

**PENGARUH EKSTRAK DAUN JERUJU (*Acanthus ilicifolius*) TERHADAP
PENURUNAN KADAR LDL DARAH PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)
JANTAN GALUR WISTAR DIABETES YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

*The Effectivity of Jeruju Leaves Extract (*Acanthus ilicifolius*)
on Decreasing LDL-Cholesterol of Alloxan-Induced Diabetic Male Wistar Rats
(*Rattusnorvegicus*)*

Anggita Saraswati, Irmawati M. Dikman, Retno Budiarti

Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah Surabaya

Email: anggitasaraswati7@gmail.com

ABSTRACT

Background : DM is a chronic disease that has long-term complications. Alloxan is a fast way to produce experimental diabetic (hyperglycemic) in animal experiments related to elevated LDL. Jeruju (*Acanthus ilicifolius*) is a low-growth herbaceous plant that easily grows containing secondary metabolites such as Alkaloids, Saponins, Flavonoids, Terpenoids, and Phenols.

Objective : To determine the effect of jeruju leaf extract on the decrease in blood levels of LDL of male Wistar rat (*Rattus norvegicus*) induced Alloxan.

Methods : This research is an experimental laboratory type with Post Test Only Control Group Design. The sample using 24 rats, which were divided into 3 groups: negative control group (K-) were given standard feed; positive control group (K+) induced alloxan 120 mg/kgBW on 1st day; the treatment group (P) induced alloxan 120 mg/kgBW on 1st day and was given jeruju leaf extract 67.2 mg/kgBW on 5th-14th day. The 15th day a blood sample was taken to determine LDL levels.

Result : The results of One-Way ANOVA test showed an insignificant mean difference ($p = 0.270$) in LDL level of K- (= 9.75 mg/dl) and the K+ (= 11.38 mg/dl). Insignificant mean difference ($p = 0.270$) in P (= 9 mg/dl) with blood LDL levels in the K+ (= 11.38 mg/dl) and the K- (= 9, 75 mg/dl).

Conclusion : Giving alloxan can increase blood levels of LDL and administration of jeruju leaf extract can reduce blood levels of LDL in experimental animals but not statistically significant.

Keywords: Alloxan, LDL, *Acanthus ilicifolius*.

ABSTRAK

Latar Belakang : DM merupakan penyakit kronis yang memiliki komplikasi jangka panjang. Aloksan merupakan cara cepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada binatang percobaan yang terkait peningkatan LDL. Tanaman jeruju (*Acanthus ilicifolius*) merupakan tanaman herba rendah yang mudah tumbuh mengandung senyawa-senyawa metabolit sekunder seperti Alkaloid, Saponin, Flavonoid, Terpenoid, dan Fenol.

Tujuan : Untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun jeruju terhadap penurunan kadar LDL darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan.

Metode : Penelitian ini termasuk jenis eksperimental laboratoris dengan rancangan *Post Test Only Control Group Design*. Sampel sebanyak 24 ekor tikus, yang dibagi menjadi 3 kelompok : kelompok kontrol negatif (K-) diberi pakan standar; kelompok kontrol positif (K+) diinduksi aloksan 120mg/kgBB hari ke-1; kelompok perlakuan (P) diinduksi aloksan 120 mg/kgBB hari ke-1 dan ekstrak daun jeruju 67,2 mg/kgBB hari ke-5-14. Hari ke-15 dilakukan pengambilan sampel darah untuk penentuan kadar LDL darah.

Hasil : Hasil uji One-Way ANOVA, menunjukkan perbedaan rerata yang tidak signifikan ($p = 0,270$) pada kadar LDL darah kelompok kontrol negatif (= 9,75 mg/dl) dengan kelompok kontrol positif (= 11,38 mg/dl). Perbedaan rerata yang tidak signifikan ($p = 0,270$) pada kelompok perlakuan (= 9 mg/dl) dengan kadar LDL darah kelompok kontrol positif (= 11,38 mg/dl) dan kelompok kontrol negatif (= 9,75 mg/dl).

Kesimpulan : Pemberian aloksan dapat meningkatkan kadar LDL darah hewan coba dan pemberian ekstrak daun jeruju dapat menurunkan kadar LDL darah hewan coba namun tidak signifikan secara statistik.

Kata kunci : DM, Aloksan, LDL, *Acanthus ilicifolius*

PENDAHULUAN

Diabetes adalah penyakit kronis yang memerlukan perawatan medis dan edukasi manajemen diri pasien yang berkelanjutan, dukungan untuk mencegah komplikasi akut serta untuk mengurangi risiko komplikasi jangka panjang (ADA, 2015). Jumlah penderita diabetes di Indonesia pada tahun 2017 mencapai sekitar 10,3 juta yang mana merupakan peringkat ke-6 di dunia dengan rentang usia penderita diabetes sekitar 20-79 tahun. Di kawasan Pasifik Barat, Indonesia berada pada urutan ke-2 dengan jumlah penderita diabetes berkisar 10,6 juta orang pada rentang usia 18-99 tahun (IDF, 2017).

DM merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya (PERKENI, 2015). Insulin adalah suatu polipeptida yang mengandung dua rantai asam amino yang dihubungkan oleh dua jembatan disulfide. DM yang tidak terkontrol dapat meningkatkan risiko terjadinya komplikasi vascular.

Pada komplikasi makrovaskular berupa penyakit jantung coroner (PJK), stroke,

dan penyakit pembuluh darah perifer. Banyak hal yang dapat berperan dalam kejadian PJK, salah satunya adalah dislipidemia (Hanum, 2013).

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan atau penurunan fraksi lipid dalam plasma. Terjadinya hiperkolesterolemia pada DM diakibatkan oleh overproduksi VLDL yang dapat meningkatkan produksi IDL dan LDL, dan berkurangnya afinitas reseptor LDL. Hal ini menyebabkan penurunan *clearance* LDL dan VLDL *remnant*, dan menyebabkan peningkatan konsentrasi LDL (Hanum, 2013). Hiperlipidemia merupakan suatu keadaan terjadinya peningkatan kolesterol dan trigliserida di atas batas normal. Peningkatan kolesterol serum yang terjadi, terutama mencerminkan peningkatan kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL) (Susiwati, *et al.*, 2018).

Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada binatang percobaan. Pemberian aloksan adalah cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada binatang percobaan. Aloksan dapat menyebabkan Diabetes Melitus tergantung insulin pada binatang tersebut (aloksan diabetes) dengan karakteristik mirip dengan Diabetes Melitus tipe 1 pada manusia. Aloksan dapat diberikan secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan pada binatang percobaan. Aloksan bersifat toksik selektif terhadap sel beta pankreas yang memproduksi insulin karena terakumulasinya aloksan secara khusus melalui transporter glukosa yaitu GLUT2 (Yuriska F., 2009).

Aksi toksik aloksan pada sel beta diinisiasi oleh radikal bebas yang dibentuk oleh reaksi redoks. Aloksan dan produk reduksinya, asam dialurik, membentuk siklus redoks dengan formasi radikal superoksida. Aksi radikal bebas dengan rangsangan

tinggi meningkatkan konsentrasi kalsium sitosol yg menyebabkan destruksi cepat sel beta pankreas. Karena rusaknya sel beta pankreas maka insulin tidak terbentuk sehingga kadar glukosa darah meningkat (Yuriska F., 2009). Kurangnya insulin pada diabetes juga diketahui berkaitan dengan peningkatan sintesis kolesterol yang mungkin disebabkan oleh meningkatnya aktivitas HMG-KoA reduktase serta produksi dan sekresi partikel VLDL, yang pada gilirannya menyebabkan kadar trigliserida plasma meningkat (Winarsi, *et al.*, 2013). Menurut Harrison (2018) bahwa peningkatan produksi glukosa dan trigliserida dan sekresi *very low-density lipoprotein* (VLDL) terkait dengan penurunan kolesterol *high-density lipoprotein* (HDL) dan peningkatan *low-density lipoprotein* (LDL).

Jeruju (*Acanthus ilicifolius*) merupakan tanaman herba rendah, terjerai dipermukaan tanah, kuat, agak berkayu, ketinggiannya bisa mencapai 2 meter (Noor *et al.*, 2012). Tumbuhan *A. ilicifolius* dapat sebagai tumbuhan hias karena keindahan bunganya, juga diketahui sebagai tumbuhan obat. (Irawanto, *et al.*, 2015). Tanaman jeruju (*Acanthus ilicifolius*) mengandung senyawa-senyawa metabolit sekunder seperti Alkaloid, Saponin, Flavonoid, Terpenoid, dan Fenol (Ernianingsih, *et al.*, 2014). Menurut Nurfitri, *et al.* (2018) dalam penelitiannya menunjukkan bahwa ekstrak metanol daun dan buah jeruju, serta taurin menurunkan kadar kolesterol secara signifikan pada mencit jantan yang diinduksi aloksan. Sedangkan menurut Anggraeni (2017) dalam penelitiannya menunjukkan bahwa flavonoid pada tanaman jati belanda berpotensi sebagai penghambat biosintesis kolesterol berdasarkan mekanisme penghambatan aktivitas HMG-KoA reduktase secara *in vitro* dimana akan mempengaruhi penurunan kadar LDL dalam darah. Oleh karena itu, peneliti akan melakukan penelitian dengan judul “Pengaruh Ekstrak Daun Jeruju (*Acanthus*

ilicifolius) terhadap Penurunan Kadar LDL Darah pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Aloksan”.

TUJUAN PENELITIAN

Tujuan umum penelitian

Untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun jeruju (*Acanthus ilicifolius*) terhadap profil lemak darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar yang diinduksi aloksan.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan menggunakan metode *post test only control group design*. Dalam penelitian ini digunakan 3 kelompok tikus :

Kelompok 1 : Kelompok kontrol negatif, yaitu kelompok tikus yang diberikan diet standar

Kelompok 2 : Kelompok kontrol positif, yaitu kelompok tikus yang mendapatkan diet standar dan induksi aloksan

Kelompok 3 : Kelompok perlakuan, yaitu kelompok tikus yang mendapatkan diet standar induksi aloksan dan ekstrak daun jeruju

Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Surabaya dalam waktu kurang lebih bulan April 2019 hingga November 2019.

Persiapan Hewan Coba

Seluruh hewan coba, yaitu tikus putih jantan galur Wistar diadakan penyesuaian

terhadap lingkungannya selama 7 hari dan dijaga kondisinya. Tikus ditempatkan pada bak plastik dengan ukuran 40 x 30 cm yang diberi sekam, masing-masing bak berisi 2 sampai 4 ekor tikus. Kandang ditempatkan pada ruangan yang cukup udara dan cahaya agar ticak lembab, jauh dari kebisingan, dan tidak terpapar matahari secara langsung.

Pembuatan Ekstrak Daun Jeruju

Pembuatan ekstrak daun jeruju (*Acanthus ilicifolius*) dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Surabaya dengan metode pembuatan ekstrak menurut Handayani (2018) dan Nurfitri *et al.* (2018) sebagai berikut:

1. Daun jeruju diambil sekitar 5 kg dan dibersihkan dengan air bersih
2. Daun jeruju dipotong menjadi ukuran kecil-kecil, kemudian dikeringkan dengan cara diangin-anginkan tanpa sinar matahari, kemudian diserbukkan dan siap untuk diekstraksi
3. Simplisia daun daruju (*Acanthus ilicifolius*) ditimbang dan dimasukkan kedalam wadah maserasi, kemudian ditambahkan pelarut dengan perbandingan 1:10
4. Prosedur ekstraksi dilakukan dengan merendam sampel dengan n-Heksan, etil asetat dan etanol secara berurutan
5. Dilakukan maserasi selama 3 x 24 jam, dimana hasil maserasi kemudian disaring dengan kertas saring sehingga dihasilkan ekstrak cair dan residu
6. Proses maserasi dilakukan 2 kali, kemudian ekstrak cair yang diperoleh kemudian dipekatkan dengan alat Rotary Vacum Evaporator pada suhu 50°C hingga diperoleh ekstrak kental n-Heksan, etil asetat dan etanol

Untuk dosis yang digunakan pada penelitian ini adalah ekstrak daun jeruju 67,2 mg/KgBB yang dilarutkan dengan menggunakan CMC-Na 1% kemudian diberikan

secara sonde (Nurfitri *et al.*,2018).

Pembuatan Aloksan

Dosis aloksan yang akan diberikan pada hewan coba dalam penelitian ini yaitu tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar. Hewan tersebut dipuasakan semalam, kemudian diinduksi dengan aloksan monohidrat dengan dosis 120-125 mg/kgBB yang dilarutkan ke dalam larutan fisiologis yaitu NaCl 0,9% kemudian diberikan secara intraperitoneal (Winarsi *et al.*, 2013).

Tahap perlakuan

Setelah melalui masa adaptasi selama seminggu, semua tikus putih jantan galur Wistar dibagi secara acak membentuk 3 kelompok yaitu, kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan. Setelah itu dilakukan penimbangan dan pencatatan berat badan semua tikus di seluruh kelompok.

1. Kelompok kontrol negatif. Mulai hari pertama diberi diet standar.
2. Kelompok kontrol positif. Tikus mendapatkan diet standar dan mendapatkan injeksi aloksan monohidrat 120mg/KgBB pada hari ke 1 tanpa ekstrak daun jeruju 67,2 mg/KgBB.
3. Kelompok perlakuan. Tikus mendapatkan diet standar dan mendapatkan injeksi aloksan monohidrat 120mg/KgBB pada hari ke 1 dan mulai hari ke 5 diberikan ekstrak daun jeruju 67,2 mg/KgBB dengan volume pemberian 2 ml/148 grBB dengan cara disonde peroral sehari sampai hari ke-14.

Selama perawatan tikus bahan yang digunakan ialah : pakan tikus berupa pellet yang berasal dari pellet unggas dan diberikan secar *ad libitum*, air minum, dan sekam padi sebagai alas. Pada hari ke-15, pemeriksaan kadar LDL darah pada semua kelompok tersebut setelah tikus dipuasakan selama \pm 6-8 jam (Nurfitri *et al.*,2018).

Pengambilan Sampel Darah

Pengambilan sampel darah tikus dengan metode *cardiac puncture* atau pengambilan darah melalui jantung. Awalnya tikus dipuasakan selama 12 jam dan hanya diberi minum, kemudian cara anastesi tikus adalah sebagai berikut :

1. Tikus yang akan diambil darahnya diinjeksi dengan ketamin HCL 0,1/100 grBB tikus secara intra muskuler

2. Tikus ditunggu sampai kehilangan kesadaran

Langkah selanjutnya yaitu cara pengambilan darah tikus yang digunakan sebagai sampel penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Dilakukan pembedahan pada bagian thorax tikus untuk mencari jantung tikus dengan menggunakan scalpel atau gunting bedah
2. Darah tikus diambil secara maksimal dengan menggunakan spuit 3cc yang ditusukkan ke jantung tikus secara tegak lurus lalu tarik piston secara hati hati
3. Darah yang telah diambil dimasukkan kedalam tabung yang tanpa antikoagulan
4. Serum mulai terpisah setelah sekitar 1 jam dalam suhu ruangan
5. Untuk mendapatkan serum, tabung kemudian disentrifugasi dengan serum separator 10 menit pada 1200g (3450rpm)
6. *Supernatant serum* (serum yang berada di permukaan) kemudian diambil dengan menggunakan pipet, dan diletakkan di tabung lainnya
7. Kemudian dilakukan sentrifugasi selama 12 menit pada 1200g
8. Supernatan dari hasil sentrifugasi kedua diambil dengan menggunakan pipet dan dilakukan pemeriksaan LDL darah.

Cara pemeriksaan kadar LDL darah

Perhitungan kadar LDL darah tikus dilakukan dengan pemeriksaan kolesterol-LDL direct melalui pemeriksaan serum darah tikus yang diambil secara intrakardial pada Laboratorium Biokimia Universitas Hang Tuah Surabaya dengan menggunakan reagen cobas Integra LDL cholesterol Plus generation (LDL-c) merek Roche yang berisi sistem reagen diagnostik invitro yang dirancang digunakan pada sistem Cobas (Cobas Integra 400 Plus).

Intensitas warna biru yang terbentuk dari pewarna quinoneimine berbanding lurus dengan konsentrasi kolesterol-LDL. Hal ini ditentukan dengan mengukur peningkatan absorbansi secara fotometrik pada panjang gelombang 583 nm.

Cara Analisis Data

Data yang diperoleh dalam penelitian ini diolah dengan melakukan perhitungan rerata (mean) dan standar deviasi variabel kadar LDL darah. Selanjutnya dilakukan uji normalitas menggunakan uji Shapiro-Wilk. Bila data berdistribusi normal, maka dapat

dilanjutkan dengan uji homogenitas. Kemudian data yang diperoleh telah berdistribusi normal dan homogen selanjutnya dilakukan uji One-way Anova.

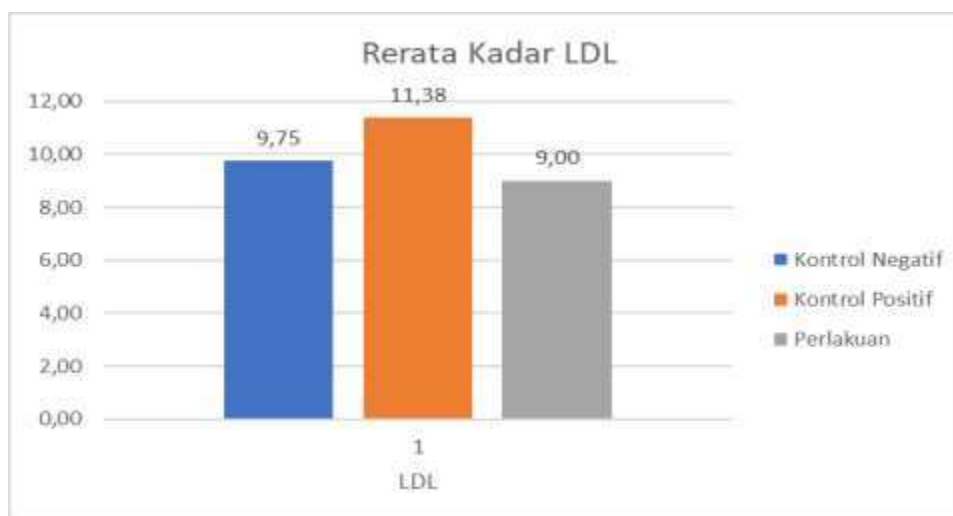
HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1 Nilai rerata dan standar deviasi hasil pemeriksaan kadar LDL darah kelompok hewan coba yang diberi pakan standar, kelompok hewan coba yang diinduksi aloksan, kelompok hewan coba yang diinduksi aloksan dan diberi ekstrak daun jeruju (*Acanthus ilicifolius*)

Kelompok	Rerata (mg/dl)	Standar Deviasi
Kontrol Negatif	9,75	2,375
Kontrol Positif	11,38	2,669
Perlakuan	9,00	3,546

Keterangan :

1. Kelompok kontrol negatif : hewan coba diberi pakan standar
2. Kelompok kontrol positif : hewan coba diinduksi aloksan
3. Kelompok perlakuan : hewan coba diinduksi aloksan dan diberi ekstrak daun jeruju (*Acanthus ilicifolius*)



Gambar 1 Diagram batang rerata kadar LDL darah kelompok hewan coba yang diberi pakan standar, kelompok hewan coba yang diinduksi aloksan, kelompok hewan coba yang diinduksi aloksan dan diberi ekstrak daun jeruju (*Acanthus ilicifolius*)

Berdasarkan Tabel 1 dan Gambar 1, rerata kadar LDL darah kelompok kontrol negatif 9,75 mg/dl, kelompok kontrol positif 11,38 mg/dl, kelompok perlakuan 9,00 mg/dl. Selanjutnya akan dilakukan uji normalitas pada data.

Tabel 2 Hasil uji normalitas kadar LDL darah kelompok hewan coba yang diberi pakan standar, kelompok hewan coba yang diinduksi aloksan, kelompok hewan coba yang diinduksi aloksan dan diberi ekstrak daun jeruju (*Acanthus ilicifolius*)

Tests of Normality							
	Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
LDL	Kelompok Kontrol Negatif	0,203	8	0,200 [*]	0,902	8	0,301
	Kelompok Kontrol Positif	0,188	8	0,200 [*]	0,904	8	0,314
	Kelompok Perlakuan	0,236	8	0,200 [*]	0,896	8	0,267
*. This is a lower bound of the true significance.							
a. Lilliefors Significance Correction							

Keterangan pengujian *Shaphiro – Wilk* adalah :

1. Jika signifikasi $p > 0,05$ maka distribusi data normal, H_0 diterima.
2. Jika signifikasi $p < 0,05$ maka distribusi data tidak normal, H_0 ditolak.

Berdasarkan Tabel 2 dapat diperoleh nilai signifikansi dari kelompok kontrol negatif sebesar $p = 0,301$ ($p > 0,05$), nilai signifikansi dari kelompok kontrol positif sebesar $p = 0,314$ ($p > 0,05$), dan nilai signifikansi kelompok perlakuan sebesar $p = 0,267$ ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa data kadar LDL darah semua kelompok berdistribusi normal.

Tabel 3 Hasil uji homogenitas varians kadar LDL darah kelompok hewan coba yang diberi pakan standar, kelompok hewan coba yang diinduksi aloksan, kelompok hewan coba yang diinduksi aloksan dan diberi ekstrak daun jeruju (*Acanthus ilicifolius*)

Test of Homogeneity of Variances					
		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
LDL	Based on Mean	1,339	2	21	0,284
	Based on Median	0,403	2	21	0,674
	Based on Median and with adjusted df	0,403	2	13.657	0,676
	Based on trimmed Mean	1,339	2	21	0,284

Keterangan :

1. Jika signifikasi $p > 0,05$ maka varian data homogen, H_0 diterima.
2. Jika signifikasi $p < 0,05$ maka varian data tidak homogen, H_0 ditolak.

Berdasarkan Tabel 3 dapat diperoleh nilai signifikansi $p = 0,284$ ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa data kadar LDL darah semua kelompok memiliki varians data yang homogen. Maka uji statistik penelitian ini menggunakan One-way Anova.

Tabel 4 Hasil uji One-Way ANOVA kadar LDL darah kelompok hewan coba yang diberi pakan standar, kelompok hewan coba yang diinduksi aloksan kelompok hewan coba yang diinduksi aloksan dan diberi ekstrak daun jeruju (*Acanthus ilicifolius*)

ANOVA					
LDL					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	23,583	2	11,792	1,396	0,270
Within Groups	177,375	21	8,446		
Total	200,958	23			

Keterangan:

- H0 : Pemberian ekstrak daun jeruju (*Acanthus ilicifolius*) tidak dapat menurunkan kadar LDL darah tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan.
- H1 : Pemberian ekstrak daun jeruju (*Acanthus ilicifolius*) dapat menurunkan kadar LDL darah tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan.

Berdasarkan Tabel 4 dapat diperoleh nilai signifikansi $p = 0,270$. Oleh karena nilai $p > 0.05$, maka dapat diambil kesimpulan bahwa H_0 diterima dan H_1 ditolak. Hal ini menunjukkan bahwa “tidak terdapat pengaruh yang signifikan” rerata kadar LDL darah kelompok hewan coba yang diberi pakan standar, kelompok hewan coba yang diinduksi aloksan, kelompok hewan coba yang diinduksi aloksan dan diberi ekstrak daun jeruju (*Acanthus ilicifolius*). Oleh karena uji One-Way Anova tidak signifikan, maka tidak perlu dilanjutkan dengan uji post hoc.

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, perbedaan rerata kadar LDL darah pada kelompok hewan coba yang diinduksi aloksan yaitu 11,38 mg/dl lebih besar dibandingkan rerata kadar LDL pada kelompok hewan coba yang diberi pakan standar yaitu 9,75 mg/dl dengan hasil yang tidak signifikan secara statistik ($p = 0,270$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian aloksan dapat meningkatkan kadar LDL namun tidak signifikan secara statistik. Menurut Yuriska F. (2009), peningkatan LDL dapat terjadi karena aksi sitotoksik aloksan dimediasi oleh radikal bebas. Aksi toksik aloksan pada sel β diinisiasi oleh radikal bebas yang dibentuk oleh reaksi redoks. Aloksan dan produk reduksinya, asam dialurik, membentuk siklus redoks dengan formasi radikal superoksida. Radikal ini mengalami dismutasi menjadi hidrogen peroksida. Radikal hidroksil dengan kereaktifan yang tinggi dibentuk oleh reaksi Fenton. Aksi radikal bebas dengan rangsangan tinggi meningkatkan konsentrasi kalsium sitosol yang menyebabkan destruksi cepat sel β .

Menurut (Winarsi *et al.*, 2013), mekanisme kerja aloksan karena radikal bebas yang dapat merusak sel β pankreas penghasil insulin. Insulin berperan mendorong glukosa masuk ke dalam sel untuk melakukan metabolisme, tetapi karena sel β mengalami gangguan maka proses metabolisme tidak terjadi, melainkan banyak tertumpuk di darah. Pada kelompok yang diinduksi aloksan selain meningkatnya

kadar glukosa darah diikuti pula dengan peningkatan kadar kolesterol. Kurangnya insulin pada diabetes juga diketahui berkaitan dengan peningkatan sintesis kolesterol khususnya LDL yang mungkin disebabkan oleh meningkatnya aktivitas HMG KoA reduktase. Resistensi insulin pada diabetik dapat meningkatkan penyerapan asam lemak dari hati, yang kemudian dikeluarkan melalui lipolisis jaringan adiposa, sintesis trigliserida intrahepatik, serta produksi dan sekresi partikel VLDL, yang pada gilirannya menyebabkan kadar trigliserida plasma meningkat. Menurut Peningkatan VLDL yang terbentuk akan dikonversi menjadi IDL yang kemudian dikonversi menjadi LDL.

Terjadinya hiperkolesterolemia pada DM diakibatkan oleh overproduksi VLDL yang dapat meningkatkan produksi IDL dan LDL, dan berkurangnya afinitas reseptor LDL. Hal ini menyebabkan penurunan *clearance* LDL dan VLDL *remnant*, dan menyebabkan peningkatan konsentrasi LDL (Hanum, 2013). Hiperlipidemia merupakan suatu keadaan terjadinya peningkatan kolesterol dan trigliserida di atas batas normal. Peningkatan kolesterol serum yang terjadi, terutama mencerminkan peningkatan kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL) (Susiwati, *et al.*, 2018).

Perbedaan rerata kadar LDL darah pada kelompok hewan coba yang diinduksi aloksan dan diberi ekstrak daun jeruju (*Acanthus ilicifolius*) yaitu 9 mg/dl lebih kecil dibandingkan rerata kadar LDL pada kelompok hewan coba yang diinduksi aloksan yaitu 11,38 mg/dl dan rerata kadar LDL pada kelompok hewan coba yang diberi pakan standar yaitu 9,75 mg/di dengan hasil yang tidak signifikan secara statistik ($p = 0,270$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun jeruju (*Acanthus ilicifolius*) dengan 9,5894 mg/142,7 grBB yang dilarutkan ke dalam CMC-Na 1% dan kemudian diberikan secara disonde peroral dengan volume 1 ml ke masing-masing tikus dapat menurunkan kadar LDL namun tidak signifikan secara statistik.

Penurunan kadar LDL darah terjadi karena kandungan antioksidan di dalam jeruju (*Acanthus ilicifolius*). Berdasarkan penelitian baik in vivo maupun in vitro menunjukkan bahwa flavonoid dapat menghambat enzim HMG-KoA reduktase sehingga sintesis kolesterol menurun mengakibatkan kadar kolesterol darah menurun (Prahastuti *et al.*, 2011).

Tanaman jeruju (*Acanthus ilicifolius*) mengandung senyawa-senyawa metabolit sekunder seperti Alkaloid, Saponin, Flavonoid, Terpenoid, dan Fenol (Ernianingsih *et al.*, 2014). Adapun kandungan nutrisi pada daun *A. ilicifolius* L (kadar air 72.32 %, kadar abu 5.03 %, kadar lemak 0.58 %, protein 43.83 %, kadar serat 44.72 %, antioksidan 76.63 µg/ml) (Siagian, 2018). Di bidang farmasi dan medis, flavonoid berfungsi sebagai antimikroba, antivirus, antioksidan, antihipertensi, merangsang pembentukan estrogen dan mengobati gangguan fungsi hati (Robinson, 1995; Latifah *et al.*, 2015). Kandungan senyawa kimia dalam *A. ilicifolius* berfungsi sebagai: neuralgia, analgesik, antiinflamasi, antioksidan, antifertilitas, hepatoprotektif, antitumor, antileukemia, antikanker, antimikroba, antivirus dan antijamur juga dapat sebagai insektisida alami (Irawanto, *et al.*, 2015).

Senyawa-senyawa yang terkandung di tanaman jeruju (*Acanthus ilicifolius*) dapat digunakan sebagai sumber antioksidan. Dimana antioksidan tersebut dapat menghambat pembentukan radikal bebas sehingga dapat mengurangi terjadinya stress oksidatif (Nurfitri *et al.*, 2018). Menurut Anggraeni (2017), senyawa flavonoid dapat menghambat sintesis kolesterol dengan menghambat aktivitas HMG-KoA reduktase. HMG-KoA reduktase yang dihambat akan menurunkan mevalonat yang berhubungan dengan penurunan kadar LDL dalam darah. Menurut Ranti *et al.* (2013), flavonoid dapat meningkatkan densitas dari reseptor LDL di liver dan mengikat apolipoprotein B yang dapat menurunkan LDL dalam darah.

KESIMPULAN DAN SARAN

1. Pemberian aloksan dengan dosis 16,464 mg/137,2 grBB yang dilarutkan ke dalam NaCl 0.9% dapat meningkatkan rerata kadar LDL darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar namun tidak signifikan secara statistik.
2. Pemberian ekstrak daun jeruju (*Acanthus ilicifolius*) dengan dosis 9,5894 mg/142,7 grBB yang dilarutkan ke dalam CMC-Na 1% dan diberikan setiap hari selama 10 hari dapat menurunkan rerata kadar LDL darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar namun tidak signifikan secara statistik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Irmawati M. Dikman, dr., M.Kes, Dr. Retno Budiarti, dr., M.Kes, dan Eka Poerwanto S. T, dr. Sp. KFR selaku dosen pembimbing dan penguji skripsi.

DAFTAR PUSTAKA

- ADA (American Diabetes Association) 2015, 'Diabetes Care' *The Journal of Clinical and Applied Research and Education*, vol. 38, no. 1, pp. S1–S12.
- Anggraeni, K. 2017, *Inhibisi HMG-KoA Reduktase oleh Campuran Ekstrak Flavonoid Berbasis Daun Jati Belanda (Guazuma ulmifolia) In Vitro*, skripsi, Departemen Biokimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor.
- Ernianingsih, S. W., Mukarlina and Rizalinda 2014, 'Etnofarmakologi Tumbuhan Mangrove *Achantus ilicifolius* L., *Acrostichum speciosum* L. dan *Xylocarpus rumphii* Mabb. Di Desa Sungai Tekong Kecamatan Sungai Kakap Kabupaten Kubu Raya' *Protobiant*, vol. 3, no. 2, p. 256.
- Handayani, S., Najib, A., Wati, N. P. 2018, 'Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Daruju dengan Metode Peredaman Radikal Bebas 1,1-Diphenyl-2- Picrylhidrazil (DPPH)' *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, vol. 5, no. 2, pp. 300.
- Hanum, N. N. 2013, *Hubungan Kadar Glukosa Darah Puasa dengan Profil Lipid pada Pasien Diabetes Melitus tipe 2 di Rumah Sakit Umum Daerah Cilegon periode Januari-April 2013*, skripsi, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta.
- Harrison 2018, *Harrison's Principles Of Internal Medicine*, 20th edn, Edited by J. L. Jameson et al., McGraw-Hill Education.
- IDF 2017, 'IDF Diabetes Atlas Eighth Edition' *Internasional Diabetes Federation*, p. 155.
- Irawanto, R., Ariyanti, E. E. and Hendrian, R. 2015, 'Jeruju (*Acanthus ilicifolius*): Biji, Perkecambahan dan Potensinya' *ResearchGate*, vol. 1, no. 5, p. 1014.

- Latifah, E., Pribadi, P. and Sukmarani, D. 2015, *Potensi Tumbuhan Mangrove Daun Jeruju (Acanthus Illicifolius) sebagai Obat Antidiabetes*, thesis, Universitas Muhammadiyah Magelang.
- Noor, Y. R., Khazali, M. and Suryadiputra, I. N. N. 2012, *Panduan Pengenalan MANGROVE di Indonesia*, 3rd edn, Edited by Y. R. Noor, M. Khazali, and I. N. N. Suryadiputra, Bogor.
- Nurfitri, W. A., Widiastuti, E. L. and Cahyani, E. N. 2018, *Efek Ekstrak Metanol Daun Jeruju (Acanthus illicifolius L.) serta Buah Jeruju dan Taurin Dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah dan Kolesterol Serta Fertilitas Mencit Jantan (Mus musculus) yang Diinduksi Aloksan*, skripsi, Universitas Lampung.
- PERKENI 2015, *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2015*, 1st edn, Edited by S. A. Soelistijo et al, Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PB PERKENI).
- Prahastuti, S., Tjahjani, S. and Hartini, E. 2011, 'Efek Infusa Daun Salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp) terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Total Darah Tikus Model Dislipidemia Galur Wistar' *Jurnal Medika Planta*, vol. 1, no. 4, p. 31.
- Ranti, G. C., Fatimawali and Wehantouw, F. 2013, 'Uji Efektivitas Ekstrak Flavonoid dan Steroid Dari Gedi (*Abelmoschus manihot*) sebagai Anti Obesitas dan Hipolipidemik pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar' *Pharmacon*, vol. 2, no. 2, p. 37.
- Susiwati, Sunita, R. and Farizal, J. 2018, 'Analisis Kolesterol Low Density Lipoprotein (LDL) pada Pengkonsumsi Produk Minuman Herbal "X" Kota Bengkulu Tahun 2017', vol. 6, no. 2, p. 96.
- Winarsi, H. et al. 2013, 'Ekstrak Daun Kapulaga Menurunkan Indeks Atherogenik dan Kadar Gula Darah Tikus Diabetes Induksi Alloxan' *Jurusan Ilmu Gizi*, p. 277.
- Yuriska F., A. 2009, *Efek Aloksan terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar*, skripsi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro Semarang.