

Efektivitas Ekstrak Daun Pepaya Jepang (*Cnidocolus aconitifolius*) terhadap Kadar Kolesterol dan Histologi Aorta Mencit Hiperkolesterolemia

Effectiveness of Cnidocolus aconitifolius Leaves Extract on Cholesterol Levels and Aortic Histology in Hypercholesterolemia Mice

Rahma Maulidina Maghfiroh*, Dyah Hariani, Firas Khaleyla

Universitas Negeri Surabaya

*e-mail: rahma.17030244008@mhs.unesa.ac.id

Abstrak. Penelitian ini bertujuan mengkaji efektivitas pemberian ekstrak daun pepaya Jepang terhadap penurunan kadar kolesterol dan perbaikan tingkat kerusakan histologi aorta mencit (*Mus musculus*) hiperkolesterolemia. Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap terbagi dalam kelompok kontrol negatif (pakan pur) dan positif (pakan pur+kuning telur puyuh), perlakuan pemberian ekstrak daun pepaya Jepang dosis 11,2, 16,8, 22,4, dan 28 mg/20gBB+pakan pur+kuning telur puyuh dengan empat pengulangan. Parameter: kadar kolesterol [total, LDL (*Low Density Lipoprotein*), dan HDL (*High Density Lipoprotein*)] diuji menggunakan alat glukometer, histologi aorta mencit diamati menggunakan mikroskop. Data kadar kolesterol total, LDL, dan HDL dianalisis menggunakan uji ANOVA. Data histologi aorta dianalisis menggunakan uji Kruskal-Wallis. Hasil uji ANOVA menunjukkan ada pengaruh pemberian ekstrak daun pepaya Jepang terhadap penurunan kadar kolesterol total secara signifikan ($P < 0,005$), kadar LDL tidak signifikan ($P > 0,108$) maupun kadar HDL ($P > 0,105$), demikian pula dapat menurunkan tingkat kerusakan histologi aorta sangat signifikan ($P < 0,000$) terhadap mencit hiperkolesterolemia. Dosis terbaiknya yang dapat menurunkan kolesterol total, jumlah LDL dan HDL serta perbaikan tingkat kerusakan aorta paling rendah adalah 28 mg/20gBB. Simpulan penelitian ini pemberian ekstrak daun pepaya Jepang dapat menurunkan kadar kolesterol dan memperbaiki tingkat kerusakan histologi aorta. Daun pepaya Jepang dapat dikonsumsi untuk menurunkan kolesterol dan memperbaiki kerusakan histologi aorta.

Kata kunci: aorta, aterosklerosis, daun pepaya Jepang, histologi, kadar kolesterol

Abstract. The study aims to assess the effectiveness of Japanese papaya leaf extract in decreasing cholesterol and aortic damage in hypercholesterolemia mice. This research used a completely randomized design, divided into negative (pellets feed), positive control groups (pellets feed+quail egg yolk), treatment of giving Japanese papaya leaf extract doses 11,2; 16,8; 22,4; 28mg/20gBB+pellets feed+quail egg yolk with four repetitions. Parameters: [total cholesterol levels, LDL, and HDL tested using Nesco Multi Check tool, and aortic histology of mice observed using a microscope. Total cholesterol, LDL, and HDL cholesterol levels were analyzed using the ANOVA test. Aortic histology data were analyzed using the Kruskal-Wallis test. ANOVA test results showed a significant effect of Japanese papaya leaf extract on reduction total cholesterol levels $P < 0,005$. However, LDL and HDL levels not notable ($P > 0,108$), and ($P > 0,105$). It could reduce the level of aortic histological damage very significantly ($P < 0,000$) of hypercholesterolemia mice. Its doses which could reduce cholesterol levels, LDL, HDL levels and improve the level of low aortic damage was 28mg/20gBB. The conclusion, it can lower cholesterol levels and improve the level of aortic histological damage. It can consume to lowering cholesterol levels and improve the level of aortic histological damage.

Keywords: aortic, atherosclerosis; histology, Japanese leaves extract; cholesterol levels

PENDAHULUAN

Perubahan pola hidup modern masyarakat Indonesia saat ini kian disoroti adalah pola mengkonsumsi makanannya. Masyarakat seringkali mengkonsumsi makanan *fast food* mengandung kadar lemak, minyak dan karbohidrat tinggi dan rendah serat. Apabila dikonsumsi secara berlebihan akan mengakibatkan terbentuknya kolesterol dalam tubuh (Hastuty, 2018). Pola makan ini jika dilakukan terus menerus dapat menyebabkan kadar kolesterol dalam darah meningkat, utamanya yaitu kadar kolesterol LDL (*Low Density Lipoprotein*) melebihi batas normal ($>130\text{mg/dL}$) disebut hiperkolesterolemia (Anggoro dan Astuti, 2015). Kondisi ini dapat mengakibatkan timbulnya penyakit aterosklerosis yang merupakan faktor risiko penyebab terjadinya penyakit jantung koroner,

hipertensi, dan stroke (Darni dkk., 2016). Prevalensi penyakit jantung koroner di Dunia masih sangat tinggi yaitu 422,7 juta orang dengan angka kematian sebanyak 17 juta orang pada tahun 2019 dan di Indonesia sendiri, jumlah penderita penyakit jantung koroner pada tahun 2013 sekitar 2.650.340 orang dan meningkat pada tahun 2019 menjadi 2.784.064 orang (Yulendasari dkk., 2021).

Aterosklerosis adalah pembentukan plak pada lumen pembuluh darah disebabkan adanya peningkatan kadar kolesterol total dalam darah mengandung LDL, HDL, dan trigliserida, sehingga terjadi akumulasi kolesterol LDL di dalam pembuluh darah akibat mengkonsumsi makanan mengandung lemak dan kolesterol tinggi sehingga memicu peningkatan jumlah ROS (*Reactive Oxygen Species*) di dalam tubuh. Akibatnya, terjadi disfungsi dan inflamasi endotel. Dengan demikian, kolesterol LDL yang tidak terkompensasi oleh HDL untuk dibawa kembali menuju hati menyebabkan terjadinya penumpukan LDL di dalam dinding pembuluh darah, mengakibatkan terbentuknya sel busa (*foam cell*) yang akan bersatu membentuk plak (*fatty streak*) sebagai indikator kerusakan struktur histologi aorta (Selvia dan Vradinatika, 2020; Wu *et al.*, 2017).

Pada umumnya, masyarakat sering menggunakan obat-obatan untuk menurunkan kadar kolesterol, salah satunya yaitu simvastatin diketahui mampu menghambat biosintesis kolesterol (Gustaman, 2019). Namun, menurut Hardimarta dkk (2020) penggunaan simvastatin dalam jangka waktu lama akan menyebabkan disfungsi pankreas dan hati. Okpara dan Akwukwagbu (2020) menyatakan untuk menghindari timbulnya efek samping tersebut, diperlukan pengobatan alternatif secara tradisional menggunakan obat herbal mengandung senyawa bioaktif antara lain berupa antioksidan seperti yang terkandung dalam daun pepaya Jepang (*Cnidioscolus aconitifolius*).

Daun pepaya Jepang merupakan tanaman diketahui mengandung banyak khasiat untuk mengobati penyakit jantung, gangguan ginjal, diabetes mellitus, dan menurunkan kadar kolesterol dalam darah manusia dan hewan mamalia seperti mencit (Achi *et al.*, 2017). Daun ini mengandung senyawa antioksidan berupa flavonoid, tanin, saponin, alkaloid yang mampu menurunkan kadar kolesterol dalam darah (Orji *et al.*, 2017). Flavonoid diketahui mampu menurunkan kadar kolesterol dalam darah melalui penghambatan biosintesis kolesterol melalui pencegahan pembentukan asam mevalonat hingga kolesterol tidak dapat disintesis oleh tubuh (Zeka *et al.*, 2017).

Umami dkk (2016) mengungkapkan mencit (*Mus musculus*) diinduksi diet aterogenik berupa kuning telur puyuh dengan dosis 0,5 ml selama 15 hari mampu meningkatkan kadar kolesterol darah. Penelitian serupa juga dilakukan oleh Olaniyan *et al* (2017) pemberian ekstrak etanol daun pepaya Jepang dengan dosis 400 mg/kgBB mampu menurunkan kadar kolesterol pada kelinci hiperkolesterolemia sebanyak 33 mg/dL (awal 122 mg/dL menjadi 89 mg/dL dalam waktu 7 hari). Penelitian lain dilakukan oleh Osuocha *et al* (2020), tikus albino hiperkolesterolemia setelah diberikan ekstrak etanol daun pepaya Jepang sebanyak 400, 600, 800 mg/kgBB, kadar kolesterol dalam darahnya lebih rendah (67,16; 65,95; 64,23 mg/dL) dibandingkan dengan kelompok kontrol pemberian diet tinggi lemak (83,56 mg/dL).

Penelitian terkait dengan pemberian ekstrak daun pepaya Jepang dapat memperbaiki tingkat kerusakan struktur histologi aorta mencit akibat pemberian diet aterogenik belum banyak dilakukan. Oleh karenanya, perlu dilakukan penelitian mengenai efektivitas pemberian dosis ekstrak daun pepaya Jepang terhadap penurunan kadar kolesterol dan perbaikan tingkat kerusakan struktur histologi aorta mencit (*Mus musculus*) dengan diet aterogenik. Efek pemberian ekstrak daun pepaya Jepang dengan berbagai variasi dosis paling baik dalam menurunkan kadar kolesterol dan memperbaiki tingkat kerusakan struktur histologi aorta mencit yang paling banyak setelah pemberian diet aterogenik merupakan *novelty* dari penelitian ini.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) terbagi dalam kelompok kontrol negatif (pakan pur) dan positif (pakan pur + kuning telur puyuh), perlakuan pemberian ekstrak daun pepaya Jepang dengan dosis 11,2, 16,8, 22,4, dan 28mg/20gBB + pakan pur + kuning telur puyuh dengan empat pengulangan.

Penelitian dilaksanakan pada bulan November 2020 hingga Januari 2021. Penelitian pemberian diet aterogenik, pemberian ekstrak daun pepaya Jepang, dan pemeriksaan kadar kolesterol total darah dilaksanakan di Laboratorium Fisiologi Hewan, Jurusan Biologi, FMIPA UNESA. Pemeriksaan kadar LDL dan HDL dilaksanakan di Laboratorium Kimia Klinik, Balai Besar Laboratorium Kesehatan Surabaya. Pembuatan preparat histologi dilaksanakan di Laboratorium Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran UNAIR. Pengamatan struktur histologi aorta mencit dilaksanakan di Laboratorium Struktur dan Perkembangan, Jurusan Biologi, FMIPA UNESA.

Peralatan yang digunakan pada penelitian ini antara lain kandang mencit sebanyak 24 buah terbuat dari kawat, tempat makan dan botol minum plastik sebanyak 24 buah, timbangan analitik digital, oven, spatula, kertas saring, botol vial, *rotary evaporator*, gelas ukur 500 ml, *syringe* 1 ml, jarum *lancet*, tabung *vacutainer* 3 ml, *dissecting set*, *tissue cassette*, *rotary* mikrotom, *object glass*, *cover glass*, mikroskop binokuler, *centrifuge* digital. Bahan yang digunakan pada penelitian ini antara lain mencit jantan galur Swiss sebanyak 24 ekor berumur 2-3 bulan kisaran berat badannya 25-30 g berasal dari satu populasi, pakan mencit berupa pur jenis Hi-Pro-Vite 511 dengan kandungan protein kasar 23%, air, kuning telur puyuh, daun pepaya Jepang, *alcohol swab*, etanol 96%, *sodium-carboxymethyl cellulose* (Na-CMC) 1%, NaCl, *neutral buffer formalin* (NBF) 10%, alkohol 70%, alkohol 80%, alkohol 90%, xylol, parafin, dan *hematoxylin eosin* (HE).

Pembuatan ekstrak daun pepaya Jepang diawali dengan pengumpulan sampel daun pepaya Jepang berwarna hijau tua diambil mulai nodus ke-5 hingga 15, dicuci bersih, ditiiriskan selama 1 jam. Selanjutnya, daun dikeringkan menggunakan oven selama 1x24 jam dengan suhu 60-70°C, setelah itu diblender menjadi serbuk (*simplisia*) dan dilanjutkan dengan proses maserasi yaitu merendam serbuk (*simplisia*) sebanyak 500 g menggunakan etanol 96% selama 24 jam (perbandingan 1:3) sebanyak 3 kali tahapan sampai hasil maserasi berwarna bening. Selanjutnya hasil maserasi berupa filtrat dievaporasi selama 3 jam menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 50°C untuk menghasilkan ekstrak kental (Abdulkadir dan Tungadi, 2018). Setelah itu, dilakukan penimbangan dosis ekstrak yaitu 11,2, 16,8, 22,4, dan 28 mg/20gBB. Masing-masing dosis dilarutkan dengan Na-CMC 1% sebanyak 0,5 ml. Penimbangan dan pengenceran dosis ekstrak dilakukan setiap 3 hari sekali untuk menjaga kandungan bioaktif dalam ekstrak daun pepaya tetap konstan (Tjahjani, 2015).

Aklisasi mencit dilakukan selama 7 hari di kandang plastik berukuran 38x31x13 cm dengan penutup ram kawat berisi sekam sebagai alas kandang. Penggantian sekam minimal 2 minggu sekali. Selama aklimasi, mencit diberi pakan pur jenis Hi-Pro-Vite 511 dengan kandungan protein kasar 23% sebanyak 3-4 g/ekor/hari. Air minum diberikan dengan menggunakan botol plastik melalui pipa gelas secara *ad libitum* (Tolistiawaty dkk., 2014).

Pelaksanaan percobaan terdiri dari pemberian diet aterogenik dan pemberian ekstrak daun pepaya Jepang. Perlakuan pemberian diet aterogenik dengan pemberian kuning telur puyuh sebanyak 0,5 ml sekali sehari selama 44 hari setelah mencit selesai aklimasi (Umami dkk., 2016). Pemberian ekstrak daun pepaya Jepang dengan dosis 11,2, 16,8, 22,4, dan 28 mg/20gBB dilakukan per oral pada kelompok perlakuan selama 14 hari yaitu mulai hari ke-30 hingga hari ke-44.

Pengujian kadar kolesterol total dilakukan dengan cara masing-masing mencit ditusuk ekornya menggunakan jarum *lancet*, kemudian darah ke luar dari ekor mencit dan dimasukkan ke dalam strip kolesterol yang sudah terpasang pada alat uji kolesterol *glucose cholesterol uric acid* sebanyak 5µl, ditunggu beberapa saat sampai memunculkan hasil kadar kolesterol. Pengujian kadar kolesterol LDL, dan HDL dilakukan dengan cara membius mencit, membedah kemudian mengambil darah dari jantung menggunakan *syringe* 1 ml dan darah dipindahkan ke dalam tabung *vacutainer* berisi gel *activator* dan didiamkan selama 15 menit sampai terbentuk serum pada lapisan paling atas, diambil menggunakan *micropipette* untuk dipindah ke dalam tabung *vacutainer* baru dan disentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan 3000 rpm bersuhu 4°C untuk mendapatkan serum murni. Serum yang didapatkan segera dipindahkan ke dalam tabung *vacutainer* baru untuk dilakukan pemeriksaan kadar kolesterol menggunakan *cobas c-501 analyzer* di Laboratorium. Apabila tidak langsung diamati dapat disimpan dalam freezer bersuhu -20°C (Djasang, 2019).

Pembuatan preparat histologi aorta *thoracic* mencit dilakukan dengan cara seluruh mencit dibius menggunakan kloroform, kemudian dibedah menggunakan alat *dissecting set*, aorta *thoracic* mencit diambil dan dibersihkan dengan NaCl fisiologis dan difiksasi dengan NBF 10% selama 24 jam. Kemudian jaringan aorta *thoracic* dimasukkan ke dalam *tissue cassette* dan dilakukan dehidrasi menggunakan alkohol bertingkat 70%, 80%, 90%, dan *alcohol absolute* sebanyak 2x, tiap tahapan dilakukan selama 30 menit. Proses *clearing* dilakukan dengan menggunakan xylol dan parafin (perbandingan 1:3, 1:1, 3:1) masing-masing selama 30 menit. Dilanjutkan dengan infiltrasi parafin cair selama 2 jam dan proses *embedding* ke blok. Selanjutnya jaringan dipotong dengan *rotary* mikrotom setebal 3-5µm secara *cross section* (melintang). Irisan diletakkan pada kaca obyektif dan dilakukan pengeringan pada suhu 35°C menggunakan *hot plate*, kemudian dilakukan pewarnaan menggunakan *Hematoxylin Eosin* (HE). Selanjutnya setelah kering, diberi entelan dan ditutup menggunakan *cover glass* (Siregar, 2020).

Pengamatan preparat histologi aorta *thoracic* dilakukan dengan menggunakan mikroskop binokuler elektrik dengan perbesaran 400x untuk melihat skor lesi aterosklerosis yaitu kerusakan nilai

0 ditandai oleh adanya sel endotel berbentuk pipih dan poligonal sejajar dengan aliran darah, lapisan tunika intima, media, dan adventisia tersusun rapi dan teratur yang didalamnya terdapat sel otot polos yang beraturan. Kerusakan nilai 1 terdapat sel endotel yang tidak beraturan, tunika intima, media, dan adventisia tidak tersusun teratur, pada lapisan tunika media terdapat makrofag mengandung lipid, ada sel busa dengan ciri-ciri bentuk sel lebih besar dan inti sel terdesak ke tepi. Kerusakan nilai 2 : lapisan tunika intima, media, dan adventisia tidak teratur, sel endotel dan sel otot polos tidak beraturan, ada sel busa, serta terlihat akumulasi lipid intraseluler atau penumpukan lipid di dalam sel. Kerusakan nilai 3: lapisan tunika intima, media, dan adventisia tidak tersusun rapi dan teratur, sel endotel dan sel otot polos berbentuk tidak beraturan, ada sel busa dan ditemukan adanya sedikit penimbunan lipid di luar sel. Kerusakan nilai 4 : lapisan tunika intima, media, dan adventisia tidak tersusun rapi dan teratur, sel endotel dan sel otot polos berbentuk tidak beraturan, ada sel busa dan ditemukan banyak penimbunan lipid di luar sel. Kerusakan nilai 5 : lapisan tunika intima, media, dan adventisia mengalami patogenesis membentuk lesi aterosklerosis ditandai adanya penebalan pada tunika intima dan tunika media, ada makrofag dan sel busa. Kerusakan nilai 6 : terdapat penebalan tunika intima dan tunika media, ada makrofag dan sel busa (seperti nilai 5), namun juga nampak adanya pelebaran pembuluh darah yang mengandung banyak darah, berbentuk bulat menempel pada dinding pembuluh darah (Ismawati *et al.*, 2016).

Pengamatan penelitian terdiri dari pengukuran kadar kolesterol total, kadar LDL dan HDL, serta histologi aorta *thoracic* mencit. Pengukuran kadar kolesterol total dilakukan pada hari ke 0 setelah aklimasi selesai, hari ke 30 dan 45 pada semua kelompok penelitian, masing-masing diulang empat kali. Hari ke 45 diamati kadar LDL dan HDL serta histologi aorta mencit.

Analisis data kadar kolesterol total, LDL dan HDL dianalisis normalitasnya menggunakan uji *one sample* Kolmogorov-Smirnov. Hasilnya berdistribusi normal ($P>0.05$), dilanjutkan dengan uji One Way ANOVA untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun pepaya Jepang terhadap kadar kolesterol mencit hiperkolesterolemia. Apabila hasilnya signifikan ($P<0,05$) dilanjutkan dengan uji Duncan (Rosyada dan Rahayuningsih, 2014). Data kerusakan aorta dianalisis menggunakan uji non parametrik Kruskal-Wallis, dilanjutkan dengan Uji Mann-Whitney. Semua data diolah dengan menggunakan software SPSS versi 23.

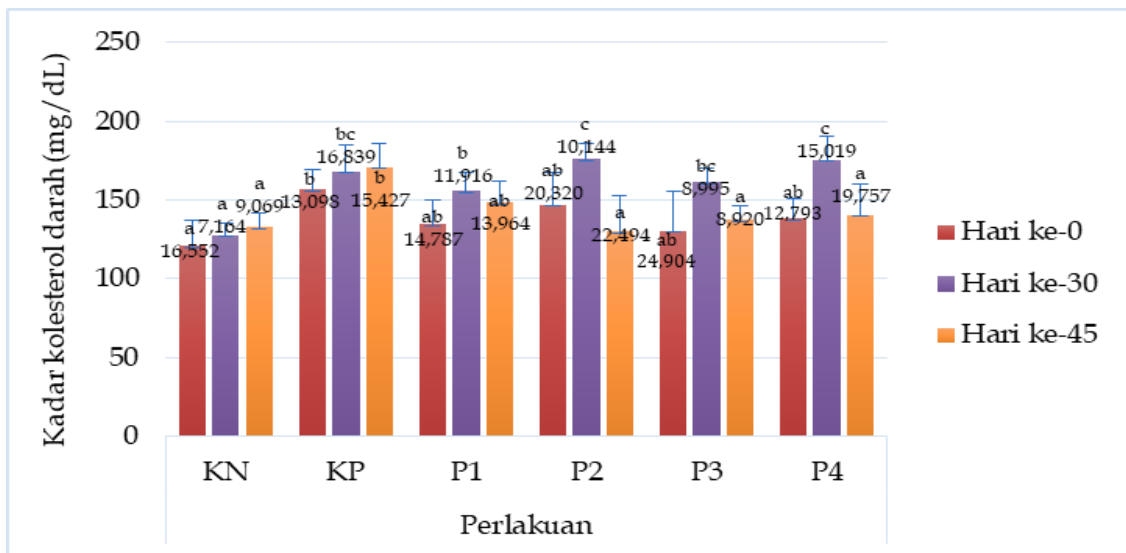
HASIL

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilaksanakan selama 45 hari dapat diketahui perbedaan rata-rata kadar kolesterol total darah pada semua kelompok kontrol dan kelompok perlakuan meliputi kadar kolesterol total awal, kadar kolesterol total setelah pemberian aterogenik, kadar kolesterol total setelah pemberian ekstrak daun pepaya Jepang, dan nilai perubahan kadar kolesterol setelah pemberian ekstrak daun pepaya Jepang datanya tertera pada Tabel 1 dan Gambar 1. berikut ini.

Tabel 1. Pengaruh pemberian ekstrak daun pepaya Jepang terhadap kadar kolesterol darah mencit akibat diet aterogenik

Perlakuan	Rerata Kadar Kolesterol Total (mg/dL) ± SD			Nilai Perubahan
	Hari ke-0	Hari ke-30	Hari ke-45	
KN	121 ± 16,552 ^a	128 ± 7,164 ^a	132,75 ± 9,069 ^a	4,75↑ ± 4,272 ^a
KP	156,75 ± 13,098 ^b	168,25 ± 16,839 ^{bc}	171 ± 15,427 ^b	2,75↑ ± 15,755 ^a
P1	135 ± 14,787 ^{ab}	156 ± 11,916 ^b	148,5 ± 13,964 ^{ab}	7,5↓ ± 2,645 ^{ab}
P2	147,25 ± 20,320 ^{ab}	176,25 ± 10,144 ^c	130 ± 22,494 ^a	46,25↓ ± 25,708 ^c
P3	130,75 ± 24,904 ^{ab}	161,25 ± 8,995 ^{bc}	137,75 ± 8,920 ^a	23,5↓ ± 7,724 ^{abc}
P4	138,5 ± 12,793 ^{ab}	175,75 ± 15,019 ^c	140,75 ± 19,757 ^a	35↓ ± 18,457 ^{cd}

*Keterangan: KN = Kontrol negatif (pakan pur), KP = Kontrol positif (pakan pur + diet aterogenik berupa kuning telur puyuh mentah 0,5 ml), P1 = Pakan pur + diet aterogenik berupa kuning telur puyuh mentah 0,5ml + ekstrak daun pepaya Jepang 11,2 mg/20gBB, P2 = Pakan pur + diet aterogenik berupa kuning telur puyuh mentah 0,5ml + ekstrak daun pepaya Jepang 16,8 mg/20gBB, P3 = Pakan pur + diet aterogenik berupa kuning telur puyuh mentah 0,5ml + ekstrak daun pepaya Jepang 22,4 mg/20gBB, P4 = Pakan pur + diet aterogenik berupa kuning telur puyuh mentah 0,5ml + ekstrak daun pepaya Jepang 28 mg/20gBB. Notasi huruf yang berbeda menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p<0,05$). ↑ = Mengalami peningkatan, ↓ = Mengalami penurunan



Gambar 1. Rerata perubahan kadar kolesterol total setelah pemberian diet aterogenik dan pemberian ekstrak daun pepaya Jepang hari ke-0, 30, dan 45. Keterangan: KN = Kontrol negatif (pakan pur), KP = Kontrol positif (pakan pur + diet aterogenik berupa kuning telur puyuh mentah 0,5 ml), P1 = Pakan pur + diet aterogenik berupa kuning telur puyuh mentah 0,5ml + ekstrak daun pepaya Jepang 11,2 mg/20gBB, P2 = Pakan pur + diet aterogenik berupa kuning telur puyuh mentah 0,5ml + ekstrak daun pepaya Jepang 16,8 mg/20gBB, P3 = Pakan pur + diet aterogenik berupa kuning telur puyuh mentah 0,5ml + ekstrak daun pepaya Jepang 22,4 mg/20gBB, P4 = Pakan pur + diet aterogenik berupa kuning telur puyuh mentah 0,5ml + ekstrak daun pepaya Jepang 28 mg/20gBB. Notasi huruf yang berbeda menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian diet aterogenik berupa kuning telur puyuh mentah dengan dosis 0,5 ml/20BB mampu meningkatkan kadar kolesterol total pada kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan ekstrak daun pepaya Jepang dan mampu menginduksi kondisi hiperkolesterolemia (>128 mg/dL) pada hari ke-30. (Tabel 1). Rata-rata kadar kolesterol total $128 \pm 7,164$ mg/dL sampai dengan $176,25 \pm 10,144$ mg/dL. Tren untuk semua perlakuan cenderung mengalami peningkatan. Selanjutnya untuk hari ke-45 trennya berbeda yaitu mengalami penurunan untuk kelompok yang diberi ekstrak daun pepaya Jepang, namun untuk kelompok kontrol negatif dan positif terjadi peningkatan kadar kolesterolnya terutama untuk kelompok kontrol positif kadar kolesterolnya paling tinggi.

Berdasarkan Grafik 1 menunjukkan tren positif yaitu kadar kolesterol total mengalami peningkatan pada hari ke-30 pada semua kelompok perlakuan, peningkatan tertinggi terjadi pada kelompok pemberian ekstrak daun pepaya Jepang dengan dosis 28 mg/20gBB sebesar 37,25 mg/dL, sementara peningkatan terendah terjadi pada kelompok kontrol negatif (KN) sebesar 7 mg/dL.

Sementara itu, pemberian ekstrak daun pepaya Jepang menunjukkan tren positif yaitu pada hari ke-45 kadar kolesterol total mengalami penurunan pada semua kelompok akibat pemberian ekstrak daun pepaya Jepang. Data menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun pepaya Jepang sebanyak 16,8 mg/20gBB menunjukkan penurunan kadar kolesterol total tertinggi yaitu rata-rata sebesar $46,25 \pm 25,708$ mg/dL, sementara penurunan kadar kolesterol terendah terjadi pada kelompok pemberian ekstrak daun pepaya Jepang dengan dosis 11,2 mg/20gBB sebesar 7,5mg/dL. Berbeda dengan kelompok perlakuan P1, P2, P3, dan P4 yang mengalami penurunan kadar kolesterol total, pada kelompok kontrol negatif (KN) dan kontrol positif (KP) terjadi peningkatan kadar kolesterol total dihitung dari hari ke-30 dengan rata-rata sebesar $4,75 \pm 4,272$ mg/dL dan $2,75 \pm 15,755$ mg/dL (Tabel 1).

Berdasarkan hasil uji *one way* ANOVA menunjukkan bahwa ada pengaruh pemberian ekstrak daun pepaya Jepang terhadap penurunan kadar kolesterol total sangat signifikan ($P < 0,005$). Perlakuan ekstrak daun pepaya Jepang dengan dosis 16,8 mg/20gBB (P2) setelah diberikan ekstrak daun pepaya Jepang dapat menurunkan kadar kolesterol total tertinggi dibandingkan dengan perlakuan lain yaitu sebesar $46,25 \pm 25,708$ mg/dL secara signifikan ($P < 0,05$).

Pengaruh pemberian ekstrak daun pepaya Jepang terhadap kadar LDL dan HDL mencit setelah diinduksi hiperkolesterolemia dapat dilihat pada Tabel 2 berikut ini.

Tabel 2. Pengaruh pemberian ekstrak daun pepaya Jepang terhadap rerata kadar LDL dan HDL mencit akibat diet aterogenik

Perlakuan	LDL	HDL
KN	8 mg/dL ^{ab} ± 1,825	65,25 mg/dL ^{ab} ± 12,685
KP	10 mg/dL ^{ab} ± 3,162	69 mg/dL ^b ± 6,976
P1	11,25 mg/dL ^b ± 2,753	60,25 mg/dL ^{ab} ± 7,804
P2	7,75 mg/dL ^{ab} ± 2,5	67,75 mg/dL ^{ab} ± 7,973
P3	8,75 mg/dL ^{ab} ± 0,957	58,75 mg/dL ^{ab} ± 2,753
P4	6,75 mg/dL ^a ± 0,5	54,25 mg/dL ^a ± 7,544

* Keterangan: KN = Kontrol negatif (pakan pur), KP = Kontrol positif (pakan pur + diet aterogenik berupa kuning telur puyuh mentah 0,5 ml), P1 = Pakan pur + diet aterogenik berupa kuning telur puyuh mentah 0,5ml + ekstrak daun pepaya Jepang 11,2 mg/20gBB, P2 = Pakan pur + diet aterogenik berupa kuning telur puyuh mentah 0,5ml + ekstrak daun pepaya Jepang 16,8 mg/20gBB, P3 = Pakan pur + diet aterogenik berupa kuning telur puyuh mentah 0,5ml + ekstrak daun pepaya Jepang 22,4 mg/20gBB, P4 = Pakan pur + diet aterogenik berupa kuning telur puyuh mentah 0,5ml + ekstrak daun pepaya Jepang 28 mg/20gBB. Notasi huruf yang berbeda menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$).

Berdasarkan Tabel 2 di atas, pemberian ekstrak daun pepaya Jepang setelah pemberian diet aterogenik berupa kuning telur puyuh menunjukkan hasil positif yaitu mampu menghasilkan kadar LDL terendah pada dosis 28 mg/20gBB (P4) dengan kadar 6,75±0,5 mg/dL, sementara kadar LDL tertinggi terjadi pada kelompok pemberian ekstrak daun pepaya Jepang dengan dosis 11,2 mg/20gBB (P1) dengan kadar 11,25±2,753 mg/dL. Pemberian ekstrak daun pepaya Jepang juga menunjukkan hasil positif terhadap kadar HDL dengan rerata tertinggi terjadi kelompok pemberian ekstrak daun pepaya Jepang dengan dosis 16,8 mg/20gBB (P2) yang kadarnya 67,75±7,973 mg/dL, sementara kadar HDL terendah dihasilkan oleh kelompok ekstrak dosis 28 mg/20gBB (P4) yang kadarnya 54,25±7,544 mg/dL.

Berdasarkan hasil uji *one way* ANOVA menunjukkan bahwa tidak ada pengaruh yang signifikan pemberian ekstrak daun pepaya Jepang terhadap kadar LDL mencit ($P > 0,108$) maupun kadar HDL ($P > 0,105$) setelah diinduksi hiperkolesterolemia. Walaupun pemberian ekstrak daun pepaya Jepang pengaruhnya terhadap kadar LDL dan HDL tidak signifikan, namun perlakuan ekstrak daun pepaya Jepang mampu menghasilkan kadar LDL terendah pada dosis 28 mg/20gBB sebesar 6,75±0,5 mg/dL dibandingkan dengan dosis ekstrak lainnya dan kadar HDL sebesar 54,25±7,544 mg/dL (Tabel 2.).

Pengaruh pemberian ekstrak daun pepaya Jepang terhadap perbaikan lesi/kerusakan aterosklerosis mencit setelah diinduksi hiperkolesterolemia tertera pada Tabel 3. Berdasarkan uji skoring lesi aterosklerosis menunjukkan bahwa ekstrak daun pepaya Jepang mampu menurunkan tingkat kerusakan struktur histologi aorta mencit pada setiap peningkatan dosis ekstrak yang hasilnya tertera pada Tabel 3. dan Gambar 2. berikut ini.

Tabel 3. Pengaruh pemberian ekstrak daun pepaya Jepang terhadap skor lesi aterosklerosis mencit akibat diet aterogenik

Parameter	Perlakuan	Rerata Skor	P
Skor Lesi Aterosklerosis	KN	1,41 ± 1,31 ^a	0,000
	KP	5,08 ± 1,02 ^c	
	P1	4,75 ± 0,55 ^b	
	P2	4,25 ± 0,87 ^b	
	P3	4,25 ± 0,41 ^b	
	P4	2,41 ± 1,47 ^a	

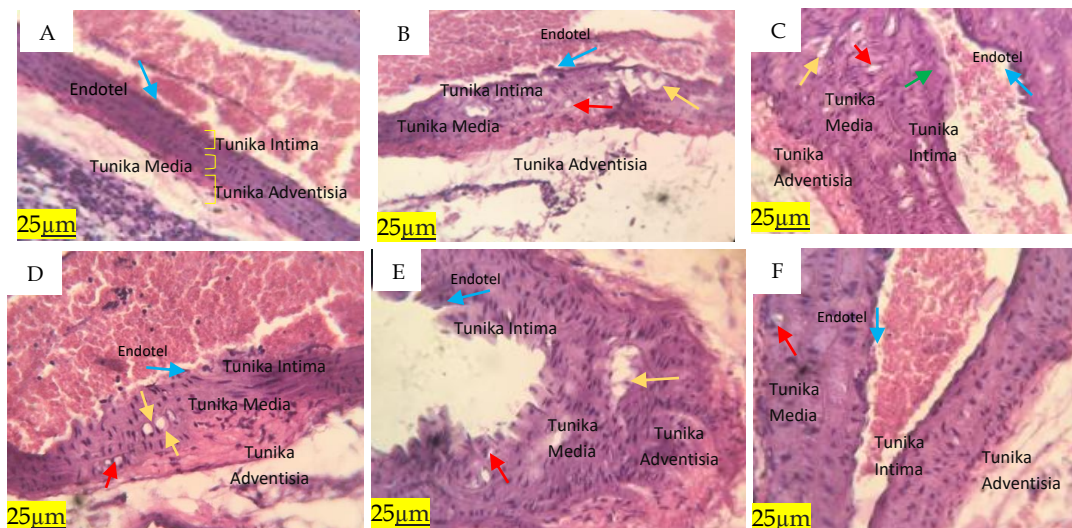
*Keterangan: KN = Kontrol negatif (pakan pur), KP = Kontrol positif (pakan pur + diet aterogenik berupa kuning telur puyuh mentah 0,5 ml), P1 = Pakan pur + diet aterogenik berupa kuning telur puyuh mentah 0,5ml + ekstrak daun pepaya Jepang 11,2 mg/20gBB, P2 = Pakan pur + diet aterogenik berupa kuning telur puyuh mentah 0,5ml + ekstrak daun pepaya Jepang 16,8 mg/20gBB, P3 = Pakan pur + diet aterogenik berupa kuning telur puyuh mentah 0,5ml + ekstrak daun pepaya Jepang 22,4 mg/20gBB, P4 = Pakan pur + diet aterogenik berupa kuning telur puyuh mentah 0,5ml + ekstrak daun pepaya Jepang 28 mg/20gBB. Notasi huruf yang berbeda menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$).

Berdasarkan Tabel 3. di atas dapat diketahui bahwa kelompok perlakuan yang menghasilkan skor kerusakan atau lesi aterosklerosis terendah setelah pemberian ekstrak daun pepaya Jepang adalah kelompok ekstrak dosis 28 mg/20gBB (P4) dengan skor 2,41±1,47. Sementara itu, kelompok perlakuan dengan skor kerusakan tinggi setelah pemberian ekstrak daun pepaya Jepang adalah

kelompok ekstrak dosis 11,2 mg/20gBB dengan skor $4,75 \pm 0,55$. Namun untuk kontrol positif skor kerusakan tertinggi sebesar $5,08 \pm 1,02$ karena tidak diberi ekstrak daun pepaya Jepang.

Untuk mengetahui lesi aterosklerosis akibat pemberian ekstrak daun pepaya Jepang pada mencit setelah diinduksi hiperkolesterolemia, dilakukan pengamatan histologi aorta mencit menggunakan mikroskop binokuler elektrik.

Kerusakan atau lesi aorta setelah pemberian diet aterogenik dan pemberian ekstrak daun pepaya Jepang dapat dilihat pada Gambar 2. berikut ini. Gambar berikut ini menunjukkan bahwa pada kelompok kontrol negatif (Gambar 2.a) kondisi tunika intima, media, dan adventisia tersusun rapi dan teratur, sel endotel berbentuk pipih tersusun rapi, tidak ditemukan sel busa. Gambar 2.b kondisi tunika intima, media, dan adventisia tidak tersusun rapi, sel endotel berbentuk pipih tidak beraturan, dan ditemukan adanya makrofag dan banyaknya sel busa, serta adanya trombus. Gambar 2.c kondisi tunika intima, media, dan adventisia tidak tersusun rapi, sel endotel berbentuk pipih tidak beraturan, dan ditemukan adanya makrofag dan sel busa, tidak ditemukan trombus. Gambar 2.d kondisi tunika intima, media, dan adventisia tidak tersusun rapi, sel endotel berbentuk pipih tidak beraturan, dan ditemukan adanya makrofag dan sedikit sel busa. Gambar 2.e kondisi tunika intima, media, dan adventisia tidak tersusun rapi, sel endotel berbentuk pipih tidak beraturan, dan ditemukan adanya makrofag dan sedikit sel busa. Gambar 2.f kondisi tunika intima, media, dan adventisia sudah tersusun rapi, sel endotel berbentuk pipih tidak beraturan, dan terdapat sel busa dengan jumlah sedikit dibanding perlakuan lainnya.



Gambar 2. Gambaran histopatologi aorta mencit potongan melintang selama 45 hari pada setiap kelompok perlakuan dengan pewarnaan Hematoxilin Eosin (perbesaran 400x): a. Perlakuan kontrol negatif (normal); b. Perlakuan kontrol positif; c. Perlakuan ekstrak daun pepaya Jepang 11,2 mg/20gBB; d. Perlakuan ekstrak daun pepaya Jepang 16,8 mg/20gBB; e. Perlakuan ekstrak daun pepaya Jepang 22,4 mg/20gBB; f. Perlakuan ekstrak daun pepaya Jepang 28 mg/20gBB.

(↑:Sel busa; ↑:Makrofag; ↑:Trombus) (Garis skala 25µm)

Berdasarkan gambaran struktur histopatologi aorta mencit menunjukkan kriteria yang berbeda-beda bahwa pada Gambar 2.a (kontrol negatif) menunjukkan kondisi aorta dalam keadaan normal tersusun atas tunika intima, tunika media, dan tunika adventisia tersusun rapi. Pada tunika intima terdapat sel endotel berbentuk pipih tersusun rapi, pada tunika media tersusun atas sel-sel otot polos, sedangkan pada tunika adventisia terdapat serabut kolagen, serta tidak ditemukan adanya makrofag dan sel busa. Gambar 2.b. menunjukkan kondisi tunika intima, media, dan adventisia tidak tersusun rapi. Pada tunika intima terdapat sel endotel berbentuk pipih yang tidak beraturan, pada tunika media tersusun atas sel-sel otot polos, sedangkan tunika adventisia terdapat serabut kolagen. Namun terdapat makrofag dan sel busa yang bercirikan sel nampak lebih besar dan inti sel terdesak ke tepi, selain itu juga ditemukan trombus yang diidentifikasi sebagai pelebaran dinding pembuluh darah akibat darah yang menempel pada dinding tersebut. Gambar 2.c. menunjukkan kondisi tunika intima, tunika media, dan tunika adventisia tidak tersusun rapi. Pada tunika intima terdapat sel endotel berbentuk pipih yang tidak beraturan, pada tunika media tersusun atas sel-sel otot polos,

sedangkan pada tunika adventisia terdapat serabut kolagen, terdapat makrofag, sel busa, dan trombus. Gambar 2.d menunjukkan kondisi tunika intima, tunika media, dan tunika adventisia tidak tersusun rapi. Pada tunika intima terdapat sel endotel berbentuk pipih tidak beraturan, tunika media tersusun atas sel-sel otot polos, sedangkan pada tunika adventisia terdapat serabut kolagen, terdapat sel busa dan sedikit makrofag, dan masih ditemukan adanya pelebaran dinding pembuluh darah. Pada gambar 2.e terdapat kerusakan aorta lebih sedikit dibanding perlakuan kontrol positif (KP), perlakuan pemberian ekstrak daun pepaya jepang 11,2 mg/20gBB (P1), dan perlakuan pemberian ekstrak daun pepaya jepang (P2) ditandai oleh kondisi tunika intima, tunika media, dan tunika adventisia tidak tersusun rapi. Pada tunika intima terdapat sel endotel berbentuk pipih yang tidak beraturan, tunika media tersusun atas sel-sel otot polos, sedangkan pada tunika adventisia terdapat serabut kolagen, terdapat makrofag, masih ditemukan adanya sel busa, dan tidak ditemukan adanya thrombus. Gambar 2.f memiliki kerusakan aorta yang paling sedikit ditandai oleh kondisi tunika intima, tunika media, dan tunika adventisia menunjukkan adanya perbaikan yaitu sudah tersusun rapi. Pada tunika intima terdapat sel endotel berbentuk pipih yang tidak beraturan, tunika media tersusun atas sel-sel otot polos, sedangkan pada tunika adventisia terdapat serabut kolagen, berkurangnya sel busa dan makrofag pada pembuluh darah, selain itu tidak ditemukan bentuk pelebaran dinding pembuluh darah.

Berdasarkan uji *Kruskall-Wallis* menunjukkan ada pengaruh pemberian ekstrak daun pepaya Jepang terhadap penurunan kerusakan histologi aorta yang sangat signifikan ($P < 0,000$). Dari hasil uji *Mann-Whitney* menunjukkan perlakuan pemberian ekstrak daun pepaya Jepang dengan dosis 28 mg/20gBB (P4) menghasilkan skor kerusakan terendah dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya yaitu sebesar $2,41 \pm 1,47$ ($P < 0,000$). Dengan demikian, disimpulkan bahwa pemberian ekstrak daun pepaya Jepang dengan dosis 28 mg/20gBB dapat menurunkan kadar kolesterol total, LDL dan HDL serta dapat memperbaiki tingkat kerusakan struktur aorta paling banyak setelah diinduksi hiperkolesterolemia.

PEMBAHASAN

Berdasarkan penelitian ini, pemberian kuning telur puyuh sebanyak 0,5 ml selama 30 hari dapat menyebabkan peningkatan kadar kolesterol total baik pada kelompok kontrol positif maupun kelompok pemberian ekstrak daun pepaya Jepang dengan rata-rata dan standar deviasi sebesar $22,71 \pm 11,72$ mg/dL. Pada hari ke-45 kadar kolesterol total kelompok kontrol positif tetap meningkat, namun pada kelompok pemberian ekstrak daun pepaya Jepang mengalami penurunan. Sementara itu, pada kelompok kontrol negatif terjadi peningkatan namun cenderung stabil dibandingkan kelompok perlakuan lainnya. Peningkatan kadar kolesterol ini disebabkan karena pemberian kuning telur puyuh diketahui mengandung kolesterol dan asam lemak jenuh, dimana asam lemak jenuh merupakan salah satu faktor penyebab meningkatnya jumlah asetil KoA dalam merangsang pembentukan enzim HMG KoA reduktase (*3-hidroksi 3-metilglutaril koenzim A reduktase*) yang merupakan prekursor sintesis kolesterol dalam tubuh.

Pemberian kuning telur puyuh sebanyak 0,5 ml selama 44 hari ini menyebabkan terjadinya akumulasi asam lemak jenuh dalam darah sehingga mencitnya mengalami hiperkolesterolemia. Sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Handajani dkk (2015) bahwa di dalam kuning telur puyuh mengandung kolesterol dan asam lemak jenuh sebanyak 2.139 mg/dL paling tinggi dibandingkan jenis hewan unggas lain. Menurut Umami (2016) pemberian diet aterogenik sebanyak 0,5 ml kuning telur puyuh selama 15 hari dapat menyebabkan mencit mengalami hiperkolesterolemia.

Makanan mengandung lemak yang dikonsumsi akan dicerna di dalam usus dan dialirkan menuju sel hati dalam bentuk lipoprotein berupa kilomikron dan VLDL, kemudian kilomikron yang mengandung trigliserida akan mengalami hidrolisis menjadi asam lemak dengan bantuan enzim lipoprotein lipase. Enzim inilah yang membawa hasil hidrolisis berupa asam lemak ke dalam sel hati dan merangsang pembentukan kolesterol. Oleh karena itu, pemberian makanan tinggi lemak secara terus menerus mampu mengakibatkan terjadinya penimbunan lemak di dalam jaringan akibat adanya proses metabolisme enzim lipoprotein lipase dalam memecah VLDL menjadi LDL yang merupakan pengangkut kolesterol ke seluruh jaringan perifer, pembuluh darah, jantung, dan jaringan lainnya, sehingga menyebabkan terjadinya hiperkolesterolemia. Didukung oleh Suryana dan Olivia (2016) bahwa pemberian diet aterogenik dalam rentang waktu yang lama tanpa pengontrolan makanan dan pengobatan akan mengakibatkan adanya penimbunan lemak di dalam jaringan, sehingga berpotensi meningkatkan kadar kolesterol dalam darah.

Pada seluruh kelompok pemberian ekstrak daun pepaya Jepang terjadi penurunan kadar kolesterol total. Berdasarkan hasil ANOVA menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun pepaya Jepang berpengaruh sangat signifikan pada mencit setelah diberikan ekstrak daun pepaya Jepang ($P < 0,005$). Pemberian ekstrak daun pepaya Jepang dengan dosis 16,8 mg/20gBB mampu menurunkan kadar kolesterol total sebanyak $46,25 \pm 25,708$ mg/dL lebih tinggi dari kelompok perlakuan lainnya ($P < 0,005$). Penurunan kadar kolesterol total setelah pemberian ekstrak daun pepaya Jepang diduga disebabkan adanya kandungan senyawa bioaktif berupa flavonoid dalam ekstrak daun pepaya Jepang yang dapat menurunkan kadar kolesterol total darah melalui penghambatan aktivitas enzim lipase pankreas dalam menghidrolisis trigliserida menjadi asam lemak, akibatnya hasil hidrolisis berupa asam lemak di dalam hati menjadi berkurang. Hal ini berpengaruh pada pembentukan kolesterol di dalam hati, yang mana kerja enzim HMG-KoA reduktase dalam memproduksi kolesterol menjadi terhambat, sehingga pembentukan asam mevalonat menjadi kolesterol menjadi berkurang. Hal ini didukung oleh Retnaninggalih dkk (2015) bahwa senyawa flavonoid berperan menurunkan transformasi enzim HMG KoA reduktase agar sintesis kolesterol di hati menurun. Di samping itu banyak mengandung antioksidan yang berperan dalam mencegah peningkatan jumlah ROS (*Reactive Oxygen Species*) akibat perlakuan diet atherogenik yang menyebabkan terjadinya stress oksidatif dan berakibat pada kerusakan sel. Seperti pendapat Sunaryo dkk (2015) bahwa kondisi hiperkolesterolemia mampu meningkatkan jumlah ROS di dalam tubuh ditandai dengan meningkatnya oksidasi lipid. Selain itu juga diduga di dalam ekstrak daun pepaya Jepang terdapat senyawa saponin yang mampu menurunkan absorpsi kolesterol dalam tubuh melalui pengikatan saponin dengan kolesterol dan asam empedu yang menyebabkan menurunnya sirkulasi enterohepatik asam empedu dan meningkatnya ekskresi kolesterol dalam feses. Hal ini didukung oleh Zulviana dkk (2017) bahwa saponin mengikat kolesterol pada lumen intestinal untuk mencegah terjadinya reabsorpsi kolesterol.

Hasil penurunan kadar kolesterol penelitian ini lebih baik dari penelitian sebelumnya, yang mana pemberian ekstrak daun pepaya Jepang pada penelitian ini mampu menurunkan kadar kolesterol total paling tinggi sebesar $46,25 \pm 25,708$ mg/dL pada dosis yang rendah (16,8mg/20gBB) jika dibandingkan penelitian sebelumnya oleh Osuocha *et al* (2020) pemberian ekstrak daun pepaya Jepang dengan dosis 400, 600, dan 800 mg/kgBB mampu menghasilkan kadar kolesterol yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol positif, namun tidak diketahui seberapa besar kadar penurunan yang paling baik dari ketiga dosis tersebut. Hal ini mungkin disebabkan karena penggunaan ekstrak daun pepaya Jepang yang diambil mulai nodus ke-5 hingga 15 pada penelitian ini diduga memiliki kandungan bioaktif yang lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian tersebut.

Berdasarkan data kadar LDL dan HDL setelah pemberian ekstrak daun pepaya Jepang menunjukkan bahwa tidak ada pengaruh pemberian ekstrak daun pepaya Jepang yang signifikan terhadap kadar LDL dan HDL. Hal tersebut diduga disebabkan oleh waktu perlakuan yang kurang lama, sehingga pengaruhnya terhadap kadar LDL dan HDL masih belum terlihat signifikan. Dalam penelitian ini, kadar LDL dan HDL diketahui sebagai salah satu faktor pendukung indikator risiko aterosklerosis pada mencit. Menurut Agusti dkk (2014) peningkatan risiko aterosklerosis disebabkan oleh tingginya kadar LDL dan rendahnya kadar HDL.

Pemberian diet atherogenik pada penelitian ini menunjukkan pada perlakuan kontrol positif rerata kadar LDL sebesar 10 mg/dL tidak mencapai kondisi LDL yang menyebabkan aterosklerosis (>60 mg/dL) (Kurniawaty dan Mustofa, 2014). Namun dilihat dari histologi aorta, mencit pada perlakuan kontrol positif sudah mengalami kerusakan dengan skor tertinggi dibanding perlakuan lainnya yaitu $5,08 \pm 1,02$. Hal ini menunjukkan bahwa kadar LDL yang rendah diduga masih memiliki pengaruh terhadap risiko kerusakan aorta, walaupun kadarnya tidak mencapai 60 mg/dL. Didukung oleh Sutanto (2010) bahwa diet atherogenik mampu memicu peningkatan sintesis kolesterol LDL akibat tidak terkompensasinya LDL oleh HDL untuk dibawa kembali menuju hati, sehingga terjadi penumpukan LDL di dalam dinding pembuluh darah yang memicu terjadinya kerusakan pembuluh darah.

Terjadinya peningkatan dan penumpukan LDL pada dinding pembuluh darah memicu peningkatan jumlah ROS di dalam tubuh yang mengakibatkan terjadinya stress oksidatif. LDL yang berada di dalam tubuh akan teroksidasi menjadi LDL-ox dan melepaskan radikal bebas ke dalam sistem peredaran darah sehingga menyebabkan endotel mengalami inflamasi. Menurut Ramadhian dan Rahmatia (2017) endotel merespon inflamasi dengan cara merangsang monosit bermigrasi ke dalam tunika intima kemudian berubah menjadi makrofag untuk memfagositosis LDL yang

teroksidasi oleh *scavenger receptor*, hal inilah yang menyebabkan terbentuknya sel busa dan *fibrous cap* (fibrosis).

Adanya inflamasi dan akumulasi kolesterol LDL-ox di dalam pembuluh darah inilah yang menyebabkan timbulnya sel-sel radang berupa plak aterosklerosis pada tunika intima dan tunika media. Didukung oleh Asnilawati dkk (2017) reaksi inflamasi mampu menyebabkan terjadinya lesi aterosklerosis berupa terbentuknya plak berisi sel busa dan makrofag yang kaya akan lipid. Timbulnya plak aterosklerosis ini dapat menyebabkan pembentukan trombus berupa penebalan dan pelebaran dinding pembuluh darah yang mengakibatkan lumen mengecil sehingga berpotensi terjadinya penyumbatan pembuluh darah yang dapat menyebabkan terjadinya penyakit jantung koroner. Meski demikian, kerusakan tersebut dapat dicegah keparahannya jika dilakukan pemberian obat untuk memulihkan kerusakannya seperti pemberian ekstrak daun pepaya Jepang.

Pemberian ekstrak daun pepaya Jepang pada penelitian ini berpengaruh terhadap penurunan tingkat kerusakan aorta, dapat dilihat pada kelompok pemberian ekstrak daun pepaya Jepang dengan dosis 28 mg/20gBB memiliki skor kerusakan terkecil yaitu sebesar $2,41 \pm 1,47$ jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif yaitu sebesar $5,08 \pm 1,02$. Penurunan kerusakan aorta akibat pemberian ekstrak daun pepaya Jepang disebabkan dalam ekstrak daun pepaya Jepang diduga mengandung senyawa antioksidan yang mampu mencegah kerusakan sel akibat terjadinya stress oksidatif. Menurut Orji *et al* (2017) daun pepaya Jepang mengandung senyawa antioksidan berupa flavonoid, tanin, saponin, dan alkaloid. Kandungan senyawa antioksidan mampu menetralkan dan meredam radikal bebas serta menghambat terjadinya peroksidasi lipid sehingga mengurangi terjadinya kerusakan sel melalui pendonoran atom hidrogen atau proton pada senyawa radikal. Adapun flavonoid mampu menekan terjadinya oksidasi LDL akibat inflamasi dan menekan pelepasan radikal O_2 yang reaktif sehingga mencegah terjadinya kerusakan endotel melalui penghambatan inisiasi dari reaksi oksidasi dan mampu berperan sebagai antiinflamasi. Didukung oleh Panche *et al* (2016) senyawa flavonoid merupakan salah satu senyawa kuat dalam melindungi tubuh dari kondisi stress oksidatif dengan cara merangsang produksi *nitric oksida* (NO) yang berperan dalam menghambat terjadinya inflamasi oleh pembuluh darah.

Berdasarkan hasil penelitian ini, walaupun pemberian ekstrak daun pepaya Jepang dengan dosis 16 mg/20gBB mampu menurunkan kadar kolesterol total paling tinggi diantara dosis lainnya, namun jika ditinjau dari tingkat kerusakan struktur histologi aorta, dosis 28 mg/20gBB lebih baik dalam memperbaiki tingkat kerusakan struktur histologi aorta dengan skor kerusakan terendah diantara perlakuan lainnya yaitu sebesar $2,41 \pm 1,47$ ($P < 0,05$) merupakan novelty dari penelitian ini, sehingga dapat digunakan sebagai rekomendasi bahwa pemberian ekstrak daun pepaya Jepang dengan dosis 28 mg/20gBB paling baik dalam menurunkan kadar kolesterol dan memperbaiki tingkat kerusakan aorta paling banyak akibat diet aterogenik.

SIMPULAN

Pemberian ekstrak daun pepaya Jepang dapat menurunkan kadar kolesterol dan memperbaiki tingkat kerusakan struktur histologi aorta. Dosis ekstrak daun pepaya Jepang yang direkomendasikan adalah 28 mg/20gBB dapat menurunkan kadar kolesterol total, LDL, dan meningkatkan HDL serta memperbaiki tingkat kerusakan struktur histologi aorta menciit paling banyak setelah diberi diet aterogenik merupakan novelty dari penelitian ini. Saran untuk penelitian selanjutnya agar melakukan pengecekan kadar LDL dan HDL sebelum diberi perlakuan untuk mengetahui besar penurunan atau peningkatan kadar setelah diberikan ekstrak daun pepaya Jepang.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdulkadir WS and Tungadi R, 2018. The Effect of Sea Cucumber (*Holothuria scabra*) Extract as Hepatoprotective: Histopathological Study. *Journal of Pharmaceutical and Clinical Research Vol 11 (9): 391-393*.
- Achi NK, Ohaeri OC, Ijeh II, Eleazu C, 2017. Modulation of The Lipid Profile and Insulin Levels of Streptozotocin Induced Diabetic Rats by Ethanol Extract of *Cnidioscolus aconitifolius* Leaves and Some Fractions: Effect on The Oral Glucose Tolerance of Normoglycemic Rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy Vol 86: 562-569*.
- Agusti NI, Yacob T, Fridayanti F, 2014. Profil Rasio Kolesterol LDL dan HDL pada Pasien Stroke di Bagian Saraf RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau Periode Januari Sampai Desember 2020. *JOM FK Vol 1 (2): 1-15*.
- Anggoro DS dan Astuti Y, 2015. Pengaruh Pemberian Jus Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) terhadap Kadar HDL dan LDL-Kolesterol pada Tikus Putih Hiperkolesterolemia. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Vol 15 (2): 89-95*.

- Asnilawati A, Kamaluddin, Swanny, 2017. Pengaruh Pemberian Diet Virgin Coconut Oil (VCO) terhadap Jumlah Trombosit pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterolemik. *Masker Medika Vol 5 (2):* 357-373.
- Darni J, Tjahjono K, Sofro MAU, 2016. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Alfalfa (*Medicago Sativa*) terhadap Profil Lipid dan Kadar Malondialdehid pada Tikus Hiperkolesterolemia. *Jurnal Gizi Klinik Indonesia Vol 13 (2):* 51-58.
- Djasang S, 2019. Analisis Hasil Pemeriksaan Kadar Low-Density Lipoprotein (*Ldl-Chol*) Metode Direk dan Indirek. *Jurnal Media Analis Kesehatan Vol 8 (2):* 43-51.
- Gustaman F, 2019. Pengaruh Penambahan Cremophor El terhadap Peningkatan Laju Disolusi Tablet Simvastatin. *Journal of Pharmacopolium Vol 2 (1):* 45-52.
- Handajani NS, Harini M, Imaduddin Z, Ulfa ZDF, Widayanti T, 2015. Uji Potensi Umbi Kimpul (*Xanthosoma sagittifolium*) sebagai Bahan Pangan Fungsional Anti Hiperglisemik dan Anti Hiperkolesterolemia. *Bioteknologi Vol 12 (2):* 52-58.
- Hardimarta FP, Kartika I, Christina AY, 2020. Perbaikan Gambaran Lesi Aterosklerotik dengan Pemberian Ekstrak Beta Vulgaris Pada Tikus Model Diet Aterogenik. *Media Farmasi Indonesia Vol 15 (1):* 1571-1577.
- Hastuty YD, 2018. Perbedaan Kadar Kolesterol Orang Yang Obesitas dengan Orang yang Non Obesitas. *Averrous Vol 1 (2):* 47-55.
- Ismawati, Oenzil F, Yanwirasti, Yerizel E. 2016. Changes in Expression of Proteasome in Rats at Different Stages of Atherosclerosis. *Anatomy & Cell Biology Vol 49 (2):* 99-106.
- Kurniawaty E, Mustofa S, 2014. Pengaruh Protektif Pemberian *Extra Virgin Olive Oil* (EVOO) dan Madu terhadap Kadar LDL Darah Tikus Putih Jantan Galur Sprague Dawley yang diinduksi Diet Tinggi Kolesterol. *Journal Majority Vol 3 (3):* 35-44.
- Okpara FN, Akwukwagbu PI, 2020. Effect of Aqueous Leaf Extract of *Cnidioscolus aconitifolius* on Lipid Profile and Hematology of Carbon Tetrachloride Treated Rats. *ACTA CHEMICA IASI Vol 28 (2):* 237-256.
- Olaniyan MF, Ozuaruoke DF, Afolabi T, 2017. Cholesterol Lowering Effect of *Cnidioscolous aconitifolius* Leave Extracts in Egg Yolk Induced Hypercholesterolemia in Rabbit. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research Vol 23 (1):* 1-6.
- Orji OU, Ibiama UA, Aja PM, Ugwu P, Uraku A, Alope C, Nwali B, 2017. Evaluation of The Phytochemical and Nutritional Profiles of *Cnidioscolus aconitifolius* Leaf Collected in Abakaliki South East Nigeria. *World Journal of Medical Sciences Vol 13(3):* 213-217.
- Osuocha KU, Chukwu EC, Iwueke AV, 2020. Phytochemical Profiling, Body Weight Effect and Anti-hypercholesterolemia Potentials of *Cnidioscolus aconitifolius* Leaf Extracts in Male Albino Rat. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy Vol 12 (2):* 19-27.
- Panche AN, Diwan AD, Chandra SR, 2016. Flavonoids: An overview. *Journal of Nutritional Science Vol 5 (47):* 1-15.
- Ramadhan MR dan Rahmatia N, 2017. Potensi Cabai Sebagai Anti-Aterosklerosis. *Jurnal Majority Vol 6 (2):* 56-60.
- Retnaningsih AP, Efendi E, Hairrudin, 2015. Perbandingan Efek Air Rebusan Daun Salam dan Daun Seledri terhadap Penurunan Kadar LDL Darah Tikus Wistar Model Dislipidemia. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences Vol 1 (1):* 21-24.
- Rosyada SM dan Rahayuningsih HM, 2014. Perbedaan Pengaruh antara Ekstrak dan Rebusan Daun Salam (*Eugenia polyantha*) dalam Pencegahan Peningkatan Kadar Kolesterol Total pada Tikus Sprague Dawley. *Journal of Nutrition College Vol 3(1):* 142-149.
- Selvia D dan Vradinatika A, 2020. Fungsi Tomat sebagai Anti Aterosklerosis dalam Pencegahan Penyakit Jantung Koroner. *Pena Medika Jurnal Kesehatan Vol 10 (1).*
- Siregar DS, 2020. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Lampes (*Ocimum sanctum* L.) terhadap Jumlah Makrofag pada Tunika Intima Aorta Kelinci Model Aterosklerosis Ditinjau dari Gambaran Histopatologi. *Skripsi*. Dipublikasikan. Diakses melalui <http://etheses.uin-malang.ac.id/18794/> pada 21 Januari 2020.
- Sunaryo H, Rizky AR, Dwitiyanti S, 2015. Aktivitas Antioksidan Kombinasi Ekstrak Jahe Gajah (*Zingiber officinale* Rosc.) dan Zink Berdasarkan Pengukuran MDA, SOD, dan Katalase Pada Mencit Hiperkolesterolemia dan Hiperglisemia dengan Penginduksi Streptozototin. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia Vol 13 (2):* 187-193.
- Suryana AL dan Olivia Z, 2016. Asupan Makan dan Profil Lipid pada Pegawai dengan Status Gizi Normal. *Prosiding*. Dipublikasikan. Diakses melalui <http://publikasi.polije.ac.id/index.php/prosiding/article/view/219> pada 20 Februari 2020.
- Sutanto, 2010. Cekal (Cegah dan Tangkal) Penyakit Modern. Yogyakarta.
- Tjahjani NP, 2015. Efektivitas Ekstrak Daun Ungu untuk Menurunkan Kadar TNF α dan NO (Studi Eksperimental pada Mencit *Swiss* yang Diinfeksi *Staphylococcus Aureus*). *Tesis*. Dipublikasikan. Diakses melalui http://eprints.undip.ac.id/46677/4/BAB_III_tesis.pdf pada 22 Maret 2021.
- Tolistiawaty I, Jnus W, Phetisy PFS, Octaviani, 2014. Gambaran Kesehatan pada Mencit (*Mus musculus*) di Instalasi Hewan Coba. *Jurnal Vektor Penyakit Vol 8 (1):* 27-31.
- Umami SR, Hapizah SS, Fitri R, Hakim A, 2016. Uji Penurunan Kolesterol pada Mencit Putih (*Mus musculus*) secara in-Vivo Menggunakan Ekstrak Metanol Umbi Talas (*Colocasia esculenta* L) sebagai Upaya Pencegahan *Cardiovascular Disease*. *Jurnal Pijar Mipa Vol 11 (2):* 121-124.

- Wu MY, Li CJ, Hou MF, Chu PY, 2017. New Insight into The Role of Inflammation in The Pathogenesis of Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences Vol 18 (10): 1-18.*
- Yulendasari R, Isnainy UCAS, Pradisca RA. 2021. Hubungan Antara Aktivitas Fisik dan Riwayat Keluarga dengan Kejadian Penyakit Jantung Koroner di Puskesmas Banjarsari Kota Metro. *Malahayati Nursing Journal Vol 3 (2): 181-191.*
- Zeka K, Ruparelia K, Arroo RRJ, Budriesi R, Micucci M, 2017. Flavonoids and Their Metabolites: Pre-Vention in Cardiovascular Diseases and Diabetes. *Disease Vol 5 (19): 1-18.*
- Zulviana E, Rahman N, Supriadi, 2017. Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Kelor (*Moringa oleifera*) terhadap Penurunan Kadar Kolesterol pada Darah Hewan Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Akademia Kimia Vol 6 (1): 15-20.*

Available Online: 30 November 2021

Published: 31 Januari 2022

Authors:

Rahma Maulidina Maghfiroh, Universitas Negeri Surabaya, Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Surabaya, Jln. Ketintang, Gayungan, Surabaya, 60231, Indonesia, e-mail: rahma.17030244008@mhs.unesa.ac.id

Dyah hariani, Universitas Negeri Surabaya, Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Surabaya, Jln. Ketintang, Gayungan, Surabaya, 60231, Indonesia, e-mail: dyahhariani@unesa.ac.id

Firas khaleyra, Universitas Negeri Surabaya, Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Surabaya, Jln. Ketintang, Gayungan, Surabaya, 60231, Indonesia, e-mail: firaskhaleyra@unesa.ac.id

How to cite this article:

Maghfiroh RM, Hariani D, Khaleyra F, 2022. Efektivitas Ekstrak Daun Pepaya Jepang (*Cniodoscolus aconitifolius*) terhadap Kadar Kolesterol dan Histologi Aorta Mencit Hiperkolesterolemia. *LenteraBio*; 11(1): 89-100