

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUNGA PEPAYA (*Carica papaya L.*) TERHADAP KADAR TRIGLISERIDA DAN INDEKS LEE PADA TIKUS (*Rattus norvegicus*) GALUR SPRAGUE DAWLEY JANTAN YANG DIBERI DIET TINGGI LEMAK**

**Dita Fitriani<sup>1\*</sup>, Hetti Rusmini<sup>2</sup>, Asmia Djunishap<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Malahayati

<sup>2</sup>Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Malahayati

<sup>3</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Malahayati

\*)Email Korespondensi: dita@malahayati.ac.id

**Abstract: The Effect Of Papaya Flower Extract (*Carica Papaya L.*) on Triglyceride Levels and Lee Index in Male Sprague Dawley Rats (*Rattus Norvegicus*) Feeding A High-Fat Diet.** The incidence of cardiovascular disease in Indonesia shows a high rate where the risk factor is hyperlipidemia. Hyperlipidemia is characterized by an increase in triglyceride levels. Lipids deposited in adipose tissue will cause an increase in the lee index. Papaya flowers that contain flavonoids, tannins and steroids play a role as anti-hyperlipidemia agent by inhibiting the activity of the enzyme HMG CoA reductase. This study aimed to determine the effect of papaya flower extract (*Carica papaya L.*) on triglyceride levels and lee index in male Sprague Dawley rats treated with high-fat diet. This research was conducted with pure experimental pre and posttest with group design control. The samples used were 25 male divided into 5 groups. The result of Paired T-test showed that there was significant increase in triglyceride and lee index level ( $p < 0.05$ ) after being given a high-fat diet in all treatment groups. After being given the papaya flower extract, there was a significant decrease in triglyceride levels in the P2 group ( $p = 0.031$ ) and P3 (0.011) and a significant increase in the lee index in the P1 group. There is an effect of giving a high-fat diet to an increase in triglyceride levels and lee index. There is influence of papaya flower extract on triglyceride levels and lee index. But there is no significant dose difference.

**Keywords:** High fat diet, Papaya flower extract, Lee Index, Triglycerides.

**Abstrak : Pengaruh Pemberian Ekstrak Bunga Pepaya (*Carica Papaya L.*) Terhadap Kadar Trigliserida Dan Indeks Lee Pada Tikus (*Rattus Norvegicus*) Galur Sprague Dawley Jantan Yang Diberi Diet Tinggi Lemak.** Kejadian penyakit kardiovaskular di Indonesia menunjukkan angka yang tinggi dimana faktor resikonya adalah hiperlipidemia. Hiperlipidemia ditandai salah satunya dengan meningkatnya kadar trigliserida. Lipid yang terdeposit pada jaringan adiposa akan menyebabkan peningkatan indeks lee. Bunga pepaya memiliki kandungan flavonoid dan tanin yang berperan dalam antihiperlipidemia dengan menghambat aktivitas enzim HMG KoA reduktase. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak bunga pepaya (*Carica papaya L.*) terhadap kadar trigliserida dan indeks lee pada tikus yang diberi diet tinggi lemak. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni dengan *pre and post test with control group design*. Sampel yang digunakan sebanyak 25 ekor tikus yang dibagi dalam 5 kelompok. Hasil uji *Paired T-test* menunjukkan peningkatan kadar trigliserida dan indeks lee yang bermakna ( $p < 0.05$ ) setelah diberi diet tinggi lemak pada semua kelompok perlakuan. Setelah diberi ekstrak bunga pepaya terjadi penurunan kadar trigliserida yang bermakna pada kelompok P2 ( $p = 0.031$ ) dan P3 (0.011) dan terjadi peningkatan indeks lee yang bermakna pada kelompok P1. Hasil penelitian menunjukkan terdapat pengaruh pemberian ekstrak bunga pepaya terhadap kadar trigliserida, namun tidak terdapat pengaruh pada indeks lee.

**Kata Kunci :** Diet tinggi lemak, Ekstrak Bunga Pepaya, Indeks Lee, Trigliserida.

## PENDAHULUAN

Pada era globalisasi saat ini, bergesernya pola kehidupan di negara maju maupun di negara berkembang berdampak terhadap pergeseran pola makan serta kebiasaan seseorang. Sehingga meningkatnya kecenderungan untuk mengonsumsi makanan berkolesterol tinggi yang dapat menyebabkan timbulnya gangguan metabolisme lemak dalam darah yang berdampak terhadap meningkatnya keadaan hiperlipidemia (Gitawati, 2015).

Prevalensi global hiperlipidemia meningkat pada orang dewasa yaitu 37% untuk pria dan 40% untuk wanita. Prevalensi peningkatan total kolesterol tertinggi yaitu di wilayah Eropa Barat sekitar 54%. Prevalensi hiperlipidemia di Indonesia meningkat setiap tahunnya. Pada tahun 2008 tercatat sebesar 35,1%. Kemudian pada tahun 2013 meningkat menjadi 35,9% (WHO, 2013). Penelitian pada 4 kota di Indonesia (Jakarta, Bandung, Yogyakarta dan Padang) didapatkan keadaan hiperlipidemia berat pada usia diatas 55 tahun, dan paling banyak terdapat di kota Padang yaitu >56% (Kamsu, 2007).

Selain penggunaan obat konvensional, di dalam masyarakat juga berkembang penggunaan obat tradisional untuk mengatasi hiperlipidemia (Gitawati, 2015). Pepaya atau yang dikenal dengan nama latin. *Carica papaya L.* merupakan tanaman yang memiliki banyak manfaat, dari buah, daun dan bunganya. Terdapat 2 jenis bunga pepaya, yaitu bunga papaya jantan dan bunga pepaya betina. Bunga jantan bertangkai panjang, sedangkan bunga betina kebanyakan berdiri sendiri (Pratimasari, 2009).

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni dengan *pre and post test with control group design*. Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Mikrobiologi Universitas Malahayati, Laboratorium Botani 1 FMIPA Universitas Lampung dan RS. Bintang Amin Bandar Lampung. Hasil yang dianalisis pada penelitian ini ialah

kadar trigliserida dan indeks lee.

Sampel tikus yang digunakan yaitu tikus (*Rattus norvegicus*) galur Sprague dawley jantan. Penentuan jumlah sampel minimal berdasarkan rumus Federer yaitu 5 ekor tikus tiap kelompok. pada penelitian ini terdapat 5 kelompok, sehingga jumlah sampel yang digunakan sebanyak 25 ekor tikus.

Dosis yang digunakan dalam penelitian ini adalah 31 mg/kg, 62 mg/kg, dan 125 mg/kg (Zetina-Esquivel, 2015). Kemudian dikonversi untuk tikus dengan berat 300 g sehingga didapatkan dosis pemberian ekstrak bunga pepaya 9.3 mg/ekor/hari; 18.7 mg/ekor/hari; dan 37.8 mg/ekor/hari. Kelompok dalam penelitian ini yaitu kelompok kontrol (KK) hanya diberi diet standar; kelompok kontrol negatif (KN) hanya diet tinggi lemak; kelompok perlakuan 1 (P1) diberi diet tinggi lemak dan ekstrak bunga pepaya 9.3 mg/ekor/hari; kelompok perlakuan 2 (P2) diet tinggi lemak dan ekstrak bunga pepaya 18.7 mg/ekor/hari; dan kelompok perlakuan 3 (P3) diberi diet tinggi lemak dan ekstrak bunga pepaya 37.8 mg/ekor/hari. Pemberian ekstrak bunga pepaya ditambahkan aquades hingga mencapai 3 ml. Seluruh subjek penelitian diberi diet standar *Comfeed BR-II* sebanyak 100/kelompok/hari serta minum aquades *ad libitum* (Andari, 2014).

Sebelum intervensi, tikus diberi diet tinggi lemak untuk membuat kondisi hiperlipidemia selama 8 minggu. Diet tinggi lemak yang diberikan yaitu kuning telur bebek sebanyak 2 ml/ekor/hari melalui sonde. Keadaan hiperlipidemia salah satunya ditandai dengan meningkatnya kadar trigliserida >145 mg/dL (Haamiin, 2016). Bunga pepaya sebanyak 4 kg dikeringkan dengan cara diangin-anginkan dan dikeringkan dengan oven pada suhu 40°C untuk selanjutnya diekstraksi. Ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi. Maserasi yang dilakukan menggunakan pelarut etanol 96% selama 3x24 jam. Selanjutnya ekstrak

etanol bunga disaring menggunakan kertas saring dalam Erlenmeyer 1000 mL. Selanjutnya dievaporasi pada suhu 78°C, dimasukkan ke dalam oven pada suhu 40°C selama 5 jam hingga diperoleh ekstrak kental (Tangkumahat dkk., 2017).

Pengambilan darah dilakukan sebanyak 3 tahap: tahap 1 yaitu sebelum diberi diet tinggi lemak, tahap 2 yaitu setelah diberi diet tinggi lemak selama 8 minggu, tahap 3 yaitu setelah diberi ekstrak bunga pepaya. Sebelumnya dipuasakan selama ±12 jam. Sampel darah tikus diambil sebanyak 3 ml melalui *pleksus retro orbitalis* menggunakan mikrohematokrit (Harini, 2009).

Perhitungan indeks lee pada tikus dilakukan setiap minggu dengan menggunakan timbangan dan meteran kain. Pengukuran *Index lee* merupakan pengukuran yang mirip dengan pengukuran *Body Mass Index* (BMI) pada

manusia. Pada hewan coba pengukuran indeks lee diukur dari naso sampai anal dengan perhitungan

$$\{\text{Berat badan (gr)}^{1/3} / \text{Panjang naso-anal (cm)}\} \times 10^3 \text{ (Hariri \& Thibault, 2010).}$$

Data yang diperoleh dianalisis menggunakan SPSS. Dilakukan uji normalitas dan uji homogenitas. Kemudian dilakukan analisis data menggunakan uji komparatif *one-way Anova* apabila data berdistribusi normal. Namun, apabila tidak berdistribusi normal, data dianalisis dengan menggunakan *Kruskal-Wallis*. Uji *Paired T-test* digunakan untuk menganalisis perbedaan nilai sebelum dan sesudah diberi perlakuan jika data terdistribusi normal dan menggunakan *Wilcoxon* jika data tidak terdistribusi normal (Notoatmodjo, 2012). Uji lanjut *post hoc* dilakukan untuk menganalisis perbedaan antar kelompok.

## HASIL

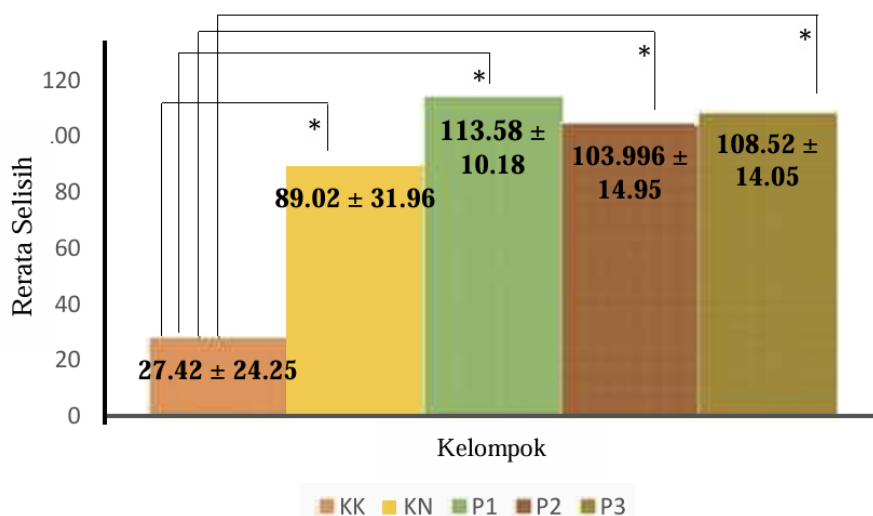
**Tabel 1. Perbedaan Nilai Rerata ± Standar Deviasi Kadar Trigliserida Sebelum Dan Setelah Diberi Diet Tinggi Lemak**

Kelompok	Sebelum diberi diet tinggi lemak	Setelah diberi diet tinggi lemak	Nilai p uji Paired T-test
	Mean ± SD	Mean ± SD	
KK	45 ± 14.1	72.4 ± 32.4	0.065
KN	44.1 ± 10.3	133.1 ± 31.9	0.003*
P1	47.4 ± 9.1	161 ± 13.0	0.000*
P2	49.2 ± 11.5	150.8 ± 20.7	0.001*
P3	61 ± 12.5	169.5 ± 2.3	0.000*

(\* ) terdapat perbedaan yang bermakna ( $p < 0.05$ )

Hasil analisis dengan uji *Paired T-test* menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna ( $p < 0.05$ ) pada rerata kadar trigliserida sebelum dan setelah diet tinggi lemak. Perbedaan rerata

selisih trigliserida sebelum dan setelah diberi diet tinggi lemak diuji menggunakan analisis *Kruskal Wallis* dengan hasil terdapat perbedaan yang bermakna antar kelompok ( $p < 0.05$ ).



**Gambar 1. Rerata selisih sebelum dan setelah diberi diet tinggi lemak dengan analisis *post hoc* Mann Whitney.**

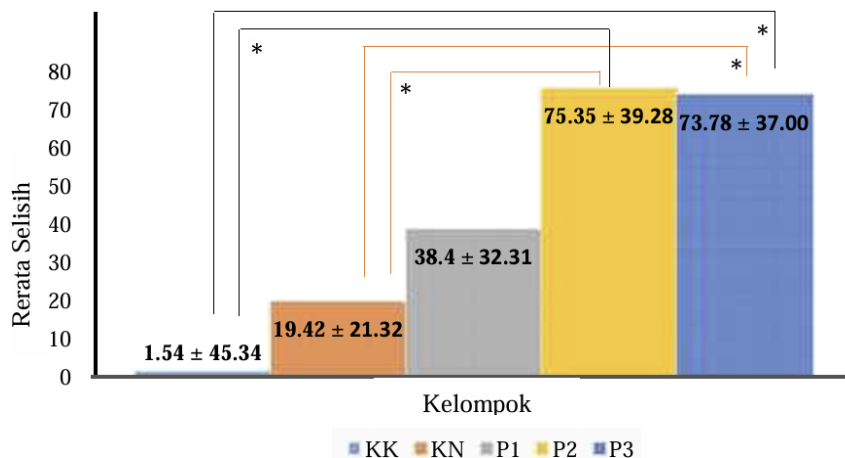
Gambar 1. menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok KK dengan KN  $p=0.028$ , KK dengan P1  $p=0.009$ , KK dengan P2  $p=0.009$ , dan KK dengan P3  $p=0.014$ .

**Tabel 2. Nilai Rerata ± Standar Deviasi Kadar Triglisierida Sebelum Dan Setelah Diberi Ekstrak Bunga Pepaya (*Carica Papaya L.*)**

Kelompok	Sebelum diberi ekstrak bunga pepaya	Setelah ekstrak bunga pepaya	Nilai p uji Paired T-test
	Mean ± SD	Mean ± SD	
KK	72.4 ± 32.4	74 ± 27.4	0.815
KN	133.1 ± 31.9	152.5 ± 39.2	0.111
P1	161 ± 13.0	122.6 ± 39.1	0.057
P2	150.8 ± 20.7	75.5 ± 23.7	0.031*
P3	169.5 ± 2.3	95.7 ± 36.6	0.011*

(\*) terdapat perbedaan yang bermakna ( $p < 0.05$ )

Hasil analisis dengan uji *Paired T-test* menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna rerata kadar triglisierida sebelum dan setelah diberi ekstrak bunga pepaya pada kelompok P2 dan P3.

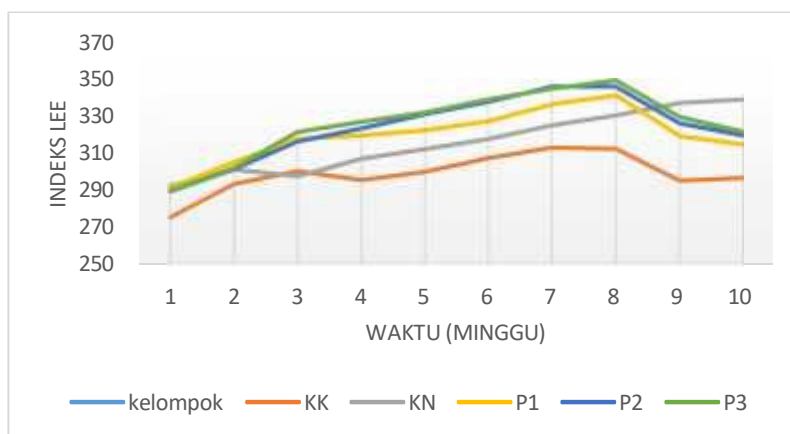


**Gambar 2. Rerata selisih kadar trigliserida sebelum dan setelah diberi ekstrak bunga pepaya (*Carica papaya L.*) menggunakan uji analisis post hoc Tamhane's. (\*) terdapat perbedaan yang bermakna ( $p < 0.05$ )**

Berdasarkan hasil analisis *One way Anova* menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0.05$ ) pada rerata selisih kadar trigliserida setelah diberi ekstrak bunga pepaya (*Carica papaya L.*). Terjadi peningkatan kadar trigliserida pada kelompok KK dan KN; terjadi penurunan kadar trigliserida pada

kelompok P1, P2 dan P3. Analisis *post hoc Tamhane's* rerata selisih kadar trigliserida setelah diberi ekstrak pepaya didapatkan terdapat perbedaan yang bermakna ( $p < 0.05$ ) antara kelompok KK dengan P2  $p = 0.042$ , KK dengan P3  $p = 0.35$ , KN dengan P2  $p = 0.009$ , dan KN dengan P3  $p = 0.006$ .

### Pengaruh Pemberian Diet Tinggi Lemak Dan Ekstrak Bunga Pepaya (*Carica Papaya L.*) Terhadap Kadar Indeks Lee



**Gambar 3. Nilai rerata indeks lee minggu ke 1 sampai 10**

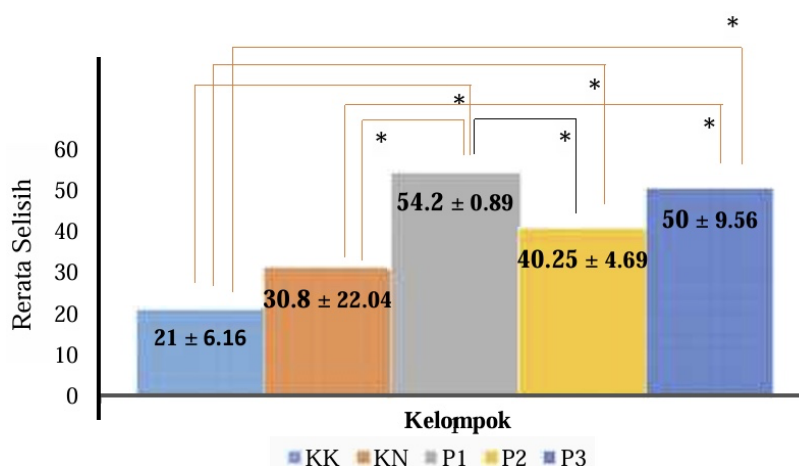
Keterangan : minggu ke1-8 (diberi diet tinggi lemak), minggu ke 9 dan 10 (diberi ekstrak bunga pepaya)

**Tabel 3. Rerata ± Standar Deviasi Indeks Lee Sebelum Diet Tinggi Lemak, Setelah Diet Tinggi Lemak/Sebelum Ekstrak Bunga Pepaya Dan Setelah Diberi Bunga Pepaya**

Kelompok	Sebelum diet tinggi lemak	Setelah diet tinggi lemak/sebelum ekstrak bunga pepaya	Setelah diberi ekstrak bunga pepaya
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD
KK	278.4 ± 6.4*	309.2 ± 1.9	299.4±5.2*
KN	279.3 ±13.4*	337.8 ± 18.5	310.0±10.4*
P1	265.8 ± 8.7*	316.7 ± 9.6	320.0±9.6*
P2	282.8 ± 7.3*	321.0 ± 6.7	323.0±4.9
P3	275.0 ± 4.8*	320.6 ± 1.3	325.0 ± 9.8

Tabel 3 menunjukkan rerata indeks lee dengan uji *paired T-test* menunjukkan ada perbedaan bermakna ( $p < 0.05$ ) pada nilai rerata indeks lee sebelum dan sesudah diet tinggi lemak pada semua kelompok ( $p < 0.05$ ) Selain itu juga

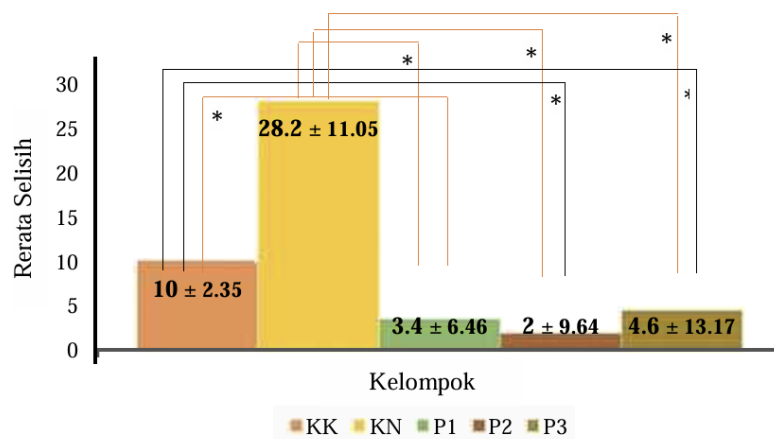
terdapat perbedaan yang bermakna ( $p < 0.05$ ) rerata indeks lee sebelum dan setelah diberi ekstrak bunga pepaya (*Carica papaya L.*) pada kelompok KK, KN dan P1.



**Gambar 4. Rerata Selisih indeks lee sebelum dan setelah diberi diet tinggi lemak menggunakan uji *post hoc* LSD**

Berdasarkan diagram di atas peningkatan ( $\Delta$ ) indeks lee dianalisis dengan uji *One way Anova* menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna  $p = 0.000$  ( $p < 0.05$ ). Hasil uji analisis

*post hoc* LSD didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok KK dengan P1, KK dengan P2, KK dengan P3, KN dengan P1, KN dengan P3, dan P1 dengan P2.



**Gambar 5. Rerata Selisih Indeks Lee Sebelum Dan Setelah Diberi Ekstrak Bunga Pepaya (*Carica Papaya L.*) Menggunakan Uji *Posthoc* Mann Whitney.**

Hasil analisis rerata selisih menggunakan uji *Kruskal Wallis* menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna ( $p < 0.05$ ). Hasil analisis uji *Mann Whitney* menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna ( $p < 0.05$ ) antara kelompok KK dengan P1, KK dengan P2, KK dengan P3, KN dengan P1, KN dengan P2, dan KN dengan P3.

## PEMBAHASAN

### Kadar Triglisierida setelah diberi diet tinggi lemak

Pemberian diet tinggi lemak dilakukan selama 8 minggu dengan tujuan meningkatkan kadar lipid darah sehingga terjadi perubahan kadar triglisierida. Hasil analisis data setelah diberi diet tinggi lemak terjadi peningkatan kadar triglisierida pada semua kelompok atau hiperlipidemia. Peningkatan kadar triglisierida terjadi karena kuning telur bebek mengandung 35 g lemak dan 884mg/100g kolesterol (Dewi, 2013). Setiap jumlah lemak dalam makanan yang berlebihan dan tidak langsung digunakan akan disimpan di jaringan adiposa dalam bentuk triglisierida (Irawan, 2018). Selain lemak, meningkatnya kadar triglisierida juga dipengaruhi oleh aktivitas fisik yang tergolong dalam intensitas rendah-sedang. Mengonsumsi banyak alkohol dan tinggi gula juga dapat meningkatkan

kadar triglisierida (Harti, 2014).

Peningkatan asupan energi ataupun lemak dari makanan pada kelompok diet tinggi lemak akan menyebabkan peningkatan aktifitas lipogenesis, dan *Free Fatty Acid* (FFA) atau asam lemak bebas yang terbentuk juga semakin banyak. Selanjutnya terjadilah mobilisasi FFA dari jaringan lemak menuju ke hepar dan berikatan dengan gliserol membentuk Triasilgliserol (TG) (Irawan, 2018).

### Kadar triglisierida setelah diberi ekstrak bunga pepaya (*Carica papaya L.*)

Pemberian ekstrak bunga pepaya untuk menurunkan kadar triglisierida darah didapatkan hasil bahwa pemberian ekstrak bunga pepaya dapat menurunkan kadar triglisierida pada semua kelompok perlakuan (P1, P2, dan P3). Hasil analisis uji *Paired T-test* menunjukkan kadar triglisierida pada kelompok P2 dan P3 terjadi penurunan yang bermakna. Selisih penurunan kadar triglisierida dari tertinggi sampai yang terendah, yaitu kelompok P2 (75.35), P3 (73.78), P1 (38.40). Selisih paling rendah terdapat pada kelompok P1, dosis yang paling kecil yaitu 31 mg/KgBB. Menurut Purwaningdyah (2015) Hal ini dikarenakan semakin kecilnya dosis yang

diberikan, konsentrasi senyawa aktif pada ekstrak juga semakin rendah dan menyebabkan lemahnya kemampuan untuk menekan atau daya anti semakin berkurang.

Penurunan kadar trigliserida dipengaruhi oleh kandungan yang terdapat dalam bunga pepaya (*Carica papaya L.*) yaitu senyawa flavonoid, tanin, steroid-triterpenoid, dan karbohidrat. (Tangkumahat, 2017). Flavonoid merupakan salah satu jenis antioksidan yang berperan sebagai senyawa yang dapat mereduksi trigliserida. Flavonoid dapat menurunkan kadar trigliserida darah dengan cara meningkatkan aktivitas enzim lipoprotein lipase yang bekerja memecah trigliserida (Haamiim, 2016). Flavonoid mampu memperbaiki fungsi endotel pembuluh darah dan dapat menurunkan kadar trigliserida dengan cara menghambat enzim HMG CoA Reduktase (3- hidroksi-3-metilglutaril koenzim A reduktase). Flavonoid juga dapat mengurangi sintesis kolesterol dengan cara acyl-CoA cholesterol acyl transferase (ACAT) pada sel HepG2 yang berperan dalam menurunkan esterifikasi kolesterol pada usus dan hati (Arief, 2012).

#### **Nilai Indeks lee sebelum dan setelah pemberian diet tinggi lemak**

Indeks lee merupakan suatu parameter yang dapat digunakan untuk menilai obesitas pada tikus yang mirip dengan indeks massa tubuh (IMT) pada manusia. Hasil pengukuran indeks lee jika lebih dari 310 dinyatakan sebagai obesitas (Hariri & Thibault, 2010). Pemberian diet tinggi lemak pada tikus galur Sprague dawley jantan, didapatkan hasil peningkatan indeks lee yang bermakna ( $p < 0.05$ ) pada semua kelompok. Hasil uji *Paired T-test* menunjukkan terdapat peningkatan indeks lee yang bermakna ( $p < 0.05$ ) pada semua kelompok. Uji analisis statistik rerata selisih dengan *One way Anova* didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antar kelompok.

Besarnya asupan makan berpengaruh terhadap besarnya asupan energi yang kemudian disimpan sebagai lemak dan akhirnya berpengaruh terhadap penambahan berat badan dari hewan coba (Tsalissavrina, 2006).

#### **Nilai Indeks Lee sebelum dan setelah diberi ekstrak bunga pepaya (*Carica papaya L.*)**

Setelah tikus mengalami hiperlipidemia, tikus diintervensi dengan pemberian bunga pepaya selama 2 minggu. Hasil indeks lee setelah diberi ekstrak bunga pepaya terjadi perbedaan yang bermakna ( $P < 0.05$ ). Uji *Paired T-test* sebelum dan setelah diberi ekstrak bunga pepaya terdapat perbedaan yang bermakna hanya pada kelompok perlakuan P1 yaitu dosis 31 mg/KgBB. Pada penelitian ini terjadi kenaikan indeks lee setelah diberi ekstrak bunga pepaya. Terjadinya kenaikan indeks lee kemungkinan dikarenakan pakan intervensi yang diberikan lebih cepat diabsorpsi sehingga tikus dapat lebih banyak mengonsumsi pakan standar. (Andari, 2014). Peningkatan berat badan pada kelompok perlakuan sebelum pemberian ekstrak akan memiliki sensitifitas kadar leptin yang rendah sehingga nafsu makan dan asupan pakan meningkat (Tsalissavrina, 2006). Ekstrak bunga pepaya (*Carica papaya L.*) mungkin berpengaruh terhadap berat badan tikus, namun untuk menurunkan berat badan tikus diperlukan pemberian ekstrak bunga pepaya (*Carica papaya L.*) dalam jangka waktu yang lebih lama. (Riansari, 2008).

#### **KESIMPULAN**

Pemberian diet tinggi lemak dapat meningkatkan kadar trigliserida dan indeks lee secara bermakna ( $P < 0.05$ ). Pemberian ekstrak bunga pepaya (*Carica papaya L.*) berpengaruh terhadap penurunan kadar trigliserida pada kelompok P3 dengan dosis 125 mg/KgBB. namun tidak berpengaruh pada Indeks Lee.

## DAFTAR PUSTAKA

- Andari, F., Rahayuni, A. 2014. Pengaruh Pemberian Serbuk Biji Labu kuning (*Curcubita moschata*) terhadap Penurunan Kolesterol Total Tikus Wistar Hiperkolesterolemia. *Journal Of Nutrision Collage*. 3(4) : 505-516.
- Arief, M. I., Novriansyah, R., Budianto, I. T., & Harmaji, M. B. 2012. Potensi bunga karamunting (*Melastoma malabathricum L.*) terhadap kadar kolesterol total dan trigliserida pada tikus putih jantan hiperlipidemia yang diinduksi propiltiourasil. *Prestasi*, 1(2), 60-97.
- Dewi, N. C. P., & Probosari, E. 2013. Pengaruh pemberian ekstrak kacang hijau (*Phaseolus radiatus*) terhadap kadar kolesterol LDL serum tikus hiperkolesterolemia (Doctoral dissertation, Diponegoro University).
- Dwizella, N., Berawi, K. N., & Wahyudo, R. 2018. Khasiat Bekatul dalam Menurunkan Kadar Lemak Darah pada Pasien Hiperlipidemia. *Jurnal Majority*, 7(2), 209-213.
- Erinda, R. 2009. Efek Minyak Atsiri dari Bawang Putih (*Allium sativum*) terhadap Kadar Albumin Plasma pada Tikus yang Diberi Diet Kuning Telur. *R. Medicine*.
- Gitawati, R., Widowati, L., & Suharyanto, F. 2015. Penggunaan jamu pada pasien hiperlipidemia berdasarkan data rekam medik, di beberapa fasilitas pelayanan kesehatan di Indonesia. *Jurnal kefarmasian Indonesia*, 5(1), 41-48.
- Haamiin, A. F., Fitrianti, D.Y. 2016. Pengaruh Pemberian Minuman The Kombucha terhadap Kadar Trigliserida pada Wanita Usia 40-55 Tahun Penderita Hipertrigliseridemia. *Journal Of Nutrision Collage*.
- Hariri, N., Thibault, L. 2010. High-fat diet-induced obesity in animal models *NutrResRev*. 23:270-299.
- Harti, A. S. 2014. Biokimia Kesehatan. *Yogyakarta: Nuha Medika*.
- Irawan, B. C. A. 2018. Pengaruh Kombinasi Ekstrak Etanol Daun *Mangifera indica L.* dan *Syzygium polyantum* terhadap Kadar Trigliserida pada *Rattus norvegicus* Diabetes (Doctoral dissertation, Universitas Muhammadiyah Malang).
- Notoatmojo, S. 2012. Metodologi Penelitian Kesehatan. Jakarta: Rineka Cipta.
- Kamso, S. 2007. Body mass index, total cholesterol, and ratio total to HDL cholesterol were determinants of metabolic syndrome in the Indonesian elderly. *Medical Journal of Indonesia*, 16(3).
- Pratimasari, D. 2009. Uji Aktivitas Penangkap Radikal Buah Carica pepaya L. Dengan Metode DPPH dan Penetapan Kadar Fenolik Serta Flavonoid Totalnya (Doctoral dissertation, Univerversitas Muhammadiyah Surakarta).
- Purwaningdyah, Y.G., Widyarningsih, T.D. and Wijayanti, N. 2014. Efektivitas Ekstrak Biji Pepaya (*Carica papaya L.*) Sebagai Antidiare Pada Mencit Yang Diinduksi Salmonella typhimurium. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, 3(4).
- Ranti, G. C., Fatimawali, F., & Wehantouw, F. 2013. Uji Efektivitas Ekstrak Flavonoid dan Steroid Dari Gedi (*Abelmoschus Manihot*) Sebagai Anti Obesitas dan Hipolipidemik pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Pharmacon*, 2(2).
- Riansari, A. 2008. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Salam (*Eugenia polyantha*) Terhadap Kadar Kolesterol Total Serum Tikus Jantan Galur Wistar Hiperlipidemia (Doctoral dissertation, Faculty of Medicine).
- Tangkumahat, F. G., Rorong, J. A., & Ftimah, F. 2017. Pengaruh Pemberian Ekstrak Bunga dan Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus L.*) Yang Hiperqlikemik. *Jurnal Ilmiah*

*Sains*, 17(2), 143-152.

Tsalissavrina, I., Wahono, D., Handayani, D. 2006. Pengaruh Pemberian Diet Tinggi Karbohidrat Dibandingkan Diet Tinggi Lemak Terhadap Kadar Trigliserida dan HDL Darah pada Rattus norvegicus Galur Wistar. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 22(2):80-89.

Zetina-Esquivel, A. M., Tovilla-Zárate, C. A., Guzmán-García, C., Rodríguez Hernández, A., Castell Rodríguez, A. E., Ble Castillo, J. L., & Díaz Zagoya, J. C. 2015. Effect of Carica papaya Leaf Extract on Serum Lipids and Liver Metabolic Parameters of Rats Fed a High Cholesterol Diet. *Health*, 7(09), 1196.