

Perbaikan Jaringan Miokardium Mencit Model Injury pada Pemberian Ekstrak Daun Sirsak

Myocardial Tissue Repair In Injury Model Mice On Soursop Leaf Extract Administration

¹Ferry Akbar Somala, ²Maya Tejasari, ³Alya Tursina

¹Prodi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung

²Departemen Histologi Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung

³Departemen Rehabilitasi Medis FK Unisba, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung

Jl. Tamansari No.22 Bandung 40116

email: ¹ferrysakbar@yahoo.com, ²mayatejasari@gmail.com, ³alyanuryadin@gmail.com

Abstract. Myocardial infarction (MI) is a common manifestation of the life threatening IHD (Ischemic Heart Disease). Myocardial infarction is always caused by many pathophysiological changes, biochemical and damage by free radicals, free radicals increase can be equaled by the presence of antioxidants. Levels of antioxidants in the body is expected to be enhanced by the effect of soursop leaf extract (*Annona muricata*). This study aims to determine cardiac myocardial histopathological changes in mice after administration of CCl₄ induction soursop leaf extract. Research the laboratory experimental studies in vivo with a descriptive exploratory approach to the 25 mice were divided into five groups consisting of 2 control group and 3 groups treated with soursop leaf extract concentration in a row; 0.36 mg / grBB, 0.72 mg / grBB and 1.44 mg / grBB. Negative control group and the treatment induced using CCl₄ 0.00056 ml / grBB, then the treatment group were treated soursop leaf extract. Furthermore, mice were sacrificed, the organs taken then made preparations heart tissue with HE staining. The preparation is then observed with a light microscope to assess the parameters of myocardial tissue damage in the form of illustration wavy fiber, coagulate necrosis and myocytolytic, then calculated the area of tissue damage in units of percent (%). The results showed that there were improvements in tissue damage in all treatment groups by leaving residual tissue damage with widely different that respectively 88%, 55% and 22%. From these results it can be concluded that the concentration of extract that produce the most optimal improvement is 1.44 mg / grBB The study concluded that administration of soursop leaf extract can improve myocardial tissue damage in the heart with different levels of improvement given the appropriate concentration.

Keywords: Myocardial Injury, Antioxidants and Leaves of The Soursop (*Annona Muricata*)

Abstrak. *Myocardial infarction* (MI) adalah manifestasi umum yang mengancam jiwa dari PJI (Penyakit Jantung Iskemik). Infark miokard selalu disebabkan oleh banyak perubahan patofisiologi, biokimia dan kerusakan oleh radikal bebas, peningkatan radikal bebas ini dapat diimbangi dengan adanya antioksidan. Kadar antioksidan dalam tubuh diharapkan bisa ditingkatkan dengan adanya pengaruh ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perubahan histopatologi miokardium jantung mencit yang di induksi CCl₄ setelah pemberian ekstrak daun sirsak. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratoris *in vivo* dengan pendekatan deskriptif eksploratif terhadap 25 ekor mencit yang dibagi kedalam 5 kelompok terdiri atas 2 kelompok kontrol yaitu kontrol positif dan kontrol negatif, kemudian 3 kelompok perlakuan dengan konsentrasi ekstrak daun sirsak berturut-turut; 0,36 mg/grBB, 0,72 mg/gr BB dan 1,44 mg/grBB. Kelompok kontrol negatif dan perlakuan diinduksi menggunakan CCl₄ 0,00056 ml/grBB, kemudian kelompok perlakuan diberi terapi ekstrak daun sirsak. Selanjutnya mencit dikorbankan, diambil organ jantungnya kemudian dibuat sediaan jaringan dengan pewarnaan HE. Sediaan tersebut kemudian diamati dengan mikroskop cahaya untuk menilai parameter kerusakan jaringan miokardium berupa gambaran *wavy fiber*, nekrosis koagulatif dan *myocytolytic*, kemudian dihitung luas kerusakan jaringan dalam satuan persen (%). Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbaikan kerusakan jaringan pada seluruh kelompok perlakuan dengan meninggalkan sisa kerusakan jaringan dengan luas yang berbeda yaitu berturut-turut 88%, 55% dan 22%. Dari hasil ini dapat disimpulkan bahwa konsentrasi ekstrak yang menghasilkan perbaikan paling optimal adalah 1,44 mg/grBB. Penelitian ini menyimpulkan bahwa pemberian ekstrak daun sirsak dapat memperbaiki kerusakan jaringan pada miokardium jantung dengan tingkat perbaikan yang berbeda sesuai konsentrasi yang diberikan.

Kata Kunci: Myocardial Injury, Antioksidan dan Daun Sirsak (*Annona Muricata*)

A. Pendahuluan

Penyakit jantung koroner adalah penyakit jantung yang timbul akibat penyumbatan sebagian atau total dari satu atau lebih arteri koroner dan atau cabang-cabangnya, sehingga aliran darah pada arteri koroner menjadi tidak adekuat, akibatnya dinding otot jantung mengalami iskemia dan dapat sampai infark, karena oksigenasi otot jantung sangat tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan metabolisme sel otot jantung. Manifestasi umum yang mengancam jiwa pada Penyakit Jantung Koroner (PJI) adalah Infark Miokard (MI).

Infark Miokard (MI) terutama infark miokardium akut merupakan penyebab utama kematian. Jika pasien bertahan dengan infark miokardium akut dan renovasi miokard berikutnya maka dapat merugikan dan mengalami gangguan fungsi jantung dengan dampak parah pada kualitas hidup yang bertahan selama 5 tahun. Restorasi awal dari aliran darah ke miokardium iskemik dilakukan secara umum, adapun strategi pengobatan yang dilakukan bertujuan untuk membatasi ukuran infark miokard. Namun, reperfusi dapat menyebabkan kematian sel dan dapat meningkatkan ukuran infark, situasi tersebut dapat dikatakan sebagai miokard ischemia-reperfusi (MIR)

Pada penelitian ini, radikal bebas berupa senyawa kimia karbon tetraklorida (CCl_4) digunakan sebagai agen untuk menginduksi kerusakan jaringan miokardium jantung mencit. Bentuk metabolitnya yaitu $\text{CCl}_3\cdot$ akan menginduksi terjadinya peroksidasi lipid sehingga dapat menyebabkan kerusakan membran plasma hepatosit yang akan menyebabkan hati mengalami kehilangan integritasnya. Akibatnya organ-organ dalam mencit mengalami kerusakan, salah-satu yang menjadi fokus pada penelitian ini yaitu jaringan miokardium jantung mencit.

Salah satu tanaman yang dapat dijadikan sebagai sumber antioksidan alami untuk melawan radikal bebas adalah tanaman sirsak (*Annona muricata*). Telah dilaporkan pada beberapa penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya bahwa kandungan senyawa dalam daun sirsak diantaranya adalah flavonoid, steroid/terpenoid, kumarin, alkaloid, dan tanin. Senyawa tersebut menampilkan beberapa reaksi biologis atau farmakologis yang berperan sebagai antioksidan, anti-tumoral, selektif sitotoksitas, anti-parasit dan pestisida properti.

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka perumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut:

1. Bagaimana gambaran kerusakan jaringan miokardium jantung pada mencit yang di induksi CCl_4 ?
2. Apakah pemberian ekstrak daun sirsak dapat memperbaiki kerusakan miokardium jantung pada mencit yang di induksi CCl_4 ?
3. Pada konsentrasi berapakah pemberian ekstrak daun sirsak yang bisa memperbaiki kerusakan miokardium jantung paling optimal pada mencit yang di induksi CCl_4 ?

Selanjutnya, tujuan dalam penelitian ini diuraikan dalam pokok-pokok sebagai berikut :

1. Mendeskripsikan gambaran kerusakan jaringan miokardium jantung pada mencit yang di induksi CCl_4
2. Mengeksplorasi pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak dalam memperbaiki kerusakan jaringan miokardium jantung pada mencit yang di induksi CCl_4
3. Mengeksplorasi konsentrasi pemberian ekstrak daun sirsak yang bisa memperbaiki kerusakan jaringan miokardium jantung paling optimal pada mencit yang di induksi CCl_4

B. Landasan Teori

Jantung adalah organ berupa otot, berbentuk kerucut, berongga dengan basis di atas dan puncak di bawah, puncaknya (*Apex*) miring ke sebelah kiri. Berat jantung kira-kira 300 gram, dengan ukuran kira-kira sekepalan tangan dewasa. Jantung terletak di dalam rongga mediastinum dari rongga dada (*thorax*), diantara paru-paru. Jantung terbagi oleh sebuah sekat (*septum*) menjadi dua belah, yaitu kiri dan kanan. Setiap belahan kemudian dibagi lagi dalam dua ruang, yang atas disebut atrium (serambi) dan yang bawah ventrikel (bilik). Di setiap sisi ada hubungan antara atrium dengan ventrikel melalui lubang atrioventrikuler dan pada setiap lubang itu terdapat katup. Yang kanan bernama katup trikuspidalis dan yang kiri katup mitral atau katup bikuspidalis. Katup atrioventrikuler menyebabkan darah hanya mengalir ke satu jurusan, yaitu dari atrium ke ventrikel dan menghindarkan darah mengalir kembali dari ventrikel ke atrium.

Penyakit jantung koroner (PJK) adalah suatu kelainan disebabkan oleh penyempitan atau penghambatan pembuluh arteri yang mengalirkan darah ke otot jantung. Tanda-tanda penyumbatan (aterosklerosis):

1. Plak, ini dapat menyebabkan arteri mengalami penyumbatan/halangan sebagian. Plak ini dalam waktu lama dapat tumbuh terus, sehingga terjadi penyumbatan total.
2. Spasm, proses ini menyebabkan pembuluh arteri mengerut dan ruang aliran tinggal sebagian dan bila parah terjadi penghentian darah secara total.
3. Clot atau disebut juga Platelete clumping', dalam hal ini terjadi proses penggumpalan dari berbagai substansi dalam darah. Proses ini dapat berlanjut sedemikian rupa, sehingga menghalangi aliran darah secara total.

Infark miokard adalah suatu keadaan yang berat disebabkan oleh oklusi (penutupan mendadak pembuluh koroner) atau cabangnya yang mengalami sklerosis (pergeseran). Biasanya cara penutupan disebabkan adanya trombus dan pendarahan dalam intima. Terjadinya trombus disebabkan oleh ruptur plak yang kemudian diikuti oleh pembentukan trombus oleh trombosit. Lokasi dan luasnya miokard infark tergantung pada arteri yang oklusi. Faktor pencetus disebabkan oleh dua keadaan:

1. Berkurangnya aliran darah koroner
2. Peningkatan lipid dalam koroner

Karbon tetraklorida (CCl_4) merupakan xenobiotik yang lazim digunakan untuk menginduksi peroksidasi lipid dan keracunan. Dalam endoplasmik retikulum hati CCl_4 dimetabolisme oleh sitokrom P450 2E1 (CYP2E1) menjadi radikal bebas triklorometil (CCl_3). Triklorometil dengan oksigen akan membentuk radikal triklorometilperoksi yang dapat menyerang lipid membran endoplasmik retikulum dengan kecepatan yang melebihi radikal bebas triklorometil. Selanjutnya triklorometilperoksi menyebabkan peroksidasi lipid sehingga mengganggu homeostasis Ca^{2+} , dan akhirnya menyebabkan kematian sel. Efek toksik jangka pendek dan jangka panjang CCl_4 akan menyebabkan kerusakan jantung, otak, hepar, ginjal, paru, otot rangka (otot skelet), dan pada beberapa kasus bisa menyebabkan kematian. Oleh karena itu CCl_4 banyak digunakan sebagai bahan untuk induksi pada pembuatan hewan model *injury* di tingkat jaringan.

Zat antioksidan endogen secara alami diproduksi oleh tubuh untuk mengatasi efek radikal bebas, tetapi saat pasokan radikal bebas meningkat, maka dibutuhkan pasokan zat antioksidan dari luar untuk mengatasinya. Antioksidan dapat berasal dari bahan alami maupun sintetik. Antioksidan sintetik yang diproduksi secara reaksi kimia dianggap kurang aman dan dapat meningkatkan terjadinya karsinogenesis,

sehingga penggunaan antioksidan alami mengalami peningkatan dan dipandang lebih aman karena diperoleh dari ekstrak bahan alami.

Sirsak (*Annona muricata*) merupakan tanaman tropis yang berasal dari famili Annonaceae dan dikenal sebagai tanaman buah. Seiring dengan penelitian yang lebih lanjut terhadap tanaman tersebut, kini sirsak populer sebagai tanaman obat yang telah banyak digunakan untuk mengobati berbagai penyakit. Bagian tanaman sirsak yang bermanfaat untuk obat adalah bagian akar, kulit, batang, daun, bunga, buah, dan juga bijinya. Bagian-bagian tersebut telah lama digunakan sebagai obat oleh suku Indian di Amerika Selatan untuk menyembuhkan penyakit hati, penyakit jantung, asma, dan reumatik. Daun Sirsak mengandung beberapa senyawa kimia yang telah terbukti berperan sebagai antioksidan alami seperti flavonoid, tannin dan saponin. Senyawa tersebut berperan sebagai reduktan yang akan mendonorkan atom hidrogennya kepada senyawa radikal bebas agar senyawa tersebut menjadi stabil, sehingga pembentukan radikal bebas akan terhambat dan proses peroksidasi lipid pada membran sel hepatosit tidak terjadi.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

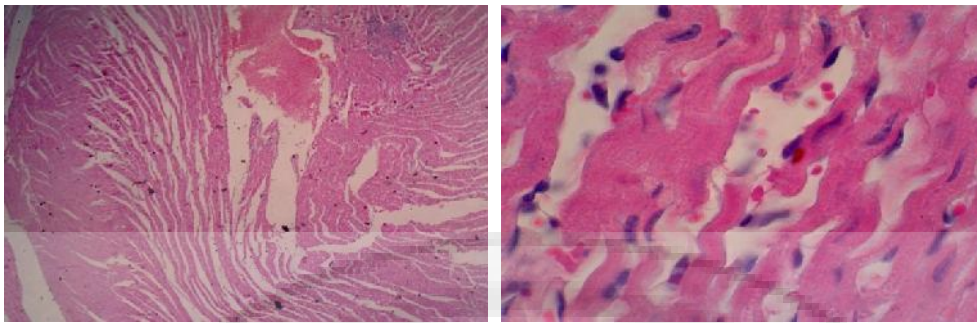
Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran UNISBA dan Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Al-Islam selama tiga bulan dimulai dari bulan Maret 2016 sampai dengan Mei 2016. Subjek penelitian ini adalah mencit yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi kemudian diinduksi CCl₄ dengan tujuan untuk melihat kerusakan histopatologi jaringan miokardium jantung mencit serta dilakukan analisis untuk mengetahui konsentrasi efektif ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) yang dapat memperbaiki kerusakan histopatologi jaringan miokardium jantung mencit.

1. Kontrol normal



Kelompok Kontrol Positif : (A) pembesaran 40x menunjukkan miokardium yang utuh tanpa area nekrosis (B) pembesaran 1000x menunjukkan sel miokardium berukuran normal dalam serabut otot miokardium jantung.

2. Kontrol Negatif

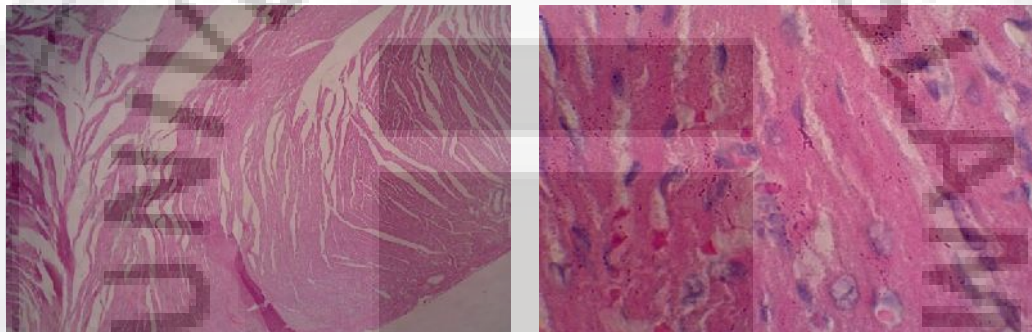


(A)

(B)

Kelompok Kontrol Negatif : (A) pembesaran 40x menunjukkan terdapat adanya area nekrosis (B) pembesaran 1000x menunjukkan adanya sel *wavy fiber*, nekrosis koagulatif, dan *myocytolysis* pada jaringan miokardium jantung.

3. Kelompok Perlakuan I

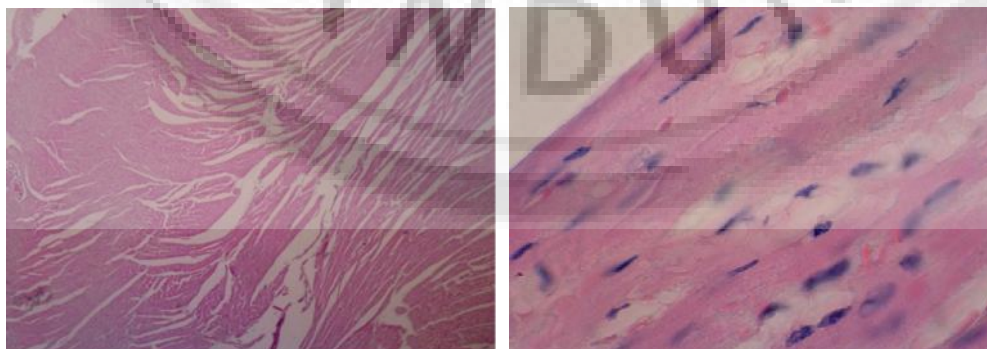


(A)

(B)

Kelompok Perlakuan I : (A) pembesaran 40x menunjukkan serabut otot miokardium disertai terdapatnya beberapa area nekrosis (B) pembesaran 1000x menunjukkan beberapa sel nekrosis koagulatif, sel *myocytolysis*, dan *wavy fiber*.

4. Kelompok Perlakuan II

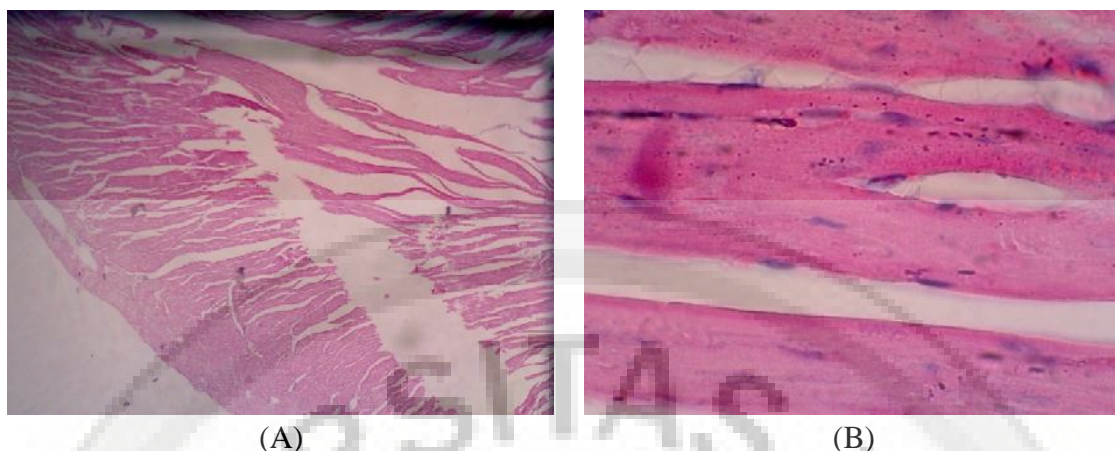


(A)

(B)

Kelompok Perlakuan II : (A) pembesaran 40x menunjukkan serabut otot miokardium dengan sedikit ditemukan area nekrosis (B) pembesaran 1000x menunjukkan adanya nekrosis koagulatif dengan jumlah yang mulai berkurang, *wavy fiber* yang mulai tidak terlihat, dan sel *myocytolysis* yang masih menetap

5. Kelompok Perlakuan III



Kelompok Perlakuan III : (A) pembesaran 40x menunjukkan serabut otot miokardium mendekati gambaran pada kontrol positif (B) pembesaran 1000x menunjukkan serabut miokardium dan sel miokardium dengan gambaran normal

Hasil pengamatan pada kelompok perlakuan I menunjukkan adanya gambaran nekrosis koagulatif, *wavy fiber*, dan *myocytolysis* seluas 88%. Pada kelompok ini mencit diberi 0,00056 ml/gr BB CCL₄ secara oral selama 14 hari, diikuti pemberian 0,36 mg/gr BB ekstrak daun sirsak secara oral selama 9 hari. Sehingga pada kelompok perlakuan I belum terlihat efektifitas dari ekstrak daun sirsak terhadap kerusakan pada miokardium jantung mencit. Hasil pengamatan pada kelompok perlakuan II menunjukkan masih adanya penurunan gambaran nekrosis koagulatif, *wavy fiber*, dan *myocytolysis* seluas 55%. Pada kelompok ini mencit diberi 0,00056 ml/gr BB CCL₄ secara oral selama 14 hari, diikuti pemberian 0,72 mg/gr BB ekstrak daun sirsak secara oral selama 9 hari. Sehingga pada kelompok perlakuan II efektifitas ekstrak daun sirsak mulai terlihat dibandingkan pada kelompok perlakuan I karena adanya peningkatan dosis pemberian kepada mencit. Hasil pengamatan pada kelompok perlakuan III menunjukkan sisa adanya gambaran nekrosis koagulatif, *wavy fiber*, dan *myocytolysis* seluas 22%. Pada kelompok ini mencit diberi 0,00056 ml/gr BB CCL₄ secara oral selama 14 hari, diikuti pemberian 1,44 mg/gr BB ekstrak daun sirsak secara oral selama 9 hari. Sehingga pada kelompok perlakuan III efek perbaikan jaringan miokardium oleh ekstrak daun sirsak sangat terlihat dibandingkan pada kelompok perlakuan II dan I karena dosis yang diberikan lebih tinggi dibandingkan pada kelompok sebelumnya. Hal diatas sesuai hasil penelitian dimana dosis ekstrak daun sirsak yang digunakan dibandingkan dengan kontrol negatif maka dosis yang paling efektif untuk menyembuhkan adalah dosis dengan konsentrasi sebesar 1,44 mg/gr. Sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak daun sirsak dengan dosis yang ditingkatkan akan meningkatkan efektifitas perbaikan jaringan miokardium mencit yang diinduksi CCl₄ dengan dosis 0.00056 ml/gr BB.

Secara keseluruhan ekstrak daun sirsak dalam penelitian ini dapat memberikan efek perbaikan terhadap kerusakan jaringan miokardium jantung mencit yang diinduksi CCL₄, namun hanya sebatas pada tahap awal kerusakan sel saja yaitu dengan cara memperbaiki sel *injury* berupa *wavy fiber*, *myocytolysis*, dan nekrosis koagulatif dan belum sampai memperbaiki tahap akhir kerusakan suatu sel berupa nekrosis. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Priyabandhavi (2013) dimana daun sirsak *Annona Muricata* memiliki aktivitas yang kuat. Daun sirsak juga memiliki efek

pada jaringan miokardium dengan cara meningkatkan lipid peroksidase dan secara tak langsung meningkatkan produksi antioksidan.

Dari deskripsi eksploratif sediaan di atas dapat disimpulkan bahwa pada kelompok perlakuan III terdapat luas kerusakan yang paling sedikit dibandingkan dengan kelompok perlakuan I dan II. Hal ini dapat disimpulkan bahwa dari tiga kelompok yang diberi perlakuan dengan ekstrak daun sirsak yang mengalami perbaikan paling luas yaitu pada kelompok perlakuan III.

D. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan beberapa hasil penelitian sebagai berikut:

1. Gambaran histopatologi kerusakan jaringan miokardium jantung mencit setelah induksi CCL₄ adalah terdapat adanya gambaran *wavy fiber*, *myocytolysis*, dan nekrosis koagulatif.
2. Pemberian ekstrak daun sirsak dapat memperbaiki kerusakan miokardium jantung pada mencit yang di induksi CCL₄
3. Konsentrasi ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) yang dapat memperbaiki kerusakan jaringan miokardium jantung paling optimal adalah 1,44 mg/gr BB, pada mencit yang di induksi CCL₄

E. Saran

Adapun saran untuk penelitian selanjutnya adalah sebagai berikut:

1. Sebaiknya dilakukan pemeriksaan fungsi jantung mencit untuk menilai keadaan normal jantung sebelum diberikan CCL₄ agar menghindari bias.
2. Dilakukan penelitian lanjutan berupa penelitian *in vivo* pada hewan coba yang lebih tinggi dilanjutkan uji klinis pada manusia untuk meningkatkan peran daun sirsak dalam peningkatan antioksidan, dengan menjadikan obat herbal terstandar dan kemudian menjadi fitofarmaka.

Daftar Pustaka

- Ahalya, BKR and P. Priyabandhavi, 2013. Evaluation of In Vitro Antioxidant Activity of AnnonamuricataBark. International Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences 3:2, 406-410.
- Dr. TrionoSoendoro, PhD, 2008. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2007. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan, Republik Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1986. Sediaan Galenik. Jakarta : PENERBIT DIREKTORAT JENDRAL PENGAWASAN OBAT-OBATAN DAN MAKANAN.
- Dr. ZUKESTI EFENDI. 2012. ketahanan jantung dalam menghadapi jantung koroner (pjk). Fakultas Kedokteran Bagian Histologi Universitas Sumatera Utara: Digitized By USU digital library.
- Meshceher, Anthony L. 2014. Histologi Dasar Junqueira, teks dan atlas, edisi 12. EGC. Jakarta.
- Neha Pandey*, Dushyant Barve, 2011 Phytochemical and Pharmacological Review on Annona squamosa Linn.Vol. 2(4).

- Oyedepo T.A. 2014. Hepatoprotective Activity of *Annona muricata* Leaf Extract against Paracetamol Induced Hepatotoxicity. ISSN 6408-6304.
- QingLiu^{1,2} JiqiangLi² JingWang,² JianpingLi¹ JosephS.Janicki,¹ andDapingFan¹. 2013. Effects and Mechanisms of Chinese Herbal Medicine in Ameliorating Myocardial Ischemia-ReperfusionInjury. TheSecond Clinical School of Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China: Volume 2013, Article ID925625, 14 pages.
- Republic of China, ²Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, The Fourth Military Medical University, Xi'an, People's Republic of China: Volume 7 | Issue 11 | e48872.
- RismaMarisiTambunan dkk. 2012. uji pendahuluan aktivitas sitotoksik dan antioksidan ekstrak etanol daun sirsak (*annona muricata* linn.) dan batang brotowali (*tinospora crispa*). Seminar Nasional POKJANAS TOI XLII. Fakultas Farmasi Universitas Pancasila.
- RuqiahGandaPutriPanjaitan dkk. 2011. pengaruh pemberian karbon tetraklorida terhadap fungsi hati dan ginjal tikus. makara, kesehatan, vol. 11, no. 1, juni 2007: 11-16.
- T. Bahri Anwar Djohan. 2010. Penyakit Jantung Koroner Dan Hypertensi. Ahli Penyakit Jantung Fakultas Kedokteran: Universitas Sumatera Utara.