

POTENSI ANTI-HIPERKOLESTEROLEMIA
EKSTRAK CASSIA VERA (*Cinnamomum burmanni* Nees ex Blume)

[Anti-hypercholesterolemic Potency of Cassia Vera (*Cinnamomum burmanni*
Nees ex Blume) Bark Extract]

Fauzan Azima¹⁾, D. Muchtadi²⁾, Yusrawati³⁾

¹⁾ Staf Pengajar Jurusan Teknologi Pertanian Faperta Unand, Kampus Unand Limau Manis Padang

²⁾ Staf Pengajar Departemen TPG FATETA IPB, Kampus IPB Darmaga Bogor

³⁾ Staf Pengajar Fak. Kedokteran Unand, Padang

ABSTRACT

There has been limited report on the phytochemical content of cassia vera bark extract, and its potency as anti-hypercholesterolemic in rabbit is not yet known. The objectives of this research was to determine the phytochemical content and potency of anti-hypercholesterolemic of cassia vera bark extract using rabbit as the animal model. The research was divided into three stages, namely: (1) Preparing cassia vera and its extraction with ethanol 96%; (2) Analyzing phytochemical contents of cassia vera bark extract; (3) In vivo experiment, where twenty New Zealand White rabbits age 5 month were used. Experimental rabbits were divided into 5 groups. The rabbits were fed with atherogenic cholesterol (0.1%) as positive control, RB11 standard feed as negative control, or cassia vera extracts (100 mg/kg/day or 200 mg/kg/day) or fenofibrat (15 mg/day) together with the atherogenic feed for 12 weeks. Levels of serum total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol and LDL-cholesterol were determined at week of 0, 4, 8, and 12. At the end of the experiment formation of fatty liver were observed. The results of this research showed that the ethanol extract of cassia vera bark contains total phenol (62.25%), flavonoids, triterpenoid, saponin and alkaloid. On the other hand, cassia vera bark extract was able to decrease total serum cholesterol from 443.3 mg/dl to 139.1 mg/dl, LDL cholesterol from 286.5 mg/dl to 95.8 mg/dl and triglyceride from 122.2 mg/dl to 61.2 mg/dl. Meanwhile, it increased HDL serum cholesterol from 29.1 mg/dl to 50.0 mg/dl in rabbit serum. It was also shown that the extract was able to decrease the average fat globule on liver significantly from 27.47 globule to 3.59 globule per field view. Cassia vera bark extract with phytochemical content was found to be potential as anti-hypercholesterolemic and also in preventing fatty liver in rabbit.

Key words: anti-hypercholesterolemic, cassia vera bark extract

PENDAHULUAN

Penyakit Jantung Koroner (PJK) merupakan penyebab kematian nomor satu di dunia termasuk di Indonesia. Pada tahun 1995 PJK menyebabkan kematian sekitar 15 juta jiwa atau sekitar 30% dari total penyebab kematian dan diperkirakan meningkat mencapai 40% pada tahun 2020 (WHO,2001). Faktor risiko PJK sangat bervariasi seperti: jenis kelamin, usia, riwayat keluarga, stres, merokok, gaya hidup, obesitas, diet yang tidak seimbang, hipertensi, diabetes melitus, hiperlipidemia/hiperkolesterolemia. Proses terjadinya PJK merupakan suatu proses yang kompleks dan multifaktorial, lebih dari 250 parameter faktor risiko PJK telah teridentifikasi (Wijaya, 1998).

Salah satu penyebab terjadinya PJK adalah kondisi hiperkolesterolemia yang sangat mendukung terbentuknya aterosklerosis. Hiperkolesterolemia adalah kondisi dimana kolesterol dalam darah meningkat melebihi batas ambang normal yang ditandai dengan meningkatnya kadar kolesterol LDL dan kolesterol total (Montgomery *et al.*, 1993). Kondisi hiperkolesterolemia dan proses modifikasi atau oksidasi LDL (*Low Density Lipoprotein*) merupakan faktor yang menentukan serta mengawali terjadinya aterosklerosis. Modifikasi LDL dapat terjadi secara asetilasi, asetoasetilasi, karbamilasi dan suksinilasi (Aviram, 1991), dan oksidasi oleh jenis oksigen reaktif (ROS). ROS dapat berupa radikal bebas maupun non radikal, dan dibentuk secara endogen, dan atau eksogen. Semakin banyak tubuh terpapar ROS, maka semakin besar kemungkinan terjadinya oksidasi terutama terhadap senyawa lipida. Untuk melindungi dari kerusakan oksidatif, tubuh menyediakan senyawa antioksidan seluler seperti glutation, ubikuinol, dan asam urat yang dihasilkan pada aktivitas metabolisme normal. Sedangkan antioksidan yang bersifat eksogen masuk ke dalam tubuh melalui

makanan, seperti: vitamin E, vitamin C, karotenoid dll, dan senyawa yang berasal dari pangan nabati seperti kayu manis.

Kayu manis banyak mengandung senyawa tanin, flavonoid dan lainnya yang diduga dapat berperan sebagai antioksidan (Dalimartha, 2002; Guzman dan Siemonsma, 1999). Marliyati (1995), mengemukakan bahwa kayu manis mengandung tanin yang cukup tinggi (lebih dari 10 %) dibandingkan rempah lainnya. Banyak penelitian yang melaporkan bahwa kandungan tanin dalam sayuran atau tanaman dapat berperan dalam mencegah atau menurunkan risiko penyakit jantung koroner. Diharapkan senyawa yang terdapat dalam kayu manis mampu berperan sebagai antioksidan dan melindungi LDL dari proses oksidasi sehingga dapat mencegah terjadinya aterosklerosis

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kandungan fitokimia ekstrak *cassia vera* dan kemampuannya dalam mencegah kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, trigliserida, dan penurunan kolesterol HDL serum serta pembentukan perlemakan hati kelinci.

METODOLOGI

Bahan dan Alat

Bahan baku *cassia vera* yaitu tanaman kayu manis (*Cinnamomum burmanni* Nees ex Blume) yang berumur sekitar 10 tahun diperoleh dari perkebunan rakyat di desa Rao-Rao, kecamatan Sungai Tarab, kabupaten Batusangkar provinsi Sumatera Barat. Kelinci ras *New Zealand White* kelamin jantan diperoleh dari PT Biofarma Bandung, dan ransum kelinci jenis Rb 11 dari Balai Penelitian Ternak Ciawi Bogor serta bahan kimia: etanol 96 %, kolesterol C.8503 (Sigma Chemical Co) . Obat Lipanthyl 300 dari PT Combiphar Bandung dan kit kolesterol dari Biocon Jerman dan bahan lainnya untuk keperluan analisa.

Peralatan utama yang digunakan adalah: ekstraktor, saringan, evaporator, pengering semprot, spektrofotometer (Humanlyzer 2000), kandang kelinci, timbangan, perangkat alat pengambil darah dan alat-alat gelas.

Metode

1. Penyiapan ekstrak cassia vera

Kayu manis diolah menjadi cassia vera melalui tahap-tahap: pengikisan, pembuatan irisan, pengelupasan kulit, dan pengeringan dengan sinar matahari sampai kadar air sekitar 14%. Sebelum digunakan, selanjutnya cassia vera dihaluskan sampai menjadi bentuk serbuk kasar yang lolos ayakan 40 mesh (Asfaruddin dan Tranggono, 1988).

Ekstraksi cassia vera dengan pelarut etanol 96% dilakukan dengan perbandingan bahan dan pelarut 1:5. Ekstraksi dilakukan pada suhu kamar dengan pengadukan secara terus menerus dan lama ekstraksi sekitar 24 jam. Selanjutnya dilakukan penyaringan dan pemekatan dengan rotavator pada suhu 53°C. Ekstrak pekat yang diperoleh disimpan dalam wadah gelap sebelum digunakan selanjutnya (Anonim, 2000). Penyiapan ekstrak kering dalam jumlah banyak dilakukan dengan alat evaporator dan pengering semprot.

Kadar total fenol dari ekstrak ditetapkan dengan menggunakan metode seperti yang dilakukan oleh Andarwulan dan Shetty (1999). Di samping itu juga ditentukan berbagai komponen fitokimia yang terdapat pada ekstrak cassia vera secara kualitatif dengan pereaksi umum untuk alkaloid (pereaksi Meyer), flavonoid (pereaksi Mg/HCl), terpenoid/steroid (pereaksi Liebermann-Burchard), fenol/tanin (pereaksi $FeCl_3$) dan saponin (reaksi busa dalam air) sesuai dengan cara yang terdapat dalam pengujian simplesia menurut Materia Medika Indonesia (Departemen Kesehatan RI, 1995).

2. Pengujian *In Vivo* menggunakan kelinci (Malole dan Pramono, 1989)

Pada awal percobaan kelinci diadaptasikan selama satu bulan dengan menempatkan kelinci masing-masing satu ekor dalam satu kandang dengan diberi pakan standar (RB 11) dan air minum secara *ad libitum*. Pada awal dan akhir masa adaptasi kelinci ditimbang. Kelinci yang digunakan mempunyai berat badan antara 2000-2700g yang dilakukan pengujian selama 12 minggu. Jumlah kelinci yang diujikan sebanyak 20 ekor yang dibagi dalam 5 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 4 ekor. Pengelompokan kelinci berdasarkan berat badan dan kadar kolesterol total darah awal sebagai *base line*.

Adapun kelompok kelinci uji meliputi: (1) *Kelompok I*, sebagai kontrol pembanding negatif (S), kelinci hanya diberi ransum standar (RB 11); (2) *Kelompok II*, sebagai kontrol pembanding positif (K), kelinci diberi diet aterogenik dengan kolesterol 0,1%/kgBB/hari; (3) *Kelompok III*, perlakuan dengan pemberian obat penurun kolesterol (lipanthyl 300) (F), kelinci diberi diet aterogenik serta obat lipanthyl 300 sebanyak 15 mg/ekor/hari; (4) *Kelompok IV*, perlakuan pemberian ekstrak cassia vera dosis I (C), kelinci diberi diet aterogenik ditambah ekstrak cassia vera 100 mg/kg BB/hari dan (5) *Kelompok V*, perlakuan pemberian ekstrak cassia vera dosis II (V), kelinci diberi diet aterogenik ditambah ekstrak cassia vera 200 mg/kg BB/hari.

3. Analisis Kadar Kolesterol Total, Trigliserida dan Lipoprotein (HDL & LDL)

Selama periode percobaan dilakukan penimbangan berat badan kelinci dan ransum yang dikonsumsi, serta pengukuran kadar kolesterol total, HDL, LDL (metode CHOD-PAP dari Biocon) dan kadar triglisrida (metode GPO-PAP dari Biocon) serum darah kelinci pada minggu ke 0, 4, 8 dan 12.

4. Analisis Pembentukan Perlemakan Hati pada Kelinci Secara *In vivo*

Pengamatan histopatologis hati dimulai dari pemisahan organ-organ kelinci segera setelah dimatikan, kemudian di fiksasi, dehidrasi, *clearing*, infiltrasi, *embedding*, pemolongan, pewarnaan HE (Hematoxylin-Eosin) dan mikrofotografi (Kieman, 1990). Pengamatan perubahan histopatologi hati difokuskan pada perubahan struktur atau terjadinya perlemakan hati yang ditandai dengan terdapatnya endapan sel lemak per bidang pandang yang diamati di bawah mikroskop dengan pembesaran 400 x.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Kandungan fitokimia ekstrak cassia vera

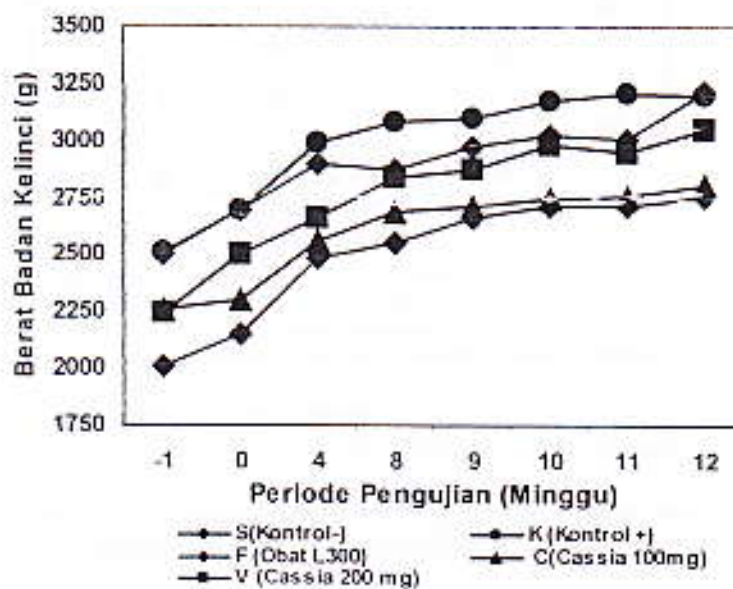
Berdasarkan uji kualitatif kandungan fitokimia ekstrak etanol cassia vera terdeteksi beberapa senyawa yaitu: tanin (polifenol), alkaloid, steroid, flavonoid dan saponin. Sedangkan kandungan total fenol ekstrak cassia vera didapatkan sebesar 62,25%. Kandungan total fenol ini lebih tinggi dibandingkan total fenol yang terdapat dalam teh hijau maupun teh hitam (Sahidi dan Naczki, 1995).

Senyawa fitokimia yang terdapat dalam ekstrak cassia vera ini dapat berfungsi sebagai antioksidan, antiagregasi platelet maupun anti-hiperkolesterolemia. Senyawa tanin (polifenol) dan flavonoid dilaporkan dapat berfungsi sebagai antioksidan sedangkan triterpenoid dan saponin dapat berfungsi sebagai anti-agregasi platelet (Robinson, 1991 dan Sastrohamijoyo, 1996). Dilaporkan juga bahwa saponin dalam bahan pangan dapat berfungsi dalam menurunkan kolesterol atau sebagai anti-hiperkolesterolemia (King, 2002).

2. Hasil Uji *In Vivo* pada Kelinci

a. Gambaran Pertumbuhan Kelinci Uji

Pertambahan berat badan kelinci selama 12 minggu pengujian berkisar antara 500 – 606 g atau sekitar 18,98 – 28,20% dan tidak terdapat perbedaan berat badan yang signifikan diantara kelompok perlakuan. Dari pertambahan berat badan kelinci menunjukkan bahwa kelinci yang diujikan tidak mengalami obesitas, sehingga tidak akan berpengaruh terhadap parameter pengamatan yang dilakukan. Pertambahan berat badan kelinci ini sedikit lebih rendah dibandingkan dengan pengujian yang dilakukan Bruck *et al* (1997), di mana kelinci dari ras yang sama (*New Zealand White*) dan periode pengujian yang sama (12 minggu) dapat mengalami pertambahan berat badan sampai 30%. Gambaran pertumbuhan kelinci selama pengujian dapat dilihat pada Gambar 1.

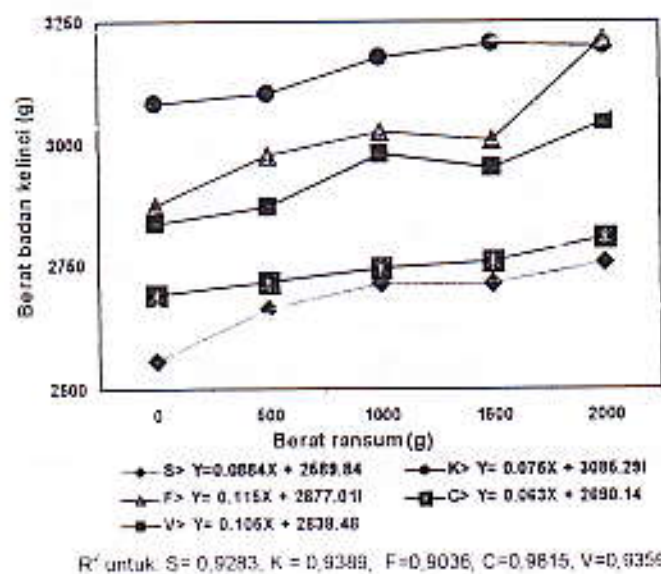


Gambar 1. Perubahan Berat Badan Kelinci Selama Pengujian

b. Hubungan Tingkat Konsumsi Ransum dan Pertambahan Berat Badan

Kelinci Uji

Gambar 2. memperlihatkan hubungan antara pertambahan berat badan kelinci dengan jumlah ransum yang dikonsumsi, dimana tingkat korelasi antara jumlah ransum yang dikonsumsi dengan pertambahan berat badan mengikuti persamaan regresi dan koefisien korelasi untuk masing-masing perlakuan. Adapun rata-rata jumlah konsumsi ransum sehari selama pengujian berkisar antara 88,1 -101,1 gram per ekor kelinci dan secara statistik tidak terdapat perbedaan yang nyata jumlah ransum yang dikonsumsi, sehingga pengaruh yang ditimbulkan selama pengujian betul-betul akibat karena faktor perlakuan.



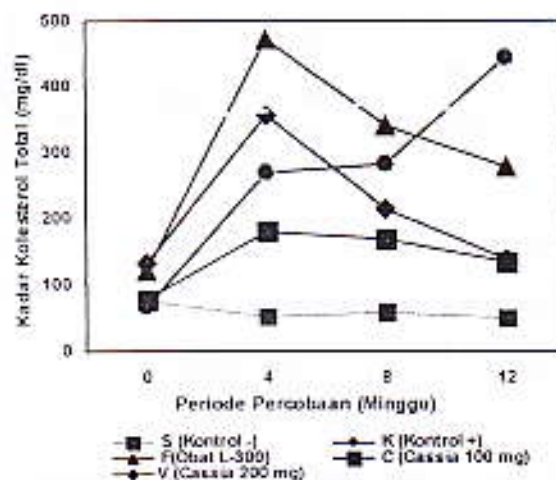
Gambar 2. Hubungan Antara Berat Ransum yang Dikonsumsi dengan Pertambahan Berat Badan Kelinci

Gambaran profil lipid serum darah kelinci selama pengujian seperti terlihat pada Gambar 3, 4, 5 dan 6.

c. Kadar Kolesterol Total Serum Kelinci Uji

Kadar kolesterol total serum semua kelinci pada awal pengujian berkisar antara $67,93 \pm 12,62$ mg/dl (K) - $133,43 \pm 38,44$ mg/dl (V). Kadar kolesterol total

semua perlakuan (kecuali kontrol negatif) mengalami kenaikan sampai 4 minggu pengujian akibat pemberian kolesterol, selanjutnya terjadi penurunan sampai akhir pengujian (kecuali kontrol +) terjadi peningkatan sampai akhir pengujian yaitu sebesar $(443,30 \pm 271,00)$ mg/dl). Hal ini berarti bahwa perlakuan pemberian ekstrak dan obat lipanthyl berpotensi menurunkan kolesterol total. Perlakuan pemberian ekstrak cassia vera (C dan V) mampu menekan kolesterol sampai menjadi $(134,48 \pm 53,26)$ dan $(139,10 \pm 56,13)$ mg/dl pada akhir pengujian (Gambar 3).

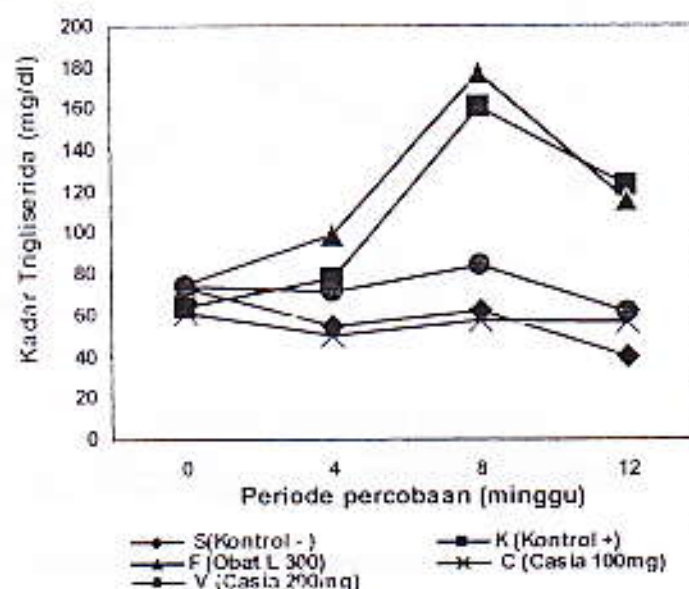


Gambar 3. Kadar Kolesterol Total Serum Darah Kelinci

Bagaimana mekanisme penurunan kolesterol ini belum dapat dijelaskan secara lebih baik karena informasi yang tersedia sangat terbatas, tetapi bila dibandingkan dengan bahan pangan yang banyak mengandung senyawa polifenol seperti anggur merah, teh hijau, coklat dan lain-lain, kemungkinan mekanismenya/perannya hampir sama, baik dalam mencegah oksidasi ataupun menurunkan kolesterol. Kinsella *et al.* (1993) melaporkan bahwa senyawa flavonoid yang terdapat dalam anggur merah dan tanaman pangan lainnya dapat

berfungsi sebagai antioksidan. Hal ini berkaitan dengan kemampuannya untuk menangkal radikal bebas dan radikal peroksi sehingga efektif dalam menghambat oksidasi, terutama pada senyawa lipida. Kandungan fitokimia ekstrak cassia vera seperti tannin, flavonoid dan saponin diduga akan banyak berperan dalam penurunan kolesterol serum kelinci (Robinson, 1995).

d. Kadar Trigliserida Serum Kelinci Uji

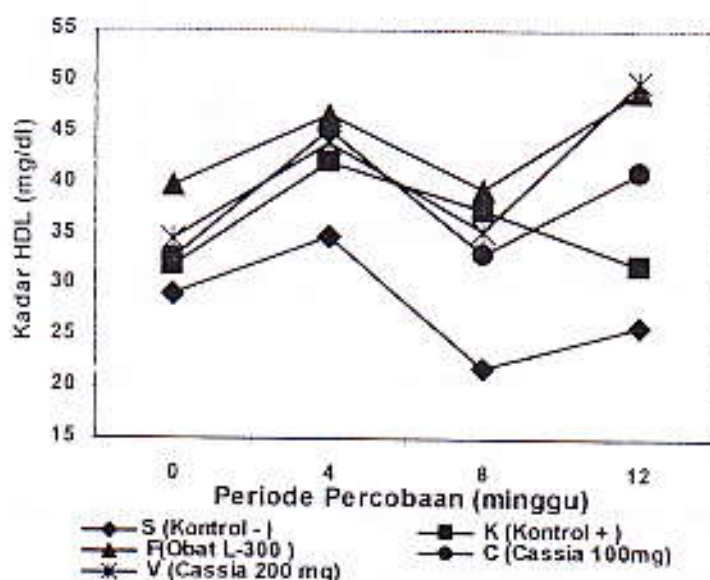


Gambar 4. Kadar Trigliserida Serum Darah Kelinci

Gambar 4. memperlihatkan bahwa kadar trigliserida awal kelompok pengujian berkisar antara 61,1 – 74,4 mg/dl, relatif tidak terdapat perbedaan yang nyata diantara kelompok perlakuan. Setelah 12 minggu pengujian ekstrak cassia vera ternyata mampu menekan kenaikan trigliserida darah kelinci dimana kadarnya berkisar antara 56 – 61,2 mg/dl. Kadar trigliserida dipengaruhi oleh jumlah lemak dan energi yang dikonsumsi (Marinetti, 1990), sedangkan dalam penelitian ini kadar trigliserida awal yang rendah dan konsumsi ransum/energi yang tidak berlebihan untuk semua kelompok kelinci yang diujikan sehingga tidak

ditemui kelinci yang mengalami obesitas. Walaupun demikian pengaruh obat fenofibrat dan ekstrak cassia vera dalam menurunkan trigliserida juga terlihat secara nyata.

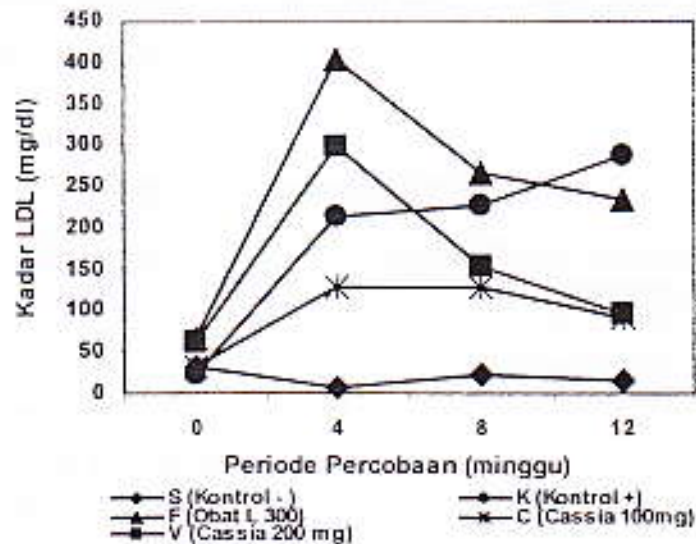
e. *Kadar Kolesterol HDL Serum Kelinci Uji*



Gambar 5. Kadar HDL Serum Darah Kelinci

Kadar kolesterol HDL awal serum kelinci berkisar antara $29,10 \pm 2,24$ (S) - $39,68 \pm 9,39$ (F) dan terjadi peningkatan pada akhir pengujian untuk perlakuan obat (F) menjadi $49,43 \pm 13,60$ dan pemberian ekstrak cassia vera (C) $40,8 \pm 19,15$ serta V ($50,03 \pm 21,89$)mg/dl. Dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak cassia vera dan obat fenofibrat/lipanthyl berpotensi meningkatkan HDL kolesterol, hal ini sejalan dengan fungsi fenofibrat yang dilaporkan mampu menaikkan HDL dan menurunkan trigliserida (Soegondo, 2001). Hal ini akan berpengaruh positif terhadap pencegahan terjadinya aterosklerosis pada kelinci, karena banyak penelitian yang membuktikan bahwa peningkatan kolesterol HDL akan menurunkan angka mortalitas dan morbiditas penyakit jantung koroner (Soeharto, 2002).

f. Kadar Kolesterol LDL Serum Kelinci Uji



Gambar 6. Kadar LDL Serum Darah Kelinci

Rata-rata kadar kolesterol LDL kelinci sebelum perlakuan berkisar antara $23,30 \pm 10,68$ mg/dl (K) sampai $66,48 \pm 13,29$ mg/dl (F), selanjutnya terjadi kenaikan sampai 4 minggu diperlakukan, namun pada akhir pengujian yang diperlakukan dengan ekstrak cassia vera kadarnya sebesar [92,05 (C) dan 95,75 (V) mg/dl] sedangkan pada kontrol + (K), kadar LDL jauh lebih tinggi yaitu 286,48 mg/dl diikuti oleh perlakuan obat (F) 234,75 mg/dl (Gambar 6). Rendahnya kadar LDL yang diperlakukan dengan ekstrak cassia vera pada akhir pengujian kemungkinan disebabkan kemampuan kandungan senyawa tannin, flavonoid dan saponin yang terdapat dalam cassia vera sebagai antikolesterolemia. King (2002), melaporkan bahwa saponin yang terdapat dalam ekstrak etanol kedelai berperan dalam menurunkan kolesterol. Di samping itu juga dilaporkan bahwa saponin dalam *Quillaja* mampu secara nyata menurunkan LDL plasma pada percobaan menggunakan gerbils. Peranan saponin dalam menurunkan kolesterol masih memerlukan riset lanjutan, khususnya pada manusia.

3. Keadaan Perlemakan Hati Kelinci Uji

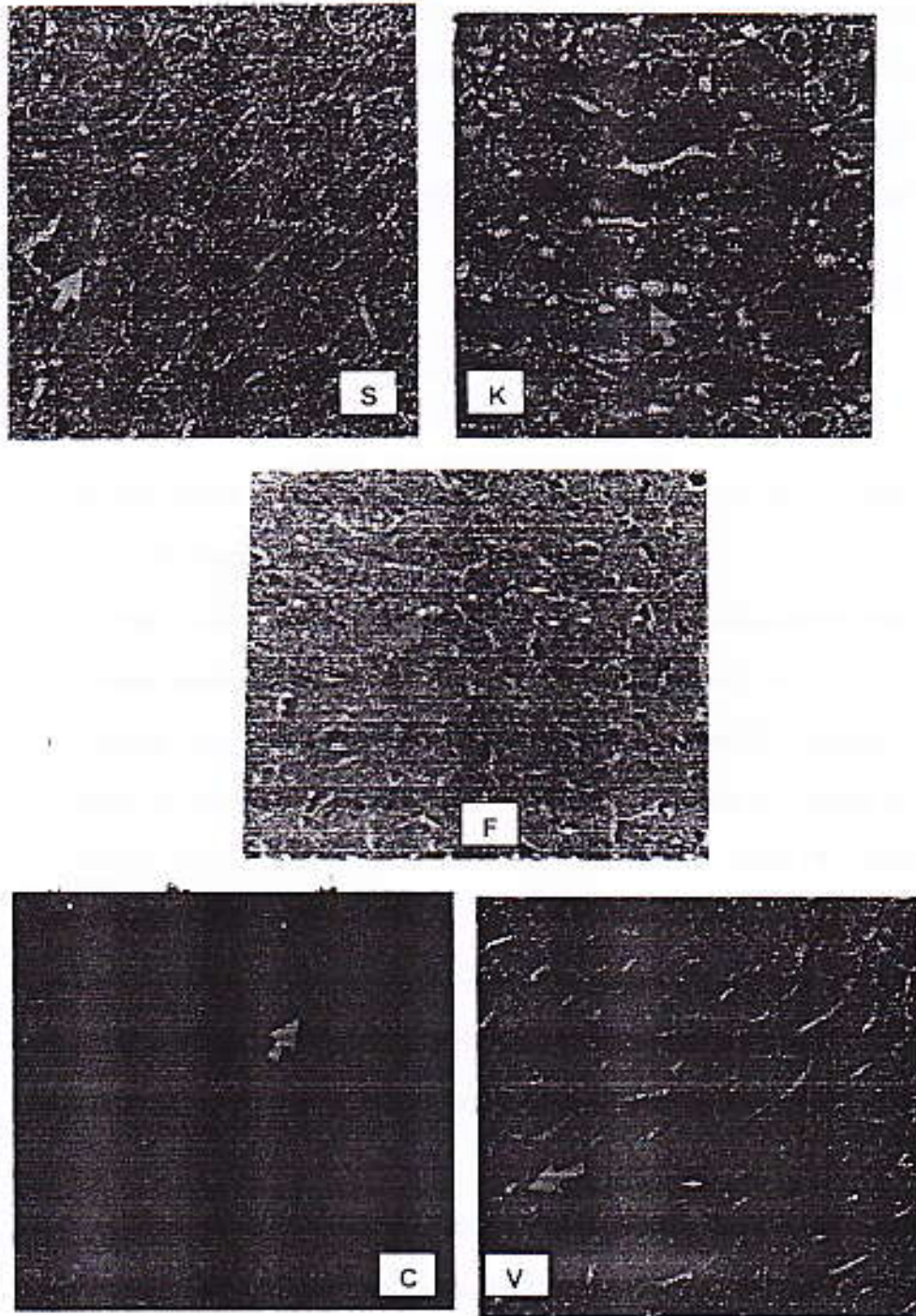
Gambaran terjadinya perlemakan hati kelinci uji dapat dilihat pada Gambar 7. dan lingkak perlemakannya pada Tabel 1.

Tabel 1. Tingkat perlemakan hati kelinci

Perlakuan	Jumlah Butiran Lemak per Bidang Pandang (Pembesaran 400x)
S (Kontrol -)	5,09 ± 1,98 ^e
K (Kontrol +)	27,47 ± 6,90 ^a
F (Obat Lipanthyl 300)	10,06 ± 1,59 ^b
C (Ekstrak cassia vera 100 mg)	6,97 ± 2,13 ^{bc}
V (Ekstrak cassia vera 200 mg)	3,59 ± 2,86 ^e

Angka yang diikuti huruf yang sama tidak berbeda nyata menurut DNMR ($\alpha = 0,05$)

Dari Gambar 7 dan Tabel 1. terlihat bahwa kelinci yang diperlakukan dengan ekstrak cassia vera sangat sedikit atau hampir tidak ditemui butiran-butiran lemak pada hatinya, secara statistik tidak berbeda nyata dibandingkan kontrol negatif (jumlah rata-rata butir lemak yang dijumpai antara 4-5 huli per luas bidang pandang pada pembesaran 400 x). Sedangkan kontrol positif (K) dijumpai butiran lemak rata-rata sebanyak 27,47 butir per luas bidang pandang dengan pembesaran 400 x. atau lebih dari lima kalinya. Akumulasi lemak pada hati dapat diakibatkan karena terhambatnya oksidasi asam lemak sehingga diubah menjadi trigliserida. Hal ini akan meningkatkan kadar trigliserida dalam hati dan menginduksi hati untuk memperbanyak produksi VLDL. Jika laju pembentukan trigliserida melebihi kapasitas hati untuk mengubahnya menjadi VLDL, maka droplet trigliserida terakumulasi di dalam hati dan menghasilkan perlemakan hati (Marinetti, 1990).



Gambar 7. Gambaran perlemakan hati kelinci uji (Pewamaan Hematoxylin-Eosin, pembesaran 357x) → Menunjukkan butir lemak

Terjadinya perlemakan dalam sel hati memperlihatkan adanya ketidakseimbangan proses metabolisme normal yang mempengaruhi kadar lemak di dalam hati dan di luar jaringan hati. Keadaan perlemakan tidak merusak sel hati dan umumnya tidak memperlihatkan gejala kelainan. Namun jika berlangsung lama, hati akan mengalami gangguan fungsional, bahkan dapat menjadi fibrotik serta sirosis (Scholbe, 2002).

KESIMPULAN

1. Ekstrak etanol cassia vera mengandung total fenol 62,25%, serta senyawa flavonoid, tannin, triterpenoid dan saponin.
2. Ekstrak etanol cassia vera berpotensi sebagai anti-hiperkolesterolemia karena mampu menurunkan: kolesterol total serum dari 443,3 mg/dl (K) menjadi 139,1 mg/dl (V), kolesterol LDL dari 286,5 mg/dl (K) menjadi 95,8 mg/dl (V) dan kadar trigliserida dari 122,2 mg/dl menjadi 61,2 mg/dl serta mampu meningkatkan kadar kolesterol HDL dari 29,1 mg/dl (S) menjadi 50,0 mg/dl (V).
3. Ekstrak cassia vera mampu mencegah terjadinya perlemakan pada hati kelinci uji yang terlihat dari penurunan jumlah butir lemak per bidang pandang dengan pembesaran 400 kali dari rata-rata 27,4 menjadi 3,59 butir lemak.
4. Pada kelinci, pemberian ekstrak 200 mg/kg bb/hari lebih efektif sebagai anti-hiperkolesterolemia dari pada pemberian 100 mg/kg bb/hari maupun dibandingkan dengan obat (Lipanthyl 300 mg/Fenofibrate) serta dapat mencegah terjadinya perlemakan hati pada kelinci.

DAFTAR PUSTAKA

- Andarwulan, N. dan K. Shetty. 1999. Phenolic content in differentiated tissue culture of transformed and *agrobacterium*-transformed roots of anise (*Pimpinella anisum* L). *J Agric Food Chem* 47: 1776-1780.
- Anonim. 2000. Parameter Standar Umum Ekstrak Tanaman Obat, Direktorat Pengawasan Obat Tradisional, Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Asfaruddin dan Tranggono. 1988. Kehilangan minyak selama penyimpanan hasil olahan cassia vera. *Berkala Penelitian* Jilid 1 No. 2. :545-555. Pasca Sarjana UGM
- Aviram, M. 1991. Effect of Lipoproteins and Platelets on Macrophage Cholesterol Metabolism. Dalam : *Blood Cell Biochemistry Volume 2: Megakaryotes, Platelets, Macrophages and Eosinophil*. Harris, J.R. (ed). Plenum Press, New York.
- Bruck B *et al.* 1997. Gender-Spesifik Differences in the effect of Testosterone and Estrogen on the Development of Atherosclerosis in Rabbit. *J. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 17 (10): 2192 – 2199.
- Dalimartha, S. 2002. *Ramuan Tradisional Untuk Pengobatan Kanker*. Penebar Swadaya. Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Materia Medika Indonesia Ed, IV* Jakarta, Indonesia
- Guzman CC de, Siemonsma JS. 1999. *Spices*. Bogor Indonesia.
- Kieman, J.A. 1990. *Histological & Histochemical Methods: Theory and Practice*. Pergamon Press. Oxford , New York
- King RA. 2002. New Insights: What Do We Know about Soy's Physiological and Functional Mechanism? Di dalam: Thaha *et al.*(ed) *Pangan dan Gizi di Era Desentralisasi: Masalah dan Strategi Pemecahannya*. Penerbit DPP Pergizi Pangan Indonesia bekerjasama dengan Pusat Pangan, Gizi dan Kesehatan UNHAS. Bogor.
- Kinsella JE, Frankel E, German B, Kanner J. 1993. Possible mechanism for the protective role of antioxidants in wine and fruits juice. *J. Agric. Food Technol.* 4:85-89.
- Malole, M.B.M. dan C.S.U. Pramono. 1989. *Penggunaan Hewan-hewan Percobaan di Laboratorium*. Dep. Dik. Bud. -Dirjen Dikti, PAU Bioteknologi IPB. Bogor.
- Marinetti GV. 1990. *Disorders of Lipid Metabolism*, Plenum Press, NewYork and London.

- Martiyati, S.A. 1995. Pengaruh Pengeringan Terhadap Kadar Senyawa Antinutrisi yang mempengaruhi Ketersediaan zat besi serta fortifikasi zat besi pada rempah-rempah. (Tesis) Program Pascasarjana IPB. Bogor.
- Montgomery, R., R.L. Dryer, T.W. Conway, and A.A. Spector. 1993. Biokimia: Satu Pendekatan Berorientasi Kasus. Jilid 2 Ed Ke-4. Terjemahan M. Ismadi, Gajah Mada University Press. Yogyakarta.
- Robinson T. 1991. Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi. Penerbit ITB, Bandung.
- Sahidi F, Nacz M. 1995. Food Phenolics. Technomic Pub. Co. Inc. Lancaster-Basel.
- Sastrohamijoyo. 1996. Sintesis Bahan Alami. Gajah Mada University Press. Yogyakarta.
- Scholbe G. 2002. Avian Fatty Liver Disease. <http://glorianet.org/>. (26 Oktober 2003).
- Soegondo S. 2001. Peran Kolesterol HDL sebagai Faktor Preventif Penyakit Jantung Koroner. Dalam Bawazier dkk. (ed) Pendekatan Holistik Penyakit Kardiovaskular, Pusat Informasi dan Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UI Jakarta.
- Soeharto I. 2002. Kolesterol dan Lemak Jahat, Kolesterol dan lemak Baik dan Proses Terjadinya Serangan Jantung dan Stroke, Penerbit PT. Gramedia Pustaka Utama, Jakarta.
- WHO. 2001. Heart Disease. <http://www.who.int/>
- Wijaya, A. 1998. Disfungsi endotel, Aterosklerosis dan Trombosis. Forum Diagnosticum .1: 1-24.