

SKRIPSI

RATNA YULIA F.R

**PENGARUH DOSIS KOMBINASI EKSTRAK
ETANOL DAUN *Annona squamosa* Linn. DAN
DAUN *Persea americana* Mill. TERHADAP
KOLESTEROL LDL**

(Pada Tikus *Rattus norvegicus* yang Diinduksi Pakan Tinggi Kolesterol)



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MALANG**

2016

Lembar Pengesahan

**PENGARUH DOSIS KOMBINASI EKSTRAK
ETANOL DAUN *Annona squamosa* Linn. DAN
DAUN *Persea americana* Mill TERHADAP
KOLESTEROL LDL
(Pada Tikus *Rattus norvegicus* yang Diinduksi Pakan Tinggi Kolesterol)**

SKRIPSI

Dibuat untuk memenuhi syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi pada
Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Malang
2016

Oleh :

RATNA YULIA F. R
NIM : 201210410311211

Disetujui Oleh :

Pembimbing I



Siti Rofida, S.Si., M.Farm., Apt
NIP UMM. 114. 0804. 0453

Pembimbing II



Ahmad Shobrun Jamil, S.Si., MP
NIP UMM. 113. 0907. 0469

Lembar Pengujian

**PENGARUH DOSIS KOMBINASI EKSTRAK
ETANOL DAUN *Annona squamosa* Linn. DAN
DAUN *Persea americana* Mill. TERHADAP
KOLESTEROL LDL
(Pada Tikus *Rattus norvegicus* yang Diinduksi Pakan Tinggi Kolesterol)**

SKRIPSI

Telah Diuji dan Dipertahankan di Depan Tim Penguji
Pada Tanggal 8 Juni 2016

Oleh :

RATNA YULIA F.R
NIM : 201210410311211

Disetujui oleh :

Penguji I



Siti Rofida, S.Si., M.Farm., Apt.
NIP UMM. 114. 0804. 0453

Penguji II



Ahmad Shebrun Jamil, S.Si., M.P.
NIP UMM. 113. 0907. 0469

Penguji III



Uswatun Chasanah, Apt. M.Kes
NIP UMM. 114. 0704. 0448

Penguji IV



Engrid Juni Astuti, M.Farm., Apt.
NIP UMM. 112. 0907. 0480

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Assalamu'alaikum warohmatullahi wabarokaatuh

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala limpahan rahmat, taufik, serta hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis yang berbentuk skripsi ini sesuai dengan waktu yang telah direncanakan. Shalawat serta salam semoga senantiasa tercurahkan kepada baginda Nabi Muhammad SAW beserta seluruh keluarga dan sahabatnya yang selalu istiqamah membantu perjuangan beliau dalam mensyiarkan ajaran Islam di muka bumi ini. Sehingga tugas akhir yang berjudul **“PENGARUH DOSIS KOMBINASI EKSTRAK ETANOL DAUN *Annona squamosa* Linn. DAN DAUN *Persea americana* Mill. TERHADAP KOLESTEROL LDL”** dapat diselesaikan. Tugas akhir ini merupakan syarat terakhir yang harus ditempuh untuk menyelesaikan pendidikan pada jenjang Strata Satu (S1), pada Jurusan Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Malang.

Dalam penulisan skripsi ini tentunya banyak pihak yang telah memberikan bantuan kepada penulis, baik berupa moril maupun materil. Oleh karena itu penulis ingin menyampaikan ucapan terimakasih yang tiada hingganya kepada :

1. **Siti Rofida, S.Si., M.Farm., Apt.** sebagai Pembimbing I dan **Ahmad Shobrun Jamil, S.Si., MP.** sebagai Pembimbing II yang dengan tulus ikhlas dan penuh kesabaran, membimbing dan memberi dorongan moral maupun materi kepada saya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
2. **Uswatun Chasanah, Apt., M.Kes** dan **Engrid Juni Astuti, S.Farm., Apt.** sebagai Tim Penguji yang memberikan saran dan kritik yang membangun terhadap skripsi yang telah penulis kerjakan.
3. Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang, **Yoyok Bekti Prasetyo, M.Kep., Sp.Kom.** atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti program sarjana.
4. **Nailis Syifa, S.Farm., M.Sc., Apt.,** selaku Ketua Program Studi Farmasi atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti program sarjana.
5. **Sovia Aprina Basuki, S.Farm., M.Si., Apt.** selaku kepala laboratorium farmasi, yang telah memberikan kesempatan untuk menggunakan fasilitas laboratorium dalam menyelesaikan skripsi ini.
6. **Dian Ermawati, S.Farm., M.Farm., Apt.** dan **Heru Prabowo Hadi, S.Farm., Apt.** selaku dosen wali yang senantiasa dengan sabar memberikan bimbingan dan nasehat kepada saya untuk lebih baik lagi dalam menimba ilmu.
7. Untuk kedua orang tua serta Om didik, atas doa yang selalu dipanjatkan untuk kesuksesan anaknya, atas curahan kasih sayang yang tiada hentinya, serta segala bentuk motivasi yang telah diberikan kepada penulis selama menempuh pendidikan sampai di tingkat perguruan tinggi.
8. Untuk kedua saudaraku mbak Nurul, Bu Ida, dan adikku Ammar Rafif Mahdiyah tak henti-hentinya memberikan semangat, motivasi, doa, dan dukungan moril maupun materil.

9. Untuk laboran-laboran laboratorium program studi farmasi dan laboratorium Farmakologi, Mbak Evi, Mbak Bunga, Mas Ferdi dan Mas Miftah terima kasih atas segala bentuk bantuan dan kerja samanya selama penelitian.
10. Untuk RM staff yang selalu mendengar keluh kesah penulis, memberikan bantuan serta dorongan agar lebih semangat dari awal hingga akhir dalam menyelesaikan penelitian skripsi ini.
11. Untuk teman dalam penelitian ini, Nehar, Kartika, dan Alfy teman seperjuangan dalam penelitian dari awal sampai akhir terima kasih atas bantuan selama penyusunan dan penyelesaian skripsi ini.
12. Untuk sahabatku Arisa, Rikke, dan Ferawati yang selalu bersedia mendengarkan keluh kesah dan rintangan selama penulis menjalani studi strata-1 farmasi ini.
13. Untuk Sahabat kos berbie, Fifi, Weka, Gita dan Della atas segala bentuk bantuan dari awal kuliah hingga penyelesaian skripsi ini.
14. Untuk teman-teman TT Aeny, Maharani, Ismaya, Tenthnia, teman-teman farmasi 2012 dan semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, terima kasih atas waktu dan dukungannya selama ini.

Tentunya sebagai manusia tidak pernah luput dari kesalahan, penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, Oleh karena itu saran dan kritik yang membangun dari semua pihak sangat diharapkan demi penyempurnaan selanjutnya. Akhirnya hanya kepada Allah SWT kita kembalikan semua urusan dan semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak, khususnya bagi penulis dan para pembaca pada umumnya. Aammiin Ya Rabbal 'Alamin

Wassalamu'alaikum, warohmatullahi wabarokaatuh

Malang, 2 Juni 2016
Penulis,

Ratna Yulia F.R

RINGKASAN

Penyakit kronis degeneratif meningkat seiring bertambahnya usia. Salah satu penyebab utamanya perubahan pola hidup yang tidak sehat seperti konsumsi makanan berlemak akan meningkatkan terjadinya resiko penyebab penyakit hiperkolesterol. Hiperkolesterol ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol LDL dan rendahnya HDL. Peningkatan LDL dapat menyebabkan terbentuknya plak aterosklerosis dan penyakit jantung koroner. Survei WHO (*World Health Organization*) menyebutkan bahwa angka kematian akibat penyakit jantung koroner akan meningkat dari 17,5 juta menjadi 23,3 juta padatahun 2030.

Penatalaksanaan terapi hiperkolesterol telah banyak menggunakan obat-obatan sintetik namun dalam penggunaan jangka panjang menimbulkan efek samping. Adanya keanekaragaman berbagai spesies tanaman di Indonesia memungkinkan berkembang ilmu penelitian untuk menghasilkan produk herbal yang mempunyai potensi sebagai obat penurun kolesterol. Penggunaan obat herbal baik dalam komposisi tunggal maupun kombinasi mempunyai keuntungan karena bahan bakunya mudah didapat, efek samping yang ditimbulkan lebih kecil dan harganya ekonomis. Sebagai contoh beberapa penelitian sebelumnya penggunaan komposisi tunggal dari ekstrak etanol daun *A. squamosa* dan *P. americana* dapat menurunkan kadar kolestrol LDL. Kandungan senyawa flavonoid dari *P. americana* mempunyai aktivitas dengan menghambat oksidasi LDL (ox-LDL) menjadi LDL, sedangkan annonaceus acetogenin dari *A. squamosa* membatasi *uptake* ester kolesterol sehingga pembentukan kolesterol LDL tidak meningkat. Kombinasi dari kedua tanaman tersebut belum dilakukan penelitian sehingga pada penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan data dari pengaruh pemberian dosis kombinasi ekstrak etanol daun *A. squamosa* dan *P. americana* terhadap kadar kolesterol LDL pada tikus yang hiperkolesterol dengan penelitian *true experimental* metode rancangan *post test only control grup design*.

Dengan tahapan awal pembuatan simplisia dengan cara diangin-anginkan daun *A. squamosa* dan *P. americana* diperoleh berat simplisia 1,500 gram dan 750 gram. Selanjutnya proses ekstraksi secara maserasi selama 3 hari dan diperoleh karakteristik ekstrak kental berwarna hijau tua pekat. Hasil persen rendemen ekstrak etanol daun *A. squamosa* sebesar 12,89% dan *P. americana* 18,52%. Proses skrining fitokimia dilakukan untuk mengetahui kandungan senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada ekstrak tersebut. Hasil skrining fitokimia secara KLT didapatkan pada ekstrak etanol daun *A. squamosa* dan *P. americana* mengandung senyawa golongan alkaloid, flavonoid, antraknon, glikosida saponin, triterpenoid/steroid.

Pada penelitan ini terdapat 6 kelompok yang terbagi 3 kelompok perlakuan, 2 kelompok kontrol dan kelompok sehat. Sampel dipilih tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar dengan berat badan 100-200 gram, berumur 70 hari. Selama 7 hari tikus mengalami aklimasitasi untuk penyesuaian lingkungan baru dan pemberian pakan standar serta air minum *ad libitum*. Setelah proses tersebut semua kelompok tikus, kecuali kelompok sehat diinduksi pakan tinggi kolesterol dengan komposisi lemak kambing 12,5%, otak sapi 0,875%, minyak goreng bekas 20%, asam kolat 0,08%, pakan standar *ad* 100%. Selama proses induksi berat badan tikus mengalami kenaikan hal ini menunjukkan bahwa komposisi tersebut dapat

meningkatkan kadar kolesterol. Setelah masa induksi tikus diberi perlakuan selama 21 hari, untuk kontrol positif dengan suspensi simvastatin 0,18 mg/200 gBB, kontrol negative suspensi CMC-Na 0,5%, kelompok perlakuan dosis I, II, dan III dengan komposisi dosis kombinasi ekstrak etanol *A. squamosa* dan *P. americana* 125 mg/KgBB : 125 mg/KgBB, 125mg/KgBB : 250 mg/KgBB dan 250 mg/KgBB : 125 mg/KgBB secara per oral. Setelah diberi perlakuan, keesokan harinya tikus dipuasakan selama 12 jam dan diambil darahnya dari bagian *sinus aortic* untuk dilakukan pengukuran kadar kolesterol. Hasil pengukuran rata-rata kadar kolesterol LDL pada kelompok perlakuan dosis I,II dan III diperoleh 6 mg/dL, 10 mg/dL, dan 7,25 mg/dL. Kadar kolesterol LDL kelompok perlakuan lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol negatif 13 mg/dL. Selanjutnya hasil uji statistic *one way*-anova menunjukkan hasil yang signifikan 0,000 ($p < 0,05$) bahwa pemberian dosis kombinasi ekstrak etanol daun *A. squamosa* dan *P. americana* dapat menurunkan kadar kolesterol LDL. Dari pemberian dosis kombinasi ekstrak etanol daun *A. squamosa* dan *P. americana* diperoleh penurunan kadar kolesterol LDL yang tinggi pada dosis 125 mg/KgBB : 125 mg/KgBB.

DAFTAR SINGKATAN

AAP	= Aminoantipyrine
ABTS	= 2.2-azinobis-(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonate)
ACAT	= <i>Acyl-Coa Acyl Transferase</i>
acLDL	= <i>Acetylated Low Density Lipoprotein</i>
AHA	= <i>American Heart Association</i>
Apo-A	= Apolipoprotein A
Apo-B48	= Apolipoprotein B48
Apo-B100	= Apolipoprotein B100
Apo-C	= Apolipoprotein C
Apo-E	= Apolipoprotein E
ATP	= <i>Adenosine Triphosphate</i>
CE	= Kolesterol Esterase
CETP	= <i>Cholesteryl Ester Transport Protein</i>
CHOD	= Kolesterol Oksidase
DPPH	= 1,1-diphenyl, 2-picryl hidrazyl
FABP	= <i>Fatty Binding Acid Protein</i>
H ₂ O ₂	= Hydrogen Peroksida
HDL	= <i>High Density Lipoprotein</i>
HL	= Hepatic Lipase
HMG-KoA	= 3-hidroksi-3-metilglutaril Koenzim A
IDL	= <i>Intermediate Density Lipoprotein</i>
LDL	= <i>Low Density Lipoprotein</i>
mmLDL	= <i>Minimally Modified Low Density Lipoprotein</i>
MPO	= Myeloperoksida
NCEP	= <i>National Cholesterol Education Program</i>
ND	= <i>Not Detected</i>
NO	= Nitrit Oksida
ox-LDL	= <i>Oxidized Low Density Lipoprotein</i>
PCSK9	= Proprotein Convertase Kexin type 9
PJK	= Penyakit Jantung Koroner

PKV	= Penyakit Kardiovaskuler
POD	= Peroksidase
PPAR γ	= <i>Peroxisome Proliferator Activated Reseptor γ</i>
ROS	= Reactive Oxygen Spesies
RISKESDAS	= Riset Kesehatan Dasar
SR	= Reseptor scavenger
TG	= Triasilgliserol
VLDL	= <i>Very Low Density Lipoprotein</i>
WHO	= <i>World Health Organization</i>

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iv
RINGKASAN	vi
ABSTRAK.....	viii
DAFTAR SINGKATAN	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Segi Akademik.....	5
1.4.2 Segi Masyarakat.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Tinjauan Tanaman Srikaya (<i>Annona squamosa</i> Linn.).....	6
2.1.1 Sejarah Singkat	6
2.1.2 Klasifikasi Tanaman <i>A. squamosa</i>	6
2.1.3 Ekologi dan Penyebaran	7
2.1.4 Morfologi Tanaman <i>A. squamosa</i>	7
2.1.5 Kandungan Senyawa.....	8
2.1.6 Manfaat Tanaman <i>A. squamosa</i>	8
2.1.7 Aktifitas Tanaman <i>A. squamosa</i>	9
2.2 Tinjauan Tanaman Alpukat (<i>Persea americana</i> Mill.).....	11
2.2.1 Sejarah Singkat	11
2.2.2 Klasifikasi Tanaman <i>P. americana</i>	11
2.2.3 Ekologi dan Penyebaran	12

2.2.4	Morfologi Tanaman <i>P. americana</i>	12
2.2.5	Kandungan Senyawa.....	12
2.2.6	Manfaat Tanaman <i>P. americana</i>	13
2.3	Ekstraksi.....	14
2.4	Tinjauan Kolesterol.....	15
2.4.1	Sintesis Kolesterol.....	16
2.5	Tinjauan Lipoprotein Plasma.....	16
2.5.1	Kilomikron.....	17
2.5.2	VLDL (<i>Very Low Density Lipoprotein</i>).....	17
2.5.3	LDL (<i>Low Density Lipoprotein</i>).....	18
2.5.4	HDL (<i>High Density Lipoprotein</i>).....	18
2.6	Metabolisme Lipoprotein.....	19
2.6.1	Jalur Eksogen.....	19
2.6.2	Jalur Endogen.....	19
2.7	Hubungan Proses Oksidasi LDL Pada Reseptor Scavenger CD36 Terhadap Hiperkolesterol.....	20
2.8	Tinjauan Hiperkolesterol.....	21
2.9	Terapi Farmakologi Hiperkolesterol.....	22
2.10	Tinjauan Hewan Tikus.....	24
2.11	Tinjauan tentang Pengukuran Kolesterol.....	26
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL		
3.1	Kerangka Konsep.....	28
3.2	Uraian Kerangka Konsep.....	29
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN		
4.1	Design Penelitian.....	31
4.1.1	Jenis Penelitian.....	31
4.1.2	Jumlah Sampel.....	32
4.1.3	Populasi dan Sampel Penelitian.....	33
4.1.4	Variabel Penelitian.....	33
4.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	33
4.3	Alat dan Bahan Penelitian.....	34
4.3.1	Alat.....	34

4.3.2 Bahan	34
4.4 Prosedur Pengumpulan Data.....	35
4.4.1 Persiapan Bahan Uji.....	35
4.4.2 Ekstraksi.....	35
4.4.2.1 Ekstraksi Daun <i>A. squamosa</i>	35
4.4.2.2 Ekstraksi Daun <i>P. americana</i>	36
4.4.3 Aklimatisasi dan Pemeliharaan Hewan Coba	38
4.4.4 Persiapan Pakan Tinggi Kolesterol.....	38
4.4.5 Penetapan Dosis Terapi.....	38
4.4.6 Prosedur Pengujian	39
4.5 Pengukuran Kadar Kolesterol LDL	39
4.6 Analisis Data	40
4.7 Alur Penelitian	41
BAB V HASIL PENELITIAN	
5.1. Pembuatan Simplisia Daun <i>A. squamosa</i> dan <i>P. americana</i>	42
5.2. Hasil Pembuatan Ekstrak Etanol Daun <i>A. squamosa</i>	42
5.3. Hasil Pembuatan Ekstrak Etanol Daun <i>P. americana</i>	43
5.4. Penetapan Pemilihan Komposisi Eluen	45
5.5. Hasil Skrining Fitokimia Dari Ekstrak Etanol Daun <i>A. squamosa</i> dan <i>P. americana</i>	45
5.5.1. Identifikasi Senyawa Golongan Glikosida Triterpenoid/ Steroid.....	45
5.5.2. Identifikasi Senyawa Golongan Flavonoid.....	47
5.5.3. Identifikasi Senyawa Golongan Antrakinon	48
5.5.4. Identifikasi Senyawa Golongan Alkaloid	49
5.6. Berat Badan Tikus Pada Uji Antikolesterol Kombinasi Ekstrak Etanol Daun <i>A. squamosa</i> dan <i>P. americana</i>	49
5.7. Pengambilan Sampel Darah Tikus <i>Rattus norvegicus</i>	50
5.8. Hasil Uji Aktivitas Pengaruh Pemberian Kombinasi Ekstrak Etanol daun <i>A. squamosa</i> dan <i>P. americana</i> Terhadap Kadar Kolesterol LDL	51
5.9. Analisa Data Statistik.....	53

BAB VI PEMBAHASAN.....	54
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	
7.1. Kesimpulan	62
7.2. Saran	62
DAFTAR PUSTAKA	63

DAFTAR TABEL

Tabel II.1 Kandungan Senyawa dalam Ekstrak Daun <i>A. squamosa</i> dengan Berbagai Pelarut	8
Tabel II.2 Kandungan Senyawa dari Tanaman <i>P. americana</i> dalam (mg/ 100gram)	13
Tabel II.3 Komposisi Lipoprotein dalam Plasma	17
Tabel II.4 Hubungan Profil Lipid dengan Resiko Terjadinya Penyakit Kardiovaskuler (PKV)	22
Tabel II.5 Data Biologis Tikus Wistar	25
Tabel II.6 Profil Kadar Kolesterol pada Tikus Wistar Normal.....	25
Tabel IV.1 Dosis Terapi Kombinasi Ekstrak Etanol Daun <i>A. squamosa</i> dan <i>P. americana</i>	39
Tabel V.1 Hasil Persen Rendemen Ekstrak Etanol Daun <i>A. squamosa</i> dan <i>P. americana</i>	44
Tabel V.2 Hasil Skrining Fitokimia Dari Ekstrak Etanol Daun <i>A. squamosa</i> dan <i>P. americana</i>	49
Tabel V.3 Hasil Pengukuran Rata-rata Kadar Kolesterol LDL	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Tanaman <i>A. squamosa</i> Linn.....	6
Gambar 2.2 Tanaman <i>P. americana</i> Mill.	11
Gambar 2.3 Perbandingan Komposisi Penyusun 4 Lipoprotein Mayor dalam Plasma	17
Gambar 2.4 Jalur Metabolisme Lipoprotein Eksogen dan Endogen	20
Gambar 2.5 Proses Terjadinya Oksidasi LDL pada Reseptor Scavenger CD36	21
Gambar 2.6 <i>Rattus norvegicus</i>	25
Gambar 3.1 Kerangka Konsep	28
Gambar 4.1 Bagan Alir Proses Ekstraksi Daun <i>A. squamosa</i>	36
Gambar 4.2 Bagan Alir Proses Ekstraksi Daun <i>P. americana</i>	37
Gambar 4.3 Skema Alur Penelitian	41
Gambar 5.1 Ekstrak Etanol Daun <i>A. squamosa</i>	43
Gambar 5.2 Ekstrak Etanol Daun <i>P. americana</i>	44
Gambar 5.3 Hasil Optimasi Eluen n-Heksan : etil asetat	45
Gambar 5.4 Hasil Kromatografi Lapis Tipis Senyawa Glikosida Triterpenoid/ Steroid 45	
Gambar 5.5 Hasil Kromatografi Lapis Tipis Senyawa Flavonoid.....	47
Gambar 5.6 Hasil Kromatografi Lapis Tipis Senyawa Antrakinon.....	48
Gambar 5.7 Hasil Uji Senyawa Alkaloid Dengan Reaksi Pengendapan	49
Gambar 5.8 Berat Badan Tikus Selama Uji Antikolesterol	49
Gambar 5.6 Proses Pengambilan Sampel Darah Tikus <i>Rattus norvegicus</i>	51
Gambar 5.6 Grafik Hasil Pengukuran Rata-rata Kadar Kolesterol LDL.....	52

DAFTAR LAMPIRAN

1. Daftar Riwayat Hidup	71
2. Surat Pernyataan	72
3. Surat Determinasi Tanaman	73
4. Tabel Sisa Pakan Tinggi Kolesterol	75
5. Tabel Berat Badan Tikus Selama Uji Antikolesterol	76
6. Hasil Pengukuran Kadar Kolesterol LDL	77
7. Hasil Uji SPSS One Way Anova.....	78
8. Tabel Konversi Perhitungan Dosis Untuk Beberapa Jenis Hewan dan Manusia.....	80
9. Dosis Ekstrak dan Dosis Simvastatin Berdasarkan Berat Badan Hewan Coba	81

DAFTAR PUSTAKA

- Abhishek, S.L., dan Namrata, V.P., 2009. Pharmacognostical Studies on The Leaf of *Annona squamosa* Linn, **PHCOG J** 1(2), 88-93.
- Adeyemi, O.O., Okpo, S.O., and Ogunti, O.O., 2002. Analgesic and Anti-inflammatory Effects of the Aqueous Extract of Leaves of *Persea americana* Mill (*Lauraceae*), **Fitoterapia** 73, 375-380.
- Agomuo, E.N., Amadi, B.A., dan Duru, M.K.C., 2012. Some Biochemical Studies on Leaves and Fruit of *Persea americana*, **IJRRAS** 11(3), 556-560.
- Allain, C.C., Poon, L.S., Chan N.S., *et al*, 1974. Enzymatic Determination of Total Serum Cholesterol, **J. Clin Chem. ClinBiochem** 20, 470-475.
- Alwi, I., 2010, **Stratifikasi Risiko Penyakit Jantung Koroner pada Pasien Dislipidemia**. Maj Kedokt Indon, Juni 2010, 60, 253-254. Tersedia : <http://indonesia.digitaljournals.org> [diakses 19 Mei 2015].
- Ansel, H.C., Popovich, N.G., dan Allen, L.V., 2001. **Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery System: 9th edition**. London: William & Wilkins.
- Anwar, T.B., 2004. **Dislipidemia Sebagai Faktor Resiko Jantung Koroner**. Fakultas Kedokteran Universitas Sumatra Utara. 1-10. Tersedia : <http://library.usu.ac.id/download/fk/gizi-bahri3.pdf> [diakses 30 Juni 2015].
- Arukwe, A., Umadi, B.A., Duru, M.K.C., *et al*, 2012. Some Biochemical Studies on Leaves and Fruit of *Persea americana*, **IJRRAS** 11(2), 346-349.
- Astawan, M., 2008, **Khasiat Warna Warni Makanan**. Jakarta : PT Gramedia Pustaka Utama.
- Baskar, R., Rajeswari, V., dan Kumar, T.S., 2007. In Vitro Antioxidant Studies in Leaves *Annona* Species, **Indian Journal of Experimental Biology** 45, 480-485.
- Botham, K.M., dan Mayes, P.A., 2006. Sintesis Kolesterol, Transport and Ekskresi. In : Murray R.K, Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell, V.W., **Biokimia Harper**, Edisi XXVII, Penerjemah Brahm U Pendiit , Jakarta : EGC. hal. 217-249.

- Balistreri, W.F. 1991. Fetal And Neonatal Bile Acid Synthesis And Metabolism-Clinical Implications. **J Inherit Metab Dis** 14(4): 459-477.
- Brai, BI., Odetola AA., Agomu PU., 2007. Effect of *Persea Americana* Leaf Extracts on Body Weight and Liver Lipid in Rat Fed Hyperlipidemic Diet. **Afr biotech.** 6,1007-1011.
- Catapano, A.L., 2015. Berberine, A Plant Alkaloid With Lipid- And Glucose-Lowering Properties : From *In Vitro* Evidence To Clinical Studies. **Atherosclerosis** 243(2): 449-461.
- Charles, D.J., 2013. **Antioxidant Properties of Spices, Herb and Other Sources.** London : Springer. Hal 9-13.
- Dahlia, D.F.M., 2014. Pemberian Ekstrak The Putih (*Camellia sinensis*) Oral Mencegah Dislipidemia pada Tikus (*Rattus Norvegicus*) Jantan Galur Wistar yang Diberi Diet Tinggi Lemak, [TESIS], Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Udayana Denpasar.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2008. **Riset Kesehatan Dasar 2007.** Jakarta : Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Debnath *et al.*, 2012. Phytochemical and Pharmacological Evaluation of The Seeds of *Annona squamosa* Linn, **Int J Pharm PharmSci** 4(3), 92-94.
- Ditjen POM, Depkes RI, 2000. **Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat.** Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hal 9-11,16.
- Elbadrawy, E. dan Shelbaya, L., 2013. Hypolipidemic Activities of Hydroalcoholic Extract of Avocado Fruit on High Cholesterol Fed Diet in Rats and its Antioxidant Effect *in vitro*, **Journal of American Science** 9(12), 337-343.
- Fabbraio, M., Hajjar, D.P., *et al*, 2001. CD36: A Class B Scavenger Receptor Involved in Angiogenesis, Atherosclerosis, Inflammation, and Lipid Metabolism, **The Journal of Clinical Investigation** 108(6), 785-791.
- Fauzi, R., 2009. Efek jus Buah Anggur Merah (*Vitis vinifera* Linn.) Terhadap Penghambatan Peningkatan Kadar LDL Kolesterol Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*), (Skripsi), Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.
- Federer, W. 2008. **Statistics and Society : Data Collection and Interpretation** 2nd edition. New York : Marcel Dekker.

- Fitriyastuti, E., 2014. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Srikaya (*Annona squamosa* Linn.) Terhadap Kadar Kolesterol LDL Pada Tikus Hiperlipidemia, (**Skripsi**), Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang.
- Gani, N., Momuat, L.I., Pitoi, M.M., 2013. Profil Lipida Serum Tikus Wistar yang Hiperkolesterolemia pada Pemberian Gedi Merah (*Abelmoschus manihot* L.) **J. MIPA UNSRAT** Online 2: 44-49.
- Gokaraju *et al.*, 2012. Extract, Fractions and Composition Comprising Acetogenins and Their Application, United States : Patent Applications Publication.
- Gotto, A.M., 2003. Antioxidant, Statins, and Atherosclerosis, **Journal of the American College of Cardiology** 41(7), 1205-1210.
- Grady, C., 2013. **Medical Plant Monograph Book : 4th edition**. United States : Emory University Etnobotanica.
- Greaves, D.R dan Gordon, S., 2008. The Macrophage Scavenger Reseptor at 30 Years Old of Age : Current Knowledge and Future Challenges, **Journal of Lipid Research** 50, 282-286.
- Gupta, R.K., Kesari, A.N., Watal, G., *et al*, 2005. Hypoglicaemic and Antidiabetic Effect of Aqueous Extract of Leaves of *Annona squamosa* (L.) Experimental Animal, **Current Science** 88(8), 1244-1254.
- Handajani, A., Roosihermiatie, B., dan Maryani, H., 2010. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Pola Kematian Pada Penyakit Degeneratif Di Indonesia. **Buletin Penelitian Sistem Kesehatan** 13(1), 42-53.
- Harvey, R.A dan Champe, P.C., 2009. **Farmakologi Ulasan Bergambar Edisi 4**. Jakarta :Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Hubrecht, R. and Kirkwood, J. 2010. **The UFAW Handbook of The Care and Management of Laboratory and Other Research Animals. 8th edition**.Universities Federation for Animal Welfare. hal. 311-324.
- Himesh, S., Sarvesh, S., Sharan, P.S., *et al*, 2011. Preliminary Phytochemical Screening and HPLC Analysis of Flavonoid from Methanolic Extract of Leaves of *Annona squamosa*, **International Reseach Journal of Pharmacy** 2(5), 242-246.
- Istyana, R.D.N., 2014. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Alpukat (*Persea americana* Mill.) Terhadap Kadar LDL Pada Tikus (*Rattus Novergicus*), (**Skripsi**),

Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang.

- Jayendra, Kumar, Y., *et al.*, 2013. Two New Tetrahydroisoquinolone Analogs from Indian Medical Plant *Annona squamosa*, **Journal of Pharmacy Research** 7, 510-515.
- Joy, P.P., Thomas, J., Mathew, S., danSkaria, B.P., 1998. **Medical Plant**.India : Aromatic and Medicinal Plants Research Station
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2013. **Riset Kesehatan Dasar**. Jakarta : Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2014. **Pusat Data dan Informasi**. Jakarta : Kementrian Kesehatan RI.
- Khomsan, A. dan Anwar, F., 2009. **Makanan Tepat, Makanan Sehat**. Jakarta : Penerbit Hikmah.
- Kolawole, O.T., Kolawole, S.O., Ayankunle A.A., *et al*, 2012. Methanol Leaf Extract of *Persea americana* Protect Rats Against Cholesterol-Induced Hyperlipidemia, **British Journal of Medicine & Medical Research** 2(2), 235-242.
- Krinke, G.J., 2000. **The Laboratory Rat.The Handbook of Experimental Animals**.Academic Press.hal. 3-56.
- Kunjathoor, V.V., Febbraio, M., Podres, E.A., *et al*, 2002. Scavenger Receptors Class A-I/II and CD36 Are the Principal Receptors Responsible for the Uptake of Modified Low Density Lipoprotein Leading to Lipid Loading in Macrophages, **The Journal of Biological Chemistry** 277(51), 49982-49988.
- Lawlor, M.M., 2002. **Comfortable Quarters for Rats in Research Institution**. In : Viktor and Reinhardt, A (Ed), Comfortable Quarters for Laboratory Animals 9th edition. Washington DC : Animal Welfare Institute.
- Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia, 2009. **Kolesterol Tinggi**. Balai Informasi Lipi www.lipi.go.id [diaksespada 19 Mei 2015].
- Lewis, W. H., dan Elvin-Lewis, M.P.F., 2003. **Medical Botany: Plants Affecting Human Health**. New Jersey :J. Wiley.

- Liscum, L., 2002. Biochemistry Lipids, Lipoprotein, and Membranes : Cholesterol Biosynthesis, **Elsevier Science**.
- Marczyk, G., Matteo, D., dan Festinger, D., 2005. **Essentials of Research Design and Methodology**. New Jersey : John Wiley & Sons. hal. 105.
- McNamara, J.R., Warnick, G.R., Wu, L.L., 2000. Lipids and Lipoproteins. In: Bishop M.L., Engelkirk J.L.D., dan Fody E.P., (Ed). **Clinical Chemistry: Principles, Procedures, Correlations. 4th edition**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. hal. 232-59.
- Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., dan Rodwell, V.W., 2009. **Biokimia Harper**, Edisi XXVII, Penerjemah Brahm U. Pendit, Jakarta : EGC.
- Murwani, S., Ali M., Muliarta, K., 2006. Diet Aterogenik pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus* strain Wistar) Sebagai Model Hewan Aterosklerosis. **Jurnal Kedokteran Brawijaya** 22: 6-12.
- Nandhakumar, E. dan Indumathi, P., 2012. In vitro Antioxidant Activities of Methanol and Aqueous Extract of *Annona squamosa* (L.) Fruit Pulp, **J Acupunct Meridian Stud** 6(3), 142-148.
- National Cholesterol Education Program (NECP) Detection, Evaluation, and Treatment High Blood Cholesterol in Adult (Adult Panel III), 2002. United States : National Institutes of Health Publication.
- Nijveld, R.J., Nood, E.V., Hoorn, D.E.C., *et al*, 2001. Flavonoids: A Review Of Probable Mechanisms Of Action And Potential Applications¹⁻³, **Am J Clin Nutr** 74, 419-425.
- Noviani, C., 2011. Pemberian L-Carnitine Oral dapat Memperbaiki Profil Lipid Darah Tikus Putih Jantan (*Albino Rat*) yang Dislipidemia, [TESIS], Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Udayana Denpasar.
- Orwa *et al.*, 2009. *Annona squamosa*. Agroforestry Database 4.0. Tersedia : <http://www.worldagroforestry.org> [diakses 14 Oktober 2015].
- Orwa *et al.*, 2009. *Persea americana*. Agroforestry Database 4.0. Tersedia : <http://www.worldagroforestry.org> [diakses 25 Oktober 2015].
- Owalabi, M.A., Coker, H.A.B., *et al*, 2010. Bioactivity of the Phytoconstituents of the Leaves of *Persea americana*, **Journal of Medicinal Plants Research** 4(12), 1130-1135.

- Oyeyemi, A.O dan Oyeyemi R.B, 2015. Effect of the Aqueous Extract of the Leaves and Seeds of Avocado Pear (*Persea americana*) On Some Marker Enzymes and Cholesterol in the Albino Rat Tissues, **IOSR Journal of Environmental Science, Toxicology and Food Technology** 9(3), 15-18.
- Panda, A.K., Das, M.C., *et al*, 2013. In vivo, Antihyperglycemic and Antihyperlipidemic Activity of *Annona squamosa* (Linn.) Leaves, Collected from Southern Odisha, **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences** 2(5), 3347-3359.
- Pandey, N dan Brave, D., 2011. Phytochemical and Pharmacological Review on *Annona squamosa* Linn., **International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences** 2(4), 1404-1412.
- Pandey, V.K., Giri, I.C., *et al*, 2014. Pharmacognostical and Physicochemical Study on the Leaves of *Annona squamosa* Linn., **International Journal of Research in Pharmacy and Science** 4(2), 8-12.
- Parini P *et al.*, 2004. ACAT2 is Localized to Hepatocytes and is The Major Cholesterol-Esterifying Enzyme in Human Liver. **Circulation** 110, 2017-2023.
- Pesce, M.A., dan Bodourian, S.H., 1977. Interference with the Enzyme Measurement of Cholesterol in Serum by use of Five Reagent Kits, **J. Clin Chem. ClinBiochem** 23, 751-760.
- Pliego A. F., dan Litz R.E., 2007. **California Avocado Society Yearbook**. hal.149-167.
- Pratiwi, F., Asni, E., Fridayenti dan Ismawati, 2015. Hubungan Lama Pemberian Diet Aterogenik Terhadap Kadar Kolesterol Total Rattus norvegicus Jantan Strain Wistar. **Jom FK** 2(2), 1-12
- Pusparini, 2006. *Low Density Lipoprotein* Padat Kecil Sebagai Faktor Risiko Aterosklerosis, **Univerca Medicina** 25(1), 22-32.
- Rahayu, Y.S., 2007. Khasiat Ekstrak Ramuan Daun Jati Belanda Terhadap Konsentrasi Kolesterol Hati Tikus yang Hiperlipidemia, Karya Ilmiah, Program Studi Biokimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Institut Pertanian Bogor.
- Ricciarelli, R., Zingg, J.M., *et al*, 2000. Vitamin E Reduces the Uptake of Oxidized LDL by Inhibiting CD36 Scavenger Receptor Expression in Cultured Aortic Smooth Muscle Cells, **Circulation** 102, 82-87.

- Robert, M.F dan Wink, M., 1998. **Alkaloids : Biochemistry, Ecology, and Medical Applications**. New York : Plenum Press.
- Roeschlau, P., Bernt, E., *et al*, 1974. Enzymatic Determination of Total Cholesterol in Serum, **J. Clin Chem. ClinBiochem** 12(5), 226.
- Rofida, S., Firdiansyah, A., Fitriyantuti, E., 2015. Aktivitas Antihiperlipidemia Ekstrak Etanol Daun *Annona squamosa* L., **Journal Of Pharmaceutical Science And Pharmacy Practice** 2(1), 1-3.
- Rukmana, R., 1997. **Budi Daya Alpukat**. Yogyakarta : Penerbit Kanisius.
- Saha, R., 2011. Pharmacognosy and Pharmacology of *Annona squamosa*: A review, **International Journal of Pharmacy & Life Sciences** 2(10), 1183-1189.
- Sartika, R., 2008. Pengaruh Asam Lemak Jenuh, Tidak jenuh, dan Asam Lemak Trans Terhadap Kesehatan, **Jurnal Nasional Kesehatan Masyarakat** 2(4), 154-160.
- Sen, S., Raghavendra, H.G., Reddy, Y.S., *et al.*, 2011. Synergistic Activity Of *Tribulus terrestris* And *Annona squamosa* Extracts Against Alloxan Induced Diabetes And Hyperlipidemia In Rats, **Pharma Science Monitor** 2(2), 12-23.
- Septyaningsih, D., 2010. Isolasi dan Identifikasi Komponen Utama Ekstrak Biji Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lamk.) (**Skripsi**). Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Universitas Sebelas Maret Surakarta.
- Sinaga, Y.O., Tiho, M., *et al*, 2013. Gambaran Kadar Kolesterol *High Density Lipoprotein* Darah pada Mahasiswa Angkatan 2011 Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi dengan Indeks Massa Tubuh $\geq 23,0$ Kg/M², **Journal e-Biomedik** 1(3), 1096-1100.
- Smith, J.B., dan Mangkoewidjojo, S., 1988. **Pemeliharaan, Pembiakandan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis**. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia (UI Press), hal: 30 – 32 , 43-44, 54,57.
- Srisawasdi, P., Kroll, M.H., *et al*, 2007. Advantages and Disadvantages of Serum Cholesterol Determination by the Kinetic vs the End Point Method, **American Journal Clinical Pathology** 127, 906-918.
- Stone, N.J., *et al*, 2013. ACC/ AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults, **Circulation**, 1-85.

- Suhirman, M., Manoi, S., Sembiring, B.S., dkk., 2006. Teknik Pembuatan Simplisa dan Ekstrak Purwoseng. Laporan Pelaksanaan Penelitian Obat dan Aromatik, 314-324.
- Switu, J., Behzad, M., *et al*, 2012. Detailed Comparative Pharmacognostical Study of *Annona squamosa* Linn.and *Annona muricata* Linn. Leaves, **Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation** 1(5), 34-38.
- Tambunan, S., Asni, E., Malik, Z., dan Ismawati, 2014. Histopatolog Aorta Toransika Tikus Putih (*Rattus norvegicus* strain wistar) Jantan Setelah Pemberian Diet Aterogenik Selama 12 Minggu. **Jom FK** 2(1), 1-14.
- Tubagus, T.A., Momuat, L.I., dan Pontoh, J.S., 2015. Kadar Kolesterol Plasma Tikus Wistar pada Pemberian Ekstrak Etanol dan Heksana dari Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot* L.). **Jurnal MIPA UNSRAT** 4(1), 63-68.
- Tuminah S, 2009. **Peran Kolesterol HDL Terhadap Penyakit Kardiovaskuler dan Diabetes Melitus**. Gizi Indon 32, 69-76.
- Wasan, K.M., dan Cassidy, S.M., 1998. Role of Plasma Lipoproteins in Modifying the Biological Activity of Hydrophobic Drug . **J Pharm Sci**, 411-424.
- Whiley, A. W., Schaffer, B., dan Wolstenholme, B. N., 2002. **The avocado : Botany, Production and Uses**. Wallingford : New York: CABI Pub.
- World Health Organization, 2014. **Global Status Report on Non communicable Disease**. Switzerland : WHO Library Cataloguing-Publication Data.
- Xie, C., Richardson, J.A., Turley, S.D., dan Dietschy, J.M., 2006. Cholesterol Substrate Pools and Steroid Hormone Levels are Normal in the Face of Mutational Inactivation of NPC1 Protein. **J Lipid Res**, 953-963.