

**Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus* L.)
Terhadap Gambaran Histopatologi Aorta Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*)
yang Diberikan Diet Tinggi Lemak**

*(The Effects of Giving Jackfruit Leaf Extract (*Artocarpus heterophyllus* L.) on the
histopathologic features of the Aorta of Wistar Rat (*Rattus norvegicus*) Given a High
Diet Fat)*

Godelfridus D. S. Palobo¹⁾, Carla F. Kairupan^{2*)}, Maria K. Sambuaga²⁾

¹⁾ Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

²⁾ Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

*Email korespondensi: ckairupan@unsrat.ac.id

ABSTRAK

Konsumsi diet tinggi lemak bisa memicu terjadinya hiperlipidemia yang merupakan salah satu faktor risiko utama aterosklerosis. Daun nangka (*Artocarpus heterophyllus* L.) memiliki kandungan antioksidan yang berasal dari flavonoid dan dapat berperan dalam menghambat proses perkembangan lesi aterosklerosis. Pelaksanaan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun nangka terhadap gambaran histopatologi aorta tikus wistar yang diberi diet tinggi lemak. Penelitian ini merupakan eksperimental laboratorium yang dilakukan pada 24 ekor tikus wistar jantan sebagai subjek penelitian. Pada penelitian ini digunakan dosis lemak babi 4 ml/tikus/hari dan ekstrak daun nangka dosis 200 dan 400 mg/kgBB. Subjek penelitian dibagi 4 kelompok. Pada kelompok A tidak diberikan perlakuan selama 23 hari. Pada kelompok B, C, dan D diberi lemak babi selama 23 hari. Setelah diberi lemak babi kelompok C dan D diberi ekstrak daun nangka 14 hari berikutnya. Pada kelompok A menunjukkan gambaran histopatologi aorta normal. Kelompok B menunjukkan terdapat sel busa pada tunika media dan intima aorta. Pada kelompok C dan D menunjukkan terdapat pengurangan jumlah sel busa. Pemberian ekstrak daun nangka memberikan efek terapi berupa berkurangnya jumlah sel busa pada tunika media dan intima aorta dengan efek terapi yang lebih baik terjadi pada kelompok D.

Kata kunci: aterosklerosis; daun nangka; diet tinggi lemak; sel busa; histopatologi

ABSTRACT

Consumption of a high-fat diet can trigger hyperlipidemia, which is one of the main risk factors for atherosclerosis. Jackfruit leaves (*Artocarpus heterophyllus* L.) contain antioxidants derived from flavonoids and can play a role in inhibiting the development of atherosclerotic lesions. This study was conducted to determine the effect of jackfruit leaves extract on the histopathologic picture of the aorta of Wistar rats fed a high-fat diet. This study is a laboratory experiment conducted on 24 male Wistar rats as research subjects. This study used a dose of lard 4 ml/mouse/day and jackfruit leaf extract doses of 200 and 400 mg/kgBW. The research subjects were divided into 4 groups. Group A was not treated for 23 days. Groups B, C, and D were given lard for 23 days. After being given lard, groups C and D were given jackfruit leaves extract 14 days later. Group A showed normal histopathologic features of the aorta. Group B showed foam cells in the tunica media and intima of the aorta. Groups C and D showed a reduction in the number of foam cells. The administration of jackfruit leaves extract provides a therapeutic effect in the form of a reduction in the number of foam cells in the tunica media and intima of the aorta with a better therapeutic effect occurring in group D.

Key words: atherosclerosis, jackfruit leaf, high fat diet, foam cells, histopathology

PENDAHULUAN

Aterosklerosis merupakan penyakit yang paling umum terjadi pada pembuluh darah arteri yang diakibatkan adanya penyumbatan pada lumen pembuluh darah sehingga aliran darah yang melaluinya akan berkurang (Kumar *et al.*, 2023; Sherwood, 2014). Salah satu pembuluh darah arteri yang rentan terkena aterosklerosis yaitu pada bagian aorta (Adi, 2014). Aterosklerosis dianggap sebagai

Ekstraksi daun nangka menggunakan metode ekstrak etanol dengan dosis berbeda yaitu 200 dan 400 mg/kgBB (Venkateswarulu *et al.*, 2010). Pemberian lemak babi dan ekstrak daun nangka dilakukan secara oral menggunakan sonde.

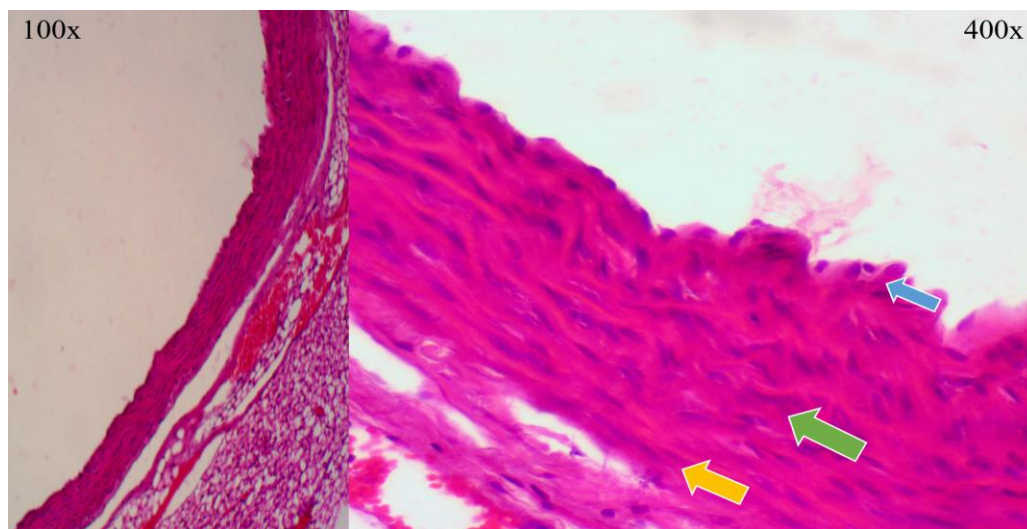
Subjek penelitian dibagi ke dalam 4 kelompok, setiap kelompoknya terdapat 6 ekor tikus. Pada kelompok A (kontrol negatif) tidak mendapatkan perlakuan selama 23 hari. Pada kelompok B (kontrol positif), C (perlakuan 1), dan D (perlakuan 2) diberi lemak babi 2x sehari dengan dosis 4 ml/tikus/hari selama 23 hari. Kelompok C (perlakuan 1) dan kelompok D (perlakuan 2) diberi lemak babi 2x sehari sebanyak 4 ml/tikus/hari selama 23 hari kemudian diberikan ekstrak daun nangka dosis 400 mg/kgBB selama 14 hari.

Hewan coba diterminasi dengan metode euthanasia dislokasi servikal untuk mendapatkan organ aorta yang kemudian diproses ke dalam bentuk preparat jaringan aorta dan diamati di bawah mikroskop cahaya. Dilakukan pengamatan terhadap sel-sel busa yang ditemukan di lapisan dinding aorta (tunika media dan intima) dan penghitungan jumlah sel busa pada 4 lapang pandang di bawah mikroskop dengan perbesaran 400x, kemudian dicari nilai reratanya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kelompok A (kontrol negatif)

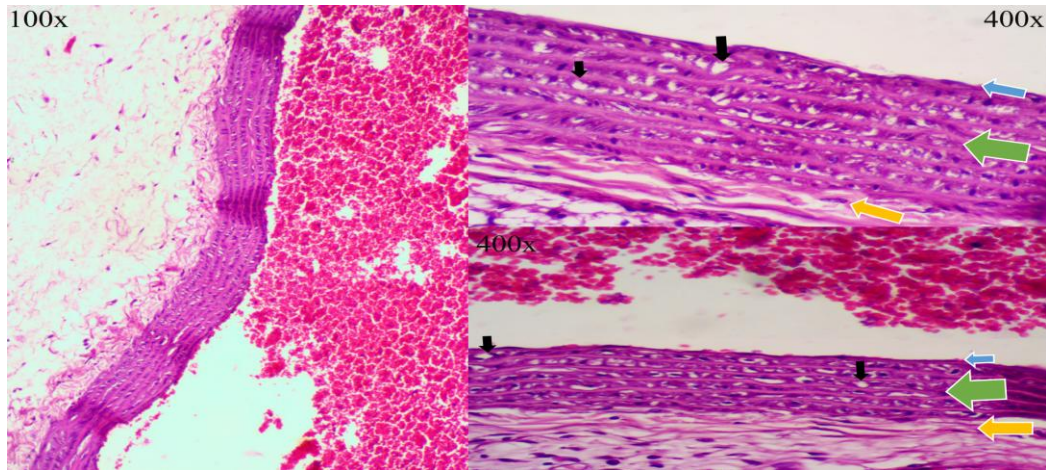
Hasil dari pemeriksaan mikroskop (**Gambar 1**) dapat terlihat lapisan tunika adventisia, media, dan intima dalam batasan yang normal dan tersusun rapi. Pada tunika intima terdapat satu lapisan sel endotel yang melapisi lumen besar dan didukung oleh lapisan subendotel di bawahnya, pada tunika media terdapat lamina elastis yang berfenestrasi dengan diselingi oleh sel otot polos, dan pada tunika adventisia terdapat jaringan ikat longgar tidak beraturan yang didominasi serat kolagen. Tidak didapatkan sel busa pada lapisan tunika media dan intima pada hasil pemeriksaan mikroskopik kelompok A.



Gambar 1. Gambar mikroskopik aorta tikus wistar kelompok A (kontrol negatif) (perbesaran 100x dan 400x; pewarnaan Hematoksilin Eosin). Tidak ditemukan sel busa pada lapisan tunika adventisia (panah kuning), tunika media (panah hijau), dan tunika intima (panah biru).

Kelompok B (Kontrol Positif)

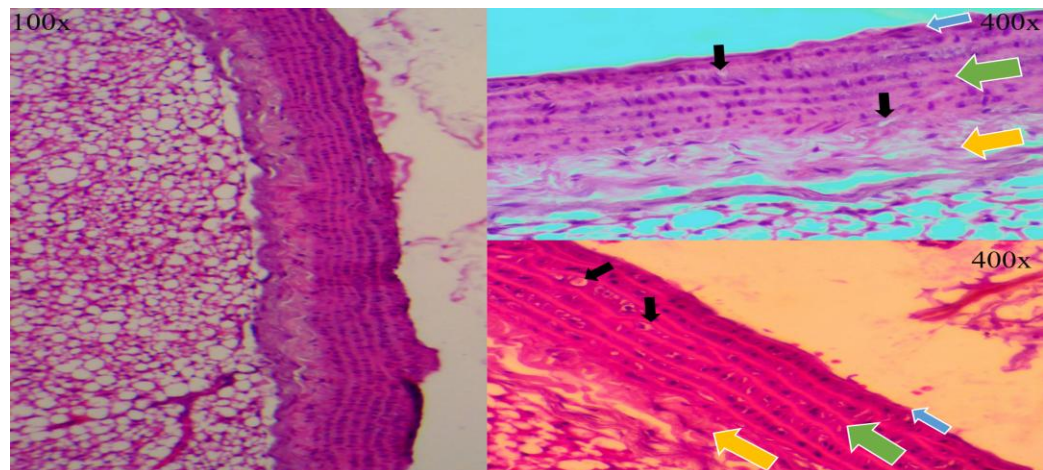
Kelompok ini diberi perlakuan tambahan yaitu lemak babi selama 23 hari kemudian diterminasi pada hari ke-24. Pada tunika media dan intima aorta memperlihatkan gambaran sel busa dengan bercirikan sel terlihat lebih besar dengan inti sel berada di tepi, terlihat seperti ruangan yang kosong. Dapat terlihat juga adanya sel-sel busa yang tersebar di seluruh bagian tunika media dan intima (Gambar 2).



Gambar 2. Gambar mikroskopik aorta tikus wistar kelompok B (kontrol positif) (perbesaran 100x dan 400x; pewarnaan Hematoksilin Eosin). Tampak adanya sel busa (panah hitam) yang banyak di seluruh lapang pandang dan ditemukan diseluruh bagian lapisan tunika media (panah hijau) dan intima (panah biru) aorta.

Kelompok C (Perlakuan 1)

Hasil pemeriksaan mikroskopik (Gambar 3), menunjukkan terdapat sel busa di bagian tunika media dan intima aorta di seluruh lapang pandang dengan jumlah lebih sedikit dibandingkan pada sel busa yang terlihat di kelompok B.

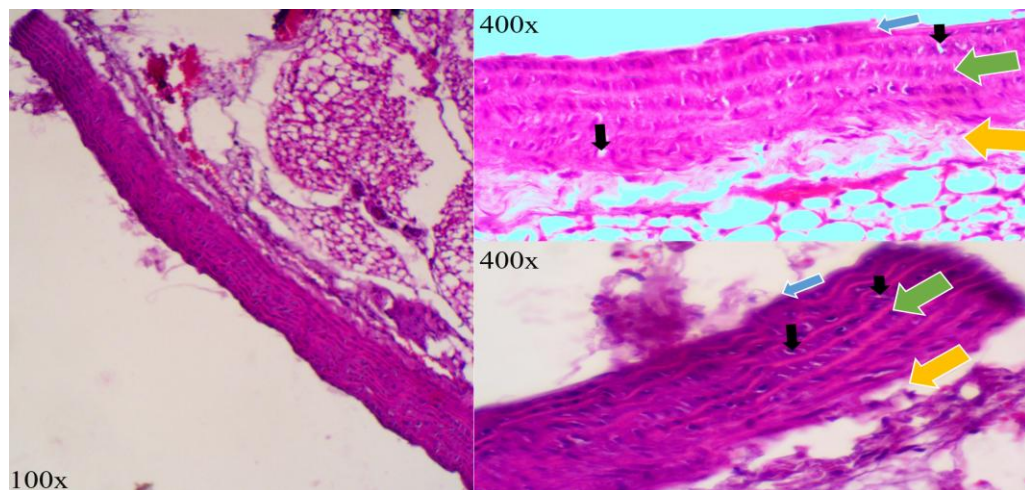


Gambar 3. Gambar mikroskopik aorta tikus wistar kelompok C (perlakuan 1) (perbesaran 100x dan 400x; pewarnaan Hematoksilin Eosin). Memperlihatkan gambaran

sel busa (panah hitam) pada tunika media (panah hijau) mengalami penurunan menjadi lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok B.

Kelompok D (Perlakuan 2)

Hasil pemeriksaan gambaran mikroskopik (**Gambar 4**) menunjukkan sel busa yang jumlahnya lebih sedikit pada tunika media dan intima aorta di seluruh lapang pandang dibandingkan dengan sel busa yang terlihat pada kelompok B.



Gambar 4. Gambar mikroskopik aorta tikus wistar kelompok D (perlakuan 2) (perbesaran 100x dan 400x; pewarnaan Hematoksilin Eosin). Memperlihatkan gambaran sel busa (panah hitam) pada tunika media (panah hijau) mengalami penurunan menjadi lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok B.

Jumlah Sel Busa

Berdasarkan hasil perhitungan sel busa di setiap kelompok (**Tabel 1**), kelompok A tidak ditemukan adanya sel busa. Apabila kelompok B dibandingkan dengan kelompok lainnya ditemukan sel busa yang berjumlah lebih banyak. Pada kelompok C dan D (perlakuan 1 dan 2) yang diberikan ekstrak daun nangka setelah sebelumnya diberikan lemak babi, terjadi penurunan jumlah sel-sel busa. Ekstrak daun nangka yang diberi pada kelompok D yang berdosis 400 mg/kgBB memiliki hasil lebih baik dalam menurunkan sel-sel busa dibandingkan dengan pemberian ekstrak daun nangka dosis 200 mg/kgBB pada kelompok C.

Tabel 1. Jumlah sel busa (per lapang pandang)

Nama Kelompok	Jumlah Sel Busa (rerata)
Kelompok Kontrol (-) 23	0
Kelompok Kontrol (+) 23	59
Kelompok Perlakuan 1	18
Kelompok Perlakuan 2	15

Keterangan: Perbesaran 400x

Kelompok tikus wistar yang tidak diberi perlakuan (kelompok A/kontrol negatif) memiliki hasil pemeriksaan mikroskopik aorta yang menunjukkan gambaran aorta yang normal. Hasil pemeriksaan mikroskopik memperlihatkan lapisan-lapisan

dinding aorta serta sel-sel di dalamnya berada dalam kondisi baik, tersusun rapi sebagaimana gambaran mikroskopik aorta normal.

Berbeda dengan kelompok A, diet tinggi lemak yang diberikan pada tikus wistar pada penelitian ini yakni lemak babi (kelompok B/kontrol positif) memiliki gambaran mikroskopik aorta yang memperlihatkan sel-sel busa pada lapisan dinding aorta (tunika media dan intima) dengan jumlah rata-rata sel busa sebesar 59. Terbentuknya sel-sel busa tersebut dapat disebabkan oleh asam lemak jenuh yang berasal dari lemak babi.

Asam lemak jenuh dengan jumlah yang banyak dapat menyebabkan terjadinya kondisi hiperlipidemia yang merupakan salah satu faktor risiko penyebab terbentuknya sel busa pada tahap awal pembentukan lesi aterosklerosis (Kumar *et al.*, 2023; Lamarche, 2022). Hiperlipidemia merupakan suatu kondisi peningkatan kadar lipid dalam sirkulasi darah manusia yang dipengaruhi oleh konsumsi banyak asam lemak jenuh dan asam lemak *trans* yang terkandung dalam makanan. (AlTamimi *et al.*, 2022; Hill & Bordoni, 2023; Kamalo *et al.*, 2018). Keadaan hiperlipidemia dapat menyebabkan peningkatan produksi ROS yang memicu terjadinya cedera endotel. Hiperlipidemia kronik merupakan keadaan yang dapat memicu cedera endotel kronik, sehingga mengakibatkan disfungsi pada sel endotel. Disfungsi pada sel endotel dapat meningkatkan permeabilitas sel endotel. Hal tersebut akan menyebabkan LDL masuk ke dalam tunika intima, kemudian LDL di dalam dinding pembuluh darah akan menjalani proses modifikasi kimia, yaitu proses oksidasi. LDL akan dioksidasi oleh aksi lokal oksigen reaktif dan enzim prooksidan yang dihasilkan oleh endotel atau sel otot polos yang diaktifkan, atau dapat berasal dari makrofag (Kumar *et al.*, 2023; Lilly, 2019; Malekmohammad *et al.*, 2019; Ziolkiewicz *et al.*, 2023). Pada saat sel endotel mengalami disfungsi terjadi juga adhesi leukosit, kemudian monosit yang menembus tunika intima akan menjadi makrofag. Makrofag akan memfagositosis LDL melalui reseptor pemburu (*scavenger*), sehingga akan membentuk sel buih atau sel busa (Kumar *et al.*, 2023; Lilly, 2019).

Pemberian ekstrak daun nangka pada tikus wistar yang sebelumnya telah diberi lemak babi (kelompok C dan D/perlakuan 1 dan 2), menunjukkan adanya perubahan pada gambaran mikroskopik berupa terjadinya pengurangan jumlah sel busa di kelompok C (sebesar 18) dan pada kelompok D (sebesar 15), dibandingkan gambaran mikroskopik aorta tikus wistar kelompok B (sebesar 59). Hal ini diduga berkaitan dengan senyawa flavonoid yang terkandung dalam daun nangka. Daun nangka memiliki efek antioksidan kuat yang berasal dari kandungan flavonoid yang dimilikinya (Adnyani *et al.*, 2017). Flavonoid yang terkandung dalam daun nangka memiliki beberapa efek yang berperan dalam menghambat proses perkembangan lesi aterosklerosis, seperti penghambatan oksidasi LDL, pengurangan ROS yang dihasilkan, mengurangi regulasi molekul adhesi pada sel endotel yang menyebabkan terjadinya penekanan pembentukan sel busa (Grijalva-Guiza *et al.*, 2021; Malekmohammad *et al.*, 2019).

Hasil yang didapatkan dari penelitian ini telah memberikan bukti mengenai pengaruh pemberian ekstrak daun nangka dalam menghambat perkembangan aterosklerosis pada aorta tikus wistar, berupa berkurangnya jumlah sel busa pada tunika media dan intima aorta. Berdasarkan gambaran mikroskopik aorta dengan menghitung jumlah sel busa, didapatkan bahwa efek terapi ekstrak daun nangka

yang lebih baik terlihat pada dosis 400 mg/kgBB. Hasil ini mendukung penelitian sebelumnya yang mendapatkan efek antihiperlipidemia yang lebih efektif terlihat pada pemberian ekstrak daun nangka yang berdosis 400 mg/kgBB dibandingkan dengan ekstrak daun nangka yang berdosis 200 mg/kgBB dalam menurunkan kadar lipid darah (Venkateswarulu *et al.*, 2010).

Penelitian yang telah dilakukan ini memberikan hasil gambaran histopatologik aorta tikus wistar yang diberi ekstrak daun nangka setelah diberikan diet tinggi lemak dengan menilai jumlah sel busa yang terbentuk pada lapisan dinding aorta. Pemberian ekstrak daun nangka menunjukkan adanya efek penghambatan terhadap proses aterosklerosis yaitu mengurangi atau menghambat pembentukan sel-sel busa pada aorta tikus wistar yang sebelumnya diberikan diet tinggi lemak. Oleh karena itu, penelitian yang telah dilakukan ini dapat menjadi patokan untuk mengembangkan penelitian-penelitian selanjutnya terkait daun nangka dan pengaruhnya terhadap gambaran histopatologik aorta hewan coba. Modifikasi dan variasi dari dosis & durasi pemberian ekstrak daun nangka perlu dipertimbangkan untuk mendapatkan hasil yang optimal.

KESIMPULAN

Hasil penelitian ini memberikan kesimpulan bahwa dengan pemberian ekstrak daun nangka pada tikus wistar yang diberi diet tinggi lemak dapat mengurangi jumlah sel-sel busa pada tunika media dan intima yang terlihat pada gambaran histopatologik aorta. Ekstrak daun nangka dosis 400 mg/kgBB lebih baik pengaruhnya dalam mengurangi jumlah sel-sel busa pada aorta tikus wistar dibandingkan dosis 200 mg/kgBB.

DAFTAR PUSTAKA

- Adi, P. R. (2014). Pencegahan dan penatalaksanaan aterosklerosis. In S. Setiati, I. Alwi, A. W. Sudoyo, M. Simadibrata, B. Satiyohadi, & A. F. Syam (Eds.), *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam* (VI, pp. 1425–1435). Jakarta: Interna Publishing.
- Adnyani, N. M. R. D., Parwata, I. M. O. A., & Negara, I. M. S. (2017). Potensi ekstrak daun nangka (*Artocarpus heterophyllus* lam.) sebagai antioksidan alami. *Jurnal Kimia*, 162.
- AlTamimi, J. Z., Alshwaiyat, N. M., Alkhalidy, H., AlFaris, N. A., AlKehayez, N. M., & Alsemari, M. A., (2022). Prevalence of fastfood intake among a multi-ethnic population of young men and its connection with sociodemographic determinants and obesity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(22), 2.
- Anggraini, D. I., & Nabillah, L. F. (2018). Activity test of suji leaf extract (*dracaena angustifolia roxb.*) on in vitro cholesterol lowering. *Jurnal Kimia Sains Dan Aplikasi*, 21(2), 54–58.
- Grijalva-Guiza, R. E., Jiménez-Garduño, A. M., & Hernández, L. R. (2021). Potential benefits of flavonoids on the progression of atherosclerosis by their effect on vascular smooth muscle excitability. *Molecules*, 26(12), 3557.
- Hill, M. F., & Bordoni, B. (2023). Hyperlipidemia. *StatPearls*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559182/>

- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2023). Blood vessels. In *Robbins & Kumar Basic Pathology* (11th ed., pp. 274–307). Elsevier.
- Lamarche, B. (2022). Yet another study stirring the debate on saturated fat. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 116(6), 1466–1467.
- Lilly, L. S. (2019). Aterosklerosis. In *Patofisiologi penyakit jantung kolaborasi mahasiswa dan dosen* (6th ed., pp. 116–138). Medik.
- Limpo, J. M., Lintong, P. M., & Loho, L. (2018). Gambaran histopatologik aorta tikus yang diberikan durian (*durio zibethinus murr.*) setelah pemberian lemak babi. *EBiomedik*, 6, 21–28.
- Maharani, A., Sujarwoto, Praveen, D., Oceandy, D., Tampubolon, G., & Patel, A. (2019). Cardiovascular disease risk factor prevalence and estimated 10-year cardiovascular risk scores in Indonesia: The SMARTHealth Extend study. *PLOS ONE*, 14(4), e0215219.
- Malekmohammad, K., Sewell, R. D. E., & Rafieian-Kopaei, M. (2019). Antioxidants and atherosclerosis: mechanistic aspects. *Biomolecules*, 9(8), 301.
- Nilakandhi, T., Prajitno, A., Fadjar, M., Hidayati, D. A., & Pratama, G. (2023). Effect of giving jackfruit *Artocarpus heterophyllus* leaves crude extract as an alternative antibacterial of *edwardsiella tarda* Bacteria In Vitro. *Journal of Aquaculture and Fish Health*, 12(1), 105–114.
- Pahwa, R., & Jialal, I. (2023). Atherosclerosis. *StatPearls*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507799/>
- Rizki, M. I., Nurlily, Fadlilaturrahmah, & Ma'shumah. (2021). Skrining fitokimia dan penetapan kadar fenol total pada ekstrak daun nangka (*Artocarpus heterophyllus*), cempedak (*Artocarpus integer*), dan tarap (*Artocarpus odoratissimus*) asal desa pengaron kabupaten banjar. *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, 4(1), 95–102.
- Sherwood, L. (2014). Fisiologi jantung. In *Fisiologi manusia dari sel ke sistem* (8th ed., pp. 351–356). Jakarta: EGC.
- Silalahi, M. (2021). Pemanfaatan nangka (*Artocarpus heterophyllus*) sebagai obat tradisional dan bioktivitasnya. *Husada Mahakam: Jurnal Kesehatan*, 11(1), 42–53.
- Tacey, A., Qaradakhi, T., Smith, C., Pittappillil, C., Hayes, A., & Zulli, A. (2020). The effect of an atherogenic diet and acute hyperglycaemia on endothelial function in rabbits is artery specific. *Nutrients*, 12(7), 2108.
- Teodoro, J. S., Varela, A. T., Rolo, A. P., & Palmeira, C. M. (2014). High-fat and obesogenic diets: current and future strategies to fight obesity and diabetes. *Genes & Nutrition*, 9(4), 406.
- Venkateswarulu, M., Prashanti, K., Chinta, G. chand, Sujata, D., Pushpa, K. B., & Ranganayakulu, D. (2010). Anti-hyperlipidemic activity of the aqueous extract of the *Artocarpus heterophyllus* leaves in triton WR-1339 induced hyperlipidemic rats. *Drug Invention Today*, 2(1), 25–28.
- Ziółkiewicz, A., Kasprzak-Drozd, K., Rusinek, R., Miotła-Markut, E., & Oniszcuk, A. (2023). The influence of polyphenols on atherosclerosis development. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(8), 7146.