

BAB IV

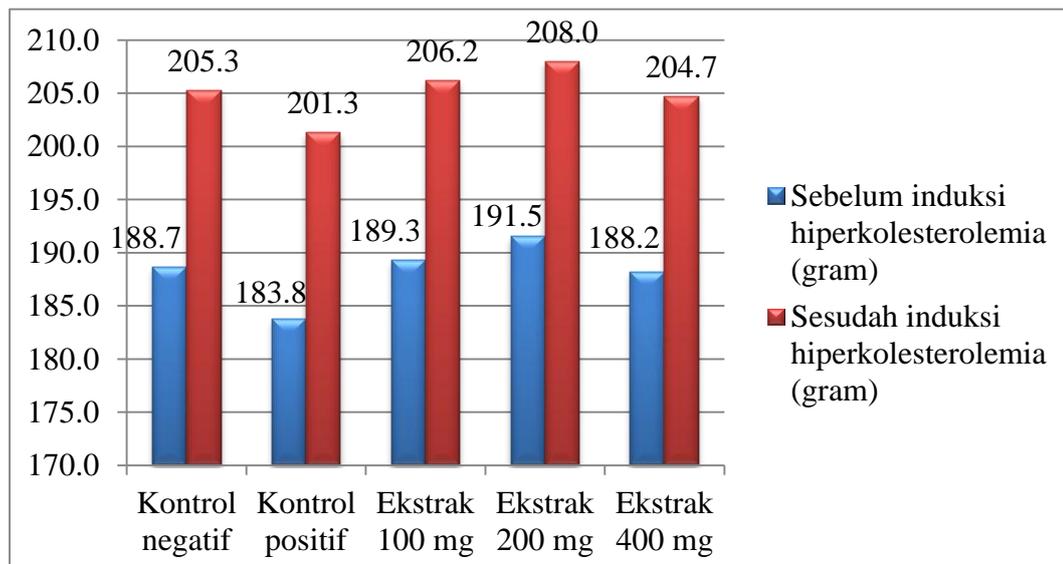
HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil

1. Karakteristik Hewan Uji

a) Berat Badan Hewan Uji Sebelum dan Sesudah Induksi Hiperkolesterol Selama 2 Minggu

Dalam penelitian ini digunakan 30 ekor tikus wistar jantan sebagai hewan uji. Hewan uji dibagi menjadi 5 kelompok penelitian. Dilakukan pengukuran berat badan hewan uji sebelum dan sesudah induksi hiperkolesterol selama 2 minggu. Hasil pengukuran berat badan hewan uji disajikan dalam gambar 6.

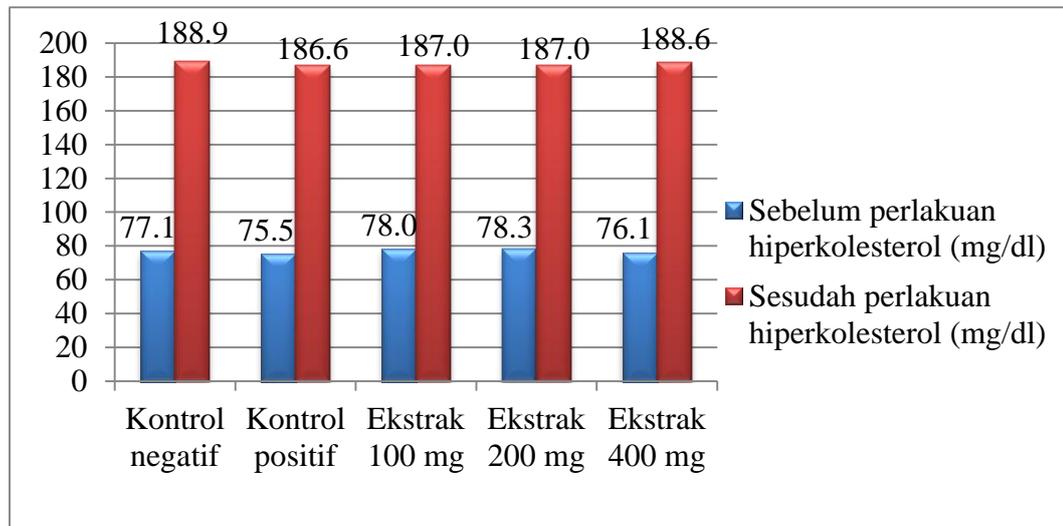


Gambar 6.
Rerata Berat Badan Hewan Uji Sebelum dan Sesudah Induksi Hiperkolesterol

Rerata berat badan hewan uji mengalami kenaikan sesudah induksi hiperkolesterol selama 2 minggu. Kenaikan berat badan berkisar dari 16 gram sampai 17 gram. Uji kemaknaan terhadap kenaikan berat badan hewan uji dilakukan dengan uji *Wilcoxon Test* dengan nilai probabilitas jika $p < 0,05$ artinya terdapat perbedaan bermakna antara 2 kelompok dependen, sedangkan jika $p > 0,05$ artinya tidak terdapat perbedaan bermakna antara 2 kelompok dependen. Hasil pengujian data berat badan hewan uji menunjukkan terdapat kenaikan berat badan yang bermakna ($p = 0,00$) pada semua hewan uji.

b) Kolesterol Total Tikus Sebelum dan Sesudah Induksi Hiperkolesterol Selama 2 Minggu

Pengukuran kadar kolesterol total hewan uji sebelum induksi hiperkolesterol dan sesudah induksi hiperkolesterol selama 2 minggu diukur guna mengetahui keseragaman kadar kolesterol hewan uji. Hasil uji rerata kolesterol total hewan uji sebelum dan sesudah induksi hiperkolesterol disajikan dalam gambar 7.

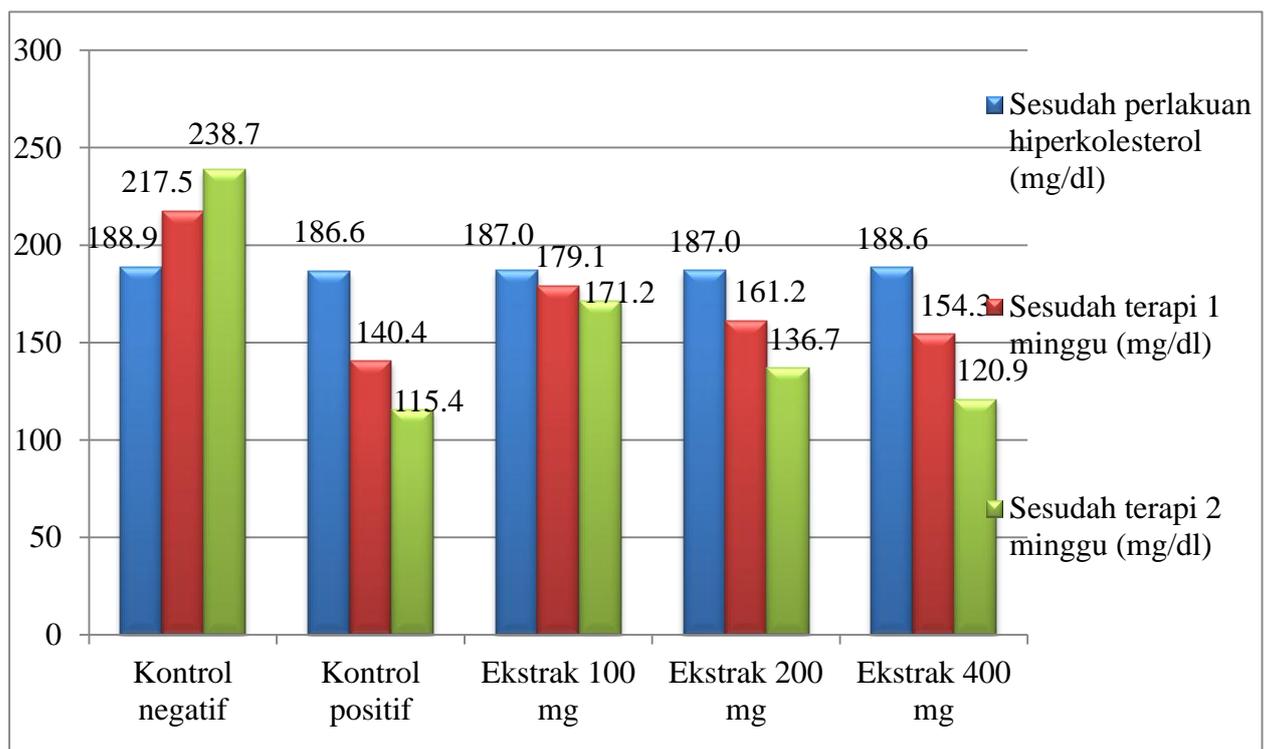


Gambar 7.
Rerata Kadar Kolesterol Total Hewan Uji Sebelum dan Sesudah Induksi Hiperkolesterol

Rerata kadar kolesterol total hewan uji mengalami kenaikan sesudah induksi hiperkolesterol selama 2 minggu. Kenaikan kadar kolesterol total berkisar dari 109,01 mg/dl sampai 112,48 mg/dl. Uji kemaknaan terhadap kenaikan kadar kolesterol total hewan uji dilakukan dengan uji *Paired Sampel T Test*. Uji kemaknaan berdasarkan nilai probabilitas jika $p < 0,05$ artinya terdapat perbedaan bermakna antara 2 kelompok dependen, sedangkan jika $p > 0,05$ artinya tidak terdapat perbedaan bermakna antara 2 kelompok dependen. Hasil pengujian menunjukkan terdapat kenaikan kadar kolesterol total hewan uji yang bermakna ($p = 0,00$) sesudah induksi hiperkolesterol selama 2 minggu.

2. Efektivitas Ekstrak Daun Kersen terhadap Kadar Kolesterol Total Hewan Uji

Pemberian perlakuan yang berbeda sesuai kelompok dilakukan setelah hewan uji diinduksi hiperkolesterol selama 2 minggu. Pengukuran kadar kolesterol total hewan uji dilakukan sesudah induksi hiperkolesterol, sesudah terapi 1 minggu dan sesudah terapi 2 minggu untuk mengetahui pengaruh jenis terapi dan lama terapi terhadap kadar kolesterol total hewan uji. Hasil pengujian rerata kolesterol total hewan uji sebelum dan sesudah terapi disajikan dalam gambar 8.



Gambar 8.
Rerata Kadar Kolesterol Total Hewan Uji Sebelum dan Sesudah Terapi

Gambar 8 menunjukkan pada kelompok kontrol negatif yang tidak mendapat terapi antihiperkolesterol terus mengalami kenaikan kadar

kolesterol total. Pada kelompok yang diberi terapi berupa simvastatin maupun ekstrak mengalami penurunan kadar kolesterol total yang bervariasi setelah terapi 1 minggu dan 2 minggu.

Untuk mengetahui kemaknaan terhadap perbedaan kadar kolesterol total antar kelompok (kontrol negatif, kontrol positif, ekstrak 100 mg, ekstrak 200 mg, dan ekstrak 400 mg) dilakukan uji multipel komparasi menggunakan uji *One Way Anova*. Analisis komparasi untuk data kolesterol total sesudah terapi 1 minggu menggunakan uji lanjutan *Tukey* karena data tidak berbeda bermakna. Analisis komparasi data kolesterol total sesudah terapi 2 minggu menggunakan uji lanjutan *Tamhane* karena data berbeda bermakna. Uji signifikansi perbedaan berdasarkan nilai probabilitas jika $p > 0,05$ artinya tidak terdapat perberbedaan bermakna antar 2 kelompok independen, sedangkan jika $p < 0,05$ artinya terdapat perberbedaan bermakna antar 2 kelompok independen.

Hasil pengujian *Tukey* pada data pengukuran sesudah terapi 1 minggu menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif memiliki kadar kolesterol total lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol positif dan kelompok ekstrak ($p=0,00$). Kelompok kontrol positif memiliki kadar kolesterol total yang lebih rendah secara bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif dan kelompok ekstrak ($p=0,00$). Kelompok ekstrak 100 mg memiliki kadar kolesterol total yang lebih rendah secara bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol negative ($p=0,00$), serta memiliki kadar kolesterol total yang lebih

tinggi secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol positif, ekstrak 200 mg, dan 400 mg ($p=0,00$). Kelompok ekstrak 200 mg memiliki kadar kolesterol total yang lebih rendah secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol negatif dan ekstrak 100 mg ($p=0,00$), dan memiliki kadar kolesterol total yang lebih tinggi secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol positif ($p=0,00$), serta memiliki kadar kolesterol total yang lebih tinggi secara tidak bermakna dibandingkan kelompok ekstrak 400 mg ($p=0,08$). Kelompok ekstrak 400 mg memiliki kadar kolesterol total yang lebih rendah secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol negatif dan ekstrak 100 mg ($p=0,00$), dan memiliki kadar kolesterol total yang lebih rendah secara tidak bermakna dibandingkan kelompok ekstrak 200 mg ($p=0,08$), serta memiliki kadar kolestero total yang lebih tinggi secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol positif ($p=0,00$).

Hasil pengujian *Tamhan* pada data pengukuran 2 minggu sesudah terapi menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif memiliki kadar kolesterol total yang lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol positif dan kelompok ekstrak ($p=0,00$). Kelompok kontrol positif memiliki kadar kolesterol total yang lebih rendah secara bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif, kelompok ekstrak 100 mg dan ekstrak 200 mg ($p=0,00$), serta memiliki kadar kolesterol total yang lebih rendah secara tidak bermakna dibandingkan kelompok ekstrak 400 mg ($p=0,32$). Kelompok ekstrak 100 mg memiliki kadar kolesterol total yang lebih rendah secara bermakna dibandingkan

dengan kelompok kontrol negatif ($p=0,00$), serta memiliki kadar kolesterol total yang lebih tinggi secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol positif, ekstrak 200 mg, dan 400 mg ($p=0,00$). Kelompok ekstrak 200 mg memiliki kadar kolesterol total yang lebih rendah secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol negatif dan ekstrak 100 mg ($p=0,00$), dan memiliki kadar kolesterol total yang lebih tinggi secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol positif dan ekstrak 400 mg ($p=0,00$). Kelompok ekstrak 400 mg memiliki kadar kolesterol total yang lebih rendah secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol negatif, ekstrak 100mg dan ekstrak 200 mg ($p=0,00$), dan memiliki kadar kolesterol total yang lebih tinggi secara tidak bermakna dibandingkan kelompok kontrol positif ($p=0,32$).

Untuk mengetahui kemaknaan terhadap perbedaan kadar kolesterol total antar durasi lamanya terapi (terapi 1 minggu dan 2 minggu) dilakukan uji *Paired Sampel T Test*. Uji signifikansi perbedaan berdasarkan nilai probabilitas jika $p>0,05$ artinya tidak terdapat perberbedaan bermakna antar 2 kelompok dependen, sedangkan jika $p<0,05$ artinya terdapat perberbedaan bermakna antar 2 kelompok dependen.

Hasil pengujian pada kelompok perlakuan setelah terapi 1 minggu menunjukkan bahwa pada kelompok kontrol negatif terjadi peningkatan kadar kolesterol total secara bermakna akibat kondisi hiperkolesterol yang tidak diberikan terapi penurun kolesterol ($p=0.00$). Pada kelompok kontrol

positif terjadi penurunan kadar kolesterol total secara bermakna sesudah terapi simvastatin selama 1 minggu ($p=0.00$). Terjadi penurunan kadar kolesterol total yang bermakna pada kelompok ekstrak 100 mg setelah diberi terapi selama 1 minggu ($p=0.01$). Kelompok yang diberikan ekstrak 200 mg mengalami penurunan kadar kolesterol total yang bermakna setelah 1 minggu ($p=0.00$). Kelompok yang diberi ekstrak 400 mg juga mengalami penurunan kadar kolesterol total secara bermakna setelah 1 minggu ($p=0.00$).

Hasil pengujian pada kelompok perlakuan setelah terapi 2 minggu menunjukkan perubahan kadar kolesterol total yang bermakna dibandingkan setelah terapi 1 minggu. Didapatkan hasil bahwa pada kelompok kontrol negatif terus terjadi peningkatan kadar kolesterol total secara bermakna ($p=0.00$). Kelompok kontrol positif mengalami penurunan kadar kolesterol total secara bermakna sesudah terapi simvastatin selama 2 minggu ($p=0.00$). Terjadi penurunan kadar kolesterol total yang bermakna pada kelompok ekstrak 100 mg setelah diberi terapi selama 2 minggu ($p=0.00$). Kelompok yang diberikan ekstrak 200 mg mengalami penurunan kadar kolesterol total yang bermakna setelah 2 minggu ($p=0.00$). Kelompok yang diberi ekstrak 400 mg juga mengalami penurunan kadar kolesterol total secara bermakna setelah 2 minggu ($p=0.00$).

B. Pembahasan

1. Karakteristik Hewan Uji

Pengujian pengaruh ekstrak daun kersen terhadap kadar kolesterol total dilakukan pada hewan uji hiperkolesterolemia. Kondisi hiperkolesterolemia didapatkan dengan induksi hiperkolesterol berupa kuning telur ayam mentah 1 ml/hari dan propiltiurasil 12,5 mg/hari selama 2 minggu. Efek hiperkolesterol kuning telur ayam mentah didapatkan melalui induksi kolesterol eksogen dari kuning telur ayam mentah yang mengandung lemak sekitar 32% dan kolesterol sekitar 250 mg/butir (Retnaningalih *et. al.*, 2015). Propiltiurasil bekerja menurunkan kadar hormon tiroid. Rendahnya hormon tiroid pada hewan uji sehat akan menghambat pembentukan hormon sensitif lipase yang mengakibatkan penurunan katabolisme kolesterol sehingga terjadi peningkatan kadar kolesterol endogen (Retnaningalih *et. al.*, 2015, Guyton & Hall, 2014). Keadaan hipotiroid dapat menekan reseptor LDL di hati, akibatnya jumlah LDL yang berikatan dengan reseptor menjadi sedikit. LDL yang berada dalam plasma menjadi meningkat. LDL mengandung banyak kolesterol, akibatnya terjadi hiperkolesterolemia (Kartikasari, 2015).

Kadar kolesterol total tikus wistar jantan normal adalah 40-130 mg/dl (Malole & Sri, 1989 dalam Fauzana, 2015). Rerata kadar kolesterol total tikus sebelum induksi hiperkolesterol adalah 77.02 mg/dl. Uji homogenitas *Levene's Test* pada kelompok perlakuan sebelum induksi hiperkolesterol menunjukkan nilai $p=0.78$ yang artinya kelima kelompok

perlakuan memiliki kadar kolesterol normal secara homogen. Hasil penelitian menunjukkan bahwa induksi propiltiurasil 12,5 mg/hari dan kuning telur ayam mentah 1 ml/hari selama 2 minggu mampu meningkatkan rerata kadar kolesterol total hingga mencapai kondisi hiperkolesterolemia dengan rerata 187,65 mg/dl. Hasil uji homogenitas pada data sesudah induksi hiperkolesterol memberikan nilai $p= 0.10$ yang artinya kelima kelompok mengalami kondisi hiperkolesterolemia secara homogen. Uji *Paired Sample T Test* memberikan nilai $p=0.00$ yang artinya terjadi peningkatan kadar kolesterol total yang bermakna setelah induksi pakan hiperkolesterol selama 2 minggu.

Hasil penelitian serupa diperoleh pada penelitian yang dilakukan oleh Ismawati *et. al.* (2012), bahwa pemberian kuning telur ayam mentah sebanyak 1 ml selama 3 minggu mampu menaikkan kadar kolesterol total plasma mencit dengan rerata 146.16 mg/dl. Induksi hiperkolesterol pada tikus menggunakan pakan tinggi lemak dan PTU 12.5 mg selama 2 minggu yang dilakukan oleh Kartikasari (2015) mampu meningkatkan kadar kolesterol plasma tikus secara bermakna.

2. Efektivitas Ekstrak Daun Kersen terhadap Kadar Kolesterol Total Hewan Uji

Uji *Paired Sample T Test* sebelum dan setelah pemberian terapi selama 1 minggu menunjukkan kelompok kontrol positif simvastatin memiliki nilai $p= 0.00$, kelompok ekstrak 100 mg memiliki nilai $p= 0.01$, kelompok ekstrak 200 mg memiliki nilai $p= 0.00$, dan kelompok ekstrak 400 mg memiliki nilai $p= 0.00$. Nilai probabilitas yang diperoleh dari uji

Paired Sample T Test ini menunjukkan bahwa pada kelompok kontrol positif dan kelompok ekstrak daun kersen mengalami penurunan kadar kolesterol total yang bermakna setelah pemberian terapi selama 1 minggu.

Terapi simvastatin dan senyawa flavonoid dapat mengurangi pembentukan kolesterol endogen (Lajuck, 2012 dan Ranti *et al*, 2013). Jumlah kolesterol yang dibentuk dari jalur endogen di hati lebih banyak daripada melalui jalur eksogen dari makanan (Guyton & Hall, 2014). Pada prinsipnya, tubuh akan mengkompensasi kondisi kelebihan kolesterol eksogen dari makanan dengan cara mengurangi produksi kolesterol endogen di hati (Rahmat & Wiradimadja, 2011). Peningkatan konsentrasi kolesterol menghambat enzim terpenting untuk pembentukan kolesterol endogen, 3-hidroksi-3-metilglutaril KoA reduktase (HMG KoA reduktase) melalui pengaktifan *factor transkripsi sterol regulatory element-binding protein* (SREBP), sehingga tersedia suatu sistem kontrol umpan balik intrinsik untuk mencegah peningkatan konsentrasi kolesterol plasma yang berlebihan (Guyton & Hall, 2014). Simvastatin dan kandungan flavonoid dalam ekstrak daun gedi bekerja menghambat enzim HMG KoA reduktase yang berfungsi untuk mengubah HMG KoA menjadi mevalonat yang merupakan langkah awal dari sintesa kolesterol (Ranti *et al*, 2013).

Hasil yang sama juga didapatkan dari penelitian Retnaninggalih *et al*. (2015), diketahui bahwa kandungan flavonoid daun salam dapat menurunkan kadar kolesterol total secara bermakna ($p=0.013$) dengan cara menghambat enzim HMG KoA reduktase sehingga menyebabkan

penurunan transformasi HMG KoA menjadi mevalonat, akibatnya sintesis kolesterol menurun. Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Kartikasari (2015), didapatkan pemberian terapi ekstrak daun murbei 400 mg/kgBB pada tikus hiperkolesterolemia mampu menurunkan kadar kolesterol total secara bermakna ($p>0.05$) berkat kandungan senyawa flavonoid dalam daun murbei yang menghambat kerja enzim HMG KoA reduktase.

Selain senyawa flavonoid, ekstrak daun kersen juga mengandung senyawa saponin dan tanin (Zakaria, 2007). Kandungan saponin dapat mempengaruhi jumlah kolesterol yang didapat melalui jalur eksogen . Beberapa hipotesis yang menjelaskan bagaimana saponin dapat menurunkan kadar kolesterol plasma adalah : 1. Saponin dapat membentuk ikatan kompleks dengan kolesterol yang tidak larut dari makanan, sehingga kolesterol tersebut tidak dapat diserap. 2. Saponin dapat berkombinasi dengan asam empedu dan kolesterol membentuk “micelle” yang juga tidak dapat diserap oleh usus. 3. Saponin dapat meningkatkan pengikatan kolesterol oleh serat (Lajuck, 2012). Senyawa tanin dapat memetabolisme lemak sehingga timbunannya dapat dihindari (Lajuck, 2012).

Uji *One Way Anova* pada data kolesterol total sebelum dan setelah pemberian terapi selama 1 minggu menunjukkan bahwa terapi simvastatin memiliki efek penurun kolesterol paling tinggi dengan penurunan kolesterol sebanyak 46 mg/dl. Dosis 100 mg ekstrak daun kersen

merupakan dosis terendah dalam penelitian ini. Dengan terapi ekstrak daun kersen 100 mg sudah dapat menurunkan kadar kolesterol tikus secara bermakna ($p=0.010$). Sedangkan ekstrak daun kersen dosis 200 mg dan 400 mg mampu menurunkan kadar kolesterol total tikus lebih banyak dari pada ekstrak 100 mg karena ekstrak dosis 200 mg dan 400 mg memiliki efikasi maksimal yang lebih tinggi. Efikasi maksimal mencerminkan batas limit dari hubungan dosis-respon pada aksis respon (Katzung, 1997). Efikasi maksimal adalah besarnya kemampuan suatu obat untuk mencapai target maksimal obat. Penurunan kadar kolesterol total yang terjadi pada kelompok yang diberikan terapi ekstrak daun kersen dosis 400 mg lebih besar daripada dosis 200 mg walaupun perbedaannya tidak bermakna. Berdasarkan hasil penelitian ini, didapatkan bahwa dosis tertinggi ekstrak daun kersen mampu menurunkan kadar kolesterol total hewan uji paling banyak dibandingkan terapi dengan dosis yang lebih rendah. Respon yang ditunjukkan oleh ekstrak daun kersen dosis 100 mg, 200 mg, dan 400 mg dalam penelitian ini termasuk dalam respon bertingkat. Respon bertingkat berarti kenaikan dosis akan menyebabkan kenaikan respon individu secara teratur (e-Lisa UGM, 2017). Kandungan flavonoid dalam ekstrak kersen bertindak sebagai inhibitor/antagonis enzim HMG KoA reduktase (Ranti *et al*, 2013; Rang *et al*, 1999). Derajat hambatan yang dihasilkan oleh suatu antagonis kompetitif tergantung pada konsentrasi antagonis (Katzung, 1997).

Uji *Paired Sample T Test* terhadap data kadar kolesterol sesudah terapi selama 1 minggu dan setelah pemberian terapi selama 2 minggu menunjukkan kelompok kontrol positif simvastatin, kelompok ekstrak 100 mg, kelompok ekstrak 200 mg, dan kelompok ekstrak 400 mg memiliki nilai $p= 0.000$. Nilai probabilitas yang diperoleh dari uji *Paired Sample T Test* ini menunjukkan bahwa pada kelompok kontrol positif dan kelompok ekstrak daun kersen mengalami penurunan kadar kolesterol total yang bermakna setelah pemberian terapi diperpanjang menjadi 2 minggu. Efek tergantung waktu dan dosis sehingga efek merupakan fungsi dari keduanya (e-Lisa UGM, 2017).

Uji *One Way Anova* pada data kolesterol total setelah pemberian terapi selama 2 minggu menunjukkan bahwa terapi simvastatin dan ekstrak daun kersen dosis 400 mg memiliki efek penurun kolesterol yang setara. Berdasarkan hasil uji lanjutan *Tamhane* yang mengukur beda rerata kadar kolesterol total kelompok perlakuan simvastatin dan kelompok perlakuan ekstrak daun kersen dosis 400 mg, didapatkan nilai $p= 0.093$ yang artinya tidak ada perbedaan yang bermakna antara rerata kadar kolesterol total kedua kelompok. Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan bahwa terapi simvastatin dan ekstrak daun kersen dosis 400 mg selama 2 minggu mampu menormalkan kadar kolesterol total hewan uji dengan hasil rerata kadar kolesterol total 115,38 mg/dl untuk kelompok terapi simvastatin dan 120,88 mg/dl untuk terapi ekstrak daun kersen dosis 400 mg. Kadar kolesterol total tikus wistar jantan normal adalah 40-130 mg/dl (Malole &

Sri, 1989 dalam Fauzana, 2015). Keunggulan terapi ekstrak daun kersen dosis 400 mg dibandingkan terapi simvastatin adalah ketersediaan tanaman kersen yang cukup banyak di Indonesia, harga yang relatif murah, dan memiliki resiko efek samping yang relatif lebih sedikit sehingga lebih aman digunakan (Retnaninggalih, 2015).