

Therapy for Dyslipidemia: Plant Inhibitors of HMG-CoA Reductase

Wanda Oktavelia*, Sri A.F. Kusuma

Department of Pharmaceutical Biology, Faculty of Pharmacy, Padjadjaran University, West Java Indonesia

Submitted 13 August 2022; Revised 10 December 2022; Accepted 13 December 2022; Published 27 December 2022

*Corresponding author: wandavia8@gmail.com

Abstract

HMG-CoA reductase is an enzyme that can catalyze HMG-CoA into mevalonate which is needed in cholesterol biosynthesis. Therefore, inhibition of the HMG-CoA reductase enzyme is an effective drug target mechanism to treat dyslipidemia. So far, the treatment of dyslipidemia has been carried out by routinely administering statins. However, drugs of this class are known to have adverse side effects on long-term use such as muscle pain and can even trigger diabetes mellitus and hepatotoxic conditions. Therefore, it is necessary to use complementary therapy using herbs that are considered safer to use. The purpose of this article is to explore various types of plants that have ability to inhibit HMG-CoA reductase similar to the ability of statins. From the search results obtained various plants that have activity as inhibitors of HMG-CoA reductase that can be used as complement therapy for dyslipidemia with an inhibition range of 55-98.5% through *in vivo*, *in vitro*, and *in silico* tests. Among these plants, the most effective was *Ficus virens* W.T.Aiton with 98.5% inhibition. So, this plant has the potential to be further developed as a natural antidyslipidemia.

Keywords: complement, dyslipidemia, *Ficus virens*, HMG-CoA reductase, plants

Terapi Dislipidemia: Tanaman Penghambat HMG-CoA Reduktase

Abstrak

HMG-CoA reduktase merupakan enzim yang dapat mengkatalisis HMG-CoA menjadi mevalonate yang diperlukan dalam biosintesis kolesterol. Dengan demikian, penghambatan terhadap enzim HMG-CoA reduktase merupakan mekanisme target obat yang efektif untuk mengatasi dislipidemia. Selama ini, pengobatan dislipidemia dilakukan dengan pemberian obat golongan statin secara rutin. Namun, obat golongan ini diketahui memiliki efek samping yang merugikan pada pemakaian jangka panjang seperti nyeri otot dan bahkan dapat mencetuskan terjadinya penyakit diabetes mellitus dan kondisi hepatotoksik. Oleh karena itu, diperlukan terapi komplemen menggunakan herbal yang dinilai penggunaannya lebih aman. Penulisan artikel ini bertujuan untuk menelusuri berbagai jenis tanaman yang memiliki kemampuan menghambat HMG-CoA reduktase yang serupa dengan kemampuan statin. Dari hasil penelusuran diperoleh berbagai tanaman yang memiliki aktivitas sebagai penghambat HMG-CoA reduktase yang dapat digunakan sebagai terapi komplemen dislipidemia dengan rentang penghambatan sebesar 55-98,5% melalui uji *in vivo*, *in vitro*, dan *in silico*. Di antara tanaman tersebut, yang paling efektif adalah *Ficus virens* W.T. Aiton dengan penghambatan sebesar 98,5%. Jadi, tanaman ini dapat berpotensi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai antidislipidemia alami.

Kata Kunci: dislipidemia, HMG-CoA reduktase, komplemen, tanaman, *Ficus virens*

1. Pendahuluan

Kolesterol merupakan lipid tidak terhidrolisis yang diproduksi di hati dan beredar di dalam darah.¹ Kolesterol tersebut diperlukan oleh tubuh sebagai prekursor dari sejumlah senyawa, seperti hormon seks yaitu hormon testosteron pada pria dan hormon estrogen pada wanita, korteks adrenal, asam empedu, dan vitamin D.² Jumlah kolesterol yang diperlukan tubuh per hari adalah 160-200 mg/dl.³ Namun, produksi kolesterol dalam tubuh juga dapat terhambat karena malabsorpsi pada jalur penyerapan kolesterol yang dapat memicu stroke hemoragik, gangguan mental, hingga kanker.⁴ Namun, yang tidak kalah berbahayanya adalah ketidaksadaran individu yang dapat meningkatkan kadar kolesterol tubuh melalui makanan dan kurangnya aktivitas fisik. Dengan demikian keseimbangan kolesterol tubuh itu sangat penting untuk dipantau dan dijaga.⁵

Kadar kolesterol berlebih dalam darah dapat menginduksi terjadinya kondisi dislipidemia yang mengarah pada berkembangnya penyakit kardiovaskuler melalui penumpukan kolesterol pada pembuluh arteri sehingga membentuk plak yang dapat menghalangi aliran darah.⁶ Penyakit kardiovaskuler merupakan penyakit tidak menular kronis yang menjadi salah satu penyebab utama kematian dengan prevalensi kejadian yang terus meningkat secara global.⁷ Sebanyak 2,6 juta orang meninggal dan 29,7 juta kecacatan akibat penyakit kardiovaskuler yang disebabkan oleh kelebihan kolesterol.⁸ Tingkat kematian tersebut akan terus meningkat hingga mencapai 23,3 juta pada tahun 2030.⁹ Dislipidemia merupakan gangguan metabolisme lipid yang menyebabkan kenaikan konsentrasi plasma pada lipid secara persisten. Pola utama pada pasien dengan dislipidemia adalah tingginya kadar dari kolesterol total (TC), *low-density lipoprotein cholesterol* (LDL-C), dan trigliserida serta rendahnya kadar dari *high-density lipoprotein cholesterol* (HDL-C) dimana diketahui bahwa kadar kolesterol dan lipoprotein pada kondisi normal adalah sebagai berikut: kolesterol total <200 mg/dl, HDL-C <40 mg/dl, LDL-C

<100 mg/dl, dan trigliserida <150 mg/dl.^{10,11} Selain itu, kejadian dislipidemia yang terus meningkat juga diakibatkan faktor-faktor lain yang menyebabkan kegagalan terapi yaitu kepatuhan pasien meminum obat, pola hidup yang tidak diperbaiki, faktor penyakit penyerta seperti hipertensi, penggunaan terapi tunggal serta dosis obat yang kurang poten untuk menurunkan kadar lipid darah.^{12,13}

Pembentukan kolesterol terjadi melalui reaksi enzimatik pada jalur mevalonat dimana enzim HMG-CoA reduktase berperan dalam mengkatalisis HMG-CoA menjadi mevalonat yang diperlukan dalam biosintesis kolesterol.¹⁴ Penghambatan terhadap enzim HMG-CoA reduktase secara efektif dapat menurunkan produksi kolesterol melalui aktivasi regulasi sterol pengikat protein yang akan meningkatkan regulasi HMG-CoA reduktase dan reseptor LDL sehingga mengarah pada penurunan kadar kolesterol.¹⁵ Obat-obatan sintesis seperti golongan statin merupakan obat lini pertama yang digunakan untuk terapi dislipidemia dengan menurunkan kolesterol LDL.¹⁶ Statin juga memiliki efek untuk meningkatkan kolesterol HDL dan menurunkan trigliserida.¹⁷ Statin secara kompetitif menghambat enzim HMG-CoA reduktase dengan mengikat ke situs aktif enzim dan menginduksi perubahan konformasi dalam strukturnya, sehingga mengurangi aktivitas enzim.¹⁸ Statin sebagai penghambat HMG-CoA reduktase juga berfungsi sebagai katalis yang berperan dalam mengkatalis konversi HMG-CoA menjadi asam mevalonat yang merupakan salah satu tahap dalam pembentukan kolesterol.¹⁹ Pencegahan pembentukan asam mevalonat menyebabkan penurunan kandungan kolesterol dalam hepatosit yang akan meningkatkan jumlah reseptor LDL di membran sel. Akibatnya, kadar kolesterol LDL dalam sirkulasi darah akan berkurang.²⁰ Namun, penggunaan statin dalam jangka waktu yang panjang dapat menimbulkan berbagai efek samping yaitu myalgia, miopati, dan nyeri otot.²¹ Bahkan, statin ini dilaporkan dapat menyebabkan hepatotoksik, diabetes mellitus tipe 2, dan neuropati perifer.²² Penggunaan statin juga memiliki kontraindikasi pada ibu hamil dan

menyusui serta pasien dengan penyakit hati kronik.²³ Jadi, selain memperbaiki pola hidup diperlukan pula komplemen terapi dislipidemia yang dapat menunjang pengobatan dislipidemia menggunakan bahan alami. Oleh karena itu, perlu dipertimbangkan penggunaan obat herbal alami sebagai komplemen pengobatan dislipidemia yang memiliki aktivitas serupa dengan statin. Beberapa tanaman memiliki aktivitas penghambat HMG-CoA reduktase karena senyawa aktif yang dikandungnya. Flavonoid menjadi salah satu kandungan kimia pada tanaman yang berperan dalam penurunan kadar kolesterol dalam darah dengan menghambat HMG-CoA reduktase.^{15,24,25} Flavonoid memiliki aktivitas penghambat HMG-CoA reduktase karena adanya gugus -OH pada C3', C4', dan C5 serta gugus C=O pada C4. Gugus tersebut berperan dalam pembentukan ikatan hidrogen dengan asam amino pada HMG-CoA reduktase melalui interaksi hidrofobik.²⁶ Artikel ulasan ini bertujuan untuk merangkum berbagai penelitian-penelitian terkait aktivitas penghambat HMG-CoA reduktase dari tanaman herbal sebagai terapi dislipidemia.

2. Metode

Pengumpulan data dilakukan dengan menggunakan metode tinjauan literatur (*literature review*) dari penelitian yang telah dipublikasi sebelumnya. Studi tinjauan pustaka dilakukan dengan mencari kata kunci dislipidemia, tanaman herbal, HMG-CoA reduktase, dan lain-lain pada sumber data sekunder yaitu pada situs *Google Scholar*, *PubMed*, dan situs-situs jurnal lainnya. Tahun terbit paling lambat 10 tahun terakhir dalam rentang 2012-2022. Kriteria eksklusi adalah artikel *review* dan artikel dengan tahun publikasi di bawah tahun 2012 serta publikasi mengenai antidislipidemia dengan mekanisme selain penghambatan terhadap HMG-CoA reduktase.

3. Hasil

Masing-masing tanaman diekstraksi terlebih dahulu sesuai dengan pelarutnya

hingga didapat ekstrak kental. Selanjutnya dilakukan pengujian *in vitro* secara enzimatik untuk mengetahui aktivitas penghambatan terhadap HMG-CoA reduktase pada tanaman. Aktivitas penghambatan terhadap HMG-CoA reduktase ini didasarkan pada pengukuran secara spektrofotometri. Ekstrak tanaman yang telah didapat direaksikan dengan campuran yang mengandung NADPH, HMG-CoA substrat, dan buffer kalium fosfat yang berisi kalium klorida, asam etilendiamintetraasetat, dan dithiothreitol diikuti dengan penambahan enzim HMG-CoA reduktase. Setelah itu, diukur absorbansi menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 340 nm. Obat golongan statin seperti simvastatin digunakan sebagai kontrol positif dan aquadest digunakan sebagai kontrol negatif. Selanjutnya dihitung persen penghambatan terhadap HMG-CoA reduktase dengan menggunakan rumus berikut:

$$\% \text{ Penghambat HMG-CoA reduktase} = \frac{\Delta \text{absorbansi kontrol} - \Delta \text{absorbansi sampel}}{\Delta \text{absorbansi kontrol}} \quad 15,27,28$$

Selain itu, aktivitas penghambatan terhadap HMG-CoA reduktase juga dapat dilakukan secara *in silico* dengan penambatan molekuler dan *in vivo*. Uji *in silico* untuk mengetahui aktivitas penghambatan terhadap HMG-CoA reduktase dilihat dari score penambatan, nilai log P, molekul senyawa tidak lebih dari 500 Dalton, jumlah H donor tidak lebih dari 5 dan H asektor tidak lebih dari 10.²⁹ Pengujian antidislipidemia secara *in vivo* dilakukan pada hewan uji seperti tikus atau kelinci yang diinduksi hiperkolesterol dan selanjutnya diberi perlakuan uji dengan memberikan ekstrak tanaman yang akan diuji.^{25,30}

Dari hasil tinjauan pustaka, terdapat 15 tanaman yang memiliki aktivitas sebagai penghambat HMG-CoA reduktase yang dapat dilihat pada Tabel 1.

4. Pembahasan

4.1. *Acacia senegal* L. Willd

Acacia senegal L. Willd masuk ke dalam famili Fabaceae dan genus *Senegalia* Raf.⁴⁰ Pengujian dilakukan secara *in vivo* pada

Tabel 1. Tanaman Penghambat HMG-CoA Reduktase

No	Nama Tumbuhan	Bagian Tumbuhan	Senyawa Aktif	% Inhibisi terhadap HMG-CoA Reduktase	Sumber
1.	<i>Acacia senegal</i> L. Willd	Biji	Asam eikosanoat, asam linoleat, dan flavan-3-ol	74,1	24
2.	<i>Amaranthus viridis</i> L.	Daun	Fenolik dan flavonoid	71	25
3.	<i>Basella alba</i> L.	Daun	Tannin dan flavonoid	74,1	15
4.	<i>Ficus virens</i> W.T.Aiton	Kulit batang	n-Octadecanyl-O- α -D-glucopyranosyl (6' \rightarrow 1'')-O- α -D-glucopyranoside	98,5	31
5.	<i>Garcinia xanthochymus</i>	Daging buah	Kuersetin dan morelloflavon	55,63 \pm 10,58	32
6.	<i>Gnetum gnemon</i> L.	Biji	Piceid, gnetin C, dan gnemonol L	74,8	33
7.	<i>Guazuma ulmifolia</i> Lam.	Daun	Flavonoid	82,8	34
8.	<i>Jatropha gossypifolia</i> L.	Daun	Flavonoid	76,5	35
9.	<i>Plukenetia volubilis</i> L.	Kulit kacang	Tokoferol	65	36
10.	<i>Prosopis cineraria</i> (L.) Druce	Biji polong	α -asarone	67,1	37
11.	<i>Spinacia oleracea</i> L.	Akar dan Bunga	Flavonoid, stigmasterol, dan α -linoleat	78,19 dan 72,68	38
12.	<i>Syzygium polyanthum</i>	Daun	Flavonoid	86,55	26
13.	<i>Uncaria gambir</i> (W.Hunter) Roxb.	Daun	Katekin	97,46	28
14.	<i>Vernonia condensate</i>	Daun	Asam kafeoilkuinat	98	39
15.	<i>Zingiber officinale</i> var. <i>Rubrum</i>	Rimpang	Curcumin, capsaicin, gingerol, shogaol, dan paradol	Tidak disebutkan	29

kelinci putih dengan hiperkolesterolemia yang diberikan ekstrak akuos biji *Acacia senegal* L. Willd menunjukkan perubahan profil lipid seperti kolesterol total, trigliserida, dan kolesterol LDL secara signifikan. Kandungan Asam eikosanoat, asam linoleat, dan flavan-3-ol pada ekstrak akuos biji *Acacia senegal* L. Willd secara signifikan menghambat biosintesis kolesterol di jaringan hepatic dan bertanggung jawab dalam regresi aterosklerosis. Uji *in vitro* juga menunjukkan aktivitas penghambatan HMG-CoA reduktase pada ekstrak biji sebesar 74,1% dengan nilai

IC₅₀ sebesar 0,064 μ g/mL.²⁴

4.2. *Amaranthus viridis* L.

Amaranthus viridis L. yang dikenal sebagai bayam hijau pada masyarakat lokal termasuk ke dalam famili Amaranthaceae dan genus *Amaranthus* L.⁴¹ Pada pengujian secara *in vitro* didapat bahwa ekstrak daun *Amaranthus viridis* L. dapat menghambat HMG-CoA reduktase secara nonkompetitif dengan nilai inhibisi sebesar 71%. Inhibitor akan berinteraksi dengan kompleks enzim-substrat dimana ikatan ini mengubah bentuk

sisi aktif enzim dan mencegah pembentukan kolesterol. Aktivitas penghambatan HMG-CoA reduktase pada ekstrak daun *Amaranthus viridis* L. memiliki potensi dalam mengurangi kolesterol dalam tubuh.²⁵ Ekstrak *Amaranthus viridis* L. juga diuji secara *in vivo* menggunakan kelinci yang diberi diet kolesterol 2% menunjukkan adanya penurunan yang signifikan pada kolesterol total, kolesterol LDL, dan trigliserida jika dibandingkan dengan kelinci normal setelah 4 minggu. Pemberian ekstrak *Amaranthus viridis* L. dengan dosis 100 dan 200 mg/kg menurunkan kadar kolesterol total masing-masing sebesar 44,4% dan 49,9%, kolesterol LDL sebesar 43,6% dan 50,3%, serta trigliserida sebesar 35,4% dan 38,3%. Nilai penurunan ini hampir sama dengan simvastatin sebagai kontrol positif.⁴²

4.3. *Basella alba*

Basella alba termasuk ke dalam famili Basellaceae dan genus *Basella* L.⁴³ Ekstrak daun *Basella alba* diuji secara *in vitro* dan didapat memiliki efek penghambatan terhadap HMG-CoA reduktase pada *Basella alba* sebesar 74,1% dengan simvastatin sebagai pembanding memiliki efek penghambatan HMG-CoA reduktase sebesar 85,1%. Oleh karena itu, *Basella alba* menunjukkan kemampuan yang kuat menjadi penghambat HMG-CoA reduktase.¹⁵ Ekstrak *Basella alba* juga diuji secara *in vivo* menggunakan kelinci yang diberi diet tinggi kolesterol, hasilnya menunjukkan adanya penurunan yang signifikan pada kolesterol total, kolesterol LDL, dan trigliserida setelah 4 minggu pemberian ekstrak. Pemberian ekstrak *Basella alba* dengan dosis 100 dan 200 mg/kg menurunkan kadar kolesterol total masing-masing sebesar 49% dan 54,2%, kolesterol LDL sebesar 45% dan 50,1%, serta trigliserida sebesar 34,9% dan 39,7%. Lalu, juga meningkatkan kolesterol HDL sebesar 39,6% dan 53,4% pada dosis 100 dan 200 mg/kg. Kolesterol HDL terlibat dalam proses penyerapan dan pengangkutan kolesterol ke hati. Suatu penelitian menunjukkan bahwa tingkat HDL yang rendah memainkan peran penting dalam proses aterogenik. Dengan demikian, pendekatan terapeutik

untuk meningkatkan tingkat HDL secara luas dianjurkan. Peningkatan kolesterol HDL seperti yang ditunjukkan pada kelinci yang diberi perlakuan ekstrak *Basella alba* menjadi agen hiperkolesterolemia yang ideal karena mengurangi risiko aterosklerotik.³⁰

4.4. *Ficus virens* W.T.Aiton

Ficus virens W.T.Aiton termasuk ke dalam famili Moraceae dan genus *Ficus* L.⁴⁴ Dilakukan pengujian secara *in vitro* menggunakan 20 fraksi ekstrak metanol *Ficus virens* W.T.Aiton. untuk skrining aktivitas penghambatan terhadap HMG-CoA reduktase. Diperoleh fraksi F18 memiliki efek penghambatan terhadap HMG-CoA reduktase paling baik yaitu sebesar 98,5% dengan nilai IC₅₀ sebesar 84 ng/ml. Selanjutnya dilakukan uji *in silico* antara HMG-CoA reduktase dan inhibitor F18 dan didapat mekanisme penghambatan secara nonkompetitif pada pengujian *in vitro*. Berdasarkan pengujian *in vitro* dan *in silico* sebelumnya, dilakukan pengujian secara *in vivo* untuk mengevaluasi efek antidislipidemia menggunakan tikus yang diberikan ekstrak metanol *Ficus virens* W.T.Aiton dengan dosis 50 dan 100 mg/tikus, didapat hasil yang signifikan pada penurunan konsentrasi total kolesterol, trigliserida, dan kolesterol LDL.³¹

4.5. *Garcinia xanthochymus*

Garcinia xanthochymus termasuk ke dalam famili Clusiaceae dan genus *Garcinia* L.⁴⁵ Pengujian *in vitro* menggunakan HMG-CoA reductase assay kit dilakukan pada ekstrak metanol, etil asetat, dan n-heksan dari tumbuhan *Garcinia xanthochymus*. Didapat aktivitas penghambatan HMG-CoA reduktase tertinggi terdapat pada ekstrak etil asetat *Garcinia xanthochymus* sebesar 55,63%±10,58%. *Garcinia xanthochymus* mengandung kuersetin yang merupakan salah satu jenis flavonoid paling efektif untuk mencegah oksidasi LDL dibandingkan dengan flavonoid lain seperti myricetin, kaempferol, dan morin. Selain itu, terdapat kandungan morelloflavon yang dapat menghambat aktivitas HMG-CoA reduktase dengan mengikat pada bagian hidrofobik dari situs aktif atau subunit enzim tersebut. Struktur

cincin B siklik pada morelloflavon dapat berikatan dengan enzim karena menyerupai cincin pyran dalam kelompok HMG-CoA dan statin untuk mencegah enzim yang mengikat substrat. Morelloflavon secara kompetitif menghambat HMG-CoA reduktase.³²

4.6. *Gnetum gnemon* L.

Gnetum gnemon L. termasuk ke dalam famili Gnetaceae dan genus *Gnetum* L.⁴⁶ Ekstrak n-heksan, etil asetat, metanol, dan diklorometana dari biji *Gnetum gnemon* L. diuji secara *in vitro* untuk melihat aktivitas penghambat HMG-CoA reduktase. Aktivitas penghambatan HMG-CoA reduktase tertinggi terdapat pada ekstrak diklorometana *Gnetum gnemon* L. dengan nilai 64,78% diikuti dengan ekstrak etil asetat dengan nilai 57,86%. Selanjutnya dilakukan uji secara *in silico*, didapat hasil bahwa senyawa piceid, gnetin C, dan gnemonol L pada *Gnetum gnemon* L. berinteraksi dengan residu esensial pada interaksi hidrofobik dimana residu asam amino ini memiliki kemiripan dengan obat statin yang merupakan ligand dari HMG-CoA reduktase.³³ Selain itu, dilakukan uji secara *in vivo* menggunakan tikus putih jantan galur wistar berumur 8-12 minggu yang diinduksi hiperkolesterol. Hewan uji yang diberikan ekstrak biji *Gnetum gnemon* L. menunjukkan adanya penurunan kolesterol LDL sebesar 20,42%. Penurunan kadar kolesterol LDL ini dapat disebabkan karena ekstrak biji *Gnetum gnemon* L. mengandung berbagai macam stilbenoid termasuk trans-resveratrol, gnetin C, gnetin L, gnesoside A (GC-diglucoside), gnesoside C (GC-monoglucoside) dan gnesoside D (GC-monoglucoside).⁴⁷ Penurunan kadar kolesterol kemungkinan berhubungan dengan kandungan resveratrol yang dimiliki oleh ekstrak biji *Gnetum gnemon* L. dimana resveratrol dapat menurunkan kolesterol LDL serum melalui proses fosforilase 5'-AMP-protein pengaktif kinase (AMPK) yang akan menghambat asetil-KoA karboksilase untuk menghambat oksidasi asam lemak dan menekan sintesis kolesterol.⁴⁸

4.7. *Guazuma ulmifolia* Lam.

Guazuma ulmifolia Lam. termasuk

ke dalam famili Malvaceae dan genus *Guazuma* Mill.⁴⁹ Pengujian dilakukan secara *in vitro* dimana ekstrak etanol flavonoid dari ekstrak daun *Guazuma ulmifolia* Lam. pada konsentrasi 10 ppm menunjukkan aktivitas penghambat HMG-CoA reduktase sebesar 82,8% yang juga menjadi nilai yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan pravastatin sebagai kontrol dengan aktivitas inhibitor HMG-CoA reduktase sebesar 73,91%.³⁴ Selain itu, dilakukan pengujian secara *in vivo* menggunakan tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi dislipidemia. Hewan uji diberikan ekstrak daun *Guazuma ulmifolia* Lam. dengan dosis 25 mg/kgBB dan menunjukkan adanya penurunan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, trigliserida dalam darah serta meningkatkan kolesterol HDL dalam darah.⁵⁰ Ekstrak daun *Guazuma ulmifolia* Lam. mengandung flavonoid yang telah terbukti dapat memperbaiki profil lipid darah pada tikus yang mengalami dislipidemia.⁵¹ Flavonoid dapat menangkap radikal bebas dan mencegah proses peroksidasi lipid di mikrosom dan liposom.⁵² Flavonoid juga memiliki kemampuan untuk menghambat CETP (*Cholesteryl ester transfer protein*) dimana ketika aktivitas CETP dihambat, maka dapat meningkatkan kadar kolesterol HDL dan menurunkan kadar kolesterol LDL.⁵⁰

4.8. *Jatropha gossypifolia* L.

Jatropha gossypifolia L. termasuk ke dalam famili Euphorbiaceae dan genus *Jatropha* L.⁵³ Pengujian *in vitro* menggunakan HMG-CoA reductase assay kit dilakukan pada ekstrak metanol *Jatropha gossypifolia* L. dan didapat aktivitas penghambatan HMG-CoA reduktase sebesar 69,2; 50,0; 76,5 dan 73,3% pada konsentrasi 0,1; 0,01; 0,001 dan 0,0001 ppm. Jadi, aktivitas penghambatan HMG-CoA reduktase tertinggi terdapat pada ekstrak *Jatropha gossypifolia* L. pada konsentrasi 0,001 ppm sebesar 76,5%.³⁵ Selain itu, dilakukan pengujian secara *in vivo* menggunakan hewan uji tikus putih jantan galur wistar yang diberikan isolat tannin dari ekstrak *Jatropha gossypifolia* L. dengan dosis 25 dan 50 mg/kgBB selama 35 hari menunjukkan adanya penurunan kolesterol

LDL dan peningkatan kolesterol HDL secara signifikan. Penurunan profil lipid dengan pemberian tannin ini disebabkan karena tannin menstimulasi enzim lipoprotein lipase sehingga kadar kolesterol dapat menurun.⁵⁴

4.9. *Plukenetia volubilis* L.

Plukenetia volubilis L. termasuk ke dalam famili Euphorbiaceae dan genus *Plukenetia* L.⁵⁵ Ekstrak *nutshell* dari *Plukenetia volubilis* L. memiliki aktivitas penghambat HMG-CoA reduktase sebesar 65% pada konsentrasi 125 µg/mL dan meningkat menjadi 99% pada konsentrasi 250 µg/mL. Tidak seperti obat statin yang secara kompetitif menghambat HMG-CoA reduktase, ekstrak *nutshell* dari *Plukenetia volubilis* L. menunjukkan penghambatan secara non-kompetitif. Mekanisme penghambatan ini lebih spesifik dan efisien dibandingkan dengan jenis penghambatan lainnya. Penghambatan secara non-kompetitif hanya mengikat kompleks enzim-substrat, sedangkan penghambatan secara kompetitif memiliki afinitas untuk enzim dan bersaing untuk mengikat substrat. Selain menghambat HMG-CoA reduktase, Ekstrak *nutshell* dari *Plukenetia volubilis* L. memiliki aktivitas anti-kolesterol esterase yang dapat menurunkan konsentrasi kolesterol dalam darah.³⁶

4.10. *Prosopis cineraria* (L.) Druce

Prosopis cineraria (L.) Druce termasuk ke dalam famili Fabaceae dan genus *Prosopis* L.⁵⁶ Berdasarkan pengujian secara *in vitro* terhadap penghambatan HMG-CoA reduktase, ekstrak dari tanaman *Prosopis cineraria* (L.) Druce memiliki kemampuan penghambatan sebesar 67,1%. Pengujian secara *in vivo* pada kelinci yang diberikan ekstrak etanol *Prosopis cineraria* (L.) Druce menunjukkan penurunan konsentrasi kolesterol yang signifikan dan juga dapat menurunkan level plak atheroma pada aorta. Kandungan α-asarone pada ekstrak *Prosopis cineraria* (L.) Druce memiliki peran sebagai antioksidan sekaligus penghambat HMG-CoA reduktase.³⁷

4.11. *Spinacia oleracea* L.

Spinacia oleracea L. termasuk ke dalam

famili Amaranthaceae dan genus *Spinacia* L.⁵⁷ Pengujian secara *in vitro* pada ekstrak akar dan bunga *Spinacia oleracea* L. menghasilkan aktivitas penghambat HMG-CoA reduktase sebesar 78,19% pada ekstrak akar dan 72,68% pada ekstrak bunga. Lalu, ekstrak ini dilakukan pengujian secara *in vivo* pada tikus dengan kondisi hiperkolesterolemia. Pengujian dengan ekstrak akar dan bunga *Spinacia oleracea* L. menunjukkan penurunan yang signifikan pada konsentrasi kolesterol total, kolesterol LDL, dan trigliserida serta peningkatan yang signifikan pada konsentrasi kolesterol HDL.³⁸

4.12. *Syzygium polyanthum*

Syzygium polyanthum termasuk ke dalam famili Myrtaceae dan genus *Syzygium* Gaertn.⁵⁸ Pengujian penghambatan terhadap HMG-CoA reduktase dilakukan dengan menggunakan dua metode ekstraksi yaitu metode perkolasi dan soxhlet untuk membandingkan hasil yang didapat. Hasilnya, ekstrak etanol daun salam yang diperoleh melalui ekstraksi soxhlet memiliki potensi tiga kali lebih tinggi dibandingkan metode perkolasi dengan persen penghambatan sebesar 86,55% pada konsentrasi 300 µg/ml. Hal ini menunjukkan bahwa metode soxhlet mampu mengekstraksi senyawa aktif yang berperan dalam penghambatan HMG-CoA reduktase dan senyawa tersebut stabil di bawah pemanasan.²⁶ Selain itu, dilakukan pengujian secara *in vivo* menggunakan tikus putih galur wistar yang diinduksi diet tinggi lemak yang diberi fraksi etil asetat ekstrak daun salam dengan dosis 20mg/200gBB setiap hari selama 21 hari dapat menurunkan kadar trigliserida dan meningkatkan kadar kolesterol HDL secara signifikan. Adanya aktivitas penghambatan pada *Syzygium polyanthum* diketahui karena kandungan flavonoid yang dapat menghambat stress oksidatif sehingga dapat menurunkan kadar kolesterol. Kuersetin yang terkandung dalam daun salam juga dapat meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase sehingga dapat mempengaruhi kadar trigliserida tikus hiperkolesterolemia.⁵⁹

4.13. *Uncaria gambir* (W.Hunter) Roxb.

Uncaria gambir (W.Hunter) Roxb. termasuk ke dalam famili Rubiaceae dan genus *Uncaria* Schreb.⁶⁰ Tanaman ini mengandung tinggi katekin sebanyak 7-73%. Ekstrak dan isolat katekin memiliki aktivitas antioksidan yang dipengaruhi oleh katekin sebagai kandungan flavonoid utama. Berdasarkan pengujian *in vitro*, katekin memiliki efek penghambatan terhadap HMG-CoA reduktase sebesar 97,46% dengan simvastatin digunakan sebagai kontrol positif memiliki efek penghambatan sebesar 85,74%. Dengan demikian, diperoleh potensi penghambatan pada isolat katekin lebih besar dari simvastatin.²⁸ Selain itu, pada penelitian lain menunjukkan bahwa fraksi etil asetat ekstrak daun gambir dengan dosis 20 mg/Kg dapat menurunkan kolesterol total, trigliserida, LDL, dan meningkatkan HDL.⁶¹ Isolat katekin dengan dosis 10, 20, dan 40 mg/KgBB juga secara signifikan menurunkan tingkat lemak pada serum darah tikus.⁶²

4.14. *Vernonia condensate*

Vernonia condensate termasuk ke dalam famili Asteraceae dan genus *Vernonia* Schreb.⁶³ Sebelum memulai pengujian terhadap enzim HMG-CoA reduktase, dilakukan uji sitoksisitas dekok terhadap sel HepG2 dan Caco-2. Diperoleh hasil bahwa *Vernonia condensate* tidak memiliki toksisitas akut per oral pada tikus. Selanjutnya, pengujian dilakukan dengan metode permeasi terhadap sel Caco-2. Senyawa fenolik yang terkandung dalam *Vernonia condensate* masuk ke sel interior lalu keluar melalui kompartemen basolateral memungkinkan senyawa ini untuk memasuki aliran darah dan mencapai organ, terutama hati di mana senyawa fenolik dapat menghambat biosintesis kolesterol melalui penghambat HMG-CoA reduktase. Hasil dekok dari *Vernonia condensate* juga menghambat aktivitas HMG-CoA reduktase dengan nilai IC₅₀ sebesar 271 g/ml. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak tersebut dapat bertindak sebagai agen pereduksi kolesterol seperti mekanisme kerja statin. Asam kafeoilkuinat sebagai kandungan utama dari *Vernonia condensate* menghambat enzim

HMG-CoA reduktase sebesar 98%.³⁹

4.15. *Zingiber officinale* var. *Rubrum*

Zingiber officinale var. *Rubrum* termasuk ke dalam famili Zingiberaceae dan genus *Zingiber* Mill.⁶⁴ Berdasarkan pengujian secara *in silico*, 5 senyawa yang terkandung dalam tanaman ini yaitu curcumin, capsaicin, gingerol, shogaol, dan paradol memberikan aktivitas inhibitor terhadap enzim HMG-CoA reduktase. Energi ikatan yang dihasilkan kelima senyawa ini lebih kecil jika dibandingkan dengan ligan pembandingnya yaitu simvastatin dan atorvastatin dengan nilai masing-masing -68,0176 dan -67,1836 kkal/mol. Berdasarkan hal tersebut, terdapat potensi inhibitor semua senyawa aktif tanaman jahe dalam menurunkan kadar dibandingkan dengan kedua ligan pembanding. Sehingga, kelima senyawa ini memiliki potensi sebagai alternatif obat baru pengganti simvastatin dan atorvastatin.²⁹

5. Kesimpulan

HMG-CoA reduktase merupakan enzim yang berperan dalam sintesis kolesterol yang berpengaruh pada kejadian penyakit dislipidemia. Dari 15 tanaman yang dikaji, *Ficus virens* W.T.Aiton memiliki aktivitas yang paling baik dalam menghambat enzim HMG-CoA reduktase dengan penghambatan sebesar 98,5% yang dapat berpotensi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai antidislipidemia alami. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui ada tidaknya potensi toksisitas pada tanaman dan perlu dilakukan uji klinik untuk mengetahui efikasi dan keamanan penggunaan tanaman sebagai antidislipidemia.

Daftar Pustaka

1. Morika. Pengaruh Pemberian Jus Tomat Terhadap Kadar Kolesterol. *J Kesehatan Saintika Meditory J Kesehatan Saintika Meditory*. 2020;2(2):113–20.
2. Permatasari SNI, Samsuri S, Kendran AAS. Theincrease Ofblood Cholesterol Levels in White Rats Supplemented Withcassava Yeast. *Indones Med Veterinus*. 2021;10(1):21–9.

3. Listiyana AD, Mardiana M, Prameswari GN. Obesitas sentral dan kadar kolesterol darah total. *J Kesehat Masy.* 2013;9(1):37–43.
4. Zhao W, An Z, Hong Y, Zhou G, Guo J, Zhang Y, et al. Low total cholesterol level is the independent predictor of poor outcomes in patients with acute ischemic stroke: A hospital-based prospective study. *BMC Neurol.* 2016;16(1):1–8.
5. Perrone MA, Feola A, Pieri M, Donatucci B, Salimei C, Lombardo M, et al. The effects of reduced physical activity on the lipid profile in patients with high cardiovascular risk during covid-19 lockdown. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(16).
6. Gidding SS, Allen NB. Cholesterol and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Lifelong Problem. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(11):1–3.
7. Hedayatnia M, Asadi Z, Zare-Feyzabadi R, Yaghooti-Khorasani M, Ghazizadeh H, Ghaffarian-Zirak R, et al. Dyslipidemia and cardiovascular disease risk among the MASHAD study population. *Lipids Health Dis.* 2020 Mar 16;19(1):1–11.
8. Subandrate, Susilawati, Safyudin. Mentorship of Prevention and Treatment Effort of Hypercholesterolemia in Students. *J Arsip Pengabdian Masy.* 2019;1(1):1–7.
9. Medyati N, Ridwan A, Russeng S, Stang. Karakteristik Dan Prevalensi Risiko Penyakit Kardiovaskular Pada Tukang Masak Warung Makan Di Wilayah Kerja Puskesmas Tamalanrea. *J Kesehat.* 2018;11(1):30–8.
10. Dipiro JT, Yee GC, Posey M, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod V. *Pharmacotherapy A Pathophysiology Approach.* Eleventh E. United State: McGraw Hill; 2020.
11. Pappan N, Rehman A. *Dyslipidemia.* In: StatPearl Publishing. Treasure Island: StatPearl Publishing; 2021.
12. Bolli P. Treatment of dyslipidemia: The problem of reaching the goal. *Atherosclerosis.* 2014;236(1):142–3.
13. Albarrati AM, Alghamdi MSM, Nazer RI, Alkorashy MM, Alshowier N, Gale N. Effectiveness of low to moderate physical exercise training on the level of low-density lipoproteins: A systematic review. *Biomed Res Int.* 2018;2018.
14. Cruz PMR, Mo H, McConathy WJ, Sabnis N, Lacko AG. The role of cholesterol metabolism and cholesterol transport in carcinogenesis: A review of scientific findings, relevant to future cancer therapeutics. *Front Pharmacol.* 2013;4:1–7.
15. Baskaran G, Salvamani S, Ahmad SA, Shaharuddin NA, Pattiram PD, Shukor MY. HMG-CoA reductase inhibitory activity and phytochemical investigation of *Basella alba* leaf extract as a treatment for hypercholesterolemia. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:509–17.
16. Bonfim MR, Oliveira ASB, Do Amaral SL, Monteiro HL. Treatment of dyslipidemia with statins and physical exercises: Recent findings of skeletal muscle responses. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(4):324–31.
17. PERKI. *Panduan Tata Laksana Dislipidemia.* Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia. 2017.
18. Dewi IP, Merry MS. Peranan Obat Golongan Statin. *Berk Ilm Kedokt Duta Wacana.* 2017;02(3):3–4.
19. Rensburg WJJ Van. Lifestyle Change Alone Sufficient to Lower Cholesterol in Male Patient With Moderately Elevated Cholesterol: A Case Report. *Am J Lifestyle Med.* 2019;13(2):148–55.
20. Oliveira EF, Santos-Martins D, Ribeiro AM, Brás NF, Cerqueira NS, Sousa SF, et al. HMG-CoA Reductase inhibitors: an updated review of patents of novel compounds and formulations (2011-2015). *Expert Opin Ther Pat.* 2016;26(11):1257–72.
21. Toth PP, Banach M. Statins: Then and Now. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2019;15(1):23–31.
22. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin Toxicity: Mechanistic Insights and Clinical Implications. *Circ Res.* 2019;124(2):328–50.
23. Bansal AB, Cassagnol M. *HMG-CoA Reductase Inhibitors [Internet].* StatPearl Publishing. 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>

- NBK542212/
24. Charan J, Riyad P, Ram H, Purohit A, Ambwani S, Kashyap P, et al. Ameliorations in dyslipidemia and atherosclerotic plaque by the inhibition of HMG-CoA reductase and antioxidant potential of phytoconstituents of an aqueous seed extract of *Acacia senegal* (L.) Willd in rabbits. *PLoS One*. 2022;17(3 March):1–22.
 25. Salvamani S, Gunasekaran B, Shukor MY, Shaharuddin NA, Sabullah MK, Ahmad SA. Anti-HMG-CoA reductase, antioxidant, and anti-inflammatory activities of *amaranthus viridis* leaf extract as a potential treatment for hypercholesterolemia. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2016;2016.
 26. Hartanti L, Yonas SMK, Mustamu JJ, Wijaya S, Setiawan HK, Soegianto L. Influence of extraction methods of bay leaves (*Syzygium polyanthum*) on antioxidant and HMG-CoA Reductase inhibitory activity. *Heliyon*. 2019;5(4):e01485.
 27. Rachmawati H, Soraya IS, Kurniati NF, Rahma A. In vitro study on antihypertensive and antihypercholesterolemic effects of a curcumin nanoemulsion. *Sci Pharm*. 2016;84(1):131–40.
 28. Yunarto N, Sulistyowati I, Finolawati A, Elya B, Saurisari R. HMG-CoA Reductase Inhibitory Activity of Extract and Catechin Isolate from *Uncaria Gambir* as a Treatment for Hypercholesterolemia. *J Southwest Jiaotong Univ*. 2021;56(6):490–9.
 29. Rosario Trijuliamos Manalu, Imelia Omega Meheda, Cintya Octaviani. Inhibition of HMG-CoA Reductase Activity from Active Compounds of Ginger (*Zingiber officinale*): In-Silico Study. *J Farm Etam*. 2021;1(1):32–8.
 30. Baskaran G, Salvamani S, Azlan A, Ahmad SA, Yeap SK, Shukor MY. Hypocholesterolemic and Antiatherosclerotic Potential of *Basella alba* Leaf Extract in Hypercholesterolemia-Induced Rabbits. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2015;2015.
 31. Iqbal D, Khan MS, Khan MS, Ahmad S, Hussain MS, Ali M. Bioactivity guided fractionation and hypolipidemic property of a novel HMG-CoA reductase inhibitor from *Ficus virens* Ait. *Lipids Health Dis*. 2015;14(1):1–15.
 32. Megawati, Elya B, Puspitasari N. Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase activity by extracts of *Garcinia Xanthochymus mesocarp* and total flavonoid assay quantification of the most active extract. *Int J Appl Pharm*. 2018;10(Special Issue 1):264–8.
 33. Hafizh KA, Nuraini P, Azminah, Arry Y, Yuditya A, Mun'im A. HMG-CoA Reductase Inhibitory Activity of *Gnetum gnemon* Seed Extract and Identification of Potential Inhibitors for Lowering Cholesterol Level. *J Young Pharm*. 2017;9(4):559–65.
 34. Hidayat M, Prahastuti S, Delima ER, Setiawati L, Soemardji AA. High Doses of Soybean, Jati Belanda and Their Combination Extracts Have No Acute Toxic Effects. *Heal Sci J Indones*. 2017;8(2):124–32.
 35. Moreno CB, Lengua MD, Amador AA. In vitro antioxidant and inhibitory activity of enzyme HMG-CoA reductase from the methanol extract of *Jatropha Gossypifolia*. 2020;9(1):4–14.
 36. Prasongsub W, Pimsan N, Buranapattarachote C, Punturee K. Anti-HMG-CoA reductase and antioxidant activities of *Sacha inchi* (*Plukenetia volubilis* L.) nutshell extract. *J Assoc Med Sci*. 2021;54(3):18–26.
 37. Ram H, Jaipal N, Charan J, Kashyap P, Kumar S, Tripathi R, et al. Phytoconstituents of an ethanolic pod extract of *Prosopis cineraria* triggers the inhibition of HMG-CoA reductase and the regression of atherosclerotic plaque in hypercholesterolemic rabbits. *Lipids Health Dis*. 2020;19(6):1–11.
 38. Hetta MH, Moawad AS, Hamed MAA, Sabri AI. In-vitro and In-vivo hypolipidemic activity of spinach roots and flowers. *Iran J Pharm Res*. 2017;16(4):1509–19.
 39. Arantes AA, Falé PL, Costa LCB, Pacheco R, Ascensão L, Serralheiro ML. Inhibition of HMG-CoA reductase activity and cholesterol permeation through Caco-2

- cells by caffeoylquinic acids from *Vernonia condensata* leaves. *Rev Bras Farmacogn.* 2016;26(6):738–43.
40. GBIF. *Acacia senegal* (L.) Willd. [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 12]. Available from: <https://www.gbif.org/species/2978697>
 41. GBIF. *Amaranthus viridis* L. 2022 [cited 2022 Jun 12]. Available from: <https://www.gbif.org/species/5384334>
 42. Salvamani S, Gunasekaran B, Shukor MY, Abu Bakar MZ, Ahmad SA. Phytochemical investigation, hypocholesterolemic and anti-atherosclerotic effects of: *Amaranthus viridis* leaf extract in hypercholesterolemia-induced rabbits. *R Soc Chem Adv.* 2016;6(39):32685–96.
 43. GBIF. *Basella alba* L. [cited 2022 Jun 12]. Available from: <https://www.gbif.org/species/3083504>
 44. GBIF. *Ficus virens* W.T.Aiton. 2022 [cited 2022 Jun 12]. Available from: <https://www.gbif.org/species/8292438>
 45. GBIF. *Garcinia xanthochymus* Hook.fil. ex J.Anderson. 2022 [cited 2022 Jun 12]. Available from: <https://www.gbif.org/species/8096611>
 46. GBIF. *Gnetum gnemon* L.. 2022 [cited 2022 Jun 12]. Available from: <https://www.gbif.org/species/2653133>
 47. Sagith DV, Ilmiawati C, Katar Y. Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Melinjo (*Gnetum gnemon*) Terhadap Kadar Kolesterol LDL Pada Tikus Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) Model Hiperkolesterolemia. *J Kesehat Andalas.* 2018;7(4):486.
 48. Shahi MM, Haidari F, Shiri MR. Comparison of effect of resveratrol and vanadium on diabetes related dyslipidemia and hyperglycemia in streptozotocin induced diabetic rats. *Adv Pharm Bull.* 2011;1(2):81–6.
 49. GBIF. *Guazuma ulmifolia* Lam. 2022 [cited 2022 Jun 12]. Available from: <https://www.gbif.org/species/3152195>
 50. Hidajat M, Aman IGM, Sukoco H, Siswanto FM. Ekstrak Etanol Daun Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk) Memperbaiki Profil Lipid Tikus (*Rattus norvegicus*) Wistar Jantan Dislipidemia. *J Sains dan Teknol Peternak.* 2020;1(1):25–30.
 51. Amani R. Flavonoid-rich beverage effects on lipid profile and blood pressure in diabetic patients. *World J Diabetes.* 2014;5(6):962.
 52. Mandić L, Sadžak A, Strasser V, Baranović G, Jurašin DD, Sikirić MD, et al. Enhanced protection of biological membranes during lipid peroxidation: Study of the interactions between flavonoid loaded mesoporous silica nanoparticles and model cell membranes. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11).
 53. GBIF. *Jatropha gossypifolia* L. 2022 [cited 2022 Jun 12]. Available from: <https://www.gbif.org/species/3072900>
 54. Kumar Issac P, Jayaseelan A, Chandrakumar S, Jaiganesh S, Sneha Chandrakumar S, Sundaresan S. Tannins of *Jatropha Gossypifolia* Exert Anti-Hyperlipidemic Effect in Streptozotocin-Nicotinamide Induced Diabetic Rats. *Eur J Biomed Pharm Sci.* 2018;5(2):607–14.
 55. GBIF. *Plukenetia volubilis* L. 2022 [cited 2022 Jun 12]. Available from: <https://www.gbif.org/species/3070717>
 56. GBIF. *Prosopis cineraria* (L.) Druce. 2022 [cited 2022 Jun 12]. Available from: <https://www.gbif.org/species/5358521>
 57. GBIF. *Spinacia oleracea* L. 2022 [cited 2022 Jun 12]. Available from: <https://www.gbif.org/species/3083647>
 58. GBIF. *Syzygium polyanthum* (Wight) Walp. 2022 [cited 2022 Jun 12]. Available from: <https://www.gbif.org/species/3182288>
 59. Irmadoly N, Wirajaya F, Chalista S, Fam F, Se H. Uji Aktivitas Antidislipidemia In Vivo Fraksi Ekstrak Daun Salam (*Eugenia polyantha*) pada Tikus Galur Wistar yang diinduksi Diet Tinggi Lemak. *J Kedokt dan Kesehat.* 2014;1(1):21–4.
 60. GBIF. *Uncaria gambir* (W.Hunter) Roxb. 2022 [cited 2022 Jun 12]. Available from: <https://www.gbif.org/species/5338190>
 61. Yunarto N, Elya B, Konadi L. Potensi Fraksi Etil Asetat Ekstrak Daun Gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) sebagai Antihyperlipidemia. *J Kefarmasian Indones.* 2015;5(1):1–10.
 62. Alioes Y, Sukma RR, Sekar SL. Effect of Gambir Catechin Isolate (*Uncaria Gambir* Roxb.) Against Rat Triacylglycerol Level

- (*Rattus novergicus*). IOP Conf Ser Earth Environ Sci. 2019;217(1).
63. GBIF. *Vernonia condensata* Baker, 1875. 2022 [cited 2022 Jun 12]. Available from: <https://www.gbif.org/species/103759469>
64. GBIF. *Zingiber officinale* var. *rubrum* Theilade. 2022 [cited 2022 Jun 12]. Available from: <https://www.gbif.org/species/2757288>