

**EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona muricata* Linn)  
TERHADAP PERUBAHAN KADAR FRAKSI LIPID PADA TIKUS PUTIH  
JANTAN (*Rattus norvegicus*) YANG MENGALAMI DISLIPIDEMIA**

**Prema Hapsari Hidayati<sup>1\*</sup>, Gina Isnı Djanuaresty Iskandar<sup>2</sup>, Mufia Muin<sup>3</sup>, Nurul Faiqah<sup>4</sup>,  
Agung Sukriadi<sup>5</sup>, Rahmawati Mamile<sup>6</sup>**

<sup>1,2,3,4,5,6</sup>Faculty of Medicine, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, 90231

Email: [prema.hapsari@umi.ac.id](mailto:prema.hapsari@umi.ac.id)

DOI: [10.24252/alami.v7i1.35608](https://doi.org/10.24252/alami.v7i1.35608)

**ABSTRACT**

Introduction: Dyslipidemia is associated with mortality from cardiovascular disease. Soursop leaves are a traditional medicine that can lower blood cholesterol levels. Studies on the effectiveness of soursop leaves on cholesterol levels are lacking. Objectives: To determine the effect of soursop leaf extract (*Annona muricata* Linn) on changes in lipid fraction levels in white male rats with dyslipidemia. Methods: This study used one group pre-test post-test on 15 male white rats which were divided into 3 groups. The first group was given soursop leaf extract, the second group was given simvastatin and the third group was given a placebo. Results: At the start of the study, the mean total cholesterol levels in the group of rats that received *Annona muricata* extract were 188.4 mg/dL, triglycerides 107.4 mg/dl, LDL 94 mg/dl, and HDL 24.8 mg/dl. After treatment, the mean total cholesterol level was 136.2 mg/dL (p=0.023), triglycerides 90.4 mg/dL (p=0.018), LDL 81 mg/dL (p=0.000), HDL 28.8 mg/dL (p=0.02). Conclusion: *Annona muricata* L leaf extract can significantly reduce total cholesterol, LDL cholesterol, and triglyceride levels, and can also increase HDL cholesterol levels in the diet-induced hypercholesteromical rat group.

**Keywords:** Cholesterol, LDL, Triglycerides, HDL, Soursop leaves, *Annona muricata* Linn

**ABSTRAK**

Latar Belakang: Dislipidemia berhubungan dengan angka mortalitas akibat penyakit kardiovaskuler. Daun sirsak adalah obat tradisional yang dapat menurunkan kadar kolesterol darah. Studi mengenai efektivitas daun sirsak terhadap kadar kolesterol masih kurang dan mendapatkan hasil bervariasi. Tujuan: Mengetahui efek ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* Linn) terhadap perubahan kadar fraksi lipid pada Tikus jantan putih yang mengalami dislipidemia. Metode: Penelitian ini menggunakan *one group pre-test post-test* pada 15 ekor tikus putih jantan yang dibagi menjadi 3 kelompok. Kelompok pertama diberi ekstrak daun sirsak, kelompok kedua diberi simvastatin dan kelompok ketiga diberi placebo. Hasil: Pada awal penelitian, pada kelompok tikus yang mendapat ekstrak *Annona muricata*, rerata kadar kolesterol total adalah 188,4 mg/dL, trigliserida 107,4 mg/dl, LDL 94 mg/dl, dan HDL 24,8 mg/dl. Setelah perlakuan didapatkan rata rata kadar kolesterol total 136,2 mg/dL (p=0.023), trigliserida 90,4 mg/dL (p=0.018), LDL 81 mg/dL (p=0.000), HDL 28.8 mg/dL (p=0.02). Kesimpulan: Ekstrak daun *Annona muricata* L dapat menurunkan secara signifikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, dan trigliserida, serta juga dapat meningkatkan kadar kolesterol HDL pada kelompok tikus hiperkolesteromia yang diinduksi oleh diet.

**Kata Kunci:** Kolesterol, LDL, Trigliserida, HDL, Daun sirsak, *Annona muricata* Linn

**Pendahuluan**

Menurut *World Health Organization* (WHO), pada tahun 2016 diperkirakan 31% kematian disebabkan oleh penyakit kardiovaskuler, dari angka ini sekitar 85% akibat serangan jantung dan stroke.<sup>1</sup> Salah satu faktor resiko terjadinya kelainan kardiovaskuler dan serebrovaskuler adalah kondisi dislipidemia. Kadar fraksi lipid darah yang tinggi dapat menyebabkan penumpukan plak berlebih pada pembuluh darah sehingga mengganggu aliran darah dan menimbulkan kelainan.<sup>2</sup> Di Indonesia sendiri, berdasarkan RISKESDAS tahun 2018, data angka kejadian penyakit jantung sebesar 1.5%. Angka ini didapatkan meningkat seiring dengan bertambahnya umur.<sup>3</sup> Disisi lain, prevalensi dislipidemia di Indonesia masih cukup



tinggi. Data RISKESDAS tahun 2018 menunjukkan ada sekitar 21,2% penduduk Indonesia yang berusia >15 tahun yang memiliki kadar kolesterol total borderline dan 7,6% penduduk memiliki kadar kolesterol total tinggi. Data RISKEDAS juga menunjukkan 35,7% populasi yang berusia  $\geq 15$  tahun mempunyai proporsi *Low Density Lipoprotein* (LDL) yang abnormal, 24,3% mempunyai kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) yang rendah, dan 27,9% dengan kadar trigliserid yang tidak normal.<sup>3</sup>

Dislipidemia didefinisikan sebagai gangguan metabolisme lemak yang memiliki ciri berupa peningkatan fraksi lipid dalam darah. Kelainan fraksi lipid ditandai dengan penurunan kolesterol HDL (<0.9mmol / l atau 35mg / dl), serta peningkatan kolesterol total (> 5.20mmol / l atau 200mg / dl), kolesterol LDL (> 3.34mmol / l atau 130mg / dl), dan kadar trigliserida (> 2.8mmol / l atau 250mg / dl).<sup>4</sup> Sebagaimana yang sudah diketahui, kadar fraksi lipid darah yang tinggi, terutama LDL, merupakan faktor risiko utama terjadinya penyakit jantung koroner. Oksidasi kolesterol LDL memegang peranan penting dalam proses pembentukan plak aterosklerosis. LDL teroksidasi (OxLDL) akan mengekspresikan phosphorylcholine (PC), yang nantinya diserap oleh makrofag pada subendotel dan berubah menjadi sel foam. Sel foam akan mengeluarkan sitokin proinflamatori, *growth factor*, dan menginduksi apoptosis. Setelah proses inflamasi berlanjut, plak *atherosclerosis* akan terus bertambah hingga menjadi lesi progresif.<sup>5,6</sup>

Kontrol kolesterol darah yang baik merupakan salah satu langkah perawatan kesehatan yang penting untuk mencegah kelainan diatas. Manajemen dislipidemia dimulai dengan perubahan gaya hidup dengan mengkonsumsi makanan yang lebih sehat dan olahraga teratur. Namun seringkali itu belum bisa mencapai target yang optimal dan diperlukan obat penurun kadar kolesterol darah, dan yang paling sering digunakan adalah statin.<sup>7,8</sup> Selain menurunkan kadar kolesterol darah, pemberian statin bertujuan untuk memperlambat perkembangan aterosklerosis, menstabilkan plak yang rawan pecah, mengurangi risiko trombosis arteri, dan memperbaiki prognosis.<sup>9</sup> Statin adalah *3 hidroksi-3-methylglutaryl coenzymeA* (HMG-CoA) reduktase inhibitor yang digunakan untuk menurunkan kolesterol plasma, golongan ini memiliki efek pleiotropik yang dapat menurunkan inflamasi, aterogenesis, dan kerusakan kardiovaskuler pada penderita hiperkolesterolemia. Golongan statin terdiri dari Simvastatin, pravastatin, fluvastatin, dan atorvastatin.<sup>7</sup> Beberapa studi menunjukkan terapi atorvastatin dan simvastatin dapat menurunkan profil lipid pada pasien dislipidemia dan dapat membantu mencapai target kolesterol LDL.<sup>10,11</sup> Di Indonesia, simvastatin sudah digunakan sejak lama dan secara luas karena efektivitasnya yang cukup baik dan harga yang sangat terjangkau. Namun, simvastatin juga menimbulkan beberapa efek samping yaitu hepatotoksik, rabdomiolisis, nyeri abdominal, konstipasi, asthenia nyeri kepala, mual, reaksi hipersensitif, miopati dan rabdomiolisis.<sup>12</sup> Hal ini menyebabkan beberapa pasien enggan untuk meminum obat ini sebagai anti dislipidemia. Disisi lain perkembangan obat tradisional di Indonesia dirasakan cukup pesat dan dianggap sebagai salah satu pengobatan alternatif tampak cukup menjanjikan untuk menurunkan kadar kolesterol darah, salah satunya adalah *Annona muricata* Linn.<sup>4,12</sup>

*Annona muricata* Linn atau sirsak adalah salah satu tanaman buah tropis asli yang berasal dari Karibia, Amerika Tengah, Amerika Utara, dan Amerika Selatan. Di Indonesia buah sirsak dikenal dengan berbagai macam nama atau nama yang berbeda untuk tiap daerah tersebut seperti nangka sabrang, nangka landa (Jawa), sirsak (Sunda), sirikaya balanda (Bugis dan Makassar), dan naka walanda (Ternate).<sup>13</sup> Daun *Annona muricata* Linn bermanfaat untuk mengobati luka

dan abses. Selain itu juga mempunyai efek anti parasit, anti inflamasi, antidiabetik (Chan *et al.*, 2020; Omar, Abdussalam-mohammed and Omar, 2020). Beberapa penelitian mendapatkan bahwa daun *Annona muricata* Linn juga mempunyai efek anti hiperlipidemik. Berdasarkan identifikasi kualitatif senyawa metabolik dan hasil skrining fitokimia bahwa ekstrak daun sirsak mengandung tannin, glikosid, saponin dan flavonoid.<sup>14</sup> Flavonoid dan saponin dapat bertindak secara sinergis sebagai agen antihiperlipidemik melalui mekanismenya untuk meningkatkan aktivitas *insulin induced gene 1/2* (INSIG1 / 2). Gen ini menyebabkan degradasi *sterol regulatory element binding protein-1c* (SREBP-1c) yang merupakan protein yang berfungsi untuk sintesis *HMGCoA reduktase*.<sup>15</sup> Penurunan kolesterol disebabkan kandungan senyawa metabolik yang terdapat dalam ekstrak daun sirsak. Flavonoid dapat menurunkan kadar kolesterol darah dengan cara meningkatkan ekskresi asam empedu dan mengurangi kekentalan (viskositas) darah, sehingga mengurangi terjadinya pengendapan lemak pada pembuluh darah.<sup>16</sup> Flavonoid dan saponin dapat bertindak secara individual, sebagai agen antihiperlipidemia melalui mekanismenya sendiri. Flavonoid memiliki efek menghambat enzim HMG CoA reduktase sehingga dapat bekerja menurunkan kolesterol darah. Sedangkan saponin berperan menghambat penyerapan kolesterol di usus. Konsekuensi penghambatan penyerapan kolesterol adalah kolesterol dikeluarkan dari tubuh bersama feses yang merupakan lintasan utama untuk mengeluarkan kolesterol. Analisa keamanan dan tolerabilitas daun *Annona muricata* menurut studi didapatkan kesimpulan bahwa ekstrak daun ini cukup aman digunakan dan dikonsumsi.<sup>17</sup>

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui efektivitas ekstrak daun *Annona muricata* dalam menurunkan kadar kolesterol. Namun didapatkan hasil yang bervariasi, dan beberapa menunjukkan hasil yang bertolak belakang. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang perbandingan efektivitas ekstrak daun sirsak dan simvastatin terhadap perubahan kadar fraksi lipid pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi lemak tinggi.

## Metode

Penelitian merupakan eksperimental dan telah memperoleh persetujuan dari komisi etik penelitian Kesehatan Universitas Muslim Indonesia dan Rumah Sakit Ibnu Sina YW-UMI dengan nomor 177/A.1/KEPK-UMI/V/2018

### a. Pembuatan ekstrak daun *Annona muricata* linn

Daun sirsak yang sudah dikeringkan di oven dihaluskan dengan menggunakan blender. Sebanyak 150 gram tepung daun sirsak diekstraksi dengan cara maserasi menggunakan 1500 ml etanol 70%. Setelah dimaserasi selama 5 hari (setiap hari dikocok) hasil larutan disaring terlebih dahulu dengan saringan kasar kemudian disaring dengan menggunakan kertas saring Whartman no.42. Hasil filtrat kemudian dievaporasi dalam oven untuk menguapkan alkohol dan air. Ekstrak daun sirsak yang diberikan dengan dosis 100 mg/KgBB/ hari selama 7 hari perlakuan.

### b. Pembuatan Pakan Hiperkolesterolemik

Untuk mendapat kondisi tikus yang hiperkolesterol maka dilakukan induksi MDLT (Makanan Diet Tinggi Lemak) yang terdiri dari campuran lemak sapi dan minyak goreng dengan perbandingan 5:1.52 Pembuatan MDLT ini dilakukan dengan cara menimbang lemak sapi sesuai kebutuhan, kemudian dipanaskan sampai diperoleh

minyak sebanyak 25 ml. Lemak sapi kemudian ditambahkan dengan 5 ml minyak goreng. MDLT tersebut diberikan dengan volume sebanyak 2% BB selama 7 hari yang diselingi dengan pemberian kornet sapi.

c. Persiapan binatang coba

Penelitian ini menggunakan tikus (*Rattus norvegicus*) jantan yang mengalami dislipidemia. Pada awal penelitian semua tikus mendapat pakan standar yang kemudian dilanjutkan dengan pakan tinggi lemak yang terdiri dari lemak daging sapi dan kornet daging sapi selama 14 hari. Tikus dislipidemia yang menjadi sampel penelitian dibagi menjadi 3 kelompok secara acak dengan masing – masing kelompok berjumlah 5 ekor. Kelompok I merupakan kelompok yang mendapat perlakuan ekstrak daun sirsak (*Annona muricata Linn*), kelompok II mendapat perlakuan simvastatin, dan kelompok III mendapat pakan standar sebagai plasebo.

d. Pemeriksaan kadar fraksi lipid berdasarkan pengambilan darah binatang coba

Pengukuran data fraksi lipid *baseline* dilakukan pada hari ke 15 dan setelah terapi yaitu hari ke 21. Pengambilan darah tikus yang sebelumnya sudah dipuasakan selama 8-10 jam dilakukan dengan membuat luka dibagian *Vena caudalis* menggunakan *lancet*, lalu darah yang keluar diteteskan ke strip tes profil lipid kolesterol, kemudian dimasukkan ke alat atau kit LIPID PRO. Setelah menunggu sekitar 3 menit akan tampak hasil kadar kolestrol total, LDL, HDL dan Trigliserida.

e. Analisis statistik

Data yang diperoleh dianalisis secara statistik menggunakan program *Statistical Products and Service Solutions (SPSS) for Windows Release 23.0*. Dilakukan uji homogenitas *Shapiro-Wilk* untuk melihat normalitas distribusi data. Dilakukan uji Paired Samples T Tests untuk mengetahui perbedaan sebelum dan sesudah perlakuan diantara ketiga kelompok.

Pada penelitian ini tidak dilakukan tes atau uji kimia daun sirsak, namun melakukan studi literatur dan mendapatkan bahwa daun sirsak mengandung antioksidan antara lain tannin, glikosid, saponin dan flavonoid.

## Hasil

Kadar fraksi lipid sebelum dan sesudah perlakuan ekstrak daun sirsak dan simvastatin selama 1 minggu disajikan pada Tabel 1. Pemberian ekstrak daun sirsak dan simvastatin pada penelitian ini dapat menurunkan rata-rata kadar kolesterol, trigliserida, dan LDL. Penurunan kadar kolesterol, kadar trigliserida, dan kadar LDL paling signifikan didapatkan pada kelompok III dengan pemberian plasebo.

Tabel 1. Kadar Fraksi Lipid Sebelum Dan Setelah Pemberian Ekstrak Daun Sirsak

	Rerata kadar kolesterol total (mg/dl)		Nilai p	Rerata kadar trigliserida (mg/dl)		Nilai p	Rerata kadar LDL (mg/dl)		Nilai p	Rerata Kadar HDL (mg/dl)		Nilai p
	Awal Perlakuan	Akhir Perlakuan		Awal Perlakuan	Akhir Perlakuan		Awal Perlakuan	Akhir Perlakuan		Awal Perlakuan	Akhir Perlakuan	
<b>Kelompok I (ekstrak daun sirsak)</b>	188,4	136,2	0,023	107,4	90,4	0,018	94	81	0,000	24,8	28,8	0,002
<b>Kelompok II (simvastatin)</b>	339,4	147,8	0,001	146	86,8	0,028	118	95,6	0,004	20,6	27,2	0,002
<b>Kelompok III (placebo)</b>	166,2	164,3	0,834	86	82,4	0,311	92,8	92	0,812	25,8	25,8	1

## Pembahasan

Fitokimia adalah zat yang ditemukan pada tumbuhan yang menunjukkan potensi modulasi metabolisme manusia dengan cara yang bermanfaat untuk pencegahan penyakit kronis dan degeneratif. Di antara spesies fitofarmaka, daun *Annona muricata* Linn (Annonaceae), umumnya dikenal sebagai sirsak atau graviola, digunakan secara rutin untuk pengendalian berat badan dan digunakan dalam pengobatan tradisional sebagai agen antihipertensi, vasodilator, antidiabetes, dan hipolipidemik karena adanya beberapa senyawa bioaktif, seperti acetogenins, flavonoid, tanin, alkaloid, kumarin, dan terpenoid. Seluruh bagian tanaman *Annona muricata* dapat digunakan secara empiris sebagai obat herbal, meliputi kulit batang, daun, akar, buah, dan biji.<sup>18</sup>

Konsumsi diet tinggi lemak dapat menyebabkan peningkatan kadar kolesterol total, LDL dan trigliserida serta menurunkan kadar HDL dalam darah. Mengonsumsi antioksidan merupakan salah satu cara untuk memperbaiki profil lipid dalam darah dan mencegah terjadinya komplikasi kardiovaskuler. Beberapa antioksidan didapatkan ada pada ekstrak daun *Annona muricata* L seperti kumarin, flavonoid, saponin, tannin, alkaloid, dan triterpenoid.<sup>19</sup>

Saponin berperan menghambat penyerapan kolesterol di usus sehingga kolesterol dikeluarkan dari tubuh bersama feses dan dapat menurunkan kadar kolesterol. Saponin akan berikatan dengan asam empedu dan meningkatkan ekskresi asam empedu di dalam feses dan sterol netral (seperti koprostanol dan kolestanol). Hal ini menyebabkan konversi kolesterol menjadi asam empedu sangat meningkat untuk upaya mempertahankan depot asam empedu. Selanjutnya reseptor LDL dari hati akan meningkat, begitu juga ambilan LDL yang akan menyebabkan penurunan kadar kolesterol darah. Saponin juga menghambat aktivitas *pancreatic lipase* yang berfungsi untuk menghidrolisis asam lemak dari semua rantai panjang dari posisi 1 dan 3 gugus gliserol pada triasilgliserol sehingga menghasilkan asam lemak bebas dan 2- monoasilgliserol. Akibatnya kadar triasilgliserol di usus akan menurun.<sup>20</sup>

Sementara itu, flavonoid bekerja menghambat sekresi apoB dan membantu meningkatkan ekspresi reseptor LDL (*LDLr*) di jaringan sehingga penyerapan LDL kolesterol juga meningkat dan kadar LDL kolesterol di darah menurun. Selain itu ekstrak daun sirsak juga mampu meningkatkan kadar HDL kolesterol yang berperan mengangkut kolesterol dari jaringan perifer dan diuraikan kembali di dalam hati. Flavonoid akan meningkatkan aktivitas *lecithin cholesterol acyl transferase* (LCAT) yang merupakan enzim yang mengubah kolesterol bebas menjadi ester kolesterol dan sangat penting untuk pematangan metabolisme HDL. Ester kolesterol yang dikumpulkan oleh HDL kolesterol dikembalikan ke hati.<sup>21</sup>

Penelitian ini menggunakan model tikus *Rattus norvegicus* untuk menguji efek dari suplementasi ekstrak daun sirsak terhadap profil lipid, karena tikus mudah ditampung, dirawat, dan beradaptasi baik dengan lingkungan baru. Selain itu, penelitian ini juga menggunakan etanol untuk menghasilkan ekstrak daun *Annona muricata* karena etanol memiliki aktivitas yang lebih tinggi daripada air sehingga dengan jumlah polifenol yang lebih tinggi, selain itu etanol lebih mudah menembus membran sel untuk mengekstrak bahan intraseluler dari bahan tanaman. Metanol lebih polar daripada etanol, tetapi memiliki efek sitotoksik.<sup>22</sup>

Dari hasil analisa statistik yang kami lakukan, kami mendapatkan adanya perbedaan kadar profil lipid yang signifikan antara sebelum mendapat perlakuan dan sesudah mendapat perlakuan. Baik itu pada kelompok yang mendapat ekstrak daun *Annona muricata* Lin dan

kelompok yang mendapat simvastatin. Sedangkan pada kelompok plasebo, tidak didapatkan hasil yang signifikan (Tabel 1). Hal ini sesuai dengan hasil yang didapatkan oleh Wurdianing dkk yang juga mendapatkan adanya penurunan yang signifikan pada kadar kolesterol total dan peningkatan kadar HDL. Namun pada penelitian Wurdianing penurunan kadar kolesterol LDL dan trigliserida tidak didapatkan penurunan yang signifikan secara statistik.<sup>23</sup> Fatimah dkk pada tahun 2019 melakukan penelitian efek ekstrak etanol *Annona muricata* L pada kadar kolesterol LDL mendapatkan hasil adanya penurunan kadar kolesterol LDL pada kelompok perlakuan menunjukkan sebanyak 5 tikus sebesar 32,49 mg/dl sedangkan pada kelompok kontrol sebanyak 2 tikus mengalami penurunan, rerata penurunan sebesar 0,76 mg/dl. Ada perbedaan yang signifikan ( $p < 0.05$ ) pada perubahan kadar kolesterol LDL pada kelompok perlakuan. Sehingga diambil kesimpulan bahwa pemberian ekstrak buah sirsak dengan 3,6 mg/200gBB/hari selama 14 hari dapat menurunkan kadar kolesterol LDL tikus hiperkolesterolemia.<sup>24</sup>

Penelitian lain, yaitu yang dilakukan oleh Awaludin yang mengevaluasi efektivitas ekstrak daun *Annona muricata* L terhadap kadar total kolesterol pada mencit jantan mendapatkan bahwa hasil efek penurunan kolesterol paling baik didapatkan pada kelompok yang mendapatkan dosis fraksi ekstrak n-butanol daun sirsak 100 mg/kg BB. Berdasarkan uji statistik digunakan analisis post hoc LSD hasil analisis terlihat perbandingan fraksi ekstrak daun sirsak dosis 100 mg/kg BB memiliki efek berbeda nyata terhadap kontrol positif ( $P = 501$ ) dan fraksi 150 mg/kg BB ( $P = 0,580$ ), hal ini menunjukkan bahwa efek penurunan kolesterol total mencit jantan untuk fraksi 100 mg/kg BB dan 150 mg/kg BB tidak berbeda nyata dengan kontrol positif sehingga kedua kelompok dapat diduga mampu menurunkan kadar kolesterol total yang hampir sama dengan kontrol positif.<sup>25</sup>

Walaupun ekstrak air daun sirsak didapatkan bermanfaat untuk menurunkan kadar profil lipid dalam darah, namun harus tetap memperhatikan efek toksik atau efek merugikan yang tidak diinginkan dari daun sirsak tersebut. Ekstrak daun sirsak yang menggunakan metode ekstraksi maserasi pelarut air perbandingan 1 : 2,5 dengan dosis 200 mg/kgBB/hari dan diberikan secara intraperitoneal didapatkan menimbulkan efek toksik pada tikus. Efek toksik berupa penurunan perilaku eksploratif dan konstipasi perut ringan. Studi toksisitas ekstrak daun sirsak menggunakan metode ekstraksi dekok pelarut air perbandingan 1:10 secara oral dosis 5 g/kgBB/hari baru menghasilkan efek toksik atau efek yang tidak diinginkan.<sup>17</sup>

## Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat ditarik kesimpulan bahwa ekstrak daun *Annona muricata* L dan menurunkan secara signifikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, dan trigliserida, serta juga dapat meningkatkan kadar kolesterol HDL pada kelompok tikus hiperkolesteromia yang diinduksi oleh diet.

## Daftar Pustaka

1. WHO. Fact Sheet: cardiovascular disease. Cardiovasc Dis. 2017;
2. 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;19(1):1–11.

3. Kementerian Kesehatan RI. Riskendas 2018. Lap Nas Riskendas 2018 [Internet]. 2018;44(8):181–222. Available from: <http://www.yankes.kemkes.go.id/assets/downloads/PMK No. 57 Tahun 2013 tentang PTRM.pdf>
4. Găman MA, Cozma MA, Dobrică EC, Bacalbaşa N, Bratu OG, Diaconu CC. Dyslipidemia: A trigger for coronary heart disease in Romanian patients with diabetes. *Metabolites*. 2020;10(5):1–11.
5. Rahmianti ND, Yusrizal T, Al-Farabi MJ. Current Update on the Risk Factor Modification and Exercise Following Coronary Artery Disease. *Biomol Heal Sci J*. 2020;3(1):56.
6. Stein R, Ferrari F, Scolari F. Genetics, Dyslipidemia, and Cardiovascular Disease: New Insights. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(8).
7. Ahmed SS. An Update on Pharmacotherapy of Dyslipidemia for Adults. *J Adv Med Med Res*. 2020;32(8):86–109.
8. PERKENI. Pedoman Pengelolaan Dislipidemi di Indonesia 2019. PB Perkeni. 2019;9.
9. Febriyanto K, Sunarti S, Ghozali, Rahman FF. Assessing noise-exposure and daily habits can cause hearing loss among Ladies Club at Nightclub. *Indian J Public Heal Res Dev*. 2019;10(3):853–8.
10. Soelistijo SA, Widiarti W, Hermanto B. Evaluation of statin therapy on lipid profile of diabetic dyslipidemia patients. *Syst Rev Pharm*. 2020;11(5):591–6.
11. Mukti AW, Suprapti B, Wibisono S. Effect of atorvastatin treatment on vascular atherogenic factors (LipID profiles and VCAM-1) in patient diabetes with dyslipidemia. *Indones J Pharm*. 2019;30(2):128–32.
12. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin Toxicity: Mechanistic Insights and Clinical Implications. *Circ Res*. 2019;124(2):328–50.
13. Purnamasari F, Yulianty R, Latief S. Effectiveness of Soursop Leaf Extract (*Annona muricata* L.) on IL-6 Levels in Mammary Sprague dawley Female Rats Induced by *Staphylococcus aureus*. *Unnes J Public Heal*. 2020;9(1):56–63.
14. Satia AN, Damayanti YD, Wangchuk P, Keller PA. Alkaloid Diversity , and Pharmacological Activities. *Molecules*. 2019;24:4419.
15. Okorie I, Goodluck N C, Ihedinachi A, Ade Adesan R, M. Nnam N. Effect of Mixed Aqueous Extracts of *Allium sativum*, *Annona muricata* and *Cymbopogon citratus* Leaves on the Blood Glucose and Lipid Profile of Hyperglycemic Rats. *Asian J Clin Nutr*. 2022;14(1):1–8.
16. Omar A, Abdussalam-mohammed W, Omar M. Review of Phytochemical and Medical Applications of *Annona Muricata* Fruits. *J Chem Rev*. 2020;2(1):70–9.
17. Chan WJJ, McLachlan AJ, Hanrahan JR, Harnett JE. The safety and tolerability of *Annona muricata* leaf extract: a systematic review. *J Pharm Pharmacol*. 2020;72(1):1–



- 16.
18. Sasso S, Souza PCS e, Santa LF, Cardoso CAL, Portugal FMALC, Faria BB de, et al. Use of an Extract of *Annona muricata* Linn to Prevent. 2019;
19. Ji X, Shi S, Liu B, Shan M, Tang D, Zhang W, et al. Bioactive compounds from herbal medicines to manage dyslipidemia. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2019;118(April):109338. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109338>
20. Ashour AS, El Aziz MMA, Gomha Melad AS. A review on saponins from medicinal plants: chemistry, isolation, and determination. *J Nanomedicine Res*. 2019;7(4):282–8.
21. ayoub maha abdulmajeed. Effects of Flavonoids on Cholesterol Efflux Capability. *Int J Med Biochem*. 2022;5(3):176–81.
22. Sovia E, Ratwita W, Wijayanti D, Novianty DR. Hypoglycemic and Hypolipidemic Effects of *Annona Muricata* L. Leaf Ethanol Extract. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2017;9(3):170.
23. Wurdianing I, Nugraheni S, Rahfiludin Z. Efek ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* Linn) terhadap profil lipid tikus putih jantan (*Rattus Norvegicus*). *J Gizi Indones (The Indones J Nutr)*. 2014;3(1):7–12.
24. Fatimah S, Arisandi D, Sismawati S. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Buah Sirsak (*Annona muricata* L.) Pada Kadar Kolestrol Low Density Lipoprotein (LDL) Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterolemia *Biomedika* 2019;167-74
25. Awaluddin A, Zulkifli AAS, Hasan A, Wahyuddin N, Astuti. The effectiveness of active fraction of soursop leaves extract (*Annona muricata* L .) in total cholesterol levels. *J Pharm Med Sci*. 2020;5(2):38–41.