UJI EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN KENIKIR *(Cosmos caudatus* Kunth.) TERHADAP PENURUNAN KADAR KOLESTEROL PADA TIKUS WISTAR *(Rattus norvegicus)* HIPERKOLESTEROLEMIA-DIABETES

Gusti Ayu, Joni Tandi, Ronaldy Nobertson
Program Studi S1 Farmasi, STIFA Pelita Mas Palu
Email: jonitandi757@yahoo.com

ABSTRACT

This research was a laboratory experiment using modified posttest study design randomized controlled group design. A total of 30 rats were divided into 6 groups, each group consisted of five mice with details of group I, II, III as a control group, and group IV, V, VI as the experimental group. Group I: normal control given CMC Na 0,5%; Group II: negative controls hypercholesterolemia-diabetic rats were given CMC Na 0,5%; Group III: positive controls hypercholesterolemia-diabetic rats were given a dose of simvastatin 0.9 mg/kg BB; each experimental group hypercholesterolemia-diabetic rats were given ethanol extract of leaves of marigolds at a dose of 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB, 400 mg/kg BB. The results showed ethanol extract of leaves of marigolds at a dose of 400 mg/kg BB effective in lowering cholesterol levels in male rats hypercholesterolemia-diabetic. The ethanol extract leaves of marigolds dose of 100 mg/kg BB and 200 mg/kg BB did not give full effect to decrease in cholesterol levels in male rats hypercholesterolemia-diabetic.

Keywords: Marigolds, Cholesterol, Streptozotocin.

ABSTRAK

Penelitian ini merupakan eksperimen laboratorium dengan menggunakan rancangan penelitian modifikasi *posttest randomized controlled group design*. Hewan uji yang digunakan sebanyak 30 ekor tikus dibagi menjadi 6 kelompok, setiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus dengan rincian kelompok I, II, dan III sebagai kelompok kontrol, dan kelompok IV, V, dan VI sebagai kelompok eksperimen. 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 eksperimen tikus hiperkolesterolemia-diabetes masing-masing diberi ekstrak etanol daun kenikir *(Cosmos caudatus* Kunth) dengan dosis dosis 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB, 400 mg/kg BB. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak etanol daun kenikir *(Cosmos caudatus* Kunth) dengan dosis 400 mg/kg BB efektif menurunkan kadar kolesterol pada tikus wistar *(Rattus norvegicus*) hiperkolesterolemia-diabetes. Ekstrak etanol daun kenikir *(Cosmos caudatus* Kunth) dosis 100 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB tidak memberikan efek maksimal terhadap penurunan kadar kolesterol pada tikus wistar *(Rattus norvegicus*) hiperkolesterolemia-diabetes.

Kata Kunci : Daun Kenikir, Kolesterol, Streptozotocin.

PENDAHULUAN

Kolesterol merupakan lemak yang terdapat di semua bagian tubuh termasuk system saraf, kulit, otot, hati, usus dan jantung. Kolesterol sangat dibutuhkan oleh tubuh dalam proses metabolisme misalnya sebagai bahan pembentuk dinding sel, membuat asam empedu, pengemulsi lemak, pembentukan vitamin D, sebagai hormon seks dan kortikosteroid (Iqbal J. *et al*. 2009). Secara normal kolesterol dapat diproduksi oleh tubuh dalam jumlah yang tepat, akan tetapi pola makan yang cenderung lebih mengkonsumsi makanan sumber hewani dengan lemak tinggi menyebabkan kolesterol berada dalam jumlah berlebih dalam darah atau yang disebut dengan hiperkolesterolemia (Katzung,1989).

Ateroklerosis adalah suatu penyakit yang ditandai dengan penebalan dan hilangnya elastisitas dinding arteri yang ditandai dengan terdapatnya aterom pada bagian intima arteri yang berisi kolesterol, zat lipoid dan lipofag. (Suyatna, F.D.2007). Menurut *World Health Organization* (WHO) tahun 2016 sekitar 17,5 juta atau setara dengan 30% orang meninggal akibat penyakit kardiovaskuler dan diperkirakan 7,4 juta kematian akibat penyakit jantung koroner. Faktor utama penyebab terbentuknya ateroklerosis adalah konsentrasi kolesterol yang tinggi dalam plasma darah dalam bentuk lipoprotein dengan densitas rendah (WHO, 2016).

Berbagai macam tanaman dapat digunakan sebagai obat alami, karena efek samping yang ditimbulkan sangat kecil jika digunakan dengan benar. Salah satu tanaman yang dapat menurunkan kadar kolesterol adalah daun kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) famili asteraceae. Daun kenikir memiliki senyawa flavonoid yang mampu mengurangi sintesis kolesterol dengan cara menghambat aktivitas enzim acyltranferase (ACAT) pada sel HepG2 yang berperan dalam penurunan esterifikasi kolesterol pada usus dan hati, serta menghambat aktivitas enzim 3-hidroksi-3-metil-glutaril-CoA yang menyebabkan penghambatan sintesis kolesterol (Arief, M.I., dkk.2012).

Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui efek ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) pada dosis 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB, dan 400 mg/kg BB terhadap penurunan kadar kolesterol tikus wistar *(Rattus norvegicus)*hiperkolesterolemia-diabetes dan menentukan dosis yang efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus putih jantan *(Rattus norvegicus)* yang diinduksi streptozotocin.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat

Alat-alat gelas, ayakan mesh no. 40, bejana maserasi, blender (kirin), botol minum tikus, cawan porselin, Cholest test *(mission ultra),* Cholest test strip *(mission ultra),* kandang tikus, lap serbet, mortir dan stamper, *rotary vaccum evaporator*, spuit injeksi (1 mL, 3 mL), spuit oral, spidol *(snowman)*, tabung reaksi, timbangan analitik *(precisa)*, tempat makan tikus, timbangan tikus *(cook master)*, *waterbath*.

Bahan

Daun kenikir *(Cosmos caudatus* Kunth.) diambil dari Desa Sidera, tikus putih jantan galur wistar diperoleh dari kota Yogyakarta, air suling, alkohol 70%, aqua pro injeksi, asam klorida, besi (III) klorida, *citrat buffer saline* (asam sitrat, natrium sitrat), dragendolf LP, etanol 96%, eter, simvastatin (indofarma), henskun *(sensi)*, kapas, kertas label, kertas saring, lakban, lieberman-burchard, masker, pakan standar, minyak babi, kuning telur bebek, serbuk magnesium. Na CMC, streptozotocin, tissue.

Pembuatan Larutan Induksi Streptozotocin

Streptozotocin ditimbang sebanyak 0,24 gram lalu dilarutkan menggunakan *citrate-buffer saline* dengan pH 4,5 lalu diinduksikan pada tikus melalui intraperitoneal (i.p). Dosis streptozotocin yaitu 30 mg/kg BB.

Pembuatan Suspensi Simvastatin 0,9 mg/kg BB

Dosis Simvastatin pada manusia dewasa adalah 10 mg per hari, jika dikonversi pada tikus dengan berat 200 gram adalah 0,18 maka dosis simvastatin untuk tikus adalah 0,9 mg/kg BB. Ditimbang serbuk tablet simvastatin yang setara dengan 3,6 mg kemudian disuspensi dalam Na CMC 0,5% hingga 50 ml kemudian dikocok hingga homogen.

Pembuatan Ekstrak Daun Kenikir

Simplisia daun kenikir yang telah diserbukkan sebanyak 600 gram diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96% selama 3 hari. Ekstrak kemudian disaring menggunakan kertas saring lalu diperoleh filtrat, selanjutnya filtrat dipekatkan menggunakan *rotary vaccum evaporator* pada suhu 60°C dan kemudian diuapkan dengan menggunakan *waterbath* hingga diperoleh ekstrak kental daun kenikir *(Cosmos caudatus* Kunth.).

Analisis data

Data yang diperoleh berupa kadar kolesterol tikus wistar *(Rattus norvegicus)* sebelum dan sesudah perlakuan dianalisis dengan menggunakan uji statistik *one way* ANOVA pada tingkat kepercayaan 95%. Uji ini digunakan untuk mengetahui adanya perbedaan antar kelompok perlakuan dan dilanjutkan dengan uji lanjut *post hoc Least Significant Difference* (LSD). Data dianalisis menggunakan program SPSS 23.

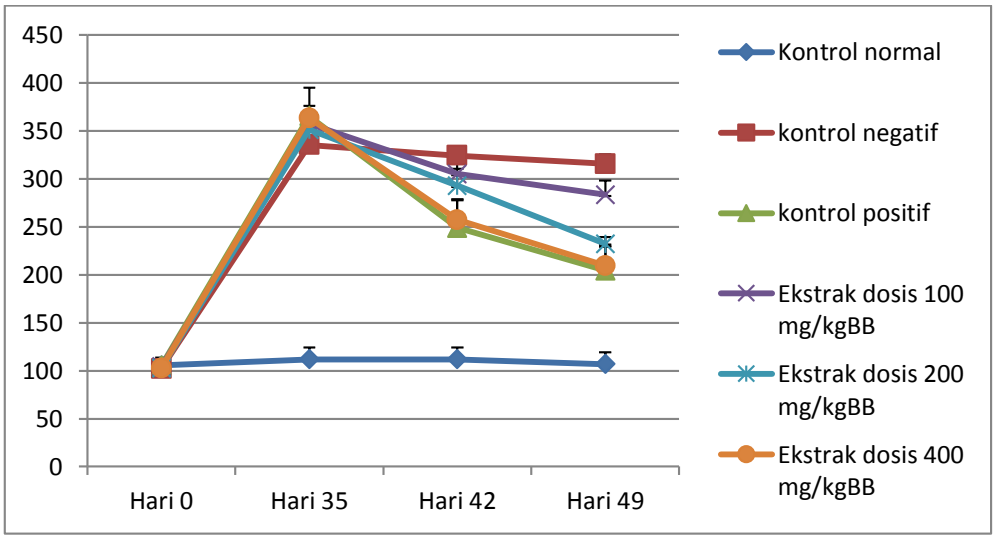
Tabel 1. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Kenikir

Pengujian	Hasil
Uji Alkaloid	Positif (+)
Uji Flavonoid	Positif (+)
Uji Polifenol	Positif (+)
Uji Saponin	Positif (+)
Uji Tanin	Positif (+)

Keterangan : (+) : mengandung golongan senyawa yang diuji

Tabel 2. Rerata dan Standar Deviasi hasil Pengukuran Kadar Kolesterol Hari ke-0,35,42 dan 49.

Hari Ke	Kontrol Normal	Kontrol Negatif	Kontrol Positif	Dosis 100 mg/kgBB	Dosis 200 mg/kgBB	Dosis 400 mg/kgBB
0	105.6±7.83	102.2±2.49	105.2±3.49	104±5.83	102.8±2.77	102.8±2.39
35	111.8±12.21	335.4±9.45	365.4±29.48	357.8±18.62	351.4±15.59	363.4±7.02
42	112±12.21	324.4±5.64	249±29.77	305±26.22	292.8±17.81	257.2±20.69
49	107±12.22	315.6±10.22	204.4±25.40	283.4±14.84	232.4±6.78	209.4±20.19



Gambar 1. Profil Kadar Kolesterol Hari ke-0,35,42 dan 49.

PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan hewan uji tikus wistar *(Rattus norvegicus)* sebanyak 30 ekor tikus. Penelitian ini menggunakan rancangan modifikasi *posttest randomized controlled group design,* terdiri atas dua kelompok penelitian yaitu kelompok kontrol (kelompok I kontrol normal; kelompok II kontrol negatif; kelompok III kontrol positif) dan kelompok eksperimental (kelompok IV, V, dan VI), dimana kelompok eksperimental diberikan ekstrak etanol daun kenikir sedangkan kelompok kontrol tidak diberikan ekstrak.

Hasil pengukuran kadar kolesterol pada hari ke-0 tikus wistar *(Rattus norvegicus)* ke 6 kelompok perlakuan yaitu berkisar antara 100 mg/dL – 119 mg/dL. Berdasarkan dari hasil pengukuran kadar kolesterol hewan uji tersebut maka dinyatakan kadar kolesterol hewan uji dalam keadaan normal karena masih berada pada range kadar < 200 mg/dL (Tjokronegoro A,Utama H, 2000).

Hasil pengukuran kadar kolesterol pada hari ke 35 semua kelompok tikus mengalami peningkatan kadar kolesterol darah yaitu kadar kolesterol > 326 mg/dL, kecuali kelompok kontrol normal. Pemberian pakan tinggi kolesterol dapat mengakibatkan terjadinya penimbunan lemak dalam hepar sehingga terjadi peningkatan jumlah acetil CoA dalam sel hepar.

Uji analisis *One Way Anova* pada hari ke 35 menunjukan bahwa terdapat

perbedaan yang signifikan ditandai dengan nilai *p*=0,000 (*p*<0,05), sehingga dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Test LSD* untuk melihat perbedaan yang bermakna pada setiap kelompok perlakuan. Hasil uji lanjut menunjukan bahwa kelompok kontrol normal berbeda signifikan dengan kelompok lainnya yaitu kontrol positif, kontrol negatif dan kelompok uji dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB.

Uji analisis *One Way Anova* pada hari ke 42 menunjukan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan ditandai dengan nilai *p*=0,000 (*p*<0,05), sehingga dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Test LSD* untuk melihat perbedaan yang bermakna pada setiap kelompok perlakuan. Hasil uji lanjut menunjukan bahwa kelompok hewan uji kontrol normal berbeda signifikan dengan semua kelompok. Kelompok kontrol negatif berbeda signifikan dengansemua kelompok, kecuali kelompok uji dosis 100 mg/kgBB, hal ini menunjukan bahwa ekstrak dosis 100 mg/kgBB sebanding dengan kontrol negatif yang artinya dosis 100 mg/kgBB belum mampu menurunkan kadar kolesterol secara signifikan. Kelompok kontrol positif berbeda signifikan dengan semua kelompok, kecuali kelompok uji dosis 400 mg/kgBB, hal ini menunjukan bahwa dosis 400 mg/kgBB mampu menurunkan kadar kolesterol yang sebanding dengan simvastatin, dimana simvastatin dapat menghambat 3-hidroksi-3-methylglutarhyl koenzim A (HMG CoA) reduktase merupakan enzim yang terlibat dalam sintesis kolesterol terutama di hati.

Uji analisis *One Way Anova* hari ke 49 menunjukan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan ditandai dengan nilai *p*=0,000 (*p*<0,05), sehingga dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Test LSD* untuk melihat perbedaan yang bermakna pada setiap kelompok perlakuan. Hasil uji lanjut menunjukan bahwa kelompok kontrol normal dan kontrol negatif berbeda signifikan dengan semua kelompok, hal ini menunjukan bahwa pemberian larutan Na CMC tidak memiliki efek untuk menurunkan atau meningkatkan kadar kolesterol pada hewan uji. Na CMC merupakan turunan dari selulosa yang digunakan sebagai zat tambahan pada industri pangan dan farmasi. Na CMC berfungsi sebagai pengental, stabilisator, dan pengemulsi, sehingga Na CMC tidak memiliki efek untuk menurunkan kadar kolesterol darah. Kelompok kontrol positif berbeda signifikan dengan kelompok kontrol normal, kontrol negatif, dan kelompok uji dosis 100 mg/kgBB, tetapi tidak berbeda signifikan dengan kelompok uji dosis 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB, hal ini menunjukan bahwa dosis 200 mg/kgBB sudah mampu menurunkan kadar kolesterol darah tikus meskipun tidak sebesar dosis 400 mg/kgBB.

Senyawa flavonoid mampu mengurangi sintesis kolesterol dengan cara menghambat aktivitas enzim acyltranferase (ACAT) pada sel HepG2 yang berperan dalam penurunan esterifikasi kolesterol pada usus dan hati, serta menghambat aktivitas enzim 3-hidroksi-3-metil-glutaril-CoA yang menyebabkan penghambatan sintesis kolesterol (Arief, M.I., dkk. 2012). Saponin dapat membentuk ikatan kompleks yang tidak larut dengan kolesterol yang berasal dari makanan dan berikatan dengan

asam empedu. Tannin dapat menghambat penyerapan lemak di usus dengan cara bereaksi dengan protein mukosa dan sel epitel usus (Siregar, R.N.I. 2015). Senyawa polifenol bekerja dengan cara memperlambat penyerapan triasilgliserol melalui penghambatan lipase pankreas, peningkatan ekskresi kolesterol melalui feses, peningkatan ekskresi reseptor LDL pada hati, dan penghambatan sekresi apolipoprotein B100 (Perumal, V., *et al.* 2014). Senyawa alkaloid dapat menghambat aktivitas enzim lipase pancreas sehingga meningkatkan sekresi lemak melalui feses yang mengakibatkan penyerapan lemak oleh hati sehingga tidak dapat diubah menjadi kolesterol (Lajuck, 2012).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Ekstrak daun kenikir mengandung senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, tannin, alkaloid, saponin, dan polifenol.
2. Ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) dosis 400 mg/kgBB efektif menurunkan kadar kolesterol darah tikus wistar (*Rattus caudatus*).
3. Ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) pada dosis bertingkat memberikan efek yang maksimal untuk menurunkan kadar kolesterol darah tikus wistar (*Rattus caudatus*).

SARAN

1. Ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth) dapat dijadikan sebagai modalitas pada penderita hiperkolesterolemia-diabetes, namun masih memerlukan penelitian dengan rancangan penelitian yg lebih baik dan waktu yang lebih lama.
2. Perlu dilakukan uji klinik langsung terhadap penderita hiperkolesterolemia-diabetes pada manusia.

DAFTAR PUSTAKA

Arief M.I., Novriansyah R., Tjeng B.I., Bimo H.M. 2012 . Potensi Bunga Karamunting (*Melastoma Malabathricum* L.) Terhadap Kadar Kolesterol Total Dan Trigliserida Pada Tikus Putih Janta Hiperlipidemia Yang Diinduksi Propiltiourasil. Program Studi Kedokteran Fak. Kedokteran Unlam: Kalimantan Selatan

Iqbal J, Hussain M.M. 2009. Intestinal lipid absorption. *American Journal of Pysiology Endocrinology and Metabolism.* 296:E1183-94

Katzung, B.G.1989. Farmakologi Dasar dan Klinik, Edisi 3. Penerbit Buku Kedokteran EGC: Jakarta

Lajuck, P. 2012. Ekstrak Daun Salam (*Eugenia poliantha*) Lebih Efektif Menurunkan Kadar Kolesterol Total dan LDL Dibandingkan Statin Pada Penderita Hiperlipidemia. *Tesis.* Program Pasca Sarjana Universitas Udayana: Denpasar. Hal: 93

Perumal V., Hamid A., Ismail A. 2014. Effect Of *Cosmos Caudatus* Kunth Leaves On The Lipid Profile Of A Hyperlipidemia-Induced Animal Model. J*ournal Of Food Chemistry and Nutrition Vol 2 no.1*. Universitas Putra. Malaysia. Hal: 1

Siregar, R.N.I. 2015. The Effect Of *Eugenia Polyantha* Extract On LDL Cholesterol. Faculty Of Medicine, Lampung University: Lampung

Suyatna, F.D.2007. *Farmakologi dan Terapi Edisi V*. Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta. Hal : 373-378.

Tandi, J., Muthi'ah H Z*., Yuliet., Yusriadi.* (2016) "*Efektivitas Ekstrak Daun Gedi Merah Terhadap Glukosa Darah, Malondialdehid, 8-Hdroksi-Deoksiguanosin, Insulin Tikus Diabetes*," *Trop. Pharm. Chem*, 3(4), Hal. 264–276.

Tandi, J., As'ad, S., Natzir, R., & Bukhari, A. (2016). *Test Of Ethanolextract Red Gedi Leaves (Albelmoschus Manihot. (L.) Medik) In White Rat (Rattus Norvegicus) Type 2 Diabetes Mellitus*. *International Journal Of Sciences*, *30*(4), 84–94.

Tandi, J., Rakanita, Y., Hastuti, & Mulyani, S. (2017). *Efektivitas Anthihiperurisemia Ekstrak Etanol Daun Seledri (EEDS) Pada Tikus Induksi Oksalat*. *Journal Of Tropical Pharmacy And Chemistry*, *4*(1), 1–6.

Tandi, J., Wulandari, A., & Asrifa. (2017). *Efek Ekstrak Etanol Daun Gendola Merah (Basella Alba L.) Terhadap Kadar Kreatinin, Ureum Dan Deskripsi Histologis Tubulus Ginjal Tikus Putih Jantan (Rattus Norvergicus) Diabetes Yang Diinduksi Streptozotocin*. *Jurnal Farmasi Gelenika*, 1–10.

Tjokronegoro A,Utama H. 2000. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam.* Edisi III Jilid I. Balai Penerbit FKUI. Jakarta. Hal: 578 dan 702

World Health Organization.2016. Cardiovasculer Diseases (CVDs). Media Centre. Hal: 1