



The Effect of Combination of Golden Berry Leaf (*Physalis angulate L.*) and Bay Leaf (*Syzygium polyanthum*) on LDL Levels in White Rats (*Rattus norvegicus*)

Alinnisa^{1*}, Saryono², Hernayanti³

¹Student of Nursing Department, Faculty of Health Science, Jenderal Soedirman University

^{2,3}Lecturer of Nursing Department, Faculty of Health Science, Jenderal Soedirman

University Purwokerto, Indonesia

Jl. Dr. Soeparno, Karangwangkal, Purwokerto Utara 53123 Tel (0281) 642838

*Corresponding author: alinnisa27600@gmail.com

Abstract

Elevated levels of *Low-Density Lipoprotein* (LDL) cholesterol can cause plaque on artery walls and be a contributing factor to myocardial infarction. The purpose of this study was to find out the effect of giving water decoction combination of golden berry leaves (*Physalis angulate L.*) and bay leaves (*Syzygium polyanthum*) against LDL levels of white rats (*Rattus norvegicus*) that have induced *High-Fat Diet* (HFD) and propylthiouracil (PTU). This experimental research study used the pretest-posttest method with a control group design. Use a simple random sampling method with 30 rats. Rats were divided into six treatment groups. Group A was the normal control group, group B was the negative control group, group C combination was 1:1, group D combination was 1:2, group E was 2:1, and group F was the positive control group, treated with simvastatin. LDL cholesterol levels were measured using a spectrophotometer at λ 546 nm. The data will be processed using the One-way ANOVA test followed by Duncan's Post hoc test. There is a significant difference between groups B, C, D, E, and F given HFD and PTU to normal group A. There was a significant reduction in LDL levels in groups C, D, E, and F. The optimal dose of a combination of golden berry leaves and bay leaves that can be given is by a ratio of 1:1 (160mg/200gBB: 720mg/200gBB). The group was given boiled water a combination of golden berry leaves and bay leaves had the effect of lowering LDL levels better than simvastatin. The provision of boiled water a combination of golden berry leaves and bay leaves can lower the LDL levels of male white rats given HFD and PTU.

Keywords: Golden Berry Leaf (*Physalis angulate L.*), Bay Leaf (*Syzygium polyanthum*), LDL Level, White Rats.

PENDAHULUAN

Kadar kolesterol yang tinggi dalam tubuh ditandai dengan peningkatan kadar *low-Density Lipoprotein* (LDL) dan trigliserida serta penurunan kadar *High-Density Lipoprotein* (HDL). Kadar LDL yang tinggi menyebabkan deposisi lipid pada dinding arteri sehingga membentuk plak dan penyakit kardiovaskular aterosklerotik (ASCVD)¹. Tingginya kadar kolesterol menjadi salah satu faktor risiko terjadinya infark miokard atau serangan jantung.



Serangan jantung adalah kondisi berkurangnya suplai oksigen secara signifikan karena adanya pengendapan dan pembentukan plak aterosklerosis pada aliran darah jantung. Kejadian ini menyebabkan jantung mengalami kerusakan sel secara *irreversible* dan nekrosis otot. Bagian jantung yang mengalami nekrosis akan berhenti berkontraksi secara permanen dan memerlukan penanganan iskemia yang tepat dan segera. Menurut *World Health Organization* (WHO) tahun 2016 serangan jantung dan strok bertanggung jawab atas 85% dari 17,9 juta kematian akibat kardiovaskular dan menjadikan penyakit jantung sebagai penyebab utama kematian di seluruh dunia². Berdasarkan penjelasan di atas, diperlukan penatalaksanaan untuk menurunkan kadar LDL agar dapat mengurangi angka kematian akibat infark miokard.

Saat ini diketahui mengonsumsi obat sintetis konvensional seringkali memiliki efek samping berbahaya yang tidak diinginkan³. Dalam upaya untuk menghindari efek samping tersebut, maka diperlukan pengobatan dengan bahan herbal yang relatif aman dan mudah dicerna oleh tubuh manusia⁴. Selain itu, penggunaan obat herbal sebagai ramuan untuk mengatasi berbagai penyakit juga telah diterima secara luas hampir di seluruh dunia. Secara empiris ramuan tradisional mampu menyembuhkan berbagai macam penyakit, namun efektivitas dan kemampuannya belum banyak dibuktikan secara klinis⁵. Adapun tanaman herbal yang dikenal masyarakat memiliki banyak manfaat yaitu daun ciplukan dan daun salam.

Bagian tanaman ciplukan dan daun salam telah diteliti dalam bentuk sediaan tunggal dapat menurunkan kadar LDL. Baik dari bagian tanaman ciplukan dan daun salam mengandung senyawa kimia yang bekerja untuk menurunkan kadar LDL, salah satunya flavonoid. Senyawa flavonoid yang tinggi dibutuhkan dalam menyumbangkan atom hidrogen untuk menurunkan oksidasi LDL⁶. Hasil penelitian didapatkan bahwa kandungan



senyawa flavonoid paling tinggi ialah pada bagian daun⁷. Dengan menggabungkan daun ciplukan dan daun salam diharapkan penurunan kadar LDL akan lebih efektif dibanding dengan bentuk sediaan tunggal. Maka dari itu, peneliti tertarik mengkaji pengaruh pemberian kombinasi air rebusan daun ciplukan (*Physalis angulata*. L) dan daun salam (*Syzygium polyanthum*) terhadap penurunan kadar LDL serum darah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diberi diet tinggi lemak dan profiltiourasil (PTU).

METODE

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan terbagi menjadi 3 yaitu, alat untuk pemeliharaan tikus, alat pemeriksaan kadar kolesterol darah tikus, dan alat pembuatan kombinasi rebusan daun ciplukan dan daun salam. Dalam pemeliharaan tikus alat yang digunakan berupa kandang tikus, tempat/wadah minum, dan sonde. Alat yang digunakan dalam pemeriksaan kadar kolesterol LDL tikus yaitu Reagen LDL kolesterol, buku panduan pemeriksaan LDL kolesterol, micropipet 1000uL dan 10-100uL, tip biru, tip kuning, tabung eppendorf, tabung EDTA, spektrofotometer UV-VIS. Pada pembuatan kombinasi air rebusan daun ciplukan dan daun salam alat yang dibutuhkan antara lain panci, kombor gas, penyaring, dan gelas ukur. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain plasma tikus putih jantan, air rebusan kombinasi daun ciplukan dan daun salam, aquadest, kuning telur puyuh, minyak jelantah, lemak sapi, PTU, pakan BR II, dan simvastatin. Dosis Simvastatin umum diberikan adalah 10-40 mg/kgBB manusia. Jika diambil dosis minimalnya adalah 10 mg/kgBB manusia. Dikonversi ke dosis tikus menjadi: 10 mg x 0.018 = 0.18 mg/200gramBB tikus⁵.

Rancangan Penelitian



Penelitian ini menggunakan metode *true experimental pretest-posttest with control group design*. Metode ini menerapkan sistem randomisasi sederhana pada pengelompokan hewan uji coba sejumlah 30 ekor tikus yang dibagi menjadi 6 kelompok. Selain itu, kelompok kontrol berupa kontrol positif dan negatif dengan perlakuan dapat diberi dosis bertingkat atau kombinasi perlakuan.

Analisis Data

Pengelolaan dan analisis data dilakukan dengan menggunakan program komputer yaitu SPSS. Uji normalitas data menggunakan uji Shapiro-wilk dengan hasil sebaran data normal atau $p>0.05$. Uji homogenitas dengan hasil $p>0.05$, maka data tersebut dianggap homogen dan dapat mewakili populasi. Selanjutnya dilakukan uji hipotesis dengan menggunakan *one-way ANOVA* dengan nilai signifikansi $p<0.05$. Setelah itu, dilanjutkan dengan analisis *Post-hoc Duncan*. Sedangkan jika data tidak terdistribusi normal, maka data perlu ditransformasikan terlebih dahulu untuk kemudian diuji kembali menggunakan *one-way ANOVA* dan *post-hoc Duncan*. Jika setelah ditransformasikan datanya tetap tidak terdistribusi normal dan homogen, maka dilakukan uji alternatif menggunakan *Kruskal-Wallis* dan dilanjutkan dengan *Mann-Whitney*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

HASIL

Rerata LDL Hewan Coba Sebelum Diberikan Intervensi

Tikus telah diaklimatisasi 7 hari dengan tujuan menyeragamkan cara hidup dan makanan sebelum digunakan dalam penelitian. Pada hari ke-8 s.d hari ke-21, tikus diinduksi HFD dan PTU menggunakan sonde lambung dengan tujuan untuk meningkatkan kadar kolesterol LDL. Kelompok B, C, D, dan E diberikan HFD dengan komposisi yaitu lemak sapi, kuning telur puyuh dan minyak jelantah. Dosis PTU yang



diberikan yaitu 1ml pada setiap ekor. Pemberian HFD dan PTU dilakukan selama 14 hari pukul 09.00. Semua tikus dihari ke-15 dipuaskan 8 jam dengan hanya diberikan air untuk minum, kemudian dilakukan pengambilan darah untuk pemeriksaan LDL pretest. Kadar LDL pretest diperiksa untuk mengetahui profil lipid pada hewan coba sehingga intervensi dapat dilakukan.

Kadar LDL lebih tinggi pada kelompok perlakuan dibanding dengan kelompok kontrol tanpa diinduksi HFD dan PTU. Hasil rerata pretest menunjukkan bahwa kelompok B, C, D, E, dan F memiliki nilai kadar LDL pretest lebih tinggi dibanding kelompok A. Berdasarkan hasil uji statistik one-way ANOVA pada tingkat kepercayaan 95% menunjukkan terdapat perbedaan kadar LDL dengan signifikan $p=0,000$ ($p < 0,05$) pada minimal satu kelompok uji coba. Hasil yang diperoleh yaitu kadar LDL lebih tinggi pada tikus yang diinduksi HFD dan PTU dibandingkan dengan tikus yang hanya diberi pakan standar (Tabel 1).

Tabel 1 Rerata Kadar LDL Tikus Setelah Diinduksi HFD dan PTU

	Kelompok Intervensi	n	Rerata ± S.D	p
A	Kelompok kontrol normal	4	37,00 ± 3,266	0,000
B	Kelompok kontrol negative	4	52,50 ± 3,559	
C	Kombinasi air rebusan daun ciplukan dan daun salam 1 : 1	4	63,00 ± 6,164	
D	Kombinasi air rebusan daun ciplukan dan daun salam 1 : 2	4	54,25 ± 4,031	
E	Kombinasi air rebusan daun ciplukan dan daun salam 2 : 1	4	57,50 ± 5,447	
F	Simvastatin 0,18mg/kgBB	4	63,00 ± 6,976	



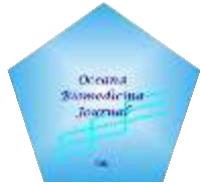
Induksi HFD dan PTU dianggap berhasil saat kadar LDL darah tikus mencapai >50mg/dL. Dari tabel 4.1 didapatkan rerata kenaikan kadar kolesterol LDL >50mg/dL yang menandakan tikus B, C, D, E dan F terjadi peningkatan kadar LDL setelah diinduksi HFD dan PTU.

Rerata LDL Hewan Coba Setelah Diberikan Intervensi

Hasil pemeriksaan kadar LDL setelah diberikan intervensi menunjukkan bahwa rata-rata kadar LDL terendah yaitu kelompok A yaitu $37,50 \pm 5.323$. Berdasarkan hasil uji statistik *One Way ANOVA* pada tingkat kepercayaan 95% menunjukkan adanya perbedaan kadar rerata LDL minimal pada satu kelompok uji dengan nilai signifikan $p=0,009$ ($p<0,05$) antar tiap kelompok intervensi (Tabel 2)

Tabel 2 Rerata Kadar LDL Setelah Diinduksi Air Kombinasi Daun Ciplukan dan Daun Salam, serta Simvastatin

	Kelompok Intervensi	n	Rerata ± S.D	P
A	Kelompok kontrol normal	4	37.50 ± 5.323	0,009
B	Kelompok kontrol negative	4	50.00 ± 3.109	
C	Kombinasi air rebusan daun ciplukan dan daun salam 1 : 1	4	41.50 ± 8.544	
D	Kombinasi air rebusan daun ciplukan dan daun salam 1 : 2	4	41.00 ± 2.160	
E	Kombinasi air rebusan daun ciplukan dan daun salam 2 : 1	4	43.75 ± 3.500	
F	Simvastatin 0,18mg/kgBB	4	43.00 ± 4.690	



Rerata kadar LDL posttest setelah dilakukan uji lanjutan post hoc Duncan menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok C, D, dan F terhadap kelompok A yang merupakan kelompok normal. Namun kelompok E dan F tidak berbeda nyata terhadap kelompok B. (Tabel 3).

Tabel 3 Hasil Analisis Duncan Kadar LDL Posttest

		N	Subset for alpha = 0,05		
	Kelompok		1	2	3
Duncan	Kelompok A	4	37.50		
	Kelompok D	4	41.00	41.00	
	Kelompok C	4	41.50	41.50	
	Kelompok F	4	43.00	43.00	43.00
	Kelompok E	4		46.25	46.25
	Kelompok B	4			50.59
Sig			.187	.207	.069

Selisih Rerata Kadar LDL sebelum dan Setelah Diberikan Perlakuan.

Nilai selisih rerata kadar LDL diperoleh dari hasil rerata kadar LDL pretest dikurangi dengan hasil rerata kadar LDL posttest. Data selisih kadar LDL tiap kelompok diuji normalitas dan homogenitasnya. Hasil uji one-way ANOVA dengan hasil signifikansi $p=0,000$ ($p<0,05$) didapatkan rerata selisih penurunan kadar LDL paling besar terdapat pada kelompok C (perlakuan kombinasi dengan perbandingan 1:1) yaitu sebesar 21,25 mg/dL dibandingkan dengan kelompok D (Perlakuan kombinasi dengan perbandingan 1:2), kelompok E (kombinasi 2:1), dan kelompok F (simvastatin) (Tabel 4).



Tabel 4 Rerata Selisih Kadar LDL Pretest dan Posttest

	Kelompok Intervensi	n	Rerata ± S.D	P
A	Kelompok kontrol normal	4	-0.75 ± 2.500	0,000
B	Kelompok kontrol negative	4	2.00 ± 0.000	
C	Kombinasi air rebusan daun ciplukan dan daun salam 1 : 1	4	21.25 ± 8.098	
D	Kombinasi air rebusan daun ciplukan dan daun salam 1 : 2	4	12.75 ± 3.594	
E	Kombinasi air rebusan daun ciplukan dan daun salam 2 : 1	4	14.50 ± 4.655	
F	Simvastatin 0,18mg/kgBB	4	13.25 ± 2.630	

Rerata selisih kadar LDL Pretest dan posttest setelah dilakukan uji lanjutan post hoc Duncan menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan nyata penurunan kadar LDL pada kelompok A dengan B. Tidak terdapat perbedaan nyata antar kelompok D, E, dan F. Sedangkan, kelompok C berbeda nyata dengan kelompok A, B, D, E, dan F (Tabel 5).

Table 5 Rerata Selisih Kadar LDL Pretest dan Posttest

Subset for alpha = 0,05					
	Kelompok	N	1	2	3
Duncan	Kelompok A	4	-0.75		
	Kelompok B	4	2.00		
	Kelompok D	4		12.75	
	Kelompok F	4		13.25	
	Kelompok E	4		14.50	



Kelompok C	4		21.25
Sig		.383 .597	1.000

PEMBAHASAN

Pengaruh pemberian Pakan Tinggi Lemak (High Fat Diet) dan PTU terhadap Kadar LDL

Hewan Coba

Pemberian HFD dengan komposisi lemak sapi, kuning telur puyuh dan minyak jelantah. Pakan tinggi lemak yang diberikan pada kelompok perlakuan dapat meningkatkan kadar lipid hewan coba. Kandungan Trigliserida dan kolesterol yang berasal dari induksi HFD akan diserap oleh usus melalui jalur endogen. Sebelum memasuki sel serap usus atau enterosit, trigliserida akan terpecah menjadi asam lemak bebas dan monoglycerida. Sedangkan kolesterol diubah menjadi kolesterol ester. Didalam enterosit, lipid makanan dimasukan ke dalam partikel lipoprotein spesifik yang disebut dengan kilomikron dan menuju ke aliran darah. Di dalam aliran darah sebagian kilomikron trigliserida dilepas ke jaringan adiposa, sedangkan kilomikron remnant yang memiliki sedikit kandungan trigliserida akan dibawa menuju hati ⁸. Pada metabolisme lipid jalur eksogen kolesterol *Very Low-Density Lipoprotein* (VLDL) yang terbentuk di hepar memiliki fungsi mengangkut trigliserida dari intestinal menuju jaringan adiposa dan otot rangka. Sedangkan LDL terbentuk dari plasma IDL yang memiliki lebih banyak kolesterol ester dibandingkan dengan trigliserida⁹.

Propiltiourasil adalah obat anti-tiroid sebagai bahan tambahan induksi yang diberikan bersamaan dengan pemberian HFD. Salah satu fungsi dari hormone tiroid yang dihasilkan tubuh adalah mengatur metabolisme lipid secara signifikan dan menstimulasi sintesis kolesterol hepatic de novo dengan menginduksi koenzim 3-

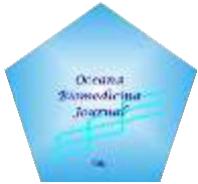


hydroxy-3-methylglutaryl A (HMG-CoA) reductase dan mengakatalase HMG-CoA menjadi mevalonate sebagai bentuk awal dari biosintesis kolesterol. Sekresi kolesterol dan triglicerid oleh hati, masuk ke pembuluh darah dengan berikatan dengan fosfolipid dan apoB-100 membentuk kolesterol VLDL. Triglycerida dari VLDL akan terhidrolisis berulang kali oleh enzim *Lipoprotein Lipase* (LPL) membentuk LDL dalam tubuh. Induksi PTU akan menyebabkan peningkatan biosintesis kolesterol yang berdampak pada banyaknya kadar koleseterol LDL yang terbentuk dalam darah¹⁰.

Pemberian HFD dan PTU menyebabkan akumulasi kadar LDL dalam darah. Kadar LDL tinggi pada sistem metabolismik akan menyebabkan LDL teroksidasi (OxLDL). Proses oksidasi terjadi apabila kolesterol LDL ditangkap oleh resptor scavenger-A (SR-A) makrofag. Oksidasi LDL dapat memicu terjadinya aterosklerosis dengan menginduksi pembentukan sel busa makrofag yang mengakumulasi lipid (yang dimodifikasi) dan menghasilkan respons inflamasi. Akumulasi sel inflamasi endotel akan menebalkan dinding pembuluh darah¹¹. Pemberian HFD dan PTU dapat meningkatkan kadar LDL tikus putih pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok normal (Tabel 4.1)

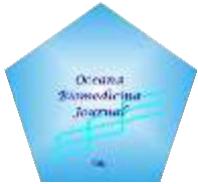
Pengaruh Pemberian Kombinasi Daun Ciplukan dan Daun Salam, serta Simvastatin terhadap Kadar LDL Hewan Coba

Pada hasil uji one-way ANOVA rerata selisih kadar LDL didapatkan bahwa kelompok C yang diberikan air rebusan kombinasi daun ciplukan dan daun salam dengan dosis 1:1 mengalami penurunan kadar LDL yang lebih banyak dibandingkan dengan kelompok D dengan dosis 1:2 dan kelompok E dengan dosis 2:1. Kelompok C yang diberikan kombinasi air rebusan daun ciplukan dan daun salam dapat



menurunkan kadar LDL cukup tinggi dibandingkan dengan kelompok F yang diberi perlakuan simvastatin. Hal ini dibuktikan melalui *post hoc Duncan* pada rerata selisih kadar LDL menunjukkan kelompok C berbeda nyata dengan kelompok D, E, dan F. Dari data tersebut, didapatkan bahwa dosis yang diberikan pada kelompok C merupakan dosis optimal sehingga sudah bisa memberikan efek farmakologis.

Daun ciplukan mengandung flavonoid sebanyak 6,83mg/g, sedangkan daun salam memiliki senyawa flavonoid quersetin sebanyak 15,66 QE/g. Dalam penelitian ini, dosis 1:1 atau 160mg/200gBB: 720mg/200gBB lebih baik dalam menurunkan kadar LDL. Dosis 1: 2 atau 160mg/200gBB: 1.440mg/200gBB kurang efektif dalam menurunkan kadar LDL pada tikus dikarenakan terlalu banyak daun salam yang digunakan tidak menghasilkan kandungan senyawa yang semakin besar. Pada penelitian Yulinar et al. (2020) kandungan senyawa flavonoid pada pembuatan pudding daun salam dengan 3 ukuran yaitu 10g, 20g, dan 30g, didapatkan senyawa flavonoid yang terbanyak ada pada 20g yaitu 12,9 mg qe/g, dibandingkan dengan dosis 10g dengan kandungan flavonoid 6,5 mg qe/g dan dosis 30g sebanyak 5,10 mg qe/g. Sama halnya dengan dosis 2 :1 kurang maksimal dalam menurunkan kadar LDL dalam darah walaupun terdapat daun ciplukan yang lebih banyak. Menurut Brunton et al. dalam ¹³ banyaknya dosis tidak akan menambah efek terapi yaitu dikarenakan terdapat kejemuhan respon terapi yang dapat berdampak pada penurunan efek terapi. Terjadinya kejemuhan ini disebabkan jika larutan memiliki zat terlarut dengan jumlah maksimum, sehingga terjadi ketidakseimbangan partikel yang tidak terlarut. Oleh karena itu, semakin besar konsentrasi ekstrak maka koefisien difusi juga semakin

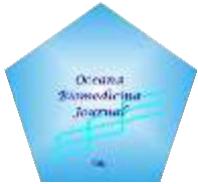


besar, sehingga difusi obat semakin menurun. Dalam penelitian ini dosis penggunaan daun ciplukan dan daun salam yang disarankan yaitu dengan dosis 1:1.

Dosis simvastatin 0,18mg/200gBB yang diberikan pada kelompok F memiliki efek penurunan kadar LDL yang kurang optimal dikarenakan pemberian simvastatin dilakukan pada pagi hari. Obat simvastatin memiliki waktu kerja hanya selama 2 jam, sehingga pemberian akan lebih efektif diberikan di waktu yang bersamaan dengan terjadinya sintesis kolesterol yaitu pada malam hari sebelum tidur. Hal ini selaras dengan penelitian Asih (2021) yang membandingkan penggunaan obat statin pada pagi hari dan malam hari pada 18 pasien di RSUD dr Soekardjo Tasikmaya didapatkan hasil penggunaan obat golongan statin lebih baik digunakan pada malam hari.

Mekanisme kerja air rebusan daun ciplukan dan daun salam dalam menurunkan kadar LDL yaitu melalui proses sintesis kolesterol. Kandungan senyawa yang terdapat pada kedua bahan bekerja dengan meningkatkan laju ekskresi kolesterol. Air rebusan kombinasi daun ciplukan dan daun salam dapat menghambat kadar LDL hewan coba karena daun ciplukan mengandung senyawa aktif yaitu flavonoid, saponin, dan polifenol. Sedangkan pada daun salam terkandung senyawa aktif berupa flavonoid (quercetin, katekin dan rutin), polifenol, saponin, tanin, serta vitamin B3.

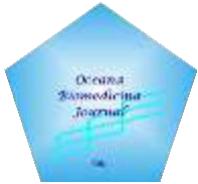
Mekanisme kerja senyawa flavonoid dalam daun ciplukan dan daun salam yaitu dengan menekan aktivitas enzim HMG-CoA *reductase* yang terlibat dalam proses sintesis kolesterol plasma. *Epigallocatechin-gallate* atau katekin menghambat kerja HMG-CoA *reduktase in vitro* dalam mengatasi hiperkolesterolemia. Senyawa



flavonoid dapat bekerja pada adiposit (mengurangi viabilitas dan proliferasi), menekan akumulasi trigliserida, merangsang terjadinya lipolisi dan β -oksidasi asam lemak yang akan mengubah asam lemak menjadi *Adenosine Triphosphat* (ATP), serta mengurangi terjadinya inflamasi. Senyawa flavonoid memiliki aktivitas antioksidan dengan cara menyumbangkan ion hidrogen yang akan menangkal dan menetralisir radikal bebas⁹. Hal tersebut selaras dengan penelitian Fatimah et al. (2019) yang menyatakan kandungan flavonoid pada buah sirsak dapat menurunkan kadar kolesterol LDL pada tikus putih dengan dosis 0,25mg/gBB.

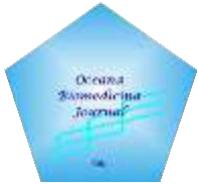
Kandungan senyawa flavonoid pada daun salam berjenis quercetin. Quercetin mampu menonaktifkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dengan menetralkan *oxidized low-density lipoprotein* (ox-LDL) dan melemahkan jalur *pensinyalan Role of the Toll-like Receptor-4* (TLR4/NF- κ B) dalam sel endotel, sehingga mengurangi proses inflamasi. Pada penelitian Mbikay et al. (2018) yang menyatakan bahwa penggunaan quercetin pada tikus yang diinduksi *High Colesterol Diet* (HCD) dapat mengatur *Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9* (PCSK9) ekspresi dan sekresi, membalikkan steatohepatitis, hiperlipidemia, dan hyperinsulinemia yang disebabkan oleh diet. Selain itu, quercetin dapat meningkatkan penyerapan kolesterol secara seluler melalui reseptor LDL di hati.

Senyawa antioksidan polifenol dari daun ciplukan dan daun salam berperan penting dalam menghambat pembentukan kolesterol LDL. Senyawa ini bekerja dengan cara menurunkan aktivitas *Microsomal Transfer Protein* (MTP) dan *Acetyl-Coenzyme A acetyltransferase* (ACAT) yang menyebabkan terjadinya penurunan penyerapan trigliserida dan kolesterol. *Apolipoprotein B-100* merupakan struktur protein



pembentuk VLDL, IDL, dan LDL. Penurunan jumlah trigliserida dan kolesterol akan menyebabkan penurunan jumlah *Apo B-100* yang berpengaruh terhadap kadar LDL¹⁶. Hal ini selaras dengan penelitian Hidajat et al. (2020) yang menyatakan bahwa kandungan polifenol dalam daun jati belanda menurunkan sekresi lipoprotein yang terdapat di hepar dan usus. Selain itu, polifenol juga mengurangi ekskterifikasi kolesterol sehingga menurunkan kadar ester kolesterol (komponen pembentuk VLDL), serta menghambat sintesis *Apo B-48* dan *Apo B-100* yang menurunkan pembentukan kilomikron, VLDL, IDL dan LDL.

Senyawa Alkaloid yang terkandung dalam daun ciplukan bekerja dengan penghambatan enzim lipase pankreas sehingga sekresi lemak meningkat melalui feses yang menurunkan daya serap lemak oleh hati sehingga lemak tidak diubah menjadi kolesterol. Enzim lipase pankreas yang rendah mengurangi deposit trigliserida usus halus yang disebabkan enzim lipase pankreas memecah trigliserida menjadi 2-monoglicerid dan 2-asam lemak bebas yang dapat masuk melalui pembuluh darah¹⁸. Selain itu, senyawa saponin pada daun ciplukan bekerja dengan berikatan dengan garam empedu akibat adanya siklus enterohepatik sehingga garam empedu tidak diserap dan dikeluarkan bersamaan dengan feses. Saponin menghambat penyerapan lemak oleh usus dengan dihambatnya aktivitas enzim lipase pankreas yang bergantung pada ketersediaan garam empedu untuk mengubah trigliserida menjadi asam lemak dan gliserol yang terpisah. Hal ini, pengikatan garam empedu oleh saponin akan memengaruhi jumlah lipid pengangkut trigliserida yaitu VLDL, IDL, dan LDL¹⁹. Hal ini selaras dengan penelitian Rahmawati (2020) kandungan alkaloid pada *Cordyline fruticosa L.A Cheval*, dapat menurunkan kadar kolesterol



dengan menghambat penyerapan enzim lipase sehingga meningkatkan sekresi lemak melalui feses dan berakibat pada terhambatnya penyerapan lemak di hati.

Pada daun salam terdapat senyawa tanin yang mengikat protein tubuh dan melapisi dinding usus sehingga menghambat lemak untuk diserap. Tanin bekerja dengan melakukan proses pemadatan lapisan mukus saluran cerna sehingga penyerapan zat makanan termasuk kolesterol dihambat oleh saluran pencernaan. Selain itu, tanin juga menstimulasi metabolisme glukosa dan lemak, sehingga dapat menghindari pengendapan glukosa dan lemak dalam darah. Proses ini dapat menurunkan kolesterol dan glukosa dalam darah²¹. Pada penelitian Fatimah (2019), menyebutkan bahwa kandungan lain dalam buah sirsak yaitu tanin dapat menurunkan kadar LDL dengan cara bereaksi dengan mukosa protein.

Selain itu, daun salam memiliki kandungan vitamin B3 (*niacin*) yang bekerja untuk menekan perubahan dan menekan pembuangan Apo-A1 selaku prekusor pembentukan HDL. *Apolipoprotein-A1* merupakan senyawa yang ikut membentuk pre-beta HDL dan selanjutnya diubah menjadi alpha-HDL matur melalui proses esterifikasi kolesterol bebas menjadi ester kolesterol dengan bantuan enzim lesitin-kolesterol asiltransferase. Agar kadar HDL selalu lebih besar dari LDL, maka vitamin B3 mengurangi pembentukan VLDL yang disintesis di hati, yang dengan demikian akan mengurangi kadar LDL dalam darah²². Hal ini juga didukung oleh penelitian Fitriani (2021) yang menyatakan bahwa terkandung vitamin B3 pada daun salam yang dapat menurunkan produksi VLDL, IDL, dan LDL.

KESIMPULAN



1. Pemberian HFD dan PTU pada kelompok perlakuan dapat meningkatkan kadar LD kelompok B, C, D, E dan F.
2. Pemberian air rebusan kombinasi daun ciplukan dan daun salam dengan dosis 1:1 terbukti dapat menurunkan kadar LDL sebesar $21.25 \pm 8.098 \text{ mg/dL}$.
3. Pemberian air rebusan kombinasi daun ciplukan dan daun salam dengan dosis 1:2 terbukti dapat menurunkan kadar LDL sebesar $12.75 \pm 3.594 \text{ mg/dL}$.
4. Pemberian air rebusan kombinasi daun ciplukan dan daun salam dengan 2:1 terbukti dapat menurunkan kadar LDL sebesar $14.50 \pm 4.655 \text{ mg/dL}$.
5. Pemberian simvastatin dengan dosis $0,18 \text{ mg}/200\text{gBB}$ dapat menurunkan kadar LDL sebesar $13.25 \pm 2.630 \text{ mg/dL}$.
6. Pemberian kombinasi air rebusan daun ciplukan dan daun salam dengan dosis 1:1 dapat menurunkan kadar LDL lebih baik dari pada kelompok yang diberikan simvastatin.



DAFTAR PUSTAKA

1. Jackson CL, Zordok M, Kullo IJ. American Journal of Preventive Cardiology Familial hypercholesterolemia in Southeast and East Asia. 2021;6(February).
2. He L, Chen X. Cardiomyocyte Induction and Regeneration for Myocardial Infarction Treatment: Cell Sources and Administration Strategies. *Adv Healthc Mater.* 2020;9(22):1–24.
3. Yuwindry I. Pemberdayaan Masyarakat Peso (Pintar Efek Samping Obat) dalam Upaya Penerapan Farmakovigilans di Masyarakat dengan Menggunakan Media Video Edukasi. *J Pengabdi Farm Malahayati.* 2018;3(2):23–7.
4. Maqbool M, Dar M, Gani I, Mir S, Khan M. Herbal Medicines As an Alternative Source of Therapy: a Review. *World J Pharm Pharm Sci.* 2019;8(2):374–80.
5. Afriyeni H, Surya S. Efektivitas Antihipercolesterolemia Ekstrak Etanol Dari Bagian Batang Dan Buah Tumbuhan Ciplukan (*Physalis Angulata L.*) pada Tikus Putih Hipercolesterolemia. *J Farm Higea.* 2019;11(1).
6. Ganesan K, Xu B. Polyphenol-rich dry common beans (*Phaseolus vulgaris L.*) and their health benefits. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11).
7. Ramadhan H, Rezky DP, Susiani EF. Penetapan Kandungan Total Fenolik-Flavonoid pada Fraksi Etil Asetat Kulit Batang Kasturi (*Mangifera casturi Kosterman*). *J Farm Dan Ilmu Kefarmasian Indones.* 2021;8(1):58.
8. Hokkanen K, Tirronen A, Ylä-Herttuala S. Intestinal lymphatic vessels and their role in chylomicron absorption and lipid homeostasis. *Curr Opin Lipidol.* 2019;30(5):370–6.
9. Sulistyowati E, Widyaningrum I, Sulistyowati E. Efek Antihiperlipidemia Alang-Alang (*Imperata cylindrica*) dan Senyawa Aktifnya :Review Sistematik. *J Bio Komplementer Med.* 2020;1–5.
10. Prumnastianti G, Santoso SD, Santosa RI. Hubungan Gangguan Fungsi Tiroid Terhadap Kadar LDL-Kolesterol. *J SainHealth.* 2021;5(2):6–12.
11. Kumar A, Gupta P, Rana M, Chandra T, Dikshit M, Barthwal MK. Role of pyruvate kinase M2 in oxidized LDL-induced macrophage foam cell formation and inflammation. *J Lipid Res* [Internet]. 2020;61(3):351–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1194/jlr.RA119000382>
12. Yulinar AD, Sanubari TPE, Nugroho KPA. Kajian awal formulasi puding modifikasi daun salam untuk lansia berdasarkan kandungan flavonoid dan uji sensori (tekstur, warna, dan aroma). *Ilmu Gizi Indones.* 2020;3(2):163.
13. Sari W, Safitri F, Fithri A, Amirsyah M. Potensi Antidiabetik Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambai (*Baccaurea motleyana Muell . Arg*) terhadap Kandungan Glikogen Hati Mencit Diabetik Aloksan The Antidiabetic Potency From Ethanol Extract of Rambai Peel (*Baccaurea motleyana Muell . Arg*) Againts Mic. *J bioleuser.* 2018;2(3):78–85.



14. Asih RS, Alifiar I, Purwandy Y. Pengaruh Kronofarmakologi Terhadap Kadar Kolesterol Total Dan Trigliserida Dalam Darah Pasien Pengguna Obat Golongan Statin Dan Fibrat. *JFL J Farm Lampung.* 2021;9(2):78–83.
15. Fatimah S, Arisandi D, Sismawati S. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Buah Sirsak (*Annona muricata L.*) Pada Kadar Kolesterol Low Density Lipoprotein (LDL) Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterolemia. *Biomedika.* 2019;12(2):167–74.
16. Lau R, Prabowo S, Riami. Pengaruh Pemberian Ekstrak Anggur Laut terhadap Penurunan Kadar Kolesterol LDL *Rattus norvegicus* Jantan yang Mendapat Diet Tinggi Lemak. *Hang Tuah Med J.* 2020;17(2):192.
17. Hidajat M, Aman IGM, Sukoco H, Siswanto FM. Ekstrak Etanol Daun Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia Lamk*) Memperbaiki Profil Lipid Tikus (*Rattus norvegicus*) Wistar Jantan Dislipidemia. *J Sains dan Teknol Peternak.* 2020;1(1):25–30.
18. Lestari RD, Lokapirnasari WP, Al Arif MA, Hidanah S, Soeharsono S, Lamid M. The Effect of Additional Feed Fermentation of *Moringa Oleifera* Leaves on The Cholesterol Level of Mojosari Laying Ducks. *J Med Vet.* 2021;4(2):221.
19. Navarro Del Hierro J, Casado-Hidalgo G, Reglero G, Martin D. The hydrolysis of saponin-rich extracts from fenugreek and quinoa improves their pancreatic lipase inhibitory activity and hypocholesterolemic effect. *Food Chem [Internet].* 2021;338(May 2020):128113. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.128113>
20. Rahmawati D. Hubungan Pemberian Ekstrak *Cordyline fruticosa L.A Cheval* Terhadap Penurunan Kolesterol Tikus Putih. *J Farm Udayana.* 2020;2030(Riskesdas 2018):152.
21. Sinaga E, Suprihatin, Yenisbar, Iswahyudi M, Setyowati S, Prasasty VD. Effect of supplementation of *Rhodomyrtus tomentosa* fruit juice in preventing hypercholesterolemia and atherosclerosis development in rats fed with high fat high cholesterol diet. *Biomed Pharmacother [Internet].* 2021;142(July):111996. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111996>
22. Zhou R, Stouffer GA, Smith SC. Targeting the Cholesterol Paradigm in the Risk Reduction for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Does the Mechanism of Action of Pharmacotherapy Matter for Clinical Outcomes? *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2021;26(6):533–49.
23. Fitriani D. Syzygium Polyanthum Extract as A Therapy for Dyslipidemia Satya Agusmansyah. *Open Access Indones J Med Rev.* 2021;1(5):49–52.