

Aktivitas Hipolipidemic dan Indeks Aterogenik yang Rendah Ekstrak Air Daun Tapak Dara pada Tikus Hiperkolesterolemia

(*HYPOLIPIDEMIC ACTIVITY AND LOW ATHEROGENIC INDEX
OF AQUEOUS LEAF EXTRACTS OF CATHARANTHUS ROSEUS
IN HYPERCHOLESTEROLEMIC RATS*)

I Nyoman Suarsana¹, Iwan Harjono Utama¹, I Made Kardena²,
I Gusti Ayu Agung Suartini¹, Ni Luh Watiniasih³

¹Laboratorium Biokimia Veteriner, ²Laboratorium Patologi Veteriner
Fakultas Kedokteran Hewan.

³Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Udayana, Jl. PB. Sudirman, Denpasar, Bali.
Telepon (0361)223791; Email: suarsana65@yahoo.com

ABSTRAK

Tapak dara merupakan salah satu tanaman obat yang dapat menurunkan kadar kolesterol. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek ekstrak daun tapak dara terhadap profil lipid plasma tikus yang diberi diet kolesterol tinggi dan indeks aterogenik. Penelitian ini menggunakan tikus jantan *Sprague Dawley*, dibagi ke dalam lima kelompok, masing-masing kelompok terdiri atas tiga ekor tikus. Tikus perlakuan dibuat hiperkolesterolemia menggunakan pakan yang mengandung 1% (b/b) kolesterol. Kelompok kontrol normal (K1), Kelompok kontrol positif (K2) diberi pakan tinggi kolesterol tanpa diberi ekstrak. Tiga kelompok lainnya (K3-K5) diberi pakan kolesterol tinggi dan ekstrak air daun tapak dara masing-masing dengan dosis 20% (b/v), 40% (b/v), dan 80% (b/v) diberikan dua kali sehari 1 mL secara oral. Perlakuan diberikan selama 28 hari. Parameter yang diamati adalah profil lipid plasma, yaitu kolesterol total, *high density lipoprotein* (HDL), *low density lipoprotein* (LDL), dan trigliserida (TGA), dianalisis secara spektrofotometri. Hasil penelitian menunjukkan bahwa selama periode perlakuan dengan diet kolesterol tinggi tikus percobaan mengalami kondisi hiperkolesterolemia dengan kadar kolesterol total tertinggi 124,33±4,04 mg/dL (K2). Perlakuan ekstrak dosis 80% menunjukkan hasil terbaik di antara dosis lainnya dalam hal menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, LDL, dan meningkatkan kadar HDL. Perlakuan dengan ekstrak 80% sampai pada minggu ke-4 menghasilkan kadar kolesterol total (79,33±3,51 mg/dL), TGA (72,33±6,65 mg/dL), HDL (55,00±3,60 mg/dL), dan LDL (9,87±5,34mg/dL). Selain itu, mempunyai nilai rasio kolesterol berbanding HDL rendah yaitu 1,4:1,0 dan nilai indeks aterogenik sebesar 0,44. Hasil ini dapat disimpulkan bahwa dosis terbaik 80% (b/v) ekstrak air daun tapak dara memiliki aktivitas hipolipidemic pada tikus kondisi hiperkolesterolemia dan mempunyai nilai indeks aterogenik rendah.

Kata-kata kunci: hipolipidemic, indeks aterogenik, tapak dara, profil lipid.

ABSTRACT

Catharanthus roseus is one plant recognized as medical potential which can decrease cholesterol. The present study was carried out to evaluate the effect of aqueous leaf extracts of *C. roseus* on plasma lipid profil levels in rats cholesterol rich diet and atherogenic index. This study was carried out on 15 Sprague Dawley male rats randomly distributed into five groups (n=3). Rats hypercholesterolemic were administrated cholesterol rich diet containing 1% (w/w). Normal control group with normal diet whitout extracts (K1), positive control hypercholesterolemic group (K2) with cholesterol rich diet whitout extracts, and others three groups (K3-K5) were feed high cholesterol and 1 mL of aqueous leaf extracts of *C. roseus* with a dose of 20% (w/v), 40% (w/v) and 80% (w/v) respectively, administered twice daily 1 mL orally. Treatment was given for 28 days. After treatment, the plasma lipids profile such cholesterol total, high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), triglyceride (TGA) level were measured. The results showed that during the period of treatment with cholesterol rich diet have produced under condition

hypercholesterolemic of rats with average cholesterol levels of 124.33 ± 4.04 mg/dL (K2 group). Treatment with extract dose of 80% showed the best results among the other doses in reducing levels of total cholesterol, triglycerides, LDL and raise HDL levels. Extract treatment dose of 80% up to four weeks resulted in cholesterol total (79.33 ± 3.51 mg/dL), TGA (72.33 ± 6.65 mg/dL), HDL (55.00 ± 3.60 mg/dL), and LDL (9.87 ± 5.34 mg/dL). In addition, value ratio of cholesterol:HDL was 1.4: 1 and atherogenic index value was 0.44. These results suggest that extracts of leaf *C. roseus* optimum doses 80% (w/v) has hipolipidemic activity in hypercholesterolemic rats and it has low atherogenic index value.

Key words: hypolipidemic, atherogenic index, *Chataranthus roseus*, profile lipid

PENDAHULUAN

Data epidemiologi menunjukkan keterkaitan diet tinggi kolesterol dan hiperlipidemia dengan kejadian aterosklerosis. Hal ini mungkin karena dalam dekade terakhir ada peningkatan kesejahteraan masyarakat, yang berpengaruh terhadap status kesehatan individu. Pola diet kolesterol tinggi erat kaitannya dengan faktor risiko yang dapat menyebabkan timbulnya aterosklerosis (Hatma, 2012).

Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyebab utama kematian di negara-negara Barat dan Asia (Patil *et al.*, 2011). Kejadian penyakit kardiovaskuler telah meningkat di negara berkembang (Dubey *et al.*, 2005), termasuk di Indonesia. Sekitar 41% kematian di Amerika Serikat disebabkan oleh penyakit jantung (Dallas, 2001), sedangkan di Indonesia sekitar 21,53% (Balitbangkes, 2013). Faktor risiko utama untuk PJK adalah hiperkolesterolemia dan studi epidemiologi telah menunjukkan bahwa peningkatan kadar kolesterol darah penyebab utama PJK (Gambhir *et al.*, 2001). Penyebab PJK sangat bervariasi bergantung pada diet lemak jenuh, kolesterol, usia, kondisi stres, pola hidup, kebiasaan makan, hipertensi, dan riwayat keluarga (Sowmya dan Ananthi, 2011).

Data di Indonesia menunjukan pada tahun 2009 prevalensi penyakit jantung di Indonesia sebesar 9,2% (Delima *et al.*, 2009), sedangkan Pusat Data Informasi Kemenkes RI (2012) dilaporkan bahwa prevalensi penyakit jantung koroner (PJK) di Indonesia sebesar 21,53% dan hipertensi sebesar 36,8% yang mengarah ke penyakit jantung (Balitbangkes, 2013). Menurut Pusat Data Informasi Kemenkes RI (2012), penyebab kematian tertinggi pada manusia disebabkan karena penyakit kardiovaskuler yaitu sekitar 39%, kemudian diikuti oleh penyakit kanker (27%), dan gabungan penyakit pernafasan kronis, dan penyakit pencernaan sekitar 30%.

Tapak dara atau *Catharanthus roseus* Linn (*Apocyanaceae*) adalah tanaman herbal, di Indonesia dikenal dengan nama tapak dara, atau di seluruh dunia dikenal dengan nama *Vinca rosea* atau *Lachnera rosea*. Daun tapak dara telah digunakan secara tradisional di berbagai wilayah dunia, termasuk Indonesia, India, Hindia Barat, Brazil, *Cook Islands*, Dominika, England, Jamaika, Mozambik, Pakistan, Taiwan, Thailand, serta Nigeria (Don, 1999).

Sebagian besar tanaman herbal, termasuk tapak dara, telah ditemukan mengandung senyawa seperti glikosida, alkaloid, terpenoid, flavonoid, dan phenolik, yang memiliki kasiat obat. Peran terapi ekstrak tapak dara telah dilaporkan penggunaannya dalam sejumlah penyakit dan laporan menunjukkan perannya sebagai antidiabetes (Singh *et al.*, 2001), sebagai antikanker (Lu *et al.*, 2003; Jaleel *et al.*, 2009), sebagai antibakteri (Patil dan Ghosh, 2010), dan sebagai antioksidan (Rasool *et al.*, 2011). Efek farmakologi tapak dara juga dilaporkan mempunyai aktivitas antimikrob, antioksidan, obat cacing, dan antidiare (Gajalakshmi *et al.*, 2013).

Berdasarkan latar belakang penyakit dan kasiat yang dimiliki oleh tapak dara, maka penelitian ini sangat penting untuk dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui efek ekstrak air daun tapak dara terhadap profil lipid (kolesterol total, trigliserida, *high density lipoprotein* (HDL), serta *low density lipoprotein* (LDL) plasma tikus yang diberi diet kolesterol tinggi dan nilai indeks aterogenik.

METODE PENELITIAN

Pembuatan Rebusan Air Daun Tapak Dara (ETD)

Tanaman tapak dara yang digunakan adalah daun tapak dara merah dewasa segar (tidak terlalu tua dan tidak terlalu muda). Daun tapak dara dewasa segar yang telah dibersihkan

lalu dikeringkan dalam oven bersuhu 50°C. Daun yang telah kering dijadikan tepung dan ditimbang sebanyak 80 g, selanjutnya diekstrak dengan cara direbus, yaitu dimasukan ke dalam panci gelas yang telah berisi air mendidih dan dipanaskan selama 15 menit. Setelah dingin, disaring dengan kain kasa bersih dan ditambahkan dengan aquades sampai volume mencapai 100 mL (80% b/v). Filtrat hasil saringan dialiqout (dipisahkan ke dalam botol-botol kecil) sesuai kebutuhan penelitian dan disimpan di lemari pendingin sampai digunakan. Dosis perlakuan yang digunakan adalah dosis 20, 40, dan 80% (b/v).

Penyiapan Hewan Percobaan dan Pengujian Daya Hipolipidemic

Hewan coba yang digunakan adalah 15 ekor tikus putih jantan *strain Sprague Dawley* dengan kisaran bobot badan 190-220 g. Sebelum perlakuan, tikus diadaptasikan selama satu minggu di laboratorium. Tikus dibuat hiperkolesterolemia dengan cara pemberian pakan yang mengandung kolesterol 1% (b/b). Tikus perlakuan dibagi menjadi lima kelompok, tiap kelompok terdiri atas tiga ekor tikus sebagai berikut: Kelompok I, yaitu kelompok kontrol normal (K1), Kelompok II, yaitu kelompok positif hiperkolesterolemia (K2), Kelompok III-V, yaitu kelompok hiperkolesterolemia dan diberi ekstrak air daun tapak dara (ETD) masing-masing dosis 20% (K3); 40% (K4); dan 80% (b/v) (K5). Rebusan air daun tapak dara diberikan secara oral menggunakan sonde lambung dua kali sehari, yakni pagi (pukul 07.00) dan sore (pukul 18.00) sebanyak 1 mL/ekor secara oral selama 28 hari percobaan.

Setiap minggu selama empat minggu darah tikus dari semua perlakuan diambil melalui ekor dan dianalisis kadar total kolesterol untuk memantau kondisi hiperkolesterolemia. Pada akhir perlakuan, semua tikus dikorbankan nyawanya dengan cara dieuthanasi menggunakan 0,1 mL/ekor ketamine-HCl dosis 100 mg/mL, kemudian darah diambil melalui vena orbitalis dan ditampung dengan tabung yang sudah berisi EDTA untuk mendapatkan plasma. Plasma yang diperoleh dianalisis kadar profil lipid, yaitu kadar kolesterol total, trigliserida, *High Density Lipoprotein* (HDL-kolesterol), *Low Density Lipoprotein* (LDL kolesterol), dan penghitungan indeks aterogenik.

Analisis Profil Lipid dan Penghitungan Indeks Aterogenik (IA)

Analisis profil lipid meliputi analisis terhadap kolesterol total plasma menggunakan kit Fluitest REF 4241 LOT D393, kadar HDL-kolesterol menggunakan kit Fluitest HDL-CHOL REF 410 LOT D312, dan kadar trigliserida dengan kit Fluitest TG REF 5748 LOT D716 (Human, *Gesellschaft fur Biochemica und Diagnostica* mbH-Germany). Metode analisis menggunakan uji kolorimetrik enzimatik dan nilai absorbansi dibaca pada panjang gelombang 546 nm. Kadar LDL-kolesterol dihitung menggunakan rumus Friedewald dengan persamaan: (kolesterol total- HDL - TGA/5). Indeks aterogenik dihitung menggunakan persamaan, indeks aterogenik (IA) = (kolesterol-total – HDL)/HDL

Analisis Data

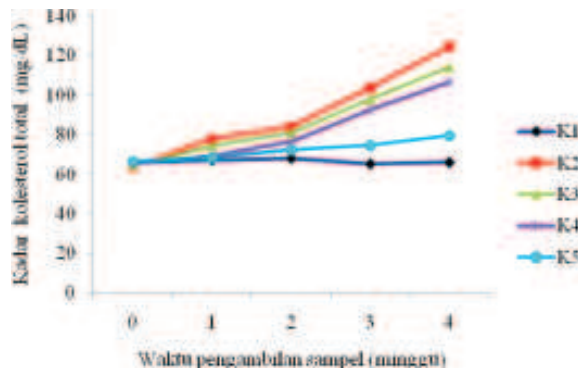
Data yang diperoleh dianalisis secara statistik dengan sidik ragam. Jika perlakuan memberikan pengaruh yang nyata, maka untuk mengetahui pengaruh antar perlakuan, dilakukan pengujian lanjutan dengan uji Duncan pada taraf 5%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Periode Induksi Diet Tinggi Kolesterol Pada Tikus Percobaan

Hasil periode induksi hiperkolesterolemik atau diet tinggi kolesterol dalam penelitian ini disajikan pada Gambar 1. Pada Gambar 1, tersaji kadar kolesterol total plasma selama empat minggu periode induksi hiperkolesterolemik. Perlakuan kontrol negatif (K1), yang hanya diberi aquades, kisaran kolesterol total awal sampai akhir penelitian tidak mengalami perubahan, atau fluktuasi yang berarti. Mulai dari awal sampai akhir percobaan, kadar kolesterol total berkisar antara 66,3-67,7 mg/dL.

Pada perlakuan K2-K5, yang diberi ransum tinggi kolesterol teramati kadar kolesterol total meningkat mulai minggu ke-2 setelah perlakuan sampai pada minggu ke-4 percobaan. Hal tersebut menandakan ransum tinggi kolesterol yang diberikan pada tikus percobaan mampu meningkatkan kadar kolesterol total. Terlebih pada perlakuan kontrol positif (K2),



Gambar 1. Kadar kolesterol-total plasma tikus perlakuan selama empat minggu masa percobaan. Keterangan: K1 (perlakuan kontrol normal), K2 (perlakuan kontrol positif hiperkolesterolemia), K3-K5 (perlakuan positif hiperkolesterolemia dan diberi ekstrak air daun tapak dara masing-masing 20%, 40%, dan 80% (b/v))

tampak kadar total kolesterol meningkat setelah minggu pertama sampai minggu terakhir percobaan dengan kadar akhir paling tinggi di antara kelompok perlakuan lainnya, yaitu sebesar 124,3 mg/dL. Kadar kolesterol total akhir perlakuan K2-K5, masing-masing 124,3; 114,0; 106,3 dan 79,3 mg/dL.

Profil Lipid Plasma Tikus

Hasil analisis profil lipid (kolesterol, TGA, HDL, dan LDL) plasma tikus selama empat minggu perlakuan disajikan dalam Tabel 1.

Kadar Kolesterol Total. Pada Tabel 1 disajikan perlakuan ransum tinggi kolesterol pada tikus dapat meningkatkan kadar kolesterol total plasma dan berbeda nyata ($P < 0,05$) dibanding kontrol. Rataan kadar kolesterol total plasma tikus perlakuan kontrol (K1) adalah $65,67 \pm 4,51$ mg/dL dan pada perlakuan kontrol positif hiperkolesterolemia (K2) kadar kolesterol total adalah $124,33 \pm 4,04$ mg/dL atau naik sekitar hampir dua kali lipat (1,89 kali) atau 89,3% dari kontrol normal. Hal tersebut menunjukkan bahwa tikus perlakuan dengan diet kolesterol tinggi sudah mengalami kondisi hiperkolesterolemia.

Setelah diberi perlakuan dengan berbagai konsentrasi ekstrak daun tapak dara (perlakuan K3-K5), kadar kolesterol total tampak mengalami penurunan dibandingkan dengan perlakuan kontrol positif K2 dan berbeda nyata ($P < 0,05$). Selama 28 hari perlakuan dengan ekstrak daun tapak dara konsentrasi 20% (K3), 40% (K4) dan 80% (K5), masing-masing kadar kolesterol total mencapai: K3 sebesar $114,00 \pm 3,00$ mg/dL (turun 8,3%), K4 sebesar $106,33 \pm 3,51$ mg/dL (turun 14,5%), dan K5 sebesar $79,33 \pm 3,51$ mg/dL (turun 36,2%). Hal tersebut menunjukkan bahwa ekstrak air daun tapak dara mampu menurunkan kadar kolesterol total darah dalam kondisi hiperkolesterolemia.

Kadar Trigliserida. Kadar TGA pada perlakuan kontrol negatif (K1) tidak berbeda nyata dengan perlakuan K5 ($P > 0,05$) akan tetapi dengan perlakuan K2, K3, dan K4 berbeda nyata ($P < 0,05$). Kadar TGA pada perlakuan kontrol

Tabel 1. Rataan kadar kolesterol total, TGA, HDL dan LDL plasma tikus selama empat minggu perlakuan

Perlakuan	Parameter				rasio kolesterol: HDL	Indeks Aterogenik (IA)
	Kolesterol total (mg/dL)	TGA (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)		
K1	65,67±4,51a	73,33±3,51a	42,67±1,53a	8,33±2,66a	1,5 : 1,0	0,539
K2	124,33±4,04e	100,67±5,03c	40,67±2,08a	63,53±3,95d	3,1 : 1,0	2,057
K3	114,00±3,00d	99,67±2,08c	43,67±4,16a	50,40±6,10c	2,6 : 1,0	1,610
K4	106,33±3,51c	88,33±2,08b	51,33±1,53b	37,33±3,37b	2,1 : 1,0	1,071
K5	79,33±3,51b	72,33±6,65a	55,00±3,60b	9,87±5,34a	1,4 : 1,0	0,442

Keterangan : K1: kontrol normal; K2: perlakuan positif dengan pakan tinggi kolesterol, K3-K5: perlakuan pakan tinggi kolesterol dan diberi ekstrak tapak dara dengan dosis berbeda, masing-masing 20%, 40%, dan 80% diberi 1 cc secara oral, 2 kali sehari. Angka yang diikuti dengan huruf yang sama kearah kolom menunjukkan tidak berbeda nyata ($P > 0,05$). TGA=trigliserida; HDL=high density lipoprotein; LDL=low density lipoprotein.

positif (K2) mengalami kenaikan 37,28% dari kontrol (K1).

Kadar TGA pada ketiga kelompok perlakuan K3-K5 yang mendapat ekstrak daun tapak dara konsentrasi 20% (K3), 40% (K4), dan 80% (K5), masing-masing mencapai, K3 sebesar $99,67 \pm 2,08$ mg/dL (turun 0,9%), K4 sebesar $88,33 \pm 2,08$ mg/dL (turun 12,3%), dan K5 sebesar $72,33 \pm 6,65$ mg/dL (turun 28,2%). Hal tersebut menunjukkan bahwa ekstrak air daun tapak dara mampu menurunkan kadar TGA pada kondisi hiperkolesterolemia.

Kadar High Density Lipoprotein. Kadar HDL pada perlakuan kontrol (K1) tidak berbeda nyata ($P > 0,05$) dengan perlakuan K2 dan K3 akan tetapi dengan perlakuan K4 dan K5 berbeda nyata ($P < 0,05$). Kadar HDL pada perlakuan K3-K5 yang mendapat ekstrak daun tapak dara konsentrasi 20% (K3), 40% (K4), dan 80% (K5), masing-masing kadar HDL K3 mencapai sebesar $43,67 \pm 4,16$ mg/dL (naik 6,9%), K4 sebesar $51,33 \pm 1,53$ mg/dL (naik 20,8%), dan K5 sebesar $55,00 \pm 3,60$ mg/dL (naik 26,1% dari kontrol positif (K2)). Hal tersebut menunjukkan bahwa ekstrak air daun tapak dara mampu menaikkan kadar HDL pada kondisi hiperkolesterolemia.

Kadar Low Density Lipoprotein. Kadar LDL pada perlakuan kontrol (K1) tidak berbeda nyata ($P > 0,05$) dengan perlakuan K5 akan tetapi dengan perlakuan K2, K3 dan K4 berbeda nyata ($P < 0,05$). Kadar LDL pada perlakuan K3-K5 yang mendapat ekstrak daun tapak dara konsentrasi 20% (K3), 40% (K4) dan 80% (K5), masing-masing kadar LDL K3 mencapai sebesar $50,40 \pm 6,10$ mg/dL (turun 20,7%), K4 sebesar $37,33 \pm 3,37$ mg/dL (turun 41,2%), dan K5 sebesar $9,87 \pm 5,34$ mg/dL (turun 84,5% dari kontrol positif (K2)). Hal tersebut menunjukkan bahwa ekstrak air daun tapak dara mampu menurunkan kadar LDL pada kondisi hiperkolesterolemia.

Rasio Kolesterol dengan High Density Lipoprotein dan Indeks Aterogenik

Rasio kadar kolesterol total dengan kadar HDL merupakan perbandingan antara nilai kolesterol total dibagi HDL. Hasil perbandingan ini dapat digunakan untuk mengetahui apakah ada kemungkinan berdampak pada terbentuknya plak aterosklerosis. Pada Tabel 1, disajikan rasio kolesterol total dengan HDL, diperoleh hasil sebagai berikut, yaitu K1 (1,5:1,0), K2 (3,1:1,0), K3 (2,6:1,0), K4 (2,1:1,0), dan K5 (1,4:1,0).

Hasil analisis indeks aterogenik menunjukkan bahwa pemberian ekstrak tapak dara menurunkan indeks aterogenik. Pada pemberian berbagai konsentrasi ekstrak daun tapak dara 20% (K3), 40% (K4), dan 80% (K5) diperoleh indeks aterogenik masing-masing sebesar 1,61; 1,07; dan 0,44. Indeks aterogenik perlakuan kontrol positif (K2) sebesar 2,06 (Tabel 1).

Hasil analisis seperti yang disajikan pada Tabel 1, menunjukkan bahwa perlakuan dengan diet kolesterol tinggi menghasilkan kadar kolesterol total lebih tinggi ($P < 0,05$) dibandingkan dengan kontrol yang hanya diberi aquades. Dalam kurun waktu empat minggu perlakuan, kolesterol plasma sudah mencapai $124,33 \pm 4,04$ mg/dL, mendekati dua kali lipat dari keadaan normal. Kondisi awal kadar kolesterol plasma sebelum diberi perlakuan pakan kolesterol sekitar $65,67 \pm 4,51$ mg/dL. Patil *et al.* (2011), melaporkan bahwa tikus yang diberi diet tinggi lemak (dengan komposisi minyak bunga matahari 20 g/100 g, kuning telur 35 g/100 g, dan kolesterol 0,5 g/100 g) yang diberikan selama enam minggu, diperoleh kadar kolesterol serum sebesar $149,20 \pm 9,36$ mg/dL atau naik dua kali lipat dari keadaan normal.

Hal tersebut menunjukkan bahwa tikus percobaan yang diberi pakan kolesterol telah mengalami hiperkolesterolemia, yaitu suatu keadaan kadar kolesterol di dalam darah lebih tinggi dari keadaan normal. Sebagai perbandingan kadar kolesterol normal tikus strain Wistar adalah $68,20 \pm 6,22$ mg/dL (Patil *et al.*, 2011) dan sekitar $69,87 \pm 2,93$ mg/dL (Zarei *et al.*, 2015). Pada penelitian ini diperoleh kadar awal atau normal sekitar $65,67 \pm 4,51$ mg/dL. Kadar kolesterol yang melampaui batas tersebut dianggap sebagai hiperkolesterolemia. Hiperlipidemia, terutama hiperkolesterolemia memainkan peran kunci dalam perkembangan penyakit arteri koroner dan aterosklerosis (Mahjoub *et al.*, 2012).

Setelah diberi ekstrak air daun tapak dara dengan dosis yang berbeda, mulai 20%, 40%, dan 80%, yaitu pada perlakuan K3-K5, terlihat kadar kolesterol total mengalami penurunan. Penurunan paling tinggi terlihat pada perlakuan dengan ekstrak air daun tapak dara 80%, yaitu mampu menurunkan 76,7% dari perlakuan kontrol positif (K2).

Salah satu mekanisme penurunan kadar kolesterol plasma yaitu melalui reabsorpsi asam empedu (Prangdimurti, 2007). Hal tersebut

dapat dilihat dari kadar asam empedu pada feses kelompok kontrol, lebih kecil dibandingkan feses kelompok perlakuan. Patil *et al.* (2011) melaporkan bahwa kadar asam empedu feses perlakuan kontrol sebesar $36 \pm 2,3$ mg/100 g, dan setelah diberi perlakuan 50% ekstrak ethanol batang *Terminalia arjuna* kadar asam empedu feses mencapai $51,3 \pm 2,1$ mg/100 g, sedangkan pemberian obat standar *atrovastatin* mencapai kadar $39,2 \pm 2,2$ mg/100 g.

Pada penelitian ini belum diamati kadar asam empedu. Meskipun demikian patut diduga bahwa ekstrak daun tapak dara memiliki kemampuan menahan reabsorpsi asam empedu sehingga kebutuhan asam empedu oleh tubuh meningkat. Asam empedu disintesis oleh hati dari kolesterol melalui serangkaian reaksi yang kompleks (Heubi *et al.*, 2007). Asam empedu merupakan jalur katabolik utama untuk menghilangkan kolesterol dari tubuh. Asam empedu melakukan beberapa fungsi penting. Asam empedu disekresikan dari kantung empedu ke dalam usus halus untuk melakukan fungsi membantu mencerna lemak. Asam empedu mengalami siklus enterohepatik artinya asam empedu direabsorpsi dari usus halus masuk kembali ke hati melalui vena porta sehingga setiap hari diperkirakan empedu berkurang 5% hilang ke feses (Heubi *et al.*, 2007). Hal tersebut terjadi karena kebutuhan asam empedu oleh tubuh meningkat sehingga terjadi sintesis asam empedu di hati. Beberapa kolesterol digunakan untuk mensintesis asam empedu (Zarei *et al.*, 2015), sehingga apabila sintesis asam empedu meningkat maka berakibat pada penurunan kadar kolesterol darah.

Patil *et al.* (2011) menyatakan bahwa penurunan kadar kolesterol pada hewan yang diberi pakan dengan ekstrak *T. arjuna* dapat dikaitkan dengan peningkatan kadar serum HDL, peningkatan aktivitas enzim lipoprotein lipase, dan *lecithin cholesterol acyl transferase* (LCAT) plasma. Komponen tersebut diketahui dan terlibat dalam transportasi kolesterol ke jaringan hati untuk diekskresi. Hal yang sama juga dikemukakan oleh Thirumalai *et al.* (2011) bahwa menurunnya kolesterol plasma pada tikus yang diberi ekstrak tanaman *Enicostemma littorale* disebabkan karena meningkatnya enzim LCAT, yaitu enzim yang terlibat didalam esterifikasi kolesterol.

Manurut Budzyski *et al.* (2003) LCAT merupakan enzim yang terlibat dalam esterifikasi kolesterol dalam plasma. Oleh

karena itu, efek hipokolesterolemik ekstrak tanaman tampaknya diperantarai melalui peningkatan pelepasan kolesterol hati, diregulasi melalui peningkatan aktivitas enzim lipogenik seperti dehidrogenase glukosa-6-fosfat, malat dehidrogenase, LCAT, dan enzim biosintesis kolesterol HMG-CoA reduktase. Menurut Vasu *et al.* (2005), enzim HMG CoA reduktase kecepatannya terbatas dalam mengkatalisis biosintesis kolesterol dan aktivitasnya langsung berkorelasi dengan tingkat sintesis kolesterol dalam jaringan. Kemungkinan kerja enzim HMG-CoA reduktase dihambat, sehingga dapat mengurangi produksi kolesterol di hati.

Penurunan konsentrasi kolesterol total plasma kemungkinan karena meningkatnya HDL yang umumnya membantu memfasilitasi katabolisme kelebihan kolesterol, yang berakibat pada menurunnya kadar kolesterol. Senyawa HDL dikenal sebagai kolesterol baik, seyogyanya kadar HDL tidak lebih rendah dari kadar normal (kelompok kontrol), dan HDL dapat mencegah esterifikasi kolesterol bebas dengan bantuan enzim LCAT sehingga dapat mengurangi akumulasi kolesterol dalam sel makrofag peritoneal (Bernard *et al.*, 1990).

Kadar TGA plasma pada perlakuan K5 menurun secara nyata ($P < 0,05$) dibanding dengan K2, dan ini menandakan akumulasi lipoprotein menurun secara simultan. Hal tersebut terjadi karena meningkatnya aktivitas lipase lipoprotein yang terlibat dalam pengambilan TGA oleh jaringan ekstra hepatic (Thirumalai *et al.*, 2011). Sementara itu Sugiyama *et al.* (1995) menyatakan bahwa pemberian ekstrak jamur menurunkan kadar TGA pada hewan perlakuan yang berkorelasi dengan meningkatnya aktivitas lipoprotein lipase. Menurunnya TGA pada serum tikus yang diberi ekstrak tanaman kemungkinan dapat menurunkan akumulasi lipoprotein. Komponen ekstrak air daun tapak dara kemungkinan mempunyai kemampuan untuk meningkatkan aktivitas enzim lipase lipoprotein dan menurunkan akumulasi lipoprotein.

Bagaimana mekanisme aktivitas hipolipidemic ekstrak daun tapak dara? Belum banyak diketahui dengan tepat oleh para peneliti. Hal tersebut mungkin disebabkan oleh adanya senyawa fitokimia. Kandungan flavonoid, alkaloid, tannin, dan saponin masing-masing dapat berperan dalam menurunkan kadar kolesterol. Tanin, dan saponin diduga berfungsi mencegah reabsorpsi asam empedu, alkaloid meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase, dan

LCAT yaitu enzim penting dalam metabolisme TGA, serta flavonoid diduga berfungsi hipolipidemic melalui penghambatan enzim HMG-CoA sehingga dapat menurunkan produksi kolesterol di hati.

Efek hipolipidemic beberapa ekstrak tanaman telah banyak dijelaskan dan telah ditemukan bahwa perlakuan dengan berbagai ekstrak asal tanaman yang berbeda sangat berguna dalam mencapai dan mempertahankan kadar kolesterol total plasma tetap normal. Kemampuan ekstrak air daun tapak dara dalam mencapai dan mempertahankan nilai normal kadar lipoprotein juga dipengaruhi oleh berbagai kandungan senyawa fitokimia.

Alkaloid adalah konstituen fitokimia utama dari tanaman obat daun tapak dara dan memiliki berbagai kegunaan sebagai obat (Gajalakshmi *et al.*, 2013). Termasuk golongan alkaloid yang telah diidentifikasi di antaranya *vincalukoblastine*, *leurocristine*, *leurosin*, *vinradiolin*, *leurosidin*, *katarantin*, *leurosin*, *katarantin*, *locherin*, *tetrahidroalstonin*, *vindolin*, dan *vindolinin*. Alkaloid pada daun tapak dara telah memiliki efek farmakologi sebagai antimikrob, antioksidan, obat cacing, antisterilitas, antidiare, antikanker, dan antidiabetes (Gajalakshmi *et al.*, 2013; Sabdeep *et al.*, 2014).

Alkaloid dari ekstrak tanaman *Eryngium billardieri* secara nyata telah mampu menurunkan kadar kolesterol, TGA, dan LDL serum pada tikus yang diberi kolesterol 0,2 mL/hari selama 21 hari perlakuan (Zarei *et al.*, 2015). Beberapa senyawa dalam ekstrak tanaman, seperti alkaloid juga dapat menghambat sintesis kolesterol (Eguchi *et al.*, 2013), selain itu senyawa yang terkandung dalam ekstrak tanaman seperti tanin dapat mengurangi penyerapan kolesterol dan meningkatkan gerakan usus (Tebin *et al.*, 1994).

Selain terfokus pada nilai kadar kolesterol total, TGA, HDL, dan LDL plasma, nilai perbandingan antara kolesterol dengan HDL memberi arti penting apakah akan mengarah kepada terjadinya plak aterosklerosis pada hewan percobaan. Hasil yang disajikan pada Tabel 1, memperlihatkan nilai perbandingan antara kolesterol dengan HDL perlakuan K2 (3,1:1) lebih besar dibanding perlakuan K3-K5. Perlakuan K5 nilai perbandingan 1,4:1,0 mendekati nilai perlakuan kontrol (K1), yaitu 1,5:1,0. Nilai perbandingan antara kolesterol dengan HDL yang tinggi, cenderung berisiko terbentuk plak aterosklerosis (untuk membuktikan lebih lanjut perlu diamati gambaran

histopatologi pembuluh darah aorta dan arteri untuk melihat kemungkinan terbentuknya plak aterosklerosis).

Indeks aterogenik (IA) dapat digunakan sebagai indikator tinggi rendahnya risiko suatu bahan pangan terhadap kemungkinan terbentuknya plak aterosklerosis. Hasil analisis pada Tabel 1, memperlihatkan bahwa pemberian ekstrak daun tapak dara pada perlakuan K3-K5 dapat menurunkan indeks aterogenik. Perlakuan K5 dapat menurunkan indeks aterogenik paling baik, yaitu 0,442, sedangkan nilai indeks aterogenik perlakuan kontrol normal (K1) sebesar 0,539. Nilai indeks aterogenik yang rendah dapat menunjukkan bahwa kemungkinan ekstrak daun tapak dara dapat mencegah pembentukan plak aterosklerosis.

SIMPULAN

Simpulan penelitian ini adalah, ekstrak air daun tapak dara memiliki aktivitas hipolipidemic pada tikus dalam kondisi hiperkolesterolemia. Dosis optimum ETD 80% mampu menurunkan kolesterol total, TGA dan LDL serta mampu menaikkan kadar HDL plasma tikus yang diberi diet tinggi kolesterol. Ekstrak air daun tapak dara mempunyai nilai indeks aterogenik rendah.

SARAN

Ekstrak air daun tapak dara mempunyai indeks aterogenik rendah dan mempunyai nilai rasio kolesterol berbanding HDL kecil. Oleh karena itu perlu dibuktikan penelitian lanjutan kemampuan ekstrak air daun tapak dara untuk mencegah terbentuknya plak aterosklerosis pada tikus yang diberi diet tinggi kolesterol dengan melihat gambaran histopatologi pembuluh darah aorta, arteri, dan parameter lainnya.

UCAPAN TERIMAKASIH

Pada kesempatan ini, ucapan terimakasih disampaikan kepada Direktorat Jendral Pendidikan Tinggi Departemen Pendidikan Nasional dan Rektor Universitas Udayana yang telah memberikan biaya penelitian dari Dana Rupiah Murni Universitas Udayana dengan surat Perjanjian Penugasan Penelitian No:311-9/UN14.2/PNL.01.03.00/2015, Tanggal 3 Maret 2015.

DAFTAR PUSTAKA

- Balitbangkes. 2013. *Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Kementerian Kesehatan RI. .
- Bernard DW, Rodriguez A, Rothblat JGH, Glick JM. 1990. Influence of high density lipoprotein on esterified cholesterol stores in macrophages and hepatoma cells *Arteriosclerosis* 10: 135-144
- Budzyski J, Kopocka M, Wiatkowski M, Pulkowski G, Ziokowski M. 2003. Lipoprotein (a) in alcohol-dependent male patients during a six month abstinence period. *Alcohol Alcoholism* 38: 157-162.
- Dallas TX. 2001. Heart and stroke statistical Update. *Amer Heart Assoc* 16:250-350.
- Delima, Mihardja L, Siswoyo H. 2009. Prevalensi dan Faktor Determinan Penyakit Jantung di Indonesia. *Bulletin Penelitian Kesehatan* 37(3): 142 - 159
- Don G 1999. *Catharanthus roseus* In: Ross IA. (Ed.). *Medicinal plants of the world*. Human Press. Totowa NJ. Pp. 109-118.
- Dubey AK, Devi A, Kutty G, Shankar RP. 2005. Hypolipidemic Activity of Ginkgo biloba Extract, EGb 761 in Hypercholesterolemic Wistar Rats. *Iranian J of Pharmacology & Therapeutics* 4: 9-12
- Eguchi K, Fujiwara Y, Hayashida A, Horlad H, Kato H, Rotinsulu H, Losung F. 2013 . Manzamine A, a marine-derived alkaloid, inhibits accumulation of cholesterol ester in macrophages and suppresses hyperlipidemia and atherosclerosis in vivo. *Bioorg Med Chem* 21(13): 3831-3838.
- Gajalakshmi S, Vijayalakshmi S, Rajeswari DV. 2013. Pharmacological Activities Of *Catharanthus roseus*: A Perspective Review. *Int J Pharm Bio Sci* 4(2): 431- 439
- Gambhir DS, Gambhir JK, Sudha R. 2001. Hypolipidemic and antiatherosclerotic effect of *Celastrus paniculatus* seed extract. *Ind Heart Journal* 52: 515-517.
- Hatma RD. 2012. Sosial Determinan dan Faktor Risiko Kardiovaskuler (analisa data sekunder Riskesda 2007). *Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan* 2 (2): 15-21.
- Heubi JE, Setchell KDR, Bove KE. 2007. Inborn Errors of Bile Acid Metabolism. Reprinted with permission from Thieme Medical Publishers (Seminars Liver Dis. 2007 Aug. 27(3):282-294). Homepage at: www.thieme.com
- Jaleel CA, Gopi R, Paneerselvam R. 2009. Alterations in non-enzymatic antioxidant components of *Catharanthus roseus* exposed to paclobutrazol, gibberellic acid and *Pseudomonas fluorescens*. *Plant Omics J* 2: 30-40
- Lu Y, Hou SX, Chen T. 2003. Advances in the study of vincristine: an anticancer ingredient from *Catharanthus roseus*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 28(11): 1006-1009.
- Mahjoub S, Davari S, Moazezi Z, Qujeq D. 2012. Hypolipidemic Effects of Ethanolic and Aqueous Extracts of *Urtica Dioica* in Rats. *World Appl Sci J* 17 (10): 1345-1348
- Patil PJ, Ghosh JS. 2010 Antimicrobial Activity of *Catharanthus roseus* – A Detailed Study. *British J of Pharmacology and Toxicology* 1(1): 40-44
- Patil RH, Prakash K, Maheshwari VL. 2011. Hypolipidemic effect of *Terminalia arjuna* (L.) in experimentally induced hypercholesteremic rats. *Acta Biol Szeged* 55(2):289-293
- Prangdimurti E. 2007. Kapasitas antioksidan dan daya hipokolesterolemik ekstrak daun suji. *Disertasi*. Bogor. Institut Pertanian Bogor.
- Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI. 2012. Gambaran Penyakit Tidak menular di Rumah Sakit di Indonesia Tahun 2009 dan 2010. *Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan* 2(2): 1-14.
- Rasool N, Rýzwan K, Zubaýr M, Naveed KUR, Imran I, Ahmed VU. 2011. Antioxidant potential of different extracts and fractions of *Catharanthus roseus* shoots. *International Journal of Phytomedicine* 3: 108-114
- Sabdeep P, Jagjit K, Raman K, Kuldeep K. 2014. *Catharanthus roseus* A medicinal plant with potent anti-tumor properties. *Int J Res Ayurwea Pharm* 5(6): 652-656

- Singh SN, Vats P, Suri S, Shyam R, Kumria MML, Ranganathan S, Sridharan K. 2001. Effect of an antidiabetic extract of *Catharanthus roseus* on enzymic activities in streptozotocin induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 76: 269–277
- Sowmya A, Ananthi T. 2011. Hypolipidemic activity of *Mimosa pudica* Linn on Butter Induced Hyperlipidemia in Rats. *Asian J Res Pharm Sci* 1(4): 123-126.
- Sugiyama K, Akachi T, Yamakawa A. 1995. Hypocholesterolemic actin of eritadenine is mediated by modification of hepatic phospholipid metabolism in rats. *J Nutr* 125: 2134-2144
- Tebin K, Bitri L, Besancon P, Rouanet JM. 1994. Polymeric grape seed tannins prevent plasma cholesterol changes in high-cholesterol- fed rats. *J Food Chemistry* 49: 403-406
- Thirumalai T, Viviyan, TS, Elumalai EK, David E. 2011. Hypolipidaemic and antioxidant effect of *Enicostemma littorale* Blume. *Asian Pac J Trop Biomed* 1(5): 381-385
- Vasu VT, Modi H, Thaikoottathil JV, Gupta S. 2005. Hypolipidaemic and antioxidant effect of *Enicostemma littorale* Blume aqueous extract in cholesterol fed rats. *J Ethnopharmacol* 101: 277-282.
- Zarei A, Ashtiyani SC, Hamidzadeh S, Rezaei A. 2015. The Study of the Effects Hydro-Alcoholic Extract of *Eryngium billardieri* on Lipid Profiles Levels and Liver and Renal Functions Tests in Hypercholesterolemic Rats. *Global J of Pharmacology* 9(1): 21-27