

## PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK ETANOL DAUN SIRSAK DAN GEMFIBROZIL TERHADAP KADAR TRIGLISERIDA DAN HDL TIKUS YANG DIINDUKSI PAKAN TINGGI LEMAK

Ririn Lispita Wulandari, Sri Susilowati dan Sucyati Amelya

Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang

e-mail: [ririnlispita@yahoo.com](mailto:ririnlispita@yahoo.com)

### ABSTRACT

Soursop leaves ethanol extract (SLEE) has been shown to lower blood levels of total cholesterol. However, it not yet investigated the effects on triglyceride and HDL levels. There is also no research on combining related soursop leaves with gemfibrozil. The purpose of this study is to compare the efficacy of combination therapy SLEE and gemfibrozil to SLEE or gemfibrozil single treatment on decreasing triglyceride levels and increase HDL level in rats induced by high-fat feeding. Thirty male Wistar rats were divided into six groups (normal control, hyperlipidemia control, single gemfibrozil, single SLEE, 1<sup>st</sup> combination, and 2<sup>nd</sup> combination groups). Each group treated a high-fat feed two times a day for 14 days, except for the normal control. The test material was treated one time a day for five days. Measurement levels of triglycerides and HDL used GPO-PAP reagent and Direct Enzymatic Colorimetric Test. The data was analyzed by One-Way ANOVA test followed by Tukey's test. The results showed that SLEE can decrease triglyceride's level and increase HDL levels of male Wistar rats. The combination of SLEE and gemfibrozil also can decrease triglyceride's level and increase HDL level. However, there are no significances different between the efficacy of combination SLEE and gemfibrozil than SLEE or gemfibrozil single treatment in decreasing triglyceride's level and increase HDL levels of male Wistar rats.

**Keywords:** Hyperlipidemia, triglyceride, HDL, Soursop leaves ethanol extract, gemfibrozil.

### PENDAHULUAN

Hiperlipidemia merupakan peningkatan salah satu atau lebih kolesterol total, *Low Density Lipoprotein* (LDL), trigliserida atau penurunan *High Density Lipoprotein* (HDL) dalam darah (Wells dkk., 2009). Hiperlipidemia adalah penyebab utama aterosklerosis dan penyakit yang berkaitan dengan aterosklerosis, seperti penyakit jantung koroner, serebrovaskular iskemia dan pembuluh perifer (Mahley dan Bersot, 2003).

Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan masalah kesehatan masyarakat yang penting karena morbiditas dan mortalitasnya yang tinggi. Di Indonesia, penyakit jantung juga cenderung meningkat sebagai penyebab kematian. Saat ini, penyakit jantung merupakan penyebab kematian nomor satu di dunia. Diperkirakan bahwa di seluruh dunia, PJK pada tahun 2020 menjadi pembunuh pertama tersering yaitu sebesar 36% dari seluruh kematian (WHO, 2006). Angka ini dua kali lebih tinggi dari angka kematian akibat kanker (Depkes, 2006). Menurut Badan Kesehatan Dunia, 60% dari seluruh penyebab kematian penyakit jantung adalah PJK (WHO, 2006).

Terapi obat-obatan konvensional sudah diteliti secara luas untuk mengatasi keadaan hiperlipidemia. Menurut *National Heart Lung and Blood Institute* (NHLBI) tahun 2001, ada beberapa golongan obat yang digunakan untuk mengatasi hiperlipidemia antara lain *bile acid sequestrants* (kolestiramin, kolestipol, kolesevelam), fibrat (klofibrat, fenofibrat, gemfibrozil), niasin / *nicotinic acid* (vitamin B3), statin (atrovastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, cerivastatin, simvastatin), produk kombinasi (lovastatin + niasin, simvastatin + ezetemibe) dan lainnya (ezetemibe). Berbagai studi mendukung adanya bukti ilmiah mengenai obat-

---

obatan tersebut secara efektif menurunkan kadar kolesterol serum, tetapi juga menyebabkan berbagai efek samping (NCEP, 2001).

Gemfibrozil merupakan derivat asam fibrat generasi pertama turunan klofibrat. Obat ini bekerja dengan cara meningkatkan lipolisis lipoprotein trigliserida melalui lipoprotein lipase yang berikatan dengan reseptor *alfa peroxisome proliferasi-aktivasi reseptor* (PPAR- $\alpha$ ) pada hepatosit (Katzung, 2002). Gemfibrozil menurunkan kolesterol total sebesar 10%, kolesterol LDL sebesar 11%, meningkatkan kadar kolesterol HDL sebesar 11% dan menurunkan trigliserida sebesar 35% (Mahley dan Bersot, 2003). Efek samping gemfibrozil adalah gangguan saluran cerna, gangguan ruam kulit, dermatitis, pruritus, urtikaria, impotensi, sakit kepala, pusing, pandangan kabur, angiodema, edema larings, fibrilasi atrium, pankreatitis, miastenia, miopati, rabdomiolisis dan mialgia (Depkes, 2010).

Dari hasil survei, jutaan orang menggunakan obat herbal bersamaan dengan obat sintetis tanpa rekomendasi dokter (Gohil dan Patel, 2007). Masyarakat umum beranggapan, obat herbal dapat mengurangi efek samping dari obat sintetis yang diminum secara bersamaan dan dapat meningkatkan efektivitas dari pengobatan (Inamdar dkk., 2008). Salah satu obat herbal yang dikenal masyarakat untuk menurunkan kadar kolesterol darah adalah daun sirsak (*Annona muricata* L.). Penelitian yang dilakukan oleh Uneputty dkk. (2013), menyatakan Infusa daun sirsak berpotensi menurunkan kadar kolesterol darah tikus jantan (*Rattus novvergicus*). Kemampuan daun sirsak menurunkan kadar kolesterol darah diduga karena adanya kandungan sitosterol dan kalium. Penelitian lain yang dilakukan Posangi dkk. (2012), menyimpulkan bahwa ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) dapat menurunkan kadar kolesterol total pada tikus Wistar. Berdasarkan pemaparan di atas, belum ada penelitian yang berkaitan tentang efek kombinasi EEDS dan gemfibrozil terhadap penurunan kadar trigliserida dan peningkatan kadar HDL, sehingga perlu dilakukan penelitian mengenai kombinasi EEDS dan gemfibrozil terhadap kadar trigliserida dan HDL tikus yang diinduksi pakan tinggi lemak.

## METODE PENELITIAN

### Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini berupa daun sirsak (diperoleh dari Desa Boja, Kecamatan Tersono, Kabupaten Batang dengan karakteristik daun tidak terlalu tua dan tidak juga terlalu muda, yaitu daun yang terletak pada lembar keempat dari pucuk), gemfibrozil (PT. Indofarma, Tbk.), etanol 70% (PT. Bratacho Chemika), CMC-Na 0,5%, pakan tinggi lemak (campuran 5 mL kuning, 10 mL minyak babi, 1 mL minyak kelapa, dan 0,1 gram serbuk kolesterol (Universitas Brawijaya, Malang)), reagen GPO-PAP (Diasys) yang terdiri dari: Good's buffer (pH 7,2) 50 mmol/L; 4-Chlorophenol 4 mmol/L; ATP 2 mmol/L; Mg<sup>2+</sup> 15 mmol/L; Glycerokinase  $\geq$  0,4 kU/L; Peroxidase  $\geq$  2 kU/L; Lipoprotein lipase  $\geq$  2 kU/L; 4-Aminoantipyrine 0,5 mmol/L; Glycerol-3-phosphate-oxidase  $\geq$  0,5 kU/L dan larutan standar trigliserida 200 mg/dL (2,3 mmol/L) dan *Direct Colorimetri Test* (Diasys), terdiri dari R1 (Good's buffer (pH 7,0) (20 °C) 50 mmol/L; Cholesterol esterase : 600 U/L; Cholesterol oxidase 380 U/L; Catalase 600 U/mL; N-(2-hydroxy-3-sulfopropyl)-3,5-Dimethoxyaniline (HDAOS) 0,42 mmol/L) dan R2 (Peroxidase 1000 U/L; 4-Aminoantipyrin (4-AA) 100 mmol/L; Good's buffer pH 7,0 (20 °C) 100 mmol/L; Sodium azide 0,05% dan detergents > 1%).

### Alat Penelitian

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini meliputi blender (Maspion), ayakan, seperangkat alat meserasi, oven, *moisture balance* (Ohaus), *rotary evaporator* (Heidolph), spuit injeksi dan jarum oral, mikropipet 500  $\mu$ L dan 1000  $\mu$ L (Biohit), tabung sentrifugasi, *ependorff*, *microhaematocrit*, *microtip*, *vortex (VI at 3000 rpm)*, dan spektrofotometer UV-Visibel (Analyzer Abx Pentra 400 Horiba Abx Diagnostics).

### Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Sirsak (EEDS)

Serbuk simplisia daun sirsak diekstraksi dengan metode maserasi. Serbuk simplisia sebanyak 1,75 kg dimasukkan ke dalam beker gelas, ditambah cairan penyari etanol 70% sebanyak 13,125 L, ditutup dan didiamkan selama lima hari terlindung dari cahaya sambil sesekali diaduk.

---

Setelah lima hari, campuran serbuk simplisia dan etanol 70% diserakai. Hasil serkaian disebut sebagai maserat I. Ampas ditambah etanol 70% sebanyak 4,375 L, kemudian ditutup dan diamkan selama dua hari, terlindung dari cahaya dan sambil sesekali diaduk. Setelah dua hari, campuran ampas dan etanol 70% diserakai kembali. Hasil serkaian ini disebut sebagai maserat II. Maserat I dan II dicampur lalu diuapkan pelarutnya dengan alat *rotary evaporator* pada suhu 60°C.

**Perlakuan Hewan Uji**

Tikus jantan galur Wistar digunakan pada penelitian ini sebanyak 30 ekor yang dibagi menjadi 6 kelompok dengan cara *random sampling*, sehingga setiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Kelompok I sebagai kelompok kontrol normal, kelompok II sebagai kontrol hiperlipidemia, kelompok III sebagai gemfibrozil tunggal, kelompok IV sebagai EEDS tunggal, kelompok V sebagai kombinasi I dan kelompok VI sebagai kombinasi II. Tikus diberi pakan tinggi lemak dua kali sehari selama 14 hari kecuali kelompok kontrol normal, kemudian dihentikan dan dilanjutkan dengan pemberian bahan uji satu kali sehari selama lima hari. Pada hari ke-26 tikus dipuaskan selama 12 jam, lalu hari ke-27 dilakukan pengambilan darah dan dilakukan pengukuran kadar trigliserida dan HDL pada hari ke-28, untuk lebih jelas perlakuan terhadap tiap kelompok tikus dapat dilihat pada Tabel I. Sampel darah diambil pada hari ke-27 melalui sinus orbitalis mata. Darah kemudian ditampung secara hati-hati ke dalam *microtube*, selanjutnya disentrifugasi selama 20 menit dengan kecepatan 3000 rpm. Serum yang diperoleh kemudian dipindahkan dengan menggunakan mikropipet lalu disimpan dalam lemari pendingin sampai dilakukan pengukuran kadar trigliserida dan HDL.

**Tabel I. Pengelompokan dan Perlakuan Tikus Jantan Galur Wistar**

Kelompok	Jumlah tikus (ekor)	Perlakuan				
		Hari ke 1-7	Hari ke 8-21	Hari ke 22-26	Hari ke 27	Hari ke 28
Kontrol normal	5	Adaptasi	-	-		
Kontrol hiperlipidemia	5	Adaptasi	Diberi pakan tinggi lemak	Diberi CMC-Na 0,5% dosis 12,5 mL/kgBB		
Gemfibrozil tunggal	5	Adaptasi	Diberi pakan tinggi lemak	Diberi gemfibrozil dosis 108 g/kgBB/hari		
Ekstrak tunggal	5	Adaptasi	Diberi pakan tinggi lemak	Diberi EEDS dosis 200 mg/kgBB/hari	Dilakukan pengambilan darah pada sinus orbitalis mata tikus	Dilakukan pengukuran kadar trigliserida dan HDL
Kombinasi I	5	Adaptasi	Diberi pakan tinggi lemak	Diberi kombinasi EEDS dosis 200 mg/kgBB dan gemfibrozil dosis 108 mg/kgBB/hari		
Kombinasi II	5	Adaptasi	Diberi pakan tinggi lemak	Diberi kombinasi EEDS dosis 200 mg/kgBB dan gemfibrozil dosis 54 mg/kgBB/hari		

**Pengukuran kadar trigliserida**

Pengukuran kadar trigliserida dilakukan dengan metode *Colorimetric Enzymatic Test* menggunakan reagen kit GPO-PAP dengan alat spektrofotometer UV-Visibel. Sampel serum dipipet sebanyak 10 µL dimasukkan ke dalam tabung reaksi, ditambahkan 1000 µL reagen, kemudian divortex dan diinkubasi pada suhu 25 °C selama 20 menit. Serapan dibaca pada panjang gelombang 500 nm. Data yang diperoleh langsung berupa kadar trigliserida (mg/mL).

**Pengukuran kadar HDL**

Pengukuran kadar HDL dilakukan dengan metode *Direct Enzymatic Colorimetric Test* dengan alat spektrofotometer UV-Visibel. Serum sebanyak 10 µL ditambahkan 750 µL reagen 1,

divortex dan diinkubasi pada suhu 37 °C selama 5 menit, kemudian ditambahkan reagen 2 sebanyak 250 µL, divortex dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 5 menit, serapan dibaca pada panjang gelombang 593 nm. Data yang diperoleh langsung berupa kadar HDL (mg/mL).

#### **Analisa Data**

Data kadar trigliserida (mg/dL) dan HDL (mg/dL) memiliki pola terdistribusi normal ( $p>0,05$ ) dan memiliki varian yang homogen ( $p>0,05$ ). Selanjutnya, semua data diuji menggunakan *One Way Anova* yang dilanjutkan dengan uji Tukey pada taraf kepercayaan 95%. Nilai signifikansi kurang dari 0,05 mengindikasikan adanya perbedaan yang bermakna.

### **HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN**

Data yang diukur berupa data kadar trigliserida dan HDL setelah diinduksi pakan tinggi lemak. Hasil perbandingan rata-rata kadar trigliserida dan HDL pada tiap kelompok perlakuan dapat dilihat pada gambar 1. Rata-rata kadar trigliserida tikus kelompok kontrol normal lebih kecil dan berbeda bermakna dengan tikus kelompok kontrol hiperlipidemia ( $p<0,05$ ). Sebaliknya, rata-rata kadar HDL tikus kelompok kontrol normal lebih tinggi dan berbeda bermakna dengan tikus kelompok kontrol hiperlipidemia ( $p<0,05$ ). Oleh karena itu, penelitian ini menyimpulkan bahwa induksi pakan tinggi lemak dapat meningkatkan kadar trigliserida serta menurunkan kadar HDL tikus jantan galur Wistar.

Pemberian pakan tinggi lemak akan menyebabkan peningkatan kadar trigliserida melalui peningkatan aktivitas lipogenesis dan *Free Fatty Acid* (FFA) yang terbentuk. FFA akan banyak berpindah dari jaringan lemak menuju ke hepar dan berikatan dengan gliserol membentuk triasilgliserol. Semakin tinggi konsumsi lemak maka semakin tinggi pula sintesis triasilgliserol di hepar yang menyebabkan peningkatan kadar trigliserida dalam darah (Myers, 2003). Pakan tinggi lemak menurunkan kadar HDL dengan cara meningkatkan asupan dan absorpsi lipid sehingga jumlah lipid, termasuk kolesterol dan trigliserida di dalam lipoprotein berdensitas kecil maupun dalam sel-sel perifer akan meningkat. Hal ini diikuti dengan peningkatan aktivitas *reverse cholesterol transport*, mulai tidak dapat mengimbangi dan mulai berkurang. Keadaan ini ditandai dengan menurunnya kadar HDL (Moffat dan Stamford, 2006). Penurunan kadar HDL setelah pemberian pakan tinggi lemak menunjukkan bahwa konsumsi makanan tinggi lemak merupakan faktor penting terhadap penurunan kadar HDL (Murray dkk., 2003).

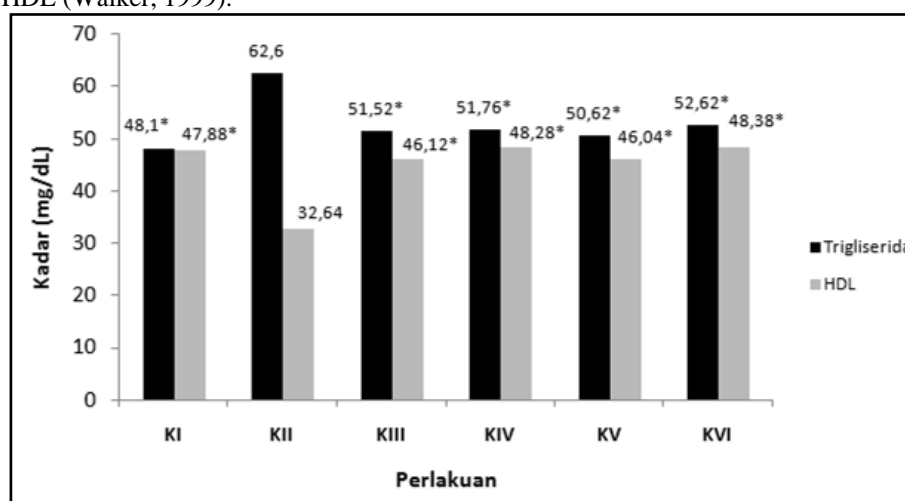
Pemberian bahan uji gemfibrozil tunggal, EEDS tunggal, kombinasi I dan kombinasi II dapat menurunkan kadar trigliserida dan meningkatkan kadar HDL, karena rata-rata kadar trigliseridanya lebih kecil dan berbeda bermakna ( $p<0,05$ ) dibandingkan dengan kelompok kontrol hiperlipidemia. Sebaliknya, kadar HDL lebih tinggi dan berbeda bermakna ( $p<0,05$ ) dibandingkan dengan kelompok kontrol hiperlipidemia (Gambar 1). Oleh karena itu, penelitian ini menyimpulkan bahwa perlakuan gemfibrozil tunggal, EEDS tunggal, kombinasi I dan kombinasi II mampu menurunkan kadar trigliserida dan meningkatkan kadar HDL. Hasil signifikansi uji *Tukey* kadar trigliserida dan HDL dari masing-masing kelompok perlakuan tersebut dapat dilihat pada Tabel II.

Hasil rata-rata kadar trigliserida dan HDL kelompok gemfibrozil tunggal, EEDS tunggal, kombinasi I dan kombinasi II jika masing-masing dibandingkan antara satu dengan yang lainnya menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna ( $p>0,05$ ). Dengan kata lain, keempat kelompok perlakuan tersebut memiliki kemampuan yang relatif sama dalam menurunkan kadar trigliserida dan meningkatkan kadar HDL. Oleh karena itu, penelitian ini menyimpulkan bahwa pemberian kombinasi EEDS dan gemfibrozil memiliki efektivitas yang relatif sama dibandingkan dengan pemberian EEDS tunggal atau gemfibrozil tunggal dalam menurunkan kadar trigliserida dan meningkatkan kadar HDL.

Gemfibrozil merupakan derivat asam fibrat generasi pertama turunan klofibrat. Mekanisme gemfibrozil dalam menurunkan kadar trigliserida yaitu dengan cara meningkatkan lipolisis lipoprotein trigliserida melalui lipoprotein lipase yang akan berikatan dengan reseptor *alpha peroxisome proliferator-activated reseptor* (PPAR- $\alpha$ ) pada hepatosit (Katzung, 2002). Sementara itu, mekanisme gemfibrozil dalam meningkatkan kadar HDL karena konsekuensi langsung dari penurunan kadar trigliserida dalam plasma. Hal tersebut, disebabkan pertukaran trigliserida ke

---

dalam HDL yang seharusnya ditempati oleh ester kolesterol yang akan menyebabkan peningkatan kadar HDL (Walker, 1999).



Keterangan:

K I : Kontrol normal (tanpa perlakuan).

K II : Kontrol hiperlipidemia (pakan tinggi lemak dan CMC-Na 0,5% dosis 12,5 mL/kgBB/hari).

K III : Gemfibrozil tunggal (pakan tinggi lemak dan gemfibrozil dosis 108 mg/kgBB/hari).

K IV : EEDS tunggal (pakan tinggi lemak dan EEDS dosis 200 mg/kgBB/hari).

K V : Kombinasi I (pakan tinggi lemak dan kombinasi EEDS dosis 200 mg/kgBB/hari dan gemfibrozil dosis 108 mg/kgBB/hari).

K VI : Kombinasi II (pakan tinggi lemak dan kombinasi EEDS dosis 200 mg/kgBB/hari dan gemfibrozil dosis 54 mg/kgBB/hari).

\* $p < 0,05$ : Hasil uji *Tukey* menunjukkan berbeda bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol hiperlipidemia

**Gambar 2. Perbandingan rata-rata kadar trigliserida dan HDL pada kelompok perlakuan.**

**Tabel II. Hasil Signifikansi ( $p$ ) Uji *Tukey* Kadar Trigliserida dan HDL Tiap Kelompok Perlakuan**

Kelompok		Signifikansi (Sig.)	
Tunggal	Kombinasi	Kadar Trigliserida	Kadar HDL
K III	K V	1,000	1,000
	K VI	0,999	0,994
K IV	K V	0,999	0,995
	K VI	1,000	1,000

Keterangan:

K I : Kontrol normal (tanpa perlakuan).

K II : Kontrol hiperlipidemia (pakan tinggi lemak dan CMC-Na 0,5% dosis 12,5 mL/kgBB/hari).

K III : Gemfibrozil tunggal (pakan tinggi lemak dan gemfibrozil dosis 108 mg/kgBB/hari).

K IV : EEDS tunggal (pakan tinggi lemak dan EEDS dosis 200 mg/kgBB/hari).

K V : Kombinasi I (pakan tinggi lemak dan kombinasi EEDS dosis 200 mg/kgBB/hari dan gemfibrozil dosis 108 mg/kgBB/hari).

K VI : Kombinasi II (pakan tinggi lemak dan kombinasi EEDS dosis 200 mg/kgBB/hari dan gemfibrozil dosis 54 mg/kgBB/hari).

Nilai Sig.  $> 0,05$  menunjukkan tidak adanya perbedaan yang bermakna

Menurut penelitian Purwatesna (2012) daun sirsak mengandung zat aktif berupa alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, dan steroid. Berdasarkan penelitian terdahulu yang dilakukan Milind dan Gurditta (2011), Rully dan Probosari (2012) dan Kothari dkk. (2011), senyawa aktif golongan flavonoid dan tanin dapat meningkatkan aktivitas enzim lipoprotein lipase sehingga dapat menurunkan kadar trigliserida dalam plasma. Zhao dkk. (2005) dan Elekofehinti dkk. (2012) menyatakan bahwa senyawa saponin dapat menurunkan sintesis trigliserida dan absorpsi lemak serta meningkatkan oksidasi asam lemak. Oleh karena itu, senyawa flavonoid, saponin dan tanin yang terkandung di dalam daun sirsak juga memiliki efek yang sama terhadap penurunan kadar trigliserida.

Asprey dan Thornton (2000) menyatakan daun sirsak mengandung senyawa fitosterol. Mekanisme fitosterol meningkatkan kadar HDL adalah dengan cara menghambat absorpsi kolesterol yang masuk melalui makanan, menghambat reabsorpsi kolesterol endogen dalam saluran pencernaan, meningkatkan pengeluaran kelebihan kolesterol yang diabsorpsi, dan menyebabkan penurunan kadar kolesterol serum. Penurunan kolesterol tersebut akan diimbangi dengan meningkatnya kadar HDL dalam serum darah (Bonsdorff dan Nikander, 2005). Berdasarkan hasil penelitian ini, penelitian selanjutnya dapat diarahkan pada pengembangan formulasi sediaan herbal ekstrak etanol daun sirsak sebagai penurun kadar lipid darah.

## KESIMPULAN DAN SARAN

### Kesimpulan

Kombinasi ekstrak etanol daun sirsak dan gemfibrozil dapat menurunkan kadar trigliserida dan meningkatkan HDL tikus yang diberi pakan tinggi lemak ( $p < 0,05$ ). Akan tetapi, efektivitas kombinasi ekstrak etanol daun sirsak dan gemfibrozil dalam menurunkan kadar trigliserida dan meningkatkan HDL tidak berbeda bermakna dibandingkan pemberian ekstrak etanol daun sirsak tunggal atau gemfibrozil tunggal ( $p > 0,05$ ).

### Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengembangkan formulasi sediaan herbal ekstrak etanol daun sirsak sebagai penurun kadar lipid darah.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada dr. Sri Purwanti Budi Harsana selaku Kepala Balai Laboratorium Kesehatan Propinsi Jawa Tengah yang telah memberikan fasilitas laboratorium dalam pemeriksaan kadar Trigliserida dan HDL serum tikus.

### DAFTAR PUSTAKA

- Asprey, G.F., and Thornton, P., 2000, Medical Plants of Jamaica Part 1-11, *West Indian Journal*, (2), 1-86
- Bonsdorff and Nikander, A.V., 2005, Studies on a Cholesterol-Lowering Microcrystalline Phytosterol Suspension Oil, *Dissertation*, Division of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, University of Helsinki
- Depkes RI, 2006, *Pharmaceutical Care untuk Pasien Penyakit Jantung Koroner Fokus Sindrom Koroner Akut*, Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, Jakarta
- Depkes, 2010, *Informatorium Obat Nasional Indonesia*, 421-425, Departemen Kesehatan RI, Jakarta
- Elekofehinti, O.O., Adanlawo, I.G., Saliu, J.A., Sodehinde, S.A., 2012, Saponins from Solanum Anguivi Fruits Exhibit Hypolipidemic Potential in *Rattus norvegicus*, *Der Pharmacia Lettre*, **4**(3), 811-814
- Gohil and Patel, 2007, Herb-Drug Interactions, *Indian Journal of Pharmacology*, **39**(3), 129-139
- Inamdar, Edalat, Kotwal, dan Pawar, 2008, Herbal Drugs in Milieu of Modern Drugs, *International Journal of Green Pharmacy*, **2**(1), 2-8
- Katzung, B.G., 2002, *Farmakologi Dasar dan Klinik*, 671-678, Penerbit Salemba Medika, Jakarta
- Kothari, S., Jain, A.K., Mehta, S.C., Tonpay, S.D., 2011, Hypolipidemic Effect of Fresh Triticum Aestivum (Wheat) Grass Juice in Hypercholesterolemic Rats, *Acta Poloniae Pharmaceutica and Drug Research*, **2**(68), 291-294
-

- Mahley, R.W., dan Bersot, T.P., 2003, Terapi Obat untuk Hiperkolesterolemia dan Dislipidemia, diterjemahkan oleh Goodman and Gilman, *Dasar Farmakologi Terapi*, Edisi X, 943-966, EGC, Jakarta
- Milind, P., and Gurditta, 2011, Basketful Benefits of Papaya, *International Research Journal of Pharmacy*, **2**(7), 6-12
- Moffatt, R.J, and Stamford B., 2006, *Lipid Metabolism and Health*, CRC Press, Taylor and Francis Group, Unites States of America.
- Murray, R.K., Dryer, R.L., Conway, T.W., and Spector, A.A., 2003, *Biokimia Harper*, diterjemahkan oleh Andry, H., Edisi XXV, 260-262, 270-278, 581, EGC, Jakarta
- Myers, 2003, *Interrelationship between Carbohydrate and Lipid Metabolism* "Biological Chemistry", California State University, Long Beach
- National Cholesterol Education Program, 2001, *ATP III At-A-Glance: Quick Desk Reference*, National Institute of Health Publication
- NHLBI, 2001, Pathogenesis, Pathology and Pathophysiology, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Global strategy for the diagnosis, management and Prevention of COPD, National Heart Lung and Blood Institute, *WHO Report*
- Posangi, I., Posangi, J., dan Wuisan, J., 2012, Efek Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) pada Kadar Kolesterol Total Tikus Wistar, *Jurnal Biomedik*, 37-42
- Purwatresna, E., 2012, Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Air dan Etanol Daun Sirsak Secara In Vitro Melalui Inhibisi Enzim A-Glukosidase, *Skripsi*, Institut Pertanian Bogor, Bogor
- Rully, M., dan Probosari, E., 2012, Pengaruh Pemberian Buah Pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap Kadar Trigliserida pada Tikus Sprague Dawley dengan Hiperkolesterolemia, *Journal of Nutrition College*, **1**(1), 142-154
- Uneputty, J.P., Yamlean, P.V., dan Kojong, N.S., 2013, Potensi Infusa Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap Kadar Kolesterol Darah Tikus Putih Jantan (*Rattus novergicus*), *Jurnal Kimia Farmasi*, **2**.
- Walker, R., 1999, Hyperlipidemia, In Walker, R., and Edwards, C., (Eds), *Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2<sup>nd</sup> Ed, United Kingdom, 327.
- Wells, B.G., Dipiro, J.T., Schwinghammer, T.L., and Dipiro, C.V., 2009, *Pharmacotherapy Handbook*, Edisi VII, 98, 101, 103-107, The McGraw-Hill Medical, New York
- World Health Organization, 2006, *Mortality country fact sheet*, World Health Statistica
- Zhao, H.L., Sim, J.S., Shim, S.H., Ha, Y.W., Kang, S.S., and Kim, Y.S., 2005, Antiobese and Hypolipidemic Effects of Platycodin Saponins in Diet-induced Obese Rats: Evidences for Lipase Inhibition and Calorie Intake Restriction, *International Journal of Obesity*, **29**, 983-990
-