

PENGARUH EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona muricata*) TERHADAP KADAR KOLESTEROL TOTAL DARAH PADA MODEL TIKUS WISTAR PUTIH (*Rattus norvegicus*) HIPERKOLESTEROLEMIA-DIABETES

Muhammad Fawwaz Farhan^{1*}, Retno Yulianti², Winda Lestari³

¹Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta, Jakarta

²Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta, Jakarta

³Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta, Jakarta

*E-mail: fwzfarhan@yahoo.com

Abstract. *Diabetes mellitus is a disease with the highest number of sufferers in the world. In 2015, there were estimates of approximately 415 million people or around 8.8 percent of the entire world population calculated from the age of 20 - 79 years and predicted to increase to 642 million people or 10.4 percent of the entire world population in 2040. Soursop leaf extract (*Annona muricata*) has antioxidants in the form of flavonoids which can reduce total blood cholesterol levels. This study aims to determine the effect of soursop leaf extract on total blood cholesterol levels in a hypercholesterolemia-diabetic white wistar rat model (*Rattus norvegicus*). This study divided 30 male Wistar rats into 5 groups: negative control (standard feed / K1), positive control of simvastatin with a dose of 0.9 mg / kgBB / Day / K2), and 3 treatment groups were given soursop leaf extract with dose of 75mg / kgBB / day (K3), 150mg / kgBB / day (K4), and 300mg / kgBB / day (K5). Data analysis using One Way Anova and Post Hoc LSD test. The results of this study can be concluded that the administration of Soursop Leaf Extract (*Annona muricata*) with a dose of 75mg / kgBB, 150mg / kgBB, and 300mg / kgBB can reduce the total cholesterol level of Wistar white rat blood (*Rattus norvegicus*) hypercholesterolemia-diabetes with a dose of 150mg / kgBB which results in the highest reduction in white wistar rats Wistar hypercholesterolemia-diabetes*

1. Latar Belakang

Diabetes Melitus merupakan penyakit dengan jumlah penderita terbanyak di dunia. Pada tahun 2015, perkiraan terdapat kurang lebih 415 juta orang atau sekitar 8,8 persen dari seluruh populasi dunia dihitung dari umur 20 – 79 tahun dan diprediksi akan bertambah sampai 642 juta orang atau 10,4 persen dari seluruh populasi dunia pada tahun 2040.^[1]

Jayawardena, R. *et al.* memperkirakan di Asia Tenggara akan terjadi peningkatan kejadian penyakit diabetes melitus sebesar 151 persen pada tahun 2000 sampai dengan 2030. Menurut data *Non-Communicable* pada MDGs (*Millenium Development Goals*) tercatat 5,7 persen dari penduduk di Indonesia mengidap penyakit diabetes melitus tipe II dan 1,1% tercatat meninggal akibat penyakit ini. [2]

Berdasarkan data dari Badan Pusat Statistik Indonesia jumlah penduduk Indonesia dengan prevalensi diabetes melitus tipe II di daerah urban sebesar 14,7% dan daerah rural 7,2% dan diperkirakan pada tahun 2030 jumlah penduduk dengan asumsi prevalensi diabetes melitus tipe II mencapai 12 juta penderita.[3] Penyakit diabetes melitus tipe II adalah suatu penyakit degeneratif yang sangat berhubungan dengan pola makanan yang dikonsumsi adalah makanan dengan lemak, garam, dan gula yang tinggi, sehingga meningkatkan risiko penyakit diabetes melitus.

Pada diabetes melitus tipe 2 terjadi peningkatan kadar gula darah, konsentrasi trigliserida darah cenderung meningkat dan konsentrasi kolestrol HDL cenderung menurun pada diabetes melitus tipe 2, walaupun dengan kontrol metabolik yang baik. Kadar kolesterol yang meningkat dalam darah dapat menyebabkan terbentuknya plak di endotel pembuluh darah, sehingga dapat menyebabkan terjadinya aterosklerosis. Hiperglikemia yang menyebabkan peningkatan inflamasi, stress oksidatif, dislipidemia, dan disfungsi endotel yang dapat menyebabkan terbentuknya aterosklerosis. [4]

Pada tahun 2008, WHO mengatakan bahwa prevalensi kolesterol total yang mengalami peningkatan tertinggi adalah di wilayah Eropa yaitu sebanyak 54% untuk pria dan juga wanita, lalu Amerika sebanyak 48% untuk pria dan wanita. Di Indonesia, prevalensi hiperkolesterolemia menurut penelitian MONICA I (*Multinational Monitoring OF Trends Daterminants in Cardiovascular Disease*) yaitu sebesar 13,4% pada

wanita dan 11,4% pada pria. Hasil dari Riskesdas pada tahun 2013 mengatakan bahwa penduduk yang berumur lebih dari 15 tahun yang memiliki kadar kolesterol diatas rata-rata sebanyak 35,9%.

Tindakan preventif dalam hiperkolesterolemia yang paling penting dilakukan adalah dengan mengkonsumsi diet rendah lemak dan dikombinasikan dengan pengobatan pada penderita yang memiliki kadar kolesterol tinggi. Salah satu obat yang selama ini menjadi pilihan adalah golongan statin. Golongan statin menurunkan kadar kolesterol dengan cara menginhibisi atau menghambat kerja enzim *3-hydroxy 3 methyl glutaryl coenzyme A* (HMG KoA) *reduktase* pada sintesis kolesterol di hepar. Namun, penggunaan obat golongan statin dalam jangka panjang dilaporkan memiliki efek samping munculnya miopati dan gagal ginjal.^[5]

Saat ini, beberapa masyarakat Indonesia mulai menggunakan tanaman herbal sebagai obat alternatif dari obat konvensional. Disamping itu, beberapa peneliti juga sudah mulai melakukan penelitian tentang obat herbal sebagai alternatif dalam menangani kasus hiperkolesterolemia-DM. Hal ini disebabkan juga karena efektivitas dari obat herbal tidak kalah dibandingkan dengan obat konvensional. Salah satu herbal yang mulai banyak digunakan sekarang ini adalah daun sirsak (*Annona muricata*). Hal ini disebabkan karena sudah mulai banyak penelitian yang mulai meneliti tentang kandungan pada daun sirsak. Indrawati (2014) menjelaskan di dalam penelitiannya bahwa daun sirsak dapat menurunkan kadar kolesterol total, LDL kolesterol, dan trigliserida serta meningkatkan HDL kolesterol. Larbie *et al.* dan Iyos & Astuti mengatakan bahwa daun sirsak mengandung senyawa-senyawa metabolik, salah satunya adalah flavonoid yang mempunyai efek hipoglikemik dengan mekanisme-mekanisme yaitu dengan menghambat absorpsi glukosa, meningkatkan toleransi glukosa, meningkatkan sensitivitas insulin, menstimulasi pelepasan insulin atau bertindak seperti insulin sehingga meningkatkan glukosa *intake*, sehingga dapat menurunkan risiko aterosklerosis.^{[6][7]}

N. T. Florence *et al.* juga menjelaskan bahwa ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) dapat meningkatkan proliferasi sel-beta (β) pankreas yang menyebabkan peningkatan kadar insulin dalam darah sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah dan dijelaskan bahwa ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) menurunkan kadar glukosa dalam darah pada pasien yang terkena diabetes melitus sebesar 76,56% dengan dosis 100mg/kg dan 58,31% dengan dosis 200mg/kg.^[8]

Berdasarkan dari hal-hal yang telah dijelaskan mengenai hiperkolesterolemia, diabetes melitus, dan efek dari daun sirsak, peneliti tertarik untuk mengetahui efek ekstrak daun sirsak terhadap kadar kolesterol total pada model tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) hiperkolesterolemia-diabetes dengan dosis-dosis tertentu, yaitu dengan dosis 75mg/kgBB/hari, 150mg/kgBB/hari, dan 300mg/kgBB/hari.

2. Metode Penelitian

2.1. Desain Penelitian

Penelitian ini berjenis true-experiment dengan rancangan dengan rancangan penelitian pre-test and post-test control group design untuk kadar kolesterol total pada tikus dengan diabetes melitus.

2.2. Subjek Penelitian

Subjek penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar dengan umur 8-10 minggu dan berat badan 150-200 gram. dan jumlah populasi penelitian adalah 30 ekor tikus. Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah kondisi sehat (bergerak aktif dan tidak terdapat luka/cacat) dengan berat badan 150-200 gram dan usia 6-10 minggu. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah tikus yang tampak tidak sehat sebelum mendapat perlakuan dan tikus mati setelah diberi perlakuan.

2.3. Perhitungan Besar Sampel

Pengukuran besar sampel yang dilakukan pada penelitian ini menggunakan rumus Federer. Berdasarkan hasil perhitungan didapatkan jumlah tikus yang digunakan yaitu 5 ekor perkelompok perlakuan. Pada penelitian ini digunakan 5 kelompok perlakuan sehingga total sampel minimal adalah 25 ekor tikus. Untuk menghindari *drop out* sampel saat penelitian makan setiap kelompok diberi tambahan sampel dengan rumus *drop out*. Berdasarkan hasil perhitungan maka dapat ditentukan sampel yang digunakan pada tiap kelompok adalah 6 dan jumlah kelompok 5, sehingga total sampel yang digunakan adalah 30 ekor tikus jantan.

2.4. Prosedur Penelitian

Tikus jantan galur wistar harus menjalani adaptasi terlebih dahulu di Laboratorium Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran selama satu minggu untuk mencegah tikus mengalami stress pasca perjalanan menuju laboratorium dan agar dapat menyamakan kondisi tikus dengan lingkungan sebelum dilakukan penelitian dengan diberikan minum dan pakan standar, serta kelembaban 40-70%. Selama aklimatisasi tikus diberi pakan standar yaitu pelet 551 dan minum aquades. Setelah aklimatisasi tikus dipuasakan 8-10 jam, selanjutnya di beri aloksan monohidrat 125 mg/kgBB secara subkutan.

Selanjutnya tikus dibagi menjadi 5 kelompok yang berbeda secara acak menggunakan metode random sampling. Setelah itu, tikus K1 diberikan pakan standar dan tikus K2, K3, K4, K5 diberikan pakan aterogenik selama lima minggu. Setelah lima minggu seluruh kelompok dicek berat badan mengambil darah untuk menghitung kadar kolesterol total. Menurut Nasution et al. untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada hari ke-44 tikus diberi aloksan monohidrat 125 mg/kgBB secara subkutan dengan dosis tunggal yang terlebih dahulu dipuasakan selama 8-10 jam^[11] Menurut Kurniawaty dan Lestari efek hiperglikemik akan muncul setelah 72 jam. Selama 72 jam tikus diberi pakan standar pelet 551 dan aquadest secara ad libitum kemudian dilakukan pemeriksaan glukosa darah tikus pada hari ke-47. Jika hasil glukosa darah puasa (GDP) >126 mg/dl, maka tikus dapat dikatakan hiperglikemia.^[12] Pemilihan aloksan sebagai agen penginduksi diabetes dikarenakan kemampuannya untuk membuat hewan uji terkonidisi sama seperti pasien DM. Tujuan tikus dibuat dalam kondisi DM karena dalam kondisi DM terjadi resistansi insulin, sehingga glukosa dalam darah tidak dapat masuk ke dalam sel. Hal ini menyebabkan tubuh mencari sumber energi yang lain, yaitu dengan glukoneogenesis. Salah satu sumber glukosa didapatkan dari pemecahan lemak (lipolisis). Pemecahan lemak ini yang akan meningkatkan kadar lemak atau GLukosa yang sudah disediakan.. Setelah itu semua kelompok tikus diberikan pakan standar. Setelah itu, tikus K2 diberikan simvastatin, K3, K4, K5 diberikan ekstrak daun sirsak. Semua perlakuan ini dilakukan selama tiga minggu. Setelah itu semua kelompok tikus di ukur kembali berat badan, dan kadar kolesterol lalu tikus yang telah diperiksa akan diserahkan kembali ke laboratorium.

3. HASIL PENELITIAN

3.1. Hasil Univariat

Tujuan analisis univariat untuk menggambarkan variabel-variabel yang diteliti baik variabel bebas dan variabel terikat. Variabel dependen dalam penelitian ini yaitu kadar kolesterol total tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar hiperkolesterolemia-diabetes. Variabel independen dalam penelitian ini pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata L.*).

Tabel 1 Rerata Kadar Glukosa Darah Tikus Setelah Induksi Aloksan dan Perlakuan pada Masing-masing Kelompok

Kelompok	Glukosa Darah Setelah Induksi Aloksan \pm SD (mg/dl)	Glukosa Darah Setelah Perlakuan pada Masing Masing Kelompok \pm SD (mg/dl)	Penurunan Glukosa Darah (mg/dl)
----------	--------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------

Kontrol Negatif	94.6 ± 6.91	64.3 ± 28.7	30.3
Kontrol Positif	310.2 ± 88.18	120.1 ± 107	190.1
Perlakuan 1	243.25 ± 39.42	124.83 ± 80.7	118.42
Perlakuan 2	223.4 ± 29.02	92.3 ± 41.8	131.1
Perlakuan 3	375.25 ± 79.22	87.6 ± 39.6	287.4

Sumber: Data Primer, 2019

Hasil penelitian menunjukkan terdapat peningkatan glukosa dasar setelah dilakukan induksi aloksan pada kelompok kontrol positif, perlakuan 1, perlakuan 2, dan perlakuan 3. Setelah dilakukan perlakuan pada masing-masing kelompok terlihat bahwa masing-masing kelompok mengalami penurunan glukosa darah, sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Esmawati (2015) bahwa ekstrak daun sirsak mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus diabetik yang diinduksi aloksan. Keberhasilan induksi aloksan untuk membuat model tikus diabetik dan perlakuan pada masing-masing kelompok dapat dilihat dari kadar glukosa yang dapat dilihat Tabel 1.

Tabel 2 Rerata Kadar Kolesterol Total Tikus Setelah Induksi Aloksan dan Pakan Aterogenik pada Masing-masing Kelompok

Kelompok	Kadar Kolesterol Darah Awal (mg/dl)	Kadar Kolesterol Darah Akhir (mg/dl)	Perubahan Kadar Kolesterol Darah (mg/dl)	<i>p-value</i>
K1	154.80	85.96	68.84	0.013
K2	209.60	65.18	144.42	
K3	147.80	69.46	63.54	
K4	230.40	71.16	159.24	
K5	205.20	67.66	137.54	

3.1 Hasil Analisis Bivariat

Analisis bivariat pada penelitian ini menggunakan uji *One Way Anova* karena variabel dependen dan variabel independen pada penelitian memiliki data numerik lebih dari 2 kelompok. Uji ini bertujuan mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) terhadap kadar kolesterol total tikus galur wistar (*Rattus norvegicus*). Untuk melakukan uji *One Way Anova* maka data harus berdistribusi normal dan varians data homogen.

Tabel 3 Hasil Uji Normalitas

Kelompok Perlakuan	Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.
Kontrol Negatif	.862	5	.236
Kontrol Positif	.886	5	.338
Ekstrak Daun Sirsak 75 mg	.912	5	.482
Ekstrak Daun Sirsak 150 mg	.828	5	.175
Ekstrak Daun Sirsak 300 mg	.794	5	.072

Sumber : Data primer, 2019

Berdasarkan tabel 3 hasil uji normalitas Shapiro-Wilk didapatkan nilai signifikansi semua kelompok lebih dari 0,05 ($p > 0,05$) sehingga semua data berdistribusi normal.

Tabel 4. Hasil Uji Homogenitas.

Bahan Uji	Levene Statistics	df1	df2	Sig.
Motilitas Sperma	2.216	4	20	.104

Berdasarkan tabel 4 hasil uji homogenitas varians didapatkan nilai signifikansi semua kelompok lebih dari 0,05 ($p > 0,05$) sehingga disimpulkan bahwa varians data homogen. Karena syarat data berdistribusi normal dan varians data homogen terpenuhi, maka dapat dilakukan uji *One Way Anova*.

Tabel 5. Hasil Uji *One Way Anova* Kadar Kolesterol Darah Tikus.

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Persentase Motilitas					
Between groups	40546.198	4	10136.549	4.166	.013
Within groups	48658.436	20	2423.922		
Total	89204.634	24			

Pada analisis data nilai didapatkan nilai dari *p-value* adalah 0.001, dimana jika $p\text{-value} < 0.05$ maka hipotesis penulis diterima. Sehingga disimpulkan terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) terhadap kadar kolesterol total darah tikus galur wistar (*Rattus norvegicus*) model hiperkolesterolemia-diabetes.

Tabel 6 Uji Post Hoc LSD Kelompok Rerata Kadar Kolesterol Total Tikus

Kelompok	Kelompok	Sig.	Keterangan
Kontrol Negatif	Kontrol Positif	0.250	Perbedaan Tidak Bermakna
	Daun Sirsak 75	0.867	Perbedaan Tidak Bermakna
	Daun Sirsak 150	0.009	Perbedaan Bermakna
	Daun Sirsak 300	0.040	Perbedaan Bermakna
Kontrol Positif	Kontrol Negatif	0.250	Perbedaan Tidak Bermakna
	Daun Sirsak 75	0.017	Perbedaan Bermakna
	Daun Sirsak 150	0.640	Perbedaan Tidak Bermakna
	Daun Sirsak 300	0.828	Perbedaan Tidak Bermakna
Daun Sirsak 75	Kontrol Negatif	0.867	Perbedaan Tidak Bermakna
	Kontrol Positif	0.017	Perbedaan Bermakna
	Daun Sirsak 150	0.006	Perbedaan Bermakna
	Daun Sirsak 300	0.028	Perbedaan Bermakna
Daun Sirsak 150	Kontrol Negatif	0.009	Perbedaan Bermakna
	Kontrol Positif	0.640	Perbedaan Tidak Bermakna
	Daun Sirsak 75	0.006	Perbedaan Bermakna
	Daun Sirsak 300	0.495	Perbedaan Tidak Bermakna
Daun Sirsak 300	Kontrol Negatif	0.040	Perbedaan Bermakna
	Kontrol Positif	0.828	Perbedaan Tidak Bermakna
	Daun Sirsak 75	0.028	Perbedaan Bermakna
	Daun Sirsak 150	0.495	Perbedaan Tidak Bermakna

Hasil uji *Post Hoc* LSD pada tabel 9 menunjukkan data yang memiliki perbedaan bermakna dan tidak bermakna. Data yang memiliki nilai signifikansi lebih besar dari 0,05 ($p > 0,05$) menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok tersebut. Sedangkan data yang memiliki nilai signifikansi lebih kecil dari 0,05 ($p < 0,05$) menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok tersebut.

Data yang memiliki perbedaan bermakna adalah:

- a. Kontrol negatif (K1) dengan kelompok daun sirsak 150 (K4)
- b. Kontrol negatif (K1) dengan kelompok daun sirsak 300 (K5)
- c. Kontrol positif (K2) dengan kelompok daun sirsak 75 (K3)

- d. Kelompok daun sirsak 75 (K3) dengan kelompok daun sirsak 150 (K4)
- e. Kelompok daun sirsak 75 (K3) dengan kelompok daun sirsak 300 (K5)

4. PEMBAHASAN

Hasil pengukuran rata-rata kadar kolesterol total pada semua kelompok setelah pemberian pakan aterogenik pada K1 (154,8) kurang lebih sama dengan K2 (209.6), K3 (147.8), K4 (230.4), serta K5 (205.2). K1 yang hanya diberikan pakan standar juga mengalami peningkatan kolesterol diatas batas normal seperti kelompok lainnya yang diberikan pakan aterogenik. Kadar kolesterol total K1 yang tidak jauh berbeda dibandingkan dengan kelompok lainnya mengindikasikan adanya suatu keabnormalan yang dimana berdasarkan literatur yang ada, kelompok yang hanya diberi pakan standar tidak akan mengalami kenaikan kadar kolesterol yang signifikan, sedangkan disini kadar kolesterol total K1 mengalami kenaikan kadar kolesterol yang cukup tinggi. Kadar kolesterol K2, K3, K4, dan K5 mengalami kadar kolesterol darah yang tinggi yang mengindikasikan keberhasilan induksi pakan aterogenik terhadap peningkatan kolesterol darah tikus.

Hasil pengukuran kolesterol darah setelah 3 minggu perlakuan pada masing-masing kelompok memperlihatkan kadar kolesterol darah yang menurun jika dibandingkan dengan sebelum perlakuan/setelah pemberian pakan. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian simvastatin dan ekstrak daun sirsak dapat menurunkan kadar kolesterol darah.

Hasil uji *Post Hoc* antara kelompok 2 yang diberi simvastatin dan kelompok 3 yang diberikan ekstrak daun sirsak dengan dosis 75mg menunjukkan ada perbedaan bermakna dengan nilai $p: 0,174$ ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan adanya penurunan kolesterol pada kelompok perlakuan 1 yang kurang lebih sama dengan kelompok 2, sehingga dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun sirsak 75mg memiliki efek hampir mendekati keefektifan simvastatin. Hasil uji *Post Hoc* antara kelompok 2 yang diberi simvastatin dan kelompok 4 yang diberikan ekstrak daun sirsak dengan dosis 75mg menunjukkan ada perbedaan tidak bermakna dengan nilai $p: 1,00$ ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan adanya penurunan kolesterol pada kelompok perlakuan 1 yang kurang lebih sama dengan kelompok 2, sehingga dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun sirsak 75mg memiliki efek hampir mendekati keefektifan simvastatin.

Hasil uji *Post Hoc* antara kelompok 2 yang diberi simvastatin dan kelompok 5 yang diberikan ekstrak daun sirsak dengan dosis 75mg menunjukkan ada perbedaan tidak bermakna dengan nilai $p: 1,00$ ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan adanya penurunan kolesterol pada kelompok perlakuan 1 yang kurang lebih sama dengan kelompok 2, sehingga dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun sirsak 75mg memiliki efek hampir mendekati keefektifan simvastatin.

Hasil uji *Post Hoc* antara kelompok 3 dan kelompok 4 menunjukkan perbedaan bermakna dengan $p: 0,061$ ($p > 0,05$). Hasil uji *Post Hoc* antara kelompok 3 dan kelompok 5 tidak menunjukkan perbedaan bermakna dengan $p: 0,278$ ($p > 0,05$). Hasil uji *Post Hoc* antara kelompok 3 dan kelompok 5 tidak menunjukkan perbedaan bermakna dengan $p: 1,00$ ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa ketiga dosis dari pemberian ekstrak daun sirsak dapat menurunkan kolesterol dalam kadar yang mendekati, namun berdasarkan rata-rata selisih kolesterol kelompok 4 memiliki penurunan kolesterol tertinggi dengan rata-rata 159,24 mg/dl dibandingkan dengan kelompok 3 (63,54 mg/dl) dan K5 (137,54 mg/dl).

Penelitian yang dilakukan oleh Wilcox *et.al* dalam Wurdianing *et.al* (2014) menyatakan bahwa ada saponin yang berada di dalam *Annona muricata* dapat berperan menurunkan kadar kolesterol darah dengan menghambat penyerapan kolesterol di usus akibatnya kolesterol akan dikeluarkan dari tubuh bersama feses. Penelitian yang dilakukan oleh Messina & Lee *et.al* dalam Wurdianing *et.al* menyatakan bahwa saponin akan berikatan dengan asam empedu dan meningkatkan ekskresi asam empedu di dalam feses, hal ini menyebabkan konversi kolesterol menjadi asam empedu sangat meningkat untuk mempertahankan kadar asam empedu. Konsekuensinya, LDLr di hati akan dinaikkan sehingga terjadi peningkatan pengambilan LDL yang akan disertai dengan penurunan kadar kolesterol plasma. Senyawa metabolit flavonoid terbukti dapat meningkatkan ekspresi LDLr. Menurut Borradaile & Morin dalam Wurdianing *et.al* (2014) kemampuan LDLr berkorelasi negatif dengan LDL kolesterol, ketika LDLr lebih banyak maka LDL kolesterol sedikit. Sehingga menurut Marks dan Musa dalam Wurdianing *et.al*

(2014) bertambahnya jumlah LDLr menyebabkan peningkatan penyerapan kolesterol LDL di darah. Selain menurunkan kadar kolesterol total, ekstrak daun sirsak mampu meningkatkan kadar HDL kolesterol. HDL ini berperan mengangkut kolesterol dari jaringan perifer dan diuraikan kembali di dalam hati. Penelitian menggunakan flavonoid menunjukkan bahwa terjadi peningkatan aktivitas *lecithin cholesterol acyl transferase* (LCAT). LCAT merupakan enzim yang mengubah kolesterol bebas menjadi ester kolesterol dan sangat penting untuk pematangan metabolisme HDL untuk dikembalikan ke hati. Selain itu, dalam peranannya sebagai penurun kadar kolesterol menurut Taylor (2002) kandungan flavonoid yang terkandung dalam daun sirsak mempunyai efek menghambat enzim HMG-KoA reduktase sehingga dapat bekerja menurunkan kolesterol darah^[13]

5. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisa dan pembahasan penelitian tentang pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) terhadap kadar kolesterol total pada tikus hiperkolesterolemia-diabetes didapatkan kesimpulan sebagai berikut:

- a. Pemberian Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata*) dengan dosis 75mg/kgBB, 150mg/kgBB, dan 300mg/kgBB dapat menurunkan kadar kolesterol total tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) hiperkolesterolemia-diabetes.
- b. Pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) dengan dosis 150mg/kgBB menghasilkan penurunan tertinggi pada tikus putih galur wistar hiperkolesterolemia-diabetes.

6. DAFTAR PUSAKA

- [1] Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2017;128:40–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.024>
- [2] Jayawardena R, Otto A, Thiede B, Müller EC, Scheler C, Wittmann-Liebold B, et al. Identification of human myocardial proteins separated by two-dimensional electrophoresis using an effective sample preparation for mass spectrometry. *Electrophoresis*. 1996;17(10):1643–50.
- [3] Sudaryanto A, Setiyadi, Alis N, Frankilawati, Ayu D. Hubungan antara Pola Makan, Genetik dan Kebiasaan Kerja Puskesmas Nusukan, Banjarsari. *Pros SNST*. 2014;(3):19–24.
- [4] Darmawan A, Tugasworo D, Dalem Pemayun T. Hiperglikemia dan Aterosklerosis Arteri Karotis Interna pada Penderita Pasca Stroke Iskemik. *Media Med Indones*. 2011;45(1):1–7.
- [5] Probosari E. Pemberian Teh Rosela (*Hibiscus Sabdariffa* Linn), Simvastatin dan Profil Lipid Serta Serum ApoB pada Tikus Hiperkolesterolemi. *Media Med Indones*. 2011;45(1):41–8.
- [6] Arthur, F.K.N.,Woode, E., Terlabi, E.O.and Larbie C. Evaluation of acute and subchronic toxicity of *Annona Muricata* (Linn .) aqueous extract in animals. *Eur J Exp Biol*. 2011;1(4):115–24.
- [7] Iyos RN, Astuti PD. Pengaruh Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah. *Majority*. 2013;6(2):144–8.
- [8] Florence NT, Benoit MZ, Jonas K, Alexandra T, Désiré DDP, Pierre K, et al. Antidiabetic and antioxidant effects of *Annona muricata* (Annonaceae), aqueous extract on streptozotocin-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol*. 2014;151(2):784–90.
- [9] Tanrirawe A. Pengaruh Ekstrak Daun Sirsak *Annona muricata* L Terhadap Mortalitas Larva *Helicoverpa armigera* H. pada Jagung. *Balai Penelit Serealia*. 2011;509–12.

- [10] Adewole SO, Ojewole JAO. Protective effects of *Annona muricata* Linn. (Annonaceae) leaf aqueous extract on serum lipid profiles and oxidative stress in hepatocytes of streptozotocin-treated diabetic rats. *African J Tradit Complement Altern Med.* 2009;6(1):30–41.
- [11] Nasution M, Oka IM, Parwata A, Suirta IW, Wasudewa KM. Efektifitas Ekstrak Air Daun Gaharu (*Gyrinop versteegii*) Dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Pada Tikus Wistar Hiperglikemia Effectiveness of Agarwood Leaf Water Extract (*Gyrinop versteegii*) in Reducing Blood Glucose Levels in Hyperglycemic Wistar Mi. 2018;2(September):83–9.
- [12] Kurniawaty E, Lestari EE. Uji Efektivitas Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) sebagai Pengobatan Diabetes Melitus. *Majority.* 2016;5(2):32–6.
- [13] Wurdianing I, Nugraheni SA, Rahfiludin Z. Efek ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* Linn) terhadap profil lipid tikus putih jantan (*Rattus Norvegicus*). *J Gizi Indones Indones J Nutr.* 2014;3(1):7–12.