



**UNIVERSITAS PANCASILA
PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU FARMASI**

RINGKASAN DISERTASI

**POTENSI EKSTRAK ETANOL 70% BUAH CANTIGI UNGU
[*Vaccinium varingiaefolium* (BL.) Miq]
SEBAGAI ANTISINDROM METABOLIK**

Oleh

**Ana Yulyana
NPM : 5416230001**

**Disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Doktor Farmasi pada Universitas Pancasila**

**JAKARTA
2023**

DEWAN PENGUJI SIDANG TERBUKA

KETUA

Prof. Dr. Edie Toet Hendratno, S.H, M.Si, FCBArb
Rektor Universitas Pancasila, Jakarta

PROMOTOR

Promotor : Prof. Dr. apt. Syamsudin A., M.Biomed.
Guru Besar Tetap Fakultas Farmasi
Universitas Pancasila Jakarta

Ko-Promotor I : Dr. rer. nat, apt. Chaidir
Lektor Kepala Tetap Fakultas Farmasi
Universitas Pancasila Jakarta
Peneliti PRBBOOT BRIN
(Pusat Riset Bahan Baku Obat & Obat Tradisional,
Badan Riset dan Inovasi Nasional), Serpong Banten.

Ko-Promotor II : Prof. (ris) Dr. Partomuan Simanjuntak. M.Sc.
Lektor Kepala Tetap Fakultas Farmasi
Universitas Pancasila Jakarta
Peneliti Ahli Utama PRBBOOT BRIN
(Pusat Riset Bahan Baku Obat & Obat Tradisional,
Badan Riset dan Inovasi Nasional), Cibinong.

PENGUJI

Penguji I : Prof. Dr. apt. Ratna Djamil, M.Si.
Guru Besar Tetap Fakultas Farmasi
Universitas Pancasila, Jakarta

Penguji II : Prof. Dr. apt. Ros Sumarny, M.S.
Guru Besar Tetap Fakultas Farmasi
Universitas Pancasila, Jakarta

Penguji III : Dr. apt. Yesi Desmiaty, M.Si.
Lektor Kepala Tetap Fakultas Farmasi
Universitas Pancasila, Jakarta

Penguji IV : Prof. Dr. Muhammad Taher Bakhtiar
Head of Research Kulliyah of Pharmacy
International Islamic University Malaysia

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur dipanjatkan kehadirat Allah SWT, yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga disertasi yang berjudul “Potensi Ekstrak Etanol 70% Buah Cantigi Ungu [*Vaccinium varingiaefolium* (BL.) Miq] Sebagai Antisindrom Metabolik” dapat diselesaikan dengan baik. Disertasi ini diajukan untuk memperoleh gelar Doktor Farmasi dari Universitas Pancasila.

Dalam penyusunan dan penyelesaian disertasi ini banyak mendapatkan bantuan dan dorongan dari berbagai pihak, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati, diucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. Dr. apt. Syamsudin Abdillah, M.Biomed., sebagai Promotor dan Dekan Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, yang telah memberikan arahan dan bimbingan selama penelitian dan penyusunan disertasi.
2. Dr. rer. nat. apt. Chaidir, dan Prof. (ris) Dr. Partomuan Simanjuntak, M.Sc sebagai Kopromotor I dan Kopromotor II dari Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN) yang telah memberikan arahan dan bimbingan selama penelitian dan penyusunan disertasi.
3. Prof. Dr. rer.nat. apt. Deni Rahmat, M.Si., sebagai Ketua Program Studi Doktor Ilmu Farmasi Universitas Pancasila yang telah memberikan motivasi dan arahan kepada kandidat selama penelitian dan penyusunan disertasi.
4. Prof. Ilya Raskin, Ph.D Department of Plant Biology and Pathology, Rutgers University, New Jersey, USA as a mentor of CBCD (*Center for Botanicals and Chronic Diseases*)
5. Prof. Vyacheslav (Slavik) Dushenkov, Ph.D, Managing Director of GIBEX, University New York, *Global Institute for BioExploration* (GIBEX), sebagai mentor program CBCD (*Center for Botanicals and Chronic Diseases*)
6. Dr. Barbara J. Smith researcher Rutgers University sebagai mentor program CBCD (*Center for Botanicals and Chronic Diseases*)
7. Prof. Dr. Ernawati Sinaga, MS. apt. *Professor of Biochemistry and Molecular Biology*, Universitas Nasional sebagai mentor program CBCD Indonesia
8. Seluruh staf pengajar Program Doktor Ilmu Farmasi Universitas Pancasila.
9. Semua pihak yang tidak bisa Penulis sebutkan satu persatu yang telah membantu dalam menyelesaikan penelitian ini.

Disadari sepenuhnya bahwa disertasi ini masih banyak kekurangan dan kelemahan. Dimohon saran dan kritik yang membangun agar dapat menjadi lebih baik. Akhir kata diharapkan penelitian ini dapat bermanfaat bagi pembaca lainnya.

Jakarta, Agustus 2023

Penulis

DAFTAR ISI

DEWAN PENGUJI SIDANG TERBUKA	i
KATA PENGANTAR	ii
DAFTAR ISI	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang.....	1
B. Tujuan Penelitian.....	4
C. Manfaat Penelitian.....	5
D. Kebaruan.....	5
BAB II METODOLOGI PENELITIAN	
A. Kerangka dan Landasan Teori.....	6
B. Kerangka Konsep	8
C. Alur Penelitian	9
D. Hipotesis	11
BAB III DATA DAN PEMBAHASAN	
A. Karakteristik Buah Cantigi.....	12
B. Karakteristik Ekstrak Buah Cantigi.....	13
C. Kadar Total Fenol, Flavonoid Dan Antosianin	13
D. Aktivitas Antioksidan.....	14
E. Aktivitas Enzim α -Glukosidase Inhibitor	15
F. Aktivitas Enzim Lipase Inhibitor	16
G. Aktivitas ACE Inhibitor	16
H. Parameter Spesifik Ekstrak Etanol 70% Buah Cantigi	17
I. Profil Flavonoid Dan Antosianin Menggunakan LC-HRMS...	18
J. Efektivitas Anti Sindrom Metabolik Ekstrak Etanol 70% Buah Cantigi Secara <i>In Vivo</i>	19
K. Hasil Toksisitas Akut Ekstrak Etanol 70% CTP	34
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	
A. Kesimpulan.....	36
B. Saran.....	36
DAFTAR PUSTAKA	37
PUBLIKASI ILMIAH SELAMA STUDI	46
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	47

ABSTRAK

Nama : Ana Yulyana
Program Studi : 5416230001
Judul : Potensi Ekstrak Etanol 70% Buah Cantigi Ungu
[*Vaccinium varingiaefolium* (BL.) Miq] Sebagai
Antisindrom Metabolik
Promotor : Prof. Dr. apt. Syamsudin A., M.Biomed.
Co-Promotor : Dr. rer. nat, apt. Chaidir.
Prof. (ris) Dr. Partomuan Simanjuntak. M.Sc.

Buah cantigi ungu [*Vaccinium varingiaefolium* (BL.) Miq] memiliki aktivitas antioksidan, berdasarkan literatur belum ada penelitian tanaman cantigi terhadap aktivitas antidiabetes, antihipertensi, antiobesitas dan anti sindrom metabolik. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui ekstrak etanol 70% buah cantigi sebagai antisindrom metabolik secara *in vitro* dan *in vivo*, analisis profil metabolit dan uji toksisitas akut. Buah cantigi yang berasal dari gunung Tangkuban Parahu dan Papandayan masing-masing dilakukan maserasi dengan etanol 70% kemudian dilakukan pengujian aktivitas secara *in vitro* untuk penghambatan radikal bebas (antioksidan), enzim α -glukosidase (antidiabetes), lipase pankreas (antiobesitas), dan ACE (antihipertensi). Untuk mengetahui kandungan metabolit sekunder dalam ekstrak tersebut dilakukan analisis menggunakan LC-HRMS serta dilakukan karakterisasi ekstrak secara spesifik dan non spesifik. Ekstrak yang memiliki aktivitas terbaik dilanjutkan pengujian *in vivo* terhadap tikus dengan pemberian HFD (*High fat diet*) selama 90 hari hingga diperoleh kondisi sindrom metabolik dan diberikan perlakuan ekstrak dengan tiga dosis hingga diperoleh dosis efektif dan pengujian toksisitas akut hingga diperoleh nilai LD₅₀. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol 70% buah cantigi yang berasal dari Gunung Tangkuban Parahu secara *in vitro* memiliki aktivitas sebagai antioksidan, antidiabetes, antikolesterol dan antihipertensi dengan nilai IC₅₀ berturut-turut sebesar: 9,67 ; 82,49 ; 111,24 dan 26,64 μ g/mL. Ekstrak etanol 70% buah cantigi sudah dilakukan karakterisasi dengan parameter spesifik dan non spesifik, berdasarkan profil LC-HRMS, ekstrak etanol 70% buah cantigi mengandung flavonoid: asam klorogenat, kuersetin, mikuelianin, asam 5-cafeoil sikimat, dan fenol: asam kuinat, asam sikimat, 6-metoksimelein dan umbelliferon ; serta antosianin: delpinidin, delpinidin 3-glukosida, malvidin 3-glukosida dan Peonidin 3-glukosida. Secara *in vivo*, ekstrak etanol 70% buah cantigi mampu mempertahankan kadar kolesterol, tekanan darah dan berat badan meskipun dengan pemberian diet tinggi lemak selama 90 hari, dan memiliki nilai LD₅₀ >5000 mg/kg BB dengan kategori tidak toksik. Kesimpulan penelitian ini adalah ekstrak etanol 70% buah cantigi dapat dijadikan alternatif dalam pencegahan sindrom metabolik yang meliputi gejala hiperlipidemia, hipertensi dan obesitas.

Kata Kunci: Buah cantigi, *in vitro*, LC-HRMS, *in vivo*, sindrom metabolik, toksisitas akut

ABSTRACT

Name : Ana Yulyana
Program Studi : 5416230001
Title : Potential of 70% Ethanol Extract of Purple Cantigi Fruit [*Vaccinium varingiaefolium* (BL.) Miq] as an Antimetabolic Syndrome
Promotor : Prof. Dr. apt. Syamsudin A., M.Biomed.
Co-Promotor : Dr. rer. nat, apt. Chaidir.
Prof. (ris) Dr. Partomuan Simanjuntak. M.Sc.

Purple cantigi fruit [*Vaccinium varingiaefolium* (BL.) Miq] has antioxidant activity, based on the literature there is no study of cantigi plant on antidiabetic, antihypertensive, antiobesity and antimetabolic syndrome activities. The aim of this study was to determine the 70% ethanol extract of cantigi fruit as an anti-metabolic syndrome *in vitro* and *in vivo*, analyze the profile of metabolites and test acute toxicity. Cantigi fruit from Mount Tangkuban Parahu and Papandayan were macerated with 70% ethanol, then tested for *in vitro* activity for inhibition of free radicals (antioxidants), α -glucosidase enzymes (antidiabetic), pancreatic lipase (antiobesity), and ACE. (antihypertensive). To determine the content of secondary metabolites in the extract, analysis was carried out using LC-HRMS and specific and non-specific characterization of the extract was carried out. The extract that had the best activity was continued with *in vivo* testing on rats by administering HFD (High fat diet) for 90 days until the condition of the metabolic syndrome was obtained and treated with three doses of the extract to obtain the effective dose and acute toxicity testing to obtain the LD₅₀ value. The results showed that the 70% ethanol extract of cantigi fruit from Mount Tangkuban Parahu *in vitro* had activity as an antioxidant, antidiabetic, anticholesterol and antihypertensive with IC₅₀ values of: 9.67; 82.49; 111.24 and 26.64 μ g/mL. The 70% ethanol extract of cantigi fruit has been characterized with specific and non-specific parameters, based on the LC-HRMS profile, the 70% ethanol extract of cantigi fruit contains flavonoids: chlorogenic acid, quercetin, miquelianin, 5-cafeoylsikimic acid, and phenols: quinic acid, citric acid. shikimate, 6-methoxymelein and umbelliferon; and anthocyanins: delpinidin, delpinidin 3-glucoside, malvidin 3-glucoside and peonidin 3-glucoside. *In vivo*, 70% ethanol extract of cantigi fruit was able to maintain cholesterol levels, blood pressure and body weight even with a high-fat diet for 90 days, and had an LD₅₀ value of >5000 mg/kg BW in the non-toxic category. The conclusion of this study is that 70% ethanol extract of cantigi fruit can be used as an alternative in preventing metabolic syndrome which includes symptoms of hyperlipidemia, hypertension and obesity.

Keywords: cantigi fruit, *in vitro*, LC-HRMS, *in vivo*, metabolic syndrome, acute toxicity

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Sindrom metabolik (SM) pada saat ini telah menjadi masalah kesehatan masyarakat dan tantangan klinis di seluruh dunia berkaitan dengan urbanisasi (perubahan gaya hidup dan pola makan), asupan energi yang berlebihan, peningkatan kejadian obesitas dan gaya hidup *sedentary* serta terkait dengan dampak yang ditimbulkannya. Diperkirakan lima hingga sepuluh tahun mendatang akan terjadi peningkatan risiko diabetes melitus (DM) tipe 2 sebanyak lima kali lipat dan penyakit kardiovaskular sebanyak dua kali lipat (1).

SM adalah kombinasi dari gangguan kesehatan yang disebabkan oleh kelebihan berat badan dan obesitas, sehingga dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular, diabetes dan penyakit serius lainnya. Menurut definisi yang diterima secara luas, seseorang memiliki SM ketika mengalami minimal tiga gejala seperti kondisi obesitas dengan indeks massa tubuh (BMI) lebih dari 30, atau lingkar pinggang yang besar (lebih dari 40 inci pada pria dan 35 inci pada wanita), mengalami peningkatan trigliserida (lemak dalam darah lebih dari 150 mg/dL, kadar kolesterol HDL kurang dari 40 mg/dL (pria) dan kurang dari 50 mg/dL (wanita), tekanan darah tinggi sistolik lebih dari 130 mmHg dan diastolik lebih dari 85 mmHg, atau hipertensi yang memerlukan pengobatan, serta peningkatan gula darah dengan kadar glukosa plasma puasa lebih dari 100 mg/dL, atau sedang mengonsumsi obat diabetes (2).

Berdasarkan data epidemiologi, prevalensi SM pada tahun 2017 mencapai 25% dari jumlah penduduk dunia dan di Indonesia 23,34% dari jumlah penduduk di Indonesia. Penderita SM terdapat pada usia 26–82 tahun dengan kategori pria (26,2%) dan wanita (21,4%) (3).

Prevalensi SM meningkat pesat di negara berkembang karena perubahan gaya hidup. Prevalensi SM pada orang dewasa bervariasi dari satu populasi ke populasi lainnya. SM juga ditandai dengan hipertrigliseridemia dan konsentrasi rendah lipoprotein densitas tinggi (HDL), kolesterol (dislipidemia), tekanan

darah tinggi, gangguan toleransi glukosa dan obesitas sentral. WHO memperkirakan bahwa penderita diabetes akan mencapai hingga 377 juta orang pada tahun 2030 dan SM juga diakui sebagai faktor risiko penyakit kardiovaskular (CVD) dan mortalitas kardiovaskular (4,5). Orang dengan sindrom metabolik dua kali lebih mungkin untuk mengembangkan penyakit kardiovaskular dan lima kali lebih mungkin mengembangkan diabetes tipe 2. SM juga memiliki risiko terhadap penyakit stroke dan infark miokard sebesar dua sampai dengan empat kali (6).

Dalam upaya pencegahan atau pengobatan SM yang utama adalah dengan mengubah pola hidup sehat antara lain meningkatkan aktivitas fisik dan mengonsumsi makanan sehat. Tujuan utama pengobatan SM adalah untuk menurunkan risiko penyakit jantung dan mencegah diabetes tipe 2 yang belum berkembang. Jika sudah memiliki diabetes tipe 2, pengobatan dapat menurunkan risiko penyakit jantung dengan mengendalikan semua faktor risiko. Perubahan gaya hidup jantung sehat adalah pengobatan lini pertama untuk SM (7).

Perubahan gaya hidup sehat yang dapat membantu mengontrol faktor risiko dan mencegah komplikasinya. Jika perubahan gaya hidup sehat tidak berhasil secara maksimal, maka memerlukan bantuan jenis obat-obatan tertentu, seperti obat penurun tekanan darah, mengontrol kadar trigliserida dan kolesterol, dan penurun kadar gula darah.(8)

Saat ini, penggunaan obat-obatan kimia sintetis untuk SM selain menimbulkan reaksi efek samping seperti kerusakan hati, anemia, gagal jantung, dan efek yang merugikan lainnya (9). Berdasarkan hal tersebut maka perlu dicari upaya dalam hal pengembangan obat herbal terstandar yang lebih efektif, dengan efek samping rendah dan biaya terjangkau dengan menggunakan berbagai macam herbal, termasuk ekstrak atau komponen aktif yang diisolasi dari tanaman dan dapat digunakan untuk SM (10).

Obat herbal dan produknya dapat menurunkan berat badan melalui lima mekanisme, yaitu penekan nafsu makan dan pengurangan asupan energi, stimulasi termogenesis dan promotor metabolisme, penghambatan aktivitas

lipase pankreas dan pengurangan penyerapan lemak, peningkatan lipolisis, dan penurunan lipogenesis (11).

Penelitian yang memanfaatkan herbal untuk alternatif pengobatan SM telah banyak dilakukan termasuk herbal dari genus *Vaccinium*, yaitu memanfaatkan buahnya (*berry*) diantaranya Bilberry (*V. myrtillus* L.) yang kaya dengan kandungan fenolat, flavonoid, dan antosianins (12). Indonesia juga memiliki herbal dari genus *Vaccinium* yaitu *V. varingiaefolium* dengan nama lokal Cantigi. Berdasarkan letak geografisnya, tumbuhan ini banyak tumbuh di sekitar kawah gunung berapi, diantaranya wilayah Jawa Barat yaitu gunung Tangkuban Parahu Bandung (2665 mdpl, pH tanah 4,1) dan gunung Papandayan Garut (2087 mdpl, pH tanah 5) namun belum diteliti manfaatnya untuk membantu mengatasi masalah SM. Buahnya yang matang berwarna ungu kehitaman juga mengandung fenolat, flavonoid, dan antosianin (13).

Hasil pemurnian dan identifikasi terhadap ekstrak buah cantigi yang dilakukan homogenisasi menggunakan campuran asetonitril-asam trifluoroasetat- air (49,5:0,5:50 v/v/v) diperoleh senyawa golongan antosianin, antara lain : sianidin, peonidin, delfinidin, petunidin, dan malvidin (14). Penelitian Solikhah (2017) menyebutkan bahwa cantigi ungu (*Vaccinium varingiaefolium* (Bl.) Miq.) diduga kuat mengandung antosianin dalam bentuk glikosida dan berpotensi sebagai suplemen yang memiliki aktivitas sebagai antioksidan (15). Penelitian Yulyana *et all.* (2016) menyebutkan bahwa daun cantigi dari Tangkuban Parahu yang diekstraksi dengan cara maserasi bertingkat mulai dari *n*-heksan, etil asetat dan etanol masing- masing memiliki aktivitas antioksidan dengan nilai IC₅₀ sebesar 1726,35, 56,75 dan 15,62 µg/mL dan aktivitas pada sel leukemia L1210 (IC₅₀) 12,67; 8,29; dan 10,42 µg/mL (12).

Penelitian Sholeha (2019) menyebutkan bahwa ekstrak metanol daun cantigi merah memiliki aktivitas antioksidan sebesar 141,22 µg/mL (16). Penelitian Kosasih (2019) menyebutkan bahwa ekstrak etil asetat daun cantigi merah yang berasal dari Gunung Tangkuban Parahu memiliki aktivitas anti kanker terhadap sel T47D dan MCF7 dengan IC₅₀ 7,23 dan 88,89 µg/mL.

Ekstrak daun cantigi yang dijadikan sediaan nanopartikel memiliki aktivitas antioksidan 16,84 µg/mL (17).

Berdasarkan uraian diatas, SM sangat erat kaitannya dengan obesitas, diabetes, dan hipertensi, maka dilakukan penelitian pengujian terhadap buah cantigi yang berasal dari gunung Tangkuban Parahu dan Papandayan yang di ekstraksi menggunakan etanol 70%. Pengujian aktivitas secara *in vitro* untuk antioksidan, penghambatan enzim α -glukosidase, lipase dan ACE. Kemudian dilakukan penentuan kadar total fenol, flavonoid dan antosianin. Ekstrak yang memiliki aktivitas terbaik secara *in vitro* kemudian dilakukan karakterisasi ekstrak secara spesifik dan non spesifik serta dianalisis profil metabolitnya menggunakan LC-HRMS (*Liquid Chromatography- High-resolution mass spectrometry*). Tahap selanjutnya dilakukan pengujian secara *in vivo* terhadap tikus dengan kondisi sindrom metabolik hingga diperoleh dosis efektif dan ditentukan nilai LD₅₀ melalui pengujian toksisitas akut.

B. TUJUAN PENELITIAN

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Tujuan Umum

Mengevaluasi kandungan senyawa flavonoid yang terdapat dalam ekstrak buah cantigi ungu [*Vaccinium Varingiaefolium* (Bl.) Miq] terhadap aktivitas antisindrom metabolik dalam mekanismenya menurunkan berat badan, menghambat enzim lipase (anti obesitas), dan menghambat enzim α -glukosidase (anti diabetes) serta menghambat pembentukan lemak darah (anti hiperlipidemia) dan menurunkan tekanan darah (anti hipertensi).

2. Tujuan Khusus

- a) Mengevaluasi aktivitas ekstrak etanol 70% buah cantigi yang berasal dari Gunung Tangkuban Parahu dan Papandayan sebagai antioksidan.
- b) Menguji dan menganalisis kadar total fenol, flavonoid dan antosianin dari ekstrak etanol 70% buah cantigi ungu [*Vaccinium Varingiaefolium* (Bl.) Miq] yang berasal dari Gunung Tangkuban Parahu dan Papandayan.

- c) Mengevaluasi aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase, lipase dan ACE dari ekstrak etanol 70% buah cantigi ungu [*Vaccinium Varingiaefolium* (Bl.) Miq] yang berasal dari Gunung Tangkuban Parahu dan Papandayan.
- d) Memperoleh informasi profil senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak etanol 70% buah cantigi.
- e) Mendapatkan dosis efektif ekstrak etanol 70% buah cantigi yang memiliki aktivitas anti sindrom metabolik.
- f) Memperoleh nilai LD₅₀ (toksisitas akut) dari pemberian ekstrak etanol 70% buah cantigi ungu

C. MANFAAT PENELITIAN

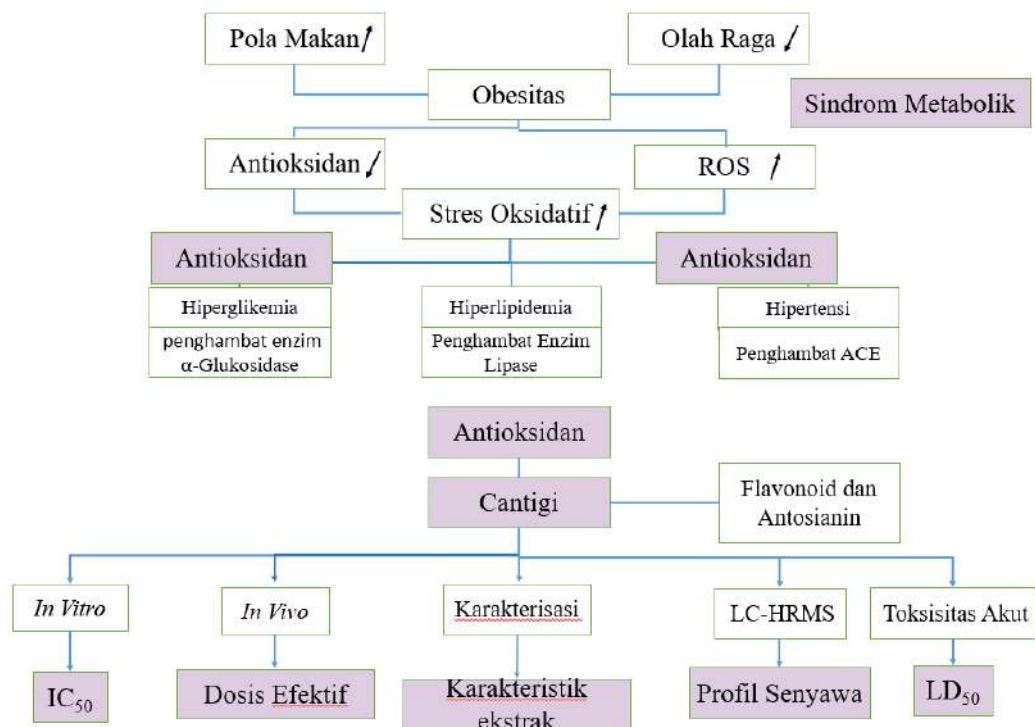
Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kebaruan keilmuan tentang efektivitas ekstrak etanol 70% buah cantigi ungu sebagai antisindrom metabolik serta dapat dimanfaatkan sebagai kandidat obat herbal terstandar.

D. KEBARUAN

1. Profil metabolit sekunder ekstrak etanol 70% buah cantigi menggunakan LC-HRMS.
2. Pengembangan ekstrak etanol 70% buah cantigi sebagai anti sindrom metabolik.
3. Analisis dosis efektif ekstrak etanol 70% buah cantigi sebagai anti sindrom metabolik pada tikus.
4. Nilai LD₅₀ ekstrak etanol 70% buah cantigi yang diperoleh dari gunung Tangkuban Parahu.

BAB II METODOLOGI PENELITIAN

A. KERANGKA DAN LANDASAN TEORI



Gambar.II.1 Kerangka Teori

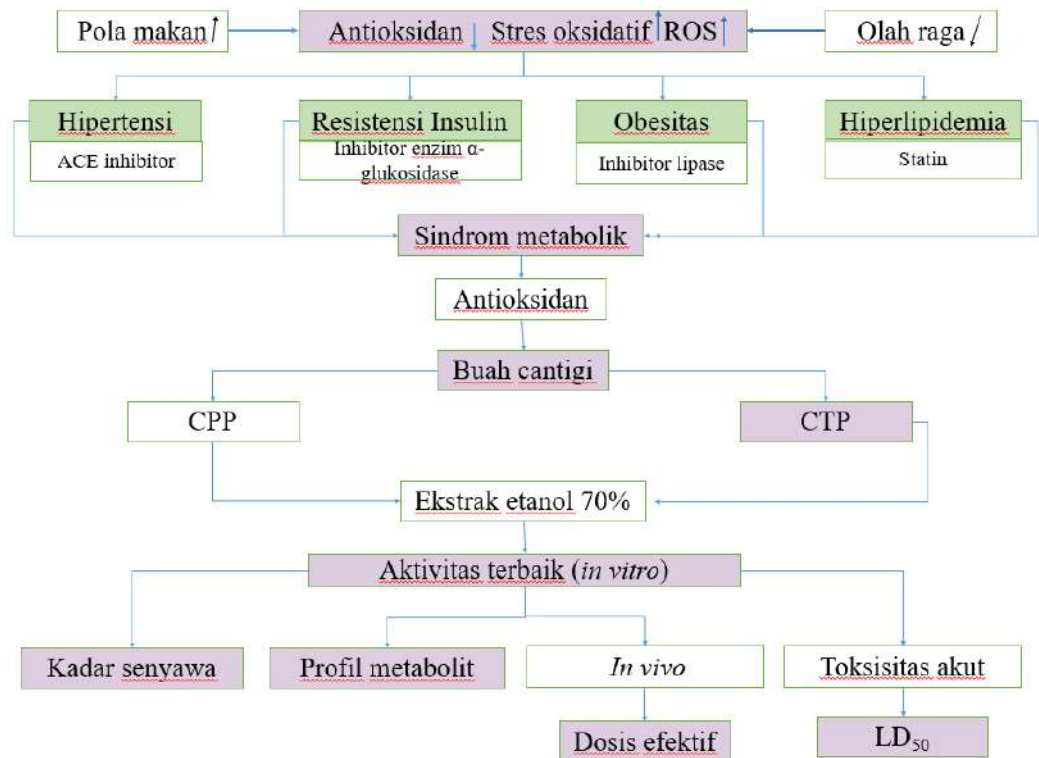
Suatu keadaan SM ditandai dengan meningkatnya pola makan yang disertai kurangnya olah raga, maka akan menyebabkan obesitas. Jika sudah terjadi obesitas, maka antioksidan dalam tubuh akan menurun dan *reactive oxygen species* (ROS) akan meningkat serta dapat menyebabkan stres oksidatif meningkat pula. Jika sudah terjadi hal demikian, maka tubuh akan mudah mengalami hiperglikemia, hiperlipidemia dan hipertensi karena antioksidan dalam tubuh tidak cukup untuk memenuhi nutrisi. Untuk itu diperlukan antioksidan dari luar tubuh (eksogen), dan salah satu tanaman yang mengandung antioksidan adalah cantigi. Cantigi memiliki aktivitas antioksidan karena mengandung flavonoid dan antosianin. Berdasarkan informasi tersebut maka dalam penelitian ini dilakukan pengujian kadar

antosianin dan flavonoid, pengujian aktivitas secara *in vitro*, *in vivo* dan profil metabolit serta toksisitas akut.

Landasan Teori

Buah Cantigi (*V. varingiaefolium* (BL.) Miq.) diduga kuat mengandung flavonoid dan antosianidin yaitu sianidin dan peonidin. Buah ini memiliki kemiripan dengan *bilberry* (*V. myrtillus* L) yang telah dilaporkan memiliki banyak manfaat bagi kesehatan, termasuk dapat membantu masalah sindrom metabolik. Kedua tanaman ini juga masih satu genus. Penelitian sebelumnya menunjukkan ekstrak etanol buah cantigi memiliki aktivitas antioksidan sangat kuat. Selain itu, antosianin mempunyai efek antioksidan yang dapat mencegah efek merusak dari oksidan, menghambat onset peroksidasi lemak, menjauhkan radikal bebas dan melindungi organisme aerob dari stres oksidatif yaitu meningkatnya pembentukan ROS (*reactive oxygen species*). Berbagai metode ekstraksi dan evaluasi antosianin telah dikembangkan untuk mengekstraksi, mengetahui komponen, dan aktivitas antosianin dari berbagai buah (*berry*) dari tumbuhan bergenus *Vaccinium*. Metode-metode ekstraksi sebelumnya dan pemurnian serta metode-metode uji yang terkait dengan pengujian aktivitas sindrom metabolik dapat digunakan.

B. KERANGKA KONSEP

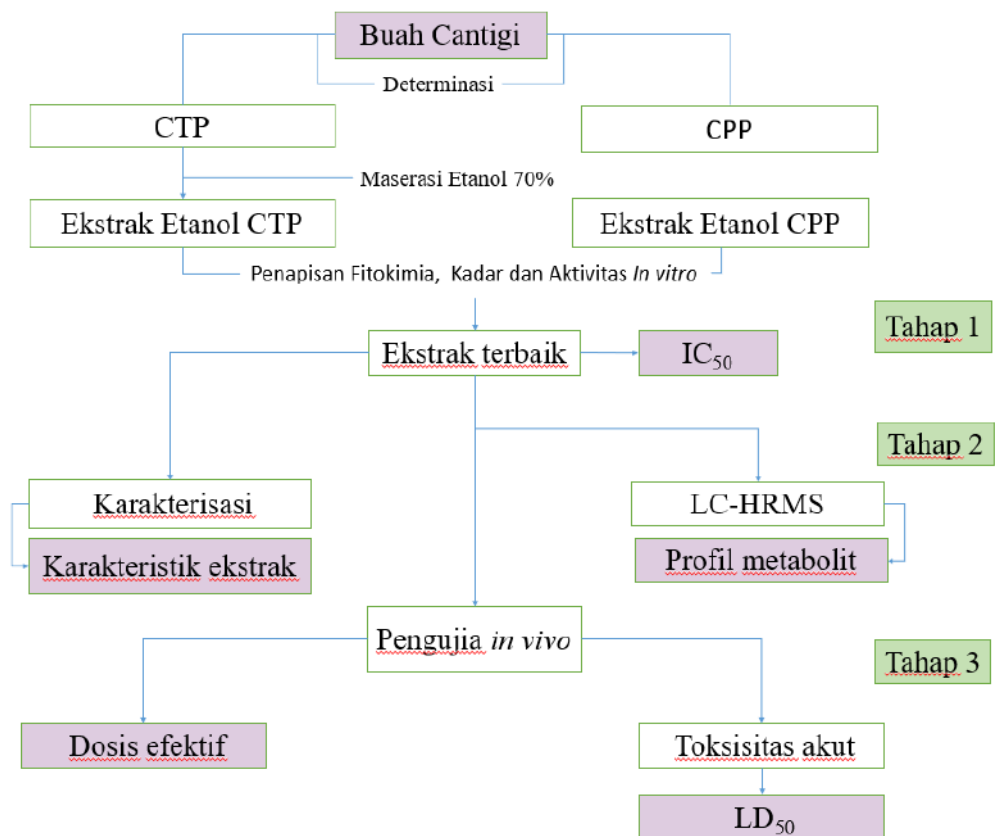


Gambar II.2 Kerangka Konsep

Penelitian ini menggunakan buah Cantigi [*Vaccinium Varingiaefolium* (Bl.) Miq], didahului dengan pengambilan sampel dari 2 tempat yang berbeda, yaitu Tangkuban Parahu dan Papandayan. Sampel tersebut dibuat ekstrak dengan metode maserasi. Pengujian tahap pertama meliputi pemeriksaan kandungan flavonoid, polifenol, dan antosianin. Pemeriksaan dilanjutkan untuk mengetahui aktivitas antioksidan dengan metode peredaman radikal bebas DPPH. Pemeriksaan berikutnya yaitu uji *in vitro* (penghambatan enzim lipase, ACE dan enzim α -glucosidase). Semua evaluasi ini dilakukan di Laboratorium Genomik Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN). Pengujian tahap kedua yaitu melakukan karakterisasi ekstrak meliputi parameter spesifik dan non spesifik serta menganalisis kandungan metabolit sekunder ekstrak menggunakan LC-HRMS.

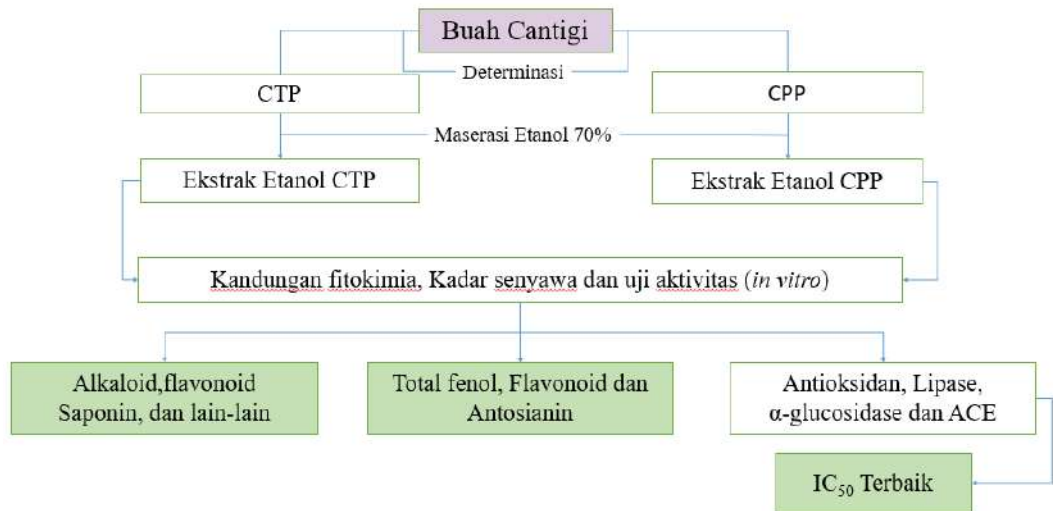
Pengujian tahap ketiga melakukan uji aktivitas anti sindrom metabolik secara *in vivo* dilakukan di Laboratorium iRATco, Dramaga Bogor, serta melakukan pengujian toksisitas akut di Pusat Studi Biofarmaka Tropika Bogor.

C. ALUR PENELITIAN

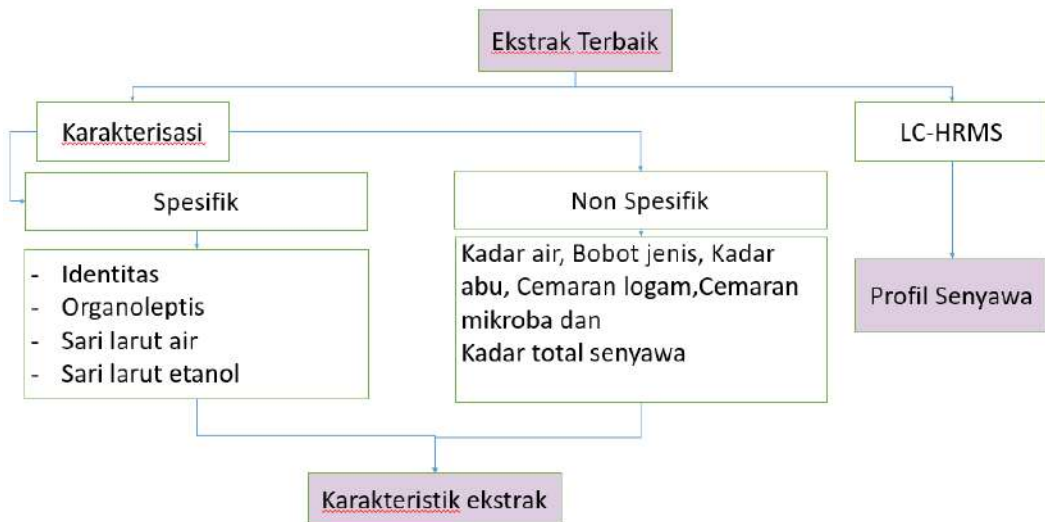


Gambar II.3 Alur penelitian

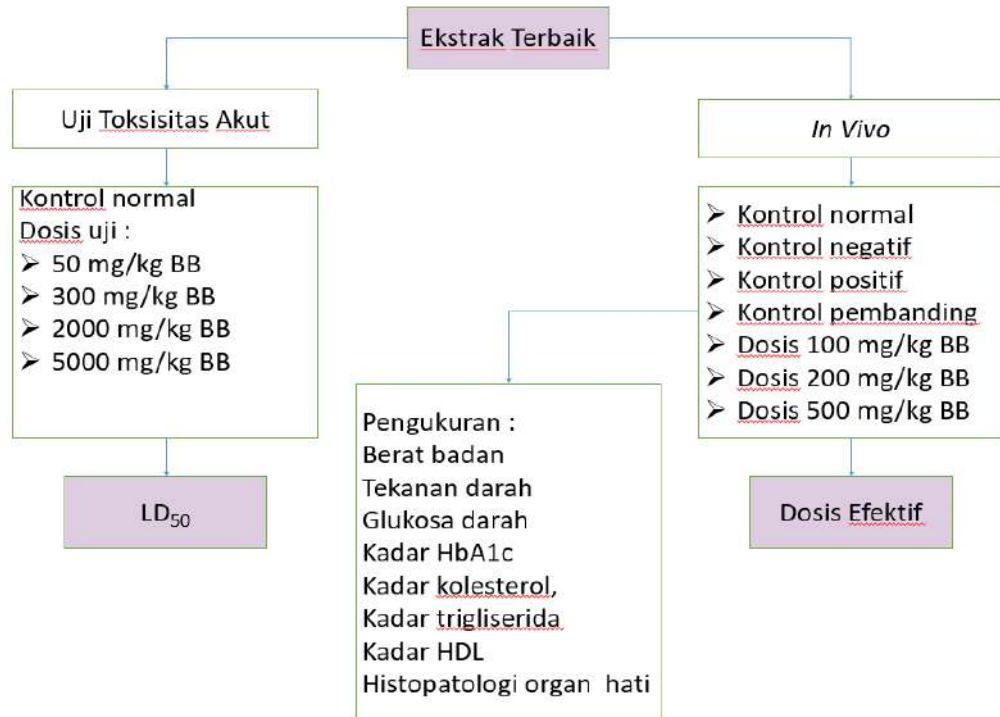
Tahap 1



Tahap 2



Tahap 3



Gambar II.4 Skema Alur Penelitian

D. HIPOTESIS

Hipotesis dalam penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut:

1. Ekstrak buah Cantigi dari Tangkuban Parahu dan Papandayan mengandung kadar flavonoid, polifenol dan antosianin yang sangat berperan dalam berbagai aktivitas biologi.
2. Ekstrak buah cantigi dari Tangkuban Parahu dan Papandayan memiliki aktivitas antioksidan dan antisindrom metabolik (anti diabetes, anti obesitas, dan anti hipertensi) secara *in vitro*.
3. Profil metabolit dari ekstrak etanol 70% buah cantigi dapat diidentifikasi menggunakan LC-HRMS.
4. Diperoleh dosis efektif dari pemberian ekstrak etanol 70% buah cantigi dalam menjaga kondisi kesehatan dengan pemberian HFD selama 90 hari.
5. Diperoleh nilai LD₅₀ untuk mengetahui toksisitas dalam pemberian ekstrak etanol 70% buah cantigi.

BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN

A. KARAKTERISTIK CANTIGI

Buah cantigi yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dari kawasan hutan Taman Wisata Alam Gunung Tangkuban Parahu Bandung Utara, Jawa Barat dan gunung Papandayan Garut, Jawa Barat, Indonesia yang sudah dideterminasi di Pusat Penelitian Biologi Badan Riset Dan Inovasi Nasional (BRIN) dengan nama latin *Vaccinium varingiaefolium* BL. Miq yang merupakan suku Ericaceae.

Buah cantigi merupakan buah yang matang yang dipetik pada pagi hari sekitar jam 09.00 dengan tujuan untuk memperoleh kandungan metabolit sekunder yang maksimal. Buah cantigi matang dari dua daerah tersebut secara makroskopik memiliki warna ungu, dengan diameter buah dan bobot yang sedikit berbeda yang disebabkan karena adanya kandungan sulfur yang berbeda diantara kedua tempat tersebut. Diameter buah dan bobot buah cantigi dapat dilihat pada Gambar III.1 dan Tabel III.1



(a) (b) (c)

Gambar III.1 Karakteristik Cantigi. Tanaman (a), daun dan pucuk (b), tangkai dan buah (c)

(Sumber : Dokumentasi Pribadi)

Tabel III.1 Diameter dan Bobot Buah Cantigi Berdasarkan Tempat Pengambilan

No.	Ukuran Buah	Diameter (cm)		Bobot (gram)	
		CTP	CPP	CTP	CPP
1.	Besar	11,15	13,15	0,62	0,93
2.	Sedang	9,90	10,5	0,50	0,52
3.	kecil	7,92	8,32	0,32	0,37

Keterangan : CTP (Cantigi Tangkuban Parahu), CPP (Cantigi Papandayan)

B. KARAKTERISTIK EKSTRAK ETANOL 70% BUAH CANTIGI

Tabel. III.2 Rendemen dan Kadar Air Ekstrak Etanol 70% Buah Cantigi

No.	Sampel	Rendemen (%)	Susut kering (%)
1.	EtOH CPP	14,74	2,54±0,62
2.	EtOH CTP	18,04	2,06±0,04

Keterangan : CTP (Cantigi Tangkuban Parahu), CPP (Cantigi Papandayan)

Tabel III.3 Kandungan Fitokimia Ekstrak Etanol 70% Buah Cantigi

No.	Pemeriksaan	Pereaksi	Sampel		Hasil Pengamatan
			CPP	CTP	
1.	Alkaloid	Dragendorff	+	+	Endapan Warna Jingga
		Mayer	+	+	Endapan Warna putih kekuningan
		Wagner	+	+	Endapan Warna Kuning
2.	Flavonoid	Logam Mg, HCl	+	+	Terbentuk Warna Merah
3.	Fenolat	Pereaksi besi (III)	+	+	Terbentuk Warna Biru
4.	Saponin	Air Panas	+	+	Terbentuk Busa
5.	Triterpenoid	Lieberman	-	-	Terbentuk Warna Merah
		Buchardat			
6.	Steroid	Lieberman	+	+	Terbentuk Warna Hijau
		Buchardat			

Keterangan : + : terdeteksi - : tidak terdeteksi

C. KADAR TOTAL FENOL, FLAVONOID DAN ANTOSIANIN

Senyawa fenol merupakan golongan senyawa yang memiliki banyak aktivitas antara lain sebagai antioksidan, antidiabetes, antikolestrol, dan lain-lain. Senyawa fenol dalam buah cantigi sampai saat ini belum banyak dilakukan penelitian atau literatur, namun untuk genus *Vaccinium* sudah ada beberapa yang memberikan informasi mengenai kandungan senyawanya. Kadar total fenol, flavonoid dan antosianin dapat dilihat pada Tabel III.4

Tabel III.4. Kadar Total Fenol, Flavonoid dan Antosianin

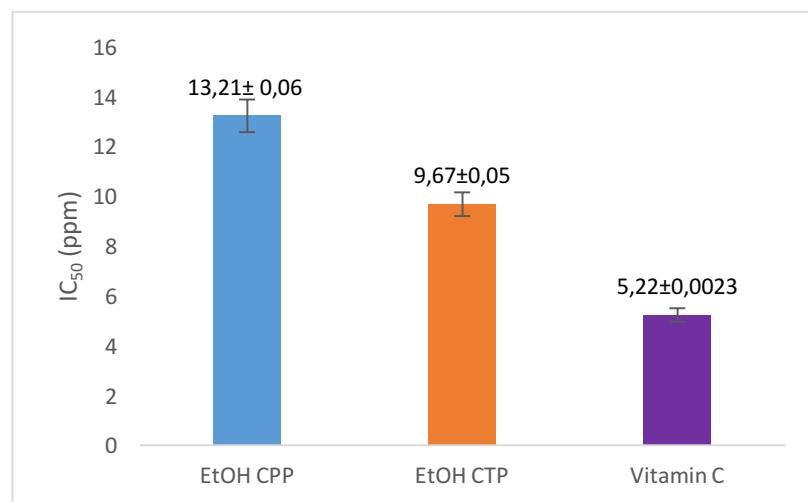
No.	Sampel	Kadar rata-rata (mg/g)		
		Fenol	Flavonoid	Antosianin
1.	EtOH CPP	267,6±0,38	151,43±0,31	31,28±0,44
2.	EtOH CTP	391,09±0,55	160,39±0,58	40,89±0,57

Keterangan : CTP (Cantigi Tangkuban Parahu), CPP (Cantigi Papandayan)

Kadar total fenol, flavonoid dan antosianin tertinggi terdapat pada ekstrak etanol buah cantigi yang berasal dari gunung tangkuban parahu. Senyawa fenol seperti hidroksisinat yang terdapat dalam cantigi sangat berpengaruh terhadap aktivitas antioksidan, meskipun kandungan antosianin merupakan senyawa khas dalam ekstrak cantigi, namun kadar antosianin akan menurun seiring dengan suhu dan lamanya masa penyimpanan ekstrak. Ekstrak etanol buah cantigi mengandung kadar antosianin sebesar 40,89 mg/g dan mungkin akan mengalami penurunan saat dilakukan partisi dan mengalami penyimpanan yang lama dilemari pendingin.

D. AKTIVITAS ANTIOKSIDAN

Buah cantigi merupakan buah dari genus *vaccinium* kelompok *berry* yang banyak mengandung senyawa fenol dan flavonoid yang dipercaya memiliki aktivitas antioksidan. Untuk memaksimalkan aktivitas antioksidan tersebut maka dilakukan metode ekstraksi yang disesuaikan untuk memperoleh kadar fenol atau flavonoid maksimal dengan metode ekstraksi tanpa pemanasan dan menggunakan pelarut polar. Ekstrak etanol 70% buah cantigi dari daerah gunung Tangkuban Parahu dan Papandayan memiliki aktivitas antioksidan dengan kategori sangat kuat dengan nilai IC_{50} sebesar 9,67 dan 13,21 ppm. dengan vitamin C sebagai kontrol positif sebesar 5,22 ppm. Hasil aktivitas antioksidan ekstrak etanol dapat dilihat pada Gambar III.2.,

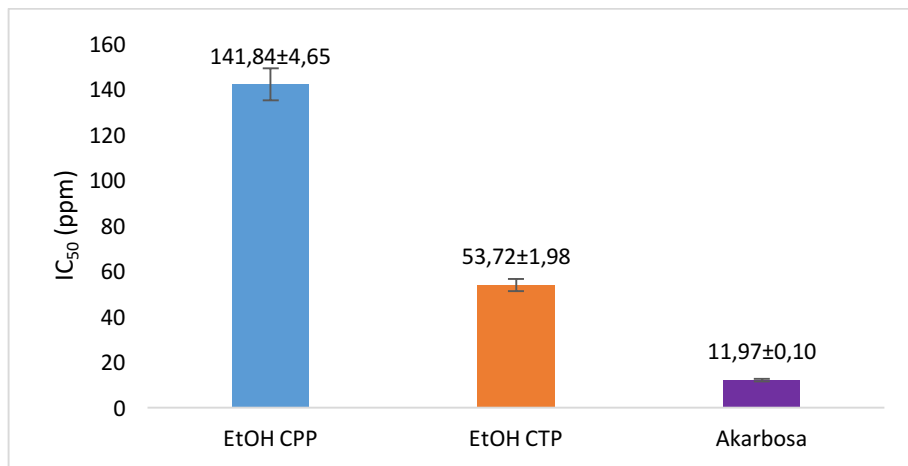


Gambar III.2. Grafik Nilai IC_{50} Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol 70% CTP (Cantigi Tangkuban Parahu) dan CPP (Cantigi Papandayan)

Hasil uji perbedaan dengan menggunakan metode ANOVA satu arah menunjukkan bahwa terdapat perbedaan nilai IC_{50} yang signifikan dari semua sampel yang digunakan pada ekstrak Antioksidan ($P < 0.05$). Hasil uji lanjut Duncan menunjukkan bahwa sampel kontrol menghasilkan perbedaan nilai IC_{50} yang berbeda signifikan dengan sampel CPP ($P < 0.05$) dan sampel CTP ($P < 0.05$).

E. AKTIVITAS ENZIM α -GLUKOSIDASE INHIBITOR

Pengujian aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase dilakukan terhadap ekstrak etanol 70% buah cantigi dan dibandingkan dengan kontrol positif akarbosa. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol buah cantigi dari gunung Tangkuban Parahu memiliki aktivitas lebih baik dibanding gunung Papandayan. Nilai IC_{50} penghambatan enzim α -glukosidase dapat dilihat pada Gambar III.3

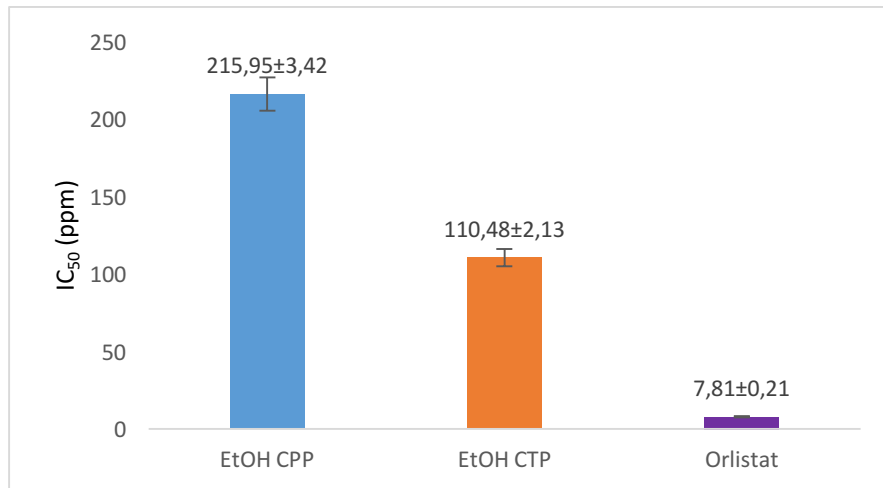


Gambar III.3 Nilai IC_{50} Aktivitas Penghambatan Enzim α -glukosidase dari Ekstrak Etanol 70 % Buah Cantigi

Hasil uji perbedaan dengan menggunakan metode ANOVA satu arah menunjukkan bahwa terdapat perbedaan nilai IC_{50} yang signifikan dari semua sampel yang digunakan pada ekstrak α -Glukosidase ($P < 0.05$). Hasil uji lanjut Duncan menunjukkan bahwa sampel kontrol menghasilkan perbedaan nilai IC_{50} yang berbeda signifikan dengan sampel CPP ($P < 0.05$) dan sampel CTP ($P < 0.05$).

F. AKTIVITAS ENZIM LIPASE INHIBITOR

Pengujian terhadap penghambatan aktivitas enzim lipase menunjukkan bahwa nilai IC_{50} ekstrak etanol CTP sebesar 110,48 ppm. Senyawa aktif fenol, flavonoid dan antosianin yang terkandung dalam buah cantigi memiliki peranan penting dalam aktivitas ini. Golongan senyawa tersesebut banyak dijumpai pada tanaman *berry* (*V. myrtillus*) (103). Nilai IC_{50} penghambatan enzim lipase dapat dilihat pada Gambar III.4

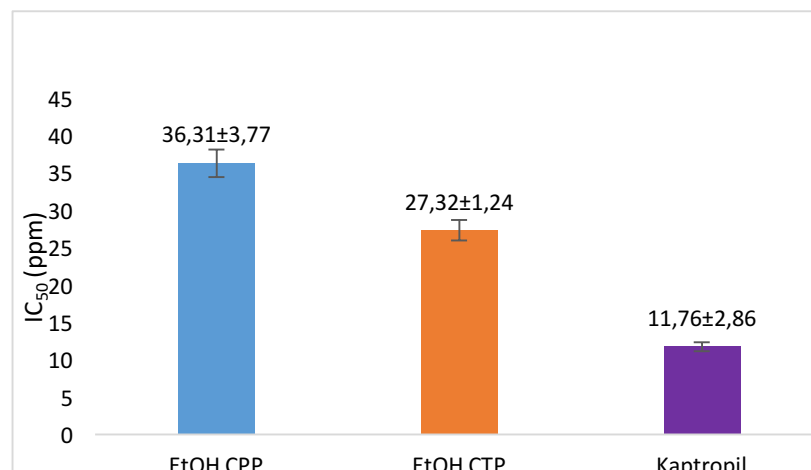


Gambar III. 4 Nilai IC_{50} Aktivitas Penghambatan Enzim Lipase Ekstrak Etanol 70% Buah Cantigi

Hasil uji perbedaan dengan menggunakan metode ANOVA satu arah menunjukkan bahwa terdapat perbedaan nilai IC_{50} yang signifikan dari semua sampel yang digunakan pada ekstrak Lipase ($P < 0.05$). Hasil uji lanjut Duncan menunjukkan bahwa sampel kontrol menghasilkan perbedaan nilai IC_{50} yang berbeda signifikan dengan sampel CPP ($P < 0.05$) dan sampel CTP ($P < 0.05$).

G. AKTIVITAS ACE INHIBITOR

Hasil pengujian aktivitas penghambatan ACE menunjukkan bahwa buah cantigi dari Gunung Tangkuban Parahu (CTP) memiliki IC_{50} sebesar 27,32 ppm dengan kaptopril sebagai kontrol positif sebesar 11,759 ppm. Aktivitas ACE inhibitor dapat dilihat pada Gambar III.5



Gambar III.5. Nilai IC₅₀ Aktivitas ACE Inhibitor Ekstrak Etanol 70% Buah Cantigi

Hasil uji perbedaan dengan menggunakan metode ANOVA satu arah menunjukkan bahwa terdapat perbedaan nilai IC₅₀ yang signifikan dari semua sampel yang digunakan pada ekstrak untuk penghambatan ACE ($P < 0.05$). Hasil uji lanjut Duncan menunjukkan bahwa sampel kontrol menghasilkan perbedaan nilai IC₅₀ yang berbeda signifikan dengan sampel CPP ($P < 0.05$) dan sampel CTP ($P < 0.05$).

H. PARAMETER SPESIFIK EKSTRAK ETANOL 70% BUAH CANTIGI

Pengujian parameter spesifik meliputi identitas dan organoleptik (warna, rasa, bau, dan bentuk). Hasil pengujian tersebut dapat dilihat pada Tabel III.5

Tabel III.5. Hasil Pengujian Parameter Spesifik Ekstrak Etanol 70% Buah Cantigi

No	Parameter	Hasil
1	Identitas:	
	Nama latin	<i>Vaccinium varingiaefolium</i> Miq
	Bagian yang digunakan	Buah
2	Organoleptik:	
	Warna	Ungu kemerahan
	Bau	Khas aromatik
	Rasa	Agak sedikit pahit
3	Bentuk	Kental
	Kadar sari larut air	25,65 %
	Kadar sari larut etanol	13,96 %

a. Pengujian Parameter Non Spesifik

Data hasil pengujian parameter non spesifik dapat dilihat pada Tabel IV.6

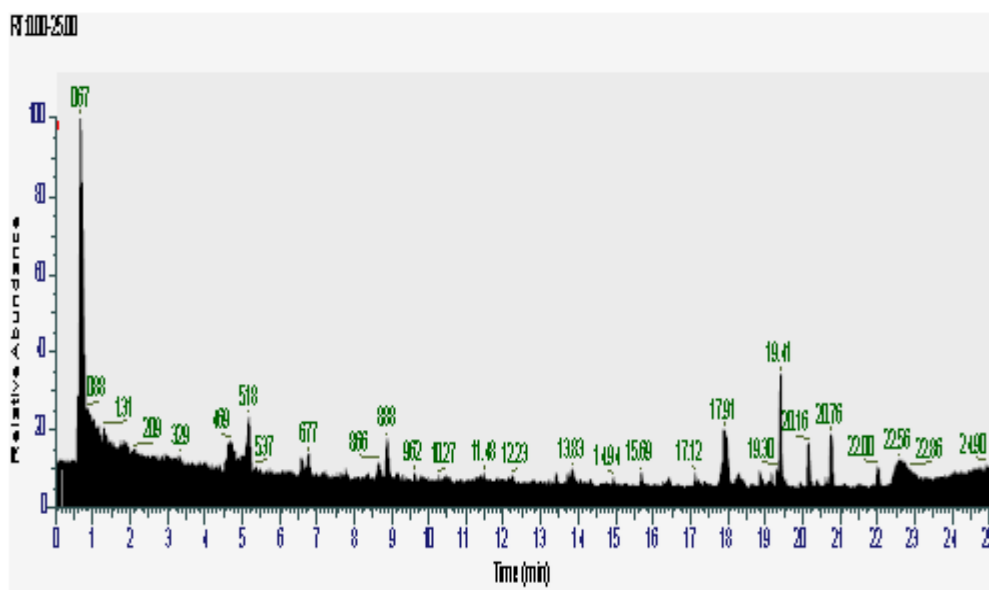
Tabel IV.6 Hasil Pengujian Parameter Non Spesifik Ekstrak Etanol 70% Buah Cantigi

No.	Parameter	Hasil	Teknik Analisis
1.	Bobot jenis	0,6698 g/mL	
2.	Kadar air	2,06%	
3.	Kadar abu	7,2%	Gravimetri
4.	Kadar abu tak larut asam	0,24%	
5.	Mikroba: TPC Koliform Kapang/Khamir	< 10 kol/g Negatif Negatif	Cawan tuang
6.	Cemaran Logam Berat: Pb,Cd, As dan Hg	Tidak terdeteksi	AAS
7.	Cemaran Aflatoksin: B1, B2, G1, G2 dan Aflatoksin total	Tidak terdeteksi	HPLC
8.	pH	2,8	pH meter
9.	Sisa pelarut (etanol)	Tidak terdeteksi	GCMS (FID)

Keterangan : kondisi instrumen GCMS

I. PROFIL FLAVONOID DAN ANTOSIANIN MENGGUNAKAN HRMS

Ekstrak etanol 70% buah cantigi dilakukan analisis metabolit sekunder menggunakan LC-HRMS dan menghasilkan sejumlah senyawa golongan fenol dan flavonoid. Kromatogram dapat dilihat pada Gambar III.6.



Gambar III.6 Kromatogram LC-HRMS

Berdasarkan kromatogram LC-HRMS, kemudian dilakukan analisis kandungan senyawa flavonoid dan antosianin dalam ekstrak etanol 70% buah cantigi yang dapat dilihat pada Tabel III.7.

Tabel III.7. Kandungan Senyawa Flavonoid dan Antosianin Ekstrak Etanol 70% CTP

No.	Nama senyawa	Rumus Molekul	Bm	Rt	Area	%Area
Fenol						
1.	D-(-)-Quinic acid	C ₇ H ₁₂ O ₆	192,06	0,83	106481367	1,38
2.	(-)-Shikimic acid	C ₇ H ₁₀ O ₅	174,05	0,83	19052588	0,24
3.	6-methoxymellein	C ₁₁ H ₁₂ O ₄	208,07	10,66	16060703	0,20
4.	Umbelliferone	C ₉ H ₆ O ₃	162,03	5,29	479693894	6,23
Flavonoid						
1.	Quercetin	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	302,04	10,78	21752753	0,28
2.	Miquelianin	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₃	478,07	8,83	73708454	0,95
3.	Chlorogenic acid	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	354,09	4,69	799817965	10,30
4.	5-caffeoylshikimic acid	C ₁₆ H ₁₆ O ₈	336,08	6,78	245838652	3,19
Antosianin						
1.	Delphinidin	C ₁₅ H ₁₁ O ₇	303,05	10,74	13125386,61	0,17
2.	Delphinidin 3-glucoside	C ₂₁ H ₂₁ O ₁₂	465,10	0,70	8332461,46	0,10
3.	Malvidin 3-glucoside	C ₂₃ H ₂₄ O ₁₂	492,12	6,89	30769524,83	0,40
4.	Peonidin 3-glucoside	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₁	462,11	7,31	26733584,05	0,34

Berdasarkan hasil analisis LC-HRMS, terdeteksi sejumlah senyawa golongan fenol, flavonoid dan antosianin yang dapat dilihat selengkapnya pada Lampiran 11. Terdapat beberapa senyawa yang terlihat dominan dalam ekstrak etanol 70% buah cantigi, antara lain golongan fenol : D-(-)-asam kuinat, (-)-asam sikimat, 6-metoksi melein dan Umbeliferon. golongan flavonoid antara lain : mikuelianin, kuercetin, asam klorogenat dan 5-asam kafeoil sikimat. dan antosianin meliputi : delpinidin, delpinidin 3-glukosida, Malvidin 3-glukosida, dan peonidin 3-glukosida.

J. EFEKTIVITAS ANTI SINDROM METABOLIK EKSTRAK ETANOL 70% CTP SECARA *IN VIVO*

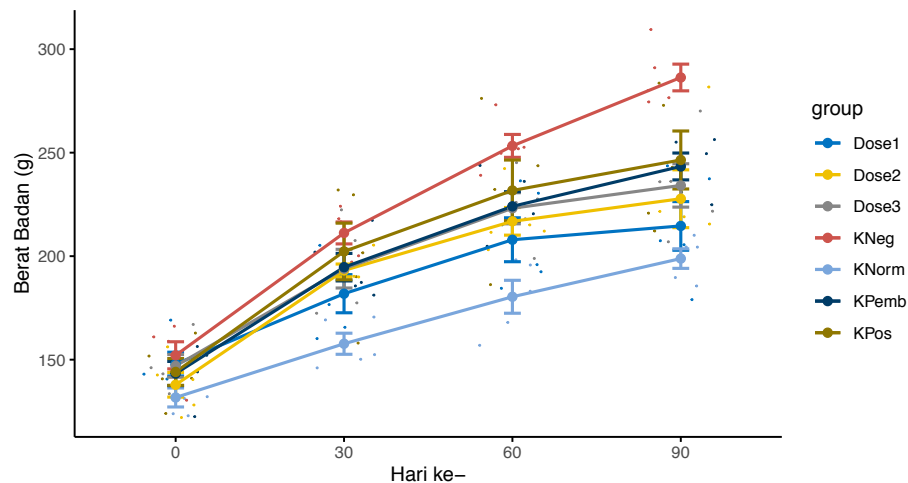
Penelitian secara *in vivo* dilakukan terhadap 7 kelompok hewan yang diberi pakan *High fat Diet* (HFD) selama 90 hari. Seluruh perlakuan sudah dilaporkan dan mendapat izin dari bagian Komisi Etik Hewan iRATco VLS dengan nomer

Nomor: 4.2.010-5/KEHI/I/2023 dan Komisi Etik Hewan Pusat Studi Biofarmaka Tropika dengan no : 001-2023 KEH TROP BRC,

SM ditandai dengan terjadinya simultan setidaknya tiga kondisi medis seperti obesitas, hiperglikemia, hipertensi dan hiperlipidemia. Untuk itu dalam penelitian ini diterapkan kondisi SM pada hewan coba dengan pemberian *High Fat Diet* (HFD) atau diet tinggi lemak untuk mencapai kondisi SM. Pada penelitian ini menunjukkan bahwa pola makan mempengaruhi metabolisme dan pengaturan seluruh tubuh melalui efek hormon, metabolisme glukosa dan jalur lipid. Hasil pengamatan pengaruh HFD terhadap berat badan, tekanan darah, kadar kolestrol, HDL, trigliserida, glukosa, lemak abdomen hingga hasil histopatologi dapat dilihat sebagai berikut :

1. Berat Badan

Pertambahan berat badan merupakan parameter penting untuk menilai pengaruh diet tinggi lemak terhadap perkembangan obesitas dan untuk memantau pengobatannya. Perkembangan peningkatan berat badan tikus tiap kelompok dapat dilihat pada Gambar III.7. Pemberian HFD dilakukan secara bersamaan dengan pemberian perlakuan (ekstrak etanol 70% CTP dan pembanding).



Gambar III.7. Hasil Analisis Berat Badan efek pemberian HFD terhadap tikus Per 30 hari

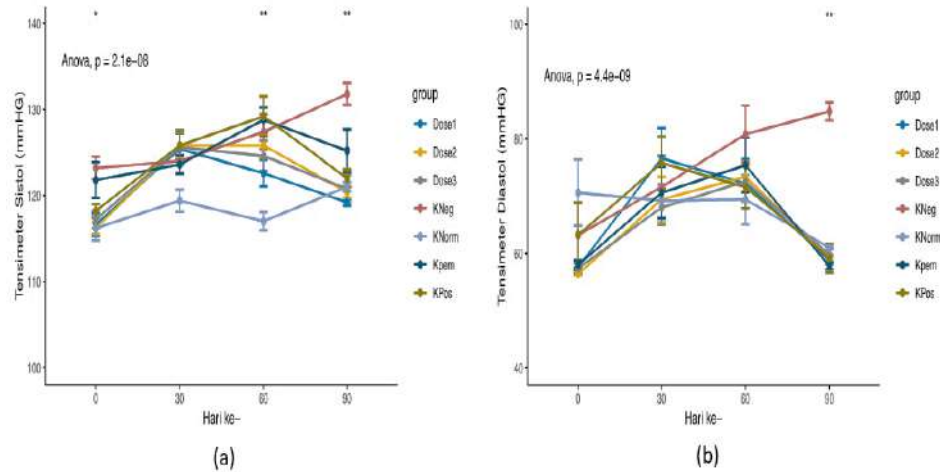
Berdasarkan Gambar III.7 menunjukkan bahwa BB tikus pada kelompok perlakuan terus meningkat dibanding kelompok kontrol normal.

Sementara kelompok kontrol negatif terjadi peningkatan tertinggi dibandingkan kelompok perlakuan lain.

Berdasarkan hasil analisis statistik menunjukkan bahwa pemberian HFD pada setiap kelompok memberikan efek terhadap peningkatan berat badan mulai dari pengamatan hari ke-0. Berdasarkan hasil uji ANOVA satu arah diperoleh bahwa terdapat perbedaan berat badan yang signifikan ($P < 0.05$) untuk semua perlakuan. Hasil uji lanjut Duncan menunjukkan bahwa dosis 2 dan dosis 3 menghasilkan berat badan tikus yang tidak berbeda signifikan dengan kontrol pembanding ($P > 0.05$). Sedangkan dosis 1 tidak berbeda signifikan dengan kontrol normal, hal tersebut menunjukkan bahwa pakan HFD memberikan efek kenaikan berat badan, namun pemberian ekstrak dan pembanding mampu mempertahankan supaya berat badan tidak terus meningkat hingga terjadi obesitas. Kenaikan tertinggi terdapat pada kelompok kontrol negatif dengan kondisi pemberian HFD selama 90 hari tanpa diberikan perlakuan. Peningkatan pada pengamatan terakhir diperoleh sebesar 91,37% hampir dua kali lipat mengalami kenaikan berat badan dibanding BB awal. Hal berbeda diamati pada kelompok perlakuan, terdapat perbedaan kenaikan berat badan, pemberian ekstrak Cantigi dengan dosis 1 (100 mg/kg BB) memberikan data peningkatan yang paling kecil sebesar 47,89% yang mendekati kontrol normal sebesar 53,25% sementara kelompok kontrol positif dan pembanding hampir sama yaitu berkisar 72-74%. Dosis 2 dan 3 berkisar 62-67%. Dengan demikian dosis 1 mampu mempertahankan BB meskipun konsumsi HFD selama 90 hari. Hal tersebut menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol Cantigi dengan dosis 100 mg/kg BB lebih baik dibanding kontrol positif Orlistat dan suplemen herbal.

2. Tekanan Darah

Pengukuran tekanan darah dilakukan menggunakan metode pulse indikator pada arteri *coccygea* pada hari ke-0, 30, 60 dan 90. Hasil pengamatan tekanan darah dapat dilihat pada Gambar III.8.



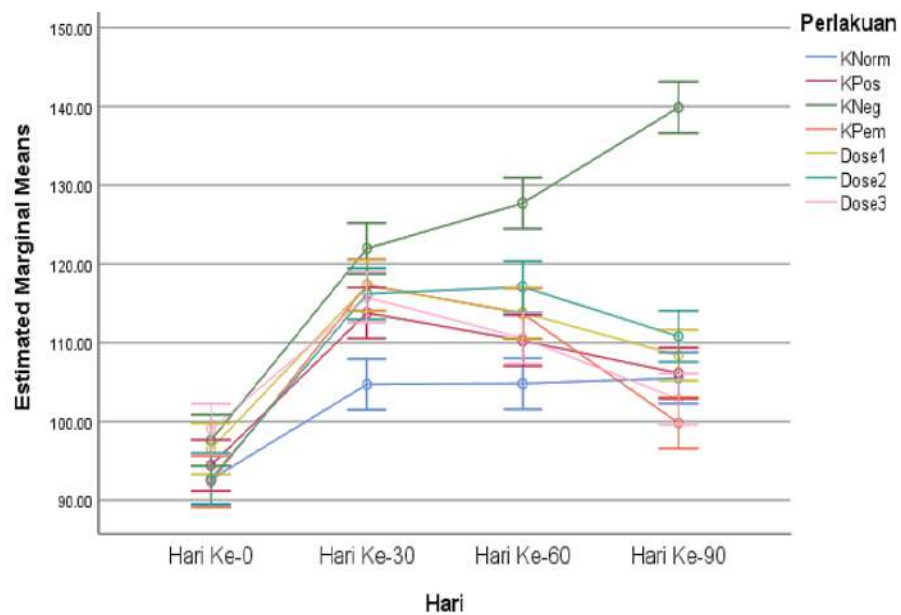
Gambar III.8 Tekanan darah Tikus yang Diberikan HFD dan Ekstrak Etanol 70% Buah Cantigi. Sistol (a) Diastol (b)

Berdasarkan Gambar III.8 terlihat bahwa semua perlakuan mengalami kenaikan tekanan darah akibat pemberian HFD selama 90 hari. Pengamatan dilakukan per 30 hari, dan masing-masing perlakuan mengalami tingkat kenaikan yang bervariasi, namun di akhir pengamatan yaitu pada hari ke-90 terlihat bahwa kenaikan tertinggi terdapat pada kelompok kontrol negatif dengan nilai 6,9 %. Sedangkan kelompok yang dapat mempertahankan tekanan darah meskipun mengonsumsi HFD adalah kelompok dosis 1 dengan kenaikan sebesar 2,2 % yang tidak berbeda nyata dengan kelompok pembanding. Sedangkan kelompok kontrol positif tidak berbeda nyata dengan dosis 2 dan 3 yaitu berkisar 3,0-3,6 % bahkan lebih baik dari kontrol normal dengan kenaikan 4,1 %. Berdasarkan pengamatan selama perlakuan, kelompok kontrol negatif, dihari ke-60 terdapat 3 ekor tikus yang hipertensi dan di hari ke-90 ada 4 ekor tikus hipertensi. Kontrol positif di hari ke-60 terdapat 5 ekor tikus yang mengalami hipertensi, namun pada hari ke 90 semua tikus kembali normal. Pada kelompok kontrol pembanding terdapat 3 ekor mengalami hipertensi dan di hari ke-90 semua tikus kembali normal. Sedangkan

perlakuan ekstrak cantigi dosis 1 dan 2 mulai hari ke 0 sampai ke 90 tidak ada yang hipertensi namun kelompok dosis 3 terdapat tikus yang mengalami hipertensi sebanyak 1 ekor dihari ke 60.

3. Kadar Kolestrol, Trigliserida Dan HDL

Pemberian HFD dengan kadar lemak sebesar 57 % selama 90 hari memberikan efek selain peningkatan berat badan, juga menyebabkan perubahan pada profil lipid model hewan, yang ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol dan trigliserida. Pada penelitian ini kolesterol dan trigliserida pada kelompok DM terlihat meningkat secara signifikan pada Gambar III.9. Sedangkan HDL tetap tidak terpengaruh.



Gambar III.9. Hasil Analisis Statistika Data Kolesterol

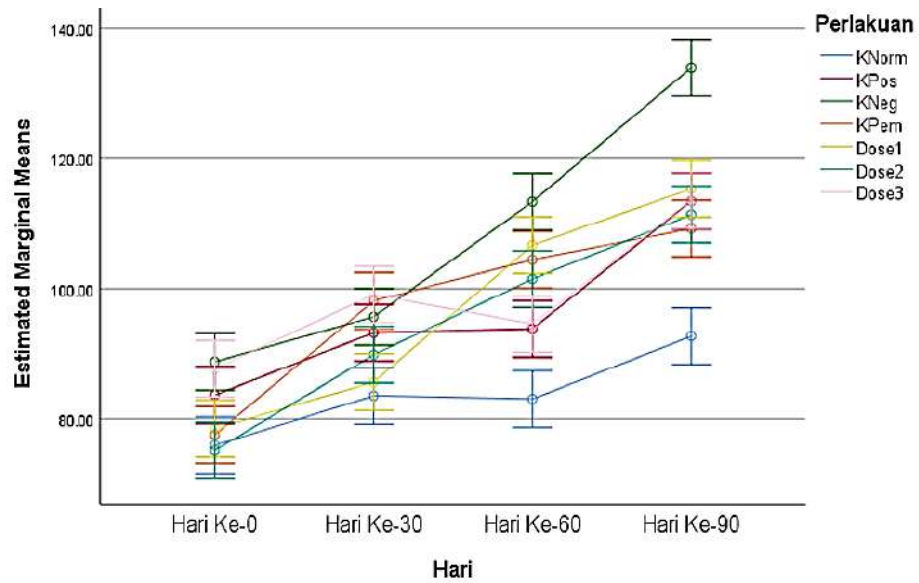
Hasil pada Grafik III.9 menunjukkan bahwa semua kelompok perlakuan menghasilkan nilai kadar kolestreol yang bervariasi di setiap harinya. Pada pengamatan hari ke-0 hingga hari ke-30 terlihat peningkatan kadar kolesterol pada semua kelompok perlakuan. Pada pengamatan hari ke-30 hingga hari ke-60 mulai terjadi penurunan hingga hari ke-90 terutama terlihat signifikan pada kelompok tikus dengan dosis 3 dan kontrol pembanding. Sedangkan kontrol negatif terus meningkat hingga

hari ke-90. Peningkatan kadar kolestrol seluruh kelompok masih dalam taraf normal dengan kadar 90-110 mg/dL. Efek pemberian HFD menyebabkan peningkatan kadar kolesterol sebesar 43,28 % untuk kontrol negatif, kelompok dosis 3 lebih baik dari kontrol pembanding sebesar 3-8%, Kontrol positif tidak berbeda nyata dengan dosis 1 yaitu sebesar 12% yang hamper mendekati normal dengan nilai 13,91%. Sedangkan dosis 2 mengalami kenaikan sebesar 19,47%.

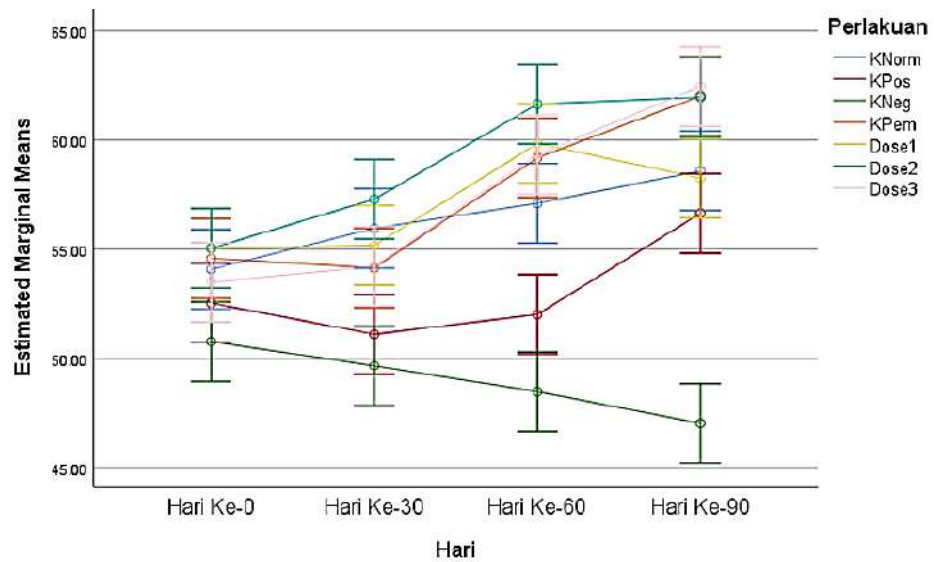
Berdasarkan uji ANOVA dua arah tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kadar kolesterol tikus di hari ke-0 ($P > 0.05$). Pada hari ke-30, hari ke-60, dan hari ke-90 terdapat perbedaan yang signifikan ($P < 0.05$). Hasil uji lanjut Duncan pada hari ke-30 menunjukkan bahwa kontrol normal menghasilkan perbedaan kolestrol yang signifikan dibandingkan kelompok perlakuan yang lainnya ($P < 0.05$). Pada hari ke-60 dan hari ke-90, kontrol negatif menghasilkan perbedaan kolesterol yang signifikan dibandingkan kelompok perlakuan yang lainnya ($P < 0.05$). Kontrol pembanding dan kontrol positif menghasilkan perbedaan kadar kolesterol yang tidak signifikan pada kelompok perlakuan dosis 1, dosis 2, dan dosis 3 ($P < 0.05$). Sementara itu, kontrol normal, positif, dan pembanding menghasilkan perbedaan kontrol kadar kolestrol yang tidak signifikan pada kontrol perlakuan dosis 1 dan dosis 3.

Selain pengamatan terhadap kadar kolesterol, hasil trigliserida diamati terjadi peningkatan mulai hari ke-0 hingga hari ke-30 untuk semua perlakuan. Hasil peningkatan pada trigliserida untuk semua perlakuan sama dengan peningkatan pada pengamatan hari ke-60 dengan hari ke-90. Trigliserida untuk pengamatan hari ke-30 dengan hari ke-60 pada perlakuan kontrol normal dengan dosis 3 mengalami penurunan. Selain itu, pada perlakuan dosis 1, dosis 2, kontrol positif, negatif, dan pembanding mengalami peningkatan pada pengamatan hari ke-30 dengan hari ke-60.

Pengaruh pemberian HFD berpengaruh terhadap trigliserida dan HDL dapat dilihat pada Gambar III.10.



(a)



(b)

Gambar III.10. Kadar Triglicerida (a) dan HDL (b)

Hasil uji ANOVA dua arah menunjukkan pada trigliserida yang dihasilkan pada pengamatan hari ke-0 dan hari ke-30 tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($P > 0.05$). Trigliserida yang dihasilkan pada pengamatan hari ke-60 dan hari ke-90 terdapat perbedaan yang signifikan ($P < 0.05$). Hasil uji lanjut Duncan pada pengamatan hari ke-60 menunjukkan bahwa dosis 1, 2, dan 3 menghasilkan trigliserida yang tidak berbeda signifikan dibandingkan kontrol positif dan pembanding

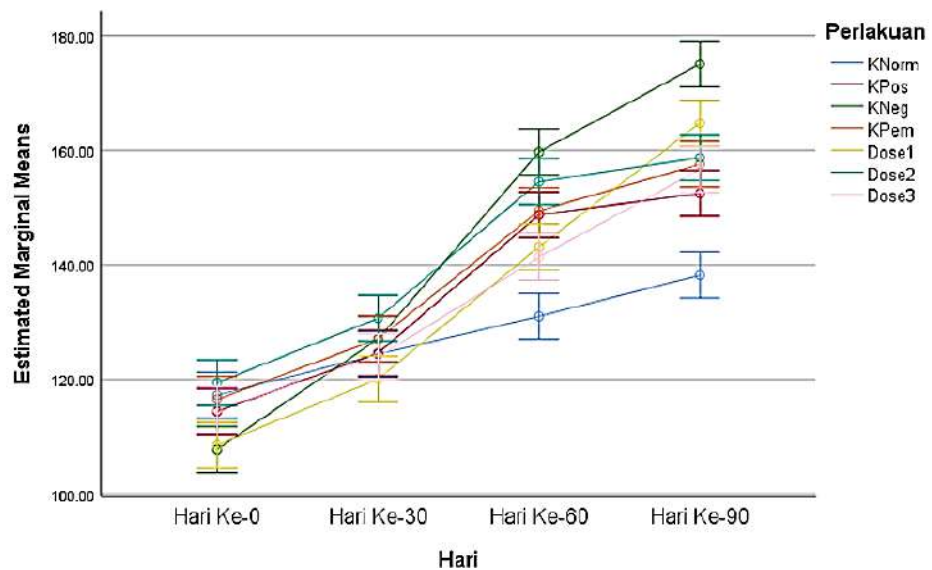
($P > 0.05$). Dosis 3 menghasilkan trigliserida yang tidak berbeda signifikan dibandingkan kontrol normal dan positif ($P > 0.05$). Sementara itu, dosis 1 dan 2 menghasilkan trigliserida yang tidak berbeda signifikan dibandingkan kontrol pembanding dan negatif ($P > 0.05$). Hasil uji lanjut Duncan pada pengamatan hari ke-90 menunjukkan bahwa kontrol dosis 1, 2, dan 3 menghasilkan trigliserida yang tidak berbeda signifikan dibandingkan kontrol positif dan pembanding ($P > 0.05$). Selain itu, kontrol normal dan negatif menghasilkan trigliserida yang berbeda signifikan dibandingkan semua perlakuan yang lainnya ($P > 0.05$).

Hasil grafik menunjukkan bahwa rata-rata HDL yang dihasilkan dari semua perlakuan bervariasi. Perlakuan kontrol negatif menghasilkan penurunan HDL dari pengamatan hari ke-0 hingga hari ke-90. Kontrol normal, dosis 2, dan 3 menghasilkan peningkatan HDL dari pengamatan hari ke-0 hingga hari ke-90. Pemberian perlakuan kontrol positif, normal, dan dosis 1 menghasilkan HDL yang bervariasi dari pengamatan hari ke-0 hingga hari ke-90.

Berdasarkan hasil uji ANOVA dua arah diperoleh bahwa rata-rata HDL pada pengamatan hari ke-0 dengan hari ke-30 tidak terdapat perbedaan yang signifikan dari semua pemberian perlakuan ($P > 0.05$). Hasil uji ANOVA dua arah pada pengamatan hari ke-60 dengan pengamatan ke-90 terdapat perbedaan HDL yang signifikan dari semua pemberian perlakuan ($P < 0.05$). Hasil uji lanjut Duncan pada pengamatan hari ke-60 menunjukkan bahwa dosis 1, 2, dan 3 menghasilkan rata-rata HDL yang tidak berbeda signifikan dengan kontrol normal dan pembanding ($P > 0.05$). Sementara itu, kontrol negatif dan positif menghasilkan rata-rata HDL yang tidak berbeda signifikan ($P > 0.05$). Hasil uji lanjut Duncan pada pengamatan hari ke-90 menunjukkan bahwa kontrol negatif menghasilkan rata-rata HDL yang berbeda signifikan dengan semua kontrol perlakuan ($P < 0.05$). Dosis 1, 2, dan 3 menghasilkan rata-rata HDL yang tidak berbeda signifikan dengan kontrol normal, dan pembanding ($P > 0.05$). Dosis 1 menghasilkan rata-rata HDL yang tidak berbeda signifikan pada kontrol positif, dan normal ($P > 0.05$).

4. Kadar Glukosa dan HbA1c

Pengukuran glukosa dilakukan terhadap semua kelompok dengan metode pengambilan darah melalui vena retroorbital yaitu pada hari ke-0, 30, 60 dan 90. Sedangkan pengukuran kadar HbA1c hanya dilakukan pada hari ke-90 untuk mengetahui kondisi akhir semua perlakuan dan dikelompokkan kategori normal, pradiabet atau diabetes. Hasil pengukuran kadar glukosa dapat dilihat pada Gambar III.11.



Gambar III.11. Hasil Analisis kKdar Glukosa Darah

Berdasarkan Gambar III.11 menunjukkan bahwa kadar glukosa semua hewan perlakuan terus meningkat mulai dari hari ke-0 hingga hari ke-90. Berdasarkan hasil uji ANOVA dua arah pada pengamatan hari ke-0 dan hari ke-30 menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar glukosa yang signifikan pada semua pemberian perlakuan ($P > 0.05$). Pengamatan pada hari ke-60 dan hari ke-90 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan glukosa yang signifikan pada semua pemberian perlakuan ($P < 0.05$).

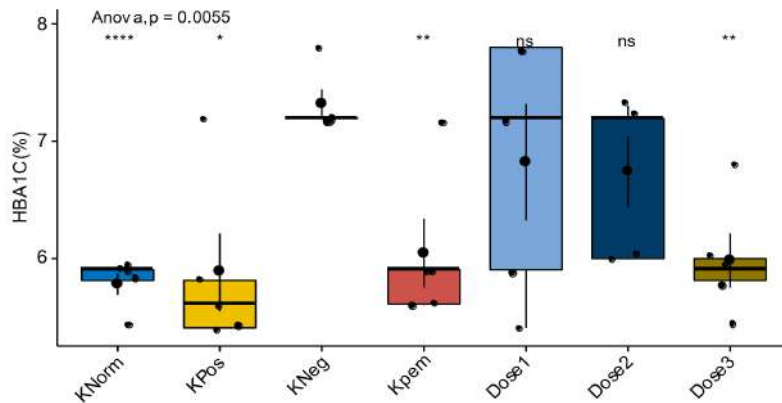
Hasil uji lanjut Duncan pada pengamatan hari ke-60 menunjukkan bahwa dosis 1, 2, dan 3 menghasilkan perbedaan yang tidak signifikan dengan kontrol pembanding, positif, dan kontrol normal ($P > 0.05$). Dosis 1 dan 3 menghasilkan perbedaan yang tidak signifikan dengan kontrol

normal. Sementara itu, dosis 2 menghasilkan perbedaan yang tidak signifikan dengan kontrol negatif, pembandingan, dan positif ($P > 0.05$).

Hasil uji lanjut Duncan pada pengamatan hari ke-90 menunjukkan bahwa dosis 1, 2, dan 3 menghasilkan perbedaan yang tidak signifikan dengan kontrol positif dan pembandingan ($P > 0.05$). Dosis 1 dengan kontrol negatif menghasilkan yang tidak signifikan ($P > 0.05$). Sementara itu, kontrol normal menghasilkan perbedaan yang signifikan dengan kontrol perlakuan yang lain ($P < 0.05$).

Jika dilihat dari data kadar glukosa darah, pada hari ke-0 semua kelompok memiliki kadar glukosa dengan kriteria prediabetes dengan nilai 100-125 mg/dL. Setelah pemberian HFD pada hari ke-30 terdapat perbedaan yang signifikan yaitu pada kelompok positif, pembandingan dan dosis 3 terdapat 3 ekor tikus yang prediabetes, sedangkan dosis 1 semua tikus masih dalam keadaan prediabetes, namun pada pengamatan hari terakhir, ternyata semua kelompok dalam keadaan diabetes dengan kenaikan kadar glukosa tertinggi terdapat pada kelompok kontrol negatif dengan nilai kenaikan 62,41%, kontrol positif, dosis 2, 3 dan pembandingan memiliki nilai kenaikan yang tidak berbeda yaitu berkisar 26-32%, dosis 1 meningkat sebesar 51,80% dan Kontrol normal 17,86%.

Dengan demikian berdasarkan hasil tersebut, pemberian ekstrak, obat dan suplemen tidak mampu menurunkan kadar glukosa ataupun mempertahankan kadar glukosa jika dengan pemberian HFD dengan kadar lemak 57% dan karbohidrat 30% selama 90 hari. Karena kondisi hewan dari awal perlakuan sudah dalam keadaan prediabetes. Kemungkinan banyak faktor yang mempengaruhi keberhasilan penurunan kadar glukosa, diantaranya keturunan, pola hidup dan makanan serta aktivitas. Hal tersebut juga terlihat dari data nilai kadar HbA1c pada Gambar.III. 12.



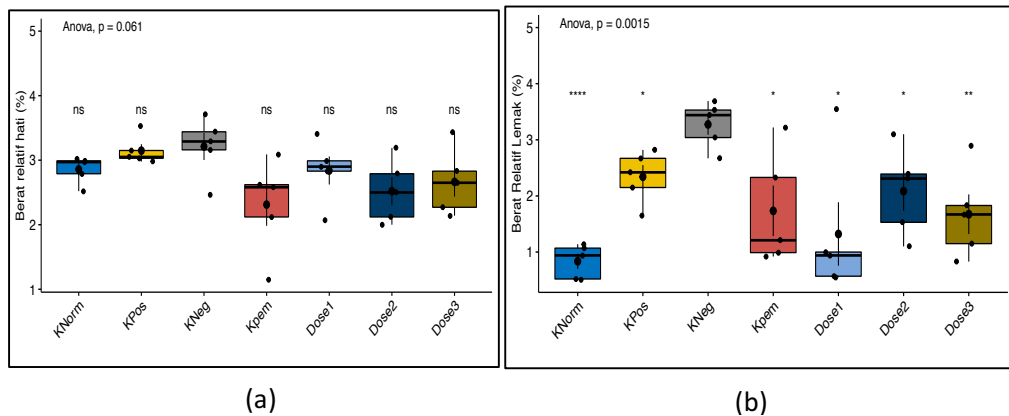
Gambar III.12. Kadar HbA1c dalam darah

Berdasarkan hasil Gambar III.12 menunjukkan bahwa konsentrasi HbA1c semua kelompok bervariasi, Untuk kelompok kontrol negatif, dosis 1, dan 2 menghasilkan rata-rata konsentrasi HbA1c di atas garis grand mean (rata-rata umum). Dosis 3, kontrol positif, pembanding, dan normal berada di bawah garis grand mean (rata-rata umum). Klasifikasi uji HbA1c dalam darah dikatakan normal, atau non-diabetes jika nilai kadar dibawah 5,7% ; 5,7% hingga 6,4% dianggap prediabetes, dan lebih tinggi dari 6,5% dianggap sebagai diabetes. Dengan demikian kelompok kontrol positif, pembanding, normal dan ekstrak dosis 1-3 termasuk dalam kategori prediabetes dan kontrol negatif dalam keadaan diabetes.

Hasil uji ANOVA dua arah menunjukkan terdapat perbedaan rata-rata konsentrasi HbA1c yang signifikan dari semua pemberian perlakuan ($P < 0.05$). Hasil uji lanjut Duncan menunjukkan bahwa kontrol positif dan pembanding memberikan rata-rata konsentrasi HbA1c yang tidak berbeda signifikan ($P > 0.05$). kelompok dosis 3 memberikan kadar HbA1c yang hampir mendekati kontrol normal dan tidak signifikan ($P > 0.05$). Dosis 1 dan 2 memberikan rata-rata konsentrasi HbA1c yang berbeda signifikan dengan kontrol negatif ($P < 0.05$).

5. Lemak Abdomen (White Adipose Tissue /WAT)

Pada akhir penelitian, semua tikus perlakuan diterminasi dan dilakukan penimbangan berat relatif hati serta perhitungan WAT untuk mengetahui efek HFD terhadap lemak abdomen. Hasil analisis berat relatif hati, WAT dapat dilihat pada Gambar III.13.



Gambar III.13. Berat Relatif Hati (a) dan Berat Relatif Lemak WAT (b)

Berat relatif hati dari masing-masing kelompok pada Gambar III.13 menunjukkan bahwa dosis 1 dan kontrol positif tidak memiliki perbedaan yang signifikan dengan kontrol normal, jika dilihat dari jumlah tikus, terdapat 2 ekor tikus pada kontrol positif yang memiliki berat relatif hati yang mendekati normal, sedangkan dosis 1 terdapat 3 ekor tikus yang mendekati normal. Kontrol pembanding, dosis 2 dan 3 tidak memiliki perbedaan yang signifikan, kontrol pembanding dan dosis 2 terdapat 2 ekor tikus yang memiliki berat relatif yang mendekati kelompok normal, sedangkan dosis 3 terdapat 2 ekor tikus yang mendekati normal.

Hasil uji ANOVA dua arah menunjukkan bahwa semua pemberian perlakuan menghasilkan rata-rata berat relatif hati yang tidak berbeda signifikan. ($P > 0.05$). Dengan demikian, semua pemberian perlakuan menghasilkan rata-rata berat relatif hati yang sama.

Hasil analisis berat relatif lemak (WAT) menunjukkan bahwa dosis 1 dan kontrol pembanding memiliki berat yang tidak berbeda signifikan dengan dosis 1, dari kelompok dosis 1 dan kontrol pembanding, terdapat 3 ekor tikus yang memiliki berat relatif yang mendekati normal. Sedangkan kelompok dosis 3 terdapat 2 ekor tikus yang memiliki berat relatif hati yang mendekati kelompok normal, dan dosis 2 terdapat 1 ekor tikus yang mendekati kelompok normal. Untuk kelompok kontrol positif dan negatif, terdapat perbedaan yang signifikan karena tidak ada yang mendekati kelompok normal.

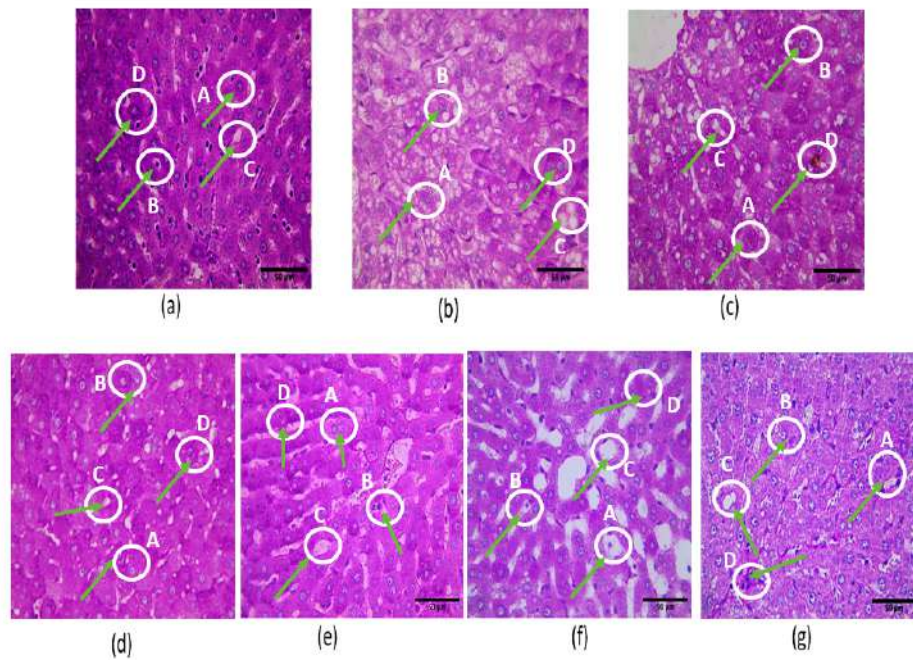
Hasil uji ANOVA dua arah menunjukkan bahwa semua pemberian perlakuan menghasilkan rata-rata berat relatif WAT yang berbeda signifikan. ($P < 0.05$). Hasil uji lanjut Duncan menunjukkan bahwa Dosis 1, 2, dan 3 menghasilkan rata-rata berat relatif WAT yang tidak berbeda signifikan dengan kontrol pembanding dan negatif ($P > 0.05$). Dosis 1 dan 3 menghasilkan rata-rata berat relatif WAT yang tidak berbeda signifikan dengan kontrol pembanding dan normal ($P > 0.05$). Sementara itu, kontrol negatif menghasilkan rata-rata berat relatif WAT yang tidak berbeda signifikan dengan kontrol positif ($P > 0.05$).

6. Histopatologi Organ Hati

Pemberian Diet tinggi lemak (HFD) merupakan salah satu pendekatan yang sering digunakan untuk mengembangkan model *non alcohol fatty lever disease* (NAFLD) pada hewan percobaan.

Pada hari ke-90 organ hati pada semua kelompok perlakuan dilakukan pemrosesan jaringan dengan metode *embedding paraffin* dan dilakukan pewarnaan PAS (*Periodic Acid Schiff*) untuk melihat persentase deposit lemak dalam parenkim hati dan pengukuran kandungan glikogen hati dengan menghitung intensitas warna magenta hasil pewarnaan PAS pada organ hati. Hasil histologi hati dalam penelitian ini menemukan bahwa semua kelompok yang diberi pakan HFD mengalami NAFLD namun dengan derajat yang berbeda-beda.

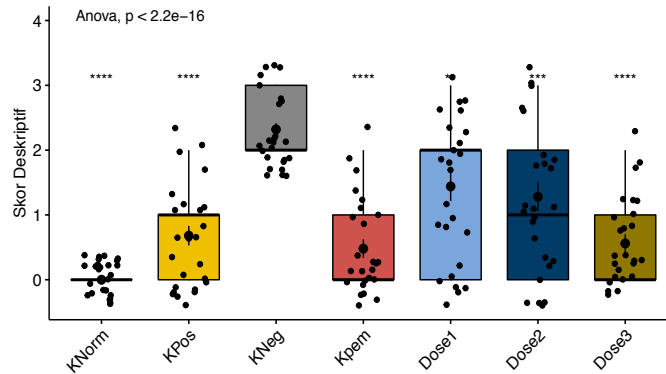
Hasil pengamatan mikroskopis untuk mengetahui gambaran histopatologi hepar pada tikus semua kelompok perlakuan dapat dilihat pada Gambar III.14.



Gambar III.14. Histopatologi hati pada pembesaran 40x, melalui pewarnaan hemaktosilin Eosin (HxE) dan Periodic Acid Schiff (PAS); Kontrol normal (a) negatif (b) positif (c), pembanding (d), dosis 1 (e), 2 (f) dan 3 (g) Keterangan : nekrosis (A), sel hepatosit normal (B), vena sentralis (C) dan infiltrasi sel radang (D). (132)

Dalam penelitian ini, konsumsi pakan tinggi lemak menyebabkan peningkatan akumulasi lemak hati, diikuti dengan meningkatnya berat lemak sentral di rongga perut. Sebaliknya, konsumsi ekstrak etanol Cantigi dapat memberikan pengaruh pada pengurangan lemak dihati. Secara histopatologis, bagian hati dari tikus yang diberi makan dengan diet standar telah menunjukkan penampilan morfologi normal (Gambar III.14.a). Histopatologi hati menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara kontrol normal dengan semua kelompok perlakuan. Pada kelompok yang diberi HFD, terdapat lemak menumpuk di hati, dan terdapat vakuolasi sitoplasma hepatosit namun dengan skor yang berbeda. Semua kelompok perlakuan mengalami nekrosis. Nekrosis yang paling ringan secara kualitatif terdapat pada kelompok dosis 1 yang mendekati kelompok normal. Kemudian kelompok dosis 2, 3 tidak berbeda nyata dengan kelompok pembanding dan masih lebih baik dibandingkan perlakuan kontrol positif. Sedangkan kelompok kontrol

negatif mengalami nekrosis dominan akibat pemberian HFD. Hal tersebut disebabkan oleh kandungan senyawa yang terdapat dalam ekstrak, pembanding dan kontrol positif sehingga mengakibatkan nekrosis yang berbeda.



Gambar III.15. Grafik Hasil Analisis Kondisi Sel Hati Akibat Perlakuan

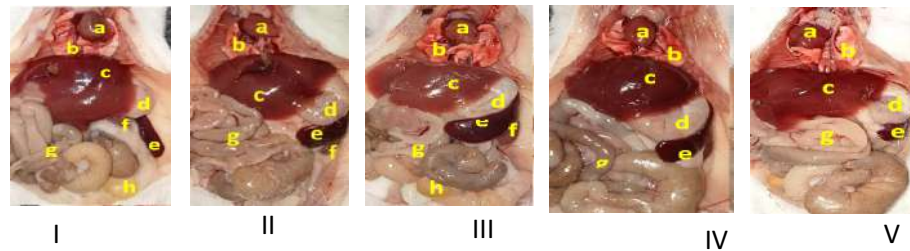
Gambar III.15 merupakan gambaran skor secara deskriptif mikroskopik hati, Skor 0 menggambarkan vena sentral hati normal, tidak ada vakuola lipid di sitoplasma, Skor 1 tepi kecil hepatosit dengan vakuola lemak berbatas jelas mengelilingi vena sentral, Skor 2 setengah dari hepatosit menunjukkan vakuola lemak di area vena sentral dan bidang portal, Skor 3 semua hepatosit dari lobulus menunjukkan vakuola lipid. Vakuola di hepatosit di sekitar vena sentral lebih besar. Grafik tersebut menunjukkan bahwa kelompok kontrol normal berbeda signifikan dengan semua kelompok perlakuan ($P < 0.05$), sementara kontrol pembanding dan positif tidak berbeda signifikan dengan kelompok dosis 3 ($P > 0.05$). Dosis 1 tidak berbeda signifikan ($P > 0.05$) dan kontrol negatif berbeda signifikan dengan semua kelompok perlakuan ($P < 0.05$). Hal tersebut berarti bahwa sel hati pada kelompok normal tidak mengalami nekrosis, perlakuan kontrol positif, pembanding dan ekstrak Cantigi dosis 500mg/kg BB mengalami nekrosis disel hati hampir $\frac{1}{4}$ bagian dan hampir mendekati kelompok kontrol normal. Sedangkan kelompok dosis 100 dan 200 mg/kg BB mengalami hampir setengah bagian hati ternekrosis akibat pemberian HFD dan ekstrak.

K. HASIL TOKSISITAS AKUT EKSTRAK ETANOL 70% CTP

Toksisitas akut bertujuan untuk mengevaluasi efek samping yang terjadi setelah pemberian dosis tunggal atau ganda dari zat uji dalam waktu 24 jam melalui rute yang diketahui (oral, kulit atau inhalasi). Setelah pemberian, zat uji diserap dan didistribusikan ke berbagai bagian tubuh sebelum menimbulkan efek samping sistemik.

Nilai LD₅₀ (*median lethal dose*) digunakan untuk memperkirakan dosis zat uji yang menghasilkan 50% kematian pada spesies hewan tertentu. Toksisitas biasanya merupakan pengujian tahap awal yang dilakukan untuk setiap zat sebelum dilakukan uji toksisitas lebih lanjut. Tujuannya untuk memperkirakan potensi bahaya zat pada organ manusia. Meskipun titik akhir utamanya adalah kematian, efek akut yang tidak mematikan dapat terjadi sebagai tanda toksisitas tergantung pada zat yang diuji (136).

Bobot relatif organ adalah parameter yang dapat memberikan gambaran secara umum tentang efek pemberian bahan uji. Ukuran organ yang membesar atau menyusut dapat diketahui meskipun tidak dapat dijadikan sebagai standar dalam penentuan kerusakan atau perbaikan fungsi organ. Hasil menunjukkan bobot relatif limpa pada kelompok perlakuan secara umum berbeda nyata lebih rendah (dosis 2000 dan 5000 mg/kg BB) dan lebih besar (dosis 50 dan 300 mg/kg BB) dibandingkan dengan kelompok normal dan bobot relatif jantung pada kelompok perlakuan secara umum berbeda nyata lebih rendah (dosis 2000 dan 5000 mg/kg BB) dan lebih besar (dosis 50 dan 300 mg/kg BB) dibandingkan dengan kelompok normal. Hasil ini selanjutnya dikaitkan dengan hasil pemeriksaan makropatologi yang dapat dilihat pada Gambar III.16.



Gambar III.16. Hasil pemeriksaan makropatologi organ mencit

Keterangan:

k.normal (I), Dosis 50mg/kg BB (II), 300 mg/kg BB (III), 2000 mg/kg BB (IV), 5000 mg/kg BB (V)
a: jantung, b: paru-paru, c: hati, d: lambung, e: limpa, f: ginjal, g: usus, h: kantong urin

Tabel III.8. Hasil Penimbangan Bobot Organ Hewan yang Diberikan Dosis Ekstrak Etanol 70 % CTP

No	Kelompok	Bobot Relatif Organ (gram)					
		Jantung	Paru-paru	Hati	Limpa	Ginjal kanan	Ginjal Kiri
1	Normal	0.42 ± 0.08 ^{ab}	0.73 ± 0.08	6.08 ± 0.64	0.78 ± 0.17 ^{ab}	0.73 ± 0.10	0.75 ± 0.07
2	Dosis 1	0.52 ± 0.15 ^b	0.76 ± 0.13	6.47 ± 0.45	0.96 ± 0.21 ^{ab}	0.79 ± 0.06	0.77 ± 0.08
3	Dosis 2	0.43 ± 0.06 ^{ab}	0.72 ± 0.11	6.07 ± 0.55	1.04 ± 0.32 ^a	0.72 ± 0.07	0.69 ± 0.08
4	Dosis 3	0.42 ± 0.08 ^{ab}	0.74 ± 0.12	5.99 ± 1.69	0.70 ± 0.31 ^{ab}	0.78 ± 0.16	0.77 ± 0.14
5	Dosis 4	0.38 ± 0.03 ^a	0.70 ± 0.04	5.92 ± 0.48	0.59 ± 0.17 ^a	0.67 ± 0.06	0.67 ± 0.02

Berdasarkan hasil pemeriksaan makropatologi, semua organ tidak terdapat kelainan bahkan dengan penggunaan dosis 5000 mg/kg BB. Hasil uji toksisitas dievaluasi berdasarkan tabel kategori toksik LD₅₀ menurut (Level toksisitas akut dengan modifikasi) dalam BPOM no 10 tahun 2022. Berdasarkan hasil uji yang didapatkan, nilai LD₅₀ > 5000 mg/kg BB, sehingga dapat disimpulkan bahwa sampel uji tergolong ke dalam kategori tidak toksik (137).

BAB IV

PENUTUP

A. SIMPULAN

1. Kadar total fenol; flavonoid ; dan antosianin ekstrak etanol 70% buah cantigi berturut-turut sebesar $392,24 \pm 0,55$; $160,39 \pm 0,58$; dan $40,89 \pm 0,57$ mg/g (CTP) dan $26,76 \pm 0,38$; $4,84 \pm 0,31$; dan $31,28 \pm 0,44$ mg/g (CPP).
2. Ekstrak etanol 70% buah cantigi memiliki aktivitas sebagai antioksidan ; penghambatan α - glukosidase ; lipase dan ACE dengan nilai IC_{50} berturut-turut sebesar $9,67 \pm 0,05$; $53,72 \pm 1,98$; $110,48 \pm 2,13$ dan $27,32 \pm 1,24$ ppm (CTP) $13,21 \pm 0,06$; $141,84 \pm 4,65$; $215,95 \pm 3,42$ dan $36,31 \pm 3,77$ ppm (CPP)
3. Profil senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak etanol 70% buah cantigi yang dominan adalah asam klorogenat (golongan polifenol), umbelliferon (turunan kumarin), kuersetin (flavonoid), dan malvidin -3-O-glukosida, dan peonidin-3-O-glukosida (golongan antosianin)
4. Dosis I (100 mg/kg BB) ekstrak etanol 70% buah cantigi efektif dalam mempertahankan berat badan, kolesterol, HDL, dan tekanan darah meskipun dengan pemberian HFD selama 90 hari bahkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan dengan kontrol positif dan pembanding.
5. Ekstrak etanol 70% buah cantigi termasuk dalam kategori tidak toksik dengan nilai $LD_{50} > 5000$ mg /kg BB.

B. SARAN

1. Dilakukan penetapan kadar marker yang dapat digunakan oleh industri jika dimasa akan datang akan dijadikan obat herbal terstandar.
2. Dilakukan pengujian toksisitas kronis dan sub kronis serta isolasi senyawa dari ekstrak etanol buah cantigi dengan berbagai aktivitas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Aybal NÇ. Metabolic syndrome. *Chronic Dis Follow Adults Prim Care*. 2022;(September):81–9.
2. Driyah S, Oemiati R, Rustika R, Hartati NS. Prediktor Sindrom Metabolik : Studi Kohor Prospektif Selama Enam Tahun di Bogor, Indonesia. *Media Penelit dan Pengemb Kesehat*. 2019;29(3):215–24.
3. Basit A, Shera AS. Prevalence of metabolic syndrome in Pakistan. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008;6(3):171–5.
4. Kazi AA, Blonde L. Classification of diabetes mellitus. Vol. 21, *Clinics in Laboratory Medicine*. 2019. 1–13 p.
5. Magdalena, Mahpolah, Yusuf A. Faktor-faktor yang berhubungan dengan sindrom metabolik pada penderita rawat jalan di rsud ulin banjarmasin. *Skala Kesehat*. 2014;5(2):1–6.
6. Tan MC, Ng OC, Wong TW, Joseph A, Chan YM, Hejar AR. Prevalence of metabolic syndrome in type 2 diabetic patients: A comparative study using WHO, NCEP ATP III, IDF and Harmonized definitions. *Health (Irvine Calif)*. 2013;05(10):1689–96.
7. Karathanasis SK, Schiebinger RJ. Drug Treatment in the Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Begin XXI Century A Genet Mol Approach*. 2005;432–61.
8. Payab M, Hasani-Ranjbar S, Aletaha A, Ghasemi N, Qorbani M, Atlasi R, et al. Efficacy, safety, and mechanisms of herbal medicines used in the treatment of obesity. *Med (United States)*. 2018;97(1):1–5.
9. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological management of obesity: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):342–62.
10. Yulyana A, Winarno H, Kosasih K. Karakterisasi Ekstrak Daun Cantigi (*Vaccinium varingiaefolium* Miq.). *J Sains dan Kesehat*. 2015;1(5):276–83.
11. Sadiyah ER, Kodir RA. Studi Awal Kandungan Antosianin Pada Buah Cantigi Ungu (*Vaccinium Varingiaefolium* (Bl.) Miq.) Yang Berpotensi Sebagai Suplemen Antioksidan. 2012;95–100.
12. Sholikhah A, Aryani Dian F, Listyorini D. Anatomy and Morphological Study of Mentigi Gunung (*Vaccinium varingiaefolium* (Blume) Miq.) in Area of Mount Batok-Indonesia. *KnE Life Sci*. 2017;3(4):36.
13. Soleha M, Suleza A, Hermiyanti E. Antioxidant Activity of Extract Cantigi (*Vaccinium varingiaefolium*) (Bl.) Miq and Its Major Compound of GC MS NIST Library Analysis. 2020;22(Ishr 2019):553–8.
14. Kosasih K, Sumaryono W, Supriono A. Cytotoxicity of ethyl acetate extract of Cantigi (*Vaccinium varingiaefolium* (Blume) Miq . young leaves on *Artemia salina* L . larvae , MCF-7 , T47D , and vero cell lines. *J Pharmacogn Phytochem*. 2019;8(4):24–33.
15. Abreu OA, Barreto G, Prieto S. *Vaccinium* (ericaceae): Ethnobotany and pharmacological potentials. *Emirates J Food Agric*. 2014;26(7):577–91.
16. European Medicines Agency. Assessment report on *Vaccinium myrtillus* L ., fructus. *HMPC Monogr [Internet]*. 2015;555161(January):1–83. Available from:

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2015/02/WC500181933.pdf
17. Olennikov DN, Shamilov AA. New Compounds from *Vaccinium vitis-idaea*. *Chem Nat Compd*. 2022;58(2):240–4.
 18. Gouveia HJCB, Urquiza-Martínez M V., Manhães-de-Castro R, Costa-de-Santana BJR, Villarreal JP, Mercado-Camargo R, et al. Effects of the Treatment with Flavonoids on Metabolic Syndrome Components in Humans: A Systematic Review Focusing on Mechanisms of Action. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15).
 19. Montalbano G, Mhalhel K, Briglia M, Levanti M, Abbate F, Guerrera MC, et al. Zebrafish and flavonoids: Adjuvants against obesity. *Molecules*. 2021;26(10):1–15.
 20. Mattioli R, Francioso A, Mosca L, Silva P. Antosianins: A Comprehensive Review of Their Chemical Properties and Health Effects on Cardiovascular and Neurodegenerative Diseases. *Molecules*. 2020;25(17).
 21. Martin J, Navas MJ, Moreno AMJ, Asuero AG. Antosianin Pigments: Importance, Sample Preparation and Extraction. *Intech [Internet]*. 2016;11(tourism):117. Available from: <https://www.intechopen.com/books/advanced-biometric-technologies/liveness-detection-in-biometrics>
 22. Passeri V, Koes R, Quattrocchio FM. New challenges for the design of high value plant products: Stabilization of antosianins in plant vacuoles. *Front Plant Sci*. 2016;7(FEB2016):1–9.
 23. Wallace, T. C., & Giusti MM. Antosianins. *Advances in Nutrition*. *Am Soc Nutr*. 2015;(8):620–2.
 24. Bueno JM, Sáez-Plaza P, Ramos-Escudero F, Jiménez AM, Fett R, Asuero AG. Analysis and Antioxidant Capacity of Antosianin Pigments. Part II: Chemical Structure, Color, and Intake of Antosianins. *Crit Rev Anal Chem*. 2012;42(2):126–51.
 25. Khoo HE, Azlan A, Tang ST, Lim SM. Anthocyanidins and antosianins: Colored pigments as food, pharmaceutical ingredients, and the potential health benefits. *Food Nutr Res [Internet]*. 2017;61(1). Available from: <https://doi.org/10.1080/16546628.2017.1361779>
 26. Santos-Buelga C, Mateus N, De Freitas V. Antosianins. Plant pigments and beyond. *J Agric Food Chem*. 2014;62(29):6879–84.
 27. Fang J. Classification of fruits based on antosianin types and relevance to their health effects. *Nutrition [Internet]*. 2015;31(11–12):1301–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2015.04.015>
 28. Dai LP, Dong XJ, Ma HH. Antioxidative and Chelating Properties of Antosianins in *Azolla imbricata* Induced by Cadmium. *Polish J Environ Stud*. 2012;21(4):837–44.
 29. Pojer E, Mattivi F, Johnson D, Stockley CS. The case for antosianin consumption to promote human health: A review. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2013;12(5):483–508.
 30. Liu Y, Tikunov Y, Schouten RE, Marcelis LFM, Visser RGF, Bovy A. Antosianin biosynthesis and degradation mechanisms in Solanaceous vegetables: A review. *Front Chem*. 2018;6(MAR).
 31. Gould KS, Neill SO, Vogelmann TC. A unified explanation for antosianins in

- leaves? *Adv Bot Res.* 2002;37:167–92.
32. Yazhen S, Wenju W, Panpan Z, Yuanyuan Y, Panpan D, Wusen Z, et al. Antosianins: Novel Antioxidants in Diseases Prevention and Human Health. *Flavonoids - A Color Model Cheering up Life.* 2020;1–16.
 33. Jayarathne S, Stull AJ, Park OH, Kim JH, Thompson L, Moustaid-Moussa N. Protective Effects of Antosianins in Obesity-Associated Inflammation and Changes in Gut Microbiome. *Mol Nutr Food Res.* 2019;63(20):1–74.
 34. Xie L, Su H, Sun C, Zheng X, Chen W. Recent advances in understanding the anti-obesity activity of antosianins and their biosynthesis in microorganisms. *Trends Food Sci Technol [Internet].* 2018;72(September 2017):13–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2017.12.002>
 35. JIALAL, 2022.
 36. Gowd V, Jia Z, Chen W. Antosianins as promising molecules and dietary bioactive components against diabetes – A review of recent advances. *Trends Food Sci Technol [Internet].* 2017;68:1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tifs.2017.07.015>
 37. Wallace TC. Antosianins in cardiovascular disease prevention. *Antosianins Heal Dis.* 2013;(7):165–97.
 38. Reis JF, Monteiro VVS, Souza Gomes R, Carmo MM, Costa GV, Ribera PC, et al. Action mechanism and cardiovascular effect of antosianins: A systematic review of animal and human studies. *J Transl Med.* 2016;14(1):1–16.
 39. Corcoran MP, McKay DL, Blumberg JB. Flavonoid Basics: Chemistry, Sources, Mechanisms of Action, and Safety. *J Nutr Gerontol Geriatr.* 2012;31(3):176–89.
 40. Azzini E, Giacometti J, Russo GL. Antiobesity Effects of Antosianins in Preclinical and Clinical Studies. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017(ii).
 41. Naseri R, Farzaei F, Haratipour P, Nabavi SF, Habtemariam S, Farzaei MH, et al. Antosianins in the Management of Metabolic Syndrome: A Pharmacological and Biopharmaceutical Review. *Front Pharmacol.* 2018;9(December):1–19.
 42. Brar SK, Dhillon GS, Soccol CR. Biotransformation of waste biomass into high value biochemicals. *Biotransformation Waste Biomass into High Value Biochem.* 2014;9781461480(July 2015):1–504.
 43. L.S. Bilbis, Jeyseelan L, Bitla AR. Antioxidant Activity ISSN NO : 2471 - 2140. 2015;(1):22–8.
 44. Rimm EB, Stampfer MJ. Antioxidants for vascular disease. *Med Clin North Am.* 2000;84(1):239–49.
 45. Bilbis LS, Muhammad SA, Saidu Y, Adamu Y. Effect of vitamins A, C, and e supplementation in the treatment of metabolic syndrome in albino rats. *Biochem Res Int.* 2012;2012.
 46. Lonn E. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: A randomized controlled trial. *Jama.* 2005;293(11):1338–47.
 47. Puchau B, Zulet MA, de Echávarri AG, Hermsdorff HHM, Martínez JA. Dietary total antioxidant capacity is negatively associated with some metabolic syndrome features in healthy young adults. *Nutrition.* 2010;26(5):534–41.
 48. Martins Gregório B, Benchimol De Souza D, Amorim de Moraes Nascimento F, Matta L, Fernandes-Santos C. The Potential Role of Antioxidants in Metabolic Syndrome. *Curr Pharm Des.* 2016;22(7):859–69.

49. Egert S, Bosy-Westphal A, Seiberl J, Kürbitz C, Settler U, Plachta-Danielzik S, et al. Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: A double-blinded, placebo-controlled cross-over study. *Br J Nutr.* 2009;102(7):1065–74.
50. Calderón-Montaña JM, Burgos-Morón E, Pérez-Guerrero C, López-Lázaro M. A Review on the Dietary Flavonoid Kaempferol | BenthamScience. *Mini Rev Med Chem* [Internet]. 2011;11(4):298–344. Available from: <http://www.eurekaselect.com/87782/article%5Cnhttp://personal.us.es/mlopezlazaro/2011>. MRMC. Kaempferol.pdf%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21428901
51. Basu A, Sanchez K, Leyva MJ, Wu M, Betts NM, Aston CE, et al. Green tea supplementation affects body weight, lipids, and lipid peroxidation in obese subjects with metabolic syndrome. *J Am Coll Nutr.* 2010;29(1):31–40.
52. Basu A, Betts NM, Mulugeta A, Tong C, Newman E, Lyons TJ. Green tea supplementation increases glutathione and plasma antioxidant capacity in adults with the metabolic syndrome. *Nutr Res.* 2013;33(3):180–7.
53. Ikeda I. Multifunctional effects of green tea catechins on prevention of the metabolic syndrome. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008;17(SUPPL. 1):273–4.
54. Basu A, Du M, Sanchez K, Leyva MJ, Betts NM, Blevins S, et al. Green tea minimally affects biomarkers of inflammation in obese subjects with metabolic syndrome. *Nutrition.* 2011;27(2):206–13.
55. Chacko SM, Thambi PT, Kuttan R, Nishigaki I. Beneficial effects of green tea: A literature review. *Chin Med.* 2010;5:1–9.
56. Irianti T, Mada UG, Ugm S, Mada UG, Nuranto S, Mada UG, et al. *Antioksidan.* 2017;(October).
57. Scheen AJ. Management of the metabolic syndrome. *Minerva Endocrinol.* 2004;29(2):31–45.
58. Berglund B, Lindvall T, Schwela DH. WHO_Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications. World Health Organization. Geneva: World Health Organization; 1999. p. 1–50.
59. M.D. DJD. Diabetes Mellitus Diabetes Mellitus. *Ferri's Clin Advis* 2020. 2020;512(58):432–41.
60. Mukerji G, Feig DS. Pharmacological Management of Gestational Diabetes Mellitus. *Drugs.* 2017;77(16):1723–32.
61. DeGuire J, Clarke J, Rouleau K, Roy J, Bushnik T. Blood pressure and hypertension. *Heal Reports.* 2019;30(2):14–21.
62. Hawks JH. Hypertension: an overview. *J Plast Reconstr Surg Nurs.* 1981;1(3):80–2.
63. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension.* 2020;75(6):1334–57.
64. Larkin KT, Cavanagh C. Hypertension. *Encycl Ment Heal* Second Ed. 2016;(March):354–60.
65. Goit LN, Yang S. Treatment of Hypertension: A Review. *Yangtze Med.* 2019;03(02):101–23.

66. FIENGOLD, 2000.
67. Aktar N, Qureshi NK, Ferdous HS. Obesity: A Review of Pathogenesis and Management Strategies in Adult. *Delta Med Coll J*. 2017;5(1):35–48.
68. Omer T. The causes of obesity: an in-depth review. *Adv Obesity, Weight Manag Control*. 2020;10(4):90–4.
69. BPOM. Peraturan Badan Pengawasan Obat dan Makanan No 7 Tahun 2014 Tentang Pedoman Uji Toksisitas Nonklinis Secara In Vivo. *Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indones*. 2014;1–165.
70. SPRAGUE DAWLEY® Rat - Janvier Labs.
71. Syukri Y, Purwati R, Hazami N, Anshory Tahmid H, Fitria A. Standardization of Specific and Non-Specific Parameters of Propolis Extract as Raw Material for Herbal Product. *EKSAKTA J Sci Data Anal*. 2020;1(October):36–43.
72. RI D. Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat. 2000.
73. BPOM. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia Nomor 7 Tahun 2014. Tentang Pedoman Uji Toksisitas Nonklinis Secara Vivo. 2014;66–8.
74. Pratima NA. Liquid Chromatography-Mass Spectrometry and Its Applications: A Brief Review. *Arch Org Inorg Chem Sci*. 2018;1(1):26–34.
75. Parasuraman S, Rao A, Balamurugan S, Muralidharan S, Jayaraj Kumar K, Vijayan V. An Overview of Liquid Chromatography-Mass Spectroscopy Instrumentation. *Pharm Methods*. 5(2):47–55.
76. Arrebola-Liébanas FJ, Romero-González R, Garrido Frenich A. HRMS: Fundamentals and Basic Concepts. *Appl High Resolut Mass Spectrom Food Saf Pestic Residue Anal*. 2017;1–14.
77. Pleil JD, Isaacs KK. High-resolution mass spectrometry: Basic principles for using exact mass and mass defect for discovery analysis of organic molecules in blood, breath, urine and environmental media. *J Breath Res*. 2016;10(1).
78. Tena N, Asuero AG. Up-to-Date Analysis of the Extraction Methods for Antosianins: Principles of the Techniques, Optimization, Technical Progress, and Industrial Application. *Antioxidants*. 2022;11(7).
79. Kashyap NK, Hait M. Preliminary Phytochemical Screening on Root. 2021;27(7):783–91.
80. Llivisaca S, Manzano P, Ruales J, Flores J, Mendoza J, Peralta E, et al. Chemical, antimicrobial, and molecular characterization of mortiño (*Vaccinium floribundum* Kunth) fruits and leaves. *Food Sci Nutr*. 2018;6(4):934–42.
81. Leaves L. Antioxidant Activity by DPPH Radical Scavenging Method of *Ageratum conyzoides*. *Orient*. 2014;1(4):244–9.
82. Sulastri L, Hidayat R, Citreksoko P, Abdillah S, Simanjuntak P. Kombinasi Ekstrak Etanol 96% Daun Teh (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) dan Daun Yakon (*Smallanthus sonchifolius*) sebagai Penghambat Enzim α -glukosidase. *Proceeding Mulawarman Pharm Conf*. 2021;14:145–52.
83. Activity L, Assay C. *BioVision*. 1801;1800–1.
84. Sigma-Aldrich. Angiotensin I Converting Enzyme (ACE) Activity Assay Kit (Fluorometric). 2018;(408):3.
85. Kusumawati IGAW, Putra IMWA, Yogeswara IBA. In Vitro ACE Inhibitory Activity and Bioactive Compounds of Aqueous Extract of *Citrus amblycarpa*. *Maj*

- Obat Tradis. 2021;26(2):117.
86. Ahmad AR, Sakinah, Wisdawati, Asrifa WO. Study of antioxidant activity and determination of phenol and flavonoid content of pepino's leaf extract (*Solanum muricatum* aiton). *Int J PharmTech Res.* 2014;6(2):600–6.
 87. Núñez N, Vidal-Casanella O, Sentellas S, Saurina J, Núñez O. Characterization, classification and authentication of turmeric and curry samples by targeted LC-HRMS polyphenolic and curcuminoid profiling and chemometrics. *Molecules.* 2020;25(12).
 88. Rozendaal YJW, Wang Y, Paalvast Y, Tambyrajah LL, Li Z, Dijk KW Van, et al. In vivo and in silico dynamics of the development of Metabolic Syndrome. 2018;1–19.
 89. Sandoval V, Sanz-Lamora H, Arias G, Marrero PF, Haro D, Relat J. Metabolic impact of flavonoids consumption in obesity: From central to peripheral. *Nutrients.* 2020;12(8):1–55.
 90. Demirdöven A, Özdoğan K, Erdoğan-Tokatli K. Extraction of Antosianins from Red Cabbage by Ultrasonic and Conventional Methods: Optimization and Evaluation. *J Food Biochem.* 2015;39(5):491–500.
 91. Dhanani T, Shah S, Gajbhiye NA, Kumar S. Effect of extraction methods on yield , phytochemical constituents and antioxidant activity of *Withania somnifera*. *Arab J Chem* [Internet]. 2017;10:S1193–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.02.015>
 92. Raal A, Meos A, Hinrikus T, Heinämäki J, Romäne E, Gudienė V, et al. Dragendorff's reagent: Historical perspectives and current status of a versatile reagent introduced over 150 years ago at the University of Dorpat, Tartu, Estonia. *Pharmazie.* 2020;75(7):299–306.
 93. Parbuntari H, Etika SB, Mulia M, Delvia E. A Preliminary Screening of the Different of Secondary Metabolites Ruku-Ruku Leaves (*Ocimum tenuiflorum* Linnen) in West Sumatera. *Eksakta Berk Ilm Bid MIPA.* 2019;20(2):17–24.
 94. Li LH, Dutkiewicz EP, Huang YC, Zhou HB, Hsu CC. Analytical methods for cholesterol quantification. *J Food Drug Anal* [Internet]. 2019;27(2):375–86. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.09.001>
 95. Antosianin and Polyphenolic Composition.
 96. Liang N, Kitts DD. Antioxidant property of coffee components: Assessment of methods that define mechanism of action. *Molecules.* 2014;19(11):19180–208.
 97. Oktaviani DJ, Widiyastuti S, Maharani DA, Amalia AN, Ishak AM, Zuhrotun A. *Farmaka Farmaka.* 2020;18(1):1–15.
 98. He L, Xing Y, Ren X, Zheng M, Yu S, Wang Y, et al. Mulberry Leaf Extract Improves Metabolic Syndrome by Alleviating Lipid Accumulation In Vitro and In Vivo. *Molecules.* 2022;27(16).
 99. Volpe CMO, Villar-Delfino PH, Dos Anjos PMF, Nogueira-Machado JA. Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications review-Article. *Cell Death Dis.* 2018;9(2).
 100. Kashtoh H, Baek KH. Recent Updates on Phytoconstituent Alpha-Glucosidase Inhibitors: An Approach towards the Treatment of Type Two Diabetes. *Plants.* 2022;11(20).
 101. Jin X, Yi L, Chen M liang, Chen C ye, Chang H, Zhang T, et al. Delphinidin-3-

- Glucoside Protects against Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Mitochondrial Dysfunction in Vascular Endothelial Cells via the Sodium-Dependent Glucose Transporter SGLT1. *PLoS One*. 2013;8(7).
102. Park M, Sharma A, Lee HJ. Anti-adipogenic effects of delphinidin-3-O- β -glucoside in 3T3-L1 preadipocytes and primary white adipocytes. *Molecules*. 2019;24(10):1–12.
 103. Husain A, Chanana H, Khan SA, Dhanalekshmi UM, Ali M. Chemistry and Pharmacological Actions of Delphinidin , a Dietary Purple Pigment in Anthocyanidin and Antosianin Forms. 2022;9(March):1–24.
 104. Shabrova E V, Tarnopolsky O, Singh AP, Plutzky J, Vorsa N. Insights into the Molecular Mechanisms of the Anti-Atherogenic Actions of Flavonoids in Normal and Obese Mice. 2011;6(10).
 105. Lee K, Park E, Lee H, Kim M, Cha Y, Kim J, et al. Effects of daily quercetin-rich supplementation on cardiometabolic risks in male smokers. 2011;5(1):28–33.
 106. Galleano M, Calabro V, Prince PD, Litterio C, Piotrkowski B, Vazquez-prieto MA, et al. Flavonoids and metabolic syndrome. 2012;1259:87–94.
 107. Ojeda D, Jiménez-ferrer E, Zamilpa A, Herrera-arellano A, Tortoriello J, Alvarez L. Inhibition of angiotensin convertin enzyme (ACE) activity by the antosianins delphinidin- and cyanidin-3- O -sambubiosides from *Hibiscus sabdariffa*. 2010;127:7–10.
 108. Papers O. Blockade of the Renin-Angiotensin System with. 2012;1626–32.
 109. Demİrkaya AK, Gündoğdu G, Karakaya S. Does Umbelliferone Protect Primary Cortical Neuron Cells Against Umbelliferon , Glutamat Eksitotoksisitesine Karşı Primer Kortikal Nöron Hücrelerini Korur mu ? 2021;27(3):339–46.
 110. Rauf A, Khan R, Muhammad N. Antioxidant studies of various solvent fractions and chemical constituents of *Potentilla evestita* Th . Wolf. 2013;7(40):2710–3.
 111. Ramesh B, Pugalendi K V. Antihyperlipidemic and Antidiabetic Effects of Umbelliferone in Streptozotocin Diabetic Rats. 2005;78:187–94.
 112. Ramu R, Shirahatti PS, S NS, Zameer F. Assessment of In Vivo Antidiabetic Properties of Umbelliferone and Lupeol Constituents of Banana (*Musa sp . var . Nanjangud Rasa Bale*) Flower in Hyperglycaemic Rodent Model. 2016;1–17.
 113. Hosseini A, Razavi BM, Hosseinzadeh H. Quercetin and metabolic syndrome : A review. 2021;(December 2020):1–13.
 114. Rivera L, Morón R, Sánchez M, Zarzuelo A, Galisteo M. Quercetin Ameliorates Metabolic Syndrome and Improves the Inflammatory Status in Obese Zucker Rats. 2008;16(9):2081–7.
 115. Garc F, Galisteo M, Bermejo A, Zarzuelo A, Duarte J. Effects of chronic quercetin treatment in experimental renovascular hypertension. 2005;147–55.
 116. Abdelmoaty MA, Ibrahim MA, Ahmed NS, Abdelaziz MA. Confirmatory Studies On The Antioxidant And Antidiabetic Effect Of Quercetin In Rats. 2010;25(2):188–92.
 117. Vessal M, Hemmati M, Vasei M. Antidiabetic effects of quercetin in streptozocin-induced diabetic rats. *Comp Biochem Physiol - C Toxicol Pharmacol*. 2003;135(3):357–64.
 118. Cho A, Jeon S, Kim M, Yeo J, Seo K, Choi M, et al. Chlorogenic acid exhibits anti-obesity property and improves lipid metabolism in high-fat diet-induced-

- obese mice. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2010;48(3):937–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2010.01.003>
119. Huang K, Liang X, Zhong Y, He W, Wang Z. 5-Caffeoylquinic acid decreases diet-induced obesity in rats by modulating PPAR α and LXR α transcription. 2014;(August).
 120. Wan C, Wong CN, Pin W, Wong MH, Kwok C, Chan RY, et al. Chlorogenic Acid Exhibits Cholesterol Lowering and Fatty Liver Attenuating Properties by Up-regulating the Gene Expression of PPAR- α in Hypercholesterolemic Rats Induced with a High-Cholesterol Diet. 2012;(March).
 121. Ong KW, Hsu A, Kwong B, Tan H. Anti-diabetic and anti-lipidemic effects of chlorogenic acid are mediated by ampk activation \S . *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2013;85(9):1341–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2013.02.008>
 122. Kim C, Kim J, Lee YM, Sohn E, Jo K, Kim JS. Inhibitory Effects of Chlorogenic Acid on Aldose Reductase Activity In Vitro and Cataractogenesis in Galactose-fed Rats. 2011;34(5):847–52.
 123. Bagdas D, Etoz BC, Gul Z, Ziyank S, Inan S, Turacozen O, et al. In vivo systemic Chlorogenic acid therapy under diabetic conditions : wound healing effects and cytotoxicity / genotoxicity profile Running title : Antioxidant and pro-oxidant bioactivities of chlorogenic acid *Experimental Animals Breeding and Research Ce. Food Chem Toxicol* [Internet]. 2015; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2015.04.001>
 124. Suzuki A, Yamamoto N, Jokura H, Yamamoto M. Chlorogenic acid attenuates hypertension and improves endothelial function in spontaneously hypertensive rats. :1065–73.
 125. Acid C, High I, Hepatic FD. *HHS Public Access*. 2016;32(4):1200–9.
 126. Cisneros-zevallos L, Jacobo-vel DA. Chlorogenic Acid : Recent Advances on Its Dual Role as a Food Additive and a Nutraceutical. 2017;7–9.
 127. Psoriatic A, Chamcheu JC, Adhami VM, Esnault S, Sechi M, Siddiqui IA, et al. Dual Inhibition of PI3K / Akt and mTOR by the Dietary Features In Vitro and in an Imiquimod-Induced. 2017;26(2):49–69.
 128. Sogo T. Anti-inflammatory activity and molecular mechanism of delphinidin 3-sambubioside , a Hibiscus antosianin. :58–65.
 129. Kumoro AC, Retnowati DS, Budiyati CS. Solubility of Delphinidin in Water and Various Organic Solvents between (298 . 15 and 343 . 15) K. 2010;2603–6.
 130. Chen Y, Ge Z, Huang S, Zhou L, Zhai C, Chen Y, et al. Delphinidin attenuates pathological cardiac hypertrophy via the AMPK / NOX / MAPK signaling pathway. 2020;12(6):5362–83.
 131. Dewhirst RA, Fry SC. The oxidation of dehydroascorbic acid and 2,3-diketogulonate by distinct reactive oxygen species. *Biochem J*. 2018;475(21):3451–70.
 132. Dhobi M, Brahmi F, Mnari A, Houas Z, Chargui I, Bchir L, et al. The intake of high fat diet with different trans fatty acid levels differentially induces oxidative stress and non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in rats. *Nutr Metab* [Internet]. 2011;8(1):65. Available from: <http://www.nutritionandmetabolism.com/content/8/1/65>

133. Isdadiyanto S, Pratiwi AR, Mardiaty SM. Liver Histopathology of Rats Induced by High-Fat Feed After Giving Neem Leaf Ethanol Extract. *Biosaintifika J Biol Biol Educ.* 2022;14(2):254–62.
134. Rufino AT, Costa VM, Carvalho F, Fernandes E. Flavonoids as antiobesity agents: A review. *Med Res Rev.* 2021;41(1):556–85.
135. Zeka K, Ruparelia K, Arroo R, Budriesi R, Micucci M. Flavonoids and Their Metabolites: Prevention in Cardiovascular Diseases and Diabetes. *Diseases.* 2017;5(3):19.
136. Erhirhie EO, Ihekwereme CP, Ildigwe EE. Advances in acute toxicity testing: Strengths, weaknesses and regulatory acceptance. *Interdiscip Toxicol.* 2018;11(1):5–12.
137. BPOM. Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Nomor 10 Tahun 2022 Tentang Pedoman Uji Toksisitas Praklinik Secara In Vivo. *Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indones.* 2022;1–220.

PUBLIKASI ILMIAH

Artikel Publikasi yang Terkait Disertasi

A. Scopus

Yulyana. A., Chaidir, Simanjuntak. P., Sulastris. L., Syamsudin. "The water fraction of Cantigi (*Vaccinium varingiaefolium* Bl. Miq.) fruits demonstrate the highest antimetabolic syndrome properties on enzyme assay" *Jurnal Pharmacia* , Pensoft Publishers, Agustus 2023. The journal is published by the Bulgarian Pharmaceutical Science Society

Yulyana.A., Chaidir, Simanjuntak, Syamsudin, Rohman. A., mugiyanto. E. Assessing the Antimetabolite Activity of Anthocyanins in Cantigi Fruits from Two Conservation Sites in Indonesia Indonesian Journal of Pharmacy. Accepted , scheduled to be published in Volume 33 issue 4 (December 2023).

B. Non scopus

Yulyana.A., Chaidir, Simanjuntak, Syamsudin, Abriantika. I., Setiawan. A. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Buah Cantigi Ungu (*Vaccinium varingiaefolium* Miq.) dengan Metode DPPH *Jurnal Farmagazine*, Vo. IX No. 2, Agustus 2023. DOI : <http://dx.doi.org/10.47653/farm.v10i2.703>

Artikel Publikasi Lain Selama Masa Studi

Syafriana, Dewanti. D., **Yulyana.A.** Analisis Fitokimia dan Aktivitas Antibakteri Infusa Daun Sempur [*Dillenia suffruticosa* (Griff.) Martelli] Terhadap *Shigella dysenteriae* dan *Staphylococcus aureus* *Jurnal Farmasi ETAM*, Vol 1 No 2 (2021): Desember. DOI: <https://doi.org/10.52841/jfe.v1i2.207>

Kusuma. I.M., Adhitya. R., **Yulyana.A.** Aktivitas Antibakteri Sediaan Masker Peel-off Ekstrak Etil Asetat Kulit Buah Kawista (*Limonia acidissima* L.) Terhadap *Propionibacterium acnes*. *Prosiding Seminar Nasional Biologi*, VOL. 2 NO. 1 (2022): PROSIDING SEMINAR NASIONAL BIOLOGI DOI:<https://doi.org/10.24036/prosemnasbio/vol2/385>

Refefdanita, Damayanthi. E., Dwiriani, Sumantri, Effendi, **Yulyana. A.**, Mugiyanto. E.. Effect of Administration of Rice Bran Oil Emulsion Beverages on Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- α) Level *African Journal of Food, Agriculture, Nutrition and Development* / Vol. 21 No. 3 (2021) eISSN: 1684-5374. print ISSN: 1684-5358

Yulyana, A., Hastuti, A.A.M.B., Rohman, A., Setiawan, B., Khasanah, F. and Irnawati. Heavy Metal Levels in Fish Products in Indonesia: a Survey *Jurnal Food Research* , March 2023, *Food Research* 7(2):74-84 . DOI: 10.26656/fr.2017.7(2).727

RIWAYAT HIDUP PENULIS



apt. Ana Yulyana, Amd. Kep., S.Farm., M.Farm., kelahiran kota Cirebon, Jawa Barat. Kecintaan penulis pada bidang kesehatan dimulai dari menempuh pendidikan D-3 Keperawatan di Akademi Keperawatan Muhammadiyah Cirebon dan menyelesaikan pendidikan pada tahun 2002. Penulis mengawali karirnya pada tahun 2003 di perusahaan *Food Supplement* impor sebagai *Health Consultant* dan Profesional Trainer Nasional. Tahun 2007 penulis mendapatkan amanah sebagai *Product Manager* di Industri Obat Tradisional. Gelar Sarjana Farmasi dan Profesi Apoteker diperoleh dari Institut Sains dan Teknologi Nasional pada tahun 2013 dan 2014. Gelar Magister Farmasi bidang Obat Bahan Alam diperoleh dari Universitas Pancasila pada tahun 2016. Penulis melanjutkan pendidikan doktor di Program Studi Doktor Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Pancasila dengan penelitian didukung oleh Rutgers University New Jersey dan *National Institute of Health* dalam program CBCD (*Center for Botanicals and Chronic Diseases*) Award Number D43TW009672. Saat ini penulis bekerja sebagai Dosen di Institut Sains dan Teknologi Nasional Jakarta, serta aktif sebagai Profesional Trainer dan Apoteker Penanggungjawab Apotek Herbana GS.