**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KULIT KACANG TANAH (*ARACHIS HYPOGAEA*) TERHADAP KADAR TRIGLISERIDA PADA TIKUS PUTIH (*RATTUS NORVEGICUS)* YANG DIINDUKSI DENGANDIET TINGGI LEMAK**

Tannia Rizkyka Irawan, Joko Anggoro, Seto Priyambodo

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MATARAM

**Background**: As a way to prevent cardiovascular disease, peanut shell has been develop to be an alternative way. The present bioactive compound, luteolin, acts as antioxidant and can also influence trygliceride metabolism. The purpose of this study is to find out the effect of the peanut shell extract (*Arachis hypogaea*) ontriglyceride level in rats (*Rattus norvegicus*) induced by high fat diet.

**Method**: Present research is an experimental research with post test control group only. The rats divided into 5 groups. They are negative control group induced by daily diet, positive control induced by simvastatin 0,9 mg/kgBB/daily, and three treatment groups induced by three different dosage of peanutshell extract (*Arachis hypogaea*). Three different dosage consist of 300mg/kgBB/daily (P1), 600 mg/kgBB/daily (P2), and 1200/kgBB/daily (P3) orally. Before the treatment start, we induced the rats with high fat diet 10mg/daily for 6 weeks to make hypertrygliceride state.

**Result**: Based on the experiment, the averages of triglyceride level among KN, KP, P1, P2, and P3 are 125,8 20,4 mg/dl, 80,2 44 mg/dl, 112,4 34,6 mg/dl, 159,4 46,8 mg/dl, dan 75,4 31,9 mg/dl.

**Conclusion**: Based on the result, it can be concluded that the oral induction of 300mg/kgBB/daily nutshell extract (*Arachis hypogaea*) has the same effect with simvastatin 0,19mg/kgBB/daily to lowering triglyceride level in mice with hypercholesterol state. While the oral induction of 1200mg/kgBB/daily nutshell extract (*Arachis hypogaea*) has the bigger effect than simvastatin 0,19mg/kgBB/daily on lowering triglyceride level in mice with hypercholesterol state.

**Keywords**: peanut shell extract (*Arachis hypogaea*), high fat diet, triglyceride, *Rattus norvegicus.*

**Latar Belakang**: Kulit kacang tanah telah berkembang menjadi alternatif pencegahan penyakit kardiovaskular. Kandungan aktif kulit kacang yaitu luteolin bertindak sebagai antioksidan dan mempengaruhi metabolisme trigliserida. Untuk membuktikan hal tersebut, kami bertujuan untuk meneliti pengaruh pemberian ekstrak kulit kacang tanah (*Arachis hypogaea*) terhadap kadar trigliserida tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet tinggi lemak.

**Metode**: Penelitian ini adalah penelitian eksperimental *post-test only control group design*. Hewan coba yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebanyak 30 ekor yang dibagi menjadi 5 kelompok, terdiri dari kelompok kontrol negatif (KN) yang diberi pakan konsentrat, kelompok kontrol positif (KP) yang diberikan dosis simvastatin 0,9 mg/kgBB/hari, dan tiga kelompok perlakuan dengan dosis 300 mg/kgBB/hari, 600mg/kgBB/hari, dan 1200 mg/kgBB/hari. Sebelum dilakukan perlakuan, seluruh hewan coba kecuali kelompok KN diinduksi diet tinggi lemak dengan dosis 10 mg/hari selama 6 minggu.

**Hasil**: Berdasarkan data diperoleh rerata kadar trigliserida kalompok KN, KP, P1, P2, dan P3 adalah 125,8 20,4 mg/dl, 80,2 44 mg/dl, 112,4 34,6 mg/dl, 159,4 46,8 mg/dl, dan 75,4 31,9 mg/dl. Kelompok yang memiliki perbedaan yang bermakna (p<0,05) terdiri dari KN dengan P3 (p=0,043), KP dengan P2 (p=0,03), P2 dengan P3 (p=0,02).

**Simpulan**: Berdasarkan penelitian ini, pemberian ekstrak kulit kacang tanah (*Arachis hypogaea*) sebesar 300mg/kgBB/hari pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) memiliki efek yang setara dengan simvastatin dosis 0,9mg/kgBB/hari dalam menurunkan kadar trigliserida. Sedangkan pemberian ekstrak kulit kacang tanah (*Arachis hypogaea*) sebesar 1200mg/kgBB/hari memiliki efek penurunan yang lebih besar dibandingkan dengan pemberian simvastatin dosis 0,9mg/kgBB/hari.

**Kata kunci**: ekstrak kulit kacang tanah, diet tinggi lemak, trigliserida, *Rattus norvegicus*

**PENDAHULUAN**

Dewasa ini, sepertiga dari seluruh penyebab kematian di dunia ditempati oleh penyakit kardiovaskular dengan penyakit jantung koroner sebagai penyebab nomor satu yaitu sebesar 60% dari populasi.1 Hal ini juga disebabkan oleh adanya faktor resiko seperti hipertensi, merokok, diabetes mellitus, dislipidemia dan obesitas yang merupakan enam penyebab teratas penyebab kematian global.1

Penyakit jantung koroner sangat erat kaitannya dengan aterosklerosis. Hal ini dibuktikan dengan pemberian diet tinggi lemak jenuh dan kolestrol pada manusia, didapatkan akumulasi lipoprotein pada lapisan intima pembuluh darah yang akan berkembang menjadi plak. Apabila plak ini terbentuk pada lapisan intima arteri koronaria, maka vaskularisasi akan terganggu dan timbul kondisi jantung yang iskemik.2 Dapat disimpulkan bahwa salah satu etiologi yang sangat mendasar pada aterosklerosis adalah adanya dislipidemia. Penelitian telah menunjukkan bahwa peningkatan serum trigliserid post prandial pada hewan coba yang diinduksi diet tinggi lemak menyebabkan kegagalan vasodilatasi, dan disfungsi endotel yang mengarah pada pembentukan lesi aterosklerosis.3

Dislipidemia ditandai dengan adanya peningkatan profil lipid dimana salah satu panel yang digunakan untuk menegakkan diagnosis dislipidemia adalah kadar trigliserida serum. 4

Saat ini, tatalaksana hipertrigliseridemia secara farmakologis adalah dengan pemberian derivat statin yakni simvastatin, fibrat, maupun niasin. Akan tetapi tidak semua orang dapat menggunakannya mengingat beberapa faktor yang membatasi penggunaannya yakni efek samping obat, kontraindikasi terhadap penyakit tertentu, serta ketersediannya. Dari kenyaataan tersebut, masyarakat mencoba memanfaatkan berbagai macam keanekaragaman hayati yang berasal dari alam untuk mengatasi masalah kesehatannya dan beberapa tumbuhan tersebut memiliki kandungan kaya antioksidan yang dapat mencegah maupun mengobati aterosklerosis.

Kulit kacang tanah (*Arachis hypogaea*) yang biasa menjadi limbah pengolahan kacang tanah oleh masyarakat diduga memiliki aktifitas antioksidan, yaitu salah satu jenis flavonoid, yakni luteolin yang berguna untuk mencegah perkembangan plak aterosklerosis, kandungan *alpha lipase inhibitor* yang mengurangi penyerapan lemak, sehingga memiliki efikasi yang serupa dengan orlistat. Penelitian yang dilakukan akhir-akhir ini mulai banyak yang mengungkapkan bahwa flavonoid memiliki manfaat potensial bagi kesehatan jika dilihat dari aktivitas antioksidannya. Gugus hidroksil fungsional yang terkandung dalam flavonoid ini yang akan memediasi efek antioksidan dan mencegah kerusakan target biomolekul oleh radikal bebas.5 Selain itu, flavonoid dapat menurunkan jumlah stress oksidatif dan meningkatkan bioavailabilitas *nitrit oxide* (NO). Sehingga diharapkan dengan pemberian ekstrak kulit kacang yang tinggi flavonoid, dapat menurunkan kadar kolesterol serum tikus yang hiperkolesterol.5

Kulit Kacang Tanah (*Arachis hypogaea*) bertindak sebagai agen antioksidan karena flavonoid yang dikandungnya, yakni *5,7-dihydroxychromone*, *eriodicytol*, *3’4’7-trihydroxyflavanone* (naringenin) dan luteolin. Diantara seluruh kandungan flavonoid yang dimiliki oleh kulit kacang tanah (*Arachis hypogaea*), luteolin adalah flavonoid terkuat dengan kandungan sebesar 2,41 mg/gr.6

Karena aktivitas antioksidannya yang kuat, maka limbah kulit kacang tanah ini sangat mungkin untuk diarahkan ke pencegahan progresifitas penyakit kardiovaskuler dalam hal ini untuk mengurangi kadar radikal bebas yang menjadi penyebab utama penyakit tersebut beserta komplikasinya.7,8

**METODOLOGI PENELITIAN**

Penelitian ini dilakukan dengan metode eksperimental melalui percobaan laboratorium. Rancangan percobaannya menggunakan rancangan *randomized control group post test design* dengan pengambilan data sebelum dan setelah perlakuan (*Post Test Control Group Design*). Kelompok dalam penelitian ini dibagi menjadi tiga kelompok perlakuan, dan dua kelompok kontrol dengan menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus*), berjenis kelamin jantan, dengan galur Wistar, berumur 18-20 minggu, dan memiliki berat badan 200-250 gram. Sampel didapatkan dari Universitas Brawijaya Malang melalui Laboratorium Fakultas Kedokteran Unram. Sampel penelitian berjumlah 30 ekor tikus, yang dibagi menjadi 5 kelompok. Masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus perlakuan dan 1 ekor cadangan. Kelompok tersebut terdiri dari kelompok perlakuan yaitu kelompok kontrol negatif (KN) yang hanya diberikan pakan konsentrat saja, kelompok perlakuan I (P1) yang diberikan ekstrak kulit kacang tanah sebesar 300mg/kgBB/hari, kelompok perlakuan II (P2) dengan dosis ekstrak kulit kacang 600mg/kgBB/hari, kelompok perlakuan III (P3) dengan dosis ekstrak kulit kacang 1200 mg/kgBB/hari, dan kelompok perlaku (KP) yang diberikan simvastatin dengan dosis 0,9 mg/kgBB/hari.

Variabel bebas pada penelitian ini adalah dosis ekstrak kulit kacang tanah, variabel tergantung pada penelitian ini adalah kadar trigliserida darah tikus yang sudah diberi perlakuan pemberian ekstrak kulit kacang tanah selama 19 hari melalui analisis laboratorium di Laboratorium Balai Kesehatan Masyarakat Pulau Lombok. Sedangkan variabel terkendali adalah subyek penelitian yakni tikus putih (*Rattus norvegicus*) dari galur wistar, berjenis kelamin jantan, usia berkisar 8-12 minggu, dengan berat badan berkisar 150-250 gram, serta dalam kondisi sehat dan bahan penelitian yakni ekstrak etanol 96%.

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi bak pemeliharaan, spuit, sonde, botol reagen, timbangan sartorius, timbangan hewan, kertas saring,sonde lambung**,** mesinsentrifugasi, dan spektrofotometer Cobas C111**.** Bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi pakan tinggi lemak, ekstrak kulit kacang,pakan standar hewan coba, dan eter.

Prosedur penelitian terdiri dari beberapa tahap yakni persiapan aklimatisasi hewan coba, induksi diet tinggi lemak selama 6 minggu pada hewan coba, pemberianekstrak kulut kacang tanah (*Arachis hypogaea*) selama 19 hari, dan pengambilan sampel darah hewan coba yang dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Mataram.

Ekstrak kulit kacang tanah dibuat dengan cara maserasi menggunakan etanol 96%. Kulit kacang tanah yang telah dikeringkan, dipotong kecil-kecil lalu dihaluskan dengan blender sampai berbentuk bubuk. Bubuk halus ditimbang sebanyak 420 gr dimaserasi dengan etanol 96% sebanyak 3000 ml sambil digojok pada kecepatan 110 rpm selama 72 jam. Maserat kemudian disaring dan dipisahkan dengan residu. Filtrat dipekatkan dengan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 65˚C dengan kecepatan 120 rpm. Sehingga diperoleh ekstrak yang telah terpisah dari pelarutnya. Cairan pekat kemudian diuapkan dengan gelas arloji selama 3 hari hingga terbentuk ekstrak murni tanpa pelarut.9

Bahan pakan tinggi lemak yang digunakan adalah lemak babi dan kuning telur bebek. Teknik pembuatan suspensi makan hiperkolesterolemia adalah dengan cara mencampur 300 gr lemak babi dan 200 gr kuning telur bebek ke dalam 100 ml aquades dan *Carboxymethyl Cellulose* (CMC) sebanyak 0,5 % sebanyak 1 ml. Dosis lemak babi sebesar 150 mg/hari untuk manusia, setelah dikonversi untuk tikus galur wistar menjadi 0,018 x 150 gr = 2,7 gr/200grBB/hari. Jadi pemberian lemak babi pada tikus putih dibulatkan menjadi 3 gr/200grBB/hari. Dosis untuk kuning telur adalah 2 gr/200grBB/hari.10

Analisis data menggunakan uji statistik parametrik. Data yang diperoleh dilakukan uji normalitas menggunakan uji *Saphiro-Wilk* dan uji homogenitas. Setelah memenuhi kedua syarat uji parametrik tersebut, dilakukan uji *One Way ANOVA*. Uji ini dianggap bermakna jika nilai p < 0,05. Setelah itu dilakukan uji *post- hoc* LSD.11

**HASIL PENELITIAN**

Diperoleh rerata kadar trigliserida setelah perlakuan dengan pemberian ekstrak kulit kacang dengan tiga rentang dosis berbeda selama 19 hari. Berikut adalah rerata trigliserida seluruh kelompok dalam mg/dl.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Kelompok Kontrol | | Kelompok Perlakuan | | |
| KN | KP | P1 | P2 | P3 |
| 125,8 20,4 | 80,2 44,5 | 112,4 34,6 | 159,4 46,8 | 75,4 31,9 |

Grafik Rerata Trigliserida:

Keterangan:

KN : Diberi pakan konsentrat saja

KP : Pemberian simvastatin dengan dosis 0,9 mg/kgBB/hari

P1 : Pemberian ekstrak kulit kacang tanah sebesar 300mg/kgBB/hari

P2 : Pemberian ekstrak kulit kacang tanah sebesar 600mg/kgBB/hari

P3 : Pemberian ekstrak kulit kacang tanah sebesar 1200mg/kgBB/hari

Hasil penelitian ini menunjukkan kelompok perlakuan 3 memiliki kadar trigliserida paling rendah yaitu 75,4 mg/dL dengan standar deviasi sebesar 31,9 mg/dL, dan kelompok perlakuan 2 memiliki kadar trigliserida tertinggi yakni sebesar 159,4 mg/dL dengan standar deviasi sebesar 46,8 mg/dL. Kelompol perlakuan 1 menempati urutan kedua dengan kadar trigliserida sebesar 112,4 mg/dL dan standar deviasi 34,6 mg/dL. Kelompok perlakuan 1 dan 3 memiliki nilai yang lebih rendah jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif sebesar 80,0 44,6 mg/dL. Sebagai perbandingan semua kelompok, kelompok kontrol negatif (KN) memiliki kadar trigliserida sebesar 125,8 20,4mg/dL. Dalam hal ini, kelompok perlakuan 2 memiliki kadar kolesterol paling tinggi.

Data tersebut telah memenuhi uji normalitas, didapatkan nilai p>0,05 pada seluruh kelompok. Data kemudian diolah menggunakan uji statistik parametrik *One-Way* ANOVA (p=0,01), dan memenuhi persyaratan untuk uji Post-Hoc LSD yang berguna untuk mengetahui perbedaan yang bermakna pada masing-masing kelompok

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  | Nilai p |  |  |
| Kelompok Perlakuan | KN | KP | P1 | P2 | P3 |
| KN |  | 0,065 | 0,572 | 0,166 | 0,043\* |
| KP | 0,065 |  | 0,93 | 0,003 | 0,839 |
| P1 | 0,572 | 0,93 |  | 0,058 | 0,129 |
| P2 | 0,166 | 0,003 | 0,058 |  | 0,002\* |
| P3 | 0,043 | 0,839 | 0,129 | 0,002 |  |

. Keterangan :

p > 0,05 : tidak signifikan

p < 0,05 : signifikan

Berdasarkan hasil uji Post-Hoc LSD, terdapat perbedaan kadar trigliserida yang bermakna pada perbandingan kelompok kontrol negatif (KN) dan kelompok perlakuan P3, kelompok kontrol positif (KP) dan kelompok perlakuan P2, serta kelompok P2 dan P3. Selain itu juga tidak didapatkan hasil yang bermakna pada perbandingan kelompok KN, KP, P2, dan P3 terhadap kelompok P1.

Selama penelitian ini berlangsung, dilakukan proses pengukuran berat badan tikus dilakukan sebanyak tiga kali. Yakni pada awal sebelum induksi diet hiperkolesterol, sesudah induksi diet hiperkolesterol, dan sesudah perlakuan pemberian ekstrak kulit kacang tanah. Data pengukuran berat berat badan tikus setelah induksi ekstrak kulit kacang tanah dapat dilihat pada tabel berikut.

|  |  |
| --- | --- |
| Kelompok | Delta Penurunan Berat Badan |
| KN | 27 41,4 |
| KP | 45 43,5 |
| P1 | 27 27,9 |
| P2 | 53 34,0 |
| P3 | 40 20,0 |

Keterangan:

KN : Diberi pakan konsentrat saja

KP : Pemberian simvastatin dengan dosis 0,9mg/kgBB/hari

P1 : Pemberian ekstrak kulit kacang tanah sebesar 300mg/kgBB/hari

P2 : Pemberian ekstrak kulit kacang tanah sebesar 600mg/kgBB/hari

P3 : Pemberian ekstrak kulit kacang tanah sebesar 1200mg/kgBB/hari

X : Mean SD (gram)

Berdasarkan data diatas, didapatkan bahwa kelompok P2 memiliki rerata penurunan berat badan terbesar jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya. Selain itu, pada kelompok kontrol negatif (KN) dan P1 terdapat rerata perubahan berat badan tikus yang lebih kecil jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif (KP) dan P3.

**PEMBAHASAN**

Dari hasil yang telah dipaparkan diatas, dapat diperoleh hasil bahwa kelompok yang memiliki signifikansi setelah dilakukan uji *post-hoc* adalah kelompok kontrol negatif (KN) dengan P3, kontrol positif (KP) dengan P2, dan P2 dengan P3.

Kelompok P3 menunjukkan kadar trigliserida yang paling rendah dibandingkan dengan kelompok lainnya, dan memiliki nilai signifikansi <0,05, dengan artian dosis ekstrak kulit kacang (*Arachis hypogaea*) sebesar 1200 mg/kgBB/hari merupakan dosis yang paling efektif dan memiliki pengaruh terhadap kadar trigliserida tikus putih yang diinduksi hiperkolesterol. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Akbar (2013), bahwa senyawa luteolin yang terdapat pada ekstrak daun kacang tanah **(***Arachis hypogaea*) berhasil menurunkan kadar trigliserida tikus putih galur wistar secara signifikan pada dosis 8,64 mg/200 grBB tikus.12

Adanya pengaruh ekstrak kulit kacang tanah (*Arachis hypogaea*) pada dosis I dan III disebabkan oleh adanya aktifitas flavonoid yang meningkatkan aktifitas liporotein lipase (LPL). Dalam metabolisme lemak, flavonoid berperan sebagai antioksidan yang menghambat peroksidasi lemak. Sintesa asam empedu akan menghasilkan suatu anion superoksida. Pada tahap ini flavonoid akan bertindak dengan melepaskan atom hidrogen yang terdapat pada gugus hidroksil dan berikatan dengan radikal bebas, sehingga aktifitasnya akan berkurang. Adanya aktifitas flavonoid ini akan mempengaruhi Apo-CII yang merupakan kofaktor LPL (*Lipoprotein Lipase*), sehingga terbentuk ikatan antara Apo-CII dengan LPL. LPL memiliki fungsi untuk menghidrolisa trigliserida menjadi asam lemak dan gliserol yang selanjutnya akan dibawa ke jaringan otot dan adiposa. Hal ini akan menyebabkan kadar trigliserida darah akan berkurang, seiring dengan aktifitas LPL yang membawa trigliserida ke jaringan adiposa.13,

Ekstrak kulit kacang *Arachis hypogaea* juga menyebabkan kegagalan absorbsi trigliserida di dalam saluran pencernaan karena adanya inhibisi enzim pankreatik lipase. Dengan adanya hambatan penyerapan trigliserida, maka kadar trigliserida di dalam darah akan berkurang, dan trigliserida yang tidak mengalami hidrolisiakan tereliminasi bersama dengan feses. 8,14,15

Kelompok induksi simvastatin dengan dosis 0,9 mg/kgBB/hari memiliki kadar trigliserida yang lebih rendah daripada kontrol negatif secara desksriptif, namun belum menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik. Hal ini diketahui bahwa cara kerja simvastatin adalah dengan menginhibisi kerja enzim HMG-CoA reduktase. Penurunan kolesterol pada hepatosit akan meningkatkan jumlah reseptor LDL di hati, sehingga dapan menurunkan LDL yang berada di dalam sirkulasi. Efikasi pada reduksi LDL paralel dengan reduksi trigliserida.16

Kelompok P1 walaupun memiliki nilai trigliserida yang lebih rendah secara deskriptif dengan kontrol negatif, namun secara statistik belum menunjukkan signifikasi dalam hasil akhirnya. Sedangkan kelompok P2 memiliki kadar trigliserida yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan kontrol negatif.

Beberapa hal yang dapat menyebabkan hal tersebut terjadi adalah:

Adanya proses lipolisis pada kelompok tikus P2. Hal ini dibuktikan dengan penurunan berat badan tikus pada sebelum pemberian ekstrak dan sesudah pemberian ekstrak menunjukkan penurunan yang cukup tinggi , yakni sebesar 53 gram, melampaui kelompok lainnya. Hal ini mengindikasikan terjadi proses lipolisis. Lipolisis terjadi ketika tubuh membutuhkan energi lebih, contohnya pada aktifitas tinggi dan puasa. Proses ini terkompensasi dengan adanya pemecahan sel adiposa pada *white cell adipocyte*. Sel adiposa yang tersimpan di dalam jaringan akan mengalami lipolisis menjadi trigliserida serum. Hal ini yang menyebabkan kelompok P2 mengalami peningkatan kadar trigliserida, seiring dengan penurunan berat badan tikus. Hal ini sejalan dengan yang diutarakan oleh Bolsoni*et al* (2015) bahwa pada penelitiannya dilakukan dengan menginduksi tikus-tikus untuk mengalami lipolisis, dan didapatkan penurunan berat badan. Adanya mobilisasi eksesif asam lemak yang ditemukan pada kondisi lipolisis, memiliki hubungan yang erat dengan kondisi dislipidemia dan konsentrasi asam lemak yang tinggi di dalam plasma. Untuk itulah peresepan obat yang dapat menginduksi lipolisis pada *white cell adipocytes* merupakan pilihan pengobatan obesitas yang menjanjikan di masa depan.17

**KESIMPULAN**

Berdasarkan penelitian ini, pemberian ekstrak kulit kacang tanah (*Arachis hypogaea*) sebesar 300mg/kgBB/hari pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) memiliki efek yang setara dengan simvastatin dosis 0,9mg/kgBB/hari dalam menurunkan kadar trigliserida. Sedangkan pemberian ekstrak kulit kacang tanah (*Arachis hypogaea*) sebesar 1200mg/kgBB/hari memiliki efek penurunan yang lebih besar dibandingkan dengan simvastatin dosis 0,9mg/kgBB/hari.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Wong, N. 2014. Epidemiological Studies of CHD and The Evolution of Preventive Cardiology. *Nature Reviewas of Cardi*ology. 11, 276–289.
2. Libby,P. 2011 *The Vascular Biology of Atherosclerosis,* dalam Mann., Zipes., Bonow., et al, vol.10 873-931.
3. Matsumoto, S., Gotoh, N., Hishinuma, S., 2014. The Role of Hypertriglyceridemia in the Development of Atherosclerosis and Endothelial Dysfunction. *Nutrients*
4. Price, S.A., Wilson, L.M., 2012. Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit Edisi 6. Jakarta: EGC
5. Kumar, S., Pandey, A., 2013. Review Article: Chemistry and Biological Activities of Flavonoid. *The Scientific World Journal*
6. Qiu, J., 2012. Screening natural antioxidants in peanut shell using DPPH-HPLC-DAD-TOF/MS methods. *Food Chem* 135(4):2366-71
7. Birari, R.B., Bhutani, K.K., 2007. Pancreatic Lipase Inhibitor From Natural Sources: Unexplored Potential. *Drug Discovery Today* Vol. 12
8. Moreno, D.A., Ilic, N., Poulev, A., et al., 2006. Effects Of Arachis Hypogaea Nutshell Extract On Lipid Metabolic And Obesity Parameters. *Life Sciences* 2797-2803.
9. Hadimi, L.I., Hizmi, S., Asdiani, H., Et Al., 2012. Efektifitas Ekstrak Etanol Kulit Kacang Tanah Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit Hiperglikemia Sebagai Langkah Awal Pencarian Obat Diabetes Mellitus Dari Limbah Bahan Pangan. Universitas Mataram (Skripsi).
10. Harsa IMS. 2014, *Efek Pemberian Diet Tinggi Lemak Terhadap Profil Lemak Darah Tikus Putih (Rattus Norvegicus)*. Jurnal Ilmiah Kedokteran.
11. Dahlan, M.S., 2009. *Teori Sederhana Prosedur Penelitian Uji Hipotesis*, dalam Dahlan, M.S., Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan, Salemba Medika, Jakarta
12. Akbar, A,T., 2013. Uji Aktivitas Ekstrak Etanolik Daun Kacang Tanah (Arachis Hypogaea L.) Terhadap Penurunan Kadar Trigliserida Serum Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar, Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi Surakarta (Skripsi)
13. Wardhani, R.R., 2012. Studi Terapi Ekstrak Air Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) Terhadap Penurunan Kadar Trigliserida Dan Histopatologi Hepar Pada Tikus (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterolemia. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Brawijaya.
14. Han, L.K., et al. 2001. Anti-obesity effects in rodents of dietary teasaponin, a lipase inhibitor. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 25 (10), 1459–1464
15. Yoshikawa, M., Shimoda, H., Nishida, N., Takada, M., Matsuda, H., 2002.Salacia reticulata and its polyphenolic constituents with lipase inhibitory and lipolytic activities have mild antiobesity effects in rats. *Journal of Nutrition* 132 (7), 1819–1824.
16. Stancu, C., Sima, A., 2001. Statins: mechanism of action and effects. J Cell Mol Med. 2001 Oct-Dec;5(4):378-87.
17. Bolsoni, B.L., et al. 2015. Lipolysis and Lipases in White Adipose Tissue – An Update. *Arch Endocrinol Metab*. 2015;59/4.

.