UJI EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN CEREMAI TERHADAP PENURUNAN KADAR KOLESTEROL TOTAL TIKUS PUTIH JANTAN

Niluh Puspita Dewi, Ardi Kristianto, Joni Tandi
Prodi S1 Farmasi , STIFA Pelita Mas Palu, Sulawesi Tengah
Email: stifapelitamaspalu@yahoo.co.id

ABSTRACT

Leaves of othaheithe goosberry (Phyllanthus acidus L.) is one of the traditional medicines that are empirically used as antihiperkolesterolemia. This study aims to determine the effect of ethanol extract ceremai and determine the most effective dose as antihiperkolesterolemia. Ceremai leaf extract prepared by maceration method with 96% ethanol and then filtered , then dirotavapor and concentrated to obtain a thick extract. White male rats (Rattus norvegicus L.) were divided into 6 groups: normal controls were fed standard , negative control by CMC Na 0,5 % , the positive control group were given simvastatin doses of 30 mg/kg, group ceremai leaf extract dose of 100 mg/kg, 200 mg/kg, 400 mg/kg. Measurement of total blood cholesterol levels of fasting on days 0 , 35 , 42 and 49 after being given treatment . Data were analyzed using Ansira with a level of 95 % and a further test carried out in accordance koefisieen value diversity. The results showed that the leaf extract ceremai (Phyllanthus acidus L.) can lower total blood cholesterol levels of male white rats with diabetes and hypercholesterolemia effective dose of 100 mg / kg.

KEYWORDS : *Leaf Extract Of Othoheithe Goosberry, antihiperkolesterolemia, High Fat Diet Cholesterol, Streptozotocin*

ABSTRAK

Daun ceremai (*Phyllanhtus acidus* L.) merupakan salah satu obat tradisional yang secara empiris digunakan sebagai antihiperkolesterolemia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek ekstrak etanol ceremai dan menentukan dosis yang paling efektif sebagai antihiperkolesterolemia. Ekstrak daun ceremai dibuat dengan metode maserasi dengan etanol 96%. Tikus putih jantan (*Rattus norvegicus* L.) dibagi dalam 6 kelompok yaitu kontrol normal yang diberi pakan standar, kontrol negatif yang diberi Na CMC 0,5%, kelompok kontrol positif yang diberi simvastatin dosis 30 mg/kgBB, kelompok ekstrak daun ceremai dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB. Pengukuran kadar kolesterol total darah puasa dilakukan pada hari ke 0, 35, 42 dan 49 setelah diberikan perlakuan. Pengukuran kadar kolesterol total darah dengan menggunakan alat Easy Touch. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan Ansira dengan taraf kepercayaan 95% dan dilakukan uji lanjut sesuai nilai koefisieen keragaman. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun ceremai (*Phyllanthus acidus* L.) dapat menurunkan kadar kolesterol total darah tikus putih jantan hiperkolesterolemia diabetes dan dosis yang efektif yaitu 100 mg/kgBB.

Kata Kunci : Ekstrak Daun Ceremai, Antihiperkolesterolemia, Pakan Tinggi Kolesterol, Streptozotocin

PENDAHULUAN

Lebih dari 70% tanaman obat yang ada di Asia tumbuh di Indonesia, tetapi masih belum banyak dimanfaatkan secara maksimal. WHO (*World Health Organization*) merekomendasi penggunaan obat tradisional termasuk herbal dalam pemeliharaan kesehatan masyarakat, pencegahan dan pengobatan penyakit, terutama untuk penyakit degeneratif seperti kolesterol dan diabetes melitus(Subroto, A. 2006) Diabetes Melitus adalah sindroma yang ditandai oleh gula darah yang tinggi (hiperglikemia) menahun karena gangguan produksi, sekresi insulin atau resistensi insulin. Pasien dengan DM tipe 2 dikenali dengan "dislipidemia diabetes" adalah karakteristik dari sindroma resistensi insulin, gejala-gejalanya adalah kadar kolesterol total melebihi 239 mg/mL, kadar trigliserida tinggi (200 - 499 mg/dL), kadar HDL rendah (<30 mg/dL) dan terdapat perubahan kualitatif pada partikel LDL, yaitu menghasilkan partikel padat kecil yang lebih rentan terhadap oksidasi membuatkan mereka lebih aterogenik (RISKESDAS 2013). Peningkatan jumlah kolesterol total dan trigliserida menjadi faktor penyebab berkembangnya penyakit ateroklerosis dan penyakit jantung koroner. Data WHO (*World Health Organization*) tahun 201 memperlihatkan penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyebab kematian pertama di dunia(World Health Organization (WHO). 2013) Kolesterol merupakan lemak berwarna kekuningan dan berupa seperti lilin yang diproduksi oleh tubuh manusia terutama di dalam hati. Kolesterol juga merupakan lemak yang penting, namun jika terlalu berlebihan dalam darah dapat membahayakan kesehatan, bila ditinjau dari sudut kimiawi kolesterol diklasifikasikan ke dalam golongan lipid (lemak) berkomponen alkohol steroid. Hiperkolesterolemia adalah peningkatan kadar kolesterol di dalam darah melebihi batas yang diperlukan oleh tubuh. Peningkatan kadar kolesterol dalam darah merupakan salah satu faktor penting dalam perkembangan penyakit arteri koroner dan sangat berperan terhadap gangguan kardiovaskular yang disebut aterosklerosis. *American Heart Associatio*n (AHA) pada tahun 2013 memperkirakan lebih dari 100 juta penduduk Amerika memiliki kadar kolesterol total >200mg/dl. Hiperkolesterolemia terjadi karena dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu faktor genetik, jenis kelamin, umur, dan diet (American Heart Association 2013) Dislipidemia merupakan kelainan metabolisme lemak yang ditandai dengan peningkatan atau penurunan fraksi lemak didalam darah. Dislipiemia ditandai dengan tingginya kadar kolesterol total, kolesterol LDL (*Low Density Lipoprotein*) dan trigliserida, serta rendahnya HDL (*High Density Lipoprotein*). (Nirmawati Kiki. 2010). Salah satu tanaman tradisional yang digunakan untuk obat antihiperkolesterolmia adalah ceremai (*Phyllanthus acidus* L.) Ceremai tumbuh hampir di seluruh bagian kepulauan Indonesia.(Afifah, B.S, DKK 2013) menyebutkan bahwa daun ceremai mengandung flavonoid, polifenol, dan saponin. Flavonoid akan mempengaruhi konsentrasi kolesterol, terutama kadar LDL (*Low Density Lipoprotein*) dan menghambat oksidasinya, sehingga akan menurunkan kemungkinan terjadinya luka di dinding endotelial, yang dapat menurunkan resiko

arterisklorosis, sedangkan saponin mempunyai aktivitas sebagai hiperkolesterolmia yaitu dapat menghambat penyerapan kolesterol plasma. J.P. Yanadaiah, tahun 2013 menyatakan bahwa ekstrak daun ceremaipada dosis 400 mg/kg efektif menurunkan kadar gula darah pada tikus yang diinduksi streptozotocin.

Tujuan penelitian ini yaitu mengetahui efek pemberian ekstrak daun ceremai (*Phyllanthus acidus* L.) terhadap penurunan kadar kolesterol total tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi pakan tinggi kolesterol dan streptozotocin dan menentukan dosis ekstrak daun ceremai yang efektif untuk menurunkan kadar kolesterol total. Pemberian ekstrak daun ceremai diharapkan menjadi salah satu bentuk terapi bagi hiperkolesterolemia diabetes.

METODE PENELITIAN

Alat

Aluminium foil, Ayakan mesh 40, Batang pengaduk, Bejana maserasi, Blender *(Panasonic)*, Cawan porselin, Erlemeyer (*Pyrex*), Gelas kimia (*Pyrex*), Gelas ukur (*Pyrex*), Cholestest (*Easy Touch* GCU), Cholestest strip (*Easy Touch* GCU), Gunting, Kandang hewan uji, Labu Ukur (*Pyrex*), Mortir dan stamper, Penangas air, Pipet tetes, Rak tabung, *Rotary Evaporator*, Spoit injeki (*Terumo Syringe*), sonde/spoit oral (*Terumo Syringe*), Tabung reaksi, Timbangan analitik (*Sartorius*), Timbangan hewan.

Bahan

Air Suling, Aqua Pro Injeksi, Amoniak, Asam klorida pekat P, Asam Sulfat, Buffer sitrat saline (asam sitrat, Na sitrat), Etanol 96%, Kloroform, Larutan $FeCl_3$, Larutan NaCl10%, Na-CMC, Pakan diet tinggi lemak (pakan standar, lemak kambing, kuning telur), Pereaksi Dragendorff, Serbuk Magnesium P, Simplisia Daun Ceremai (*Phyllanthus acidus* L.), Stik Glukometer (*Easy Touch* GCU), Streptozotocin (Bioworld USA), Tablet Simvastatin.

PROSEDUR

Pengambilan dan pengolahan bahan uji

Daun Ceremai (*Phyllanthus acidus* L.*)* diperoleh dari daerah Palu Barat Provinsi Sulawesi Tengah. Daun dikumpulkan, disortasi basah dan dicuci sampai bersih. Dilakukan perajangan kemudian diangin-anginkan, dan disortasi kering. Sampel yang telah dihaluskan dan diayak dengan ayakan no.40

Pembuatan ekstrak etanol daun Ceremai

Pembuatan ekstrak daun ceremai (*Phyllanthus acidus* L.*)* dilakukan dengan menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96% .

Uji penapisan fitokimia

Pengujian dilakukan terhadap golongan senyawa alkaloid, flavonoid, polifenol, saponin, dan tanin yang dilakukan secara kualitatif dengan reaksi warna atau pengendapan

Pembuatan suspensi simvastatin

Digerus 10 tablet simvastatin, kemudian ditimbang sebanyak 7,2 mg dimasukkan dalam lumpang dengan penambahan suspensi Na CMC 0,5 % sedikit demi sedikit sambil digerus hingga homogen. Memasukkan kedalam labu takar 100 ml, kemudian dicukupkan dengan suspensi Na CMC 0,5 % hingga 100 ml.

Pembuatan bahan uji

Ekstrak daun ceremai dengan dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 400

mg/kgBB dihitung masing-masing sebanyak 0,8 gram, 1,6 gram dan 3,2 gram kemudian disuspensikan dengan Na CMC 0,5% kemudian dicukupkan volumenya hingga 100 ml.

Pembuatan pakan diet tinggi lemak

Makanan tinggi lemak yang digunakan adalah pakan standar (80%), lemak kambing (15%) dan kuning telur bebek (5%). Jumlah konsumsi makanan setiap harinya maksimum 20 g/tikus.

Pembuatan larutan streptozotocin

Streptozotocin (STZ) 0,24 gram dilarutkan ke dalambuffer sitrat pH 4,5 hingga 100 ml, selanjutnya divortex hingga homogen, sehingga dihasilkan larutan STZ stok. Larutan STZ stok disimpan pada suhu 4°C

Pembuatanmodel tikus hiperkolesterolemia diabetes yang diinduksi streptozotocin dan pengujian ekstrak.

Tikus diadaptasikan dan diukur kadar glukosa darah awal. Kemudian diberi pakan diet tinggi lemak selama 4 minggu.Jumlah kelompok hewan uji yang mendapatkan pakan tinggi lemak sebanyak 5 kelompok dan 1 kelompok normal hanya diberikan suspensi Na CMC 0,5% (tidak diberikan induksi pakan tinggi lemak dan streptozotocin). Kemudian tikus diinduksi dengan streptozotocin dosis rendah (30 mg/kgBB) kemudian dilakukan pengukuran kadar glukosa darah untuk mengetahui kadar kolesterol total darah setelah induksi STZ. Tikus yang Hiperlipidemia dengan kadar kolesterol total>200 mg/dl diberi perlakuan sesuai dengan kelompoknya selama 2 minggu. Kontrol negatif (K-) diberi suspensi Na CMC 0,5%,untuk kelompok kontrol positif (K+) diberi suspensi simvastatin dan untuk kelompok uji diberi ekstrak daun ceremai dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB. Kemudian kadar kolesterol total darah diperiksa pada hari ke 42 (hari ke 7 setelah perlakuan) dan hari ke 49(hari ke 14 setelah perlakuan). Semua sampel darah diambil dari vena ekor tikus dan kadar kolesterol total darah diukur dengan cholestest.

Analisis data

Data hasil pengamatan yang diperoleh dianalisis menggunakan Rancangan Acak Kelompok (RAK) dengan uji statistik Analisis Sidik Ragam (ANSIRA) dengan taraf kepercayaan 95%. Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui apakah antara konsentrasi ekstrak daun ceremai yang digunakan terdapat perbedaan yang signifikan atau tidak dalam menurunkan kadar kolesterol total darah. Jika terdapat perbedaan yang signifikan maka dilakukan uji lanjut sesuai nilai koefisien keragaman (KK) data yang diperoleh.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Determinasi

Determinasi daun ceremai dilakukan di UPT.Sumber Daya Hayati Universitas Tadulako Sulawesi Tengah.Hasil determinasi membuktikan bahwa daun ceremai yang digunakan dalam penelitian benar adalah spesies *Phyllantus acidus* L.

Hasil ekstraksi

Pembuatan ekstrak etanol daun ceremai menggunakan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Ekstrak kental yang diperoleh sebanyak 42 gram dengan nilai rendemen ekstrak sebesar 8,4.

Hasil uji penapisan fitokimia

Hasil uji penapisan fitokimia dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil pengujian fitokimia daun ceremai

Pengujian	Hasil Pengamatan	Hasil
Alkaloid	Warna merah jingga	+
Flavonoid	Warna kuning jingga	+
Polifenol	Warna biru	+
Saponin	Terbentuk busa dan tidak hilang ketika ditetesi asam klorida2N	+
Tanin	Warna biru kehitaman	+

Keterangan :

(+) = Mengandung senyawayang diujikan

Hasil pengukuran kadar kolesterol total darah

Hasil pengukuran kadar kolesterol total darah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) sebelum perlakuan, setelah pemberian pakan diet tinggi lemak, dan induksi dengan streptozotocin serta setelah pemberian ekstrak daun ceremai (*Phyllantus acidus* L.*)* selama 49 hari dapat dilihat pada Tabel 2 :

Tabel 2. Rerata Hasil Pengukuran kadar kolesterol total darah awal, setelah induksi dan selama perlakuan.

Perlakuan	Rerata kadar kolesterol total darah (mg/dL)			
	H-0	H-35	H-42	H-49
Kontrol Normal	149	158,8	165,8	170
Kontrol Negatif (-)	167,4	357,2	347,2	340,4
Kontrol Positif (+)	162	327,8	180,6	187,2
Dosis 100 mg/kgBB	162	349,2	153,4	180
Dosis 200 mg/kgBB	164,8	329,6	149,2	164,2
Dosis 400 mg/kgBB	157	275,6	195	188,4

Keterangan :

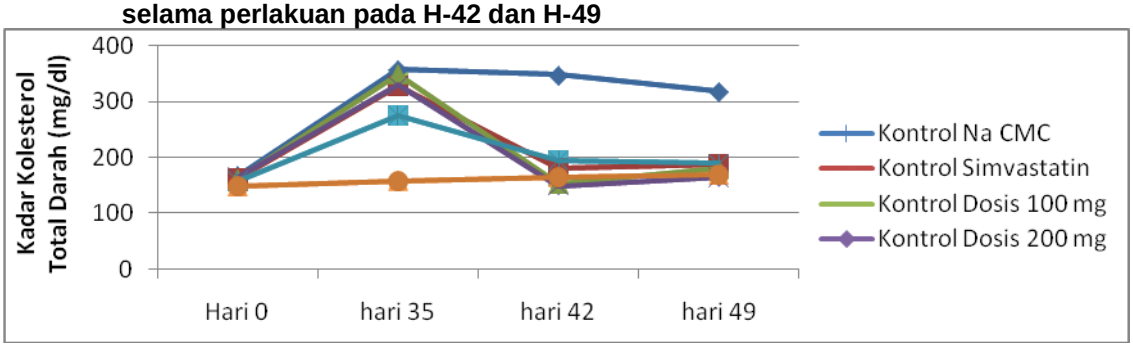
H-0 : Kadar kolesterol total darah awal

H-35 : Kadar kolesterol total darah setelah induksi

H-42 : Kadar kolesterol total darah perlakuan hari ke-42

H-49 : Kadar kolesterol total darah perlakuan hari ke-49

Grafik 1.Profil kadar kolesterol total darah hewan uji hari H-0, setelah induksi H-35, dan selama perlakuan pada H-42 dan H-49



Tabel 3.Rerata penurunan kadar kolesterol total darah pada hewan uji

Kelompok Perlakuan	Rerata penurunan kadar kolesterol total darah (mg/dL)	
	KKD35-KKDP42	KKDI-KKDP49
Kontrol (-)	10^{a}	$16,8^{a}$
Kontrol (+)	$147,2^{bc}$	$140,6^{ab}$
Dosis 100 mg/kgBB	$195,8^{c}$	163^{b}
Dosis 200mg/kgBB	$182,6^{c}$	$167,6^{b}$
Dosis 400 mg/kgBB	$80,6^{ab}$	$87,2^{ab}$

Keterangan:Abjad yang sama menunjukkan tidak ada perbedaanyangsignifikan dan Abjad yang berbeda menunjukkan perbedaan yang signifikan

KKD35 : Kadar Kolesterol Total Darah Induksi

KKDP42 :Kadar Kolesterol Total Darah Perlakuan Hari Ke 42

KKDP49 :Kadar Kolesterol Total Darah Perlakuan Hari Ke 49

PEMBAHASAN

Pada pengukuran kadar kolesterol total darah awal tikus seluruh kelompok perlakuan rata-rata berkisar antara 149-167,4 mg/dL. Hal ini menunjukkan seluruh tikus memiliki kadar kolesterol darah normal. Berdasarkan literatur kadar kolesterol darah normal tikus Wistar yaitu < 200 mg/dL[9]. Empat minggu setelah pemberian pakan tinggi kolesterol dan setelah 1 minggu diinduksi streptozotocin, kadar kolesterol total mengalami peningkatan yang signifikan antara 275,6 – 357 mg/dL dibandingkan tikus yang hanya diberikan pakan standar (kelompok kontrol normal) yang menunjukkan seluruh tikus mengalami kondisi hiperkolesterolemia.

Berdasarkan hasil statistik*Analisis Sidik Ragam (*ANSIRA*)*(lampiran 4) pada hari ke-42 dan ke-49diperoleh nilai $F_{hitung} > F_{tabel}$ menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antar kelompok perlakuan, sehingga dilanjutkan dengan Uji Lanjut Duncan untuk mengetahui secara rinci kelompok yang mempunyai perbedaan yang bermakna.

Berdasarkan hasil yang diperoleh terhadap penurunan kadar kolesterol total darah tikus putih jantan yang dianalisis secara statistik ANSIRA dan dilanjutkan dengan uji lanjut Duncan pada hari ke-42 memperlihatkan adanya perbedaan yang signifikan, dengan hasil signifikan $F_{hitung} > F_{tabel}$ (Tabel 4.4). Pengujian ini dilanjutkan dengan uji lanjut Duncan untuk melihat perbedaan bermakna pada kelompok perlakuan, terhadap penurunan kadar kolesterol total darah pada hari ke-42. Ekstrak daun ceremai dosis 100 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB menunjukan berbeda signifikan dengan kontrol negatif Na CMC 0,5% namun berbeda tidak signifkan dengan kontrol positif simvastatin. Pada kelompok dosis 400 mg/kg BB menunjukan berbeda tidak signifikan dengan kontrol negatif Na CMC 0,5% dan kontrol positif simvastatin. Penurunan kadar kolesterol total darah dosis 100 mg/kgBB lebih besar dibandingkan kontrol positif simvastatin dalam menurunkan kadar kolesterol total darah sehingga beresiko mengakibatkan

hipokolesterolemia. Ekstrak daun ceremai dosis 200 mg/kgBB mempunyai efek yang sebanding dengan simvastatin dalam menurunkan kadar kolesterol total darah. Hal ini bahwa ekstrak daun ceremai dosis 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB yang tidak terlalu pekat membuat ekstrak ekstrak daun ceremai terabsorpsi dengan baik sehingga senyawa kimia yang terkandung dapat mencapai reseptornya karena ekstrak terpenetrasi sempurna sehingga kadar kolesterol total darah menurun. Pada dosis 400 mg/kgBB meskipun penurunan kadar kolesterol total darah berbeda tidak signifikan dengan kontrol positif simvastatin namun selisihnya lebih rendah dibandingkan ekstrak 200 mg/kgBB,hal ini dipengaruhi karena ekstrak terlalu pekat maka zat kimia yang dikandung semakin banyak sehingga menyebabkan interaksi yang efeknya tidaklah signifikan dengan dosis rendahnya. Efek dari komponen-komponen tersebut dapat saling sinergis, aditif maupun antagonis.Penurunan kadar kolesterol total darah pada hari ke-42 belum terlihat stabil karena beberapa faktor internal, sehingga perlakuan dilanjutkan sampai hari ke-49 untuk melihat efek jangka panjang dari penggunaan daun ceremai.

Berdasarkan hasil uji statistik ANSIRA yang dilanjutkan dengan uji lanjut Duncan terhadap selisih penurunan kadar kolesterol total pada hari ke-49menunjukan ekstrak daun ceremai dosis 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB menunjukan berbeda signifikan dengan kontrol negatif Na CMC 0,5% namun berbeda tidak signifkan dengan kontrol positif simvastatin. Pada kelompok dosis 400 mg/kg BB menunjukan berbeda tidak signifikan dengan kontrol negatif Na CMC 0,5% dan kontrol positif simvastatin. Penurunan kadar kolesterol total darah dosis 200 mg/kgBB lebih besar dibandingkan kontrol positif simvastatin dalam menurunkan kadar kolesterol total darah sehingga beresiko mengakibatkan hipokolesterolemia. Ekstrak daun ceremai dosis 100 mg/kgBB mempunyai efek yang sebanding dengan simvastatin dalam menurunkan kadar kolesterol total darah. Hal ini bahwa ekstrak daun ceremai dosis 100 mg/kgBB yang tidak terlalu pekat membuat ekstrak daun ceremai terabsorpsi dengan baik sehingga senyawa kimia yang terkandung dapat mencapai reseptornya karena ekstrak terpenetrasi sempurna sehingga kadar kolesterol total darah menurun. Pada dosis 400 mg/kgBB meskipun penurunan kadar kolesterol total darah berbeda tidak signifikan dengan kontrol positif simvastatin namun selisihnya lebih rendah dibandingkan ekstrak 100 mg/kgBB,hal ini dipengaruhi karena ekstrak terlalu pekat maka zat kimia yang dikandung semakin banyak sehingga menyebabkan interaksi yang efeknya tidaklah signifikan dengan dosis rendahnya. Efek dari komponen-komponen tersebut dapat saling sinergis, aditif maupun antagonis.

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan maka dapat diketahui bahwa dosis ekstrak daun ceremai yang efektif dalam menurunkan kadar kolesterol total darah adalah 100 mg/kg BB yang memiliki efek sebanding dengan kontrol positif simvastatin. Hal ini menunjukkan

bahwa kandungan kimia yang terkandung dalam ekstrak daun ceremai mempunyai efek yang mirip dengan simvastatin. Efek antikolesterolemia diabetes ekstrak daun ceremai disebabkan adanya kandungan senyawaalkaloid yang berefek pada meningkatnya sekresi insulin.Insulin yang terproduksi kembali akan menghambat *Lipase Sensitive Hormon* (LSH). Penghambatan LSH menyebabkan terhentinya hidrolisis lemak dan pengubahan asam lemak menjadi fosfolipid dan kolesterol. Flavonoid yang bekerja secara maksimal sebagai antioksidan, flavonoid diketahui dapat menurunkan kadar kolesterol total dengan mekanisme menghambat aktivitas enzim MHG KoA reduktase yang berperan penting dalam biosintesis kolesterol. (Olivera T, DKK 2007). Flavonoid juga dapat bertindak sebagai kofaktor enzim kolesterol esterase dan inhibitor absorbsi kolesterol makanan dengan menghambat pembentukan misel sehingga penyerapan kolesterol terhambat. Tanin diketahui dapat memacu metabolisme glukosa dan lemak sehingga timbunan kedua sumber kalori ini dalam darah dapat dihindari. Selain itu tanin juga berfungsi sebagai astringent atau pengkhelat yang dapat mengerutkan membran epitel usus halus sehingga mengurangi penyerapan sari makanan dan sebagai akibat menghambat asupan glukosa dan lemak serta laju peningkatan glukosa dan kolesterol darah tidak terlalu tinggi. (Prameswari O.M , DKK 2014).Penurunan stres oksidatif secara umum dapat mengurangi resistensi insulin dan menghambat kerusakan sel β pankreas, sehingga polifenol terindikasi mampu menahan resiko penyakit diabetes melitus berkembang menjadi lebih parah.(Ridwan A, DKK 2012)

Kesimpulan

1. Ekstrak daun ceremai (*Phyllanthus acidus* L.*)* dapat menurunkan kadar kolesterol total darah tikus putih jantan hiperkolesterolemia diabetes yang diinduksi streptozotocin.
2. Ekstrak daun ceremai (*Phyllanthus acidus* L.*)*pada dosis 100 mg/kgBB efektif menurunkan kadar kolesterol total darah tikus putih jantan hiperkolesterolemia diabetes yang diinduksi streptozotocin.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut menggunakan ekstrak terpurifikasi, fraksi dan isolasi zat aktif ekstrak etanol daun ceremai *(Phyllanthus acidus* L.*)* yang berperan terhadap penurunan kadar kolesterol total darah serta waktu pengamatan yang lebih lama.

Daftar Pustaka

Subroto, A. 2006. *Ramuan Herbal Untuk Diabetes Melitus*. Jakarta : Penebar Swadaya

Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementrian Kesehatan RI. 2013. *Riset Kesehatan Dasar* (RISKESDAS 2013). Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. Hal: 125.

World Health Organization (WHO). 2013. *Epidemiologyof Dyslipidemia and Economic Burden on the Healthare System*. Hal : 1

American Heart Association (AHA). (2013). ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovasculer Risk in Adults hal 16.

Nirmawati Kiki. 2010. Efek Ekstrak Daun Ceremai *(PhyllantusAcidus*(L) Skeels*)* Terhadap Kematian Larva *Anopheles Aconitus*In Vitro. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran. Universitas Sebelas Maret Surakarta. Hal 1

Afifah, B.S., Elin, Y.S., Ririn.S.,Redya.H., Suci, N.V., 2013, Efek Antikolesterol Ekstrak Etanol Daun Cerme (Phyllanthus acidus (L) Skeels) Pada Tikus Putih Betina. Fakultas Farmasi, Universitas Jendral Achmad Yani. Bandung

Yanadaiah, J.P. 2012 . Assessment of antidiabetic acitivity of ethanol extracrts of *Phyllantus acidus* Linn and *Basella rubra* Linn Leaves Againts Streptozotocin Inducted Diabetes In Rats .*International Journal Universal Pharmacy and Bio Sciences* .Departemen Farmakognosi India. Vol 1 No 2 : November-Desember 2012. Page 77 - 84

Tati, S, dan Tim Lentera., 2004 “Khasiat dan Manfaat Pare Si Pahit Pembasmi Penyakit” Penerbit PT.Agromedia Pustaka, hal 2 - 4, 5, 11-12, 16, 39-52

Nirmawati Kiki. 2010. Efek Ekstrak Daun Ceremai *(Phyllantus Acidus* (L) Skeels*)* Terhadap Kematian Larva *Anopheles Aconitus*In Vitro. *Skripsi*. FakultasKedokteran. Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Olivera T, Ricardo KFS, Almeida MR, Costa MR, Nagem TJ. (2007). Hypolipidemic Effect of Flavonoids and Cholestyramine in Rats Tania. Latin American Journal of Pharmacy; 26 (3): 407-10.

Prameswari O.M., Widjanarko S.B. (2014). *Uji Efek Ekstrak Daun Pandan Wangi Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Dan Histopalogi Tikus Diabetes Melitus*. Jurnal Pangan dan Agroindustri. Vol.2 , No.2. Universitas Brawijaya Malang. Hal: 23

Ridwan A., Astrian R.T., Barlian A. (2012). *Pengukuran Efek Antidiabetes Polifenol (Polyphenol 60) Berdasarkan Kadar Glukosa Darah Dan Histologi Pankreas Mencit (Musmusculus L.) S. W. Jantan Yang Dikondisikan Diabetes Melitus*.Jurnal Mate-Matika & Sains.Vol. 17.No. 2. Institute Teknologi Bandung. Hal: 82