



**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KULIT MANGGIS
(*Garcinia mangostana*) DAN SIMVASTATIN TERHADAP
KADAR KOLESTEROL HDL TIKUS SPRAGUE - DAWLEY
DENGAN PAKAN TINGGI LEMAK**

JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai gelar sarjana strata -1 kedokteran umum**

**INGE KURNIAWATI ADIPRATAMA
22010110120140**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2014**

LEMBAR PENGESAHAN JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KULIT MANGGIS
(*Garciniamangostana L.*) DAN SIMVASTATIN TERHADAP KADAR
KOLESTEROL HDL TIKUS SPRAGUE-DAWLEY DENGAN PAKAN
TINGGI LEMAK**

Disusun oleh

**INGE KURNIAWATI ADIPRATAMA
22010110120140**

Telah disetujui
Semarang, 18 Juli 2014

Pembimbing 1



**dr. Kusmiyati Tjahjono DK, M.Kes.
NIP 195311091983012001**

Pembimbing 2



**dr. Amalia N. Setyawati, M.Si.Med.
NIP 198212012008122004**

Ketua Penguji



**dr. Budhi Surastrri Soejoto, M.Si.Med
NIP 195201021980032001**

Penguji



**dr. Dwi Ngestiningsih, M.Kes. Sp.PD
NIP 196612251996012001**

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KULIT MANGGIS (*Garcinia mangostana*) DAN SIMVASTATIN TERHADAP KADAR KOLESTEROL HDL TIKUS SPRAGUE - DAWLEY DENGAN PAKAN TINGGI LEMAK

Inge Kurniawati¹, Kusmiyati Tjahjono DK², Amallia Nuggetsiana S³

ABSTRAK

Latar Belakang Dislipidemia merupakan kelainan metabolisme lipid yang ditandai oleh peningkatan atau penurunan fraksi lipid plasma, salah satu kelainan adalah penurunan kadar HDL. Ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana*) menurut penelitian terdahulu mengandung *xanthone* diperkirakan dapat meningkatkan kadar kolesterol HDL. Terapi farmakologis yang digunakan untuk dislipidemia adalah simvastatin. Penelitian mengenai kombinasi keduanya terhadap kadar kolesterol HDL belum pernah dilakukan.

Tujuan Melihat perbedaan efektivitas ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana*) dengan simvastatin terhadap peningkatan kadar kolesterol HDL.

Metode Penelitian Eksperimental *Post Test Only Control Group Design*. Sampel 35 tikus *Sprague dawley* jantan dibagi menjadi 5 kelompok. Kontrol negatif (K₁), kontrol positif (K₂), dan kelompok tikus yang mendapat terapi ekstrak kulit manggis dosis 400 mg/kgBB/hari (P₁), simvastatin dosis 0,18 mg/200 gBB/hari (P₂), ekstrak kulit manggis dosis 400 mg/kgBB/hari ditambah simvastatin dosis 0,18 mg/200 gBB/hari (P₃). Tikus diinduksi dengan pakan tinggi lemak (kecuali K₁) dalam 4 minggu, kemudian kolesterol HDL untuk kelompok kontrol diukur. Setelah 4 minggu, tikus dalam kelompok P₁, P₂, P₃ diberikan pakan standar dan terapi selama 4 minggu kemudian, setelah itu dilakukan pengukuran kadar kolesterol HDL.

Hasil Rata rata kadar kolesterol HDL Kelompok K₁ 28,19, kelompok K₂ 29,36, Kelompok P₁ 24,33, Kelompok P₂ 30,51, Kelompok P₃ 24,09. Pada uji *One way Anova* diperoleh tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,310$)

Kesimpulan Ekstrak kulit manggis dan kombinasi ekstrak kulit manggis dan simvastatin menurunkan kadar kolesterol HDL dan simvastatin meningkatkan kadar kolesterol HDL tikus *Sprague dawley* setelah induksi pakan tinggi lemak.

Kata kunci: *Garcinia mangostana*, simvastatin, kolesterol HDL

¹ Mahasiswa program pendidikan S-1 kedokteran umum FK Undip

² Ketua Bagian Biokimia FK Undip

³ Staf pengajar Bagian Biokimia FK Undip

***INFLUENCE OF MANGOSTEEN PERICARP EXTRACT
(Garcinia mangostana) AND SIMVASTATIN ON CHOLESTEROL
HDL LEVEL OF SPRAGUE – DAWLEY RAT FED HIGH LIPID***

Inge Kurniawati¹, Kusmiyati Tjahjono DK², Amallia Nuggetsiana S³

ABSTRACT

Background Dyslipidemia is a disorder of lipid metabolism characterized by increase or decrease in plasma lipid fractions, one of the abnormalities is reduction of HDL cholesterol level. Extract of Mangosteen pericarp (*Garcinia mangostana*) suspected in the researches before contains xanthone that may increase the HDL cholesterol. Pharmacologically management for dyslipidemia are simvastatin. There was not conducted research about the effect of combination both in HDL cholesterol level.

Aim To determine the effect of extract of mangosteen pericarp and simvastatin to the HDL cholesterol level in Sprague dawley mice.

Methods Experimental study Post Test Only Control Group Design. Thirty five male Sprague dawley rats were divided randomly into five groups, comprised of groups that were negative control (K₁), positive control (K₂) and treatments groups receiving therapy mangosteen pericarp extract dose 400mg/kgBW/day for P₁, simvastatin dose 0,18 mg/200 gBW/day for P₂, and mangosteen pericarp extract dose 400mg/kgBW/day plus simvastatin dose 0,18 mg/200 gBW/day for P₃. The model groups are induced high content of lipids diet (except K₁) for 4 weeks then cholesterol HDL level were measured for control groups. After 4 weeks, experimental animals (P₁, P₂, P₃) given normal diet and therapies for 4 weeks later then cholesterol HDL level were measured.

Results HDL cholesterol level mean were 28,19 for K₁, 29,36 for K₂, 24,33 for P₁, 30,51 for P₂, 24,09 for P₃. One way Anova analysis showed non significant differences ($p=0,310$)

Conclusions Extract of mangosteen (*Garcinia mangostana*) pericarp and combination of extract of mangosteen pericarp plus simvastatin decrease HDL level and simvastatin increase HDL cholesterol level in high content of lipids diet in rats serum.

Key Words: *Garcinia mangostana, simvastatin, HDL cholesterol*

¹Undergraduate student of S-1Medical Degree education programme, Medical Faculty of Diponegoro University

²Biochemistry Chief, Biochemistry Department, Medical Faculty of Diponegoro University

³Biochemistry lecturer, Biochemistry Department, Medical Faculty of Diponegoro University

PENDAHULUAN

Dislipidemia merupakan suatu kelainan kadar lemak di dalam darah. Kelainan ini berupa peningkatan kadar kolesterol total (hiperkolesterolemia), penurunan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL), peningkatan kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL), atau peningkatan kadar trigliserida dalam darah (hipertrigliserida).¹

Penelitian terdahulu menyebutkan bahwa salah satu faktor yang menyebabkan munculnya penyakit kardiovaskuler adalah dislipidemia. *World Health Organization* (WHO) menyebutkan bahwa 30% kematian diakibatkan oleh penyakit kardiovaskuler, dengan jumlah kematian sebanyak 17 juta pada tahun 2011 dengan penyakit jantung iskemik dan stroke.² Penyakit stroke menjadi penyebab kematian terbanyak di Indonesia.³ Dislipidemia sangat berhubungan dengan penyakit jantung iskemik secara luas dan menyebabkan 4 juta kematian per tahun.⁴ Kadar kolesterol HDL yang rendah menjadi prediktor dalam terjadinya penyakit jantung koroner. Terdapat 11% populasi yang mempunyai kadar kolesterol HDL yang rendah dan kadar HDL < 35 mg/dl pada 30% penderita dislipidemia.⁵

Faktor gaya hidup dapat menyebabkan 80% kondisi dislipidemia dan 20% lainnya disebabkan oleh kondisi genetik.¹ Konsumsi makanan yang mengandung lemak jenuh dan kolesterol tinggi dapat menyebabkan gangguan kadar lipid dalam darah.⁶ Kelainan yang terjadi salah satunya ialah penurunan kolesterol HDL yang bermanfaat baik karena dapat berinteraksi dengan reseptor seluler dan dapat membuang kelebihan kolesterol dari sirkulasi darah menuju ke hati untuk dimetabolisme.⁷

Obat sintetis yang bermanfaat dalam antidislipidemia contohnya, golongan fibrat, resin, penghambat *3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-KoA) reduktase* dan asam nikotinat. Obat – obat ini bersifat menurunkan kadar lipid, namun jika digunakan dalam jangka panjang memiliki beberapa efek samping misalnya miopati dan hepatotoksisitas.⁷

Salah satu tanaman yang memiliki manfaat terapeutik adalah kulit manggis (*Garcinia mangostana*). Kulit manggis (*Garcinia mangostana*) mengandung senyawa kimia yang berperan dalam anti inflamasi, anti histamin, anti kanker, anti bakteri, anti jamur, anti virus dan mengobati kelainan jantung. Senyawa yang banyak berperan dalam kulit manggis ialah senyawa *xanthone*. Penelitian terakhir mencatat bahwa kulit manggis memiliki sifat sebagai antilipemik, yaitu menurunkan kolesterol total, trigliserida, dan LDL, mungkin dapat meningkatkan kadar kolesterol HDL dengan meningkatkan aktivitas *Peroxisome Proliferators-Activated Receptors* (PPAR).^{8,9}

Dosis ekstrak kulit manggis yang digunakan dalam penelitian ini ialah 400 mg/kgBB/hari karena menurut penelitian sebelumnya dapat meningkatkan kadar kolesterol HDL dalam serum tikus.^{10,11} Dosis simvastatin yang dipakai pada tikus ialah simvastatin sebanyak 0,18 mg/200 gBB/hari.¹²

Berdasarkan latar belakang di atas, maka penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh pemberian pakan tinggi lemak dengan kadar kolesterol HDL, pengaruh ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana*) yang diduga dapat meningkatkan kadar kolesterol HDL, membandingkan peningkatan kadar kolesterol HDL dengan terapi obat standar simvastatin dan kombinasi keduanya pada tikus *Sprague dawley* dengan pakan tinggi lemak.

METODE PENELITIAN

Ruang lingkup keilmuan penelitian ini adalah Biokimia dan Farmakologi. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Terpadu – Layanan Penelitian Pra Klinik Pengembangan Hewan Percobaan (LPPT-LP3HP) UGM, Yogyakarta mulai bulan April - Juni 2014.

Desain penelitian adalah eksperimental laboratorik dengan rancangan *Post Test Only Control Group Design* menggunakan 35 tikus *Sprague dawley* jantan usia 8 minggu sebelum adaptasi sebagai objek penelitian. Tikus dipilih acak dengan metode *Simple Random Sampling* dan memenuhi kriteria inklusi yaitu tikus normal, berat badan 100-150 gram, umur 8 minggu sebelum adaptasi, dalam

kondisi sehat, aktif bergerak, dan tidak terdapat kelainan anatomik. Kriteria eksklusi adalah tikus nampak sakit (gerak tidak aktif), mengalami diare, tidak mau makan dan minum yang disediakan, serta tikus mati selama penelitian.

Variabel bebas merupakan ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana*) dengan dosis 400 mg/kgBB/hari dan simvastatin kadar 0,18 mg/200gBB/hari.

Variabel tergantung adalah kadar kolesterol HDL serum tikus *Sprague dawley*.

Kadar kolesterol HDL diperiksa menggunakan sampel darah yang diambil di vena retroorbitalis lalu diproses dengan reaksi enzimatik dengan metode CHOD-PAP.

Pakan standar menggunakan AD II *comfeed* ± 20 gram/ hari. Pakan tinggi lemak dibuat dengan mencampur pakan standar dengan penambahan kuning telur dan lemak babi dengan perbandingan 2:1 sebanyak 10% dari pakan standar. Pakan serta air putih diberikan secara *ad libitum*.

Seluruh tikus diadaptasi 1 minggu lalu dibagi menjadi 5 kelompok masing – masing 7 ekor tikus. Tikus dibagi menjadi kontrol negatif (K_1), kontrol positif (K_2) dan tiga kelompok perlakuan (P_1 , P_2 , P_3). K_1 mendapat pakan standar, kelompok lainnya mendapat pakan tinggi lemak selama 4 minggu. Pada minggu ke- 4, K_1 dan K_2 diambil darah vena retroorbitalis untuk diperiksa kadar kolesterol HDL serum. P_1 , P_2 , P_3 dilanjutkan dengan pemberian pakan standar ditambah dengan intervensi selama 4 minggu kemudian. P_1 mendapat ekstrak kulit manggis dosis 400 mg/kgBB/hari, P_2 mendapat simvastatin dosis 0,18 mg/200gBB/hari, P_3 mendapat kombinasi keduanya. Intervensi diberikan dengan dilarutkan dalam 2 ml aquades dan disonde. Setelah 8 minggu, P_1 , P_2 , P_3 diambil darah vena retroorbitalis untuk diperiksa kadar kolesterol HDL serum. Penimbangan berat badan dilakukan pada awal percobaan, setelah 4 minggu, dan setelah 8 minggu.

Data adalah data primer, yang memiliki skala pengukuran kategorik nominal untuk variabel bebas dan skala pengukuran numerik rasio untuk variabel tergantung. Distribusi data setelah diuji normalitas dengan *Shapiro-wilk* menunjukkan data normal. Data berdistribusi normal dan homogen jika $p > 0,05$. Uji statistik parametrik *One way ANOVA* dilakukan untuk komparasi kadar kolesterol HDL setelah perlakuan dan didapatkan perbedaan yang tidak signifikan. $P < 0,05$ merupakan perbedaan yang signifikan.¹³

HASIL PENELITIAN

Seluruh populasi memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sehingga tidak ada yang *drop – out*. Selama penelitian tidak didapatkan masalah, komplikasi maupun efek samping yang berarti.

Tabel 1. Berat badan rata – rata tikus

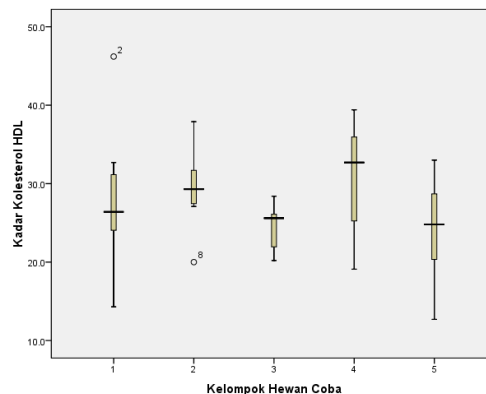
No	Kelompok	Rata- rata berat badan awal (gram)	Rata – rata berat badan setelah 4 minggu (gram)	Rata – rata berat badan setelah 8 minggu (gram)
1.	K ₁	123,80	200,90	-
2.	K ₂	139,90	226,70	-
3.	P ₁	119,70	217,30	280,10
4.	P ₂	142,20	224,50	276,20
5.	P ₃	124,70	227,40	270,90

Data kadar kolesterol HDL serum yang diperoleh dari 5 kelompok (K₁, K₂, P₁, P₂, P₃) berdistribusi normal ($p > 0,05$) menurut uji normalitas dengan uji *Saphiro – wilk*, ukuran pemusatan data yang digunakan adalah *mean* dan penyebaran data yang digunakan adalah standar deviasi.

Uji *One way ANOVA* dipilih untuk melihat komparasi kadar kolesterol serum HDL antar kelompok. Varians data diuji dengan *Levene test* menunjukkan data homogen karena didapatkan hasil $p = 0,28$. Uji *One way ANOVA* didapatkan hasil $p = 0,31$ yang berarti perbedaan kadar kolesterol HDL tidak bermakna.

Tabel 2. Analisis kadar kolesterol HDL

	K ₁	K ₂	P ₁	P ₂	P ₃
Mean ± SD	28,19±9,84	29,36±5,47	24,33±3,03	30,51±7,62	24,09±6,86
Median	26,40	29,30	25,60	32,70	24,80
Minimum	14,30	20,00	20,20	19,10	12,70
Maksimum	46,20	37,90	28,40	39,40	33,0
Uji normalitas	0,74	0,89	0,51	0,66	0,92



Gambar 1. Grafik rata- rata kadar kolesterol HDL

PEMBAHASAN

Kadar kolesterol HDL yang rendah yang merupakan salah satu kelainan fraksi lipid yang disebut dislipidemia.¹ Dislipidemia merupakan salah satu faktor pencetus terjadinya penyakit kardiovaskuler seperti penyakit jantung iskemik dan stroke.² HDL berperan dalam proses *reverse cholesterol transport* yang berguna dalam pengangkutan kolesterol dari jaringan kembali ke hepar supaya dapat diekskresikan melalui empedu.¹⁴ Ekstrak kulit manggis dipilih karena buah ini memiliki kandungan senyawa *xanthone* yang memiliki banyak efek terapeutik.

Kadar kolesterol HDL serum kelompok (K₁) 28,19 mg/ dl, sedangkan pada kelompok (K₂) meningkat menjadi 29,36 mg/dl, dapat dikatakan pemberian pakan tinggi lemak belum membuat tikus mengalami penurunan HDL yang signifikan. Penelitian terdahulu yang menggunakan pakan BR II dengan kuning telur 100 g dan lemak babi 50 g dapat menaikkan 91 % kadar kolesterol mulai hari ke-14 dan menaikkan 87% kadar TG mulai hari ke-30.¹⁵ Penelitian yang memberikan pakan standar BR II dengan lemak 10% secara *ad libitum* selama 15 hari, meningkatkan kadar kolesterol total secara bermakna.¹⁶ Penelitian dengan pemberian kuning telur puyuh sebesar 10% dalam pakan standar 20 gram/hari selama 28 hari meningkatkan kadar kolesterol namun tidak bermakna.¹⁷ Pada penelitian terdahulu lebih banyak menggunakan variabel kolesterol dan TG. Kolesterol total mengandung komponen kolesterol HDL, LDL dan TG sehingga tidak diketahui

secara pasti angka masing – masing komponen. Kadar LDL yang tinggi cenderung disertai dengan kadar TG tinggi, dan biasanya disertai dengan kadar kolesterol HDL yang rendah.¹⁸ Penelitian yang menggunakan campuran pakan basal, 1% kolesterol dan 10% lemak tersaturasi membutuhkan waktu 8 minggu untuk meningkatkan kadar LDL.¹⁹ Minyak babi yang digunakan dalam penelitian ini mengandung asam lemak jenuh, sama seperti kandungan dalam lemak tersaturasi sehingga membutuhkan waktu >4 minggu untuk membuat sampel menjadi dislipidemia. Menurut penelitian dahulu, kadar kolesterol dalam darah berubah-ubah di setiap waktu, beberapa faktor yang berpengaruh adalah genetik, umur, jenis kelamin, lingkungan, stres dan perubahan pola makan.²⁰ Pakan tinggi lemak yang diberikan kepada tikus juga dimungkinkan meningkatkan kadar kolesterol yang masih dalam batas toleransi tikus untuk dapat melakukan *recovery* sehingga kolesterol dapat turun dan HDL meningkat. Umur tikus juga telah dikatakan dewasa dan telah memiliki jalur metabolisme yang baik.²¹

Ekstrak kulit manggis menurunkan kadar kolesterol HDL serum baik dalam pemberian sendiri (P₁) maupun dikombinasi dengan simvastatin (P₃). Pemberian simvastatin (P₂) meningkatkan kadar kolesterol HDL serum namun tidak terdapat data yang signifikan. Hal ini berbeda dengan penelitian dahulu yang mengatakan ekstrak etanol kulit manggis meningkatkan kadar kolesterol HDL serum mulai dosis 200 dan 400 mg/ kgBB/ hari secara signifikan.^{10, 11} Efek peningkatan kadar kolesterol HDL diduga karena kandungan *xanthone* yang bekerja dengan cara peningkatan PPAR terutama PPAR α yang bekerja di banyak titik misalnya meningkatkan sintesis lipoprotein lipase, meningkatkan ekspresi Apo A- I dan Apo A-II dari siklus HDL dan meningkatkan proses *reverse cholesterol transport*.^{8,9}

Pada penelitian ini kandungan *xanthone* memiliki kecenderungan untuk tidak meningkatkan kadar HDL secara signifikan, sejalan dengan penelitian yang menyebutkan peningkatan kadar kolesterol HDL tikus yang diberikan ekstrak kulit manggis dosis 50 dan 150 mg/ kgBB, namun terjadi penurunan kadar kolesterol HDL pada dosis 250 dan 350 mg/ kgBB.²² Proses penurunan kadar kolesterol HDL ini dapat dimungkinkan oleh beberapa sebab misalnya

penghambatan aktivitas LCAT sehingga kolesterol masih banyak yang terakumulasi di dalam makrofag *foam cell*.²³ Ekstrak kulit manggis memberikan efek terhadap defek protein CETP yang dapat merubah profil lipid.²⁴ Ekstrak kulit manggis dimungkinkan dapat meningkatkan enzim lipase hati.²⁵ *Garcinon E* merupakan kandungan lain ekstrak kulit manggis yang bersifat sitotoksik potent terhadap hepatoseluler karsinoma.²⁶ Ekstrak kulit manggis berperan dalam anti tumor karena bersifat sitotoksik mengakibatkan adanya nekrosis serta pengurangan pembuluh darah.²⁷ Akibat adanya nekrosis hepar sebagai penghasil *lipid poor* Apo I maka HDL tidak dapat dihasilkan dalam jumlah yang optimal.⁷

Pada penelitian, kombinasi ekstrak kulit manggis dan simvastatin (P₃) mempunyai rerata 24,09 mg/dl yang lebih rendah dari P₂ dan P₁. Hal ini mungkin dapat diakibatkan karena simvastatin memiliki efek meningkatkan kadar enzim hati dalam 5 bulan pertama terapi yang menjadi tanda adanya kerusakan hepar.¹⁴ Pada penelitian didapatkan kelompok perlakuan P₂ memiliki rerata 30,51 mg/dl, sedikit lebih tinggi sedikit dibandingkan kelompok lain. Simvastatin merupakan obat standar untuk memperbaiki fraksi lipid dengan menghambat enzim *HMG-KoA reduktase*.¹⁴ Statin yang diberikan pada hepar dapat meningkatkan mRNA apoA1 dan sintesis ApoA1 lalu menghasilkan ApoAI dan HDL ekstraseluler.²⁸

Keterbatasan penelitian adalah pakan tinggi lemak yang dibuat dengan cara mencampurkan pakan standar dengan minyak babi dan kuning telur kurang merata karena adanya penggumpalan yang terjadi. Ekstrak kulit manggis yang digunakan menggunakan produk yang dijual di pasaran memiliki komposisi lain yang dapat berinteraksi dan merubah kerja dari *xanthone*. Lama waktu perlakuan terbatas sehingga perubahan kadar HDL kurang dapat dianalisis secara detail.

KESIMPULAN

Ekstrak kulit manggis dosis 400 mg/ kgBB/ hari dan simvastatin dosis 0,18 mg/ 200gBB/ hari dan kombinasi keduanya yang diberikan selama 4 minggu belum dapat meningkatkan kadar kolesterol HDL serum secara bermakna.

SARAN

Saran penelitian selanjutnya ialah dengan meningkatkan dosis serta memperpanjang waktu penelitian dalam proses pemberian pakan tinggi lemak dan tahap intervensi, dapat juga dilakukan pemeriksaan HDL secara berkala. Penelitian mengenai pemberian ekstrak kulit manggis mengenai dosis terapi, dosis toksik, efek samping, interval penggunaan, indikasi, kontraindikasi, dan interaksi dengan obat lain serta penggunaan dosis bertingkat perlu untuk dilakukan kajian yang lebih lanjut.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis memanjatkan puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa, atas terselesaikannya Karya Tulis Ilmiah ini dengan baik. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada dr. Kusmiyati Tjahjono DK, M.Kes dan dr. Amallia N. Setyawati, M.Si. Med selaku dosen pembimbing, dr. Budhi Surastri Soejoto, M.Si. Med selaku ketua penguji, dr. Dwi Ngestiningsih, M.Kes, Sp.PD selaku penguji, keluarga, teman, dan semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu – persatu sehingga penulisan Karya Tulis Ilmiah ini dapat terselesaikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pusparini. Low density lipoprotein padat kecil sebagai faktor risiko aterosklerosis. *Universa Medicina*. 2006; 25(1):22-23.
2. World Heart Organisation. The 10 leading caue of death in the world, 2000 and 2011 [internet]; 2014 [updated 2013 July; cited 2014 Mar 1]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
3. Centers for Disease Control and Prevention. CDC in Indonesia [phamphlet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2013.

4. Smith DG. Epidemiology of Dyslipidemia and Economic Burden on the Healthcare System. *Am J Manag Care*. 2007;13:S68-71.
5. Supariasa IDN. Penilaian status gizi. Jakarta: EGC. 2001.
6. Almatsier S. Penuntutan Diet edisi baru. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama; 2004.
7. Adam, John MF. Dislipidemia. Dalam: Aru WS, Bambang S, Idrus A, Marcellus SK, Siti S, editor. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III. Edisi IV*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. 2006. 1948.
8. Mayes PA. Pengangkutan dan Penyimpanan Lipid. Dalam: Bani AP, Sikumbang MN, editor. *Biokimia Harper. Edisi 25*. Alih bahasa: Hartono A. Jakarta: EGC. 2003. 254-70.
9. Anna M, Andi W. Peroxisome Proliferator – Activated Receptors and The Metabolic Syndrome. *The Indonesian Biomedical Journal*. 2009; 1 (1):18-19.
10. Adiputro DL, Widodo MA, Romdoni R, Sargowo D, dkk. Ekstrak Kulit Buah Manggis meningkatkan kadar high density lipoprotein pada tikus diet tinggi lemak. *Universa Medicina*. 2013 January- April; 32(1): 37-43.
11. Cyntia, Linda OS. Efek ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L.*) terhadap kadar kolesterol total, trigliserida, dan jumlah foam cell arteri tikus (*Rattus norvegicus*) aterogenik. Malang: Universitas Brawijaya; 2011.
12. Harmita. Analisis Fisikokimia Buku Ajar, Jakarta: Departemen Farmasi FMIPA, Universitas Indonesia. 2006. 101-176.
13. Dahlan MS. Seri evidence based medicine 1 statistik untuk kedokteran dan kesehatan: deskriptif, bivariat, dan multivariat dilengkapi dengan menggunakan SPSS. Edisi 4. Jakarta: Penerbit salemba medika, 2009. 1-58, 83-119.
14. Sulistia, Gunawan. Farmakologi dan terapi. Edisi 5. Jakarta: Departemen farmakologi dan terapeutik Fakultas Kedokteran – Universitas Indonesia; 2007.

15. Phebe H, Yosef W, Fenty, Rini D. Optimasi lama pemberian dan komposisi sediaan diet tinggi lemak pada tikus betina. Yogyakarta: Universitas Sanata Dharma; 2011.
16. Ati N. Pengaruh Pemberian Jus Buah Pare (Momordica Charantia) Dosis Bertingkat Terhadap Kenaikan Kadar Kolesterol Total Serum Tikus Jantan Galur Wistar Yang Diberi Pakan Tinggi Lemak [skripsi]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2008.
17. Wahyu B. Perbedaan kadar kolesterol total dan trigliserida sebelum dan setelah pemberian sari daun cincau hiau (prema oblongifolia merr) pada tikus dislipidemia. [skripsi]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2012.
18. Yudhasari, J. D. Pengaruh Pemberian Susu Fermentasi terhadap Kadar Kolesterol dalam Darah Mencit (Mus musculus Gazaensis) Galur Swiss Webster. Skripsi. Yogyakarta: UAJY; 2008
19. Abdelbaky, MS., Elmehiry, HF., Ali, NKM. Effect of some citrus peels on hypercholesterolemic rats. *Proceedings of The 1st International and 4th Arab Annual Scientific Conference*. Egypt: Mansoura University, 2009; p: 1626-39.
20. Masrufi, M. M. Pemeriksaan HDL dan LDL Kolesterol sebagai Parameter Penaksiran Resiko Penyakit Jantung Koroner. Surabaya: Universitas Airlangga; 2009.
21. Rebecca V, Lorensia M, Yuniarti A. Pemanfaatan minuman serbuk instan kayu manis (Cinnamomum burmanii BI.) untuk menurunkan kadar kolesterol total darah pada tikus putih (Rattus norvegicus). Yogyakarta: Universitas Atma Jaya; 2014.
22. Hasyim A. Pengaruh ekstrak kulit pericarp manggis terhadap kadar kolesterol total, IDL dan HDL serum tikus putih jantan dengan hiperkolesterolemia. Tesis. Surabaya, Universitas Airlangga; 2010
23. John K, Trudy M. Evidence that lipid hydroperoxides inhibit plasma lecithin: cholesterol acyltransferase activity. *Journal of lipid research*, 1999 VoL 40: 948- 954

24. Raymond R. Terapi masa depan melalui penghambatan atau downregulation ekspresi Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) dalam menurunkan risiko penyakit kardiovaskuler. *Medicinus*, 2013 Vol. 26 No.1: 3-10
25. Carr MC, Brunzell JD, Deeb SS. Ethnic differences in hepatic lipase and HDL in Japanese, Black, and White Americans: role of central obesity and LIPC polymorphisms. *J. Lipid Res.* 2004;45:466–73.
26. Ho, C.K., Huang, Y.L., Chen, C.C.. Garcinone E, a xanthone derivative, has potent cytotoxic effect against the hepatocellular carcinoma cell lines. *Planta Med.* 2002; 68, 975–979.
27. Abdalrahim F, Khalid M, Zhari I, Amin M. In vitro and in vivo anti colon cancer effects of *Garcinia mangostana* xantones extract. *BMC complementary and alternative medicine* 202, 2: 104
28. Victoria B, Raphael C, Cheung, Biao, Changiz, Stephen, et al. Simvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, induces the synthesis and secretion of apolipoprotein AI in HepG2 cells and primary hamster hepatocytes. *Atherosclerosis* 163 (2002) 59–68