

ARTIKEL PENELITIAN

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAGING BUAH PLUM TERHADAP KADAR LDL TIKUS JANTAN GALUR WISTAR HIPERLIPIDEMIA**  
*(EFFECT OF PLUM FLESH ETHANOL EXTRACT ON LDL LEVELS IN HYPERLIPIDEMIA MALE WISTAR RATS)*

**Indarti Trimurtini<sup>1</sup>, Apen Apgani<sup>2</sup>, Santi Rachmaniar<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Bagian Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi, Jawa Barat, Indonesia

<sup>2</sup>Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi, Jawa Barat, Indonesia

Email korespondensi : indarti.trimurtini@lecture.unjani.ac.id

**ABSTRAK**

Hiperlipidemia merupakan sebuah kondisi abnormal fraksi lipid dalam plasma. Hiperlipidemia dapat dilihat dari peningkatan LDL, kolesterol total, trigliserida, dan penurunan kadar HDL. Buah Plum (*Prunus salicina Lindl.*) memiliki kandungan antioksidan flavonoid yang dapat memberikan efek antihiperlipidemia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daging buah plum terhadap kadar LDL. Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus putih jantan galur wistar dibagi menjadi 5 kelompok dengan usia 12 minggu dan berat badan 200-250 gram. Kelompok kontrol negatif (KN) diberi makanan standar dan air, kelompok kontrol positif (KP) diberi makanan standar, air dan diet tinggi lemak. Kelompok perlakuan 1 (P1), 2 (P2), 3 (P3) diberi makanan standar, air, diet tinggi lemak dan ekstrak etanol daging buah plum dosis 0,8 g/kgBB, 1,6 g/kgBB, 2,4 g/kgBB secara peroral. Pemberian ekstrak daging buah plum dilakukan selama dua minggu. Hasil penelitian menunjukkan peningkatan kadar LDL sebanyak 70,08 mg/dL dari kelompok kontrol positif (KP). Pada kelompok perlakuan P1, P2, dan P3 terdapat penurunan kadar LDL meskipun diberi diet tinggi lemak (DTL) dan PTU. Kesimpulan penelitian adalah ekstrak etanol daging buah plum mampu menurunkan kadar LDL, dan pemberian dosis yang paling efektif dalam menurunkan kadar LDL adalah 2,4 g/kgBB ( $p < 0.05$ ).

**Kata kunci:** antioksidan, buah plum, hiperlipidemia, LDL

**ABSTRACT**

*Hyperlipidemia is an abnormal condition of lipid fractions in plasma. Hyperlipidemia can be seen from an increase in LDL, total cholesterol, triglycerides, and accompanied by a decrease in HDL levels. Plums (*Prunus salicina Lindl.*) have antioxidant content, especially*

*flavonoids that can provide antihyperlipidemia effects. It is hoped that this research will find the right way to treat hyperlipidemia conditions using plums. This study used 25 white male mice with the age of 12 weeks, body weight 200-250 grams which were divided into 5 groups. The negative control group (KN) was given standard food and water, the positive control group (KP) was given standard food, water and high fat diet, treatment group 1 (P1), 2 (P2), 3 (P3) were given standard food, water, high fat diet and ethanol extract of plum flesh dose 0.8 g/kgBW, 1.6 g/kgBW, 2.4 g/kgBW peroral. The treatment with ethanol extract of plum flesh is carried out for two weeks. The positive control group (KP) had an increase in LDL levels of 70.08 mg/dL. In the P1, P2, and P3 treatment groups there was a decrease in LDL levels despite being given a high -fat diet (DTL) and PTU. So it can be concluded that the ethanol extract of plum flesh can reduce LDL levels, and the most effective dose in reducing LDL levels is 2,4 g/kgBW ( $p < 0,05$ ).*

*Keywords: antioxidants, hyperlipidemia, LDL, plums*

## **PENDAHULUAN**

Hiperlipidemia adalah kondisi abnormal berupa kelainan fraksi lipid dalam plasma berupa peningkatan satu atau lebih kadar kolesterol total, LDL, kenaikan kadar trigliserida (TG) atau bersamaan dengan penurunan kadar HDL di dalam plasma. WHO mencatat hiperkolesterolemia telah menyebabkan 2,6 juta orang kehilangan nyawa, dan 29,7 juta orang mengalami kecacatan. Hiperkolesterolemia juga terbukti menyebabkan aterosklerosis yang dapat memicu terjadinya penyakit jantung koroner pada penderita. Penyebab kematian yang pertama dan kedua di dunia berdasarkan data WHO pada 2012 adalah penyakit jantung koroner (PJK) dan stroke. Di Indonesia, berdasarkan data KEMENKES RI, penyakit jantung koroner (PJK) menempati urutan pertama sebagai penyebab kematian, dan stroke menempati urutan kelima.<sup>1,2,3</sup>

LDL merupakan lipoprotein aterogenik paling utama, berperan hingga 70%. Kolesterol LDL adalah lipoprotein aterogenik paling utama, berperan hingga 70%. LDL dikenal sebagai kolesterol jahat. Peningkatan kolesterol terutama LDL dan trigliserida dapat menyebabkan tingginya angka kemungkinan terkena stroke dan penyakit jantung koroner (PJK). Dengan mengatasi hiperlipidemia, termasuk LDL, penyebab kematian utama hampir di seluruh dunia dapat ditangani. Keberhasilan menangani hiperlipidemia mampu mencegah berbagai penyakit terutama aterosklerosis yang dapat menyebabkan penyakit jantung koroner (PJK).<sup>1,2</sup>

Buah plum adalah buah yang kaya akan sumber antioksidan alami. Kadar antioksidan buah ini lebih tinggi dari apel, tomat, dan buah persik, dan memiliki fitonutrien yang tinggi.

Antioksidan yang terkandung dalam buah plum adalah vitamin C, antosianin, asam fenolik, dan flavonoid lainnya. Buah plum memiliki kadar antioksidan tertinggi dibandingkan dengan apel, anggur, pir, semangka, dan pisang. Hal ini dikarenakan buah plum memiliki senyawa fenolik yang kaya. Senyawa flavonoid, alkaloid, dan tanin selain menjadi antioksidan yang terbukti dapat menurunkan kadar kolesterol LDL dalam darah. Penelitian in vitro membuktikan flavonoid berhasil menghambat enzim HMG-CoA reduktase sehingga sintesis kolesterol menurun. Saat ini, penelitian mengenai efek buah plum dapat dikatakan masih sangat sedikit. Terdapat penelitian dari Dwi Alyanto (2019), membuktikan bahwa pemberian ekstrak buah plum (*Prunus salicina* Lindl.) dengan dosis 0,8 g/kgBB, 1,6 g/kgBB, dan 2,4 g/kgBB terhadap mencit memiliki efek dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus hiperglikemia.<sup>4,5,6</sup> Dari uraian di atas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang pengaruh ekstrak etanol daging buah plum terhadap kadar LDL pada tikus hiperlipidemia.<sup>7</sup>

## **BAHAN DAN METODE**

Penelitian dilakukan di Laboratorium Biokimia FK Unjani Cimahi, Laboratorium Riset dan Inovasi Institut

Teknologi Bandung, dan Laboratorium Farmakologi FK UNPAD Bandung dari bulan Agustus 2020 hingga bulan Januari 2021. Persetujuan etik didapat dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran dengan nomor surat 1079/UN6.KEP/EC/2020.

**Rancangan penelitian:** Penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan acak lengkap. Penelitian terdiri atas pembuatan ekstrak etanol daging buah plum, induksi diet tinggi lemak, dan PTU. Pemberian ekstrak etanol daging buah plum, dan pemeriksaan kadar LDL dilakukan dengan metode CHOD-PAP.

**Objek penelitian:** Tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) dari laboratorium hewan RSHS UNPAD yang sudah terstandarisasi galurnya sebanyak 25 tikus (berdasarkan perhitungan rumus Federer). Tikus dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif (KN), kelompok kontrol positif (KP), kelompok perlakuan ekstrak etanol daging buah plum dosis 0,8 g/kgBB (P1), kelompok perlakuan ekstrak etanol daging buah plum dosis 1,6 g/kgBB (P2), dan kelompok perlakuan ekstrak etanol daging buah plum dosis 2,4 g/kgBB (P3).

**Bahan penelitian:** Buah plum (*Prunus*

*salicina* Lindl.) diperoleh dari satu sumber yaitu perkebunan di Semarang. Bahan lainnya dalam penelitian adalah pelet standar untuk makanan tikus, pakan diet tinggi lemak, air minum tikus, plasma darah tikus.

**Pembuatan ekstrak etanol daging buah plum:** Sebanyak 7 kg buah plum dicuci bersih dengan air mengalir, kemudian dikupas, dan daging buah dipotong menjadi beberapa bagian. Buah plum dihaluskan bersama dengan pelarut etanol 96% dan dimasukkan ke dalam maserator dengan alas sudah diberi kapas dan didiamkan selama 24 jam hingga didapatkan ekstrak encer. Ekstrak buah plum didapatkan melalui ekstrak encer dipekatkan dengan cara diuapkan menggunakan *Rovatory evaporator*.

**Induksi propiltiurasil (PTU):** PTU diberikan pada tikus dengan dosis 5,4 mg/200gBB selama 14 hari. PTU 5,4 mg dilarutkan dalam 3 ml akuades dan PTU diberikan ke tikus sebanyak 3 ml/200grBB tikus selama 14 hari peroral. Langkah selanjutnya adalah pengambilan sampel darah untuk pengukuran kadar LDL sebelum perlakuan.

**Perlakuan hewan coba:** Setelah aklimatisasi selama 7 hari, KN diberi pakan pelet standar 30 g/hari/ekor dan diberi minum secara ad libitum sampai akhir penelitian. KP, P1, P2, dan P3

diberi pakan tinggi lemak dan PTU selama 14 hari. Setelah itu kadar LDL seluruh tikus dihitung. Kemudian, P1, P2, dan P3 diberi ekstrak etanol daging buah plum sesuai dosis pada hari ke-15. P1 diberikan dengan dosis sebesar 0,8 g/kgBB selama 14 hari, P2 diberikan dosis 1,6 g/kgBB selama 14 hari, dan P3 diberi dosis 2,4 g/kgBB selama 14 hari. Pemeriksaan kadar LDL dilakukan kepada seluruh kelompok percobaan. Tikus dipuasakan 12 jam sebelum pemeriksaan kadar LDL. Tikus diterminasi dengan inhalasi gas CO<sub>2</sub>. Pengambilan darah tikus dilakukan melalui pleksus retro-intra orbital melalui mata tikus.<sup>8</sup>

**Pemeriksaan kadar glukosa darah dan insulin plasma:** Pemeriksaan kadar LDL dilakukan dengan metode *CHOD-PAP* dengan alat *Semi-automatic Chemistry Analyzer*.

**Analisis statistik:** Data penelitian dianalisis secara statistik menggunakan SPSS dan akan disajikan dalam bentuk tabel. Kadar LDL diuji dengan uji normalitas *Shapiro-Wilk*, *paired T-Test*, *one-way ANOVA*, dan *Post-Hoc Tukey* dengan  $p < 0,05$ .

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Pemberian DTL (diet tinggi lemak) dengan komposisi 10 g kuning telur dan 5 g lemak sapi selama 14 hari telah

menyebabkan kondisi hiperlipidemia pada KP, P1, P2, dan P3. Pemberian ekstrak etanol daging buah plum selama 14 hari mampu menurunkan kadar LDL

pada hewan percobaan hiperlipidemia.<sup>9,10</sup> Hal ini dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1** Hasil pemeriksaan LDL tikus *post-test* 1 dan *post-test* 2

Kelompok	Rerata <i>post-test</i> 1 (mg/dL)	Rerata <i>post-test</i> 2 (mg/dL)	Rerata penurunan
KP	85,32	155,4	-70,08
P1	75,99	59,82	16,17
P2	77,3	54,11	23,19
P3	73,38	39,52	33,86

*Post-test* 1: KP, P1, P2, dan P3 diberi DTL 14 hari.

*Post-test* 2: KP diberi DTL selama 28 hari. P1, P2, dan P3 diberi DTL 28 hari dan ekstrak etanol daging buah plum selama 14 hari sesuai dosis.

KP Kelompok Positif, <sup>P1</sup>Kelompok Perlakuan 1 dengan dosis 0,8 g/kgBB, <sup>P2</sup>Kelompok Perlakuan 2 dengan dosis 1,6 g/kgBB, <sup>P3</sup>Kelompok Perlakuan 3 dengan dosis 2,4 g/kgBB.

Pada Tabel 1 menunjukkan peningkatan kadar LDL sebanyak 70,08 mg/dL pada kelompok kontrol positif (KP). Peningkatan kadar LDL ini terjadi karena pemberian diet tinggi lemak (DTL) dan PTU sehingga menekan hormon tiroid dan terjadi peningkatan sintesis kolesterol LDL. Pada kelompok

perlakuan 1, 2, dan 3 terdapat penurunan kadar LDL meskipun diberi diet tinggi lemak (DTL) dan PTU. Hasil ini disebabkan oleh pemberian ekstrak etanol daging buah plum yang mengandung antioksidan khususnya flavonoid yang menghambat sintesis kolesterol.<sup>11,12,13,14</sup>

**Tabel 2** Uji T berpasangan antara kelompok *post-test* 1 dengan *post-test* 2

Kelompok	Nilai Signifikansi
KP	0,034
P1	0,199
P2	0,014
P3	0,007

<sup>KP</sup>Kelompok Positif, <sup>P1</sup>Kelompok Perlakuan 1 dengan dosis 0,8 g/kgBB, <sup>P2</sup>Kelompok Perlakuan 2 dengan dosis 1,6 g/kgBB, <sup>P3</sup>Kelompok Perlakuan 3 dengan dosis 2,4 g/kgBB.

Tabel 2 dapat disimpulkan bahwa berdasarkan uji T, pemberian ekstrak etanol daging buah plum mampu menurunkan kadar LDL secara signifikan dilihat dari *post-test* 1 dan *post-test* 2. Penurunan yang signifikan terjadi pada kelompok perlakuan 2 (P2) dan kelompok perlakuan 3 (P3). Hasil ini dapat dilihat dari nilai signifikansi

dengan P3 yang  $p < 0,05$ .

Untuk mendapatkan hasil efektivitas buah plum, dalam penelitian ini digunakan uji *post-hoc tukey* setelah dilakukan uji *One Way Anova* sebelumnya dan didapatkan hasil  $p = 0,000$ , Uji *post-hoc tukey* dapat dilihat pada Tabel 3.

**Tabel 3** Uji *Post Hoc Tukey* kadar LDL *post-test* 2

	N	subset for alpha = 0,05	
		1	2
KN	5	33,5840	
P3	5	39,5240	
P2	5	54,1060	
P1	5	59,8220	
KP	5		155,3960
Sig		0,067	1,000

<sup>KN</sup>Kelompok Negatif, <sup>KP</sup>Kelompok Positif, <sup>P1</sup>Kelompok Perlakuan 1 dengan dosis 0,8 g/kgBB, <sup>P2</sup>Kelompok Perlakuan 2 dengan dosis 1,6 g/kgBB, <sup>P3</sup>Kelompok Perlakuan 3 dengan dosis 2,4 g/kgBB.

Dari Tabel 3, hasil uji *Post Hoc Tukey* menunjukkan dosis ekstrak etanol yang diberikan pada kelompok perlakuan 1, 2, dan 3 efektif dalam menurunkan kadar LDL pada tikus

hiperlipidemia. Hal ini terlihat dari hasil *Post Hoc Tukey* bahwa kelompok perlakuan berada di subset yang sama dengan kontrol negatif.

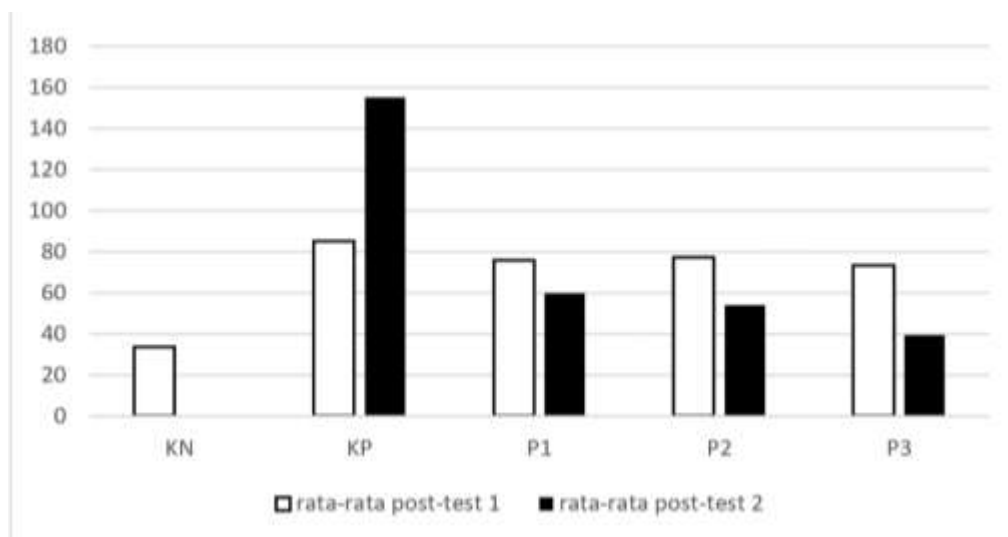
**Tabel 4** Uji T berpasangan antara KN dengan kelompok *post-test 2*

Kelompok	Nilai Signifikansi
KP	0,002
P1	0,026
P2	0,009
P3	0,242

<sup>KP</sup>Kelompok Positif, <sup>P1</sup>Kelompok Perlakuan 1 dengan dosis 0,8 g/kgBB, <sup>P2</sup>Kelompok Perlakuan 2 dengan dosis 1,6 g/kgBB, <sup>P3</sup>Kelompok Perlakuan 3 dengan dosis 2,4 g/kgBB.

Tabel 4 menunjukkan bahwa kelompok yang memiliki kadar LDL *post-test 2* yang berbeda signifikan dengan kontrol negatif (KN) adalah KP. Perbedaan hasil dilihat dari P1, dan P2 karena p bernilai <0,05 dan kelompok yang memiliki kadar LDL *post-test 2*

yang tidak berbeda dengan KN adalah P3, dimana  $p > 0,05$ . Dengan hasil ini dapat disimpulkan bahwa dosis yang dapat menyembuhkan kondisi hiperlipidemia adalah dosis terbesar, yaitu 2,4 g/kgBB.



**Gambar 1** Rerata kadar kolesterol LDL sebelum dan sesudah diberi ekstrak etanol daging buah plum.

*Post-test 1*: KP, P1, P2, dan P3 diberi DTL 14 hari.

*Post-test 2*: KP diberi DTL selama 28 hari. P1, P2, dan P3 diberi DTL 28 hari dan ekstrak etanol daging buah plum selama 14 hari sesuai dosis.

<sup>KN</sup>Kelompok Negatif (*pre-test*), <sup>KP</sup>Kelompok Positif, <sup>P1</sup>Kelompok Perlakuan 1, <sup>P2</sup>Kelompok Perlakuan 2, <sup>P3</sup>Kelompok Perlakuan 3.

Dari gambar 1 menunjukkan bahwa ekstrak etanol daging buah plum dalam 3 dosis berbeda dapat menurunkan kadar kolesterol LDL pada tikus hiperlipidemia. LDL adalah lipoprotein aterogenik utama, terdiri dari lemak dan protein yang terikat pada protein, yang memungkinkan lemak untuk mengalir dalam air seperti didalam aliran darah, berperan hingga 70%. Kolesterol LDL juga biasa disebut dengan kolesterol jahat karena peningkatan kolesterol terutama LDL dapat meningkatkan risiko terkena penyakit stroke dan penyakit jantung koroner (PJK).<sup>15,16,17</sup>

Sintesis kolesterol memiliki 5 langkah utama yaitu dua mol asetil-KoA dikonversi menjadi HMG-CoA kemudian dikonversi menjadi mevalonat. Mevalonat dikonversi menjadi molekul isoprenoid aktif dengan pelepasan CO<sub>2</sub>, dan dikonversi menjadi skualen, serta melalui 19 reaksi tambahan diubah menjadi kolesterol.<sup>18,19</sup>

Penghambatan enzim HMG-CoA reduktase dapat menurunkan jumlah produksi kolesterol. Enzim HMG-CoA reduktase dihambat dengan antioksidan seperti flavonoid. Penelitian in vitro membuktikan flavonoid berhasil menghambat enzim HMG-CoA reduktase sehingga sintesis kolesterol menurun. Buah plum (*Prunus salicina* Lindl.) terbukti kaya akan antioksidan

khususnya senyawa fenolik seperti flavonoid.<sup>20,21</sup>

## **KESIMPULAN**

Ekstrak etanol daging buah plum dengan dosis 0,8 g/kgBB, 1,6 g/kgBB, dan 2,4 g/kgBB dapat menurunkan kadar kolesterol LDL pada tikus jantan galur wistar. Pemberian pakan diet tinggi lemak dan propiltiourasil dengan dosis paling efektif pada penelitian ini adalah sebesar 2,4 g/kgBB.

## **KONFLIK KEPENTINGAN**

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam penyusunan artikel ilmiah ini.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada para profesional yang telah membantu penelitian dan penyusunan makalah ini, seperti laboran laboratorium biokimia FK Unjani, penjaga kandang hewan UNPAD, dan seluruh ahli yang terlibat.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Arsana, P. M., Rosandi, R., Manaf, A., Budhiarta, A., Permana, H., Sucipta, K. W., Lindarto, D., Adi, S., Pramono, B., Harbuwono, D. S., Shahab, A., Sugiarto, Karimi, J., Purnomo, L. B., Yuwono, A., & Suhartono, T. (2015). Panduan pengelolaan dislipidemia di Indonesia. *Pb. Perkeni*, 4.



- <https://doi.org/10.1002/bit.22430>
2. Suhadi, R., Hendra, P., Virgina, D. M., Setiwan, C. H., & Linawati, Y. (2017). *Seluk- Beluk Hiperlipidemia Peningkatan Partisipasi Dan Kardiovaskular*. 68–69. <http://dx.doi.org/10.22216/jit.2016.v10i1.372>
  3. Artha, C., Mustika, A., & Sulistyawati, S. W. (2017). Pengaruh Ekstrak Daun Singawalang Terhadap Kadar LDL Tikus Putih Jantan Hiperkolesterolemia. *EJournal Kedokteran Indonesia*, 5(2), 105–109. <https://doi.org/10.23886/ejki.5.7151>.
  4. Vlaic, R. A., Mureşan, V., Mureşan, A. E., Mureşan, C. C., Păucean, A., Mitre, V., Chiş, S. M., & Muste, S. (2018). The changes of polyphenols, flavonoids, anthocyanins and chlorophyll content in plum peels during growth phases: From fructification to ripening. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*, 46(1), 148–155. <https://doi.org/10.15835/nbha46111017>
  5. Vlaic RA, Mureşan V, Mureşan AE, Mureşan CC, Păucean A, Mitre V, et al. The Changes of Polyphenols, Flavonoids, Anthocyanins and Chlorophyll Content in Plum Peels during Growth Phases: From Fructification to Ripening. *Not Bot Horti Agrobot Cluj-Napoca*. 2018;46(1):148–55.
  6. Amarowicz, R. (2016). Natural phenolic compounds protect LDL against oxidation. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 118(5), 677–9. <https://doi.org/10.1002/ejlt.201600077>
  7. Yoeantafara A, Martini S. Pengaruh pola makan terhadap kadar kolesterol total. MKMI [Internet]. 2017 Dec.9:13(4):304. Available from: <https://journal.unhas.ac.id/index.php/mkmi/article/view/2132>
  8. Yoeantafara A, Martini S. Pengaruh pola makan terhadap kadar kolesterol total. MKMI [Internet]. 2017 Dec.9:13(4):304. Available from: <https://journal.unhas.ac.id/index.php/mkmi/article/view/2132>
  9. Wang, H. H., Garruti, G., Liu, M., Portincasa, P., & Wang, D. Q. H. (2017). Cholesterol and lipoprotein metabolism and atherosclerosis: Recent advances in reverse cholesterol transport. *Annals of Hepatology*, 16, s27–s42. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.5495>
  10. Subhawa Harsa, I. M. (2014). Efek pemberian diet tinggi lemak terhadap profil lemak darah tikus putih (*Rattus* MK | Vol. 5 | No. 1 | MARET 2022

- norvegicus). *Universitas Wijaya Kusuma*, 31, 21–8.
11. Widyaningsih, W. (2011). Efek ekstrak etanol rimpang temugiring (*curcuma heyneana* val) terhadap kadar trigliserida. *Pharmaciana*, 1(1), 64. <https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v1i1.516>
  12. Chartwell Pharmaceuticals. Propylthiouracil Tablets, Usp 2016. Available from [https://www.accessdata.fda.gov/drug\\_satfda\\_docs/label/2016/006188s0251bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drug_satfda_docs/label/2016/006188s0251bl.pdf)
  13. Canadian Institutes of Health Research. Propylthiouracil. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00550#pharmacology>. 2017.
  14. Aryasa EM, T., & Agiel F, CN. Terapi Obat Untuk Hipotiroidisme dan Hipertiroidisme. Universitas Udayana [Update 2017; sitasi 24 Des 2021] Available from: <http://erepo.unud.ac.id/id/eprint/18633/1/50ad33eccd269271ca585795f48cf2b4.pdf>.
  15. Artha, C., Mustika, A., & Sulistyawati, S. W. (2017). Pengaruh Ekstrak Daun Singawalang Terhadap Kadar LDL Tikus Putih Jantan Hiperkolesterolemia. *EJournal Kedokteran Indonesia*, 5(2), 105–109. <https://doi.org/10.23886/ejki.5.7151>.
  16. Arsana, P. M., Rosandi, R., Manaf, A., Budhiarta, A., Permana, H., Sucipta, K. W., Lindarto, D., Adi, S., Pramono, B., Harbuwono, D. S., Shahab, A., Sugiarto, Karimi, J., Purnomo, L. B., Yuwono, A., & Suhartono, T. (2015). Panduan pengelolaan dislipidemia di Indonesia. *Pb. Perkeni*, 4. <https://doi.org/10.1002/bit.22430>
  17. Suhadi, R., Hendra, P., Virgina, D. M., Setiwan, C. H., & Linawati, Y. (2017). *Seluk- Beluk Hiperlipidemia Peningkatan Partisipasi Dan Kardiovaskular*. 68–69. <http://dx.doi.org/10.22216/jit2016.v10i1.372>
  18. Murtola, T., Vuorela, T. A., Hyvönen, M. T., Marrink, S. J., Karttunen, M., & Vattulainen, I. (2011). Low density lipoprotein: Structure, dynamics, and interactions of apoB-100 with lipids. *Soft Matter*, 7(18), 8135–8141. <https://doi.org/10.1039/c1sm05367a>
  19. Thomas, J., Shentu, T. P., & Dev, K.S. Cholesterol: Biosynthesis, Functional Diversity, Homeostasis and Regulation by Natural Products. *Biochemistry, March*. [Internet]. 2012 [cited 2021 Dec 24]; 419-27 <https://doi.org/10.5772/32538>
  20. Harikumar, K., Althaf, S. A., Kishore

Kumar, B., Ramunaik, M., & Suvarna, C. (2013). A Review on Hyperlipidemic. *International Journal of Novel Trends in Pharmaceutical Sciences*, 3(4), 69–80.  
[http://www.ijntps.org/File\\_Folder/0043.pdf](http://www.ijntps.org/File_Folder/0043.pdf)

21. Amarowicz, R. (2016). Natural phenolic compounds protect LDL against oxidation. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 118(5), 677–679.  
<https://doi.org/10.1002/ejlt.201600077>