

NASKAH PUBLIKASI

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN KERSEN (*Muntingia calabura L.*)
TERHADAP KADAR TRIGLISERIDA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus L.*)
HIPERTRIGLISERID**

**Disusun untuk Memenuhi Sebagian Syarat Memperoleh Derajat Sarjana Farmasi pada
Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta**



**Disusun oleh:
CHARINA PUSPITA
20150350075**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH YOGYAKARTA
2019**

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN KERSEN (*Muntingia calabura L.*)
TERHADAP KADAR TRIGLISERIDA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus L.*)**

HIPERTRIGLISERID

Charina Puspita¹, Salmah Orbayinah²

¹Mahasiswa Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

²Dosen Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

Kampus Terpadu UMY JL. Brawijaya, Kasihan, Bantul, Yogyakarta 55183, Indonesia

charinapuspita@gmail.com

ABSTRACT

An increase in blood triglyceride levels of 1.0 mmol / L can increase the risk of ischemic heart disease by 14%. One of the plants that has the potential to reduce triglyceride levels is kersen leaves. Kersen leaves are known to contain several compounds, such as flavonoids, saponins, tannins, triterpenoids and alkaloids. This research was conducted to determine the effect of ethanol extract of kersen leaves on triglyceride levels in male white rats with hypertriglyceride.

This research is an experimental laboratories research with a pre-post test control group design research design. This research was conducted in the laboratory of the Faculty of Medicine and Health Sciences, Muhammadiyah University Yogyakarta and UGM LPPT. Subjects used in this study were 24 white male wistar rats, body weight \pm 300 grams aged 3-4 months divided into 6 groups randomly, ie normal control without treatment, negative control group were given pig oil and not given any therapy , the positive control group was given pork oil and given gemfibrozil therapy, treatment group 1 (P1) was given pork oil and given a 25 mg / KgBW ethanol extract therapy, the treatment group 2 (P2) was treated with pig oil and treated with ether extract 50 mg / KgBW, treatment group 3 (P3) was given pork oil and given 100 mg / KgBW of ethanol extract of cherry leaves. Triglyceride levels were measured using the GPO-PAP method. Data were analyzed using One Way Anova test and paired t test to find out which groups had significantly decreased triglyceride levels due to the influence of ethanol extract of kersen leaves.

Difference in blood triglyceride levels in male white rats between treatment groups showed no significant difference. Significant decrease in triglyceride levels occurred in the administration of 50 mg/KgBW cherry leaf extract and 100 mg/KgBW with $p < 0,05$. The greatest decrease in triglyceride levels in the 50 mg/KgBW extract group was 44,725 mg / dl.

Ethanol extract of kersen leaves at a dose of 50 mg/KgBW gave a better reduction effect compared to the positive control group.

Keywords: ethanol extract of kersen leaf, triglycerides, GPO-PAP

INTISARI

Peningkatan kadar trigliserida darah sebanyak 1,0 mmol/L dapat meningkatkan risiko penyakit jantung iskemik sebesar 14%. Salah satu tanaman yang berpotensi dalam menurunkan kadar trigliserida adalah daun kersen. Daun kersen diketahui mengandung beberapa senyawa, seperti flavonoid, saponin, tannin, triterpenoid dan alkaloid. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun kersen terhadap kadar trigliserida pada tikus putih jantan dengan hipertrigliserid.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratories dengan desain penelitian *pre-post test control group design*. Penelitian ini dilakukan di laboratorium Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta dan LPPT UGM. Subjek yang digunakan pada penelitian ini yaitu 24 ekor tikus putih jantan galur wistar, berat badan ± 300 gram yang berusia 3-4 bulan yang dibagi menjadi 6 kelompok secara acak yaitu kontrol normal tanpa perlakuan, kelompok kontrol negatif diberi minyak babi dan tidak diberi terapi apapun, kelompok kontrol positif diberi minyak babi dan diberi terapi gemfibrozil, kelompok perlakuan 1 (P1) diberi minyak babi dan diberi terapi ekstrak etanol daun kersen 25 mg/KgBB, kelompok perlakuan 2 (P2) diberi minyak babi dan diberi terapi ekstrak etanol daun kersen 50 mg/KgBB, kelompok perlakuan 3 (P3) diberi minyak babi dan diberi terapi ekstrak etanol daun kersen 100 mg/KgBB. Kadar trigliserida diukur menggunakan metode GPO-PAP. Data dianalisis menggunakan uji *One Way Anova* dan uji *paired t test* untuk mengetahui kelompok yang memiliki penurunan kadar trigliserida secara signifikan akibat pengaruh ekstrak etanol daun kersen.

Selisih kadar trigliserida darah tikus putih jantan antar kelompok perlakuan tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Penurunan kadar trigliserida yang signifikan terjadi pada pemberian ekstrak daun kersen 50 mg/KgBB dan 100 mg/KgBB dengan nilai $p < 0,05$. Penurunan kadar trigliserid paling besar pada kelompok pemberian ekstrak 50 mg/KgBB yakni sebesar 44,725 mg/dl.

Ekstrak etanol daun kersen dosis 50 mg/KgBB memberikan efek penurunan yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok kontrol positif.

Kata kunci: Ekstrak etanol daun kersen, trigliserida, GPO-PAP

PENDAHULUAN

Kadar kolesterol serum dan trigliserida yang tinggi dapat menyebabkan pembentukan arteriosklerosis. Kolesterol dan trigliserida di dalam darah terbungkus di dalam protein pengangkut lemak yang disebut lipoprotein. *LDL* dan *Very Low Density Lipoprotein (VLDL)* membawa lemak ke sel tubuh, termasuk sel endotel arteri, oksidasi kolesterol dan trigliserida menyebabkan pembentukan radikal bebas yang diketahui merusak sel-sel endotel (Santoso dan Setiawan, 2005). Kadar trigliserida di atas 200 mg/dl perlu diwaspadai dan perlu dikendalikan (Adiputro, 2008). Peningkatan kadar trigliserida darah sebanyak 1,0 mmol/L dapat meningkatkan risiko penyakit jantung iskemik sebesar 14% (Jeppesen, 1998). Keadaan dimana kadar trigliserida dalam darah lebih tinggi daripada batas normal disebut hipertrigliseridemia (Widiharto, 2008). Saat ini, terapi herbal sedang populer di kalangan masyarakat karena dinilai sebagai pengobatan yang mempunyai efek samping sedikit, murah, dan mudah didapat (Khikmawati, 2009).

Salah satu tanaman yang berpotensi dalam menurunkan kadar trigliserida adalah daun kersen. Daun kersen diketahui mengandung beberapa senyawa, seperti flavonoid,

saponin, tannin, triterpenoid dan alkaloid (Surjowardojo dkk, 2014) yang berfungsi dalam menghambat serta mencegah penyerapan kolesterol dan asam lemak bebas disaluran pencernaan (M. Sato *et al*, 2011). Penelitian terdahulu menyatakan bahwa ekstrak daun kersen dapat menurunkan kadar kolesterol total dalam darah pada tikus putih jantan yang diinduksi pakan tinggi lemak (Cornelia Ayu Putri dkk, 2018). Revo Astrada (2017) dalam penelitiannya, mendapatkan hasil bahwa seduhan daun kersen 750 mg/200gramBB memiliki efek menurunkan kadar kolesterol dan trigliserida tidak jauh berbeda dengan metformin 0,9mg/200gramBB. Berdasarkan kedua penelitian berbeda yang telah dilakukan, penelitian tentang pengaruh pemberian ekstrak daun kersen terhadap kadar trigliserida darah ini dilakukan untuk dibandingkan dengan kedua hasil penelitian sebelumnya serta membuktikan bahwa ekstrak daun kersen benar-benar dapat menurunkan kadar trigliserida darah.

METODE

Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta dan Laboratorium Penelitian dan Pengujian

Terpadu Universitas Gadjah Mada (LPPT-UGM). Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Oktober 2018 hingga bulan Mei 2019.

Metode Penelitian

Desain penelitian yang dilakukan adalah studi eksperimental laboratorik dengan rancangan penelitian *pre post-test controlled group design* yang menggunakan tikus putih jantan galur wistar sebagai subyek penelitian yang diberi minyak babi untuk melihat aktivitas ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) terhadap penurunan kadar trigliserida darah. Rancangan penelitian yang digunakan ialah rancangan acak lengkap (RAL) dengan menggunakan 6 kelompok perlakuan yaitu kelompok tanpa perlakuan, kontrol negatif, kontrol positif, dan kelompok perlakuan dengan 3 variasi dosis berbeda. Data yang diperoleh selanjutnya diuji dengan uji *one way Anova* yang dilanjutkan dengan uji *paired T test*.

Tahap Persiapan Bahan Uji

Bahan uji yang digunakan dilakukan di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Ahmad Dahlan. Hasil dari identifikasi menunjukkan bahwa tumbuhan yang digunakan pada penelitian ini adalah benar tumbuhan kersen (*Muntingia calabura* L.).

Tahap Ekstraksi

Simplisia daun kersen (*Muntingia calabura* L.) diekstraksi dengan menggunakan metode sokletasi menggunakan pelarut etanol 96%. Maserat hasil sokletasi disaring dengan kertassaring, dan filtrat dipekatkan diatas *waterbath* hingga berubah menjadi ekstrak kental.

Tahap Uji Penapisan Fitokimia

Ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) yang didapatkan kemudian diuji kualitatif terhadap adanya senyawa alkaloid, flavonoid, tannin, saponin, dan triterpenoid.

Tahap Pengujian Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.)

Tikus sebanyak 24 ekor dikelompokkan ke dalam 6 kelompok secara acak, kemudian diaklimatisasi selama 3 hari. Semua kelompok perlakuan diberi minyak babi 3 ml/hari selama 23 hari kecuali pada kelompok tanpa perlakuan. Pemberian minyak babi bertujuan untuk meningkatkan kadar trigliserida (tikus hipertrigliserid). Tikus dikatakan hipertrigliserid jika kadar trigliserida darahnya >200 mg/dL. Setelah diperoleh tikus hipertrigliserid, tikus diberikan perlakuan berbeda sesuai kelompok selama 16 hari. Kelompok kontrol negatif tidak diberi perlakuan; kelompok kontrol positif diberi suspensi Gemfibrozil

1,6 mg/KgBB; kelompok dosis uji I, II, dan III secara berturut-turut diberi ekstrak etanol daun kersen 25, 50 dan 100 mg/kgBB. Pada hari ke-17 setelah pemberian perlakuan berbeda, semua hewan coba diambil darahnya dan diukur kadar trigliseridnya menggunakan alat metode GDO-PAP. Setelah itu dihitung penurunan kadar trigliserid darah tikus setelah pemberian minyak babi dan setelah pemberian bahan uji.

Analisis Data

Data yang didapatkan dari perlakuan dianalisis secara statistik menggunakan uji *one way Anova* untuk mengetahui adanya perbedaan seluruh kelompok populasi, dilanjutkan dengan uji paired T test untuk mengetahui penurunan kadar trigliserid yang signifikan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Ekstraksi

Hasil ekstraksi daun kersen (*Muntingia calabura* L.) sebanyak 1 kg menggunakan metode sokletasi dengan pelarut etanol 96% didapatkan bobot ekstrak kental sebanyak 93,2278 gram dengan hasil rendemen sebesar 9,3%.

Hasil Penapisan Fitokimia

Hasil penapisan fitokimia ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil penapisan fitokimia ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.)

| Golongan Senyawa | Hasil Identifikasi |
|-------------------------|---------------------------|
| Alkaloid | + |
| Flavonoid | + |
| Saponin | + |
| Tanin | + |
| Triterpenoid | + |

Keterangan:

+ = Menunjukkan adanya golongan senyawa yang diuji

- = Menunjukkan tidak adanya golongan senyawa yang diuji

Hasil Evaluasi Efek Penurunan Kadar Trigliserida

Berdasarkan hasil pengukuran kadar kolesterol total darah pada tikus putih, diperoleh hasil rerata penurunan yang ditunjukkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Rerata Penurunan KadarTrigliserida Tiap Kelompok

| Kelompok | Rerata sebelum (mg/dl) | Rerata sesudah (mg/dl) | Selisih Rerata (mg/dl) | p |
|-------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-------|
| Tanpa Perlakuan | 68.525 | 57.225 | 11.3 | 0,060 |
| Kontrol Negatif | 89.625 | 50.45 | 39.175 | 0,090 |
| Kontrol Positif | 61.875 | 39.05 | 22.825 * | 0,020 |
| Dosis I (25 mg/KgBB) | 86.375 | 59.425 | 26.95 | 0,180 |
| Dosis II (50 mg/KgBB) | 76.475 | 31.75 | 44.725* | 0,007 |
| Dosis III (100 mg/KgBB) | 66.925 | 44.125 | 22.8* | 0,031 |

Keterangan *: nilai $p < 0,05$ menunjukkan penurunan kadar trigliserida secara signifikan

Pembahasan

Ekstrak daun kersen (*M. calabura* L.) diperoleh melalui proses sokletasi. Prinsip dari metode sokhletasi yaitu pemisahan komponen dengan cara penyarian berulang-ulang dengan pelarut baru menggunakan alat sokhlet. Kelebihan dari metode sokletasi adalah proses ekstraksi yang kontinyu dan sampel terekstraksi oleh pelarut murni hasil kondensasi sehingga dapat menyari zat aktif lebih banyak dan rendemen yang dihasilkan lebih banyak dibanding metode ekstraksi maserasi.

Hasil penapisan fitokimia dari ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) menunjukkan hasil positif adanya golongan senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, tannin, dan triterpenoid (Tabel 1). Hasil ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya

yang dilakukan oleh Surjowardojo dkk. (2014).

Hewan uji yang digunakan pada penelitian ini yaitu tikus putih jantan jenis wistar. Pemilihan hewan ini yakni karena beberapa keunggulannya, diantaranya hewan ini memiliki kelengkapan organ yang mirip dengan manusia, selain itu ukuran tikus yang tidak terlalu besar atau kecil membuat penanganan dan perawatan lebih mudah. Pemilihan usia tikus yaitu 3-4 bulan dikarenakan pada usia ini tikus telah dewasa dan pertumbuhan organ telah optimal sehingga diharapkan proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME) berjalan dengan optimal. Tikus dengan jenis kelamin jantan dipilih karena pada jenis kelamin ini memiliki siklus hormonal yang lebih stabil dibandingkan dengan betina yang memiliki siklus estrus,

menyusui dan kehamilan. Sebelum diberi perlakuan, hewan uji terlebih dahulu diaklimatisasi selama 3 hari agar dapat menyesuaikan diri dengan makanan, minuman, dan lingkungan sekitarnya, serta menstabilkan kondisi psikologisnya (tidak stres).

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan 6 kelompok, yaitu kelompok tanpa perlakuan kontrol negatif, kontrol positif, dan 3 kelompok variasi dosis dengan jumlah 4 ekor tikus pada masing-masing kelompok. Seluruh kelompok tikus tersebut diberi minyak babi 3 ml/hari tiap tikus selama 23 hari kecuali pada kelompok tanpa perlakuan. Pemberian minyak babi bertujuan untuk meningkatkan kadar trigliserida dalam darah.

Kelompok 1 atau kelompok tanpa perlakuan digunakan untuk validasi metode apakah tikus yang tidak diberi perlakuan akan turun kadar trigliseridanya.

Kelompok 2 atau kelompok kontrol negatif digunakan untuk validasi metode induksi bahwa pemberian minyak babi berhasil menaikkan kadar trigliserida darah tikus dan penurunan kadar trigliserida bukan disebabkan dari pengaruh pemberian obat dan ekstrak.

Kelompok 3 atau kelompok kontrol positif menggunakan obat Gemfibrozil 1,6

mg/KgBB. Pemilihan Gemfibrozil sebagai kontrol positif yaitu karena merupakan salah satu obat yang umum digunakan oleh masyarakat untuk menurunkan kadar trigliserida darah dengan mekanisme kerjanya dengan mengurangi produksi trigliserida di hati.

Kelompok 3, 4, dan 5 merupakan kelompok uji dimana masing-masing kelompok diberikan ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) dengan dosis 25, 50 dan 100 mg/kgBB. Penggunaan tiga dosis berbeda bertujuan untuk mengetahui dosis yang paling efektif untuk menurunkan kadar trigliserida darah.

Pengukuran kadar trigliserida setelah pemberian minyak babi menunjukkan hasil dengan rentang 39,3-174,7 mg/dl. Setelah perlakuan sesuai kelompok didapatkan kadar trigliserida dengan rentang 23,9- 90,3 mg/dl.

Hasil uji statistik menunjukkan bahwa selisih kadar trigliserida darah antar kelompok perlakuan tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

Kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak dosis 50 dan 100 mg/KgBB menunjukkan penurunan kadar trigliserid yang signifikan. Penurunan kadar trigliserid secara signifikan juga terjadi pada kelompok kontrol positif. Namun penurunan kadar trigliserid juga terjadi pada kelompok

kontrol negative dan tanpa perlakuan. Hal ini dapat diakibatkan karena adanya faktor yang tidak dapat dikendalikan yaitu hormone, penyakit hati dan asupan makan pada tikus.

Berdasarkan hasil rerata penurunan kadar trigliserida, dosis yang efektif untuk menurunkan kadar kolesterol total darah yaitu ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.) dengan dosis 50 mg/kg BB yang efek penurunan kadar trigliseridanya lebih baik dari kontrol positif Gemfibrozil. Peningkatan dosis ekstrak tidak memberikan penurunan kadar kolesterol darah yang bermakna. Adanya penurunan efek dengan peningkatan dosis diduga karena terjadi interaksi zat aktif dalam ekstrak sehingga mengurangi efek, atau karena telah tercapainya efek optimal sehingga peningkatan dosis tidak meningkatkan efek (Cornelia Ayu Putri dkk, 2018).

Efek penurunan kadar trigliserida darah pada tikus (*Rattus norvegicus* L.) diduga karena adanya efek sinergis kandungan metabolit sekunder yang terkandung dalam daun kersen (*Muntingia calabura* L.) yaitu flavonoid yang bekerja dengan menghambat sekresi hepatosit apolipoprotein B (Apo B) dengan menghambat Acyl CoA Cholesterol Acyl

Transferase (ACAT). ACAT mengkatalisis kolesterol menjadi kolesteril ester untuk proses pengikatan lipoprotein VLDL dengan Apo B-100. Lipoprotein VLDL dari hepar mengandung trigliserida yang tinggi, kolesterol dan fosfolipid. Bila ACAT dihambat, Apo B-100 tidak berikatan dengan VLDL yang banyak trigliserida dari hepar. VLDL tidak keluar kesirkulasi, sehingga trigliserida menurun dalam sirkulasi dan trigliserida yang tidak dapat ditranspor ke sirkulasi dimetabolisme dalam hepar menjadi garam empedu yang dikeluarkan melalui feses. Saponin dapat menghambat trigliserida dalam darah dengan cara menghambat penyerapannya di usus. Efek penurunan kadar trigliserida darah pada tikus (*Rattus norvegicus* L.) diduga karena adanya efek sinergis kandungan metabolit sekunder yang terkandung dalam daun kersen (*Muntingia calabura* L.) yang menghambat HMG-CoA reduktase sehingga sintesis kolesterol menurun, serta mengurangi penimbunan lemak dalam pembuluh darah dengan menurunkan tingkat absorpsi kolesterol dan meningkatkan ekskresi. Senyawa yang terkandung dalam daun kersen (*Muntingia calabura* L.)

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.) memiliki efek terhadap penurunan kadar trigliserida dalam darah dan dosis yang paling efektif untuk menurunkan kadar trigliserida dalam darah yaitu dosis 50 mg/kg BB yang memberikan efek penurunan yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok kontrol positif.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdul Aziz Hubeis.1991. Aplikasi Farmakokinetik Dalam Klinik Era Baru Dalam Farmakoterapi Rasional. Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
- Ade. (2008). Khasiat Antihiperkolesterolemia Seduhan Teh Herbal *Garcinia "X"* pada Tikus Putih Betina (*Rattus norwegiens*) Akibat Induksi Minyak Babi. Available from: <http://digilib.ubaya.ac.id/skripsi/farmasi>
- American Heart Association, (2004), What Do My Cholesterol Levels Mean?. <http://www.americanheart.org/n3330/pdf>. 29 April 2018)
- Andareto, obi. 2015. *Apotek herbal di sekitar anda: buku yang memuat jenis daun herbal*. Jakarta: pustaka ilmu semesta.
- Brown, M.S dan J.L. Goldstein. (2000). Harrison: Prinsip-prinsip ilmu penyakit dalam , Ed. 15, vol.5. Jakarta: EGC
- Carol, T. (2006). Penyakit Aterosklerotik Koroner. Dalam P. Sylvia dan W. Lorraine (Eds.). Patofisiologi. Jakarta : EGC
- Dewoto R. Hedi, (2007), *Pengembangan Obat Indonesia Menjadi Fitofarmaka*, Majalah Kedokteran Indonesia, Vol.57, No.7, pp.205 – 211
- Fadil, M., Agustini, S. M., & Sidharta, B. (2016). Pengaruh ekstrak daun kersen (*Muntingiacalabura* l.) terhadap gambaran histopatologi hepar pada mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi diet tinggi lemak. *Saintika Medika*, 12(2), 91-95
- Fithriani, NA. (2010). Pengaruh pemberian ekstrak bawang merah (*Allium ascalonicum*) terhadap kadar trigliserida serum tikus wistar hiperlipidemia, eprints.undip
- Ganest J, Libby P. (2007). Clinical trials of drugs affecting lipid metabolism. In: Libby, Bonow, Mann, Zipes. Braunwald's heart disease. Saunders Elsevier
- Guyton, Arthur c., & Hall, John E. (2006). Fisiologi Manusia dan Mekanisme Penyakit. Alih bahasa oleh Andrianto, P., Edisi ke-3, Jakarta: EGC
- Hasan, MN. 2008. Hindari Sindrom Metabolik dengan Vitamin KK. <http://www.kr.co.id/web/detail.php?id=163785&actmenu=45> (16 Agustus 2018)
- Huda, S., Sahputra, A., Anggono, W. A., & Wahyuni, R. (2017). pemanfaatan daun kersen (*Muntingia calabura*) sebagai permen jelly terhadap daya terima konsumen. *teknologi pangan*, 6(1).

- Jeppesen J, Hein OH, Suadican P, Gyntelberg S. 1998. Triglyceride Concentration and Ischemic Heart Disease. *Circulation*. 97:1029-36
- Kamisoyama H, Honda K, Tominaga Y, Yokota S, and Hasegawa S. *Investigation of the Anti-Obesity Action of Licorice Flafonoid Oil in Diet Induced Obese Rats*. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry. 2008; 72(12): 3225-3231.
- Khera Nishu dan Bhatia Aruna, (2012), *Antihyperlipidemic Activity of Woodfordia fruticose Extract in High Cholesterol Diet Fed Mice*, India: Int.J.Pharm.Phytopharmacol.Res. 2012, 2(3), pp. 211-215
- Layli, A. N., Djamiatun, K., & Kartasurya, M. I. (2017). Pengaruh Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura* L) terhadap Kolesterol Darah, Soluble ICAM-1 dan Pembentukan Sel Busa pada Tikus dengan Diet Tinggi Lemak dan Kolesterol. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 29(3), 202-208.
- Lee SO, Simons AL, Murphy PA, and Hendrich S. (2005). *Soyasaponin Lowered Plasma Cholesterol and Increased Fecal Bile Acids in Female Golden Syrian Hamsters*. *Experimental Biology and Medicine*. 230(7): 472-478.
- Mayes PA. (2003). Lipid yang memiliki makna fisiologis, In: Murray RK, Granner DK, Mayes Pa, Rodwell VW. (eds). *Biokimia Harper*. Edisi 25. Jakarta: EGC
- Metwally MAA, El-Gellal AM, El-Sawaisi SM. (2009). *Effects of Silymarin on Lipid Metabolism in Rats*. *World App Sci J* 12, pp. 1634-1637.
- Murray, Robeert., Granner, Daryl., Peter, Mayes., dan Rodwell, Victor. (2006). *Biokimia Harper*. Jakarta: EGC
- Price, SA., dan Wilson, L.M. (2006). *Patofisiologi konsep klinis proses-proses penyakit*. Alih Bahasa Oleh pendit, B.U., Hartanto, H., Wulansari, P., dan Mahanani, D.A., Edisi 6, Volume 1, Jakarta: EGC
- Puspasari, A. F., Agustini, S. M., & Illahika, A. P. (2016). Pengaruh ekstrak daun kersen (*muntingia calabura* l.) terhadap profil lipid mencit putih (*mus musculus*) jantan yang diinduksi minyak jelantah. *Saintika Medika*, 12(1), 49-55.
- Puspitasari, A. D., & Proyogo, L. S. (2016). Perbandingan Metode Ekstraksi Maserasi Dan Sokletasi Terhadap Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia Calabura*). *e-Publikasi Fakultas Farmasi*, 13(2), 16-23.
- Putri, C. A., Yuliet, Y., & Khaerati, K. Efektivitas ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* l.) terhadap penurunan kadar kolesterol total tikus putih jantan (*Rattus norvegicus* l.) yang diinduksi pakan tinggi lemak. *Biocelbes*, 12(1).
- Raina, M.H. *Ensiklopedi tanaman obat untuk kesehatan*. yogyakarta: Absolut. 2011
- Santoso, M dan Setiawan, T. 2005. Penyakit Jantung Koroner. *Cermin Dunia Kedokteran*. 147: 5-9
- Sari, Raysa T., & Puruhita, N. (2012). *Perbedaan Kadar Kolesterol Ldl Darah Tikus Sprague Dawley Pada Pemberian Kopi Filter Dan Tanpa Filter* (Doctoral dissertation, Diponegoro University).

- Sato M, Ueda T, Nagata K, *et al.* *Dietary Kakrol (Momordica dioica roxb) Flesh Inhibits Triacylglycerol Absorption and Lowers the Risk for Development of Fatty Liver in Rats.* *Experimental Biology and Medicine.* 2011; 236(10): 1139-1146.
- Shabrova EV, Tarnopolsky O, Singh AP, Plutzky J, Vorsa N, and Quadro L. *Insights into the Molecular Mechanisms of the Anti-Atherogenic Actions of Flavonoids in Normal and Obese Mice.* *PloS ONE.* 2011; 6(10): e24634.
- Sindhe MA, Bodke Y, and Aswathanarayanappa C. *Antioxidant and In Vivo Anti-Hyperglycemic Activity of Muntingia calabura Leaves Extracts.* *Der Pharmacia Lettre.* 2013; 5(3): 427-435.
- Steenis, C. G.G. J., S. Bloembergen., P. J. Eyma. (2005). *Flora.* Cetakan ke sepuluh PT. pradnya paramita: Jakarta.
- Soeharto I. (2004). *Penyakit jantung coroner dan serangan jantung, edisi 3,* Jakarta: Gramedia Pustaka Utama
- Surjowardojo P, Sarwiyono, Thohari I, Ridhowi A, 2014, *Quantitative and Qualitative Phytochemicals Analysis of Muntingia calabura,* *Journal of Biology, Agriculture and Healthcare,* vol.4, pp.84-89
- Supranto, J. (2000). *Teknik Sampling untuk Survei Dan Eksperimen.* Jakarta: PT. Rineka Cipta
- Tamu, F. (2017). *Formulasi dan Uji Efektivitas Antioksidan Krim Ekstrak Etanol Daun Kersen (Muntingia Calabura L) dengan Metode DPPH* (Doctoral dissertation, Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar).
- Wagstaff LR. Mitton MW. Arvik BM, Doraiswamy PM. (2003). *Statin-associated memory loss: analysis of 60 case report and review of the literature.* *Pharmacotherapy*
- Walker, Roger. (2003). *Clinical pharmacy and therapeutics, edisi 3.* Spayol: Churchill Livingstone
- Widiharto, M. 2008. *Hiperkolesterolemia.* http://puskesmassleman.net/Artikel_Pertama.html (16 Agustus 2018)
- Zein U. (2005). *Pemanfaatan tumbuhan obat dalam upaya pemeliharaan kesehatan.* Sumatera Utara. Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara