

## **Respon Histologis Aorta dan Jantung *Rattus Norvegicus* Hiperlipidemia Setelah Pemberian Jus Buah Kersen (*Muntingia calabura* L.) dan Ekstrak Daun Lakum (*Cayratia trifolia* L.)**

### **Histologic Response Aortic and Heart of *Rattus norvegicus* Hyperlipidemia After Giving Cherry Juice (*Muntingia calabura* L.) and Lakum Leaf Extract (*Cayratia trifolia* L.)**

**Enyda Agustina, Tyas Rini Saraswati dan Silvana Tana**

Departemen Biologi, Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Diponegoro  
Jl. Prof. Soedarto, SH, Tembalang Semarang, 50275  
Corresponding Author : silvanatanabsfh@gmail.com

#### **Abstract**

This study aims to determine the histological features of the aorta and heart of male *Rattus norvegicus* after administration of cherry juice (*Muntingia calabura* L.) dan lakum leaf extract (*Cayratia trifolia* L.). The study used 30 male *Rattus norvegicus* L. in a *Completely Randomized Design* (CRD) consisting of 5 treatments with 6 repetitions, namely the control group (P0), the standard feeding group (P1), the hyperlipid feed group + 0.2 mL/200 g BB cherry juice (P2), the hyperlipid feed group + 40 mg / 200 g BB lakum leaf extract (P3) and hyperlipid feed group + 0.18 mg / 200 g BB simvastatin (P4). Hyperlipid feed was given during the treatment, which was 28 days. To obtain histological data, preparations were made using the paraffin method and then observed using a photomicrograph with 400x magnification and observing the aortic lumen, foam cells and intracellular accumulation of lipids in smooth muscle. Data were analyzed by ANOVA followed by Duncan Test at a significant level of 5%. The results showed that the addition of cherry juice and lakum leaf extract gave a significant effect on lumen width and thickness of the aortic wall ( $p < 0.05$ ), while on changes in heart muscle cell size no significant effect ( $p > 0.05$ ). Histomorphometri showed the presence of foam cells and accumulation of smooth muscle lipids in the control and group treatments with hyperlipid feeding. The conclusion of this study was that the addition of cherry juice and lakum leaf extract can reduce atherosclerotic lesions by eliminating showed foam cells and prevent proliferating smooth muscle cells so the size of the aortic lumen width returns to normal, but didn't cause enlargement of the heart muscle (cardiomegaly).

**Key Words :** *Cayratia trifolia* L., *Muntingia calabura* L., *Atherosclerosis*, *Hyperlipid*, *Foam Cell*, *Cardiomegaly*.

#### **Abstrak**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran histologis aorta dan jantung *Rattus norvegicus* jantan setelah pemberian jus buah kersen (*Muntingia calabura* L.) dan ekstrak daun lakum (*Cayratia trifolia* L.) Penelitian menggunakan 30 ekor tikus putih dengan Disain Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang terdiri atas 5 perlakuan dengan 6 kali ulangan, yaitu kelompok kontrol, kelompok pemberian pakan hiperlipid, kelompok pakan hiperlipid dan pemberian jus buah kersen 0,2 mL/200 g BB, kelompok pakan hiperlipid dan penambahan ekstrak daun lakum 40 mg/200 g BB, serta kelompok pakan hiperlipid disertai penambahan simvastatin 0,18 mg/200 g BB. Pakan hiperlipid diberikan selama perlakuan yaitu 28 hari. Untuk mendapatkan data histologis dilakukan pembuatan preparat dengan metode parafin kemudian pengamatan menggunakan fotomikrograf dengan perbesaran 400x dan mengamati lumen aorta, sel busa dan akumulasi intrasel lipid pada otot polos. Data dianalisis dengan ANOVA yang dilanjutkan dengan Uji Duncan pada taraf signifikansi 5%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian tambahan jus buah kersen dan ekstrak daun lakum memberikan pengaruh yang signifikan pada lebar lumen dan ketebalan dinding aorta tikus ( $p < 0,05$ ), sedangkan pada perubahan ukuran sel otot jantung memberikan pengaruh yang tidak signifikan ( $p > 0,05$ ). Gambaran histologis menunjukkan adanya sel busa dan akumulasi lipid otot polos pada perlakuan kontrol dan kelompok dengan pemberian pakan hiperlipid. Kesimpulan dari penelitian ini yaitu pemberian jus buah kersen dan ekstrak daun lakum dapat menurunkan lesi aterosklerosis dengan menghilangkan sel busa dan mencegah sel otot polos berproliferasi sehingga ukuran lebar lumen aorta kembali normal, namun tidak menyebabkan pembesaran otot jantung (kardiomegali).

**Kata Kunci :** *Muntingia calabura* L., *Cayratia trifolia* L., *Aterosklerosis*, *Hiperlipid*, *Sel Busa*, *Kardiomegali*.

## PENDAHULUAN

Perubahan pola makan dan kurangnya aktivitas fisik pada gaya hidup modern dapat mengakibatkan terjadinya ketidakseimbangan energi dan dapat menimbulkan hiperlipidemia. Hiperlipidemia merupakan penyakit yang disebabkan oleh gangguan metabolisme lemak, ditandai dengan peningkatan kadar lipid dalam darah, dan merupakan faktor risiko utama penyebab terjadinya penyakit kardiovaskular. Berdasarkan data WHO tahun 2008, 17,3 juta orang di dunia meninggal akibat penyakit kardiovaskular dan diperkirakan meningkat menjadi 23,6 juta di tahun 2030 (Nirosha *et al.*, 2014). Berdasarkan data tersebut, perlu adanya upaya dalam menurunkan penyakit kardiovaskular yang disebabkan oleh kondisi hiperlipidemia.

Penyakit kardiovaskular diawali dengan kerusakan pada endotel. Kerusakan lapisan endotel aorta melalui mekanisme pembentukan kondisi hiperlipidemia diinisiasi oleh paparan radikal bebas terhadap *Low Density Lipoprotein* (LDL). Stress oksidatif menyebabkan terjadinya disfungsi endotel dan produksi *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) yang berlebihan akan mengoksidasi LDL ekstraseluler. Oksidasi LDL ini akan menghasilkan partikel proinflamasi proaterosklerosis yang merupakan perkembangan dari terjadinya aterosklerosis. Oksidasi LDL akan ditangkap oleh *macrophage-derived monocyte* melalui *scavenger receptor*, sehingga terakumulasi membentuk sel busa (*foam cell*). *Foam cell* ini yang akan membentuk agregat dan lama kelamaan akan membentuk *fatty streak*, lalu *fatty streak* memPERTEBAL dinding aorta dan akan nampak jelas pada penampakan histologis aorta dengan adanya pelebaran abnormal pada dinding aorta (Kumar dkk., 2012). Penelitian Busia dkk., (2016), menyatakan bahwa pada tikus wistar yang diberi diet tinggi lemak selama 4 minggu tampak adanya sel-sel busa pada lapisan tunika intima dan tunika media. Lebih lanjut, aterosklerosis juga dapat menyebabkan hipertensi serta meningkatkan kerja otot yang berakibat pada kardiomegali.

Daun lakum (*Cayratia trifolia* L.) dan buah kersen (*Muntingia calabura* L.) mengandung senyawa flavonoid, saponin, tanin, *squalene* dan alkaloid (Batra dan Nagori, 2013). Zat-zat tersebut kaya akan antioksidan. Pengangkutan radikal bebas adalah mekanisme utama antioksidan terhadap reaksi berantai peroksidasi lipid. Apabila bahan-bahan aktif yang berperan sebagai antioksidan mampu menurunkan ROS secara efektif, maka dapat mencegah terjadinya oksidasi LDL di dalam endotel, sehingga

mekanisme ini efektif untuk menurunkan lesi aterosklerosis. Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh pemberian jus buah kersen dan ekstrak daun lakum terhadap bobot tubuh, lebar lumen dan ketebalan dinding aorta, ukuran sel otot jantung serta mengetahui histomorfometri aorta tikus putih *Rattus norvegicus* jantan akibat hiperlipidemia

## BAHAN DAN METODE

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Struktur dan Fungsi Hewan, dan kandang hewan uji Departemen Biologi Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Diponegoro Semarang. Tahapan pembuatan preparat histologi aorta dan jantung dilaksanakan di Laboratorium Patologi Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Gajah Mada Yogyakarta.

### Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini, yaitu: kandang tikus plastik dengan tutup yang terbuat dari kawat sebanyak 30 buah, botol air minum dan tempat pakan plastik 30 buah, sonde lambung, oven, kertas saring, lumpang dan alu, timbangan digital, thermometer, *diagnostic system kit* (*diasys*), spuit 3 mL, *centrifuge*, mikropipet, *diagnostic system kit*, kapas, alat bedah, bak parafin, *freezer*, mikrotom, *waterbath*, gelas ukur, mikroskop Olympus, pipet tetes, spektrofotometer, alat ukur kolesterol *Cobalt series*.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini, yaitu: tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) strain Wistar berumur 3 bulan dengan bobot  $\pm 200$  g sebanyak 30 ekor dari Laboratorium Biologi FMIPA UNNES Semarang, buah kersen (*Muntingia calabura* L.) dari Desa Kandri Gunung Pati Semarang, daun tanaman lakum (*Cayratia trifolia* L.) dari Kalimantan Barat, simvastatin, pelarut etanol, aquades, kloroform, garam fisiologis (NaCl), larutan BNF 10%, zat warna hematoksilin dan eosin, parafin, alkohol 96%, xylol, alkohol absolut, serum darah tikus, organ jantung tikus, bahan pemeriksaan profil lipid darah metode enzimatis, pakan pellet komersial jenis komplit butiran 594, pakan hiperlipid (formulasi dari Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada), sekam padi kering, masker dan sarung tangan

### Cara Kerja

#### 1. Aklimasi.

Tikus putih ditempatkan ke masing-masing kandang untuk aklimasi selama 1 minggu. Selama

aklimasi diberikan pakan pellet komersial jenis komplit butiran 594 dan minum secara *ad libitum*.

## 2. Pembuatan Ekstrak Daun Lakum

Daun lakum diambil yang setengah tua (daun ketiga sampai kelima dari pucuk) lalu dibersihkan. Daun lakum yang sudah bersih dikeringkan dalam oven 40°C hingga diperoleh kadar air 10%. Sampel kering kemudian direndam dalam pelarut etanol 96% selama 2 x 24 jam. Hasil maserasi kemudian disaring, hasil penyaringan berupa filtrat kemudian diambil dan diuapkan menggunakan rotary evaporator pada suhu 80°C. Ekstrak yang diperoleh berupa pasta. Pembuatan larutan stok ekstrak daun lakum dilakukan dengan cara melarutkan 10 g ekstrak daun lakum dengan 50 mL akuades. Setiap pemberian perlakuan ekstrak daun lakum, diambil sebanyak 0,2 mL dari larutan stok.

## 3. Pembuatan Jus Buah Kersen

Buah kersen yang digunakan dalam penelitian ini adalah buah yang sudah matang, dengan ciri berwarna merah, dan tidak terdapat cacat atau goresan pada buah. Buah kersen yang sudah dibersihkan digerus menggunakan lumpang dan alu. Hasil penggerusan yang mengandung sari buah kersen kemudian di saring menggunakan kertas saring. Pembuatan larutan stok jus buah kersen dilakukan dengan cara menggerus buah kersen dan diambil sarinya. Sari buah kersen yang sudah di saring kemudian disimpan di dalam freezer dan disesuaikan suhunya jika ingin digunakan.

Pembuatan larutan stok simvastatin dilakukan dosis 0,18 mg/200 mg BB dilakukan dengan cara menumbuk tablet simvastatin, kemudian ditimbang sebanyak 45 mg dan dilarutkan dalam 50 mL akuades. Setiap pemberian perlakuan simvastatin, diambil sebanyak 0,2 mL dari larutan stok. Larutan stok dibuat satu kali selama perlakuan dan disimpan dalam lemari pendingin.

## 4. Tahap Perlakuan

Pengecekan status hiperlipidemia dilakukan sebelum memulai perlakuan. Darah diambil dari ujung ekor beberapa tetes ke dalam tabung eppendorf kemudian didiamkan selama 30 menit lalu disentrifugasi dengan kecepatan 1500 rpm selama 10 menit untuk mendapatkan serum darah. Serum dimasukkan ke dalam tabung eppendorf menggunakan mikropipet untuk selanjutnya dilakukan pengecekan profil lipid darah melalui metode CHOD-PAP menggunakan *diagnostic system kit (Diasys)*.

Penelitian ini menggunakan desain Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 5

kelompok perlakuan dan 6 ulangan. Pemberian pakan non hiperlipid dilakukan pada kelompok kontrol negatif (P0), sebanyak 15 g perhari pakan diletakkan pada tempat pakan yang disediakan. Pemberian pakan hiperlipid sebanyak 15 g perhari dilakukan pada kelompok perlakuan (P1-P4) sebanyak 24 ekor selama 28 hari. Setiap 2 kali seminggu yaitu pada hari ke-4 dan ke-7 dihitung sisa pakan yang tersisa untuk menghitung konsumsi pakan tikus. Selanjutnya pemberian perlakuan yang pertama yaitu pemberian pakan standar tanpa diberikan jus kersen dan ekstrak daun lakum (P0). Perlakuan selanjutnya, yaitu pemberian pakan hiperlipid kepada kelompok perlakuan (P1, P2, P3, P4) selama 28 hari. Pada P1, tikus hanya diberikan pakan hiperlipid tanpa perlakuan apapun, P2 adalah tikus yang diberi pakan hiperlipid disertai pemberian ekstrak buah kersen 0,2 mL/200 g BB, P3 adalah tikus yang diberi pakan hiperlipid disertai pemberian ekstrak daun lakum 40 mg/200 g BB, dan P4 adalah tikus yang diberi pakan hiperlipid disertai pemberian simvastatin 0,18 mg/200 g BB

## 5. Tahap Pembedahan

Tikus dimasukan ke dalam wadah tertutup dan dibius menggunakan kapas yang sudah dibasahi dengan kloroform sampai pingsan. Tikus kemudian dibedah hingga jantung tikus terlihat. Tahap selanjutnya yaitu pengambilan darah dari jantung menggunakan spuit dengan ukuran 3 mL dengan posisi jarum membentuk sudut 45°C terhadap jantung. Setelah itu, organ jantung diisolasi, dicuci dalam larutan NaCl fisiologis kemudian dilakukan penimbangan. Organ jantung bersamaan dengan organ lainnya difiksasi dalam botol berisi BNF 10%, selanjutnya pembuatan preparat histologis dengan metoda parafin dan pewarnaan *Hematoxylin-Eosin (HE)* di lakukan di Laboratorium Patologi Fakultas Kedokteran Hewan UGM (Isdadiyanto dkk., 2013).

## 6. Pengukuran Variabel Penelitian

Pengukuran lebar lumen dan tebal dinding aorta tikus diamati melalui pembesaran mikroskopis 100x, pengukuran sel otot jantung tikus diamati melalui pembesaran mikroskopis 400x lalu perhitungan dilakukan menggunakan aplikasi DP2-BSW pada fotomikrograf. Pengamatan lesi aterosklerosis dilakukan dengan mengamati ada atau tidaknya sel busa, akumulasi sel otot polos, makrofag ataupun thrombus pada lapisan tunika intima atau tunika media pada perbesaran 400x.

## 7. Rancangan Penelitian dan Analisis Data

Rancangan percobaan yang

digunakan dalam penelitian ini adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 5 jenis perlakuan, masing-masing perlakuan terdiri atas 6 ulangan. Data yang diperoleh dianalisis dengan pola distribusi normal dan homogenitas data. Perbedaan antar kelompok diketahui dengan melakukan Uji ANOVA (*Analysis of Variance*). Jika terdapat perbedaan antar kelompok secara signifikan, dilanjutkan dengan uji Duncan dengan taraf signifikansi 5% (Santoso, 2012)

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian berupa lebar lumen aorta, ketebalan dinding aorta, dan ukuran sel otot jantung dapat dilihat pada Tabel 1. Hasil analisis pengaruh pemberian jus buah kersen dan daun

lakum terhadap lebar lumen aorta dan ketebalan dinding aorta menunjukkan hasil yang berbeda nyata ( $p < 0.05$ ), sedangkan ukuran sel otot jantung menunjukkan hasil yang tidak berbeda nyata ( $p > 0.05$ ). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian jus buah kersen (*Muntingia calabura* L.) dan ekstrak daun lakum (*Cayratia trifolia* L.) selama 4 minggu dapat mengurangi lesi aterosklerosis dengan menghilangkan sel busa dan mencegah sel otot polos yang berproliferasi sehingga ukuran lebar lumen dan ketebalan dinding aorta kembali normal. Pemberian pakan hiperlipid selama 28 hari tidak sampai menyebabkan pembesaran otot jantung (kardiomegali)

Tabel 1. Rerata lebar lumen aorta, ketebalan dinding aorta dan sel otot jantung tikus putih setelah pemberian jus buah kersen dan ekstrak daun lakum selama 28 hari

Parameter	Perlakuan				
	P0	P1	P2	P3	P4
	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD
Lebar lumen aorta (µm)	259,54 <sup>b</sup> ±33,59	124,41 <sup>a±</sup> 32,34	211,84 <sup>ab</sup> ±83,89	253,22 <sup>b±</sup> 75,06	179,732 <sup>ab±</sup> 53,67
Ketebalan dinding aorta (µm)	85,12 <sup>b±</sup> 17,39	89,79 <sup>b±</sup> 20,46	50,79 <sup>a±</sup> 14,96	48,54 <sup>a±</sup> 12,69	45,82 <sup>a±</sup> 24,2
Sel otot jantung (µm)	12,73 <sup>a±</sup> 2,69	12,26 <sup>a±</sup> 2,42	12,97 <sup>a±</sup> 1,39	12,7 <sup>a±</sup> ±2,26	11,97 <sup>a±</sup> 1,92

Keterangan : Angka yang diikuti tanda superskrip yang berbeda pada baris yang sama menunjukkan berbeda nyata. P0= perlakuan kontrol pemberian pakan standar, P1= tikus hanya diberikan pakan hiperlipid, P2= tikus yang diberi pakan hiperlipid + jus buah kersen 0,2 mL/200 g BB, P3= tikus yang diberi pakan hiperlipid + ekstrak daun lakum 40 mg/200 g BB dan P4= tikus yang diberi pakan hiperlipid disertai pemberian simvastatin 0,18 mg/200 g BB. Data yang ditampilkan berupa rerata (X) ± simpangan baku (SD).

Berdasarkan hasil pengukuran dan uji analisis dengan ANOVA pengaruh pemberian jus buah kersen (*Muntingia calabura* L.) dan ekstrak daun lakum (*Cayratia trifolia* L.) terdapat perbedaan ukuran lumen dan ukuran ketebalan dinding aorta antar perlakuan. Pemberian larutan jus buah kersen sebanyak 0,2 mL/200 g BB/hari, ekstrak daun lakum 40 mg/200 g BB/hari dan simvastatin 0,18 mg/200 g BB/hari yang diberikan selama 28 hari memiliki pengaruh yang signifikan terhadap penurunan lebar lumen dan ketebalan dinding aorta tikus yang diinduksi pakan hiperlipid. Lebar lumen aorta yang menyempit diakibatkan oleh kondisi hiperkolesterolemia.

Nilai rata-rata lebar lumen aorta kelompok P0, P2, P3 dan P4 lebih besar dari kelompok kontrol P1. Ketebalan dinding aorta berkebalikan dengan lebar lumen aorta kelompok perlakuan P1

menunjukkan dinding aorta yang lebih tebal dibandingkan P0, P2, P3 dan P4. Lumen aorta pada kelompok perlakuan dan kelompok pemberian pakan hiperlipid lebih sempit dibandingkan kelompok kontrol berkebalikan dengan hasil pengukuran ketebalan dinding aorta, hal ini disebabkan kelompok pemberian pakan hiperlipid mengalami penebalan dinding aorta yang diakibatkan penimbunan lemak maupun proliferasi sel otot polos dinding aorta yang kemudian menyebabkan lebar lumen aorta pada kelompok kontrol semakin kecil (Gambar 1. A)

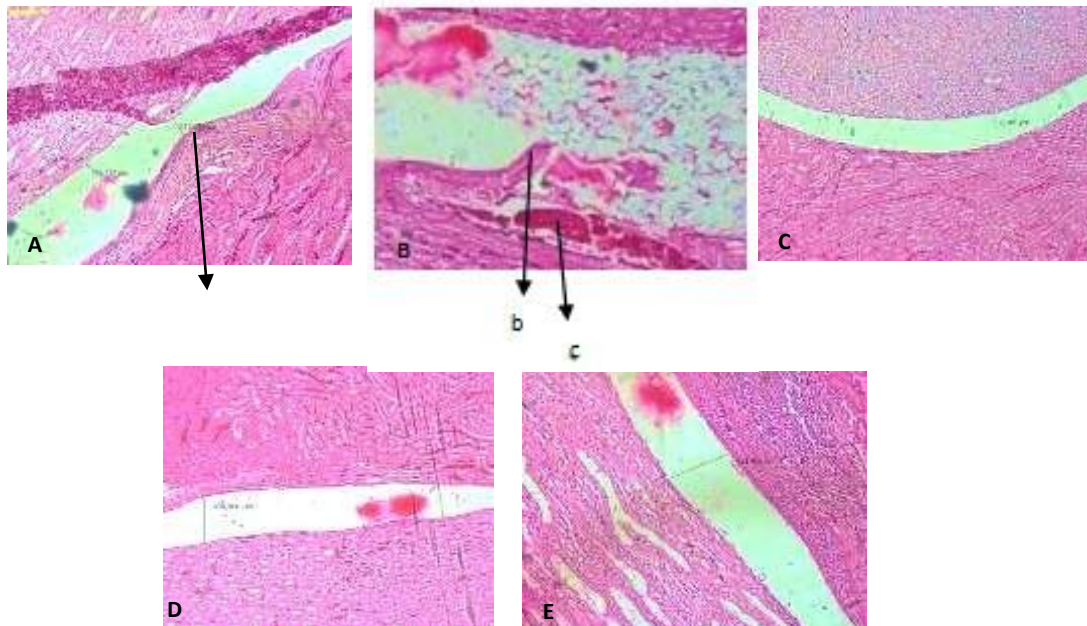
Menurut Handayani dan Prijadi (2007), LDL yang teroksidasi akan memacu terbentuknya zat yang dapat melekat dan menarik monosit menembus lapisan endotel dan masuk kedalam intima. Oksidasi merupakan salah satu perubahan yang terjadi pada LDL yang berada di dalam

intima. Hal ini dapat terjadi sebagai aksi dari zat oksigen reaktif dan enzim-enzim prooksidan yang berasal dari endotel yang teraktivasi atau sel-sel otot polos, atau dapat pula dari makrofag yang menembus dinding pembuluh darah. LDL yang telah teroksidasi sempurna dapat mengubah makrofag menjadi sel busa. Sel busa akan membentuk IGF-1 yang merupakan jenis *growth factor* yang akan memicu terjadinya proliferasi sel otot polos dari tunika media ke tunika intima. Sel busa dan migrasi otot polos yang semakin banyak terbentuk akan saling berkaitan dan membentuk gumpalan yang semakin lama semakin besar yang mengakibatkan penyempitan lumen pembuluh darah. Setelah itu, sel busa akan mati dan mengeluarkan komponen lipidnya, komponen lipid inilah awal mula aterosklerosis.

Hasil uji Duncan menunjukkan tidak adanya perbedaan yang nyata baik dalam lebar lumen aorta maupun ketebalan dinding aorta pada perlakuan P2 tikus yang diberi pakan hiperlipid + jus buah kersen 0,2 mL/200 g BB dengan P3 tikus yang diberi pakan hiperlipid + ekstrak daun lakum 40 mg/200 g BB, P2 tikus yang diberi pakan

hiperlipid + jus buah kersen 0,2 mL/200 g BB dengan P4 tikus yang diberi pakan hiperlipid disertai pemberian simvastatin 0,18 mg/200 g BB, dan P3 tikus yang diberi pakan hiperlipid + ekstrak daun lakum 40 mg/200 g BB dengan P4 tikus yang diberi pakan hiperlipid disertai pemberian simvastatin 0,18 mg/200 g BB. Hal ini menunjukkan bahwa jus buah kersen, ekstrak daun lakum dan simvastatin memiliki efektivitas yang hampir sama dalam penurunan lesi aterosklerosis pada aorta yang diduga karena kinerja dari zat-zat antioksidan. Kelompok tikus dengan pemberian jus buah kersen, ekstrak daun lakum dan simvastatin menunjukkan penebalan dinding dan endotel aorta jantung yang lebih rendah dibandingkan dengan penebalan dinding pada kelompok tikus yang diberikan pakan hiperlipid.

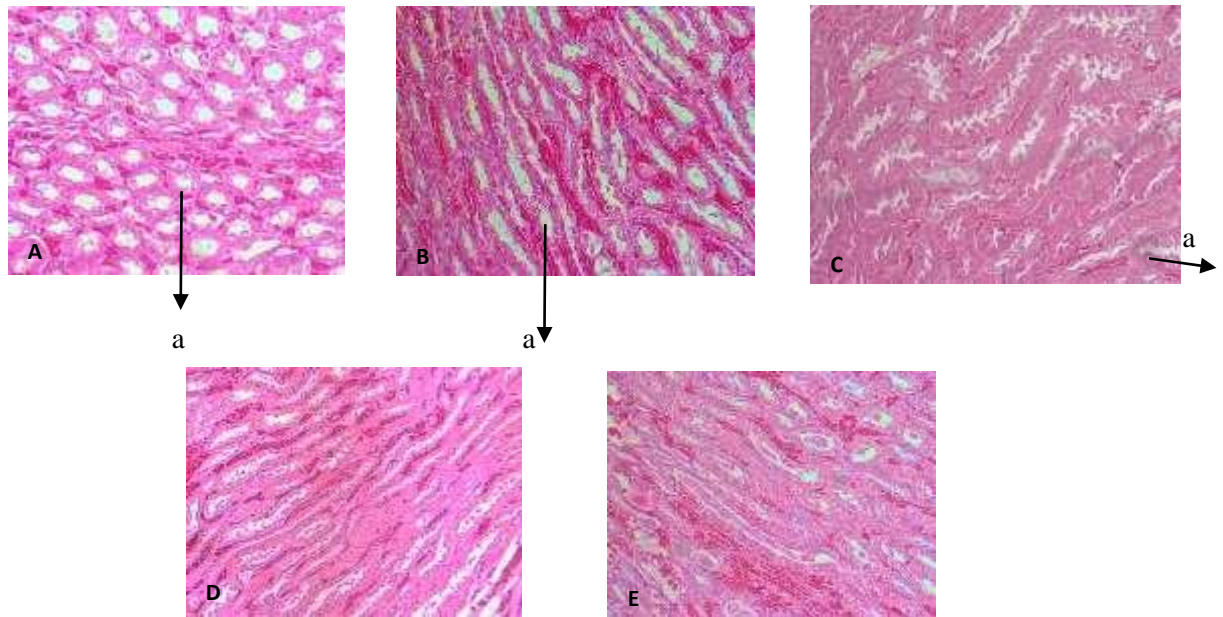
Hasil pengamatan preparat lebar lumen aorta perbesaran 100x dengan pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* (HE) dapat dilihat melalui gambar dan deskripsi berikut ini



Gambar 1. Gambaran histologi lebar lumen aorta. A: kelompok kontrol (P0), B: kelompok pemberian pakan hiperlipid tanpa perlakuan (P1), C: kelompok pemberian pakan hiperlipid+pemberian jus buah kersen (P2), D: kelompok pemberian pakan hiperlipid+ekstrak daun lakum (P3), E: kelompok pemberian pakan hiperlipid+simvastatin (P4). Adanya penyempitan lumen aorta pada kelompok P0 dan P1.

Keterangan : (a) penebalan dinding aorta, (b) terjadinya rupture, (c) thrombus

Hasil pengamatan preparat dinding aorta bagian tunika media perbesaran 400x dengan pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* (HE) dapat dilihat melalui gambar dan deskripsi dibawah ini



Gambar 2. Gambaran histologi dinding aorta bagian tunika media hewan uji. A: kelompok kontrol (P0), B: kelompok pemberian pakan hiperlipid tanpa perlakuan (P1), C: kelompok pemberian pakan hiperlipid + pemberian ekstrak buah kersen (P2), D: kelompok pemberian pakan hiperlipid + ekstrak daun lakum (P3), E: kelompok pemberian pakan hiperlipid + simvastatin (P4).

Keterangan : (a) sel busa

Berdasarkan Gambar 1A dan 1B dapat dilihat bahwa lumen aorta pada kelompok P0 dan P1 terdapat penyempitan lumen sedangkan pada P2, P3 dan P4 tidak terdapat adanya penyempitan lumen. Hasil pada Gambar 1 bagian B yang merupakan gambaran histologis aorta P1 bahkan menunjukkan adanya rupture pembuluh darah dan menghasilkan thrombus. Aorta pada sediaan P0 dan P1 mengalami penebalan dinding aorta yang diakibatkan proliferasi sel-sel otot polos dan adanya sel-sel busa yang menghasilkan plak atheroma, menunjukkan perkembangan aterosklerosis, sedangkan pada gambar aorta P2, P3 dan P4 tidak terdapat plak atheroma dan penebalan dinding aorta. Hal ini menunjukkan bahwa aorta tersebut tidak mengalami aterosklerosis.

Konsumsi lemak berlebihan dapat menyebabkan hiperlipidemia dengan meningkatnya kadar kolesterol LDL. Hiperlipidemia adalah meningkatnya kadar kolesterol atau trigliserida, penyebab terjadinya hiperlipidemia adalah akibat dari asupan makanan tinggi kolesterol, lemak jenuh, dan kalori yang berlebihan. Hiperlipidemia juga dapat mengganggu fungsi endotel melalui peningkatan pembentukan radikal bebas oksigen yang mendeaktivasi nitrat oksida. Perubahan kimiawi lemak dipicu radikal bebas yang

dihasilkan dalam makrofag atau sel endotel di dinding arteri akan menghasilkan LDL teroksidasi. LDL teroksidasi (LDL-oks) kemudian ditangkap oleh makrofag melalui *scavenger receptor* secara terus menerus dan makrofag berubah menjadi sel busa, juga memicu migrasi sel otot polos dari media masuk ke dalam tunika intima dan memicu proliferasi sel-sel otot polos di tunika intima. Sel busa ini kemudian bersatu membentuk *fatty streak* (bercak perlemakan) sehingga dianggap sebagai prekursor ateroma (Hermanto & Muawanah, 2008) Hal ini sejalan dengan Sukandar (2008), yang menyatakan bahwa penyempitan lebar lumen aorta disebabkan oleh proliferasi sel otot polos, produksi matriks ekstraseluler, dan akumulasi lipid pada dinding aorta, sehingga dinding aorta akan menebal dan mendesak lumen.

Pembentukan lesi aterosklerosis lebih lanjut seperti yang terdapat pada Gambar 1 bagian B (kelompok P1), bercak lemak berkembang menjadi intermediet dan lesi lanjut yang membentuk lapisan fibrosa yang membatasi lesi dari lumen pembuluh darah. Lapisan fibrosa ini merupakan campuran leukosit, debris, sel busa dan lipid bebas yang membentuk inti nekrotik, serta penimbunan kalsium ke dalam plak fibrosa yang menyebabkan pengerasan. Apabila terjadi perlekatan trombosit ke tepian ateroma dapat

mengakibatkan thrombosis. bercak lemak ateroma inilah yang dapat mengalami perdarahan, ulserasi, kalsifikasi, dan menyebabkan infark miokardium.

Pada kelompok tikus wistar dengan pemberian pakan hiperlipid dan bersamaan dengan pemberian jus buah kersen dengan dosis 0,2 mL/200 g BB selama 28 hari, terlihat pada Gambar 2 C, menunjukkan tidak terdapatnya sel-sel busa pada lapisan tunika intima maupun tunika media. Hal ini karena kandungan dari jus buah kersen yang mengandung *squalene*, vitamin C dan berbagai antioksidan seperti flavonoid, saponin, tanin dan alkaloid sehingga dapat memberikan efek protektif terhadap hiperlipidemia. Kelompok perlakuan pada pemberian hiperlipid ditambahkan ekstrak daun lakum (Gambar 2 bagian D) memperlihatkan hasil tidak terlihatnya sel busa, makrofag dan akumulasi lipid otot polos pada tunika intima dan tunika media. Menurut Perumal *et al.* (2012), ekstrak daun lakum mengandung alkaloid, tanin, flavonoid, saponin, fenol, dan tripterin. Golongan senyawa yang diduga berpotensi sebagai antioksidan di dalam ekstrak metanol lakum diantaranya adalah flavonoid, fenolik, dan triterpenoid. Senyawa fenolik, flavonoid dan triterpenoid pada strukturnya mengandung gugus hidroksil yang dapat mendonorkan atom hidrogennya kepada radikal bebas, sehingga senyawa fenolik, flavonoid, dan triterpenoid berpotensi sebagai antioksidan.

Berdasarkan penelitian Sudargo (2017), kemampuan jus buah kersen dalam menurunkan total kolesterol adalah karena tingginya kadar Vitamin C, vitamin C merupakan antioksidan yang dapat mencegah oksidasi LDL. Vitamin C bekerja dalam menurunkan kolesterol dengan aktivitas *hydroxylase 7a* yang meningkatkan reaksi kolesterol ke asam empedu dengan meningkatkan kecepatan ekskresi kolesterol, setelah itu maka ekskresi kolesterol akan menurunkan jumlah kolesterol dalam darah. Vitamin C juga dapat meningkatkan HDL dalam pembuluh darah dimana hal ini dapat meningkatkan pembuangan feses dan menurunkan absorpsi asam empedu yang dapat diubah menjadi kolesterol. Selain itu, buah kersen juga mengandung fenol, saponin, tannin dan flavonoid. Flavonoid merupakan senyawa pereduksi yang dapat menghambat banyak reaksi oksidasi. Menurut Puspasari dkk. (2016), flavonoid bekerja dengan mengurangi kadar *3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA* (HMG-CoA) reduktase yang nantinya menimbulkan efek penurunan kadar kolesterol dalam tubuh. Pada saat kolesterol

ditranspor dari usus ke hati, maka HMG-CoA reduktase yang bertugas mengubah asetil-koA menjadi mevalonat dalam sintesis kolesterol akan terhambat sehingga produk sintesis kolesterol oleh hati akan berkurang. Flavonoid juga meningkatkan aktivitas *Lecithin Acyl Transferase* (LCAT) yang dapat menurunkan kadar kolesterol bebas dalam darah. Saponin dapat menghambat jumlah trigliserida dalam darah dengan cara menghambat penyerapannya di usus. Saponin menghambat penyerapan kolesterol di dalam usus sehingga menyebabkan kolesterol tidak dapat diserap yang akhirnya dikeluarkan bersama dengan feses. Saponin akan berikatan dengan asam empedu dan meningkatkan ekskresi asam empedu di dalam feses yang menyebabkan konversi kolesterol menjadi asam empedu sangat meningkat untuk upaya mempertahankan depot asam empedu. Konsekuensinya, reseptor LDL dari hati akan dinaikkan sehingga terjadi peningkatan pengambilan LDL yang akan disertai dengan penurunan kadar kolesterol plasma. Menurut Adiputro *et al.*, (2013), flavonoid sebagai antioksidan merupakan *scavenger* ROS yang akan menghambat reaksi oksidasi dari LDL. Tanin menghambat penyerapan lemak di usus dengan cara bereaksi dengan protein mukosa dan sel epitel usus. Selain itu, tanin dapat mengendapkan mukosa protein di permukaan usus halus sehingga mengurangi efektivitas penyerapan kolesterol dan lemak. Protein dan asam amino yang terkandung pada pakan kemungkinan diendapkan oleh tanin sehingga penyerapan lemak dari pakan terganggu.

Pada kelompok perlakuan pemberian hiperlipidemia ditambahkan simvastatin dosis 0,18 mg/200 g BB, masih ditemukan adanya sedikit sel busa pada tunika media, namun tidak sebanyak pada kelompok P1. Menurut Suyatna (2007), simvastatin merupakan obat yang efektif untuk menurunkan kadar kolesterol yang bekerja dengan cara menghambat enzim HMG-CoA reduktase yang berfungsi sebagai katalis dalam pembentukan kolesterol. HMG-CoA reduktase yang dihambat akan menyebabkan penurunan sintesis kolesterol dan peningkatan jumlah reseptor LDL yang ada di dalam membran sel hati sehingga akibatnya kadar kolesterol dalam darah menurun. Adanya gugus karbonil pada struktur simvastatin yang dapat berikatan dengan elektron bebas dari radikal reaktif diduga kuat berhubungan dengan aktivitas antioksidan.

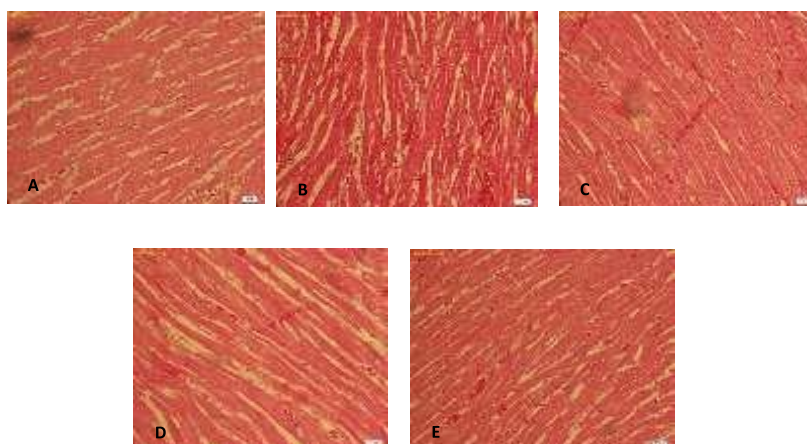
Zat-zat aktif tersebut merupakan golongan zat aktif yang berperan sebagai antioksidan.

Pengangkutan radikal bebas adalah mekanisme utama antioksidan terhadap reaksi berantai peroksidasi lipid. Apabila bahan-bahan aktif yang berperan sebagai antioksidan mampu menurunkan ROS secara efektif, maka dapat mencegah terjadinya oksidasi LDL di dalam endotel, sehingga mekanisme ini efektif untuk menurunkan lesi aterosklerosis (Winarsi, 2010)

Sel otot jantung juga menjadi parameter dalam penelitian ini terkait dengan lesi aterosklerosis lebih lanjut, penyempitan pembuluh darah akibat plak dapat menyebabkan meningkatnya tekanan jantung, yang apabila terus dibiarkan akan memperbesar ukuran sel otot jantung (kardiomegali) karena meningkatnya kinerja otot jantung. Keadaan kardiomegali merupakan akibat dari keadaan hipertrofi

ventrikel sebagai kompensasi peningkatan beban jantung dalam waktu yang lama. Hipertrofi ventrikel terjadi akibat pemanjangan serabut otot yang meningkatkan volume di dalam ruang jantung, dilatasi menyebabkan peningkatan *preload* curah jantung karena sebuah otot yang teregang akan berkontraksi lebih kuat, akan tetapi dilatasi memiliki keterbatasan sebagai mekanisme kompensasi. Serabut otot jika diregangkan melebihi titik tertentu akan menjadi tidak efektif (Prasetyo, 2015).

Hasil pengamatan preparat sel otot jantung perbesaran 400x dengan pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* (HE) dapat dilihat melalui gambar dan deskripsi di bawah ini



Gambar 3. Histologis sel otot jantung *Rattus norvegicus* jantan dengan perbesaran 400x. (A) sel otot jantung kelompok P0, (B) sel otot jantung kelompok P1, (C) sel otot jantung kelompok P2, (D) sel otot jantung kelompok P3, (E) sel otot jantung kelompok P4

Pada pengukuran sel otot jantung yang ditunjukkan pada Tabel 1 dan Gambar 3 menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan antar perlakuan terhadap ukuran sel otot jantung. Hasil ini diduga karena perlakuan pemberian pakan hiperlipid selama 28 hari belum menyebabkan lesi aterosklerosis berkembang lebih lanjut. Hal ini sesuai dengan pendapat Mutaqqin (2009), bahwa keadaan kardiomegali merupakan akibat dari keadaan hipertrofi ventrikel sebagai kompensasi peningkatan beban jantung dalam waktu yang lama. Hipertrofi meningkatkan jumlah sarkomer dalam sel-sel miokardium, bergantung pada jenis beban hemodinamik yang mengakibatkan gagal jantung. Sarkomer dapat bertambah secara paralel ataupun serial. Keadaan tersebut akan berefek pada penurunan kualitas kontraksi dari ventrikel sehingga menurunkan

*cardiac output*, sehingga suplai darah ke jaringan target akan menurun. Berdasarkan hasil penelitian ini, menunjukkan bahwa pemberian pakan hiperlipid dalam waktu 28 hari masih dalam batas toleran bagi sistem kerja jantung, sehingga walaupun pakan hiperlipid dapat menyebabkan plak pada aorta, namun belum cukup untuk menyebabkan kardiomegali.

### KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa pemberian jus buah kersen (*Muntingia calabura* L.) dan ekstrak etanol daun lakum (*Cayratia trifolia* L.) selama 4 minggu dapat menurunkan lesi aterosklerosis dengan menghilangkan sel busa dan mencegah proliferasi sel otot polos sehingga ukuran lebar lumen dan ketebalan dinding aorta



kembali normal. Pengukuran sel otot jantung menunjukkan bahwa pemberian pakan hiperlipid selama 28 hari tidak menyebabkan pembesaran otot jantung (kardiomegali).

#### DAFTAR PUSTAKA

- Adiputro, D.L., Widodo, M.A., Romdoni, & R., Sargowo, D. 2013. Extract of Magosteen increases High Density Lipoprotein Level in Rats Fed High Lipid. *Universa Medicina*, 32 (1):37-43
- Batra, S., N. & B.P. Nagori. 2013. Preliminary phytochemical studies and evaluation of antidiabetic activity of roots of *Cayratia trifolia* (L.) Domin in alloxan induced diabetic albino rats. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 3(3) : 97-100
- Busia, S., Durry, M.F., & Lintong, P.M. 2016. Pengaruh pemberian minyak kanola terhadap gambaran histopatologik aorta dan kadar kolesterol tikus Wistar dengan diet tinggi lemak. *Journal e-Biomedik*. 4(2).
- Handayani D, & Prijadi B, 2007. Pengaruh Pasta Tomat Terhadap Jumlah Sel Busa Aorta Tikus Dengan Diet Aterogenik. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 23(4): 92-99.
- Kumar, V., Aster, J.C., & Abbas, A.K. 2012. *Buku Ajar Patologi*: Edisi 7. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Mutaqqin, A. 2009. *Asuhan Keperawatan Klien dengan Gangguan Sistem Kardiovaskular*. Jakarta: Salemba Medika.
- Nirosha, K., M. Divya, S., Vamsi, & M. Sadiq. 2014. A review on hyperlipidemia. *International Journal of Novel Trends in Pharmaceutical Science*. 4(5) : 81-92.
- Santoso, S. 2012. *Mahir Statistik Multivariat dengan SPSS*. Jakarta : PT Elex Media Komputindo.
- Sudargo, B. 2017. The Effect of Kersen Juice on Lipid Profile of Sprague Dawley Rats: A Randomized Controlled Trial (RCT). *Asian J. Clin. Nutr*, 9, 97-103.
- Sukandar, E.Y. 2008. *Iso Farmakoterapi Farmakope*. Jakarta : PT. ISFI.
- Suyatna, F.D. 2007. *Hipolipidemik*. Dalam: S.G. Gunawan *et al* : *Farmakologi dan Terapi*. Edisi 5. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Perumal, P.C., Sophia, D., Raj, C.A., Ragavendran, P., Starlin, T., & Gopalakrishnan, V.K. 2012. In Vitro Antioxidant Activities and HPTLC Analysis of Ethanolic Extract of *Cayratia trifolia* (L.). *Asian Pacific Journal of tropical disease*. S952-S956.
- Prasetyo, A. 2015. Keadaan kardiomegali pada pasien gagal jantung kongestif. *Jurnal Keperawatan dan Kesehatan*. 2(3).
- Puspasari, A.F., Agustini, S.M., & Illahika, AP. 2016. Pengaruh ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura*) terhadap profil lipid mencit putih (*Mus musculus*) jantan yang diinduksi minyak jelantah. *Jurnal Universitas Muhamaddiyah Malang*. 12(1).
- Winarsi, H. 2007. *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas*. Yogyakarta: Kanisius.