

Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Jeruk Nipis (*Citrus Aurantifolia Swingle*) Terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Total Darah pada Mencit Model Hiperkolesterolemia

Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Jeruk Nipis (*Citrus Aurantifolia Swingle*) Terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Total Darah Pada Mencit Model Hiperkolesterolemia

¹Bulantresna Cyndi, ²Yuke Andriane, ³Ismet M.Nur

¹Prodi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung

²Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung

³Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung
Jl. Tamansari No.1 Bandung 40116

email: ¹bcwd29@gmail.com, ²andrianeyuke@yahoo.com, ³ismet.nur@yahoo.com

Abstract. Hypercholesterolemia is a major risk factor of cardiovascular disease (CVD). Lowering total cholesterol level is one of main treatment strategy of CVD. Pharmacological treatment of CVD causes a side effects and financial burden on individuals and families. This study aimed to determine the effect of ethanol extract of citrus leaves (*Citrus aurantifolia Swingle*) on lowering total cholesterol level in hypercholesterolemic mice. This research was true experimental using random allocation sampling group design. Samples were 30 mice with swiss webster strain were divided into 5 groups: normal control, negative control, concentration 1.75g/kg, concentration 3.5g/kg, and concentration 7g/kg of ethanol extract of citrus leaves. Total cholesterol level measurements was done after the adaptation period, after 14 days were induced to be hypercholesterolemia, and after 14 days administration treated. Data were analyzed by Kruskal-Wallis test, the results shows a significant difference between the levels on lowering of total cholesterol after induction and after treated in all treatment groups after with p value = 0,002 (p<0,05). There was optimum dose at 3,5 g/kg between treatment groups The conclusion shows there were a significant difference effect of ethanol extract of citrus leaves on lowering total cholesterol level in hypercholesterolemic mice.

Keywords : Ethanol Extract of Citrus Leaves, Hypercholesterolemia, Total Cholesterol

Abstrak. Hiperkolesterolemia merupakan faktor risiko utama penyakit kardiovaskular. Penurunan kolesterol total merupakan salah satu strategi dalam terapi penyakit kardiovaskular. Pengobatan secara farmakologis memicu terjadinya efek samping bagi penderita serta menyebabkan beban keuangan yang besar pada individu dan keluarga. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun jeruk nipis (*Citrus aurantifolia Swingle*) terhadap penurunan kadar kolesterol total darah pada mencit model hiperkolesterolemia. Metode penelitian ini adalah eksperimental murni dengan rancangan alokasi acak. Subjek penelitian adalah 30 ekor mencit galur *swiss webster* yang terbagi dalam 5 kelompok, yaitu kelompok kontrol normal, kontrol negatif, ekstrak etanol daun jeruk nipis dengan konsentrasi 1,75g/kgBB, konsentrasi 3,5g/kgBB, dan konsentrasi 7g/kgBB. Pengukuran kadar kolesterol total darah dilakukan setelah masa adaptasi, setelah diinduksi hiperkolesterolemia, dan setelah 14 hari diberi perlakuan. Hasil uji statistik *Kruskall-Wallis* menunjukkan pemberian ekstrak etanol daun jeruk nipis menurunkan kadar kolesterol total darah pada mencit model hiperkolesterolemia dengan nilai p=0,002 (p<0,05). Konsentrasi optimum pemberian ekstrak etanol daun jeruk nipis dalam menurunkan kadar kolesterol total adalah 3,5g/kgBB. Kesimpulan pada penelitian ini adalah ekstrak etanol daun jeruk nipis menurunkan kadar kolesterol total darah mencit model hiperkolesterolemia.

Kata Kunci : Ekstrak Ethanol Daun Jeruk Nipis, Hiperkolesterolemia, Kolesterol Total

A. Pendahuluan

Penyakit tidak menular (PTM) dikenal sebagai penyakit degeneratif dan umumnya berkembang lambat. Setiap tahunnya lebih dari 38 juta orang di dunia meninggal karena PTM. Empat jenis utama PTM adalah penyakit kardiovaskular, kanker, penyakit pernapasan kronis (seperti penyakit paru obstruktif kronis dan asma) dan diabetes melitus. Ada banyak macam penyakit kardiovaskular, tetapi yang paling umum adalah penyakit jantung koroner (PJK) dan stroke (WHO, 2013). Penyakit jantung koroner merupakan penyebab kematian pertama di dunia. Pada tahun 2007 menunjukkan bahwa PJK merupakan penyebab kematian ke 8 di Indonesia (Riskesmas 2007). Total biaya yang dikeluarkan oleh Jamkesmas pada tahun 2012 untuk rawat jalan tingkat lanjut pada pasien penyakit jantung sebesar Rp 3 milyar per tahun, sedangkan untuk rawat inap tingkat lanjut sebesar Rp 22 milyar per tahun (Riskesmas, 2013).

Penyakit jantung koroner (PJK) adalah penyakit jantung yang disebabkan oleh penyempitan pembuluh darah koroner sehingga terjadi gangguan aliran darah ke otot jantung. Beberapa studi menunjukkan bahwa faktor risiko PJK terdiri dari faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi meliputi usia, jenis kelamin, faktor etnis, riwayat penyakit PJK sebelumnya, dan riwayat penyakit PJK dalam keluarga. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi meliputi hipertensi, DM, kebiasaan merokok, obesitas, menopause, pola makan tidak sehat, dan dislipidemia. Tingginya kadar kolesterol >200 mg/dl dalam darah (hiperkolesterolemia) merupakan faktor risiko terbentuknya plak aterosklerosis yang berarti risiko terjadinya PJK ikut meningkat (Anies dkk, 2015; Stone dkk, 2013). Sampai saat ini terapi farmakologis yang terbukti efektif untuk dislipidemia salah satunya adalah obat golongan statin. Efek samping obat statin yang selama ini diketahui adalah gangguan otot (miopati), gangguan hati dan ginjal (Hippisley-Cox dkk, 2010; Betran G).

Banyak tanaman obat Indonesia yang telah terbukti dapat menghambat pembentukan dan menurunkan kolesterol diantaranya adalah kedelai, daun teh hijau, bawang putih, asam lemak omega 3, buah blueberry, kulit gandum, kacang tanah, dan jeruk nipis (Anies dkk, 2015). Diduga senyawa flavonoid yang terkandung di dalamnya bekerja selektif terhadap metabolisme kolesterol di hati dalam menurunkan kadar kolesterol. Daun jeruk nipis juga mengandung senyawa flavonoid dan fenolik yang bersifat sebagai antioksidan (Fajarwatia, 2013). Berdasarkan hal tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Jeruk Nipis (*Citrus Aurantifolia*) Terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Total Darah Pada Mencit Model Hiperkolesterolemia.

Berdasarkan latar belakang diatas, maka perumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut: “Apakah ekstrak etanol daun jeruk nipis menurunkan kadar kolesterol darah pada mencit model hiperkolesterolemia?”, “Berapakah konsentrasi optimum ekstrak etanol daun jeruk nipis dalam menurunkan kadar kolesterol total darah mencit model hiperkolesterolemia?”. Selanjutnya, tujuan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Untuk menilai penurunan kadar kolesterol pada ekstrak etanol daun jeruk nipis dalam menurunkan kadar kolesterol total darah.
2. Untuk menganalisis konsentrasi optimum ekstrak etanol daun jeruk nipis yang dikonsumsi dalam menurunkan kadar kolesterol total darah.

B. Landasan Teori

Dislipidemia merupakan salah satu faktor resiko utama PJK. Dislipidemia dikenal dengan istilah “hiperlipidemia” adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang paling utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, kenaikan kadar trigliserida serta penurunan kadar HDL (Harrison). Kolesterol merupakan senyawa lipid yang bersifat kurang larut dalam air dan lebih sering ditemukan dalam bentuk *cholesteryl ester*. Konsentrasi kolesterol di dalam plasma orang yang sehat adalah 150-200mg/100mL (Murray,dkk). Tingginya kadar kolesterol >200 mg/dl dalam darah (hiperkolesterolemia) merupakan faktor risiko terbentuknya plak aterosklerosis yang berarti risiko terjadinya PJK ikut meningkat (Anwar,2015).

Pada hewan coba dapat diinduksi mencapai keadaan hiperkolesterolemia secara endogen dan eksogen. Pemberian asupan asam lemak jenuh dan kolesterol selama masa induksi hiperkolesterolemia dapat meningkatkan kadar kolesterol total yang berkorelasi positif dengan kadar kolesterol LDL didalam darah. (Stone dkk, 2013) (Morin dkk, 2008). Kolesterol yang berlebih secara terkoordinasi menghambat kerja HMG KoA sintase serta HMG KoA reduktase yang nantinya menghambat pengambilan kolesterol kedalam sel dan menurunkan reseptor LDL (Murray).

Sejauh ini penatalaksanaan dislipidemia dapat dilakukan dengan upaya farmakologis salah satunya dengan golongan obat statin yang bekerja sedikitnya melalui 2 mekanisme yaitu dengan menghambat kerja enzim *HMG-CoA reductase* dan merangsang regulasi reseptor LDL didalam sel-sel hati (*Adult Treatment Panel III*,2001). Daun jeruk nipis mengandung senyawa aktif flavonoid. Bagian daun jeruk nipis mengandung senyawa flavonoid, fenolik, vitamin B1 dan C sebagai antioksidan. Beberapa penelitian mengatakan bahwa flavonoid yang berkhasiat sebagai antioksidan dapat menurunkan kadar kolesterol total darah dengan mekanisme yang hampir mirip dengan golongan obat statin yaitu dengan menghambat aktifitas enzim *HMG CoA reductase* serta sekresi apoprotein B oleh hepatosit, selain itu juga menstimulasi ekspresi dan transkripsi gen reseptor LDL. (Morin dkk,2008) (Garg dkk,2001) (Aptekman,2013).

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Jenis penelitian ini adalah eksperimental murni untuk menilai ekstrak etanol daun jeruk nipis terhadap penurunan kadar kolesterol total darah pada mencit model hiperkolesterolemia. Bahan penelitian didapat melalui ekstraksi yang dilakukan dengan metode maserasi dari simplisia daun jeruk nipis menggunakan pelarut etanol. Hasil ekstrak daun jeruk nipis dari 3 kg serbuk daun jeruk nipis diperoleh ekstrak kental berbentuk pasta yang berwarna coklat kehitaman sebanyak 46,3 gram. Subjek penelitian adalah 30 ekor mencit galur *swiss webster* yang terbagi dalam 5 kelompok, yaitu kelompok kontrol normal, kontrol negatif, dan 3 kelompok perlakuan dengan konsentrasi ekstrak etanol daun jeruk nipis masing-masing sebanyak 1,75g/kgBB, 3,5g/kgBB, dan 7g/kgBB. Pengukuran kadar kolesterol total darah dilakukan setelah masa adaptasi, setelah diinduksi hiperkolesterolemia, dan setelah 14 hari diberi perlakuan.

Hasil pengukuran kadar kolesterol total darah mencit dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 1. Rerata Kadar Kolesterol Total Pada Akhir Masa Adaptasi, Setelah Induksi Hiperkolesterolemia, dan Setelah Perlakuan

Kelompok	Rerata Kadar Kolesterol Total (mg/dl)		
	P ₁ (mg/dl)	P ₂ (mg/dl)	P ₃ (mg/dl)
1	66,56 ±6,67	69,30±4,41	75,65± 8,86
2	56,20±8,19	88,50±7,35	112,80±16,08
3	69,60±12,1	91,50±6,45	85,65± 6,45
4	63,30±8,44	85,68±14,73	78,20±9,18
5	73,20±10,24	89,80±9,88	86,80±3,13

Keterangan:

Kelompok 1 (kontrol normal) : akuades 1cc + pakan standar (pelet)

Kelompok 2 (kontrol negatif) : akuades 1cc + diet tinggi kolesterol + PTU 0,01%

Kelompok 3 (dosis 1) : akuades 1cc + diet tinggi kolesterol + PTU 0,01% + Ekstrak ethanol daun jeruk nipis 1,75g/kgBB

Kelompok 4 (dosis 2) : akuades 1cc + diet tinggi kolesterol + PTU 0,01% + Ekstrak ethanol daun jeruk nipis 3,5g/kgBB

Kelompok 5 (dosis 3) : akuades 1cc + diet tinggi kolesterol + PTU 0,01% + Ekstrak ethanol daun jeruk nipis 7g/kgBB

P₁ : Kadar kolesterol total setelah masa adaptasi

P₂ : Kadar kolesterol total setelah induksi diet tinggi lemak.

P₃ : Kadar kolesterol total setelah 2 minggu perlakuan

Hiperkolesterolemia : Kadar kolesterol >82,4 mg/dl.

Berdasarkan tabel 1 dapat dilihat bahwa rerata kadar kolesterol total setelah masa adaptasi pada seluruh kelompok berada dalam batas normal (normal 26,0-82,4 mg/dl). Rerata kadar kolesterol setelah induksi diet tinggi lemak selama 2 minggu pada kelompok 2, 3, 4, dan 5 telah mencapai keadaan hiperkolesterolemia. Rerata kadar kolesterol total pada pemeriksaan ke-3 (P₃) pada kelompok 1 dan 2 menunjukkan adanya peningkatan kadar rerata kolesterol sedangkan pada kelompok 3, 4, dan 5 mengalami penurunan rerata kadar kolesterol total setelah pemberian ekstrak ethanol daun jeruk nipis selama 2 minggu.

Analisis statistik dilakukan untuk menentukan ada atau tidaknya pengaruh pemberian ekstrak ethanol daun jeruk nipis yang signifikan terhadap penurunan kadar kolesterol total darah mencit model hiperkolesterolemia.

Tabel 2. Hasil Uji Beda Rerata Kadar Kolesterol Total Sebelum dan Setelah Pemberian Ekstrak Ethanol Daun Jeruk Nipis

Kelompok	Rerata Kadar Kolesterol Total (mg/dl)				
	P ₁ (mg/dl)	P ₂ (mg/dl)	P ₃ (mg/dl)	Selisih P ₂ -P ₃	Nilai p*
1	66,56 ±6,67	69,30±4,41	75,65± 8,86	6.00	0.002
2	56,20±8,19	88,50±7,35	112,80±16,08	24.2	0.000
3	69,60±12,1	91,50±6,45	85,65± 6,45	-4.80	0.001
4	63,30±8,44	85,68±14,73	78,20±9,18	-7.40	0.001
5	73,20±10,24	89,80±9,88	86,80±3,13	-7.00	0.000
				Nilai p**	0,002

Keterangan:

**Shapiro Wilk-test* ($p > 0,05$: distribusi normal)

***Kruskal Wallis test* ($p < 0,05$:berbeda bermakna)

Pada penelitian ini dilakukan uji normalitas data dengan menggunakan *Shapiro Wilks Test* dengan besar sampel $n \leq 50$. Seluruh kelompok menunjukkan bahwa data selisih kadar kolesterol total pada P₂ dan P₃ tidak memenuhi asumsi distribusi normal ($p < 0,05$) sehingga data dianalisis menggunakan uji non parametrik dengan uji *Kruskal-Wallis*. Hasil uji *Kruskal-Wallis* didapatkan bahwa nilai $p < 0,05$ menunjukkan perbedaan yang bermakna maka, dapat disimpulkan bahwa hasil uji beda rerata kadar kolesterol total P₂ dan P₃ menunjukkan terdapat perbedaan bermakna pada minimal sepasang kelompok perlakuan. Dilakukan uji lanjutan untuk mengetahui konsentrasi optimum ekstrak etanol daun jeruk nipis dalam menurunkan kadar kolesterol total darah mencit. Konsentrasi optimum ekstrak ethanol daun jeruk nipis terhadap penurunan kadar kolesterol total sebelum dan setelah perlakuan diketahui melalui hasil uji perbandingan selisih rerata kadar kolesterol total sebelum dan setelah pemberian ekstrak ethanol daun jeruk nipis pada kelompok antar kelompok 2, 3, 4, dan 5.

Tabel 3. Hasil Uji Perbandingan Selisih Rerata Kadar Kolesterol Otal Sebelum Dan Setelah Pemberian Ekstrak Ethanol Daun Jeruk Nipis

Perbandingan antar kelompok	Sig*
2-3	0,018
2-4	0,003
2-5	0.025

Keterangan:

**Mann-Whitney* ($p \leq 0,05$:berbeda bermakna)

Hasilnya didapatkan bahwa antara kelompok 2 dengan kelompok 3 kelompok 2 dengan kelompok 4 dan 2 dengan kelompok 5 terdapat adanya perbedaan bermakna ($p < 0,05$). Antar kelompok tersebut dengan nilai signifikansi terkecil terdapat pada kelompok 2-4 dengan nilai $p = 0,003$ sehingga, dapat disimpulkan bahwa konsentrasi optimum yang dapat menurunkan kadar kolesterol total darah adalah kelompok 4 dengan konsentrasi 3,5g/kgBB.

Hasil penelitian menunjukkan kadar kolesterol total pada semua kelompok perlakuan dan kelompok kontrol negatif mengalami kenaikan secara signifikan setelah pemberian induksi kolesterol secara eksogen dan endogen selama 14 hari. Hal ini menunjukkan bahwa intervensi yang dilakukan selama masa induksi hiperkolesterolemia sudah sesuai. Hal ini sejalan dengan teori dan penelitian yang dilakukan oleh Stone (2013) dan Morin dkk (2008) yang menyatakan bahwa asupan asam lemak jenuh dan kolesterol memiliki korelasi positif dengan peningkatan kadar kolesterol total dan kadar kolesterol LDL didalam darah. Kolesterol yang berlebih secara terkoordinasi menghambat kerja HMG KoA sintase serta HMG KoA reduktase yang nantinya menghambat pengambilan kolesterol kedalam sel dan menurunkan reseptor LDL. Perbedaan kadar kolesterol dari masing-masing kelompok menunjukkan variasi kadar kolesterol total yang berbeda. Peneliti menduga perbedaan peningkatan kadar kolesterol ini disebabkan karena faktor dari masing-masing individu subjek penelitian dalam proses metabolisme kolesterol di dalam tubuhnya.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun jeruk nipis pada semua kelompok perlakuan selama 14 hari menunjukkan penurunan kadar kolesterol total pada sampel penelitian. Walaupun mekanismenya belum diketahui dengan jelas, ada beberapa kemungkinan bahwa mekanisme flavonoid dalam menurunkan kadar kolesterol total melalui salah satu atau kombinasi mekanisme sebagai berikut : mekanisme inhibisi aktivitas enzim *HMG CoA reductase* (regulator enzim dalam biosintesis kolesterol), menurunkan absorpsi kolesterol dengan menstimulasi ekspresi dan transkripsi gen reseptor LDL dan sekresi apoprotein B oleh hepatosit (Morin dkk,2008 ; Garg dkk,2001; Aptekman,2013).

Konsentrasi optimum yang dapat menurunkan kadar kolesterol total darah adalah konsentrasi 3,5 g/kgBB. Penambahan konsentrasi tidak mempengaruhi penurunan kadar kolesterol total darah. Hal tersebut berbeda dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Siti Rofida tahun 2015 yang menyatakan bahwa pemberian ekstrak etanol daun sirsak sebanyak 0,25mg/grBB sudah dapat menurunkan kadar kolesterol pada hewan uji coba. Hal ini kemungkinan disebabkan karena kandungan jenis dan jumlah flavonoid yang terdapat dalam daun jeruk nipis dan daun sirsak berbeda, selain itu pembuatan ekstraksi daun jeruk nipis pada penelitian ini menggunakan etanol karena flavonoid merupakan senyawa polar yang umumnya cukup larut dalam pelarut polar seperti etanol. Adanya gula (glikosida) yang terikat pada flavonoid cenderung menyebabkan flavonoid lebih mudah larut dalam air. Dengan demikian penarikan zat aktif flavonoid lebih baik menggunakan metode infusa dibandingkan dengan metode ekstraksi (Markham, 1988)

D. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan beberapa hasil penelitian sebagai berikut:

1. Pemberian ekstrak etanol daun jeruk nipis menurunkan kadar kolesterol total darah pada mencit model hiperkolesterolemia selama 14 hari per oral.
2. Konsentrasi optimum ekstrak etanol daun jeruk nipis dalam menurunkan kadar kolesterol total darah adalah 3,5 g/kgBB.
3. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penambahan konsentrasi ekstrak ethanol daun jeruk nipis tidak mempengaruhi penurunan kadar kolesterol total darah mencit model hiperkolesterolemia selama 14 hari.

E. Saran

Saran Teoritis

1. Perlu adanya suatu penelitian lanjutan tentang pemberian infusa daun jeruk nipis dalam menurunkan kadar kolesterol total darah pada subjek penelitian dalam kondisi hiperkolesterolemia .
2. Perlu adanya uji toksisitas ekstrak etanol daun jeruk nipis, agar aman untuk dikonsumsi sebagai obat herbal.

Saran Praktis

Perlu penyampaian dan sosialisasi informasi kepada masyarakat tentang pengaruh daun jeruk nipis dalam menurunkan kadar kolesterol total dalam darah agar dapat dimanfaatkan penggunaannya dalam bidang kesehatan .

Daftar Pustaka

- Anies, Andin. Kolesterol Dan Penyakit Jantung Koroner : Solusi Pencegahan dari Aspek Kesehatan Masyarakat. Jogjakarta: Ar-Ruzz Media. 2015.
- Aptekmann NP, Cesar TB. Long-term orange juice consumption is associated with low LDL-cholesterol and apolipoprotein B in normal and moderately hypercholesterolemic subjects. *Lipids in health and disease*. 2013 Aug 6;12(1):1.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar Nasional 2007. Diunduh dari <http://www.kesehatan.kebumenkab.go.id/data/lapriskesdas.pdf>. Diunduh tanggal 7 agustus 2011.
- Betran G.Katzung. Farmakologi dasar dan klinik, 10th ed. Jakarta : EGC. 2010. hal 543
- Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson et.al. Harrison's Principles of Internal Medicine. Edisi ke-17. Amerika: The McGraw Hill Companies; 2008.
- Garg A, Garg S, Zaneveld LJ, Singla AK. Chemistry and pharmacology of the citrus bioflavonoid hesperidin. *Phytotherapy Research*. 2001 Dec 1;15(8):655-69. [diakses pada tanggal 26 Desember 2015]. Diakses dari : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11746857>.
- Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *Bmj*. 2010 May 20;340:c2197.
- Markham, K.R. Cara Mengidentifikasi Flavonoida. Bandung: ITB Press. 1988.
- Murray RK, Granner DK, Victor WR. Harper's Illustrated Biochemistry. Edisi ke-27. Amerika : The McGraw Hill Companies. 2006. hal 230-240.
- Morin B, Nichols LA, Zalasky KM, Davis JW, Manthey JA, Holland LJ. The citrus flavonoids hesperetin and nobiletin differentially regulate low density lipoprotein receptor gene transcription in HepG2 liver cells. *The Journal of nutrition*. 2008 Jul 1;138(7):1274-81.
- Riskesdas. Badan Litbangkes Kementerian Kesehatan RI. 2014- Situasi Kesehatan Jantung. Jakarta. 2013 [diakses pada tanggal Desember 2015]. Diakses dari : <http://www.depkes.go.id/folder/view/01/structure-publikasi-pusdatin-info-datin.html>

Rofida S, Firdiansyah A, Fitriyastuti E. Aktivitas Antihiperlipidemia Ekstrak Etanol Daun *Annona squamosa* L. *Jurnal Farmasi Sains dan Terapan*. 2015;2(1).

Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Goff DC, Lloyd-Jones DM, Smith SC, Blum C, Schwartz JS. Treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: synopsis of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guideline. *Annals of internal medicine*. 2014 Mar 4;160(5):339-43.

Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute (NIH publ. no. 01-3670). 2001. [diakses pada tanggal 26 Desember 2015]. Diakses dari: <http://circ.ahajournals.org/>

Top 10 causes of death. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>. Diunduh tanggal 7 agustus 2011.

World Health Organization. Noncommunicable disease. 2013; [diakses pada tanggal Desember 2015]. Diakses dari <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en/>.