, Minorsky PV, Jackson RB. 2008. *Biology*, Edisi 8, Jilid 1. Jakarta: Erlangga.

Djide N, Sartini. 2008. *Analisis Mikrobiologi Farmasi*. Laboratorium Mikrobiologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin: Makasar.

Gandjar I. 2006. *Mikologi Dasar dan Terapan*. Yayasan Obor Indonesia.

Hajoeningtjas OD. 2012. *Mikrobiologi Pertanian*. Graha Ilmu.

- Inayati U. 2008. Uji zona hambat ekstrak bawang putih (*Allium sativum* L.) terhadap pertumbuhan *Streptococcus mutans*. *Skripsi*. Jember: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.
- Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. 2005. *Mikrobiologi untuk Profesi Kesehatan*. Terjemahan Huriati dan Hartanto. Penerbit Buku Kedokteran EGC: Jakarta.
- Kabir F, Katayama S, Tanji N, Nakamura S. 2014. Antimicrobial effects of chlorogenic acid and related compounds. *Journal of The Korean Society for Applied Biological Chemistry*. 57(3): 359-365.
- Marsh P dan Martin MV. 1999. *Oral Microbiology*, edisi ke 4, Britain Wright, Butterworth – Heinemann, Oxford.
- Moreno S, Scheyer T, Romano CS, Vojnov AA. 2006. Antioxidant and antimicrobial activities of rosemary extracts linked to their polyphenol composition. *Free Radical Research*. 40(2): 223-221.
- Mori A, Nishino C, Enoki N, Tawata S. 1987. Antibacterial activity and mode of action of plant flavonoids against *Proteus vulgaris* and *Staphylococcus aureus*. *Phytochemistry*. 26: 2231–2234.

- Mudatsir M. 2007. Faktor – faktor yang mempengaruhi kehidupan mikroba dalam air. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*. 7(1): 23 – 30.
- Muwarni dan Fatisa Y. 2011. Uji Efek Antimikroba Ekstrak Kulit Pohon Rambutan (*Nephellium lappaceum* L) terhadap *Escherichia coli* Secara In Vitro. Laboratorium Mikrobiologi dan FAAL FKUB. Malang. Halaman 8.
- Pelczar MJ, Chan. 1988. *Dasar-dasar Mikrobiologi*. Edisi ke 2.
- Pratiwi ST. 2008. *Mikrobiologi farmasi*. Jakarta: Erlangga.
- Rahmah U, Haris, Afrida. 2016. Pengaruh ekstrak kulit buah salak (*Salacca zalacca* (Gaertn.) Voss) terhadap pertumbuhan *Escherichia coli*. *Biospesies*.
- Sarmah P, Dan MM, Adapa D. 2017. Antimicrobial resistance: A tale of the past becomes a terror for the present. *Electronic Journal of Biology*. 13: 420 – 426.
- Sarmah P, Dan MM, Adapa D. 2018. A review on common pathogenic microorganisms and their impact on human health. *Electronic Journal of Biology*. 4(1): 50 – 58.
- Shabir ES, Rahmadani A, Meylina L, Kuncoro H. 2018. Uji fitokimia ekstrak kulit buah salak (*Salacca zalacca*) dan pengaruh ekstrak terhadap pertumbuhan bakteri

Streptococcus mutans dan jamur *Candida albicans*.
*InProceeding of Mulawarman Pharmaceuticals
Conferences*. 8: 314-320.

Glosarium

Symptomatology : Ilmu tentang gejala penyakit
Lipofilik : Gugus non polar yang suka minyak
Resisten : Ketahanan

Daftar Singkatan

TB : Tuberkolosis

BAB IX

KULIT SALAK SEBAGAI ANTIHIPERURISEMIA

9.1 Hiperurisemia

Hiperurisemia merupakan kondisi peningkatan kadar asam urat darah berlebih yang dapat disebabkan oleh dua kemungkinan utama, yaitu kelebihan produksi asam urat atau terhambatnya pembuangan asam urat oleh tubuh (Misnadiarly, 2007). Kadar normal asam urat dalam darah pada manusia adalah 3,4 – 7,0 mg/dL pada pria dan 2,4 – 5,7 mg/dL pada wanita (Hardian *et al.*, 2014). Pada pengidap hiperurisemia kadar asam urat dalam darah >7,0 mg/dL untuk pria dan >6,0 mg/dL untuk wanita (Dianati, 2015).

Asam urat (2,6,8-trioksipurin) merupakan senyawa kimia hasil akhir metabolisme asam nukleat atau metabolisme putrin dalam tubuh (Manampiring, 2011). Asam urat termasuk asam lemah dengan ionisasi atom hidrogen pada posisi 9 dan 3, nilai Pka_1 adalah 5,75 dan Pka_2 10,3. Pada pH 7,4 asam urat berada dalam bentuk monovalen. Selain itu, asam urat ini sukar larut dalam air dan mudah larut dalam pelarut – pelarut organik dalam cairan ekstra seluler dimana ion natrium adalah ion yang paling melimpah, sehingga sebagian besar asam urat berada dalam bentuk garam natrium (Sylvia & Lorraine, 1995).

Sekitar 90% dari asam urat merupakan hasil katabolisme purin yang dibantu oleh enzim guanase dan ksantin oksidase (Shamley, 2005). Asam urat akan dibawa ke ginjal melalui aliran darah untuk dikeluarkan bersama air seni. Ginjal akan mengatur kadar asam urat dalam darah agar selalu dalam keadaan normal. Namun, asam urat yang berlebihan tidak akan tertampung dan termetabolisme seluruhnya oleh tubuh, sehingga terjadi peningkatan kadar asam urat dalam darah (Suhendi *et al.*, 2011). Stress oksidatif merupakan patomekanisme dasar penyakit akibat hiperurisemia (Widiartini, 2019).

Hipererusia merupakan kristal putih yang tidak berbau atau berasa (Sylvia & Lorraine, 1995). Pemupukan kristal umumnya terjadi pada jaringan sekitar sendi, sehingga menimbulkan rasa nyeri di daerah tersebut (Tarigan *et al.*, 2012). Penyakit akibat hiperurisemia dikenal sebagai gout atau penyakit pirai (Pribadi & Ernawati, 2010). Gout merupakan diagnosis klinis sedangkan hiperurisemia adalah kondisi biokimiawi (Lyrawati, 2005).

Hipererusia dapat diatasi dengan menurunkan produksi asam urat. Allopurinol sebagai inhibitor spesifik dari enzim xanthin oksidase (XO) yang mengkatalisis oksidasi hipoxanthin menjadi xanthin dan asam urat, terbukti efektif dalam menurunkan kadar asam urat (Ni putu *et al.*, 2012). Namun,

terapi dengan menggunakan allopurinol mempunyai beberapa efek samping yang berbahaya seperti eksim, dapat terjadi reaksi hipersensitivitas pada hati, dapat menyebabkan gagal hati, hepatitis, hiperbilirubinemia dan jaundice, dapat menyebabkan diare, konstipasi, muntah dan mual (Salsabila *et al.*, 2015).

9.2 Kulit Salak Menurunkan Kadar MDA

Malondialdehida (MDA) merupakan salah satu parameter yang dapat diperiksa pada kasus hiperurisemia karena stress oksidatif merupakan patomekanisme dasar penyakit akibat hiperurisemia. Berdasarkan Widiartini *et al* (2018) yang menggunakan hewan uji berupa tikus putih (*Rattus norvegicus*), ekstrak etanol kulit salak mampu menurunkan kadar MDA dari 3,16 $\mu\text{mol/L}$ menjadi 2,36 $\mu\text{mol/L}$. Hasil ini dapat diperoleh akibat adanya senyawa flavonoid dalam kulit salak yang berperan sebagai antioksidan dan antiinflamasi.

Kadar MDA serum akan kembali ke rentang normal apabila proses inflamasi dan kerusakan jaringan mereda, oleh karena itu dibutuhkan suatu senyawa yang dapat menghentikan proses inflamasi pada individu dengan hiperurisemia. Kandungan flavonoid dalam kulit salak mampu menghentikan proses inflamasi. Mekanisme kerja flavanoid pada ekstrak kulit salak adalah menghambat proses peroksidasi lipid pada tahap inisiasi dengan berperan sebagai scavengers (peredam) terhadap

radikal bebas oksigen reaktif (O_2^-) maupun radikal hidroksil (OH^\bullet). Flavonoid bekerja dengan memberikan donor atom $H+$ kepada radikal peroksil membentuk radikal flavonoid dan akan bereaksi dengan oksigen reaktif (superoksida) sehingga menjadi netral. Reaksi tersebut dapat menghentikan reaksi berantai proses peroksidasi lipid (Priyatno *et al.*, 2012).

Flavonoid terbukti memiliki aktivitas anti inflamasi (Riansyah *et al.*, 2015). Mekanisme aktivitas antiinflamasi dari flavonoid dapat melalui beberapa jalur, yaitu dengan penghambatan aktivitas enzim COX dan lipooksigenase, penghambatan akumulasi leukosit, dan penghambatan pelepasan histamin. Aktivitas antiinflamasi dari flavonoid dengan penghambatan COX dan lipooksigenase dapat menyebabkan penghambatan sintesis leukotriene dan prostaglandin. Penghambatan pada COX menyebabkan penghambatan pada tromboksan sebagai modulator leukosit. Dengan demikian, hasil akhirnya adalah penghambatan akumulasi leukosit yang berarti terjadi penurunan respon tubuh terhadap inflamasi. Flavonoid dapat secara langsung menghambat pelepasan histamine dari sel mast sehingga terjadi penghambatan pelepasan histamin (Katzung *et al.*, 2012). Proses kerja xantin oksidase saat tubuh dalam keadaan normal akan mengubah hipoxantin dan xantin menjadi asam urat dengan menggunakan oksigen sebagai

katalisatornya. Reaksi ini menghasilkan produk samping berupa anion superoksida (O_2^-). Selanjutnya oleh sistem antioksidan tubuh, yaitu enzim superoksida dismutase (SOD), diubah menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) dan oleh enzim katalase diubah lagi menjadi air (H_2O). Diet purin tinggi akan menyebabkan xantin oksidase aktivitasnya meningkat 20 kali lipat dibanding keadaan normal, sehingga akan menyebabkan hiperurisemia dan terjadinya proses inflamasi (Lee *et al.*, 2013).

Selama berlangsungnya inflamasi, tubuh membutuhkan oksigen yang lebih banyak. Oksigen yang berlebih akan digunakan tubuh sebagai bagian dari proses metabolisme untuk menghasilkan energi dan menghasilkan spesies oksigen reaktif. Pada proses ini anion superoksida diproduksi sebagai hasil dari beberapa tahap reaksi transport elektron, yakni terutama proses reduksi koenzim Q pada kompleks III. Dari reaksi ini terbentuk suatu radikal bebas yang sangat reaktif berupa zat intermediet (Q^-). Zat intermediet tersebut sangat reaktif dan menyebabkan kebocoran elektron dan mengenai molekul oksigen, sebagai hasil akhir terbentuklah anion superoksida (O_2^-) (Raha & Robinson, 2000).

Anion superoksida merupakan salah satu jenis radikal bebas yang sangat reaktif dan dapat menyebabkan kerusakan membran sel, melalui mekanisme pembentukan peroksidasi lipid

(Lee *et al.*, 2013). Proses pembentukan peroksidase lipid dimulai dari pembentukan radikal karbon oleh ion hidrogen pada rantai samping asam lemak tak jenuh ganda atau *Poly Unsaturated Fatty Acid* (PUFA) yang merupakan penyusun membran sel. Radikal karbon akan teroksidasi membentuk radikal peroksil. Radikal peroksil akan menarik lagi ion H^+ pada rantai samping PUFA yang berdekatan dan membentuk peroksidasi lipid. Proses ini merupakan reaksi berantai, hingga akhirnya rantai PUFA terputus menjadi senyawa-senyawa lain seperti hidrokarbon, 4-hidroksinonenal dan senyawa-senyawa aldehida, yaitu MDA. Dengan demikian, kadar MDA tinggi mengindikasikan adanya proses oksidasi atau stres oksidatif yang menyebabkan kerusakan membran sel akibat radikal bebas (Hidgon & Frei, 2003).

Ekstrak etanol kulit salak dapat pula menghambat kerja faktor transkripsi gen inflamasi yaitu *Nuclear Factor Kappa Beta* (NF- κ B) sehingga reaksi inflamasi dapat dihentikan. Selain itu kerja ekstrak kulit salak mirip dengan allupurinol yang menghambat kerja enzim xantin oksidase (XO) sehingga pembentukan asam urat yang berlebihan dapat dihentikan. Ekstrak kulit salak dapat pula meningkatkan pembentukan enzim urikase yang mengubah asam urat menjadi allantoin yang

mudah larut dalam air serta mudah diekskresikan lewat ginjal (Prabowo *et al.*, 2007).

9.3 Kulit Salak Menghambat Kerusakan Ginjal

Pada pengidap hiperurisemia, sintesis asam urat berlebih atau eksresinya terganggu mengakibatkan kadar plasma meningkat. Kapanpun kadar saturasinya tercapai, kristal monosodium urat yang kurang larut dalam air akan mulai terdeposit dan mengiritasi jaringan termasuk ginjal (Murray, 2009; Baker & Schumacher, 2010). Berdasarkan Widiartini *et al* (2018), induksi hiperurisemia menyebabkan kerusakan tubulus proksimal ginjal pada tingkat seluler, yaitu nekrosis, yang lebih banyak dibandingkan dengan kontrol negatif. Selain itu, induksi hiperurisemia yang berlangsung pada masa perlakuan, tanpa diintervensi dengan agen antihiperurisemia, mampu menyebabkan nekrosis yang lebih banyak dibandingkan kelompok serupa yang mendapatkan intervensi agen antihiperurisemia (Widiartini *et al.*, 2018). Dengan demikian, pemberian agen antihiperurisemia berupa allopurinol dan ekstrak etanol kulit salak berpengaruh positif pada gambaran histopatologis tubulus proksimal ginjal tikus hiperurisemik. Agen antihiperurisemik yang bersifat urikostatik atau sebagai inhibitor XO, bekerja dengan cara menghambat pusat molybdenum pterin yang merupakan tempat aktif XO. XO

dibutuhkan untuk mengoksidasi hipoxantin dan xantin menjadi asam urat dalam tubuh (Sholihah, 2014).

Dalam kondisi hiperurisemia ginjal rentan mengalami kerusakan terutama pada bagian tubulus proksimal. Asam urat akan menjadi jenuh dalam tubulus setelah mengalami tiga proses yaitu supersaturasi, nukleasi, dan agregasi yang terjadi di pembuluh darah hingga tubulus ginjal, kemudian akan membuat bagian tersebut mengalami obstruksi sehingga menimbulkan jejas iskemik (Martillo *et al.*, 2014). Kondisi iskemia menyebabkan berbagai perubahan struktur dan fungsi dari sel epitel dan dapat terjadi kerusakan yang bersifat reversibel. Kerusakan atau jejas yang berlebihan menyebabkan sel masuk ke kondisi jejas irreversibel atau kematian sel yang disebut dengan nekrosis. Sel yang nekrosis mempunyai perubahan inti yang tipikal, yaitu inti menjadi piknotik (kromatin menggumpal, mengalami pengisutan dan bertambah basofil), karioreksis (fragmentasi material inti dengan sitoplasma asidofil suram bergranula), dan kariolisis (kromatin inti menjadi lisis dan tampak pucat) (Sariningrum, 2008). Kerusakan pada ginjal bagian tubulus proksimal diakibatkan oleh kemampuan tubulus untuk mengkonsentrasikan substansi xenobiotik di dalam sel. Jika suatu zat kimia disekresi secara aktif dari darah ke urin, zat kimia terlebih dahulu diakumulasikan dalam tubulus proksimal

atau jika substansi kimia ini direabsorpsi dari urin maka akan melalui sel epitel tubulus dengan konsentrasi tinggi (Roslizawaty *et al.*, 2013).

Dalam keadaan normal terdapat keseimbangan antara pembentukan dan degradasi nukleotida purin serta kemampuan ginjal dalam mengekskresikan asam urat (Edward, 2009). Asam urat diketahui berfungsi sebagai antioksidan yang penting dalam plasma dengan kontribusi sampai 60% dari seluruh aktivitas pembersihan radikal bebas dalam darah manusia. Namun demikian asam urat juga bersifat prooksidatif pada kondisi tertentu, khususnya bila antioksidan lain berada pada tingkat yang rendah (Darsena, 2014). Zat xenobiotik dan bersifat prooksidan seperti asam urat ini terakumulasi di ginjal. Proses pemekatan tersebut dapat menyebabkan kerusakan pada lumen tubulus proksimal serta memicu reaksi inflamasi (Roslizawaty *et al.*, 2013).

Perbaikan tubulus proksimal dan regenerasi sel – sel epitel yang diduga erat kaitannya dengan aktivitas antioksidan yang ada di dalam ekstrak kulit salak mengandung senyawa flavonoid dan tannin yang bersifat antioksidan kuat. Flavonoid memiliki fungsi sebagai antioksidan yang sangat efektif dalam memperbaiki dan melindungi struktur sel. Efektivitas kerja dari

flavonoid juga didukung oleh kerja dari senyawa tannin dan polifenolat (Subroto & Saputro, 2006).

Kesimpulan

Kulit salak mengandung senyawa flavonoid yang dapat berperan sebagai antioksidan serta antiinflamasi. Ekstrak kulit salak diketahui dapat menurunkan kadar MDA dan menghambat kerusakan ginjal pada tikus putih yang mengidap hiperurisemia. Oleh karena itu, kulit salak memiliki potensi untuk dimanfaatkan sebagai antihiperurisemia.

Daftar Pustaka

- Baker JW, Schumacher EH. 2010. *Uric Acid Transport and Disease*. Philadelphia: W. B. Saunders Company.
- Darsena IN. 2014. *Korelasi Positif Kadar Asam Urat Serum Tinggi Dengan Neuropati Diabetik Perifer pada Penderita DM Tipe 2 di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar*. Tesis. Universitas Udayana. Denpasar.
- Dianati NA. 2015. Gout dan hiperurisemia. *Journal Majority*. 4(3): 82-89.
- Edwards NL. 2009. The role of hyperuricemia in vascular disorders. *Current Opinion in Rheumatology*. 21(2): 132-137.

- Hardian H, Sulistiarini R, Rijai L. 2014. Aktivitas antihiperurisemia ekstrak etanol daun lada (*Piper nigrum* L.) pada Mencit (*Mus musculus* L.). *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*. 2(5): 264-71.
- Hidgon JV, Frei B. 2003. Tea Catechin and Polyphenole. Health Effect, Metabolism and Antioxidant Function. *Critical Review Food Science Nutrition*. 43: 83–143.
- Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. 2012. *Farmakologi Dasar dan Klinik Edisi 12*. Jakarta: EGC.
- Lee MF, Liou TH, Wang W, Pan WH, Lee WJ, Hsu CT, Wu SF, Chen HH. 2013. Gender, Body Mass Index, and PPAR γ Polymorphism Are Good Indicators in Hyperuricemia Prediction for Han Chinese. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 17(1): 40-46.
- Lyrawati D. 2005. *Gout Farmakologi*. Diakses tanggal 18 Juni 2012. http://lyrawati.files.wordpress.com/2008/11/gout_obat_hosppharm.pdf.
- Manampiring AE. Hiperurisemia dan respons imun. 2011. *Jurnal Biomedik: JBM*. 3(2).

- Martillo MA, Nazzal L, Crittenden DB. 2014. The Crystallization of Monosodium Urate. *Current Rheumatology Reports*. 16(2): 400-409.
- Misnadiarly. 2007. *Asam Urat – Hiperurisemia - Arthritis Gout*. Jakarta: Pustaka Obor Populer.
- Murray, R. K. 2009. *Biokimia Harper* (27th ed.). Jakarta: EGC.
- Ni Putu A, Wahjuni S, Sulihingtyas WD. 2012. Ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) sebagai antioksidan pada penurunan kadar asam urat tikus wistar. *Jurnal Kimia (Journal of Chemistry)*. 6(2).
- Prabowo S, Satriyo ED, Aulanni'am. 2007. Pengaruh green tea terhadap kadar malondialdehida dan aktivitas superoksida pada *Arthritis ajuvan* (model hewan untuk rheumatoid arthritis). Makalah disampaikan dalam seminar Nasional Tanaman Obat dan Obat Tradisional. Penyelenggaraan Balitbang Kesehatan Depkes RI. 204–209.
- Priyatno LHA, Elin YS, Slamet I, Ketut AI. 2012. Antihyperuricemic effect of etanol extract of snake fruit (*Salacca edulis* Reinw.) var. bangkok on wistar male rat. *Journal of Food Science and Engineering*. 8: 29-55.

- Raha S, Robinson B. 2000. Mitochondria, oxygen free radicals, disease and aging. *Trends Biochem Sci.* 25(10): 502-508.
- Riansyah Y, Mulqie L, Choesrina R. 2015. Uji aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol daun ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* (L.) Lamk) terhadap tikus wistar jantan. Makalah disampaikan dalam seminar Penelitian SPeSIA Unisba.
- Roslizawaty, Hamdani B, Laila H, Herrialfian. 2013. Pengaruh ekstrak etanol sarang semut (*Myrmecodia* sp.) terhadap gambaran histopatologi ginjal mencit (*Mus musculus*) jantan yang hiperurisemia. *Jurnal Medika Veterinaria.* 7(2): 116-120.
- Salsabila A. 2015. Uji aktivitas antihiperurisemia ekstrak etanol kulit buah salak (*Salacca zalacca* (Gaertner) Voss) terhadap mencit swiss webster jantan yang diinduksi kalium oksonat.
- Shamley D. 2005. *Pathophysiology an Essential Text for the Allied Health Professions.* USA: Elsevier Limited.
- Sholihah FM. 2014. Diagnosis dan Pengobatan Arthritis Gout. *Journal Majority.* 3(4): 75-79.
- Suhendi A, Nurcahyanti M, Sutrisna EM. 2011. Aktivitas antihiperurisemia ekstrak air jinten hitam (*Coleus*

ambonicus Lour) pada mencit jantan galur balb-c dan standardisasinya. *Majalah Farmasi Indonesia*. 22(2): 77-84.

Sylvia AP, Lorraine MW. 1995. *Patofisiologi Konsep Klinik Proses Proses Penyakit*. Jakarta: EGC.

Pribadi FW, Ernawati DA. 2010. Efek catechin terhadap kadar asam urat, c-reaktive protein(CRP) dan malondialdehid darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) hiperurisemia. *Mandala of Health*. 4(1): 39-46.

Tarigan IM, Bahri S, Saragih A. 2013. Aktivitas antihiperurisemia ekstrak etanol herba Suruhan (*Peperomia pellucida* (L.) Kunth) pada mencit jantan. *Journal of Pharmaceutics and Pharmacology*. 1(1): 37-43.

Widiartini C. 2019. Perbandingan potensi anti stres oksidatif ekstrak etanol kulit salak (*Salacca zalacca*) dan allopurinol pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) hiperurisemik. *Prosiding*. 8(1).

Glosarium

pH : Ukuran konsentrasi ion hidrogen dari larutan

pKA1 : Log negatif dari konstanta keasaman

untuk tahap pertama di mana asam poliprotik kehilangan proton

pKA2 : Log negatif dari konstanta keasaman untuk tahap kedua di mana asam poliprotik kehilangan proton

Singkatan Kata

COX : Cyclooxygenase

MDA : Malondialdehida

NF-KB : *Nuclear Factor Kappa Beta*

PUFA : *Poly Unsaturated Fatty Acid*

SOD : Superoksida dismutase

XO : Xanthin oksidase

BAB X

KULIT SALAK SEBAGAI *IMMUNOSTIMULATORY*

10.1 *Immunostimulatory*

Makanan fungsional adalah makanan yang mengandung zat bioaktif yang memberikan efek menguntungkan pada satu atau lebih fungsi dalam tubuh kita, dan diharapkan dapat meningkatkan fungsi fisik dan mengurangi risiko patologi spesifik dengan memodulasi imun, sekresi, saraf, sirkulasi, atau sistem pencernaan (Roberfroid 2002; Kumalasari, *et al.* 2013). Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa beberapa bahan makanan dapat secara memuaskan meningkatkan respon imun (Monobe *et al.*, 2008; Lee & Hong, 2011; Daifuku *et al.*, 2012; Putra *et al.*, 2012).

Sistem imun merupakan suatu jaringan sel, jaringan, dan organ yang rumit, berfungsi secara koheren. Respon suatu imun terhadap infeksi patogen seperti virus, jamur, racun, bakteri, karsinogen, dan sebagainya bergantung pada berbagai mekanisme protektif yang dimediasi oleh sel imun dalam tubuh (Delves & Roitt, 2000). Sel dendrit berperan sebagai penyambung antara imun *innate* dan adaptif pada lengan dengan menangkap dan memproses mikroba patogen dan selanjutnya memunculkan antigen ke sel T untuk menentukan respon imun

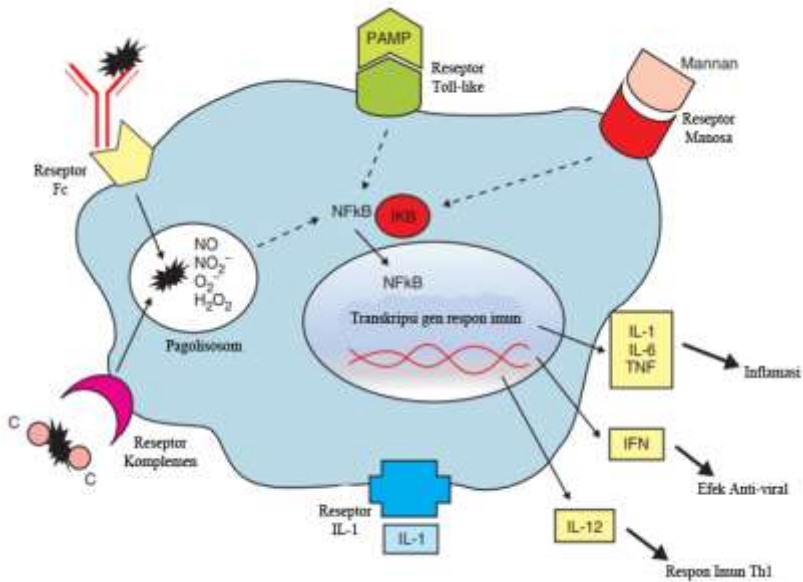
yang efisien terhadap infeksi (Banchereau & Steinman, 1998; Rescigno *et al.*, 1999).

Makrofag adalah salah satu sistem imun *innate* dan memainkan peran penting sebagai inang sistem pertahanan, terutama untuk aktivasi sistem imun adaptif. Pada fase awal infeksi, makrofag akan mengalami fagositosis dan menurunkan patogen penyerang (Hume, 2006; Katsiari *et al.*, 2010). Makrofag akan memproses patogen, menghadirkannya sebagai antigen pada permukaan selnya, dan menginisiasi aktivasi sistem imun adaptif. Selain itu, makrofag yang diaktifkan mensekresikan sitokin seperti TNF- α dan IL-6 untuk mengerahkan dan mengaktifkan leukosit lain untuk memulai sistem imun adaptif (Aderem & Ulevitch, 2000).

10.2 Kulit Salak Meningkatkan Fagositosis

Fagositosis, suatu proses dimana makrofag, sel dendrit, fagosit myeloid lainnya menginternalisasi target prekulat yang beragam, merupakan kunci mekanisme imun *innate* (Underhill & Goodridge, 2012). Fagosit seperti neutrofil, monosit, dan makrofag adalah suatu anggota penting dalam sistem imun *innate*. Sel – sel ini merespons invasi organisme patogen pada fase awal dengan langsung menghilangkan patogen dan mengkoordinasikan respons inflamasi (Janeway & Medzhitov, 2002; Tosi, 2005).

Menurut penelitian Wijanarti (2015), ekstrak kulit salak dapat meningkatkan aktivitas fagositosis sel J774.1. Selain itu, ekstrak dapat merangsang sel J774.1 yang beristirahat untuk memfagositosis *beads*, dan meningkatkan aktivitas fagositosis relatif sel J774.1. Sehingga, aktivitas fagositosis relatif meningkat dari 82,4% (kontrol) menjadi 96,2% (pada konsentrasi 0,3 mg / mL) dan 99,3% (pada konsentrasi 0,9 mg / mL). Temuan ini menunjukkan bahwa ekstrak memiliki aktivitas imunostimulan untuk mengaktifkan aktivitas fagositosis sel J774.1. Proses fagositosis membutuhkan pengenalan melalui reseptor di permukaan sel. Oleh karena itu, *Toll-like receptor* (TLR) 4 terlibat dalam tahap pengenalan ini dan memulai prosesnya (Anand *et al.*, 2007).



Gambar 10. 1 Mekanisme Sistem Imun *Innate* (Felippe, 2014)

10.3 Kulit Salak Meningkatkan Ekspresi TNF- α dan IL-6

Pada penelitian Wijanarti (2015) mengungkapkan bahwa produksi TNF- α dan IL-6 dapat dirangsang oleh ekstrak kulit salak dimana produksi IL-6 lebih terangsang daripada TNF- α . Selain itu, ekstrak kulit salak juga dapat meningkatkan level ekspresi gen kedua sitokin dengan cara yang mirip dengan produksi sitokin. Proses aktivasi makrofag meliputi pembentukan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1, IL-6, dan IL-12. TNF- α secara cepat terjadi untuk mengaktifkan dan mengerahkan limfosit lain, untuk meningkatkan berbagai respons fungsional, dan untuk menginduksi ekspresi gen

mediator imunoregulator (Feuerstein *et al.*, 1994). IL-6 merangsang diferensiasi terminal sel B menjadi sel plasma dan memainkan peran sentral dalam demam dan respons fase akut (Muraguchi *et al.*, 1988; Sica *et al.*, 1990).

10.4 Kulit Salak Meningkatkan Produksi Sitokin

Jalur pensinyalan intraseluler melalui TLR4, termasuk kaskade pensinyalan NF- κ B dan MAP kinase, adalah jalur utama untuk aktivasi makrofag. Berdasarkan penelitian Wijanarti (2015) dapat menginduksi produksi sitokin melalui tidak hanya NF- κ B, tetapi juga kaskade pensinyalan JNK dan p38. Aktivasi jalur pensinyalan TLR4 menginduksi produksi mediator proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6 (Gorina *et al.*, 2011; Guijarro-Muñoz *et al.*, 2014; Kumalasari *et al.*, 2014). Proses aktivasi NF- κ B dan MAP kinase mengarah pada inisiasi ekspresi gen sitokin (Lu *et al.*, 2008). Ekstrak kulit salak dapat mengaktifkan fosforilasi JNK dan p38. Aktivasi JNK berkontribusi pada produksi proinflamatori sitokin, pertumbuhan sel, diferensiasi, kelangsungan hidup, dan apoptosis (Putra *et al.*, 2014). Aktivasi p38 juga menambah produksi sitokin proinflamatori (New & Han, 1998).

Kesimpulan

Ekstrak kulit salak dapat menstimulasi aktivasi makrofag. Ekstrak ini dapat meningkatkan fagositosis serta ekspresi TNF- α

dan IL-6. Ekstrak kulit salak juga meningkatkan produksi sitokin melalui aktivasi kaskade pensinyalan NF- κ B, JNK, dan p38.

Daftar Pustaka

Aderem A, Ulevitch RJ. 2000. Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. *Nature*. 406(6797): 782-787.

Anand RJ, Kohler JW, Cavallo JA, Li J, Dubowski T, Hackam DJ. 2007. Toll-like receptor 4 plays a role in macrophage phagocytosis during peritoneal sepsis. *Journal of Pediatric Surgery*. 42(6): 927-933.

Banchereau J, Steinman RM. 1998. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*. 392(6673): 245-252.

Daifuku M, Nishi K, Okamoto T, Nakano H, Nishimoto S, Sugahara T. 2012. Immunostimulatory effects of water extract from bulbus arteriosus in tuna in vitro. *Journal of Functional Foods*. 4(1): 263-270.

Delves PJ, Roitt IM. 2000. The immune system. *New England Journal of Medicine*. 343(1): 37-49.

Felippe MJB. 2014. Immunotherapy. *Equine Infectious Diseases*. 5: 584-597.

- Feuerstein GZ, Liu T, Barone FC. 1994. Cytokines, inflammation, and brain injury: role of tumor necrosis factor-alpha. *Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews*. 6(4): 341-360.
- Guijarro-Muñoz I, Compte M, Álvarez-Cienfuegos A, Álvarez-Vallina L, Sanz L. 2014. Lipopolysaccharide activates Toll-like receptor 4 (TLR4)-mediated NF-κB signaling pathway and proinflammatory response in human pericytes. *Journal of Biological Chemistry*. 289(4): 2457-2468.
- Gorina R, Font-Nieves M, Márquez-Kisinousky L, Santalucia T, Planas AM. 2011. Astrocyte TLR4 activation induces a proinflammatory environment through the interplay between MyD88-dependent NFκB signaling, MAPK, and Jak1/Stat1 pathways. *Glia*. 59(2): 242-255.
- Hume DA. 2006. The mononuclear phagocyte system. *Current Opinion in Immunology*. 18(1): 49-53.
- Katsiari CG, Liossis SN, Sfikakis PP. 2010. The pathophysiologic role of monocytes and macrophages in systemic lupus erythematosus: a reappraisal. *In Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 39(6): 491-503.

- Kumalasari ID, Nishi K, Harmayani E, Raharjo S, Sugahara T. 2013. Effect of bengkoang (*Pachyrhizus erosus*) fiber extract on murine macrophage-like J774. 1 cells and mouse peritoneal macrophages. *Journal of Functional Foods*. 5(2): 582-589.
- Kumalasari ID, Nishi K, Putra AB, Sugahara T. 2014. Activation of macrophages stimulated by the bengkoang fiber extract through toll-like receptor 4. *Food & Function*. 5(7): 1403-1408.
- Lee JS, Hong EK. 2011. Immunostimulating activity of the polysaccharides isolated from *Cordyceps militaris*. *International Immunopharmacology*. 11(9): 1226-1233.
- Lu YC, Yeh WC, Ohashi PS. 2008. LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine*. 42(2): 145-151.
- Muraguchi AT, Hirano TO, Tang BO, Matsuda T, Horii Y, Nakajima K, Kishimoto T. 1988. The essential role of B cell stimulatory factor 2 (BSF-2/IL-6) for the terminal differentiation of B cells. *The Journal of Experimental Medicine*. 167(2): 332-344.
- Monobe M, Ema K, Kato F, Maeda-Yamamoto M. 2008. Immunostimulating activity of a crude polysaccharide derived from green tea (*Camellia sinensis*) extract.

Journal of Agricultural and Food Chemistry. 56(4): 1423-1427.

New L, Han J. 1998. The p38 MAP kinase pathway and its biological function. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 8(5): 220-228.

Putra AB, Morishige H, Nishimoto S, Nishi K, Shiraishi R, Doi M, Sugahara T. 2012. Effect of collagens from jellyfish and bovine Achilles tendon on the activity of J774. 1 and mouse peritoneal macrophage cells. *Journal of Functional Foods*. 4(2): 504-512.

Putra AB, Nishi K, Shiraishi R, Doi M, Sugahara T. 2014. Jellyfish collagen stimulates production of TNF- α and IL-6 by J774. 1 cells through activation of NF- κ B and JNK via TLR4 signaling pathway. *Molecular Immunology*. 58(1): 32-37.

Rescigno M, Granucci F, Ricciardi-Castagnoli P. 1999. Dendritic cells at the end of the millennium. *Immunology and Cell Biology*. 77(5): 404-410.

Roberfroid MB. 2002. Functional foods: concepts and application to inulin and oligofructose. *British Journal of Nutrition*. 87(S2): S139-S143.

Sica A, Wang JM, Colotta F, Dejana E, Mantovani A, Oppenheim JJ, Larsen CG, Zachariae CO, Matsushima K. 1990. Monocyte chemotactic and activating factor gene expression induced in endothelial cells by IL-1 and tumor necrosis factor. *The Journal of Immunology*. 144(8): 3034-3038.

Wijanarti S, Putra ABN, Nishi K. 2015. Immunostimulatory activity of snake fruit peel extract on murine macrophage-like J7441 cells. *Cytotechnology*. 68(5): 1737–1745.

Glosarium

- Makrofag : Sel pada jaringan yang berasal dari sel darah putih yang disebut monosit
- Sel T : Salah satu tipe dari darah putih yang berperan sebagai antibodi pada tubuh
- Sitokin : Kategori luas dari protein kecil (~5-20 kDa) yang penting dalam pensinyalan sel

Singkatan Kata

- IL-6 : Interleukin 6
- JNK : c-Jun N-terminal kinase
- MAP Kinase : *Mitogen-activated Protein Kinase*
- NF- κ B : *Nuclear Factor Kappa Beta*
- TLR4 : *Toll-like receptor 4*
- TNF- α : *Tumor Necrosis Factor Alpha*



KULIT SALAK

Manfaat Bagi Kesehatan Tubuh

BIOGRAFI PENULIS



Dr. Ermi Girsang, SKM. M.Kes., AIFO sebagai dosen tetap fakultas kesehatan masyarakat Universitas Prima Indonesia. Lahir di tanjung beringin kabupaten dairi, Sumatera Utara tanggal 17 Juni 1975. Lulus dibidang kesehatan lingkungan pada tahun 2008 dan mendapat gelar Doktor pada tahun 2017 di Universitas Andalas Sumatera Barat.

Saat ini menjabat sebagai wakil Rektor II periode 2015 - 2020 di Universitas Prima Indonesia Medan, dan sebagai tim asesor Beban Kinerja Dosen (BKD) di Lembaga Layanan Pendidikan Tinggi (L2 Dikti) di wilayah I Sumatera Utara.

Mendapat sertifikat keahlian AIFO (Ahli Ilmu Faal Olahraga pada tahun 2012) sebagai pengurus PAIFORI periode 2019 - 2024 sebagai :

1. Anggota Ikatan Ahli Kesehatan Masyarakat Indonesia (IAKMI)
2. Anggota Perhimpunan Sarjana Kesehatan Masyarakat Indonesia (PERSAKMI)
3. Anggota Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK)

Dr. Ermi Girsang, SKM. M.Kes., AIFO pernah menjabat sebagai staff pengajar di STIKES Prima Husada Medan tahun 2004 dan tahun 2005 sampai sekarang menjabat sebagai staff mengajar di Universitas Prima Indonesia Medan serta mengajar mata kuliah Kesehatan Lingkungan, Toksikologi Industri, Toksikologi Lingkungan, Kesehatan Kerja Lanjutan, Biokimia dalam Praktek Kesehatan Masyarakat.

Penerbit :

UNPRI PRESS



ISBN 978-623-91085-8-8



9 786239 108588