

PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK ETANOL DAUN SIRSAK (*Annona Muricata* L.) DAN SIMVASTATIN TERHADAP KADAR KOLESTEROL TOTAL DAN *LOW DENSITY LIPOPROTEIN* (LDL) TIKUS YANG DIINDUKSI PAKAN TINGGI LEMAK

Ririn Lispita Wulandari¹⁾, Sri Susilowati¹⁾, Murnik Asih¹⁾

¹⁾Fakultas Farmasi, Universitas Wahid Hasyim Semarang

INTISARI

Daun sirsak dapat digunakan sebagai obat hiperkolesterol. Simvastatin merupakan salah satu obat yang dapat digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol total dan LDL. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektifitas pemberian terapi kombinasi EEDS dan simvastatin dalam menurunkan kadar kolesterol total dan LDL tikus yang diinduksi pakan tinggi lemak dibandingkan pemberian EEDS tunggal atau simvastatin tunggal.

Penelitian ini bersifat eksperimental dengan *pos-test only control group design*. Menggunakan hewan uji sebanyak 30 ekor tikus jantan galur wistar dibagi menjadi 6 kelompok. Hewan uji diberi pakan tinggi lemak dua kali sehari selama 14 hari kecuali kelompok kontrol normal, pemberian sediaan uji satu kali sehari selama 5 hari. Pengukuran kadar kolesterol total menggunakan reagen kit CHOD-PAP dan pengukuran kadar LDL menggunakan metode *Direct Enzymatic Colorimetric Test* dengan alat spektrofotometer UV-Visibel. Data dianalisis secara statistik dengan uji *One Way Anova* dan dilanjutkan dengan uji *Tukey*.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian EEDS dapat menurunkan kadar LDL tikus yang diinduksi pakan tinggi lemak. kombinasi EEDS dan simvastatin dapat menghambat peningkatan kadar kolesterol total dan LDL tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$) yang berarti mempunyai kemampuan yang sama dalam menurunkan kadar kolesterol total dan LDL tikus yang diinduksi pakan tinggi lemak dibandingkan dengan pemberian simvastatin tunggal maupun EEDS tunggal.

Kata Kunci: Hiperkolesterol, Ekstrak Etanol Daun Sirsak, Kolesterol Total, LDL.

ABSTRACT

Soursop leaves can be used as a drug hypercholesterolemia. Simvastatin is one of the drugs that can be used to lower total cholesterol and LDL. This study aims to determine the effectiveness of combination therapy EEDS and simvastatin in inhibiting elevated levels of total cholesterol and LDL induced rats a high-fat feed when compared with simvastatin alone or single EEDS.

This study is experimental with *post-test only control group design*. Using the test animals were 30 male rats Wistar strain were divided into 6 groups. Test animals fed a high-fat twice daily for 14 days except for the normal control group, the test preparation administration once a day for 5 days. Measurement of total cholesterol using the reagent kit CHOD-PAP and LDL measurement method *Direct Enzymatic Colorimetric Test* with a spectrophotometer UV-Visibel. Data were statistically analyzed by *One Way Anova* followed by *Tukey* test.

The results showed that administration of EEDS can inhibit LDL levels induced rats a high-fat feed. eeds combination and simvastatin can inhibit the increase in total and LDL cholesterol levels did not differ significant ($p > 0.05$), which means it has the same ability in lowering total cholesterol and LDL induced rats a high-fat feed simvastatin compared with administration of single and single EEDS.

Keywords: Hypercholesterolemia, Soursop Leaf Extract Ethanol, Total Cholesterol, LDL.

PENDAHULUAN

Hiperkolesterol adalah keadaan dimana terjadi peningkatan kadar kolesterol total yang disertai dengan peningkatan kadar Low Density Lipoprotein (LDL) plasma dalam darah puasa. Secara klinis, kadar kolesterol total digunakan sebagai tolak ukur, walaupun secara patofisiologi yang paling berperan sebagai faktor resiko adalah LDL. Terapi obat-obatan konvensional telah diteliti secara luas dan telah diakui digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol dalam darah. Beberapa golongan antihiperkolesterol menurut *National Heart Lung and Blood Institute* (NHLBI) (2001) adalah *bile acid sequestrants* (kolestiramin, kolestipol, kolesevelam), fibrat (klofibrat, fenofibrat, gemfibrozil), niasin (vitamin B3), statin (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, cerivastatin dan simvastatin). Mekanisme kerja simvastatin dalam menurunkan kadar kolesterol dan LDL adalah dengan cara menginhibisi enzim *3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A* (HMG-CoA) *reduktase* secara kompetitif. Obat ini menghambat aktivitas enzim HMG-CoA reduktase yang mengubah Asetil-CoA menjadi asam mevalonat. Pada proses sintesis kolesterol di hati simvastatin dapat meningkatkan aktivitas reseptor LDL sehingga kecepatan metabolisme LDL oleh hati menjadi lebih cepat dan simpanan LDL plasma menjadi berkurang (Katzung, 2002). Berbagai studi mendukung bukti ilmiah berbagai antihiperkolesterol di atas secara efektif dapat menurunkan kadar kolesterol serum, tetapi juga menyebabkan berbagai efek samping. Efek samping dari simvastatin diantaranya nyeri abdominal, konstipasi, asthenia nyeri kepala, mual, reaksi hipersensitif, miopati dan rabdomiolisis (NHLBI, 2001).

Daun sirsak memiliki beberapa kandungan senyawa aktif, antara lain flavonoid, alkaloid, asam lemak, fitosterol, mirisil alkohol dan anonol (Asprey dan Thornton, 2000). Flavonoid dapat menurunkan kadar kolesterol darah dengan cara meningkatkan ekskresi asam empedu dan mengurangi kekentalan (viskositas) darah, sehingga mengurangi terjadinya pengendapan lemak pada pembuluh darah (Zarrabal dkk., 2005). Penelitian yang telah dilakukan oleh Unepetty dkk. (2013) menyimpulkan bahwa Infusa daun sirsak berpotensi menurunkan kadar kolesterol

darah pada tikus jantan (*Rattus norvegicus*). Sampai saat ini belum ada penelitian yang mengungkap mengenai daun sirsak sebagai penghambat penurunan kadar LDL maupun trigliserida dan sebagai peningkatan kadar HDL. Kandungan kimia dalam daun sirsak yang dapat menurunkan kolesterol diduga adanya senyawa sitosterol dan kalium.

Pengobatan hiperkolesterol tidak jarang menggunakan lebih dari satu obat. Pengobatan kombinasi merupakan salah satu strategi penatalaksanaan lipid yang optimum, yaitu dengan menggunakan dua macam obat yang mempunyai mekanisme kerja yang berbeda (Supellman, 2003). Pemberian kombinasi simvastatin dan ekstrak etanol daun sirsak diharapkan dapat meminimum terjadinya efek samping yang terdapat pada simvastatin, serta mampu memberikan efek obat yang sinergis.

Berdasarkan pemaparan di atas perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh pemberian kombinasi ekstrak etanol daun sirsak dan simvastatin dalam menghambat peningkatan kadar kolesterol total dan LDL tikus yang diinduksi pakan tinggi lemak.

METODE PENELITIAN

Bahan Penelitian

Bahan tanaman adalah daun sirsak, hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar, simvastatin, CMC-Na, Etanol 70%, pakan tinggi lemak: minyak babi, minyak kelapa kuning telur itik dan serbuk kolesterol, Reagen kit CHOD-PAP kolesterol FS* Diasys® untuk pemeriksaan kadar kolesterol total dan reagen *direct enzymatic colorimetric test* (Diasys) untuk pemeriksaan LDL.

Alat Penelitian

Blender, tampah, ayakan nomor 40 mesh, toples, oven, sampul coklat, solasi, timbangan listrik, *moisture balance*, seperangkat alat maserasi, toples kaca, alat-alat gelas, kain flannel, *vaccum rotary evaporator*, corong pisah, kertas saring dan pengaduk, kandang tikus, timbangan hewan uji, alat-alat gelas, spuit injeksi oral, mikropipet, cawan petri, tabung sentrifugasi, *eppendorf, mikrohaematokrit, microtip, vortex*, rak tabung reaksi, *magnetic stirrer* dan Spektrofotometer UV-Visibel

Jalannya Penelitian

1. Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Sirsak

Serbuk daun sirsak diekstraksi dengan metode maserasi. Serbuk simplisia daun sirsak sebanyak 1,75 kg dimasukkan ke dalam toples, ditambah cairan penyari etanol 70% sebanyak 13,125 L, ditutup dan didiamkan selama lima hari terlindung dari cahaya sambil sesekali diaduk. Setelah lima hari, campuran serbuk simplisia dan etanol 70% diserakai. Hasil serkaian disebut sebagai maserat I. Ampas ditambah etanol 70% secukupnya hingga 4,375 L, kemudian ditutup dan didiamkan selama dua hari, terlindung dari cahaya dan sambil sesekali diaduk. Setelah dua hari, campuran ampas dan etanol 70% diserakai kembali. Hasil serkaian ini disebut sebagai maserat II. Maserat I dan II dicampur lalu diuapkan pelarutnya dengan *rotary evaporator* pada suhu 50°C.

2. Pembuatan Pakan Tinggi Lemak

Pakan tinggi lemak dibuat dari campuran 5 mL kuning telur itik, 10 mL minyak babi, 1 mL minyak kelapa, dan 0,1 gram serbuk kolesterol (PhytoMedica, 1993). Pemberian pakan tinggi lemak diberikan secara oral menggunakan sonde lambung dua kali sehari, sampai tikus mengalami hiperkolesterol selama 14 hari.

3. Uji Antihiperkolesterol

Pemberian perlakuan sediaan uji pada tiap kelompok dimulai setelah pemberian pakan tinggi lemak dihentikan, pakan tinggi lemak diberikan selama 14 hari secara peroral. Parameter untuk mengetahui hiperkolesterol yaitu dengan cara membandingkan antara kelompok kontrol normal dengan kelompok hiperkolesterolemia. Penelitian ini menggunakan hewan uji tikus putih jantan galur Wistar sebanyak 30 ekor tikus yang sebelumnya sudah diadaptasikan selama tujuh hari, kemudian tikus diinduksi pakan tinggi lemak selama 14 hari kecuali kelompok kontrol normal. Hewan uji

pada kelompok I sebagai kelompok kontrol normal, kelompok II sebagai kontrol hiperkolesterol yang diberi CMC-Na 0,5% dosis 12,5 mg/kgBB/hari, kelompok III diberi obat simvastatin tunggal dosis 1 mg/kgBB/hari, kelompok IV sebagai kelompok ekstrak etanol daun sirsak dosis 200 mg/kgBB/hari, kelompok V diberi ekstrak etanol daun sirsak dosis 200 mg/kgBB/hari dan simvastatin dosis 1 mg/kgBB, kelompok VI diberi ekstrak etanol daun sirsak dosis 200 mg/kgBB/hari dan obat simvastatin dosis 0,5 mg/kgBB/hari. Pemberian sediaan uji adalah satu kali sehari secara oral selama lima hari (Syamsul dkk., 2001). Setelah lima hari perlakuan, tikus diambil darahnya melalui sinus orbitalis untuk pemeriksaan kadar kolesterol total dan LDL. Sebelumnya tikus dipuasakan terlebih dulu selama 12 jam.

4. Pengukuran Kadar Kolesterol Total dan LDL

Pengukuran kadar kolesterol total menggunakan metode *Cholesterol Oxidase Phenol Aminophenazone* (CHOD-PAP) (Deeg dan Ziegenhorn, 1983). Cara pengukuran kadar kolesterol adalah darah diambil dari sinus orbitalis, sampel darah didiamkan selama 15 menit kemudian *disentrifuge* selama 20 menit dengan kecepatan 3000 rpm. Sebanyak 10 µL serum ditambah 1000 µL larutan reagen kit CHOD-PAP, kemudian divortex dan diinkubasi pada suhu 25°C selama 20 menit, serapan dibaca pada panjang gelombang 500 nm terhadap blanko. Sebagai blanko digunakan aquadest 0,01 mL. Hasil pengukuran kadar kolesterol total dari alat ini langsung berupa kadar kolesterol total (mg/dL).

Pengukuran kadar LDL kolesterol menggunakan metode *direct enzymatic colorimetric test* (Okada dkk., 1998). Cara pengukurannya yaitu, serum darah didiamkan selama 15 menit kemudian *disentrifuge* selama 20 menit dengan kecepatan 3000 rpm. Sebanyak 10 µL serum ditambah 750 µL larutan reagen I, kemudian divortex dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 5 menit, kemudian

ditambahkan reagen II sebanyak 250 μ L dan dinkubasi selama 5 menit. serapan dibaca pada panjang gelombang 570 nm terhadap blanko. Sebagai blanko digunakan aquadest 0,01 mL. Hasil pengukuran kadar LDL dari alat ini langsung berupa kadar kolesterol total (mg/dL).

Analisis Data

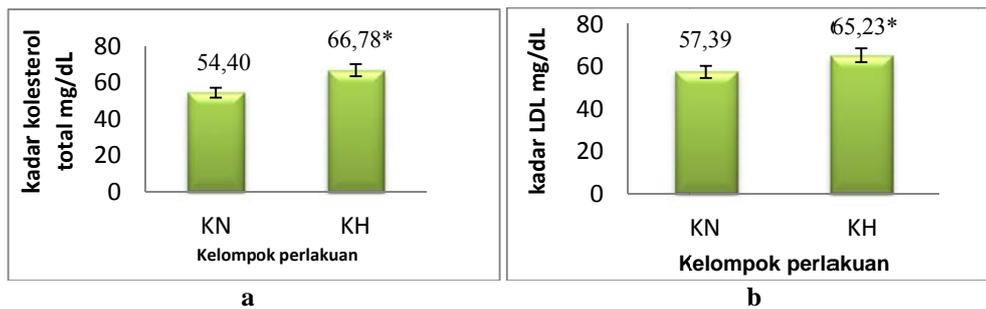
Analisis data untuk melihat perbedaan kadar kolesterol total dan LDL dengan menggunakan metode statistik parametrik, yaitu dengan uji *One Way Anova*. Adanya perbedaan yang bermakna pada kadar kolesterol total dan LDL ditentukan oleh nilai signifikansi $p < 0,05$. Pada uji *One Way Anova* didapatkan nilai signifikansi ($p < 0,05$), kemudian dilanjutkan dengan uji *Tukey* untuk membandingkan perbedaan pada masing-masing kelompok perlakuan dengan tingkat kepercayaan 95%.

HASIL PENELITIAN

1. Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Sirsak (EEDS)

Pembuatan EEDS dengan menggunakan metode maserasi. Pelarut yang digunakan untuk maserasi serbuk simplisia daun sirsak adalah etanol 70%, karena etanol 70% bersifat semi polar sehingga diharapkan dapat menyari senyawa aktif yang terkandung dalam simplisia daun sirsak. Etanol 70% dapat menghambat kerja enzim sehingga ekstrak yang dihasilkan akan tahan lama atau tidak mudah rusak (Voigt, 1984). Proses ekstraksi daun sirsak dimaserasi selama 5 hari terlindung dari cahaya. Proses perendaman bertujuan untuk mendapatkan senyawa aktif yang terkandung di dalam daun sirsak.

Hasil rata-rata kadar kolesterol total dan LDL setelah pemberian pakan tinggi lemak dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Hasil rata-rata kadar kolesterol total (a) dan LDL (b) setelah pemberian pakan tinggi lemak.

Keterangan:

KN : Kontrol normal yang diberi pakan standar dan aquadest.

KH : Kelompok hiperkolesterol diberi pakan tinggi lemak dan CMC-Na 0,5%.

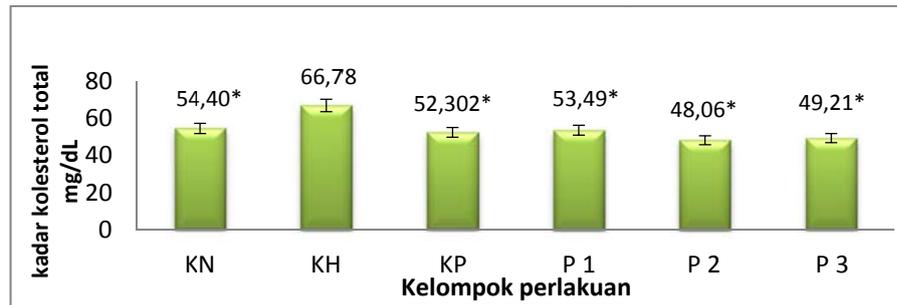
*) Terdapat perbedaan yang bermakna dengan kelompok kontrol normal.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata kadar kolesterol total dan LDL pada kelompok hiperkolesterol lebih besar bermakna ($p \leq 0,05$). Hal ini menunjukkan pemberian pakan tinggi lemak dapat meningkatkan kadar kolesterol total dan LDL serum darah tikus. Pemberian pakan tinggi lemak mampu meningkatkan kadar kolesterol total dan LDL karena pakan tinggi lemak merupakan asam lemak jenuh terpenting untuk meningkatkan kolesterol total dan LDL. Komposisi asam lemak dari pakan tinggi lemak ini dapat mempengaruhi keadaan hiperkolesterol (Mihardja, 1999).

daripada kelompok kontrol normal (Gambar 1) dan berbeda

2. Hasil Penetapan Kadar Kolesterol Total dan LDL

Penetapan kadar kolesterol total digunakan untuk mengetahui efek antihiperkolesterol dari pemberian EEDS tunggal dan kombinasi EEDS dan simvastatin setelah pemberian sediaan uji. Data rata-rata kadar kolesterol total tikus dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Perbandingan rata-rata kadar kolesterol total.

Keterangan:

KN : Kontrol normal yang diberi pakan standar dan aquadest.

KH : Kelompok hiperkolesterol diberi pakan tinggi lemak dan CMC-Na 0,5%.

KP : Diberi pakan tinggi lemak dan simvastatin dengan dosis 1 mg/kgBB/hari.

P1 : Diberi pakan tinggi lemak dan ekstrak etanol daun sirsak dosis 200 mg/kgBB/hari.

P2 : Diberi pakan tinggi lemak dan kombinasi ekstrak etanol daun sirsak dosis 200 mg/kgBB/hari dan simvastatin 1 mg/kgBB/hari.

P3 : Diberi pakan tinggi lemak dan kombinasi ekstrak etanol daun sirsak dosis 200 mg/kgBB/hari dan simvastatin 0,5mg/kgBB/hari.

SE : Standart Error.

*) Hasil *One Way Anova* menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna terhadap kontrol hiperkolesterolemia ($p < 0,05$).

Hasil rata-rata kadar kolesterol total kelompok perlakuan yang diberi simvastatin tunggal, EEDS tunggal, kombinasi EEDS dengan simvastatin dosis 1 mg/kgBB/hari dan dosis 0,5mg/kgBB/hari lebih rendah daripada kelompok hiperkolesterol (Gambar 2), dan menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) dengan kelompok hiperkolesterol. Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian simvastatin dan EEDS, baik pemberian tunggal maupun kombinasi mampu menurunkan kadar kolesterol total darah tikus yang diinduksi pakan tinggi lemak. Pemberian EEDS tunggal, kombinasi EEDS dan simvastatin lebih baik dalam menurunkan kadar kolesterol total apabila penurunan kadar kolesterol lebih tinggi dibandingkan dengan pemberian simvastatin. Berikut adalah hasil signifikansi uji *Tukey* kadar kolesterol total dapat dilihat pada tabel I.

Hasil rata-rata kadar kolesterol total kelompok pemberian simvastatin tunggal tidak berbeda bermakna dengan kelompok pemberian EEDS tunggal, kombinasi EEDS dengan simvastatin dosis 1 mg/kgBB/hari dan kombinasi ekstrak EEDS dan simvastatin dosis 0,5 mg/kgBB/hari dengan

hasil signifikansi ($p > 0,05$) (Tabel III). Hal ini menunjukkan bahwa antara simvastatin dan EEDS dan kombinasi EEDS dan simvastatin mempunyai kemampuan yang sama dalam menurunkan kadar kolesterol total darah tikus. EEDS dan kombinasi EEDS dan simvastatin belum mampu meningkatkan efek antihiperkolesterol simvastatin tunggal. Penghambatan meningkatnya kadar kolesterol ini disebabkan dengan adanya simvastatin bekerja dengan cara menghambat kerja 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A reduktase (HMG Co-A reduktase), dimana enzim ini bertanggung jawab terhadap perubahan HMG Co-A menjadi asam mevalonat yang merupakan langkah awal dari sintesa kolesterol (Witztum, 1996). Penelitian yang dilakukan oleh Purwatesna (2012) ekstrak etanol daun sirsak mengandung zat aktif berupa alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, dan steroid. Menurut Zarrabal dkk. (2005) Flavonoid dapat menurunkan kadar kolesterol darah dengan cara meningkatkan ekskresi asam empedu dan mengurangi kekentalan (viskositas) darah, sehingga mengurangi terjadinya pengendapan lemak pada pembuluh darah.

Tabel I. Data hasil signifikansi kadar kolesterol total pada uji *Tukey*

Kelompok	Perbedaan Kadar Kolesterol Total	Signifikansi	Keterangan
P1 Vs KP	1,19	1,00	TB
P2 Vs KP	-4,24	0,88	TB
P2 Vs P1	-5,43	0,74	TB
P3 Vs KP	-3,09	0,96	TB
P3 Vs P1	-4,28	0,88	TB
P3 Vs P2	1,15	1,00	TB

Keterangan:

KP : diberi pakan tinggi lemak dan simvastatin dengan dosis 1 mg/kgBB/hari.

P1 : kelompok perlakuan berupa pemberian pakan tinggi lemak dan ekstrak etanol daun sirsak dosis 200 mg/kgBB/hari.

P2 : diberi pakan tinggi lemak dan kombinasi ekstrak etanol daun sirsak dosis 200 mg/kgBB/hari dan simvastatin 1 mg/kgBB/hari.

P3 : diberi pakan tinggi lemak dan kombinasi ekstrak etanol daun sirsak dosis 200 mg/kgBB/hari dan simvastatin 0,5mg/kgBB/hari.

TB : Tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

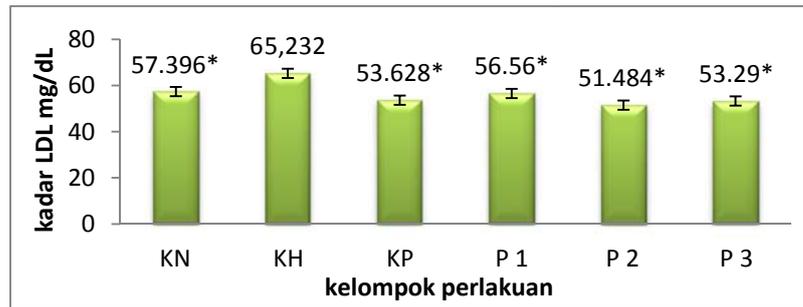
Berdasarkan penelitian ini kombinasi EEDS dan simvastatin tidak memiliki efek sinergis terhadap penghambatan meningkatnya kadar kolesterol total. Hal ini kemungkinan disebabkan karena penggunaan kombinasi obat sintesis dan obat herbal memiliki potensi terjadinya interaksi antar bahan aktif, karena EEDS yang digunakan tidak dilakukan fraksinasi sehingga kemungkinan akan terjadi interaksi antara senyawa aktif yang terkandung dalam EEDS dengan simvastatin saat dikombinasikan.

Penetapan kadar LDL digunakan untuk mengetahui efek antihiperkolesterol dari pemberian EEDS tunggal dan kombinasi ekstrak etanol daun sirsak dan simvastatin setelah pemberian sediaan uji. Data rata-rata kadar LDL serum darah tikus dapat dilihat pada Gambar 3.

Hasil rata-rata kadar LDL pada kelompok perlakuan yang diberi simvastatin tunggal, EEDS tunggal, kombinasi EEDS dan simvastatin dosis 1 mg/kgBB/hari dan 0,5mg/kgBB/hari lebih rendah daripada kelompok hiperkolesterol (Gambar 3) dan berbeda bermakna ($p < 0,05$), sehingga dapat dikatakan pemberian EEDS dan simvastatin baik pemberian tunggal maupun kombinasi mampu menurunkan kadar LDL secara bermakna dibandingkan dengan kelompok hiperkolesterol. Hasil signifikansi kadar

LDL pada masing-masing kelompok perlakuan dapat dilihat pada tabel II. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata kadar LDL kelompok pemberian simvastatin tunggal tidak berbeda bermakna dengan kelompok pemberian EEDS, kombinasi EEDS dan simvastatin dosis 1 mg/kgBB/hari dan kombinasi EEDS dan simvastatin dosis 0,5 mg/kgBB/hari dengan hasil signifikansi ($p > 0,05$) (Tabel II).

Hasil menunjukkan bahwa antara simvastatin, EEDS, dan kombinasi EEDS dan simvastatin mempunyai kemampuan yang sama dalam menurunkan kadar LDL darah tikus. Penurunan kadar LDL ini disebabkan karena simvastatin bekerja dengan cara menghambat *3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme (HMG-CoA) reduktase* secara kompetitif dan obat ini menghambat HMG-CoA reduktase yang mengubah Asetil-CoA menjadi asam mevalonat (Katzung, 2002). Penghambatan terhadap HMG-CoA Reduktase menyebabkan penurunan sintesis kolesterol dan meningkatkan jumlah reseptor LDL yang terdapat dalam membran sel hepar dan jaringan ekstrahepatik sehingga kadar kolesterol total turun, dengan penurunan kadar kolesterol maka LDL sebagai alat angkut lipid di dalam darah juga berkurang kadarnya (Suyatna, 2007).



Gambar 3. Perbandingan rata-rata kadar LDL.

Keterangan:

KN : kontrol normal yang diberi pakan standar dan aquadest.

KH : kelompok hiperkolesterol diberi pakan tinggi lemak dan CMC-Na 0,5%.

KP : diberi pakan tinggi lemak dan simvastatin dengan dosis 1 mg/kgBB/hari.

P1 : kelompok perlakuan berupa pemberian pakan tinggi lemak dan ekstrak etanol daun sirsak dosis 200 mg/kgBB/hari.

P2 : diberi pakan tinggi lemak dan kombinasi ekstrak etanol daun sirsak dosis 200 mg/kgBB/hari dan simvastatin 1 mg/kgBB/hari.

P3 : diberi pakan tinggi lemak dan kombinasi ekstrak etanol daun sirsak dosis 200 mg/kgBB/hari dan simvastatin 0,5mg/kgBB/hari.

SE : Standart Error.

*) Hasil *One Way Anova* menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna terhadap kontrol hiperkolesterolemia ($p < 0,05$).

Tabel II. Hasil signifikansi kadar LDL pada uji *Tukey*

Kelompok	Perbedaan Kadar LDL Kolesterol	Signifikansi	Keterangan
P1 Vs KP	2,94	0,82	TB
P2 Vs KP	-2,14	0,94	TB
P2 Vs P1	-5,08	0,32	TB
P3 Vs KP	-0,33	1,00	TB
P3 Vs P1	-3,27	0,75	TB
P3 Vs P2	1,81	0,97	TB

Keterangan:

KP : diberi pakan tinggi lemak dan simvastatin dengan dosis 1 mg/kgBB/hari.

P1 : kelompok perlakuan berupa pemberian pakan tinggi lemak dan ekstrak etanol daun sirsak dosis 200 mg/kgBB/hari.

P2 : diberi pakan tinggi lemak dan kombinasi ekstrak etanol daun sirsak dosis 200 mg/kgBB/hari dan simvastatin 1 mg/kgBB/hari.

P3 : diberi pakan tinggi lemak dan kombinasi ekstrak etanol daun sirsak dosis 200 mg/kgBB/hari dan simvastatin 0,5mg/kgBB/hari.

TB : Tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

Menurut penelitian Desmiaty dkk. (2012) menyatakan bahwa ekstrak etanol daun sirsak mengandung senyawa aktif alkaloid, flavonoid, saponin, tanin galat, kuinon, steroid, minyak atsiri dan kumarin. Senyawa aktif dalam daun sirsak yang mampu menghambat peningkatan kadar LDL belum diketahui secara pasti, karena pada penelitian ini tidak dilakukan isolasi senyawa aktif dalam EEDS. Namun hasil penelitian ini telah membuktikan bahwa EEDS dapat

menurunkan kadar LDL pada tikus yang diinduksi pakan tinggi lemak

Berdasarkan penelitian ini kombinasi EEDS dan simvastatin dosis 1 mg/kgBB/hari dan 0,5 mg/kgBB/hari mampu menurunkan kadar kolesterol total dan LDL pada tikus yang diinduksi pakan tinggi lemak, meskipun tidak berbeda bermakna dengan pemberian simvastatin tunggal maupun dengan pemberian ekstrak tunggal. Penggunaan obat dari bahan tumbuhan

dalam bentuk kombinasi yang dimaksudkan yaitu, untuk mendapatkan efek pengobatan yang lebih baik serta untuk memberi rasa, bau yang menyenangkan. Penggunaan kombinasi EEDS dan simvastatin diharapkan dapat meminimalkan terjadinya efek samping obat yang terdapat pada simvastatin. Penelitian ini belum berhasil dalam menetapkan daya antihiperkolesterol yang efektif dari kombinasi EEDS dan simvastatin dibandingkan dengan pemberian simvastatin tunggal maupun EEDS tunggal. Hal ini kemungkinan disebabkan karena penggunaan kombinasi obat sintesis dan obat herbal memiliki potensi terjadinya interaksi antar bahan aktif. Obat herbal merupakan campuran lebih dari satu senyawa aktif sehingga kemungkinan akan terjadinya interaksi, karena pada penelitian ini EEDS yang digunakan tidak dilakukan isolasi senyawa aktif, sehingga kemungkinan terjadi interaksi antara senyawa aktif yang terkandung dalam EEDS dengan simvastatin saat dikombinasikan.

Kombinasi EEDS dan simvastatin tidak mempunyai efek sinergis dalam penghambatan kadar kolesterol total dan LDL. Kombinasi obat yang bersifat sinergisme memiliki dua jenis kerja sama. Pertama adalah adisi dimana efek yang didapat dari dua kombinasi sama dengan jumlah efek masing-masing obat. Kedua adalah potensiasi dimana kerja kedua obat saling memperkuat efeknya melebihi total dari jumlah efek masing-masing obat tersebut dan terjadinya efek samping obat lebih kecil (Mutschler, 1999). EEDS Perlu dilakukan fraksinasi untuk mengetahui zat aktif yang terdapat pada EEDS yang mampu menurunkan kadar kolesterol total dan LDL. Serta perlu dilakukan penelitian terhadap daya antihiperkolesterol antara kombinasi ekstrak etanol daun sirsak dan simvastatin dengan rentang dosis yang lebih rendah dari dosis yang digunakan dalam penelitian ini. Pemberian EEDS dapat digunakan sebagai pengobatan hiperkolesterol, sehingga perlu dilakukan penelitian mengenai uji toksisitas akut dan subkronik untuk mengetahui keamanan EEDS sebagai pengobatan antihiperkolesterol. Selain itu, dilakukan juga penelitian lebih lanjut mengenai EEDS dalam bentuk sediaan formulasi tertentu yang lebih modern, seperti dibuat dalam bentuk tablet dan kapsul dengan menggunakan EEDS.

KESIMPULAN

1. Ekstrak etanol daun sirsak 200 mg/kgBB/hari mampu menurunkan kadar LDL tikus yang diinduksi pakan tinggi lemak.
2. Kombinasi ekstrak etanol daun sirsak 200 mg/kgBB/hari dengan simvastatin 1 mg/kgBB/hari dan 0,5 mg/kgBB/hari mampu menurunkan kadar kolesterol total tikus yang diinduksi pakan tinggi lemak, namun efektifitasnya tidak berbeda bermakna dengan pemberian ekstrak etanol daun sirsak tunggal maupun dengan pemberian simvastatin tunggal.
3. Kombinasi ekstrak etanol daun sirsak 200 mg/kgBB/hari dengan simvastatin 1 mg/kgBB/hari dan 0,5 mg/kgBB/hari mampu menurunkan kadar LDL tikus yang diinduksi pakan tinggi lemak, namun efektifitasnya tidak berbeda bermakna dengan pemberian ekstrak etanol daun sirsak tunggal maupun dengan pemberian simvastatin tunggal.

DAFTAR PUSTAKA

- Asprey, G.F., dan Thornton, P., 2000, Medical plants of Jamaica Part 1-11, 2, *West Indian Journal*, 1-86.
- Desmiaty, Y., Wida, K.K., dan Tambunan, R.M., 2012, Uji Pendahuluan Aktivitas Sitotoksik dan Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) dan Batang Brotowali (*Tinospora crispa*), *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, Jakarta.
- Deeg, R., dan Ziegenhorn, J., 1983, Kinetic Enzymatic Method For Automated Determination Of Total Cholesterol In Serum, 29, *Clin.Clem*, 1798-1802.
- Katzung, B.G., 2002, *Farmakologi Dasar dan Klinik*, Edisi II, Salemba Medika, Jakarta, 422-446.
- Mihardja, L., 2012, Pengaruh Beberapa Diet Terhadap Hiperlipidemia, *Jurnal*, Litbangkes RI, 8-12.

- Mutschler, E., 1999, *Dinamika Obat*, Institute Teknologi Bandung, Bandung
- NHLBI, 2001, Pathogenesis, Pathology and Pathophysiology, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Global Strategy For The Diagnosis, Management And Prevention Of COPD, *National Heart, Lung and Blood Institute, WHO Report*.
- Okada, M., Matsui, H., Ito, Y., Fujiwara, A., dan Inano, K., 1998, Low Density Lipoprotein Cholesterol Can Be Chemically Measured: A New Superior Method, 132, *J. Lab. Clin. Med.*, Departemen Of Laboratory Medicine, Japan, 189-201.
- Phyto Medica, 1993, *Anti Hiperlipidemia, Penapisan Farmakologi Pengujian Fitofarmaka Dan Pengujian Klinik*, Jakarta.
- Purwatresna, E., 2012, *Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Air dan Etanol Daun Sirsak Secara In Vitro Melalui Inhibisi Enzim A-Glukosidase*, *Skripsi*, Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Suyatna, F.D., 2007, *Farmakologi dan Terapi*, edisi V, Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Spellman, 2003, Combination Therapy For Dyslipidemia, Volume 103, *Journal of the American Osteopathic Association*, Department of Internal Medicine, USA.
- Syamsul, E.S., Nugroho, E.A., and Pramono, S., 2011, The Antidiabetics Of Combination Metformin And Purified Extract Of *Andrographis Paniculata* (Burn).F.Ness In High Fructose-Fat Fed Rats, *Majalah Obat Tradisional Universitas Gajah Mada*, 16(3), 124-131.
- Uneputty, J.P., Yamlean, P.V.Y., dan Kojong, N.S., 2013, Potensi Infusa Daun Sirsak (*Annona muricata L.*) terhadap Kadar Kolesterol Darah Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*), 2, *Jurnal Ilmiah Farmasi, Universitas Sam Ratulangi, Manado*.
- Voigt, R., 1984, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, 221-223.
- Zarrabal, C.O., Waliszewski, S.M., Barradas dermitz D.M., Nolascohipolito Z.C., Rican, S., dan Trujillo, P.R.L., 2005, The Consumption Of Hibiscus Sabdariffa Dried Calyx Ethanolic Extract Reduced Lipid Profile In Rats, 60, *Journal Plant Foods for Human Nutrition*, 153-159.