

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

IV.1 Hasil Penelitian

IV.1.1 Identifikasi dan Pemilihan Literatur

Peneliti mengidentifikasi sebanyak 130 jurnal. Jurnal tersebut didapatkan melalui pencarian basis data elektronik *Google scholar*, *Pubmed*, *Science direct*, *SCOPUS* dengan melakukan skrining abstrak dan judul. Penilaian jurnal dilakukan skrining ulang, seperti literatur yang tidak membahas hiperkolesterolemia dengan DM, tidak dapat diakses *full text* dan tidak spesifik membahas hasil penelitian tidak dapat digunakan. Sehingga didapatkan 9 artikel yang masuk kriteria inklusi, selanjutnya dilakukan penilaian kualitas jurnal menggunakan *The Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal tools* dan dilakukan ekstraksi data. Berdasarkan hasil penilaian tersebut, jurnal dikategorikan menjadi kriteria baik (nilai >80%), sedang (nilai 50%-80%), dan buruk (nilai <50%)

IV.1.2 Penilaian Kualitas Literatur

Tabel 1. Hasil Penelitian Kualitas Jurnal *Randomized Controlled Trials (RCT)*

Menggunakan *JBI*

No	Penulis	Judul	Kriteria Jurnal
1.	(Perumal et al., 2014)	<i>Effect of Cosmos caudatus Kunth. Leaves on the Lipid Profile of A Hyperlipidemia-Induced Animal Model</i>	Baik
2.	(Tandi et al., 2018)	<i>Effect Of Ethanol Extract Of Kenikir (Cosmos caudatus Kunth.) Leaves in Blood Glucose, Cholesterol and Histopathology</i>	Sedang

<i>Pancreas of Male White Rats (Rattus norvegicus)</i>			
3.	(Tandi et al., 2017)	Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Kenikir (<i>Cosmos caudatus</i> Kunth.) terhadap Penurunan Kadar Kolesterol pada tikus Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>)	Baik
4.	(Novianto, Agil, 2014)	Uji Aktivitas Hipolipidemik Kenikir (<i>Cosmos caudatus</i>) pada Tikus Jantan yang di Induksi Propiltiourasil	Baik
5.	(Mulyani et al., 2017)	Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Kenikir (<i>Cosmos caudatus</i> Kunth) terhadap Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>) Diabetes Hiperkolestrolemia	Baik
6.	(Rahman et al., 2017)	<i>Anti-obesity effect of ethanolic extract from Cosmos caudatus Kunth leaf in lean rats fed a high fat diet</i>	Sedang
7.	(Sarihati & Dhyana Putri, 2020)	<i>Effect of Ethanol Extract of Kenikir Leaf (Cosmos caudatus) on Glutathione and Interleukin-6 Serum of Male Wistar Rats that were given High Cholesterol Feed</i>	Sedang

Tabel 2. Hasil Penelitian Kualitas Jurnal Quasi-Experimental Studies / Non Randomized Controlled Trials (Non-RCT) Menggunakan JBI

No	Penulis	Judul	Kriteria Jurnal
1.	(Abdul Rahman et al., 2017)	Anti-obesity and antioxidant activities of selected medicinal plants and phytochemical profiling of bioactive compounds	Sedang
2.	(Moshawih, Cheema, et al., 2017)	Cosmos caudatus extract/fractions reduce smooth muscle cells migration and invasion in vitro: A potential benefit of suppressing atherosclerosis	Sedang

IV.1.2 Ekstraksi Data

Tabel 3. Hasil Ekstraksi Data Randomized Control Trial (RCT)

No	Peneliti, Tahun	Desain Penelitian	Sampel	Kelompok Perlakuan	Lama perlakuan	Hasil	Kesimpulan
1.	(Perumal et al., 2014)	RCT	24 ekor tikus jantan	4 Kelompok perlakuan : - Kelompok 1 : Kontrol normal - Kelompok 2 (Kontrol negatif) : Tikus hiperlipidemia - Kelompok 3 (Kontrol positif) : Tikus hiperlipidemia + diberi atorvastatin 35mg/kgBB - Kelompok 4 : Ekstrak daun kenikir 200mg/kgBB	- Hewan coba diinduksi selama 17 minggu untuk menjadi model hewan hiperkolestrolemia dan DM - Hewan diberi perlakuan dengan ekstrak <i>C.caudatus</i> 200mg/kgBB selama 4 minggu	- Kelompok <i>C.caudatus</i> dan atorvastatin menunjukkan penurunan TC secara signifikan. Ekstrak daun kenikir mampu menurunkan kolesterol dalam keadaan normal dibandingkan statin. - Kelompok <i>C.caudatus</i> dan atorvastatin menunjukkan penurunan TG yang signifikan - Kelompok <i>C.caudatus</i> dapat menurunkan kadar LDL menjadi keadaan normal dibandingkan statin.	Ekstrak etanol <i>C.caudatus</i> dengan dosis 200mg/kgBB dapat memperbaiki profil lipid (TC, TG, dan LDL) menjadi keadaan normal dalam 4 minggu yang diinduksi HFD+STZ
2.	(Tandi et al., 2018)	RCT	30 ekor tikus	6 Kelompok perlakuan : - Kelompok I: (kontrol normal) diberikan NaCMC0,5% - Kelompok II: (kontrol negative) diberi STZ 30 mg / kgBB ip, HFD 25 g / hari	- Lama waktu induksi HFD 28 hari + STZ 30mg/kgBB - Perlakuan pemberian ekstrak etanol daun kenikir selama 14 hari	- Ekstrak etanol daun kenikir pada hari ke 35, 42 dan 49, memiliki nilai yang signifikan terjadinya penurunan TC. - Ekstrak etanol daun kenikir dosis 400mg, memiliki efek yang lebih baik dalam menurunkan TC kedalam keadaan normal.	Ekstrak <i>C.caudatus</i> dengan etanol 96%, dengan lama pemberian 14 hari memiliki kemampuan dalam menurunkan TC, dan dosis 400mg/kgBB mampu menurunkan kedalam keadaan nilai normal.

Indriyani Febiya Ningrum, 2022

EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN KENIKIR (*Cosmos caudatus* Kunth) TERHADAP PENURUNAN KADAR KOLESTEROL TOTAL PADA TIKUS DIABETIK : TINJAUAN SISTEMATIK LITERATUR

UPN Veteran Jakarta, Fakultas Kedokteran, Program Studi Kedokteran Program Sarjana
[www.upnvj.ac.id – www.library.upnvj.ac.id– www.repository.upnvj.ac.id]

				- Kelompok III : (Kontrol positif) Metformin 45 mg - Kelompok eksperimen : ekstrak etanol daun kenikir dosis 100mg, 200mg, dan 400 mg/kgBB.			
3.	(Tandi et al., 2017)	RCT	30 ekor tikus	6 Kelompok perlakuan : - Kelompok I: kontrol normal diberi Na CMC 0,5% - kelompok II: kontrol negatif tikus hiperkolesterolemia-diabetes diberi Na CMC 0,5% - kelompok III: kontrol positif tikus hiperkolesterolemia-diabetes diberi simvastatin dosis 0,9 mg/kg BB - Kelompok 4-6 (Kelompok eksperimen) : ekstrak etanol daun kenikir dosis 100mg, 200mg, dan 400 mg/kgBB.	- 35 hari seluruh kelompok tikus sudah mengalami peningkatan TC >326 mg/Dl - 12 hari tikus diberi perlakuan dengan pemberian ekstrak etanol <i>C.caudatus</i>	- Na CMC tidak memiliki efek untuk menurunkan atau meningkatkan TC pada hewan uji. - Dosis 100mg/kgBB belum mampu menurunkan TC secara signifikan - Dosis 200mg/kgBB sudah mampu menurunkan TC, namun tidak sebaik dosis 400mg, karena mampu menurunkan keadaan nilai normal.	Ekstrak etanol daun kenikir yang diberikan secara peroral selama 12 hari dengan dosis 400mg/kgBB mampu menurunkan TC keadaan normal.

Indriyani Febiya Ningrum, 2022

EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN KENIKIR (*Cosmos caudatus* Kunth) TERHADAP PENURUNAN KADAR KOLESTEROL TOTAL PADA TIKUS DIABETIK : TINJAUAN SISTEMATIK LITERATUR

UPN Veteran Jakarta, Fakultas Kedokteran, Program Studi Kedokteran Program Sarjana
[www.upnvj.ac.id – www.library.upnvj.ac.id– www.repository.upnvj.ac.id]

4.	(Agil et al., 2014)	RCT	30 ekor tikus jantan	6 Kelompok perlakuan - Kelompok 1 (Normal) : Aquades - Kelompok 2 (Kontrol Negatif) : CMC Na 0,5% - Kelompok 3 (Kontrol Positif) : Atorvastatin 0,9 mg/kgBB (p.o) - Kelompok 4-6 : ekstrak etanol 1125 mg/kgBB (ekstrak etanol, fraksi air dan fraksi atil asetat kenikir)	- Hewan uji diinduksi PTU 10mg/kgBB dan diet lipid 2 ml selama 42 hari. - Pemberian perlakuan dengan ekstrak <i>C.caudatus</i> yaitu 14 hari	- Fraksi etil asetat kenikir memberikan hasil yang optimalsebesar 20,76% dan TG 10,4%	<i>C.caudatus</i> (ekstrak etanol, fraksi air dan fraksi etil asetat kenikir) dapat menurunkan kadar kolesterol total, dan trigliserida
5.	(Mulyani et al., 2017)	RCT	30 ekor tikus	- Kelompok 1 (Kontrol normal) - Kelompok 2 (Kontrol sakit) : suspense Na-CMC 0,5% - Kelompok 3 (Kontrol positif) : metformin 45 mg/kgBB - Kelompok 4 : Ekstrak daun kenikir dosis 100 mg/kgBB - Kelompok 5 : Ekstrak daun kenikir dosis 200 mg/kgBB	- Selama 49 hari tikus diinduksi HFD + Streptozotoin 30 mg/kgBB - Selama 14 hari tikus diberi perlakuan menggunakan ekstrak daun kenikir dosis 100, 200 dan 400 mg/kgBB	- Ekstrak daun kenikir dosis 400mg/kgBB memperbaiki gambaran histopatologi pancreas yang diinduksi HFD+STZ	Ekstrak daun kenikir dengan dosis 400 mg/kgBB diberikan selama 14 hari dapat memperbaiki sel beta langerhans yang menghasilkan insulin, sehingga insulin akan berfungsi dengan baik yang akan berpengaruh pada kadar kolesterol total.

				- Kelompok 6 : Ekstrak daun kenikir dosis 400 mg/kgBB			
6.	(Rahman et al., 2017)	RCT	36 ekor tikus	- Kelompok 1 : diet normal - Kelompok 2 : diet normal dan 175mg/kgBB ekstrak etanol - Kelompok 3 : diet normal dan 350mg/kgBB ekstrak etanol - Kelompok 4 : tinggi diet lemak - Kelompok 5 : diet tinggi lemak dan 175mg/kgBB ekstrak daun kenikir - Kelompok 6 : diet tinggi lemak dan 350mg/kgBB ekstrak etanol daun kenikir	- Tikus diberi perlakuan ekstrak <i>C.caudatus</i> selama 11 minggu setelah 10 hari adaptasi (aklimatisasi)	- Ekstrak etanol 100% dengan dosis 175 dan 350 mg/KgBB mengurangi masa lemak visceral dan mencegah peningkatan lipid (TG, LDL-c) dengan cara menghambat absorbs lipid di intestine	Ekstrak etanol daun kenikir efektif mencegah peningkatan berat badan, masa lemak visceral, kadar Trigliserida, LDL-c dan leptin.
7.	(Sarihati & Dhyhanaputri, 2020)	RCT	24 Ekor tikus	- Kelompok 1 : Kelompok pakan standar (DS) - Kelompok 2 : Kelompok pakan tinggi kolesterol (DTK)	- Tikus diinduksi menjadi Hiperkolestrolemia dan DM selama 20 minggu - Lama pemberian ekstrak <i>C.caudatus</i> selama 4 minggu	- Pemberian ekstrak <i>C.caudatus</i> dalam penelitian ini berpengaruh terhadap kadar GSH yang mana pada tikus yang mendapat ekstrak daun kenikir selama 4 minggu memiliki kadar GSH serum yang lebih	Ekstrak etanol daun kenikir menurunkan kadar kolesterol dan menurunkan risiko aterosklerosis dengan cara meningkatkan Kadar GSH serum sebagai antioksidan dan menurunkan kadar IL-6.

Indriyani Febiya Ningrum, 2022

EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN KENIKIR (*Cosmos caudatus* Kunth) TERHADAP PENURUNAN KADAR KOLESTEROL TOTAL PADA TIKUS DIABETIK : TINJAUAN SISTEMATIK LITERATUR

UPN Veteran Jakarta, Fakultas Kedokteran, Program Studi Kedokteran Program Sarjana
[www.upnvj.ac.id – www.library.upnvj.ac.id– www.repository.upnvj.ac.id]

- Kelompok 3 : DTK + Simvastatin 0,8 mg/kgBB
 - Kelompok 4 : DTK + Ekstrak etanol daun kenikir 200mg/kgBB
- tinggi dari kelompok tikus yang tidak mendapat ekstrak daun kenikir.

Ket : RCT : *Randomized Controlled Trial*; TC : *Total Cholesterol*; TG : *Trigliserida*; LDL : *Low Density Lipoprotein*; Na-CMC : *Carboxymethyl Cellulose Sodium*; GSH : *Glutathione*;

Tabel 4. Hasil Quasi Eksperimental

No	Peneliti, Tahun	Desain Penelitian	Teknik Evaluasi Fitokimia	Evaluasi Fitokimia	Hasil	Kesimpulan
1.	(Abdul Rahman et al., 2017)	Quasi Eksperimental	Ultra High Perfomance Liquid Chromatography (UHPLC-MS)	<ul style="list-style-type: none"> - Terdapat 3 kompen kandungan tertinggi : 1. Quercetin-3-rhamnoside (52.9 ± 5.60mg/g) 2. Catechin (34.1 ± 3.38mg/g) 3. Rutin (6.1 ± 0.53 mg/g) 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>C.caudatus</i> menghambat pancreatic lipase sebesar 21.7 ± 1.3% 1000 ppm - 100% etanol ekstrak daun kenikir menunjukkan aktivitas antioksidan tertinggi dibandingkan 80, 60, 50, 40% etanol. - 100% etanol ekstrak menunjukkan inhibisi tertinggi pada aktivitas lipoprotein lipase dibandingkan 80, 60, 50, 40% etanol ekstrak 	<i>C.caudatus</i> memiliki aktivitas penghambat pancreatic lipase, lipoprotein lipase dan aktivitas antioksidan yang tinggi sehingga dapat menurunkan kadar kolesterol didalam darah
2.	(Moshawih, Cheema, et al., 2017)	Quasi-eksperimental	- Aqueous-butanol fractionation system	<ul style="list-style-type: none"> - Phenolic acids - Flavonoids - Carotenoids - Vitamins - Phenylpropanoids 	<ul style="list-style-type: none"> - Aktivitas <i>C.caudatus</i> mendapatkan hasil yang signifikan sebagai antioksidan dan menghambat invasi sel migrasi pada pembuluh darah. 	- Fraksi butanol <i>C.caudatus</i> memiliki potensi dalam mencegah aterosklerosis

Indriyani Febiya Ningrum, 2022

EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN KENIKIR (*Cosmos caudatus* Kunth) TERHADAP PENURUNAN KADAR KOLESTEROL TOTAL PADA TIKUS DIABETIK : TINJAUAN SISTEMATIK LITERATUR

UPN Veteran Jakarta, Fakultas Kedokteran, Program Studi Kedokteran Program Sarjana
[www.upnvj.ac.id – www.library.upnvj.ac.id– www.repository.upnvj.ac.id]

IV.1.4 Sintesis Data

Data yang sudah diekstraksi selanjutnya melalui tahapan sintesis. Hasil sintesis meliputi parameter untuk efikasi. Selanjutnya hasil tersebut digabungkan untuk ditarik kesimpulan. Hasil sintesis data pada 9 literatur yang ada dapat dilihat pada tabel berikut

IV.1.4.1 Efikasi

Tabel 5. Sintesis data

	(Perumal et al., 2014)	(Tandi et al., 2018)	(Tandi et al., 2017)	(Novianto, Agil, 2014)	(Mulyani et al., 2017)	(Rahman et al., 2017)	(Sarihati & Dhyanaputri, 2020)	(Abdul Rahman et al., 2017)	(Moshawih, Cheema, et al., 2017)
Pembuatan ekstrak	Ekstraksi tekanan dingin, dengan pelarut etanol 80%	Maserasi, dengan pelarut etanol 96%	Maserasi, dengan pelarut etanol 96%	Maserasi, dengan pelarut etanol 70%	Maserasi, dengan pelarut etanol 96%	Maserasi, dengan pelarut etanol 100%	Maserasi, dengan pelarut etanol 96%	Maserasi, dengan pelarut etanol 1000mL	Maserasi, dengan pelarut etanol 50%
Teknik evaluasi fitofikimia	H-NMR Spectroscopy	NR	NR	Kromatografi lapisan tipis (KLT)	NR	H-NMR Spectroscopy	Uji kualitatif	HPLC <i>analysis</i> dan LC-MS/MS	NR
Dosis Pemberian	200 mg/kg Berat badan	400 mg/kg Berat badan	400 mg/kg Berat badan	Fraksi etil asetat 1125mg	400mg/kgBB	350mg/kg BB	200mg/kgBB	-	-
Lama Pemberian	4 Minggu	2 Minggu	12 Hari	2 Minggu	2 Minggu	11 Minggu	2 Minggu	-	-
Evaluasi Fitokimia	- Quercetin + - Catechine + - Choline + - Rutin +	- Flavonoid + - Polyphenol + - Tannin + - Alkaloid + - Saponin +	- Alkaloid + - Flavonoid + - Polifenol + + - Saponin +	- Quersetin 84,38 hRf - Rutin 52,5 hRf	- Uji flavonoid + - uji polifenol + - uji saponin +	- katekin - quersetin - rutin - kaemperol - asam klorogenat	- Flavonoid - Fenol - Kuinon - Saponin	-Quercetin (+) - Quercetin 3- <i>O</i> - α -rhamnoside (+)	- TSC + - TPC + - TSSC +

Indriyani Febiya Ningrum, 2022

EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN KENIKIR (*Cosmos caudatus Kunth*) TERHADAP PENURUNAN KADAR KOLESTEROL TOTAL PADA TIKUS DIABETIK : TINJAUAN SISTEMATIK LITERATUR

UPN Veteran Jakarta, Fakultas Kedokteran, Program Studi Kedokteran Program Sarjana
[www.upnvj.ac.id – www.library.upnvj.ac.id– www.repository.upnvj.ac.id]

	- Alanine +		- Tanin +		- uji alkaloid + - uji tanin +			- Rutin (+) - Catechin (+) - Chlorogenic acid (+)	
Perbaikan nilai laboratorium	- TC normal - TG normal - LDL-C : menurun - Index aterogenik : menurun - HDL-C : meningkat - Glukosa : normal	- Glukosa : normal - Kolesterol : normal - Histopatologi pancreas : terjadi regenerasi jaringan	Kadar kolesterol total normal	- Kolesterol total : normal - TG : normal - LDL-C : menurun - HDL-C : meningkat	- Histopatologi pancreas mengalami tingkat perbaikan yang signifikan	- penurunan BB dan masa lemak viseral - TC menurun - TG menurun - LDL-C menurun - Adiponectin : meningkat - leptin : menurun - HDL-C : meningkat	- Gluthation : meningkat - IL-6 : menurun	- <i>PL inhibitory activity</i> memiliki aktivitas yang tertinggi - <i>LPL inhibitory activity</i> memiliki aktivitas yang tinggi dengan ethanol 100%	- <i>Anti-radical activity</i> yang sangat kuat - <i>Migration Inhibitory</i> : sangat tinggi - <i>Invasion inhibition</i> : sangat tinggi

Ket : NR : *Not Reported* ; H-NMR : Hydrogen-1 Nuclear Magnetic Resonance; hRf : *Retensi factor*; TPC : *Total Phenolic Contents*; TSC : *Total Saponin Contents*; TSSC : *Total Steroidal Saponon Contents*; HPLC : *High Perfomance Liquid Chromatography*; LC-MS : *Liquid Chromatography-mass spectroscopy*; PL : *Panreatic lipase* ;

Indriyani Febiya Ningrum, 2022

EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN KENIKIR (*Cosmos caudatus Kunth*) TERHADAP PENURUNAN KADAR KOLESTEROL TOTAL PADA TIKUS DIABETIK : TINJAUAN SISTEMATIK LITERATUR

UPN Veteran Jakarta, Fakultas Kedokteran, Program Studi Kedokteran Program Sarjana
[www.upnvj.ac.id – www.library.upnvj.ac.id– www.repository.upnvj.ac.id]

IV.2 Pembahasan

DM merupakan gangguan metabolik akibat resistensi insulin serta kegagalan sel beta pankreas (Masaenah et al., 2021). Resistensi insulin atau defisiensi insulin akan mengaktifkan intraseluler hormone lipase yang meningkatkan pelepasan asam lemak non-esterifikasi (NEFA) dari jaringan adiposa. Tingkat sirkulasi NEFA yang tinggi akan meningkatkan produksi trigliserida (Schofield et al., 2016). Peningkatan resistensi insulin juga merupakan akibat dari hiperglikemia kronis, hal tersebut juga berkaitan dengan peningkatan stress oksidatif yang menyebabkan penurunan jumlah *glucose transporter* (GLUT) (Ridwan, 2012). Tingginya prevalensi dislipidemia disertai DM dengan presentase sebesar 72-85% sebagai pemicu CVD. Interaksi patogenesis antara hiperglikemia dengan metabolisme lipid dapat mendukung dan mempercepat penyakit aterosklerotik (sumbatan pada pembuluh darah). Aterosklerotik terjadi karena peningkatan profil lipid LDL dan inflamasi pada vaskular. Faktor yang menyebabkan perubahan pada LDL adalah sensitifitas insulin. Resistensi insulin akan meningkatkan kadar trigliserida dan LDL (Bonilha et al., 2021).

World Health Organization (WHO) menyatakan, 3 dari 4 penduduk asia memanfaatkan tumbuhan herbal, salah satunya sebagai antioksidan bagi tubuh. *C.caudatus* memiliki tinggi kandungan bioaktif fenolat dan flavonoid yang berfungsi sebagai antioksidan. Kandungan fenolat pada *C.caudatus* memiliki manfaat antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan vitamin C, vitamin E, serta β -carotene (Mediani et al., 2013). *C.caudatus* sebanyak 100gr memiliki komposisi nutrisi yaitu 2.9 gr protein, 0.6 gr karbohidrat, 0.4 gr lemak dan 93.1 gr air serta

kandungan bioaktif yang ditemukan yaitu tingginya kandungan fenolat, asam askorbat, quersetin, asam klorogenat, kaempferol, asam kafeat, antosianin, beta-karoten (Cheng et al., 2015). Kandungan bioaktif *C.caudatus* telah diidentifikasi menggunakan HPLC (*High-Performance Liquid Chromatography*), konsentrasi kandungan yang tertinggi ditemukan adalah quersetin sebagai flavonoid tertinggi (Latiff et al., 2021). *C.caudatus* menunjukkan aktivitas antioksidan yang sangat tinggi dibandingkan 11 tumbuhan lainnya. Penelitian yang dilakukan terhadap *C.caudatus* dengan 100gr daun segar, mengandung sekitar 2500mg asam askorbat, dibandingkan buah lokal lainnya. *C.caudatus* juga dikenal sebagai anti-diabetes, sebuah penelitian melaporkan bahwa heksan ekstrak *C.caudatus* memiliki aktivitas penghambat alpha-glukosidase yang tinggi, sehingga glukosa didalam darah menurun (S. Cheng et al., 2015).

C.caudatus memiliki kemampuan dalam menghambat pankreatik lipase (PL) yang disekresi oleh pancreas sebagai enzim utama dalam pencernaan lemak menjadi monogliserid dan asam lemak bebas untuk di absorbs kedalam eneterosit. Penghambatan pencernaan dan absorbs lemak oleh *C.caudatus* mengurangi akumulasi lipid di jaringan adipose. Fungsi *C.caudatus* lainnya adalah menghambat enzim lipoprotein lipase (LPL). LPL merupakan enzim yang menghidrolisis TG, kilomikron dan VLDL yang menghasilkan asam lemak dan monoasilgliserol. Asam lemak dan monoasilgliserol akan digunakan sebagai metabolic energi atau di re-esterifikasi menjadi TG dan disimpan di jaringan adiposa. Penghambatan LPL oleh *C.caudatus* akan menurunkan asam lemak didalam darah (Abdul Rahman et al., 2017).

IV.2.1 Peran Senyawa yang terkandung dalam ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus*)

Kandungan senyawa flavonoid yang tinggi pada tumbuhan daun kenikir bermanfaat sebagai antihiperkolesterolemia. Penelitian (Tandi et al., 2018), menyatakan bahwa selain flavonoid sebagai antihiperkolesterolemia, polifenol, tannin, alkaloid dan saponin memiliki peran yang penting sebagai antihiperkolesterolemi. Flavonoid berfungsi sebagai antioksidan dengan cara menghambat radikal bebas yaitu mengikat *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang meningkat pada penderita DM-Hiperkolesterolemia. Komponen flavonoid menurunkan sintesis kolesterol dengan menghambat *Acyltransferase Enzyme* (ACAT) dalam sel HepG2 yang mengurangi esterifikasi kolesterol di usus dan hati, serta menghambat aktivitas enzim 3-hidroksi-3-metil-glutaril-CoA.

Polifenol yang terkandung dalam *C. caudatus* dilaporkan memiliki fungsi sebagai anti-hiperlipidemia dengan cara menghambat absorpsi triasilgliserol dan pankreatik lipase, meningkatkan ekskresi pada feses, menurunkan akumulasi lipid di hati melalui aktivasi adenosin monofosfat (AMP), Peningkatan ekspresi reseptor LDL di hepar serta menghambat sekresi hepatic apolipoprotein B100 (Perumal et al., 2014). Polifenol memiliki kemampuan sebagai anti-diabetes dengan mengurangi stress oksidatif pada DM dan menegah terjadinya reaksi berantai pengubahan superoksida menjadi hidrogen superoksida dengan menyumbangkan atom hidrogen dari kelompok aromatik hidroksil (- OH) polifenol untuk mengikat radikal bebas dan membuangnya dari dalam tubuh melalui sistem ekskresi (Ridwan, 2012). Kandungan Saponin dievaluasi memiliki potensi anti-obesitas dengan cara

menghambat aktivitas pancreas lipase, menghambat induksi enzim lipase serta menghambat adipogenesis (kumar, abbas, 2019)(Marrelli et al., 2016). Alkaloid diketahui berfungsi sebagai anti-hiperhglikemik dan anti-hiperlipidemia, dengan cara menurunkan absorpsi glukosa di system pencernaan selama perfusi ke usus sehingga kadar glukosa di dalam darah menurun (Zhang et al., 2018).

Kandungan quersetin memiliki kemampuan untuk menghambat terjadinya oksidasi LDL yang merupakan inisiasi terjadinya aterosklerosis. Quersetin merupakan senyawa antioksidan yang cukup tinggi, senyawa ini diketahui bertindak sebagai penangkal radikal hidroksi dan superhidroksi dengan demikian quersetin dapat melindungi lipid membrane sel beta pancreas terhadap reaksi radikal bebas (Novianto, Agil, 2014). Quersetin memiliki peran dalam penurunan kolesterol dengan cara menghambat adipogenesis (Abdul Rahman et al., 2017). Asam klorogenik memiliki peran signifikan dalam menurunkan berat badan dan masa lemak visceral dengan cara meningkatkan kadar adiponektin dan memiliki mekanisme yang berhubungan dengan hormon pengaturan lipid yang masih belum jelas diketahui mekanismenya. Kandungan rutin ditemukan pada ekstrak daun kenikir. Rutin dianggap sebagai antioksidan yang sangat baik karena kemampuannya mengikat radikal bebas dan memberikan efek proteksi dengan cara mengikat radikal bebas selama cedera perfusi jaringan iskemik (Koval'skii et al., 2014).

Kandungan katekin memiliki fungsi sebagai anti dislipidemia. Katekin menunjukkan hasil yang efektif dalam menurunkan kadar kolesterol, jika dibandingkan oleh golongan statin dalam menghambat enzim HMG Ko-A

reductase, walaupun hasilnya lebih rendah dibandingkan statin. Katekin juga disimpulkan lebih mudah berikatan dengan reseptor LDL. Peningkatan ekspresi reseptor LDL akan memicu peningkatan metabolisme LDL-C sehingga kadar LDL dalam plasma darah menurun, mekanisme kerja katekin dengan cara meningkatnya ikatan pada katekin akan semakin stabil dalam berikatan dengan enzim HMG-KoA reductase sehingga menimbulkan efek farmakologis yang lebih kuat (Adelina, 2018) .

IV.2.2 Efektivitas Ekstrak *C.caudatus* pada terapi Hiperkolesterolemia dengan DM

Hiperkolesterolemia pada DM merupakan penyebab berbagai komplikasi penyakit vascular, neurologis bahkan dapat menyebabkan kematian. Evaluasi fitokimia pada *C.caudatus* menggunakan metode H-NMR menunjukkan kandungan quersetin dan katekin. Quersetin telah dilaporkan dapat menurunkan kadar kolesterol total serta LDL-C, sedangkan katekin dapat meningkatkan HDL-C didalam sirkulasi darah. *C.caudatus* dilakukan penelitian secara acak pada hewan coba, dengan dosis 200mg/kgBB selama 4 minggu menunjukkan penurunan kolesterol total secara signifikan. Hewan coba yang di amati, diinduksi dengan *High Fat Diet* (HFD) menjadi kondisi hiperkolesterolemia. Komposisi HFD berisi 19% Protein, 49% lemak dan 32% karbohidrat. HFD pada hewan coba diberikan selama 3 bulan, setelah menunjukkan peningkatan kolesterol hewan coba diberikan perlakuan menggunakan ekstrak *C.caudatus* (Perumal et al., 2014). Pada kelompok dengan dosis 400mg/kgBB dapat menunjukkan penurunan kolesterol total, glukosa

serta regenerasi pancreas. Perlakuan yang diberikan selama 2 minggu telah efektif membuktikan *C.caudatus* sebagai anti-hiperkolestrokemia (Tandi et al., 2018).

C.caudatus dapat memperbaiki atau meregenerasi sel beta pankreas sehingga insulin dapat dilepaskan ke peredaran darah (Mulyani et al., 2017). *C.caudatus* dengan kelompok perlakuan yang diteliti oleh Novianto, (2014) menunjukkan penurunan Trigliserida, LDL-C, Kolesterol total serta peningkatan HDL. Kelompok perlakuan *C.caudatus* diberikan dengan fraksi etil asetat 100g lalu disuspensikan air panas sebanyak 100ml setelah itu di fraksinasi menggunakan hexane 50ml sebanyak 2 kali, selama 2 minggu. Hiperkolestrolema juga dapat disebabkan oleh obesitas, akibatnya terjadi akumulasi lipid yang meningkat di jaringan adiposa. *C.caudatus* dengan dosis 350 mg/kgBB efektif menurunkan kolesterol total selama 11 minggu. Pemberian dalam jangka waktu 11 minggu, tidak menunjukkan adanya toksisitas ataupun tanda-tanda gangguan fungsi ginjal dan hati pada tikus hewan coba (Rahman et al., 2017).

Tingginya kadar LDL-C pada dislipidemia akan diikuti oleh tingginya asam lemak tak jenuh dan rentan terhadap oksidasi karena ikatan rangkapnya dapat memicu peradangan dengan peningkatan aktivasi leukosit pada pembuluh darah. Sistem pertahanan pengaturan eliminasi stress oksidatif sangat penting untuk mencegah pembentukan ROS. Pertahanan tersebut dapat dikatakan sebagai antioksidan, antioksidan bisa ditemukan dari luar yaitu makanan, tumbuhan dan hewan. *C.caudatus* sebagai tumbuhan herbal dapat dimanfaatkan sebagai antioksidan, karena tingginya flavonoid yang dapat meningkatkan produksi GSH (Glutathione). *C.caudatus* yang diberikan perlakuan ke hewan diabetik selama 4

minggu menunjukkan hasil yang signifikan dalam peningkatan GSH, sehingga bisa membantu dalam penurunan kolesterol total (Sarihati, 2020).

IV.2.2.1 Dosis dan Lama pemberian efektif

Semua obat merupakan racun, yang membedakan adalah penggunaan dosisnya, dalam melakukan pengobatan farmakologi dibutuhkan takaran yang tepat dalam pemberian agar tidak menjadi toksisitas bagi pengguna. Penelitian terkontrol yang dilakukan secara acak pada hewan uji coba, menunjukkan kelompok perlakuan dan hasil yang berbeda-beda. Penelitian (Rahman et al., 2017) menyatakan bahwa dosis dengan 5000mg/kgBB selama 14 hari tidak menimbulkan tanda-tandanya toksisitas pada organ ginjal maupun hati. Pemberian ekstrak *C.caudatus* dengan dosis 200 mg dan diberikan selama 4 minggu sudah memiliki efektivitas dalam menurunkan kadar kolesterol total (Perumal et al., 2014). Kadar glutathione sebagai antioksidan juga didapatkan hasil yang meningkat untuk membantu menurunkan kadar kolesterol total dengan dosis 200mg selama pemberian 4 minggu. Ekstrak *C.caudatus* dapat efektif dengan pemberian 400mg dan lama pemberian selama 2 minggu (Tandi et al., 2018) (Mulyani et al., 2017).

IV.3 Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, yaitu pada materi yang ditinjau mengenai sulitnya pencarian literatur mengenai *C.caudatus* yang tidak banyak ditemukan pada jurnal internasional, maka dari itu penelitian kali ini banyak menelusuri pencarian dari artikel yang berbahasa Indonesia dan tidak banyak dari artikel berbahasa Inggris. Peneliti juga tidak hanya melakukan ekstraksi dari jurnal

dengan desain RCT, namun juga menggunakan Quasi-Eksperimental yang uji perlakuan pada hewannya tidak dilakukan secara acak, jadi kemungkinan untuk timbulnya bias.