

# KADAR ALT DAN AST SERTA STRUKTUR HISTOLOGIS HEPAR TIKUS HIPERLIPIDEMIA YANG DISUPLEMENTASI EKSTRAK DAUN PEPAYA JEPANG (*Cnidoscolus chayamansa*)

Iswari R S<sup>1\*</sup>, M Dafip<sup>1</sup>, Mumtaz A H<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Jurusan Biologi, FMIPA, Universitas Negeri Semarang  
Jl. Raya Sekaran, Gunungpati, Semarang 50229.

\*Email: [retnosri@mail.unnes.ac.id](mailto:retnosri@mail.unnes.ac.id), [mumtazammarul@students.unnes.ac.id](mailto:mumtazammarul@students.unnes.ac.id)

## Abstrak

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun pepaya jepang (*Cnidoscolus chayamansa*) terhadap kerusakan histologis hepar pada tikus hiperlipidemia, dilihat dari kadar ALT, AST dan gambaran struktur histologis hepar. Rancangan penelitian menggunakan *Post Test Control Group Design*. Sebanyak 30 ekor tikus wistar, secara random dibagi menjadi 6 kelompok yaitu kelompok kontrol normal (K0), kelompok kontrol negatif (K-1)/tikus hiperlipidemia, kelompok kontrol positif (K-)/ tikus diinduksi kolesterol dan diberi suplemen atorvastatin dan 3 kelompok perlakuan yaitu: K1 / tikus diinduksi kolesterol dan diberi ekstrak daun pepaya jepang 100 mg/kgBB/hari, K2 / tikus diinduksi kolesterol dan diberi ekstrak daun pepaya jepang 200 mg/kgBB/hari, dan K3 / tikus diinduksi kolesterol dan diberi ekstrak daun pepaya jepang 400 mg/kgBB/hari. Perlakuan dilakukan selama 30 hari. Hari ke-31 diambil darah, diukur kadar ALT, AST, dibedah diambil organ hepar, dibuat preparat dan diamati tingkat kerusakan sel. Hasil penelitian menunjukkan terjadi penurunan (1) kadar ALT, AST dan tingkat kerusakan stuktur pada kelompok yang diberi ekstrak daun pepaya jepang dibanding kontrol negatif (K1); dan (2) tidak terjadi perbedaan yang signifikan antara K0, K+, K1, K2, dan K3. Berdasarkan hasil penelitian disimpulkan bahwa ekstrak daun pepaya jepang berpengaruh menurunkan kerusakan histologis hati tikus dan berpotensi mencegah kerusakan hati pada kondisi hiperlipidemia.

**Kata kunci:** ALT, AST, *Cnidoscolus chayamansa*, hepar, hiperlipidemia

## 1. PENDAHULUAN

Hiperlipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan kolesterol total (TC), trigliserida (TG), dan *low density lipoprotein-cholesterol* (LDL-C), dan penurunan *high density lipoprotein cholesterol* (HDL-C) (Xiao *et al.*, 2016). Kondisi hiperlipidemia meningkatkan risiko timbulnya aterosklerosis, infark miokard, serangan jantung, dan penyakit serebrovaskular (Shinde *et al.*, 2013). Penyakit kardiovaskular adalah salah satu penyebab utama kematian baik di negara industri maupun negara berkembang (Kumar *et al.*, 2009).

Kondisi hiperlipidemia memicu terjadinya *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) yang berujung pada sirosis dan karsinoma hepatoseluler (Loomba & Sanyal, 2013). Hal ini juga merupakan penyebab terjadinya peningkatan kadar enzim hepar di dalam darah (Li *et al.*, 2016). Mekanisme kerja hiperlipidemia dapat meningkatkan resiko NAFLD salah satunya terkait dengan peningkatan massa lipid dalam hepatosit. Sumber utama pengiriman asam lemak ke sel hepatosit termasuk lipolisis splanknikus dari lemak viseral, lipogenesis, dan konsumsi makanan berlemak (Iqbal *et al.*, 2018).

Timbulnya NAFLD dan atau hiperlipidemia menyebabkan steatohepatitis atau steatosis hepar sebagai akibat mekanisme penumpukan lemak (steatosis) di hepar, terutama pada kondisi resistensi insulin (Dowman *et al.*, 2009) dan stress oksidatif akibat peningkatan oksidasi asam lemak di hepar. Radikal bebas kemudian memicu pelepasan sitokin pro-inflamasi, disfungsi mitokondria dan kerusakan pengaturan metabolisme lipid dan gula. Selain itu, pelepasan sitokin pro-inflamasi mengaktifasi sel stellata untuk menghasilkan fibroblast yang memicu fibrosis hepar (Duwaerts & Maher, 2014).

Salah satu indikator yang digunakan dalam mengamati kerusakan hepar diantaranya adalah dengan mengamati kadar enzim aminotransaminase yang terdapat dalam hepar. Enzim transaminase

dilepaskan ke darah dalam jumlah besar saat hepatosit mengalami kerusakan (Longo & Fauci, 2013). Aminotransaminase merupakan indikator sensitif dalam mendeteksi kerusakan hepar dan penyakit hepatoseluler akut misalnya hepatitis (Sokal *et al.*, 2013) maupun steatosis (Pan & Stanley, 2020) hingga sirosis hepar (Afzali *et al.*, 2010). Aminotransaminase mencakup alanin transaminase (ALT) dan aspartat transaminase (AST), kadar di dalam darah secara normal berada dalam kadar yang rendah (Longo & Fauci, 2013).

Pemanfaatan tanaman sebagai obat tradisional sudah ada sejak lama dan dikenal luas oleh masyarakat Indonesia. Beberapa ekstrak tanaman yang digunakan dalam pengobatan terkait hiperlipidemia, di antaranya yaitu pepaya jepang (*Cnidioscolus chayamansa*). *C. chayamansa* secara umum digunakan sebagai sayur, telah digunakan untuk terapi sejumlah penyakit seperti diabetes (Loarca-Piña *et al.*, 2010), atherosklerosis (Ajiboye *et al.*, 2019), batu empedu dan kolesterol tinggi (González-Laredo *et al.*, 2003). Penelitian Iswari *et al.*, (2020) menyebutkan bahwa ekstrak daun *C. chayamansa* dosis 400 mg/kg efektif digunakan untuk menurunkan kolesterol total, LDL, dan trigliserida serta meningkatkan HDL dalam darah.

Berdasarkan Olaniyan *et al.*, (2017) menyebutkan bahwa daun pepaya jepang (*Cnidioscolus chayamansa*) memiliki kandungan flavonoid, vitamin C dan vitamin E ( $\alpha$ -tokoferol). Senyawa-senyawa tersebut merupakan senyawa antioksidan yang berperan untuk mencegah peroksidasi lipid (Marianti *et al.*, 2013). Namun, kandungan antioksidan dalam dosis yang lebih tinggi perlu diwaspadai karena konsumsi antioksidan berlebih dalam jangka waktu yang lama dapat memicu terjadinya reaksi balik yaitu menjadi senyawa pro-oksidan (Bártíková *et al.*, 2014). Pro-oksidan merupakan senyawa yang dapat mengoksidasi senyawa seperti lipid secara berlebih pada membran sel (Cotelle, 2001).

Berdasarkan uraian di atas, maka perlu dilakukan penelitian tentang kondisi hepar tikus yang mengalami hiperlipidemia tanpa atau dengan suplementasi ekstrak daun *C. chayamansa*. Hal tersebut sebagai upaya untuk menganalisis kerusakan hepar akibat steatosis, serta melihat efek farmakologis *C. chayamansa* dalam mencegah kerusakan hepar akibat hiperlipidemia.

## 2. METODOLOGI

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Semarang. Penelitian eksperimen murni ini menggunakan desain *posttest only control group design*. Tikus wistar sebanyak 30 ekor, umur 3 bulan dengan berat badan 180-200 gr. Tikus dibagi menjadi 6 kelompok secara acak, kelompok kontrol normal (K0), kelompok kontrol negatif atau tikus hiperlipidemia (K-), kelompok kontrol positif atau tikus yang diinduksi hiperlipidemia yang diberi suplemen atorvastatin (K+), kemudian tikus hiperlipidemia. diberi ekstrak alkohol daun *C. Chayamansa* dengan dosis 100 mg/kgBB/hari untuk K1, 200 mg/kgBB/hari untuk K2 dan 400 mg/KgBB/hari untuk K3.

### 3.1 Pembuatan Ekstrak Daun Pepaya Jepang (*C. chayamansa*)

Daun *C. chayamansa* kering diekstraksi dengan metode maserasi. Masukkan serbuk *C. chayamansa* (50 gr) ke dalam wadah gelap kemudian tambahkan 500 mL etanol 96%. Simpan pada suhu kamar (25 °C) dan hindari sinar matahari langsung selama dua hari sambil sesekali diaduk setiap 6 jam. Maserat diendapkan dengan evaporasi putar pada suhu 50°C, tekanan 20 Psi, dan putaran 120 rpm selama 24 jam. Keringkan larutan sampai diperoleh ekstrak serbuk, kemudian dilarutkan dengan minyak zaitun sampai diperoleh dosis yang diinginkan.

### 3.2 Induksi Hiperlipidemia dan Pengobatan *C. chayamansa*

Induksi hiperlipidemia diberikan selama 14 hari menggunakan diet tinggi lemak (pakan standar, kuning telur 2 ml, kristal kolesterol 2 mg) secara oral gavage. Hari ke-15 hingga ke-30 masing-masing kelompok diberi perlakuan, atorvastatin yang diubah menjadi 0,38 mg/tikus untuk K+ dan ekstrak *C. chayamansa* dengan dosis yang diperoleh untuk K1, K2, dan K3.

### 3.3 Pengumpulan Sampel Darah

Pada hari ke-31, darah diambil menggunakan mikrohematokrit dari sinus orbital dan diinkubasi selama 30 menit pada suhu kamar. Kemudian disentrifugasi pada 8000 rpm selama 15 menit untuk menghasilkan serum yang akan digunakan untuk analisis kadar ureum dan kreatinin.

### 3.4 Pengukuran AST dan ALT

Serum darah yang diperoleh dari tikus diukur AST dan ALT menggunakan Diagnosis System (DiaSys) GmbH untuk penanda sindrom metabolik, dengan teknik spektrofometri, masing-masing pengujian menggunakan 10-100 L. pengujian dilakukan sesuai dengan metode kerja dan protokol pabrikan.

### 3.5 Persiapan Slide Histologi

Pembuatan preparat histopatologi dilakukan melalui beberapa tahap yakni pemilihan jaringan yang perlu diamati, fiksasi jaringan, pemrosesan jaringan (dehidrasi, *clearing*, infiltrasi dan *embedding* dengan parafin), pemotongan jaringan dan pewarnaan HE (Roslizawaty *et al.*, 2016). Adapun tahapan pembuatan preparat histopatologi hepar (Suastika, 2011) yaitu proses fiksasi dengan formalin 10%, dehidrasi menggunakan alkohol dengan kadar bertingkat (70%, 90%, dan alkohol absolute), *clearing* dengan menggunakan xylol, tahap *embedding* dan *blocking* menggunakan paraffin, seksioning pemotongan block paraffin dengan ketebalan 5-6 milimikron, kemudian *staining* menggunakan pewarnaan Haematoxillin Eosin (HE).

### 3.6 Pemeriksaan Histologis Hati

Pengamatan histologis dilakukan dengan membandingkan kelompok perlakuan dengan kelompok plasebo. Slide diamati di bawah mikroskop dengan lima bidang pandang pada perbesaran 400x. Setiap lapang pandang menghitung 20 sel secara acak dan menilai skor untuk setiap sel dengan kriteria penilaian: sel normal = 1; degenerasi = 2; nekrosis = 3.

### 3.7 Analisis data

Data pada masing-masing parameter dianalisis dengan Kruskal-Wallis dan dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney dengan tingkat kepercayaan 95%. Nilai signifikansi jika variabel yang dianalisis memiliki  $P < 0,05$ . Analisis statistik dibantu dengan program IBM SPSS statistic 26.

## 3. Hasil dan Pembahasan

Hasil penelitian pengaruh ekstrak daun pepaya jepang terhadap kadar AST dan ALT darah serta pengaruhnya terhadap struktur histologi hati tikus diperoleh data sebagai berikut.

**Tabel 1. Rerata kadar AST dan ALT (IU/L) tikus setelah perlakuan**

Group	Mean levels of ALT (IU/L)	Mean levels of AST (IU/L)
K0	32,08±3,95 <sup>a</sup>	84,30±1,30 <sup>a</sup>
K <sup>-</sup>	46,36±3,64 <sup>b</sup>	110,15±2,28 <sup>c</sup>
K <sup>+</sup>	33,88±3,65 <sup>a</sup>	86,13±1,69 <sup>ab</sup>
K1	35,11±3,47 <sup>a</sup>	87,80±0,93 <sup>b</sup>
K2	35,53±3,17 <sup>a</sup>	88,93±0,66 <sup>b</sup>
K3	35,73±0,64 <sup>a</sup>	88,57±0,78 <sup>b</sup>

**Note:** The letter behind the numbers (a-c) indicates a significant difference between treatment groups ( $p < 0.05$ )

Tabel 1 menunjukkan bahwa rata-rata konsentrasi AST dan ALT tertinggi yang terkandung dalam hati tikus adalah yang tertinggi di K- menunjukkan bahwa kelompok ini memiliki efek tertinggi terhadap kerusakan hati. Berdasarkan data di atas menunjukkan bahwa kelompok K- yang merupakan

kelompok tikus hiperlipidemia berbeda nyata. Hal ini menunjukkan bahwa fungsi hati terganggu karena pengobatan meningkatkan kadar kolesterol dalam darah.

**Tabel 2. Persentase skor kerusakan sel hepatosit**

Group	Presentase Kerusakan Sel Hepatosit (%)			Rerata Skor Total (per 5 lapang pandang)
	No	De	Ne	
K0	86.4	6.4	7.2	24.16 ± 0.38 <sup>a</sup>
K-	48.8	23.2	28	35.84 ± 0.62 <sup>b</sup>
K+	86.2	5.8	8	24.36 ± 1.35 <sup>a</sup>
K1	84	7.8	8.2	24.84 ± 0.92 <sup>a</sup>
K2	84.6	7.6	7.8	24.64 ± 0.59 <sup>a</sup>
K3	85.6	6.4	8	24.48 ± 0.69 <sup>a</sup>

**Note: The letter behind the numbers (a-b) indicates a significant difference between treatment groups (p <0.05)**

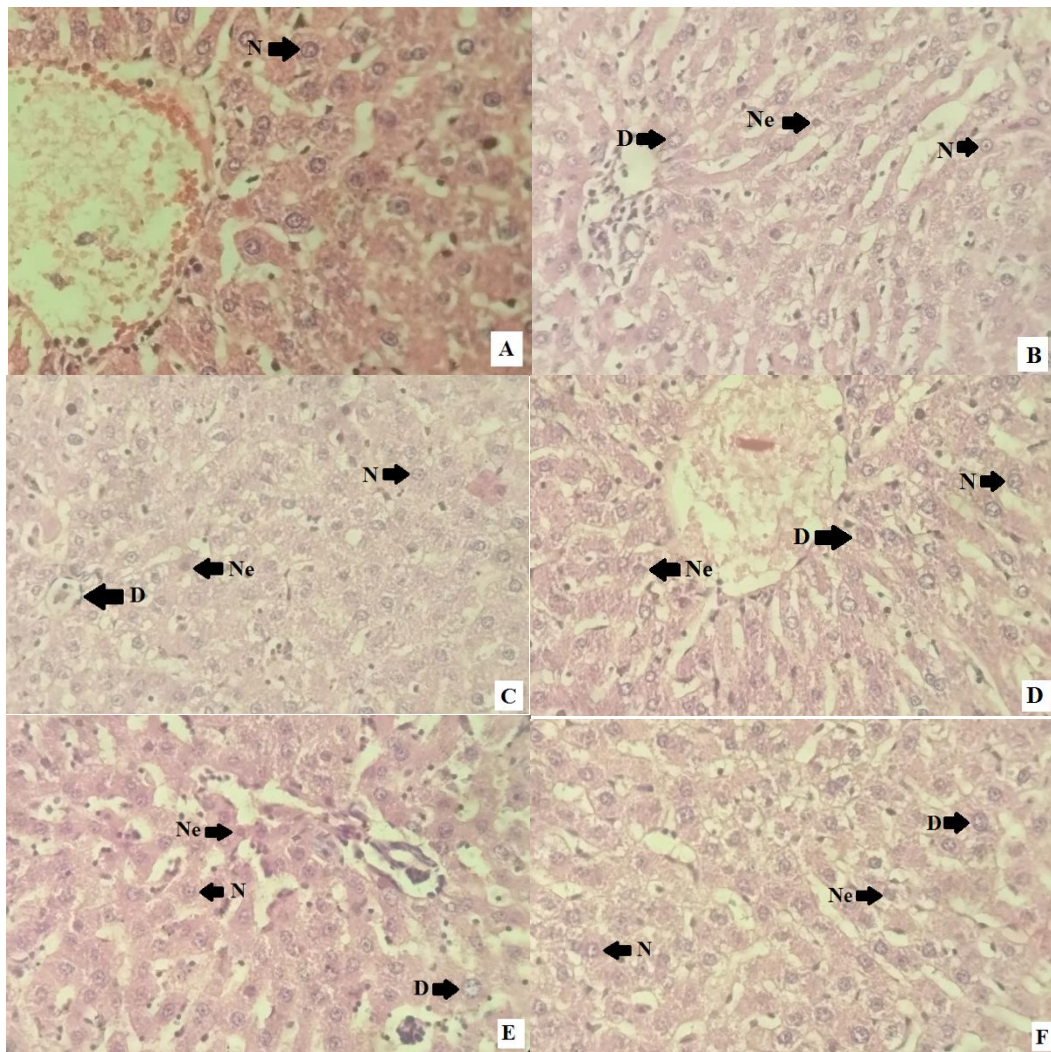
Hasil skoring sel normal dan kerusakan hati menunjukkan perubahan histologis baik pada kelompok diet kolesterol tinggi maupun pada kelompok perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa antar kelompok perlakuan tidak terdapat perbedaan rerata yang bermakna atau memiliki rerata yang sama. K- memiliki rerata kerusakan organ hepar paling tinggi dibandingkan kelompok perlakuan lainnya, dibuktikan dengan notasi huruf yang berbeda dan nilai signifikan  $p < 0,05$ . Hal ini menunjukkan bahwa K- terdapat perbedaan derajat kerusakan struktur histologis yang signifikan dengan kelima kelompok lainnya.

Kelompok tikus yang tidak diberi agen hipolipidemik mengalami perubahan struktur histologis terbesar. Diasumsikan bahwa peningkatan lipid memicu peningkatan stres oksidatif yang menyebabkan sel mengalami perubahan struktural (gambar 2). Sedangkan kelompok yang diberi ekstrak daun pepaya jepang (*Cnidocolus chayamansa*) dosis bertingkat, derajat kerusakan struktur histologisnya tidak menurun secara signifikan.

Analisis analitik degenerasi dan nekrosis hepatosit antara kelompok K0 dan K+ dengan K1, K2, K3 ditemukan perbedaan, namun tidak signifikan. Hal ini dikarenakan ketiga dosis ekstrak daun pepaya jepang (*Cnidocolus chayamansa*) mungkin sudah optimal dalam mencegah degenerasi dan nekrosis sel hepatosit tikus akibat induksi lipid, sehingga tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok K0 dan K+.

Berdasarkan data yang disajikan pada tabel 1 dan 2 menunjukkan bahwa kelompok yang diberi pakan tinggi lemak mengalami peningkatan konsentrasi enzim ALT dan AST dan memiliki derajat kerusakan struktur sel (K-) terbesar. Pemberian makanan berlemak tinggi menyebabkan peningkatan konsentrasi enzim ALT dan AST serta memiliki derajat kerusakan terbesar pada struktur sel hepatosit (K-). Kerusakan hepatosit yang ditemukan didominasi oleh degenerasi dan nekrosis pada hampir semua kelompok perlakuan, termasuk kelompok normal.

Kerusakan hepatosit yang ditemukan adalah degenerasi dan nekrosis (gambar 1). Degenerasi dan nekrosis ditemukan pada hampir semua kelompok perlakuan, termasuk kelompok normal, namun dengan nilai yang berbeda. Dalam penelitian Kodariah & Wahid (2020), menunjukkan nekrosis sel terjadi pada kelompok yang mengalami hiperlipidemia, hal ini diketahui dengan melakukan pengamatan histologi, pernyataan ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Dwinanda et al. (2019) yang menyatakan bahwa kelompok kontrol hiperlipidemia di sekitar sel hepatosit dekat vena sentral mengalami pembengkakan akibat degenerasi lemak dan sinusoid tampak tidak teratur.



**Gambar 1. Fitur histologis hati. Kelompok Normal / K0 (A), Kelompok Negatif / K- (B), Kelompok Positif/K+ (C), Kelompok Perlakuan 1/K1 (D), Kelompok Perlakuan 2/K2 (E), Kelompok Perlakuan 3/K3 (F).**

Deskripsi: Kondisi sel normal (No), Nekrosis (Ne), dan Degenerasi (D). Pewarnaan menggunakan Hematoxylin Eosin (HE) dengan perbesaran 400x.

Penggunaan obat golongan statin yang digunakan pada penelitian ini adalah atorvastatin sebagai penurun kolesterol pada kelompok K+ terbukti tidak meningkatkan kadar ALT dan AST (Tabel 4.1). Atorvastatin berikatan dengan reseptor inti seperti *pregnane X retinoid* (PXR) setelah memasuki sel. PXR kemudian membentuk kompleks dengan *retinoid X receptor* (RXR) mengikat DNA dari gen target, dan merekrut koaktivator yang berikatan dengan TATA *box-binding protein* (TBP), dan mengaktifkan transkripsi (Brunton *et al.*, 2006).

Atorvastatin sendiri merupakan obat golongan statin yang menargetkan sel hepatosit dan menghambat enzim HMG-CoA Reduktase, enzim yang mengubah HMG-CoA menjadi asam mevalonat (prekursor kolesterol) (Hoffart *et al.*, 2012). Statin bekerja dengan meniru HMG-CoA yang merupakan molekul substrat alami dan bersaing untuk mengikat HMG-CoA reduktase. Produksi mevalonat yang melambat menyebabkan terjadi penurunan biosintesis kolesterol. Dikarenakan sebagian besar sintesis kolesterol dalam tubuh terjadi pada hepatosit, penghambat HMG-CoA reductase sebagian besar menargetkan hepar (Egom & Hafeez, 2016). Hal ini dapat diamati pada gambaran histologi kelompok K+ meskipun ditemukan kerusakan seperti degenerasi dan nekrosis tetapi jumlah kerusakan yang ditemukan lebih sedikit dari kelompok K-. Presentase kerusakan sel

hepar pada kelompok K<sup>+</sup> mengalami penurunan (Tabel 4.2) disebabkan karena terjadi penurunan sintesis kolesterol oleh atorvastatin. Penurunan kolesterol internal mengakibatkan hepar mengabsorpsi lebih banyak kolesterol di tubuh. Hepar juga cenderung memetabolisme acetyl-CoA untuk memenuhi kebutuhan kolesterol daripada disimpan dalam bentuk asam lemak.

Ekstrak daun pepaya jepang menurut Obichi *et al.*, (2015) memiliki kandungan tanin, fitat, saponin, alkaloid, dan flavonoid. Vitamin yang terkandung ada vitamin A, B3, B6, B12, C, dan E. Hal ini didukung oleh penelitian Iwuji & Nwafor (2015) yang menyatakan bahwa Chaya atau daun pepaya jepang memiliki kandungan flavonoid, saponin, anthraquinon, dan alkaloids. Flavonoid yang merupakan hasil metabolit sekunder Pepaya Jepang memiliki fungsi sebagai antioksidan yang mampu menghambat peroksidasi lipid, menekan kerusakan jaringan oleh radikal bebas dan menghambat aktivitas beberapa enzim (Silva *et al.*, 2002). Flavonoid mendonorkan elektronnya pada peroksil radikal asam lemak dalam rangka untuk memutus reaksi berantai dan menghentikan tahap propagasi (Repetto *et al.*, 2012). Flavonoid juga mengubah asam lemak tidak jenuh *peroxyl pobansaturated fatty acid* (PUFA-OO) menjadi *hydroperoxy polyunsaturated fatty acid* (PUFA-OOH) yang tidak lagi bersifat radikal bebas, sehingga oksidasi lipid menurun (Wiryanthini *et al.*, 2017).

Sifat antioksidan flavonoid berasal dari kemampuannya mentransfer elektron ke senyawa radikal bebas dan juga membentuk kompleks dengan logam. Gugus yang diduga berperan dalam menangkal radikal bebas adalah gugus hidroksil (OH) dan ikatan rangkap (C=C) (Silva *et al.* 2002). Radikal bebas berperan dalam kerusakan sel. Tubuh merespon radikal bebas dengan memproduksi antioksidan endogen. Jika jumlah radikal bebas yang terbentuk melebihi jumlah antioksidan endogen, maka diperlukan antioksidan eksogen untuk mengimbangnya. Pemberian ekstrak daun pepaya jepang (*Cnidioscolus chayamansa*) dapat menurunkan kadar lipid dan kolesterol secara signifikan (Iswari *et al.* 2020).

Kandungan vitamin C (asam askorbat) dan vitamin E ( $\alpha$ -tokoferol) pada daun pepaya jepang (*Cnidioscolus chayamansa*) berperan sebagai antioksidan untuk menghentikan reaksi berantai radikal bebas. Vitamin E ( $\alpha$ -tocopherol) berperan sebagai penangkal radikal atau scavenger radikal bebas yang masuk atau terbentuk di dalam tubuh. Vitamin E berubah menjadi vitamin E radikal setelah mengais radikal bebas. Vitamin C akan menghambat reaksi oksidasi dengan cara mengikat radikal vitamin E. Oleh karena itu vitamin C berperan dalam memulihkan sifat radikal vitamin E (Rusiani *et al.* 2019; Niki, 2014).

Kandungan antioksidan seperti flavonoid, vitamin C, dan vitamin E pada daun pepaya jepang (*Cnidioscolus chayamansa*), didapatkan penurunan jumlah kerusakan sel pada organ hepar diikuti penurunan kadar ALT dan AST. Dari hasil penelitian ini, dapat diketahui jika dalam dosis 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB, dan 400 mg/kg BB mampu menurunkan kadar ALT dan AST serta kerusakan sel hepatosit, meskipun diantara ketiganya tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun pepaya jepang (*Cnidioscolus chayamansa*) dapat digunakan untuk meminimalkan disfungsi organ hepar pada tikus hiperlipidemia.

#### 4. KESIMPULAN

Pada penelitian ini, disimpulkan bahwa ekstrak daun papaya jepang berpengaruh menurunkan kadar ALT, AST dan kerusakan struktur histologis tikus serta berpotensi mencegah kerusakan hati pada kondisi hiperlipidemia.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Afzali, A., Weiss, N. S., Boyko, E. J., & Ioannou, G. N. (2010). Association between serum uric acid level and chronic liver disease in the United States. *Hepatology*, 52(2), 578–589. <https://doi.org/10.1002/hep.23717>
- Ajiboye, B. O., Oyinloye, B. E., Agboinghale, P. E., & Ojo, O. A. (2019). *Cnidioscolus aconitifolius* (Mill.) I. M. Johnst leaf extract prevents oxidative hepatic injury and improves muscle glucose uptake ex vivo. *Journal of Food Biochemistry*, 43(12), 1–6. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13065>
- Bártíková, H., Hanusova, V., Skálová, L., Ambroz, M., & Bousuva, I. (2014). Antioxidant, pro-oxidant and other biological activities of sesquiterpenes. *Current Topics in Medicinal Chemistry*,

- 14(22), 2478–2494.
- Brunton, L. L., Lazo, J. S., & Parker, K. L. (2006). *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (11th ed.). The McGraw-Hill Companies.
- Cotelle, N. (2001). Role of Flavonoids in Oxidative Stress. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 1(6), 569–590. <https://doi.org/10.2174/1568026013394750>
- Dowman, J. K., Tomlinson, J. W., & Newsome, P. N. (2009). Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Q. J. Med*, 103(2), 71–83. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcp158>
- Duwaerts, C. C., & Maher, J. J. (2014). Mechanisms of Liver Injury in Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Current Hepatitis Reports*, 13(2), 119–129. <https://doi.org/10.1007/s11901-014-0224-8>
- Egom, E. E. A., & Hafeez, H. (2016). Biochemistry of Statins. In *Advances in Clinical Chemistry* (1st ed., Vol. 73). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2015.10.005>
- González-Laredo, R. F., Flores De La Hoya, M. E., Quintero-Ramos, M. J., & Karchesy, J. J. (2003). Flavonoid and Cyanogenic Contents of Chaya (Spinach Tree). *Plant Foods for Human Nutrition*, 58(3), 1–8. <https://doi.org/10.1023/B:QUAL.0000041142.48726.07>
- Hoffart, E., Ghebreghiorghis, L., Nussler, A. K., Thasler, W. E., Weiss, T. S., Schwab, M., & Burk, O. (2012). Effects of atorvastatin metabolites on induction of drug-metabolizing enzymes and membrane transporters through human pregnane X receptor. *British Journal of Pharmacology*, 165(5), 1595–1608. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01665.x>
- Iqbal, U., Perumpail, B., John, N., Sallam, S., Shah, N., Kwong, W., Cholankeril, G., Kim, D., & Ahmed, A. (2018). Judicious Use of Lipid Lowering Agents in the Management of NAFLD. *Diseases*, 6(4), 87. <https://doi.org/10.3390/diseases6040087>
- Iswari, R. S., Mubarak, I., & Sasi, F. A. (2020). The Potential of *Cnidoscopus chayamansa* Alcoholic Leaves Extract as Hypolipidemia Agent. *Biosaintifika: Journal of Biology & Biology Education*, 12(1), 83–89. <https://doi.org/10.15294/biosaintifika.v12i1.23687>
- Iwuji, S. C., & Nwafor, A. (2015). Phytochemical Identification in the Chloroform Fraction of Aqueous-Methanol Extract of *Cnidoscopus aconitifolius* Leaves. *British Journal of Pharmaceutical Research*, 5(6), 437–441. <https://doi.org/10.9734/BJPR/2015/13264>
- Kumar, V., Singh, P., Chander, R., Mahdi, F., Singh, S., Singh, R., Khanna, A. K., Saxena, J. K., Mahdi, A. A., Singh, V. K., & Singh, R. K. (2009). Hypolipidemic activity of *Hibiscus rosa sinensis* root in rats. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*, 46(6), 507–510.
- Li, L., Liu, D. W., Yan, H. Y., Wang, Z. Y., Zhao, S. H., & Wang, B. (2016). Obesity is an Independent Risk Factor for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Evidence from a Meta-Analysis of 21 Cohort Studies. *Obesity Reviews*, 17(6), 510–519. <https://doi.org/10.1111/obr.12407>
- Loarca-Piña, G., Mendoza, S., Ramos-Gómez, M., & Reynoso, R. (2010). Antioxidant, Antimutagenic, and Antidiabetic Activities of Edible Leaves from *Cnidoscopus chayamansa* Mc. Vaugh. *Journal of Food Science*, 75(2), 68–72. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2009.01505.x>
- Longo, D. L., & Fauci, A. (2013). *Harrison Gastrointestinal dan Hepatologi*. EGC.
- Loomba, R., & Sanyal, A. J. (2013). The global NAFLD epidemic. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 10(11), 686–690. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.171>
- Marianti, A., Utami, N. R., & Christijanti, W. (2013). AKTIVITAS ANTIOKSIDAN MADU FLORAL TERHADAP PROFIL LIPID DARAH TIKUS PUTIH HIPERLIPIDEMIK. *Saintekno*, 11(1), 1–8.
- Obichi, E., Monago, C., & Belonwu, D. (2015). Effect of *Cnidoscopus aconitifolius* (Family Euphorbiaceae) Aqueous Leaf Extract on Some Antioxidant Enzymes and Haematological Parameters of High Fat Diet and Streptozotocin Induced Diabetic Wistar Albino Rats. *Journal of Applied Sciences and Environmental Management*, 19(2), 201. <https://doi.org/10.4314/jasem.v19i2.5>
- Olanayan, M., Ozuaroke, D., & Afolabi, T. (2017). Cholesterol Lowering Effect of *Cnidoscopus aconitifolius* Leave Extracts in Egg Yolk Induced Hypercholesterolemia in Rabbit. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 23(1), 1–6. <https://doi.org/10.9734/jammr/2017/35431>
- Pan, C. S., & Stanley, T. L. (2020). Effect of weight loss medications on hepatic Steatosis and steatohepatitis: A systematic review. *Frontiers in Endocrinology*, 11(February), 1–13.

- <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00070>
- Repetto, M., Semprine, J., & Boveris, A. (2012). *Lipid Peroxidation: Chemical Mechanism, Biological Implications and Analytical Determination* (A. Catala (ed.)). InTech. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.5772/45943>
- Roslizawaty, Rusli, Nazaruddin, Syafruddin, Bangun, I. S., & Jumaidar. (2016). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Sarang Semut (*Myrmecodia* sp.) terhadap Peningkatan Aktivitas Enzim Lipoprotein Lipase (LPL) dan Perbaikan Histopatologis Hati Tikus (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterolemia. *Jurnal Kedokteran Hewan*, *10*(1), 77–81.
- Shinde, S., Chivate, N., Kulkarni, P., & Naikwade, N. (2013). Hyperlipidemic Rats. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, *5*(1), 1–3.
- Silva, M. M., Santos, M. R., Caroco, G., Rocha, R., Justino, G., & Mira, L. (2002). Structure-antioxidant Activity Relationships of Flavonoids: A Re-examination. *Free Radical Research*, *36*(11), 1219–1227. <https://doi.org/10.1080/1071576021000016472>
- Sokal, E. M., Paganelli, M., Wirth, S., Socha, P., Vajro, P., Lacaille, F., Kelly, D., & Mieli-Vergani, G. (2013). Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: Consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Hepatology*, *59*(4), 814–829. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.05.016>
- SUASTIKA, P. (2011). ( the Effect of Buah Merah on Histopatological changes in. *Buletin Veteriner Udayana*, *3*(1), 39–44.
- Wiryanthini, I. . D., Sutadarma, I. W. ., & Yuliana. (2017). Cacao beans extract (*Theobroma cacao* L.) improve lipid profile but had no effect on blood nox concentration in dyslipidemia white male rat (*Rattus norvegicus*). *Indonesia Journal of Biomedical Science*, *11*(2), 1–5.
- Xiao, C., Dash, S., Morgantini, C., Hegele, R. A., & Lewis, G. F. (2016). Pharmacological targeting of the atherogenic dyslipidemia complex: The next frontier in CVD prevention beyond lowering LDL cholesterol. *Diabetes*, *65*(7), 1767–1778. <https://doi.org/10.2337/db16-0046>