

## Efektivitas Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Sirsak dan Daun Salam terhadap Kolesterol Total Tikus Hiperlipidemia

Prastika Dica Izwara<sup>1\*</sup>, Eman Sutrisna<sup>2</sup>, Diah Krisnansari<sup>3</sup>

<sup>1,2,3</sup>Program Studi Sarjana Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto, Indonesia  
E-mail: [prastikadicha@gmail.com](mailto:prastikadicha@gmail.com)<sup>1\*</sup>

Article Info	Abstract
<b>Article History</b> Received: 2026-02-23 Revised: 2026-05-17 Published: 2026-06-29  <b>Keywords:</b> <i>Annona muricata L.</i> ; <i>Eugenia polyantha</i> ; hyperlipidemia; total cholesterol level	<i>Soursop leaves (Annona muricata L.) and Indonesian bay leaves (Syzygium polyanthum) contain bioactive compounds with potential cholesterol-lowering properties. This study aimed to evaluate the effect of a combination of ethanol extracts of soursop and Indonesian bay leaves on total serum cholesterol levels in hyperlipidemic Wistar rats. This experimental study employed a post-test only control group design. Twenty-five male Wistar rats were randomly assigned to five groups: healthy control, hyperlipidemic control, soursop leaf extract (100 mg/kg body weight), Indonesian bay leaf extract (720 mg/kg body weight), and a combination of both extracts. Hyperlipidemia was induced using a high-fat diet and propylthiouracil (PTU), followed by a 30-day treatment period. Total serum cholesterol levels were measured using the CHOD-PAP method and analyzed by one-way ANOVA followed by the LSD post hoc test. The mean total cholesterol levels in the healthy control, hyperlipidemic control, soursop extract, Indonesian bay leaf extract, and combination groups were 50.0 ± 6.20, 91.0 ± 18.88, 61.4 ± 10.28, 53.6 ± 8.35, and 46.0 ± 6.00 mg/dL, respectively. Significant differences were observed among the groups (p &lt; 0.001). The combination treatment produced a greater reduction in total cholesterol than the soursop leaf extract alone (p = 0.039), although it did not differ significantly from the Indonesian bay leaf extract alone. In conclusion, the combination of ethanol extracts of soursop and Indonesian bay leaves effectively reduced total serum cholesterol levels in hyperlipidemic rats and demonstrated greater efficacy than soursop leaf extract administered alone.</i>
<b>Artikel Info</b> <b>Sejarah Artikel</b> Diterima: 2026-02-23 Direvisi: 2026-05-17 Dipublikasi: 2026-06-29  <b>Kata kunci:</b> <i>Annona muricata L.</i> ; <i>Eugenia polyantha</i> ; hiperlipidemia; kadar kolesterol total	<b>Abstrak</b> Daun sirsak ( <i>Annona muricata L.</i> ) dan daun salam ( <i>Syzygium polyanthum</i> ) mengandung senyawa bioaktif yang berpotensi menurunkan kadar kolesterol darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kombinasi ekstrak etanol daun sirsak dan daun salam terhadap kadar kolesterol total serum tikus galur Wistar model hiperlipidemia. Penelitian eksperimental ini menggunakan rancangan <i>post test only with control group design</i> . Sebanyak 25 ekor tikus putih jantan galur Wistar dibagi menjadi lima kelompok, yaitu kontrol sehat, kontrol sakit, ekstrak daun sirsak 100 mg/kgBB, ekstrak daun salam 720 mg/kgBB, dan kombinasi kedua ekstrak. Hiperlipidemia diinduksi menggunakan pakan tinggi lemak dan propiltiourasil (PTU), kemudian perlakuan diberikan selama 30 hari. Kadar kolesterol total serum diukur dengan metode CHOD-PAP dan dianalisis menggunakan uji One Way ANOVA dilanjutkan uji <i>post hoc</i> LSD. Hasil penelitian menunjukkan rerata kadar kolesterol total pada kelompok kontrol sehat, kontrol sakit, ekstrak daun sirsak, ekstrak daun salam, dan kombinasi berturut-turut sebesar 50,0 ± 6,20; 91,0 ± 18,88; 61,4 ± 10,28; 53,6 ± 8,35; dan 46,0 ± 6,00 mg/dL. Terdapat perbedaan signifikan antar kelompok (p<0,001). Kelompok kombinasi menunjukkan penurunan kadar kolesterol yang lebih baik dibandingkan kelompok ekstrak daun sirsak tunggal (p=0,039), namun tidak berbeda signifikan dibandingkan kelompok ekstrak daun salam tunggal. Disimpulkan bahwa kombinasi ekstrak etanol daun sirsak dan daun salam efektif menurunkan kadar kolesterol total pada tikus model hiperlipidemia dan menunjukkan efektivitas yang lebih baik dibandingkan ekstrak daun sirsak tunggal.

### PENDAHULUAN

Seiring dengan perubahan pola hidup masyarakat, konsumsi makanan tinggi lemak, rendah serat, kurang aktivitas fisik, serta kebiasaan merokok berkontribusi

terhadap meningkatnya kejadian hiperlipidemia. Hiperlipidemia merupakan gangguan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol dan/atau trigliserida dalam darah sehingga

menjadi salah satu faktor risiko utama berbagai penyakit metabolik dan degeneratif (Oktomalioputri dkk., 2016). Berdasarkan studi systematic review dan meta-analysis terbaru, prevalensi global hiperkolesterolemia pada populasi dewasa mencapai 24,1%, menunjukkan bahwa dislipidemia masih menjadi masalah kesehatan masyarakat yang signifikan di berbagai negara (Ballena-Caicedo dkk., 2025). Di Indonesia, data Riskesdas menunjukkan bahwa 28,8% penduduk usia  $\geq 15$  tahun memiliki kadar kolesterol total  $\geq 200$  mg/dL, yang mengindikasikan tingginya beban dislipidemia pada populasi nasional (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

Tingginya prevalensi hiperlipidemia mendorong kebutuhan akan terapi yang efektif dan aman. Meskipun statin masih menjadi terapi utama untuk pengendalian kolesterol, penggunaannya dalam jangka panjang dilaporkan dapat menimbulkan berbagai efek samping seperti miopati, gangguan gastrointestinal, serta intoleransi obat pada sebagian pasien (Mach dkk., 2020; Virani dkk., 2021). Oleh karena itu, pemanfaatan tanaman obat sebagai terapi komplementer semakin banyak diteliti karena memiliki potensi aktivitas hipolipidemik dan antioksidan dengan profil keamanan yang relatif baik (Nurlely dkk., 2024).

Salah satu tanaman yang berpotensi digunakan sebagai agen antihiperlipidemia adalah daun sirsak (*Annona muricata* L.). Daun sirsak diketahui mengandung berbagai senyawa bioaktif seperti flavonoid, saponin, alkaloid, tanin, dan fitosterol yang berperan dalam aktivitas antioksidan serta

perbaikan metabolisme lipid (Usunobun dkk., 2014). Penelitian yang dilakukan oleh Wurdianing dkk. (2014) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun sirsak dosis 100 mg/kgBB/hari mampu menurunkan kadar kolesterol total serum tikus model hiperlipidemia secara signifikan. Selain itu, berbagai kajian terbaru melaporkan bahwa flavonoid berperan dalam menghambat aktivitas HMG-CoA reduktase, meningkatkan ekspresi reseptor LDL, serta memperbaiki profil lipid melalui regulasi metabolisme kolesterol dan aktivitas antioksidan (Wan dkk., 2024; Chen dkk., 2025).

Tanaman lain yang juga memiliki potensi antihiperlipidemia adalah daun salam (*Syzygium polyanthum*). Daun salam mengandung flavonoid, polifenol, tanin, saponin, dan berbagai senyawa antioksidan yang berkontribusi terhadap perbaikan profil lipid (Siregar, 2015). Penelitian oleh Riansari (2008) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun salam dosis 720 mg/kgBB/hari mampu menurunkan kadar kolesterol total serum tikus hiperlipidemia secara bermakna. Kajian terbaru juga melaporkan bahwa *Syzygium polyanthum* memiliki aktivitas antihiperlipidemia, antioksidan, dan antiinflamasi yang berpotensi memperbaiki berbagai gangguan metabolisme, termasuk dislipidemia (Nurlely dkk., 2024; Julizan dkk., 2023).

Berbagai penelitian telah melaporkan efek antihiperlipidemia dari ekstrak daun sirsak maupun daun salam secara terpisah. Namun demikian, penelitian yang mengevaluasi penggunaan kombinasi kedua ekstrak tersebut masih sangat terbatas.

Hingga saat ini, belum banyak bukti eksperimental yang menjelaskan apakah kombinasi daun sirsak dan daun salam dapat menghasilkan efek yang lebih baik dibandingkan pemberian ekstrak tunggal melalui mekanisme kerja yang saling melengkapi. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi efektivitas kombinasi ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) dan daun salam (*Syzygium polyanthum*) terhadap kadar kolesterol total pada tikus galur Wistar model hiperlipidemia.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan *post test only with control group design* menggunakan hewan coba tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*). Sebanyak 25 ekor tikus berumur 2–3 bulan dengan berat badan 100–200 gram dibagi secara acak ke dalam lima kelompok perlakuan menggunakan *completely randomized design*. Sebelum perlakuan, seluruh hewan coba menjalani masa aklimatisasi selama 7 hari.

Ekstrak etanol daun sirsak dan daun salam diperoleh melalui metode maserasi menggunakan etanol 70%. Simplisia yang telah dikeringkan dan dihaluskan direndam selama 3 × 24 jam, kemudian disaring dan diuapkan menggunakan *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental.

Kelompok I merupakan kontrol sehat yang diberikan pakan standar dan akuades. Kelompok II merupakan kontrol sakit yang diinduksi hiperlipidemia tanpa pemberian ekstrak. Kelompok III diberikan ekstrak etanol daun sirsak dosis 100 mg/kgBB/hari.

Kelompok IV diberikan ekstrak etanol daun salam dosis 720 mg/kgBB/hari. Kelompok V diberikan kombinasi ekstrak etanol daun sirsak dosis 100 mg/kgBB/hari dan ekstrak etanol daun salam dosis 720 mg/kgBB/hari.

Hiperlipidemia diinduksi menggunakan pakan tinggi lemak dan propiltiourasil (PTU) secara oral. Setelah kondisi hiperlipidemia tercapai, masing-masing kelompok memperoleh perlakuan selama 30 hari. Keberhasilan induksi ditentukan berdasarkan kadar kolesterol total yang melebihi nilai normal tikus (>54 mg/dL) (Wahyudi dkk., 2015).

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemberian ekstrak etanol daun sirsak dan daun salam, sedangkan variabel terikat adalah kadar kolesterol total serum. Pengukuran kadar kolesterol total dilakukan menggunakan metode Cholesterol Oxidase Phenol Aminophenazone (CHOD-PAP).

Seluruh prosedur penelitian dilaksanakan sesuai prinsip kesejahteraan hewan laboratorium (*animal welfare*). Data dianalisis menggunakan SPSS versi 21. Uji normalitas dilakukan dengan Shapiro–Wilk dan uji homogenitas menggunakan Levene's test. Selanjutnya dilakukan analisis One Way ANOVA dan uji lanjut *post hoc* LSD dengan tingkat kemaknaan  $p < 0,05$  (Sastroasmoro & Ismael, 2014; Dahlan, 2009).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan metode *post test only with control group design* terhadap hewan coba tikus (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar. Sesuai dengan metodenya,

pengukuran hasil dilakukan di akhir penelitian dengan melakukan perhitungan kadar kolesterol total yang kemudian dilanjutkan dengan membandingkan hasil pengukuran pada tiap-tiap kelompoknya.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian kombinasi ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata L.*) dan daun salam (*Eugenia polyantha*) terhadap kadar kolesterol total tikus galur Wistar model hiperlipidemia. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan November 2017-Januari 2018 di Laboratorium Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman.

Hewan coba yang digunakan adalah tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan sejumlah 25 ekor dengan umur 2 - 3 bulan dan berat badan 100 - 200 gram. Hewan coba kemudian dikelompokkan menjadi 5 kelompok secara acak dengan kelompok I sebagai kelompok kontrol sehat tanpa perlakuan (larutan aquadest 2 cc), kelompok II sebagai kontrol sakit (pemberian pakan tinggi lemak 2cc), kelompok III (pemberian ekstrak etanol daun sirsak 100 mg/kgBB sebanyak 2 cc), kelompok IV (pemberian ekstrak etanol daun salam 720 mg/KgBB sebanyak 2 cc), dan kelompok V (pemberian kombinasi ekstrak etanol daun sirsak 100 mg/kgBB dan daun salam 720 mg/kgBB sebanyak 2 cc). Seluruh hewan coba dipelihara dengan pemberian makanan dan minuman secara *ad libitum* (Willems, 2009).

Selama penelitian berlangsung keadaan generalis dan tingkah laku hewan coba dalam batas normal. Pengukuran berat

badan hewan coba dilakukan pada saat setelah masa aklimatisasi (hari ke-1), setelah induksi hiperlipid dan setelah hari terakhir perlakuan (hari ke-30).

Kelompok I mengalami penurunan berat badan setelah masa aklimatisasi hingga pada pemberian induksi hiperlipid dari berat 154 gram menjadi 138 gram, kemudian kembali menurun hingga masa perlakuan menjadi 130 gram. Kelompok II, III, IV dan V mengalami peningkatan berat badan yang cukup tajam setelah masa aklimatisasi hingga pemberian induksi hiperlipid, kemudian sedikit menurun hingga masa perlakuan.

Pada hari ke-30, hewan coba dilakukan pengambilan sampel darah dilakukan melalui retroorbita menggunakan mikrohematokrit. Sediaan darah kemudian disentrifugasi sehingga akan menghasilkan serum darah sebagai bahan perhitungan kadar kolesterol total. Jumlah serum yang cukup dicampur dengan reagen yang sesuai dan dilanjutkan dengan inkubasi. Setelah inkubasi selama 10 menit, perhitungan kadar kolesterol total selanjutnya dilakukan. Kadar normal kolesterol pada tikus (*Rattus norvegicus*) berkisar 10-54 mg/dL (Wahyudi et al., 2012). Perhitungan kadar kolesterol total dilakukan di Medico Laboratorium Purwokerto.

### Hasil Univariat

Hasil analisis univariat dengan menghitung rerata (*mean*), nilai minimum, nilai maksimum, dan simpang baku (*standart deviation*) dari kadar kolesterol total serum tikus tiap kelompok disajikan dalam bentuk Tabel 1.

**Tabel 1.** Uji Univariat Rerata Kadar Kolesterol Total Hewan Coba

	N	Min.	Maks.	Rerat a	Std. Deviasi
Kelompok I	5	42.00	58.00	50.00	6.20
Kelompok II	5	67.00	116.00	91.00	18.88
Kelompok III	5	44.00	70.00	61.40	10.28
Kelompok IV	5	44.00	65.00	53.60	8.35
Kelompok V	5	41.00	55.00	46.00	6.00
Valid N	5				

Keterangan: Kelompok I: kontrol sehat, Kelompok II: kontrol sakit, Kelompok III: ekstrak etanol daun sirsak dosis 100 mg/KgBB, Kelompok IV: ekstrak etanol daun salam dosis 720 mg/KgBB, Kelompok V: Kombinasi ekstrak etanol daun sirsak dosis 100 mg/KgBB dan daun salam dosis 720 mg/KgBB

Tabel 1 menunjukkan bahwa kelompok kontrol sakit (Kelompok II) memiliki rerata kadar kolesterol total tertinggi, yaitu  $91,0 \pm 18,88$  mg/dL. Sebaliknya, kelompok yang menerima kombinasi ekstrak etanol daun sirsak 100 mg/kgBB dan daun salam 720 mg/kgBB (Kelompok V) menunjukkan rerata kadar kolesterol total terendah, yaitu  $46,0 \pm 6,00$  mg/dL. Hasil ini mengindikasikan bahwa pemberian kombinasi ekstrak berpotensi menurunkan kadar kolesterol total pada tikus model hiperlipidemia hingga mendekati kadar kolesterol kelompok sehat.

### Hasil Bivariat

Hasil uji normalitas data (uji Shapiro-Wilk) menunjukkan data terdistribusi normal ( $p > 0,05$ ). Uji homogenitas (uji Levene's) menunjukkan distribusi data yang dibandingkan mempunyai varians yang homogen ( $p > 0,05$ ). Secara bivariat, hasil uji One Way ANOVA menunjukkan hasil  $p = 0,000$  ( $p < 0,05$ ). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kadar kolesterol total yang bermakna pada minimal dua kelompok data. Hasil analisis data disajikan dalam Tabel 2.

**Tabel 2.** Hasil Analisis Kadar Kolesterol Total

	n	Mean + std	P value	Ket.
Kelompok I	5	50,0 + 6,20a	0,00	Ada
Kelompok II	5	91,0 + 18,88b		Perbedaan
Kelompok III	5	61,4 + 10,28c		bermakna
Kelompok IV	5	53,6 + 8,35		
Kelompok V	5	46,0 + 6,00		
Valid N	5			

Keterangan: Kelompok I: kontrol sehat, Kelompok II: kontrol sakit (dibuat model hiperlipid tanpa pemberian ekstrak), Kelompok III: ekstrak etanol daun sirsak dosis 100 mg/KgBB, Kelompok IV: ekstrak etanol daun salam dosis 720 mg/KgBB, Kelompok V: kombinasi ekstrak etanol daun sirsak 100 mg/KgBB dan daun salam dosis 720 mg/KgBB Uji Post Hoc LSD.  $ap < 0,05$ : I vs II,  $bp < 0,05$ : II vs III, II vs IV, II vs V,  $cp < 0,05$ : III vs V

Selanjutnya dilakukan uji post hoc menggunakan *LSD*. Setelah dianalisis menggunakan uji post hoc *LSD* antara kelompok I (kontrol sehat) dengan kelompok II (kontrol sakit) menunjukkan perbedaan rerata kadar kolesterol total yang signifikan ( $p = 0,000$ ). Namun, antara kelompok I (kontrol sehat) dengan kelompok III (ekstrak etanol daun sirsak 100 mg/kgBB) tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan ( $p = 0,117$ ). Begitu juga, kelompok I (kontrol sehat) dengan kelompok IV (ekstrak etanol daun salam 720 mg/kgBB) dan kelompok V (kombinasi ekstrak etanol daun salam 720 mg/KgBB dan sirsak 100 mg/kgBB) tidak menunjukkan perbedaan rerata kadar kolesterol total yang signifikan ( $p = 0,611$ ). Antara kelompok II (kontrol sakit) menunjukkan perbedaan rerata kadar kolesterol total yang signifikan terhadap kelompok III (ekstrak etanol daun sirsak 100 mg/kgBB), kelompok IV (ekstrak etanol daun salam 720 mg/kgBB), dan kelompok V (kombinasi ekstrak etanol daun sirsak 100 mg/KgBB dan daun salam 100 mg/kgBB) dengan nilai  $p = 0,000$ .

Kelompok III (ekstrak etanol daun sirsak 100 mg/kgBB) tidak menunjukkan perbedaan rerata kadar kolesterol total yang signifikan terhadap kelompok IV (ekstrak etanol daun salam 720 mg/kgBB) ( $p=0,276$ ), namun terdapat perbedaan signifikan terhadap kelompok V (kombinasi ekstrak etanol daun sirsak 100 mg/KgBB dan daun salam 720 mg/KgBB) dengan nilai  $p=0,039$ . Selanjutnya, antara kelompok IV (ekstrak etanol daun salam 720 mg/kgBB) dan kelompok V (kombinasi ekstrak etanol daun sirsak 100 mg/kgBB dan daun salam 720 mg/KgBB) tidak menunjukkan perbedaan rerata yang signifikan ( $p=0,288$ ).

Berdasarkan hasil penelitian, terdapat perbedaan kadar kolesterol total yang signifikan antar kelompok perlakuan ( $p<0,05$ ). Kelompok kontrol sakit (Kelompok II) menunjukkan rerata kadar kolesterol total tertinggi sebesar  $91,0 \pm 18,88$  mg/dL, sedangkan kelompok kombinasi ekstrak etanol daun sirsak dan daun salam (Kelompok V) menunjukkan rerata kadar kolesterol total terendah sebesar  $46,0 \pm 6,00$  mg/dL. Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian kombinasi ekstrak etanol daun sirsak dan daun salam mampu menurunkan kadar kolesterol total pada tikus model hiperlipidemia.

Tingginya kadar kolesterol pada kelompok kontrol sakit menunjukkan bahwa induksi hiperlipidemia menggunakan pakan tinggi lemak dan propiltiourasil (PTU) berhasil meningkatkan kadar lipid dalam sirkulasi darah. PTU diketahui dapat menghambat sintesis hormon tiroid yang berperan penting dalam metabolisme lipid.

Penurunan aktivitas hormon tiroid menyebabkan penurunan katabolisme kolesterol serta peningkatan akumulasi lipid dalam darah sehingga memicu kondisi hiperlipidemia. Kondisi ini terlihat dari perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol sehat dan kelompok kontrol sakit.

Seluruh kelompok yang menerima ekstrak menunjukkan penurunan kadar kolesterol dibandingkan kelompok kontrol sakit. Kelompok ekstrak daun sirsak tunggal mengalami penurunan rerata kolesterol hingga 32,5%, sedangkan kelompok ekstrak daun salam tunggal mengalami penurunan sekitar 41,1%. Penurunan terbesar ditemukan pada kelompok kombinasi dengan rerata kadar kolesterol sebesar 46,0 mg/dL atau sekitar 49,5% lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol sakit. Temuan ini menunjukkan bahwa kedua tanaman memiliki aktivitas antihiperlipidemia yang nyata pada model hewan hiperlipidemia.

Efek penurunan kolesterol pada penelitian ini diduga berkaitan dengan kandungan senyawa bioaktif yang terdapat pada kedua tanaman. Daun sirsak diketahui mengandung flavonoid, saponin, tanin, dan fitosterol, sedangkan daun salam mengandung flavonoid, polifenol, tanin, saponin, dan berbagai senyawa antioksidan lainnya. Senyawa-senyawa tersebut bekerja pada berbagai tahapan metabolisme lipid sehingga dapat menurunkan kadar kolesterol total melalui mekanisme yang berbeda namun saling melengkapi.

Flavonoid merupakan salah satu senyawa yang diduga berperan dominan dalam aktivitas antihiperlipidemia.

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa flavonoid mampu menghambat aktivitas enzim HMG-CoA reduktase yang merupakan enzim utama dalam biosintesis kolesterol di hati. Selain itu, flavonoid dapat meningkatkan ekspresi reseptor LDL pada hepatosit sehingga mempercepat pengambilan kolesterol dari sirkulasi darah. Flavonoid juga diketahui mampu mengurangi stres oksidatif yang berperan dalam perkembangan dislipidemia dan aterosklerosis. Studi terbaru menunjukkan bahwa flavonoid memiliki efek multipel terhadap metabolisme lipid melalui pengaturan sintesis kolesterol, oksidasi asam lemak, dan regulasi jalur inflamasi yang berhubungan dengan gangguan metabolisme lipid.

Selain flavonoid, saponin juga berkontribusi terhadap penurunan kadar kolesterol. Saponin dapat berikatan dengan kolesterol dan asam empedu di lumen usus sehingga membentuk kompleks yang sulit diserap. Kondisi ini menyebabkan peningkatan ekskresi kolesterol melalui feses dan menurunkan jumlah kolesterol yang kembali ke sirkulasi enterohepatik. Akibatnya, hati akan menggunakan lebih banyak kolesterol untuk sintesis asam empedu sehingga kadar kolesterol darah menurun. Mekanisme ini menjadi salah satu jalur penting dalam pengendalian kolesterol pada berbagai tanaman obat yang mengandung saponin.

Aktivitas antihiperlipidemia juga didukung oleh kandungan tanin dan senyawa fenolik yang memiliki aktivitas antioksidan tinggi. Stres oksidatif diketahui berperan dalam gangguan metabolisme

lipid dan mempercepat oksidasi LDL. Senyawa fenolik mampu menangkap radikal bebas dan menurunkan peroksidasi lipid sehingga membantu mempertahankan keseimbangan metabolisme lipid. Kajian terbaru mengenai *Syzygium polyanthum* melaporkan bahwa kandungan flavonoid, fenolik, dan tanin pada tanaman ini berkontribusi terhadap aktivitas antioksidan dan efek protektif terhadap berbagai gangguan metabolik.

Menariknya, kelompok kombinasi menunjukkan kadar kolesterol total yang lebih rendah dibandingkan kelompok ekstrak daun sirsak tunggal dan ekstrak daun salam tunggal. Hasil ini mengindikasikan adanya kemungkinan efek sinergis antara senyawa bioaktif kedua tanaman. Konsep sinergisme dalam fitofarmaka menjelaskan bahwa kombinasi beberapa senyawa aktif dapat menghasilkan efek biologis yang lebih besar dibandingkan penggunaan tunggal karena bekerja pada target molekuler yang berbeda secara simultan. Pada penelitian ini, flavonoid berperan menghambat sintesis kolesterol, saponin mengurangi absorpsi kolesterol, sedangkan senyawa fenolik dan antioksidan membantu memperbaiki kondisi stres oksidatif yang menyertai hiperlipidemia. Kombinasi berbagai mekanisme tersebut diduga berkontribusi terhadap penurunan kadar kolesterol yang lebih besar pada kelompok kombinasi.

Meskipun demikian, hasil uji post hoc menunjukkan bahwa efektivitas kelompok kombinasi tidak berbeda signifikan dibandingkan kelompok daun salam

tunggal. Temuan ini menunjukkan bahwa kontribusi daun salam terhadap penurunan kolesterol kemungkinan lebih dominan pada dosis yang digunakan dalam penelitian. Hasil tersebut sejalan dengan beberapa studi eksperimental yang menunjukkan bahwa *Syzygium polyanthum* mampu memperbaiki profil lipid melalui penurunan kolesterol total, LDL, dan trigliserida serta peningkatan HDL. Sebuah systematic review terhadap model hewan dislipidemia melaporkan bahwa sebagian besar penelitian menunjukkan ekstrak daun salam memberikan perbaikan profil lipid yang konsisten.

Secara keseluruhan, hasil penelitian ini mendukung potensi kombinasi ekstrak etanol daun sirsak dan daun salam sebagai agen antihiperlipidemia berbasis bahan alam. Penurunan kadar kolesterol yang diperoleh menunjukkan bahwa kombinasi kedua ekstrak mampu memperbaiki gangguan metabolisme lipid pada model hiperlipidemia. Namun demikian, penelitian ini masih terbatas pada pengukuran kolesterol total sehingga penelitian lanjutan perlu dilakukan dengan mengevaluasi parameter lipid yang lebih lengkap seperti LDL, HDL, trigliserida, indeks aterogenik, serta analisis histopatologi organ untuk menjelaskan mekanisme kerja secara lebih komprehensif.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa pemberian kombinasi ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) dan daun salam (*Syzygium polyanthum*) terbukti efektif menurunkan kadar kolesterol total pada tikus galur

Wistar model hiperlipidemia. Kombinasi ekstrak menunjukkan efektivitas yang lebih baik dibandingkan pemberian ekstrak daun sirsak tunggal, serta mampu menurunkan kadar kolesterol hingga mendekati kelompok sehat. Temuan ini menunjukkan bahwa kombinasi kedua ekstrak berpotensi dikembangkan sebagai agen antihiperlipidemia berbasis bahan alam.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ballena-Caicedo, J., Hidalgo-Andrade, P., & Verdesoto, J. (2025). Global prevalence of dyslipidemias in the general adult population: A systematic review and meta-analysis. *Lipids in Health and Disease*, 24(154). <https://doi.org/10.1186/s12944-025-02618-0>
- Chen, X., Zhang, Y., Wang, J., & Liu, H. (2025). Research progress and prospects of flavonoids in the treatment of hyperlipidemia. *Nutrients*, 17(8), 1452. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12348653/>
- Dahlan, M. S. (2009). Besar sampel dan cara pengambilan sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan. Salemba Medika.
- Julizan, N., Mohd, N., & Abdullah, N. (2023). Potential of *Syzygium polyanthum* as natural food preservative and medicinal plant: A review. *Molecules*, 28(12), 4750. <https://doi.org/10.3390/molecules28124750>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018). Laporan nasional Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. <https://repository.badankebijakan.kekes.go.id/id/eprint/3514/>

- Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M. J., De Backer, G. G., Delgado, V., Ference, B. A., Graham, I. M., Halliday, A., Landmesser, U., Mihaylova, B., Pedersen, T. R., Riccardi, G., Richter, D. J., Sabatine, M. S., Taskinen, M. R., ... ESC Scientific Document Group. (2020). 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*, 41(1), 111–188.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- Nurlely, N., Widyawati, T., & Siregar, C. N. (2024). Extraction, phytochemicals, bioactivities, and toxicity of *Syzygium polyanthum*: A comprehensive review. *Journal of Herbmед Pharmacology*, 13(3), 366–381.  
<https://herbmedpharmacol.com/PDF/jhp-13-366.pdf>
- Oktomalioputri, B., Darwin, E., & Decroli, E. (2016). Pengaruh lama pemberian diet tinggi kolesterol terhadap kadar LDL dan TGF- $\beta$  serum tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain Wistar. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 5(1), 267–273.
- Riansari, A. (2008). Pengaruh pemberian ekstrak daun salam (*Eugenia polyantha*) terhadap kadar kolesterol total serum tikus jantan galur Wistar hiperlipidemia. Universitas Diponegoro.
- Sastroasmoro, S., & Ismael, S. (2014). *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis (Edisi ke-5)*. Sagung Seto.
- Siregar, R. N. I. (2015). The effect of *Eugenia polyantha* on LDL cholesterol. *Jurnal Majority*, 4(5), 85–92.
- Usunobun, U., Okolie, N. P., & Adegbegi, A. J. (2014). Phytochemical screening and proximate composition of *Annona muricata* leaves. *European Journal of Botany, Plant Science and Pathology*, 2(1), 18–28.
- Virani, S. S., Alonso, A., Aparicio, H. J., Benjamin, E. J., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Cheng, S., Delling, F. N., Elkind, M. S. V., Evenson, K. R., Ferguson, J. F., Gupta, D. K., Khan, S. S., Kissela, B. M., Knutson, K. L., Lee, C. D., Lewis, T. T., ... American Heart Association. (2021). Heart disease and stroke statistics—2021 update. *Circulation*, 143(8), e254–e743.  
<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000950>
- Wahyudi, T., Widyastuti, S. K., & Suarsana, I. N. (2015). Profil lipoprotein plasma tikus dalam kondisi hiperglikemia. *Indonesia Medicus Veterinus*, 4(2), 116–121.
- Wan, Y., Zhang, X., Liu, Q., & Li, Y. (2024). The associations between dietary flavonoid intake and hyperlipidemia. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1374970.  
<https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1374970>
- Willems, R. A. (2009). Regulatory issues regarding the use of food and water restriction in laboratory animals. *Laboratory Animals*, 38(10), 325–328.
- Wurdianing, I., Nugraheni, S. A., & Rahfiludin, M. Z. (2014). Efek ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap profil lipid tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Gizi Indonesia*, 3(1), 7–11.