

EFEK PROTEKTIF BUNGA CEMPAKA KUNING (*MICHELIA CHAMPACA L.*) TERHADAP SEL ENDOTEL PEMBULUH DARAH PADA TIKUS USIA MENOPAUSE

Nora Veri^{1*}, Alchalidi²T. Iskandar Faisal³, Nuswatul Khaira⁴

^{1,2}Prodi Kebidanan Langsa Poltekkes Kemenkes Aceh

^{3,4}Jurusan Keperawatan Poltekkes Kemenkes Aceh

*Korespondensi email nora.rahman1983@gmail.com

ABSTRACT PROTECTIVE EFFECT OF CEMPAKA KUNING FLOWER (*MICHELIA CHAMPACA L.*) ON ENDOTEL CELLS OF VASCULAR IN MENOPAUSAL AGE RATS

Background: The trend of coronary heart disease (CHD) in menopausal women has now changed to be faster (between 8-10 years). Endothelial dysfunction is usually an indicator of future cardiovascular problems. The main risk factor will cause the integrity of endothelial cells to be impaired and change the function of endothelial cells to release cytokines to initiate inflammation. Treatment of *Michelia Champaca L.* flowers containing essential oils, alkaloids, sterols and terpenoids, saponins, polyphenols, flavonoids, and glycosides is expected to reduce the risk of CHD in menopausal women due to hypoestrogens.

Purpose: To determine the protective effect of ECK on vascular endothelial cells.

Methods: The research design used was true experimental design with the randomized posttest only control group design approach. This study used experimental mice which were grouped into 3 groups, namely the control group and two intervention groups. Observation of the number of endothelial cells was carried out after the treatment of cempaka kuning flower extract at a dose of 100 mg / Kg.BW / day and 200 mg / Kg.BW / day

Results: here was a significant difference in the mean number of endothelial cells in menopausal rats due to ECK administration compared to the control group

Conclusion: ECK was able to increase the number of endothelial cells in menopausal rats. Further research is needed on the effects of ECK as phytoestrogens

Suggestion Further research is needed on the effects of ECK as phytoestrogens.

Keywords: *Michelia Champaca*, Coronary Heart Disease, Endothelial Dysfunction, Menopausal

ABSTRAK

Latar Belakang : Kejadian Penyakit Jantung Koroner (PJK) pada wanita menopause menunjukkan perubahan kejadian, dimana sekarang usia wanita terkena PJK menjadi lebih cepat (antara 8-10 tahun). Disfungsi endotel biasanya merupakan indikator kejadian PJK pada masa yang akan datang. Faktor resiko tersebut akan menyebabkan perubahan fungsi sel endotel dalam memproduksi sitokin pro inflamasi. Terapi Ekstrak Bunga Cempaka Kuning (ECK) yang mengandung essential oils, alkaloid, sterol, terpenoid, saponin, polyphenol, flavonoid dan glycoside mampu menurunkan kejadian PJK pada wanita menopause akibat hypoestrogen.

Tujuan : Untuk mengetahui efek protektif ECK pada sel endotel pembuluh darah.

Metode : Rancangan penelitian yang digunakan adalah *true experimental design* dengan pendekatan *the randomized posttest only control group design*. Penelitian ini menggunakan hewan coba tikus yang dikelompokkan kedalam 3 kelompok yaitu kelompok kontrol dan dua kelompok intervensi. Pengamatan jumlah sel endotel dilakukan setelah perlakuan pemberian ekstrak bunga cempaka kuning dosis 100 mg/Kg.BB/hari dan 200 mg/Kg.BB/hari

Hasil : Terdapat perbedaan yang bermakna rerata jumlah sel endotel pada tikus usia menopause akibat pemberian ECK dibandingkan kelompok kontrol

Kesimpulan : ECK mampu meningkatkan jumlah sel endotel pada tikus usia menopause. Diperlukan penelitian lanjutan tentang efek ECK sebagai fitoestrogen

Saran Diperlukan penelitian lebih lanjut tentang efek ECK sebagai fitoestrogen.

Kata Kunci : *Michelia Champaca L.*, Penyakit jantung Koroner, Disfungsi Endotel, Menopause

PENDAHULUAN

Penyakit jantung koroner disebabkan karena penyempitan dan penyumbatan pembuluh arteri koroner pada organ jantung (Mattace-Raso et al., 2006). Arteri koroner merupakan pembuluh darah yang menyalurkan darah bagi jantung. Aliran darah ke jantung akan terganggu apabila arteri koroner mengalami penyempitan dan penyumbatan. Sehingga akan menimbulkan efek kehilangan oksigen dan makanan (*Nutrien*) ke jantung karena aliran darah ke jantung melalui arteri berkurang (Meier et al., 2013).

Penyempitan arteri koroner ditandai dengan aterosklerosis (kekakuan arteri) yang pada dinding arterinya terdapat penimbunan lemak koroner, baik disertai adanya gejala klinis atau tanpa gejala sekalipun (Ghattas et al., 2013). Aterosklerosis adalah perubahan variabel intima arteri yang merupakan akumulasi fokal lemak (lipid), kompleks karbohidrat, darah, dan jaringan fibrous (Getz & Reardon, 2012). aterosklerosis merupakan suatu respons inflamasi kronik pada dinding arteri yang distimulasi akibat adanya cedera endotel (disfungsi endotel) (Mudau et al., 2012). Berbagai penelitian menunjukkan bahwa sel endotel memegang peran penting dalam regulasi fisiologis otot vaskular, adhesi seluler, migrasi otot polos pembuluh darah dan resistensi terhadap proses trombosis (Steyers & Miller, 2014). Sel endotel vaskular membentuk satu lapisan endotel vaskular yang menutupi lumen vaskular (Hirase & Node, 2012).

Memasuki menopause, hormon estradiol dalam tubuh wanita akan menurun (Lannywati Ghani, 2009). Estradiol merupakan hormon wanita yang memiliki banyak fungsi, salah satunya adalah sebagai antioksidan yang dapat mencegah stress oksidatif (El Habachi et al., 2014). Antioksidan yang berasal dari tanaman lebih aman bagi tubuh dibandingkan antioksidan sintetik. Salah satu tanaman Asia yang banyak tumbuh di Aceh yang dapat dimanfaatkan sebagai antioksidan adalah Bunga Cempaka Kuning (Kumar, 2011).

Bunga Cempaka Kuning (*Michelia champaca* L.) bermanfaat sebagai antioksidan (Ananthi & Chitra, 2013), anti mikroba (Kumar, 2011), antikanker (Wei et al., 2011), antihiperlipidemia (Ananthi et al., 2014), antiinflamasi (Gupta et al., 2011). Bunga Cempaka Kuning mengandung komponen minyak atsiri, flavanoid, alkaloid, sterol, saponin (Panneerselvam et al., 2016). Berdasarkan latar belakang tersebut dan juga masih kurangnya pemanfaatan Bunga Cempaka Kuning di Indonesia, maka penulis tertarik meneliti tentang peran bunga Cempaka Kuning dalam mencegah aterosklerosis.



Gambar 1 Bunga Cempaka Kuning

METODOLOGI PENELITIAN

Rancangan penelitian yang digunakan adalah *true experimental design* dengan pendekatan *the randomized posttest only control group design*. Penelitian ini menggunakan hewan coba tikus yang dikelompokkan kedalam 3 kelompok yaitu kelompok kontrol dan dua kelompok intervensi. Pengamatan jumlah sel endotel dilakukan setelah perlakuan pemberian ekstrak bunga cempaka kuning dosis 100 mg/Kg.BB/hari dan 200 mg/Kg.BB/hari (Harahap et al., 2017).

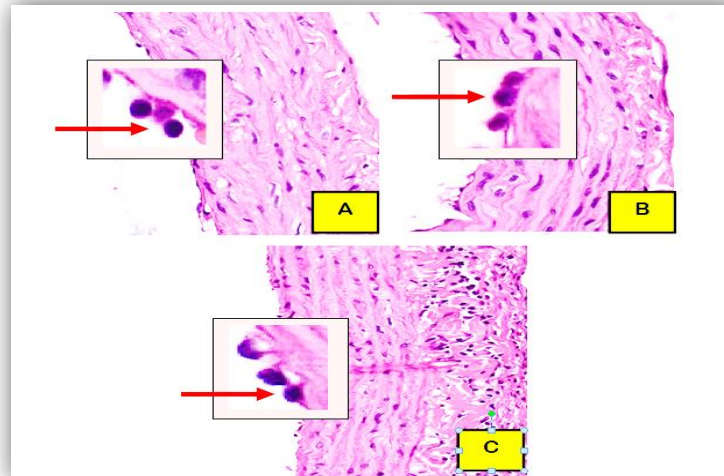
Penelitian dilakukan di laboratorium Farmakologi FKH Unsyiah, Banda Aceh dan Laboratorium Patologi Anatomi Unsyiah pada tahun 2019. Pemilihan hewan coba *Rattus norvegicus* sebanyak 24 ekor dilakukan secara acak dengan kriteria sebagai berikut: tikus betina *strain* wistar, berusia 450-540 hari (15-20 bulan) setara dengan wanita usia menopause (Pallav Sengupta, 2013), tikus sehat (aktif, bulu putih bersih, mata cerah dan tidak cacat), tidak tampak kecacatan secara anatomi.

Ekstraksi bunga cempaka kuning yang dilakukan dengan metode maserasi dan diberikan secara oral sesuai dengan dosis masing-masing. Perhitungan jumlah sel endotel aorta jantung yang telah diwarnai dengan *Hemotoxin-Eosin* memiliki ciri tipis dan datar yang terdapat dibawah stroma dan epitel, dihitung pada 8 lapangan pandang dengan menggunakan *OlyVia*.

Penelitian ini telah memperoleh rekomendasi penelitian dari komisi etik Poltekkes Aceh dengan nomor LB.02.03/8175/2019.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengamatan jumlah sel endotel dengan mikroskop cahaya dan dianalisa dengan *software OlyVia*. Sel endotel dalam pembuluh darah berbentuk bulat yang ditunjukkan dengan tanda panah hitam. Lebih lengkapnya seperti yang tergambar dibawah ini :



Gambar : Hasil pengamatan jumlah sel endotel dengan mikroskop cahaya dan *software Olivia*. Warna ungu menunjukkan sel endotel (ditunjuk oleh tanda panah merah). Tampak perbedaan rata-rata jumlah sel endotel pada gambar A, B, dan C. Keterangan gambar : A. Kelompok kontrol (tanpa perlakuan), B. Kelompok perlakuan Ekstrak Bunga Cempaka Kuning dosis 1 (ECK₁) dan C.

Kelompok perlakuan Ekstrak Bunga Cempaka Kuning dosis 2 (ECK₂)

Hasil penelitian menyatakan terdapat perbedaan jumlah sel endotel yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok ECK₁, ECK₂ dengan nilai $p \leq 0.05$. Artinya pemberian ECK mampu meningkatkan jumlah sel endotel. Selanjutnya terdapat perbedaan jumlah sel endotel diantara kedua dosis ECK. Dosis ECK₁ mampu meningkatkan jumlah sel endotel secara signifikan dibandingkan ECK₂.

Tabel 1.
Pengaruh Ekstrak Bunga Cempaka Kuning Terhadap Jumlah Sel Endotel

Variabel	Dosis ECK		
	Kontrol	ECK 100 mg/Kg.BB	ECK 200 mg/Kg.BB
Sel Endotel (sel)	20.37 ± 3.34	30.38 ± 3.50 *	38.63 ± 4.10 **, **

Catatan :

Nilai yang ditampilkan adalah nilai rerata ± standar deviasi

* $p < 0.05$ jika dibandingkan dengan kelompok kontrol

** $p < 0.05$ jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan 1 (ECK dosis 100 mg/Kg.BB)

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini membuktikan bahwa pada masa menopause, jumlah sel endotel akan berkurang. Hal ini erat kaitannya dengan berkurangnya hormon estradiol yang diproduksi oleh ovarium karena berbagai penelitian membuktikan bahwa estradiol memiliki efek protektif pada vascular (Rech et al., 2016; Torgimson et al., 2011). Menopause akan memicu terjadinya masalah pada endotel yang pada akhirnya menyebabkan penyakit jantung (Bechlioulis et al., 2009). Kondisi hypoestrogen setelah ovariectomi akan menginduksi kerusakan sel endotel aorta

(Korokin et al., 2020). Disfungsi endotel juga ditandai dengan peningkatan profil lipid (LDL, trigliserida) dalam darah. Usia dan hormon, khususnya estrogen mempunyai kontribusi terhadap metabolisme lipid, dimana kadar lipid dan kolesterol pada wanita menopause lebih tinggi daripada wanita usia 20-35 tahun (I. et al., 2014). Efek estrogen sebagai vasoprotektif dan antiinflamasi juga ditunjukkan dengan mencegah terjadinya stress oksidatif pada arteri melalui jalur nuclear factor-kB (NFk-B), namun efek tersebut akan berubah seiring bertambahnya usia (Xing et al., 2009).

Pemberian ECK mampu meningkatkan jumlah sel endotel secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini diduga karena peran ECK sebagai antioksidan dan fitoestrogen. Penelitian menyatakan Bunga Cempaka Kuning bersifat estrogenic (F., 2018). ECK menyebabkan peningkatan berat badan, berat uterus, penipisan lapisan uterus dan kornifikasi vagina yang mencegah implantasi pada mencit infertile (Gao et al., 2013). Efek estrogenic dalam ECK juga ditunjukkan melalui perannya sebagai kontrasepsi (Pradhan et al., 2013)

ECK dilaporkan mengandung turunan flavonoid yaitu *gallic acid*, *caffeic acid*, *ferulic acid*, *rutin*, *phenolic acid* dan *quercetin*. Flavonoid mempunyai sifat antioksidan kuat dengan menangkap radikal bebas (Ananthi & Anuradha, 2015). Flavonoid pada *Michelia Champaca* mampu menurunkan kadar *Malonylaldehyde* (MDA) suatu marker penanda stress oksidatif yang awalnya 90.72% menjadi 9.28% pada tikus menopause (Fajria Maulida & Sri Wahyuni, 2018). Kandungan lain *Michelia Champaca* seperti fenolik, asam galat dan tanin juga memiliki aktivitas antioksidan (Jaishree & Shabna, 2011). Senyawa tersebut bersifat redoks yang berperan penting dalam menangkap dan menetralkan radikal bebas, serta mengurai hidrogen peroksida (Ananthi & Chitra, 2013).

Peran ECK dalam melindungi sel endotel diduga juga melalui mekanisme peran ECK sebagai antihiperlipidemia. Pemberian ekstrak metanol dosis 500mg/kg menunjukkan efek hipolipidemik yang kuat dengan menurunkan LDL, VLDL, HDL, trigliserida dan kolesterol serum (Ananthi et al., 2014).

Proses penuaan berhubungan erat dengan peningkatan ekspresi proinflamatory cytokin didalam dinding vaskular (seperti IL-1, IL-6 dan TNF- α). Semua sitokin proinflamasi ini akan menginduksi ROS untuk menghasilkan enzim seperti NADPH-oksidadase, sehingga bioavailabilitas *Nitric Oxide* (NO) akan berkurang secara bertahap dan akan memicu proses disfungsi endotel (Liao & Liao, 2013). Penelitian membuktikan bahwa ECK mempunyai aktivitas antiinflamasi yang menstabilkan membran erytrosit dengan menghambat hipo tonisitas yang diinduksi oleh proses lisis pada membran erytrosit (Ananthi & Chitra, 2013). Ekstrak metanol Bunga Cempaka kuning dengan dosis 100 mg/kg memberikan anti-inflamasi terhadap tikus model granuloma yang diinduksi dengan cotton pellet granuloma (Taprial, 2015).

SIMPULAN

Ekstrak bunga cempaka kuning mampu memberikan efek protektif pada sel pembuluh darah dengan meningkatkan jumlah sel endotel pada dosis 100 mg dan 200 mg.

SARAN

Diperlukan penelitian lebih lanjut tentang efek ECK sebagai fitoestrogen.

DAFTAR PUSTAKA

- Ananthi, T., & Anuradha, R. (2015). Determination of phenolic compounds in flowers of *Michelia Champaca* l. By HPLC analysis. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 33(2), 158–165.
- Ananthi, T., Barvin, I. J., & Chitra, M. (2014). Antihyperlipidemic activity of *Michelia champaca* L. in triton WR 1339 induced albino rats. *International Journal of PharmTech Research*, 6(4), 1368–1373.
- Ananthi, T., & Chitra, M. (2013). In vitro Evaluation of Antioxidant Activity of *Michelia champaca* (L.) Flowers. *American Journal of Advanced Drug Delivery*, 1(5), 734–742.
- Bechlioulis, A., Naka, K. K., Papanikolaou, O., Kontostolis, E., Kalantaridou, S. N., & Michalis, L. K. (2009). Menopause and hormone therapy: From vascular endothelial function to cardiovascular disease. *Hellenic Journal of Cardiology*, 50(4), 303–315.
- El Habachi, N. M., Maklad, H. M., Sharara, G. M., Allam, E. A., & Fawzy, E. M. (2014). A comparative study between the effect of 17- β estradiol and antioxidants combination on some menopausal changes in oophorectomised rats. *Middle East Fertility Society Journal*, 19(4), 303–313. <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2014.02.003>
- F., F. (2018). A systematic review of medicinal plants and plant derivatives affecting increase in endometrial thickness. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 9(1), 53–57. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.13040/IJP.SR.0975-8232.9%281%29.53-57>
- Fajria Maulida, L., & Sri Wahyuni, E. (2018). Upaya Menurunkan Radikal Bebas Dengan Ekstrak Bunga Cempaka Pada Tikus Model Menopause. *Gaster | Jurnal Ilmu Kesehatan*, 16(1), 6. <https://doi.org/10.30787/gaster.v16i1.238>
- Gao, X., Chang, X., Du, H., Zhang, M., Zhang, J., & Zhu, A. (2013). Effect of soothing liver therapy on oocyte quality and growth

- differentiation factor-9 in patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 33(5), 597–602.
[https://doi.org/10.1016/s0254-6272\(14\)60027-3](https://doi.org/10.1016/s0254-6272(14)60027-3)
- Getz, G. S., & Reardon, C. A. (2012). Animal models of Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 32(5), 1104–1115.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.237693>
- Ghattas, A., Griffiths, H. R., Devitt, A., Lip, G. Y. H., & Shantsila, E. (2013). Monocytes in coronary artery disease and atherosclerosis: Where are we now? *Journal of the American College of Cardiology*, 62(17), 1541–1551.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.043>
- Gupta, S., Mehla, K., Chauhan, D., & Nair, A. (2011). Anti-inflammatory activity of leaves of *Michelia champaca* investigated on acute inflammation induced rats. *Latin American Journal of Pharmacy*, 30(4), 819.
- Harahap, M. S., Fazdria, V., N., & Lina. (2017). Influence of Cempaka Yellow Flower Extract (*Michelia Champaca* L.) on Lipid Profile on The Menopause Age Rate. *International Journal of Scientific & Technology Research*, 6(11), 156–163.
- Hirase, T., & Node, K. (2012). Endothelial dysfunction as a cellular mechanism for vascular failure. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 302(3), 499–505.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00325.2011>
- I., D. G., Shetty, S., Rao, A. V., & Ahmad, S. (2014). Age Related Difference in the Lipid Profile in Normal Healthy Women. *Journal of Health and Allied Sciences NU*, 04(02), 094–097.
<https://doi.org/10.1055/s-0040-1703771>
- Jaishree, V., & Shabna, V. (2011). A comparative study of in vitro antioxidant and DNA damage protection of soxhlet vs microwave assisted extracts of *Michelia champaca* Linn. flowers. *Indian Journal of Natural Products and Resources*, 2(3), 330–334.
- Korokin, M., Gudyrev, O., Gureev, V., Korokina, L., Peresypkina, A., Pokrovskaya, T., Lazareva, G., Soldatov, V., Zatolokina, M., & Pokrovskii, M. (2020). Studies to elucidate the effects of furostanol glycosides from *dioscorea deltoidea* cell culture in a rat model of endothelial dysfunction. *Molecules*, 25(1), 1–13.
<https://doi.org/10.3390/molecules25010169>
- Kumar, R. V. (2011). Antioxidant and Antimicrobial Activities of Various Extracts of *Michelia champaca* Linn flowers. *World Applied Sciences Journal*, 12(4), 413–418.
- Lannywati Ghani. (2009). Seluk Beluk Menopause. *Media Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan*, XIX(4), 193–197.
- Liao, J. K., & Liao, J. K. (2013). *Linking endothelial dysfunction with endothelial cell activation Find the latest version: Linking endothelial dysfunction with endothelial cell activation*. 123(2), 540–541.
<https://doi.org/10.1172/JCI66843.540>
- Mattace-Raso, F. U. S., Van Der Cammen, T. J. M., Hofman, A., Van Popele, N. M., Bos, M. L., Schalekamp, M. A. D. H., Asmar, R., Reneman, R. S., Hoeks, A. P. G., Breteler, M. M. B., & Witteman, J. C. M. (2006). Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: The Rotterdam Study. *Circulation*.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.555235>
- Meier, P., 3, Schirmer, S. H., 2, Lansky, A. J., 4, Timmis, A., 5, Pitt, B., 6, & Seiler, and C. (2013). The collateral circulation of the human heart. *Modern Concepts of Cardiovascular Disease*, 11(143), 1–7.
[https://doi.org/10.1016/0002-9343\(47\)90066-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(47)90066-1)
- Mudau, M., Genis, A., Lochner, A., & Strijdom, H. (2012). Endothelial dysfunction: The early predictor of atherosclerosis. *Cardiovascular Journal of Africa*, 23(4), 222–231.
<https://doi.org/10.5830/CVJA-2011-068>
- Pallav Sengupta. (2013). The Laboratory Rat: Relating its Age with Human's. *International Journal of Preventive Medicine*.
- Panneerselvam, P., Narayanan, V. H. B., & Durai, R. D. (2016). Pharmacological and medicinal potential from flowers of perfume tree *M. champaca* - A Review. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, 8(11), 1896–1900.
- Pradhan, D. ., Mishra, M. ., Mishra, A., Panda, A. ., Behera, R. ., Jha, S., & Choudhury, S. (2013). A comprehensive review of plants used as contraceptives. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 4(1), 148–155.
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L368388155%5Cnhttp://www.ijpsr.com/V4I1/15> Vol. 4, Issue 1, January 2013, IJPSR, RE 799, Paper

- 15.pdf%5Cnhttp://vb3lk7eb4t.search.serialssolutions.com?sid=EMBASE&issn=23205148&id=doi
- Rech, C. M. Z., Clapauch, R., De Souza, M. D. G. C., & Bouskela, E. (2016). Low testosterone levels are associated with endothelial dysfunction in oophorectomized early postmenopausal women. *European Journal of Endocrinology*, 174(3), 297–306. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0878>
- Steyers, C. M., & Miller, F. J. (2014). Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(7), 11324–11349. <https://doi.org/10.3390/ijms150711324>
- Taprial, S. (2015). A review on phytochemical and pharmacological properties of *Michelia Champaca* Linn. family: magnoliaceae. *International Journal of Pharmacognosy (Panchkula, India)*, 2(9), 430–436. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.IJP.2\(9\).430-36](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.IJP.2(9).430-36)
- Torgimson, B. N., Meendering, J. R., Kaplan, P. F., & Minson, C. T. (2011). Depot-medroxyprogesterone acetate and endothelial function before and after acute oral, vaginal, and transdermal estradiol treatment. *Hypertension*, 57(4), 819–824. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONA.110.163386>
- Wei, L. S., Wee, W., Siong, J. Y. F., & Syamsumir, D. F. (2011). Characterization of antimicrobial, antioxidant, anticancer property and chemical composition of *Michelia champaca* seed and flower extracts. *Stamford Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4(1), 19–24. <https://doi.org/10.3329/sjps.v4i1.8862>
- Xing, D., Nozell, S., Chen, Y. F., Hage, F., & Oparil, S. (2009). Estrogen and mechanisms of vascular protection. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 29(3), 289–295. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.182279>