

# Efektivitas Ekstrak Daun Kenikir (*Cosmos caudatus*) terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Total pada Tikus Diabetik : A Systematic Literature Review

Indriyani Febiya Ningrum<sup>1</sup>, Kristina Simanjuntak<sup>2\*</sup>, Basuki Supartono<sup>3\*</sup>

Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional "Veteran" Jakarta

\*e-mail : indriyanifebiyan@upnvj.ac.id

---

## Abstrak

Hiperkolestroemia pada Diabetes melitus (DM) memiliki risiko tinggi terhadap penyakit kardiovaskular (CVD) serta menyebabkan angka kematian tertinggi di Indonesia. Meningkatnya resistensi insulin pada DM dapat meningkatkan pelepasan asam lemak dari jaringan adiposa ke sirkulasi darah. Peningkatan kadar kolesterol didalam darah yang disertai dengan DM dapat menimbulkan beberapa komplikasi dan dapat menimbulkan progresivitas jika tidak segera dilakukan pengobatan. *C.caudatus* memiliki kandungan bioaktif flavonoid yang tinggi dan diketahui berfungsi sebagai anti-diabetes, antihiperkolestrol dan antioksidan. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efektivitas *C.caudatus* dalam menurunkan kadar kolesterol total pada DM. Penelusuran Systematic literature review dilakukan pada basis Pubmed, Sciencedirect, Google Scholar, SCOPUS menggunakan metode PRISMA-P dan dilakukan eliminasi jurnal menggunakan JBI *Critical Appraisal Checklist*. Didapatkan 9 jurnal dalam kategori baik yang menyimpulkan bahwa *C.caudatus* memiliki peran dalam menurunkan kadar kolesterol total.

**Kata kunci :** *C.caudatus*, hiperkolestroemia, diabetes melitus

## Abstract

Hypercholestroemia in Diabetes Melitus (DM) has a high risk of cardiovascular disease (CVD) and causes the highest mortality rate in Indonesia. Increased insulin resistance in DM can increase fatty acids from adipose tissue into the blood circulation. Increased level of cholesterol in the blood accompanied by DM can cause several complications and can lead to progression if not treated immediately. *Cosmos caudatus* has a high bioactive flavonoid content and is known to function as antidiabetic, antihypercholesterol and antioxidant. The purpose of this study was to determine the effectiveness of *C.caudatus* in reducing total cholesterol levels in DM. A systematic literature review search was conducted on the basis of Pubmed, Sciencedirect, Google scholar, Scopus using the PRISMA-P method and journal elimination using JBI Critical Appraisal Checklist. There were 9 Journals in good category which concluded tha *C.caudatus* had a role in lowering total cholesterol levels.

**Kata kunci :** *C.caudatus*, hypercholesterolemia, diabetes melitus

## 1. Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok gangguan metabolisme yang disebabkan karena adanya peningkatan kadar glukosa didalam darah atau hiperglikemia (American Diabetes Association, 2020) . Gaya hidup yang buruk seperti pola makan yang buruk, kurang olahraga, diet tinggi lemak, merokok dan obesitas merupakan faktor risiko tinggi untuk berkembangnya penyakit diabetes (Zheng et al., 2017). WHO menyatakan 2,8 juta orang meninggal setiap tahun disebabkan

karena berat badan yang berlebih atau obesitas (Aschner, 2017). DM dapat menimbulkan beberapa komplikasi salah satunya pada sistem musculoskeletal yaitu ulkus diabetik. Ulkus diabetik terjadi karena adanya gangguan pada proses penyembuhan dari tingkat sel sampai jaringan (Supartono, 2018).

DM atau keadaan hiperglikemia disebabkan karena terjadinya defisiensi insulin. Insulin berperan penting dalam metabolisme lipid, sehingga gangguan yang terjadi pada insulin akan meningkatkan kolesterol dalam darah.

Hiperkolestroemia pada DM memiliki kontribusi terbesar dalam terjadinya aterosklerosis atau penyakit kardiovaskular (CVD) (Hirano, 2018). Defisiensi insulin menyebabkan aktivasi intraseluler hormone lipase yang meningkatkan pelepasan asam lemak dari jaringan adiposa ke sirkulasi darah. Lipoprotein lipase pada endotel vascular yang berfungsi memecah trigliserida dalam sirkulasi juga akan menurun, disebabkan karena defisiensi insulin (Schofield et al., 2016).

Kenaikan kolesterol total dan peningkatan radikal bebas akan menyebabkan gangguan pada system vaskular yaitu terbentuknya aterosklerosis pada pembuluh darah, dan berakhir pada oklusi vaskular (Saidi, et al, 2013). Peningkatan radikal bebas terjadi melalui autooksidasi pada metabolisme glukosa, metabolisme metilglioksal dan fosforilasi oksidatif. Normal kadar kolesterol total darah adalah <200mg/dl. Kadar 200-240 mg/dL memiliki resiko untuk terjadinya penyakit kardiovaskular, sedangkan >240mg/dL memiliki resiko tinggi terjadinya penyakit jantung coroner (Mardiana, 2013).

Pengobatan farmakologi pada pasien hiperkolestroemia yang banyak digunakan yaitu golongan statin. Mekanisme kerja obat golongan statin adalah menghambat HMG Co-A reductase ( Handayani, 2019). Selain itu, obat-obatan farmakologi, obat-obatan herbal banyak dimanfaatkan oleh masyarakat Indonesia. Tanaman herbal yang telah di uji efektivitasnya dalam penurunan kadar kolesterol adalah salah satunya yaitu daun kenikir (*C.caudatus*). *C.caudatus* memiliki kandungan flavonoid yang tinggi dan berfungsi sebagai antihiperkolestroemia dan anti-diabetes (Pebriana, 2016).

Berdasarkan pengetahuan penulis, sejauh ini belum ada ulasan yang jelas mengenai penggunaan daun kenikir pada penderita hiperkolestroemia, karena setiap penelitian eksperimental menunjukkan dosis dan durasi

kerja yang berbeda-beda. Maka dari itu, penulis tertarik mengetahui dosis dan waktu yang paling efektif dalam pemberian ekstrak daun kenikir pada pasien DM dengan hiperkolestroemia.

## 2. Metode

Penelitian yang dilakukan merupakan pengambilan data menggunakan database yaitu Pubmed, *ScienceDirect*, SCOPUS, dan *Google scholar* yang dipublikasi dari tahun 2011-2021 menggunakan kata kunci “*Cosmos caudatus* dan hypercholesterolemia”, “*Cosmos caudatus* dan diabetes”, “ethanol extract of kenikir”. Hasil pencarian jurnal didapatkan 9 artikel yang relevan dengan kriteria inklusi, sedangkan 130 yang sudah melewati tahap skrining abstrak dan judul tidak relevan dengan kriteria inklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini, menggunakan studi eksperimental *Randomize Controlled Trial* (RCT) dan Quasi-Eksperimental yang dilakukan pada Hewan uji coba atau in vivo maupun in vitro. Syarat lainnya yaitu jurnal yang menguji aktivitas kandungan *C.caudatus*, dosis dan lama pemberian yang efektif.

## 3. Hasil

Peneliti mengidentifikasi sebanyak 130 jurnal setelah dilakukan skrining abstrak dan judul, kemudian disesuaikan dengan kriteria inklusi dan dilakukan penilaian kualitas jurnal menggunakan *The Joanna Briggs Institute* (JBI) *Critical Appraisal Tools* didapatkan 9 jurnal yang akan dilakukan ekstraksi dan sintesis data.

### *Ekstraksi data*

Hasil ekstraksi data pada penelitian menggunakan desain RCT (Tabel 1) yang dilakukan secara in vivo atau menggunakan kelompok perlakuan pada tikus diabetic dan desain Quasi-eksperimental atau dilakukan secara in vitro (Tabel 2).

**Tabel 1.** Ekstraksi data desain RCT

No	Peneliti, Tahun	Lama perlakuan	Hasil
1.	(Perumal et al., 2014)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hewan coba diinduksi selama 17 minggu untuk menjadi model hewan hiperkolesterolemia+DM</li> <li>- Hewan diberi perlakuan dengan ekstrak daun kenikir 200mg/kgBB selama 4 minggu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kadar Total Kolesterol (TC) :Perlakuan ekstrak daun kenikir dan atorvastatin menunjukkan penurunan TC secara signifikan. Ekstrak daun kenikir mampu menurunkan kolesterol dalam keadaan normal dibandingkan statin.</li> <li>- Kadar Trigliserida : Perlakuan ekstrak daun kenikir dan atorvastatin menunjukkan penurunan yang signifikan</li> <li>- Kadar LDL-C : Ekstrak daun kenikir dapat menurunkan kadar LDL menjadi keadaan normal dibandingkan statin.</li> </ul>
2.	(Tandi et al., 2018)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lama waktu induksi HFD 28 hari + STZ 30mg/kgBB</li> <li>- Perlakuan pemberian ekstrak etanol daun kenikir selama 14 hari</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ekstrak etanol daun kenikir pada hari ke 35, 42 dan 49, memiliki nilai yang signifikan terjadinya penurunan TC.</li> <li>- Ekstrak etanol daun kenikir dosis 400mg, memiliki efek yang lebih baik dalam menurunkan TC kedalam keadaan normal.</li> </ul>
3.	(Tandi et al., 2017)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 35 hari seluruh kelompok tikus sudah mengalami peningkatan TC &gt;326 mg/Dl</li> <li>- 12 hari tikus diberi perlakuan dengan pemberian ekstrak etanol daun kenikir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Na CMC tidak memiliki efek untuk menurunkan atau meningkatkan TC pada hewan uji.</li> <li>- Dosis 100mg/kgBB belum mampu menurunkan TC secara signifikan</li> <li>- Dosis 200mg/kgBB sudah mampu menurunkan TC, namun tidak sebaik dosis 400mg, karena mampu menurunkan keadaan nilai normal.</li> </ul>
4.	(Agil et al., 2014)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hewan uji diinduksi PTU 10mg/kgBB dan diet lipid 2 ml selama 42 hari.</li> <li>- Pemberian perlakuan dengan ekstrak daun kenikir yaitu 14 hari</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fraksi etil asetat kenikir memberikan hasil penurunan yang optimal pada kadar kolesterol total sebesar 20,76% dan TG 10,4%</li> </ul>
5.	(Mulyani et al., 2017)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Selama 49 hari tikus diinduksi HFD + Streptozotoin 30 mg/kgBB</li> <li>- Selama 14 hari tikus diberi perlakuan menggunakan ekstrak daun kenikir dosis 100, 200 dan 400 mg/kgBB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ekstrak daun kenikir dosis 400mg/kgBB memperbaiki gambaran histopatologi pancreas yang diinduksi HFD+STZ</li> </ul>
6.	(Rahman et al., 2017)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Selama 11 minggu, tikus diberikan ekstrak <i>C.caudatus</i> dengan dosis 175mg/kgBB da 350mg/kgBB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 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</li> </ul>

7. (Sarihati & Dhyhanaputri, 2020) - Lama perlakuan 20 minggu - Lama pemberian ekstrak daun kenikir : 4 minggu - Pemberian ekstrak daun kenikir 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 tinggi dari kelompok tikus yang tidak mendapat ekstrak daun kenikir.

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

**Tabel 2.** Ekstraksi data desain Quasi-eksperimental

No	Peneliti, Tahun	Teknik Evaluasi Fitokimia	Hasil
1.	(Abdul Rahman et al., 2017)	- Ultra High Performance Liquid Chromatography (UHPLC-MS)	- <i>C. caudatus</i> menghambat pancreatic lipase sebesar $21.7 \pm 1.3\%$ 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
2.	(Moshawih et al., 2017)	- Aqueous-butanol fractionation system	- Aktivitas <i>C. caudatus</i> mendapatkan hasil yang signifikan sebagai antioksidan dan menghambat invasi sel migrasi pada pembuluh darah.

### *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 3.

**Tabel 3.** Hasil 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 & Dhyhanaputri, 2020)	(Abdul Rahman et al., 2017)	(Moshawih et al., 2017)
Teknik evaluasi Fitoimia	H-NMR Spectroscopy	NR	NR	Kromatografi lapisan tipis (KLT)	NR	H-NMR Spectroscopy	Uji kualitatif	HPLC <i>analysis</i> dan LC-MS/MS	NR

Evaluasi Fitokimia	- Quercetin + - Catechine + - Choline + - Rutin + - Alanine +	- Flavonoid + - Polyphenol + - Tannin + - Alkaloid + - Saponin +	- Alkaloid + - Flavonoid + - Polifenol + - Saponin + - Tanin +	- Querseti n 84,38 hRf - Rutin 52,5 hRf	- Uji flavonoid + - uji polifenol + - uji saponin + - uji alkaloid + - uji tanin +	-Quercetin (+) - Quercetin 3-O- $\alpha$ -rhamnoside (+) - Rutin (+) - Catechin (+) - Chlorogenic acid (+)	- Flavonoid - Fenol - Kuinon - Saponin	- Phenolic Flavonoid (quercetin-3-rhamnosid, catechin, rutin, 1-caffeyolquin acid, kaempferol, kaempferol glucoside, quercetin-3-glucoside, quercetin-O-pentoside, and quercetin-rhamnosylgalactoside)	- TSC + - TPC + - TSSC +
Perbaikan hasil laboratorium	- TC normal - TG normal - LDL-C normal - IA menurun - HDL-C menurun - Glukosa normal	- Glukosa normal - TC normal - Histopatologi pancreas : terjadi regenerasi jaringan	- TC normal	- TC normal - TG normal - LDL-C menurun - HDL-C meningkat	- Histopatologi pancreas mengalami tingkat perbaikan yang signifikan	- Penurunan BB dan masa lemak visceral - TC menurun - TG menurun - LDL-C menurun – Adiponectin meningkat - leptin menurun - HDL-C meningkat	- Gluthation meningkat - IL-6 menurun	<i>C.caudatus</i> memiliki efek dalam aktivitas mengikat radikal bebas, memiliki kandungan <i>total phenolic</i> yang tinggi, dan menghambat lipase pankreas	- <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*;

#### 4. 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). Tingginya prevalensi dislipidemia disertai DM didapatkan presentase sebesar 72-85% sebagai pemicu CVD. Interaksi patogenesis antara hiperglikemia dengan metabolisme lipid dapat mendukung dan mempercepat penyakit aterosklerotik. 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  $\beta$ -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 di identifikasi menggunakan HPLC (*High-Performance Liquid Chromatography*), konsentrasi kandungan yang tertinggi ditemukan adalah quersetin sebagai flavonoid tertinggi (Latiff et al., 2021).

#### *Efektivitas Ekstrak daun kenikir 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 (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-hiperkolesterolemia (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. Hiperkolesterolemia 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).

## 5. 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.

## 6. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan, melalui sintesis, ekstraksi serta pembahasan data dari 9 jurnal, maka didapatkan kesimpulan bahwa *C.caudatus* mengandung flavonoid (quersetin, katekin), fenolat yang dapat meregenerasi sel beta pancreas pada DM. sehingga,

Insulin dapat membantu penurunan kadar kolesterol total, trigliserida, LDL-C. *C.caudatus* pada dosis 200mg/kgBB selama 4 minggu dan dosis 400mg/kgBB telah efektif dalam menurunkan kadar kolesterol total.

## 7. Saran

Penelitian selanjutnya diharapkan menggunakan uji klinis pada manusia, karena adanya penelitian yang efektif pada uji hewan coba. Penelitian selanjutnya juga diharapkan mencantumkan seluruh sumbernya berasal dari artikel internasional.

## 8. Daftar Pustaka

- Abdul Rahman, H., Saari, N., Abas, F., Ismail, A., Mumtaz, M. W., & Abdul Hamid, A. (2017). Anti-obesity and antioxidant activities of selected medicinal plants and phytochemical profiling of bioactive compounds. *International Journal of Food Properties*, 20(11), 2616–2629. <https://doi.org/10.1080/10942912.2016.1247098>
- American Diabetes Association. (2020). Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*, 43(January), S14–S31. <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>
- Aschner, P. (2017). IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care. In *Diabetes Research and Clinical Practice* (Vol. 132). <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.09.002>
- Aulia Dewi Listiyana, Mardiana, G. N. P. (2013). Obesitas Sentral Dan Kadar Kolesterol Darah Total. *KESMAS - Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 9(1), 37–43. <https://doi.org/10.15294/kemas.v9i1.2828>
- Bonilha, I., Hajduch, E., Luchiari, B., Nadruz, W., Goff, W. Le., & Sposito, A. C. (2021). The reciprocal relationship between LDL metabolism and type 2 diabetes mellitus. *Metabolites*, 11(12). <https://doi.org/10.3390/metabo11120807>
- Cheng, S.-H., Yusof Barakatun-Nisak, M., Anthony,

- J., & Ismail, A. (2015). Potential medicinal benefits of *Cosmos caudatus* (Ulam Raja): A scoping review. In *Journal of Research in Medical Sciences | Published by Wolters Kluwer-Medknow*. www.jmsjournal.net
- Hirano, T. (2018). Pathophysiology of diabetic dyslipidemia. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 25(9), 771–782. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17023>
- Latiff, N. A., Ong, P. Y., Abd Rashid, S. N. A., Abdullah, L. C., Mohd Amin, N. A., & Fauzi, N. A. M. (2021). Enhancing recovery of bioactive compounds from *Cosmos caudatus* leaves via ultrasonic extraction. *Scientific Reports*, 11(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96623-x>
- Masaenah, E., Elya, B., Setiawan, H., Fadhilah, Z., Wediasari, F., Nugroho, G. A., Elfahmi, & Mozef, T. (2021). Antidiabetic activity and acute toxicity of combined extract of *Andrographis paniculata*, *Syzygium cumini*, and *Caesalpinia sappan*. *Heliyon*, 7(12), e08561. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e08561>
- Mediani, A., Abas, F., Khatib, A., & Tan, C. P. (2013). *Cosmos Caudatus* as a potential source of polyphenolic compounds: Optimisation of oven drying conditions and characterisation of its functional properties. *Molecules*, 18(9), 10452–10464. <https://doi.org/10.3390/molecules180910452>
- Meissy Handayani, A. S. (2019). The Use of Station in Hypercholesterolemia. *Majalah Kedokteran UKI*, XXXV(3), 96–103.
- Moshawih, S., Cheema, M. S., Ibraheem, Z. O., Tailan, N. D., & Hakim, M. N. (2017). *Cosmos caudatus* extract/fractions reduce smooth muscle cells migration and invasion in vitro: A potential benefit of suppressing atherosclerosis. *Porto Biomedical Journal*, 2(6), 293–300. <https://doi.org/10.1016/j.pbj.2017.03.008>
- Mulyani, S., Dewi, N. P., & Irwan. (2017). Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) Terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterolemia-Diabetes. *Farmakologika: Jurnal Farmasi*, 14(2), 119–128.
- Novianto, Agil, A. rina. (2014). Uji AKTIVITAS HIPOLIPIDEMIK KENIKIR (*Cosmos caudatus*) PADA TIKUS JANTAN YANG DIINDUKSI PROPILTIOURASIL. *Akademi Farmasi Nasional Surakarta*, 45(Supplement), 7.
- Perumal, V., Hamid, A. a, Ismail, A., Saari, K., Abas, F., Ismail, I. S., Lajis, N. H., & Khatib, A. (2014). Effect of *Cosmos Caudatus* Kunth Leaves on the Lipid Profile of a Hyperlipidemia-Induced Animal Model. *Journal of Food Chemistry and Nutrition*, 02(01), 43–51.
- Rahman, H. A., Sahib, N. G., Saari, N., Abas, F., Ismail, A., Mumtaz, M. W., & Hamid, A. A. (2017). Anti-obesity effect of ethanolic extract from *Cosmos caudatus* Kunth leaf in lean rats fed a high fat diet. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1640-4>
- Sarihati, I. G. A. D., & Dhyana Putri, I. G. A. S. (2020). Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Kenikir (*Cosmos caudatus*) terhadap Kadar Glutathion Dan Interleukin 6 Serum Tikus Wistar Jantan yang Diberi Pakan Tinggi Kolesterol. *Jurnal Kesehatan*, 11(1), 77. <https://doi.org/10.26630/jk.v11i1.1836>
- Schofield, J. D., Liu, Y., Rao-Balakrishna, P., Malik, R. A., & Soran, H. (2016). Diabetes Dyslipidemia. *Diabetes Therapy*, 7(2), 203–219. <https://doi.org/10.1007/s13300-016-0167-x>
- Supartono, B. (2018). Tissue Engineering Therapy for Unhealed Diabetic Wound Using Mononuclear Stem Cells, Plasma Rich Platelets and Collagen. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 10(3), 7838–7841. <https://doi.org/10.26717/bjstr.2018.10.001960>
- Tandi, J., Ayu, G., & Nobertson, R. (2017). Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) Terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterolemia-Diabetes. *Farmakologika: Jurnal Farmasi*, 14(2), 112–118.
- Tandi, J., Claresta, J. A., Ayu, G., & Irwan, I. (2018). Effect Of Ethanol Extract Of Kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) Leaves in Blood Glucose, Cholesterol and Histopathology Pancreas of Male White Rats (*Rattus norvegicus*).



*Indonesian Journal of Pharmaceutical  
Science and Technology Journal Homepage,*  
*1,* 70–78.  
<http://jurnal.unpad.ac.id/ijpst/UNPAD70>

Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2017). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Publishing Group, 14*(2), 88–98.  
<https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>