

**EFEK ANTIKOLESTEROL EKSTRAK ETANOL DAUN CERME
(*Phyllanthus acidus* (L.) Skeels) PADA TIKUS WISTAR BETINA**

**Afifah B. Sutjiatmo^{1,2*}, Elin Yulinah Sukandar³, Ririn Sinaga¹, Redya Hernawati¹,
Suci Nar Vikasari^{1,2}**

¹Fakultas Farmasi, Universitas Jenderal Achmad Yani

²Pusat Ilmu Hayati, Institut Teknologi Bandung

³Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung

fifahbs@yahoo.com

ABSTRAK

Cerme (*Phyllanthus acidus* (L.) Skeels) merupakan salah satu tumbuhan yang oleh sebagian masyarakat Indonesia digunakan untuk mengobati tekanan darah tinggi, diabetes mellitus, dan kadar kolesterol tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek antikolesterol ekstrak etanol daun cerme pada tikus *Wistar* betina, dan menguji salah satu mekanisme kerjanya melalui uji efek penghambatan penyerapan kolesterol di saluran cerna. Ekstrak etanol dibuat dengan menggunakan seperangkat alat Soxhlet. Induksi kolesterol pada hewan uji dilakukan dengan pemberian kolesterol murni 400 mg/kg bb per oral dan 0,01% propiltiourasil dalam air minum *ad libitum*. Ekstrak etanol daun cerme diberikan pada dosis 22,5 dan 45 mg/kg bb, dan sebagai pembanding digunakan ezetimibe 0,9 mg/kg bb. Parameter yang diukur adalah bobot badan, kadar kolesterol dalam serum dan kadar kolesterol dalam feses. Hasil pengujian dianalisis statistik menggunakan Uji-t. Hasil uji persen relatif kadar kolesterol dalam serum menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun cerme dosis 22,5 dan 45 mg/kg bb mampu menghambat pembentukan kolesterol jika dibandingkan terhadap kontrol pada hari ke-14, dimana efek penghambatan pembentukan kolesterol terbaik ditunjukkan oleh ekstrak etanol dosis 45 mg/kg bb. Hasil uji persen relatif kadar kolesterol dalam feses menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun cerme dosis 22,5 dan 45 mg/kg bb memiliki efek penghambatan penyerapan kolesterol jika dibandingkan terhadap kontrol mulai hari ke 3 sampai hari ke 14. Hasil pengujian bobot badan hewan yang diberi sediaan uji ekstrak etanol cerme dan pembanding ezetimibe tidak menunjukkan peningkatan mulai hari ke 3 sampai hari ke 14. Berdasarkan hasil pengujian, dapat disimpulkan bahwa efek antikolesterol dari ekstrak etanol daun cerme berkaitan dengan kemampuannya menghambat penyerapan kolesterol di saluran cerna.

Kata kunci : Cerme, *Phyllanthus acidus*, antikolesterol, penghambatan penyerapan, ezetimibe, propiltiourasil, ekstrak etanol.

ABSTRACT

Cerme (*Phyllanthus acidus* (L.) Skeels) is one of the herbs in Indonesia used to treat high blood pressure, diabetes mellitus, and high cholesterol levels. The aim of this study is to determine the anti-cholesterol effect of ethanol extracts of Cerme leaves on female *Wistar* rats, and to test one of the mechanism of action as anti-cholesterol through inhibition of cholesterol absorption in the gastrointestinal tract. Ethanol extract was made by using Soxhlet. Induction of cholesterol in animal conducted by administering pure cholesterol 400 mg/kg bw per oral and propiltiourasil 0.01 % in drinking water *ad libitum*. Ethanol extract of Cerme leaves was given at doses of 22.5 and 45 mg/kg bw, and as a comparison was ezetimibe 0.9 mg/kg bw. The measured parameters were body weight, levels of cholesterol in the feces and blood. The test results were analyzed statistically using t-test. Test results showed that percent _____relative of serum cholesterol levels of

* Penulis korespondensi, Hp. 0811238672

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

ethanol extract of Cerme leaves at doses of 22.5 and 45 mg/kg bw showed an inhibitory effect on the formation of cholesterol control on day 14. Measurement of percent relative of fecal cholesterol levels showed that ethanol extract of Cerme leaves doses of 22.5 and 45 mg/kg bw have an effect to inhibit cholesterol absorption compared to controls group since day 3 to day 14. Body weight measurement showed that the ethanol extract of Cerme leaves, also ezetimibe did not increase since day 3 to day 14. It can be concluded that the anti-cholesterol effects of the ethanol extract of Cerme leaves related to its ability to inhibit the absorption of cholesterol in the gastrointestinal tract.

Keywords : Cerme, *Phyllanthus acidus*, anti-cholesterol, absorption inhibition, ezetimibe, propiltiourasil, ethanol extract

PENDAHULUAN

Cerme [(*Phyllanthus acidus* L.) Skeels] merupakan tanaman yang digunakan oleh sebagian masyarakat Indonesia sebagai obat tradisional untuk mengobati beberapa penyakit, misalnya sariawan, hiperkolesterol, asma, laksanakan, dan hipertensi. Bagian tanaman cerme yang digunakan sebagai obat tradisional beraneka ragam, mulai dari daun, buah ataupun akarnya.

Beberapa pengujian efek farmakologi ekstrak daun cerme dilakukan, antara lain efek hepatoprotektor, efek hipertensi, dan efek antikolesterol. Efek hepatoprotektor ekstrak air dan ekstrak etanol daun cerme telah dilakukan oleh Jain and Singhai (2011) pada tikus *Wistar* yang diinduksi asetaminofen dan thioasetamid, hasil menunjukkan bahwa ekstrak air daun cerme dosis 200 dan 400 mg/kg bb mempunyai efek hepatoprotektoryang lebih baik jika dibandingkan ekstrak etanol (Jain dan Singhai, 2011).

Hasil penelitian Afifah dkk (2010) mengenai uji antihiperkolesterol ekstrak air daun cerme [*Phyllanthus acidus* (L.) Skeels] pada tikus *Wistar* jantan dengan metode proteksi dan metode kuratif, menunjukkan bahwa terjadi penghambatan kadar kolesterol darah tikus oleh ekstrak air daun cerme dosis 45 mg/kg bb pada hari ke-21 berbeda bermakna jika dibandingkan kontrol ($p < 0,05$), sedangkan ekstrak air daun cerme dosis 90 mg/kg bb memberikan hasil berbeda bermakna pada hari ke-7 ($p < 0,05$). (Afifah dkk, 2007)

Hasil uji keamanan penggunaan ekstrak etanol daun cerme melalui uji toksisitas akut, menunjukkan bahwa LD50 ekstrak etanol daun cerme > 5000 mg/kg bb, hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun cerme aman untuk digunakan. (Afifah, 2012)

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dan menguji salah satu mekanisme kerja ekstrak etanol daun cerme sebagai antikolesterol melalui uji efek penghambatan penyerapan kolesterol di saluran cerna.

BAHAN DAN HEWAN UJI

Bahan. Daun cerme dikumpulkan dari Kab. Sumedang, Jawa Barat. Determinasi tanaman *Phyllanthus acidus* (L.) Skeels, dilakukan di Sekolah Ilmu dan Teknologi Hayati ITB. Daun cerme dibersihkan dari pengotor, kemudian dikering anginkan dan dibuat menjadi serbuk. Serbuk simplisia ini yang selanjutnya diekstraksi dengan air destilasi.

Hewan uji. Hewan percobaan yang digunakan adalah tikus *Wistar* betina dengan bobot 160-210 gram dengan umur rata-rata 3 bulan yang diperoleh dari Pusat Ilmu Hayati Institut Teknologi Bandung.

METODE

Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Cerme (*Phyllanthus acidus* L. Skeels). Simplisia diekstraksi menggunakan etanol 96% dengan seperangkat alat Soxhlet. Ekstrak yang diperoleh dipekatkan dengan *rotary evedporator*, diuapkan di atas penangas air dan dikeringkan pada oven bersuhu 60°C . Rendemen ekstrak etanol daun cerme yang dihasilkan sebesar 8,98%

Pengujian Efek Antikolesterol Ekstrak Etanol Daun Cerme (*Phyllanthus acidus* L. Skeels). Efek antikolesterol ekstrak etanol daun cerme (*Phyllanthus acidus* L. Skeels) diuji dengan metode penghambatan. Induktor yang digunakan adalah kolesterol murni 400

mg/kg bb dan air minum yang mengandung propil tio urasil (PTU) 0,01% *ad libitum*.

Prosedur pengujian aktivitas antikolesterol etanol daun ceremai yaitu sebagai berikut :

1. Hewan uji tikus *Wistar* betina dibagi 6 kelompok, tiap kelompok terdiri dari 5 ekor
 - Kelompok kontrol, diberi suspensi Na CMC 0,5%.
 - Kelompok pembanding, diberi suspensi Ezetimibe 0,9 mg/kg bb.
 - Kelompok Uji 1, diberi suspensi ekstrak etanol daun cerme 22,5 mg/kg bb.
 - Kelompok Uji 1, diberi suspensi ekstrak etanol daun cerme 45 mg/kg bb.
2. Hewan ditempatkan di dalam kandang individual, tiap kandang satu ekor.
3. Pada awal percobaan (To) diukur kadar kolesterol dalam serum dan dalam feses.
4. Setiap hari selama 14 hari pengujian, semua hewan diberikan sediaan uji sesuai kelompok secara oral.
5. Setelah 30 menit pemberian sediaan uji, hewan uji diberi suspensi kolesterol sebanyak 400 mg/kg bb.
6. Pemberian pakan standar P551 (Popkhand Charoen®) dilakukan selama lima jam setiap hari.
7. Pada hari ketiga, ketujuh, dan empat belas dilakukan pengukuran kadar kolesterol dalam feses dan dalam darah.
8. Sebelum pengambilan sampel darah maupun feses, tikus dipuasakan selama 16 jam.
9. Data dianalisis secara statistika dengan metode student-t menggunakan perangkat lunak SPSS 18.0.

Pengukuran Kadar Koleserol Total.

Kolesterol total dalam serum dan feses diukur secara enzimatik CHOD-PAP dengan pereaksi Dialabs® (Germany), menggunakan alat spektrofotometri Microlab® pada panjang gelombang 546 nm. Feses dihomogenkan dalam larutan dapar Tris HCl 10% pH 7,4, dan dilanjutkan dengan ekstraksi menggunakan pelarut organik berdasarkan metode Folch (Folch dkk, 1957; Hasimun dkk, 2011). Prinsip ekstraksi kolesterol dalam feses menurut Floch dkk

(1957) adalah ekstraksi jaringan menggunakan pelarut organik yaitu kloroform : metanol = 2:1 (v/v), yang dilanjutkan dengan pencucian filtrat yang dihasilkan menggunakan air sehingga diperoleh ekstrak yang mengandung kolesterol. Ekstrak yang diperoleh kemudian dikeringkan dan disuspensikan dalam larutan NaCl yang mengandung natrium lauryl sulfat 0,1 % (Hasimun dkk, 2011).

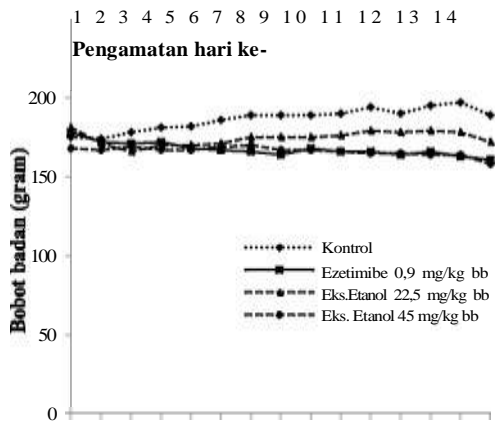
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, induksi dilakukan secara endogen dengan pemberian kolesterol dan PTU. Induksi dengan pemberian kolesterol murni dilakukan karena akan memberikan kontribusi pada kenaikan kadar kolesterol sebanyak 70-80% pada kadar kolesterol di hati, usus halus, dan kelenjar adrenal, dan pada hewan uji yang diberikan diet tinggi kolesterol kenaikan sebesar 10-30 %. (Dietschy, J.M. and M.D. Siperstein, 1967)

Induksi juga dilakukan dengan pemberian PTU. PTU adalah obat yang digunakan untuk menurunkan kadar tirod. Studi klinik menyebutkan bahwa hormon tiroid akan mempengaruhi pembentukan kolesterol, terutama kolesterol densitas rendah (LDL). (Jeffrey J. Abrams and Scott M. Grundy, 1981). Pada pengujian menggunakan tikus, keadaan ini dapat meningkatkan bobot badannya (Suzuki dkk, 1979).

Pada penelitian ini, ezetimibe digunakan sebagai pembanding. Ezetimibe bekerja lokal di saluran cerna, dengan mekanisme kerja yang berbeda jika dibandingkan golongan orlistat atau resin pengikat asam empedu. Mekanisme kerja ezetimibe adalah menghambat penyerapan kolesterol di usus tanpa mempengaruhi penyerapan trigliserida, asam lemak, asam empedu, atau vitamin larut lemak (Catalapno, 2001)

Bobot badan hewan uji selama pengujian dapat dilihat pada Gambar 1.

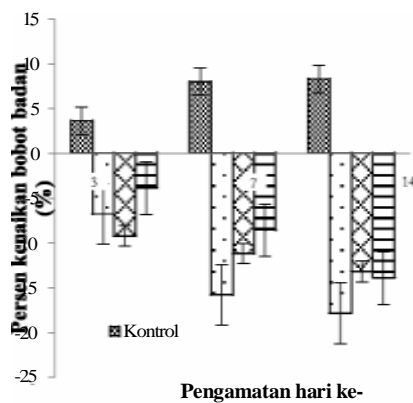


Gambar 1. Bobot badan hewan uji selama 14 hari pengujian

Hasil penelitian menunjukkan ekstrak etanol daun cerme mampu menghambat kenaikan bobot badan sejak hari ke-3 sampai hari ke-14. Pemberian ekstrak etanol dosis 22,5 mg/kg bb mampu: 1) menghambat kenaikan bobot badan sebanyak 9,23 % pada hari ke-3, 2) mampu menghambat kenaikan bobot badan sebesar 11,2% pada hari ke-7, 3) mampu menghambat kenaikan bobot badan sebesar 13,19 % pada hari ke-14. Pemberian ekstrak etanol dosis 45 mg/kg bb mampu menghambat kenaikan bobot badan sebanyak 3,89 % pada hari ke-3, 8,59% pada hari ke-7 dan 13,93 % pada hari ke-14. Sedangkan pemberian pembanding ezetimibe 0,9 mg/kg bb mampu menghambat kenaikan bobot badan sebanyak 6,8% pada hari ke-3, 15,80 pada hari ke-7, dan 14,14% pada hari ke-14.

Gambar persen kenaikan bobot badan hewan uji selama 14 hari dapat dilihat pada Gambar 2.

Gambar 2. Persen kenaikan bobot badan



selama 14 hari pengujian

Keterangan:

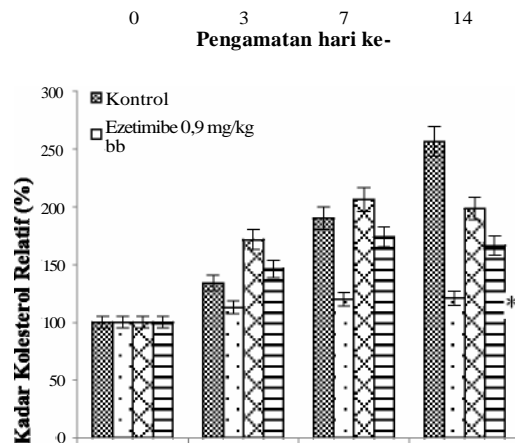
b

$$a = \frac{b - a}{a} \times 100\%$$

a = bobot badan pada hari ke-0

b = bobot badan pada hari ke-n

Hasil perhitungan persen relatif kadar kolesterol total dalam serum ditampilkan pada Gambar 3. Perhitungan persen relatif kadar kolesterol total dalam serum dilakukan dengan cara membandingkan kadar kolesterol dalam serum pada hari ke-n dengan kadar kolesterol dalam serum pada hari ke-0.



Gambar 3. Persen relatif kadar kolesterol dalam serum selama 14 hari pengujian

Keterangan:

n = 5

$$a = \frac{b - a}{a} \times 100\%$$

a = kadar koleterol pada hari ke-0

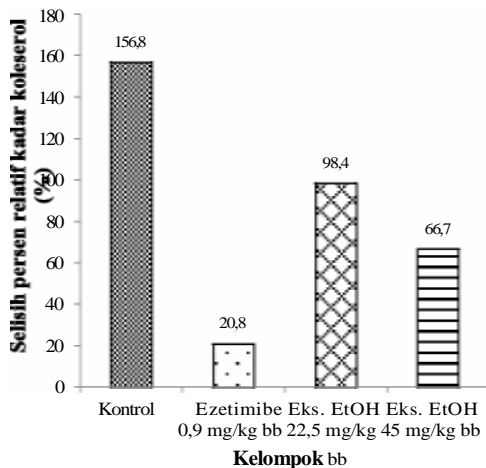
b = kadar koleterol pada hari ke-n

*p<0,05 jika dibandingkan kelompok kontrol menggunakan Uji-t

Hasil penelitian menunjukkan persen kadar relatif kolesterol total dalam serum kelompok ekstrak etanol dosis 22,5 mg/kg bb mulai ke-7 lebih rendah jika dibandingkan kelompok kontrol, sedangkan persen kadar relatif kolesterol total kelompok ekstrak 45 mg/kg bb pada ke-14 lebih rendah jika dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun cerme secara visual dapat menurunkan kadar kolesterol total dalam serum meskipun tidak berbeda jika dibandingkan kelompok kontrol (p>0,05).

Hasil perhitungan selisih persen relatif kadar kolesterol total dalam serum pada hari ke-n terhadap kadar kolesterol dalam serum pada hari ke-0 dapat dilihat pada Gambar 4.

Hasil perhitungan selisih persen relatif kadar kolesterol total dalam serum menunjukkan bahwa selisih persen relatif kadar kolesterol kelompok ekstrak etanol dosis 22,5 mg/kg bb sebesar 98,43%, sedangkan selisih persen relatif kadar kolesterol pada kelompok dosis 45 mg/kg bb sebesar 66,708%.



Gambar 4. Selisih persen relatif kadar kolesterol serum akhir terhadap kadar kolesterol awal

Keterangan:

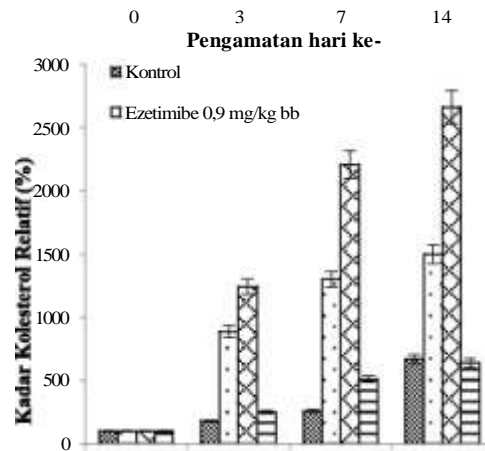
- li i p l t i f l t l =b
- a = Persen relatif kadar koleterol pada hari ke-0
- b = Persen relatif kadar koleterol pada hari ke- 14

Selisih persen relatif kadar kolesterol total dalam serum menggambarkan adanya penghambatan pembentukan kolesterol. Jika dibandingkan dengan kelompok kontrol dan pembanding ezetimibe, maka ekstrak etanol daun cerme dosis 45 mg/kg bb mempunyai efektivitas menghambat pembentukan kolesterol yang lebih baik dibandingkan dosis 22,5 mg/kg bb.

Tubuh akan merespon asupan berlebih kolesterol dengan berbagai mekanisme, salah satunya adalah dengan menghambat sintesis kolesterol secara endogen, membatasi penyerapan kolesterol di usus, dan meningkatkan eksresi kolesterol melalui feses. (Dietschy, J.M. and M.D. Siperstein,

1967)

Hasil perhitungan persen relatif kadar kolesterol total dalam feses ditampilkan pada Gambar 5. Perhitungan persen relatif kadar kolesterol total dalam feses dilakukan dengan cara membandingkan kadar kolesterol dalam feses pada hari ke-n dengan kadar kolesterol dalam serum pada hari ke-0.



Gambar 5. Persen relatif kadar kolesterol dalam feses selama 14 hari pengujian

Keterangan:

n = 5

$$l t f o l t o l () \sim 1$$

a = kadar koleterol pada hari ke-0

b = kadar koleterol pada hari ke-n

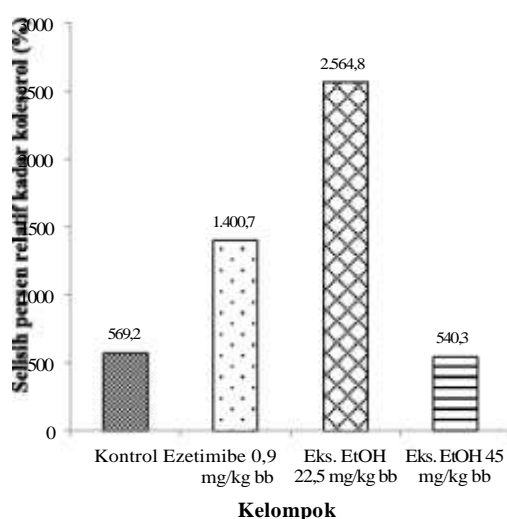
*p<0,05 jika dibandingkan kelompok kontrol menggunakan Uji-t

Hasil pengukuran kadar kolesterol total dalam feses menunjukkan bahwa pada kelompok yang diberi sediaan uji ekstrak etanol daun cerme pada hari ke-3, ke-7, dan ke-14 memiliki efek penghambatan kolesterol meskipun tidak berbeda bermakna dengan kontrol (p>0,05).

Hasil perhitungan selisih persen relatif kadar kolesterol total dalam feses menunjukkan bahwa selisih persen relatif kadar kolesterol kelompok ekstrak etanol dosis 22,5 mg/kg bb sebesar 540,33%, sedangkan selisih persen relatif kadar kolesterol pada kelompok dosis 45 mg/kg bb sebesar 2564,83%. Jika dibandingkan dengan kelompok kontrol dan pembanding ezetimibe, maka ekstrak etanol daun cerme

dosis 22,5 mg/kg bb mempunyai efektivitas lebih baik dibandingkan dosis 45 mg/kg bb dalam menurunkan kadar kolesterol total dalam serum.

Hasil perhitungan selisih persen relatif kadar kolesterol total dalam serum pada hari ke-n terhadap kadar kolesterol dalam serum pada hari ke-0 dapat dilihat pada Gambar 6.



Gambar 6. Selisih persen relatif kadar kolesterol dalam serum akhir terhadap awal

Keterangan:

Selisih persen relatif kadar kolesterol = $b - a$
 a = Persen relatif kadar koleterol pada hari ke-0

b = Persen relatif kadar koleterol pada hari ke-14

Penelitian yang dilakukan Afifah dkk (2013), menyebutkan bahwa simplisia daun ceremai mengandung flavonoid, kuinon, polifenol, saponin, monoterpenoid dan seskuiterpenoid.

Studi literatur menunjukkan bahwa efek antikolesterol flavonoid berhubungan dengan efek antioksidannya. Flavonoid akan mempengaruhi konsentrasi kolesterol, terutama kadar LDL. Flavonoid akan menghambat oksidasi LDL, sehingga akan menurunkan kemungkinan terjadinya luka di dinding endotelial, sehingga dapat menurunkan resiko arteriosklerosis. (Nijveldt dkk, 2001).

Saponin juga menunjukkan kemampuan menurunkan kadar kolesterol darah. Penelitian efek saponin alfalfa menunjukkan bahwa saponin yang tidak terhidrolisis dapat menurunkan penyerapan kolesterol,

sedangkan saponin yang terhidrolisis asam dapat meningkatkan kemampuannya untuk menurunkan penyerapan kolesterol. (Malinow, 1977)

KESIMPULAN

Ekstrak etanol daun cerme (*P. acidus* L.) mempunyai efek antikolesterol, dengan salah satu mekanisme kerjanya adalah menghambat penyerapan kolesterol pada saluran cerna menyebabkan penurunan bobot badan. Dosis optimal yang mempunyai efek antikolesterol dalam serum ditunjukkan oleh ekstrak etanol daun cerme dosis 45 mg/kg bb, dan efek penghambatan penyerapan kolesterol pada saluran cerna ditunjukkan oleh ekstrak etanol daun cerme dosis 22,5 mg/kg bb.

DAFTAR PUSTAKA

1. Afifah, B.S., Iwo, M.I., Vikasari, S.N., dan Hidayat, A. 2010, Antihyperlipidemia Effect of Aqueous Extract of *Phyllanthus acidus* (L.) Skeels Leafs in Male Wistar Rats, *Symposium "1 HERLAIQ117EQ51771FIQRCR11177LaQsfL"*, Bangkok-Thailand.
2. Afifah BS, Wahyuningsih, S., Sukandar, E.Y., Riyanti, S., Vikasari, S.N., dan Anisa, I.N., 2012, Acute Toxicity Study of Ethanol Extract of *Phyllanthus acidus* (L.) Skeels Leaves In Experimental Animal, dipresentasikan pada *2nd International Seminar on Natural Product Medicines*, 22-23 November 2012, Institut Teknologi Bandung, Bandung.
3. Afifah, BS, Wahyuningsih, S., Sukandar, E.Y., Riyanti, S., dan Vikasari, S.N., 2013, Parameter Mutu Standar Simplisia Daun Ceremai [*Phyllanthus acidus* (L.) Skeels] Asal Purwakarta - Jawa Barat, *Prosiding Seminar Nasional Tumbuhan Obat Indonesia ke-44 : Penggalian, Pelestarian, Pemanfaatan, dan Pengembangan Tumbuhan Obat Indonesia untuk Peningkatan Kesehatan Masyarakat*, 14-16 Maret 2013, STIFI Bhakti Pertiwi Palembang, hal. 667-673.

4. Anonim, 1985, Cara pembuatan simplisia, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, hal. 4-20.
5. Anonim, 1989, *Materia Medika Indonesia* Jilid V, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, hal. 92-96, 399-401.
6. Anonim, 1998, *Quality control methods for medicinal plant materials*, WHO, Geneva.
7. Anonim, 2000, *Parameter Standar Mutu Ekstrak Tumbuhan Obat*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, hal. 13-33.
8. Catalapno, A.L., 2001, Ezetimibe: a selective inhibitor of cholesterol absorption, *Eur Heart J Supplement*, 3 (Suppl E), pE6-E10
9. Dietschy, J.M. and M.D. Siperstein, 1967, Effect of cholesterol feeding and fasting on sterol synthesis in seventeen tissues of the rat, *J. Lipid Res.*, 8, hal. 97:104.
10. Harbone, J.B., 1987, *Metode Fitokimia, Penuntun cara modern Menganalisa Tumbuhan*, Terbitan Kedua, Terjemahan Padmawinata, K dan Iwang Soediro, Penerbit ITB, Bandung, 8-35
11. Hutapea, R.J., 1994, Inventaris Tanaman Indonesia, Edisi III, Depkes RI, Jakarta, hal. 96.
12. Jain, N.K., Lodhi, S., Jain, A., Nahata, A., dan Singhai, A.K. 2011, Effects of *Phyllanthus acidus* (L.) Skeels fruit on carbontetrachloride-induced acute oxidative damage in livers of rats and mice, *Journal of Chinese Integrative Medicine*, 9, 1.
13. Jeffrey J. Abrams and Scott M. Grundy, 1981, Cholesterol metabolism in hypothyroid and hyperthyroidism in man, *Journal of Lipid Research*, Vol. 2, hal. 323-338.
14. Malinow, M.R., McLaughlin P., Papworth, L., Stafford, C., Kohler, G.O., Livingston, L., dan Cheeke, P.R., 1997, Effect of alfalfa saponins on intestinal cholesterol absorption in rats, *Am. J. Clin. Nutr.* 30: 2061-2067.
15. Nijveldt, R.J., van Nood, E., van Hoorn, D.E.C., Boelens, P.G., van Norren, K., dan van Leeuwen, P.A.M., 2001, Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications, *Am J Clin Nutr* 2001 ;74:418-25
16. Suzuki, H., Tanaka, M., dan Imamura, 1979, M. Interaction of dietary fat and thyroid function with lipid metabolism of fasted rats, *The Journal of Nutrition*, 109 (8), hal. 1405-12