

## Effect of Mangosteen Pericap (*Garcinia Mangostana Linn*) as Lipid Lowering Agent in Mice Model Dyslipidemia

Elok Erlita Nur Farradina\*, Isbandiyah\*, Djanggan Sargowo\*\*

**Background.** Dyslipidemia is a risk factor of atherosclerosis, characterized by increase total cholesterol (TC), triglycerida (TG), Low Density Lipoprotein (LDL) and decrease of High Density Lipoprotein(HDL). Previous study showed positive correlation between dyslipidemia with severity of atherosclerosis. Effect of pericap mangosteen contains *Xanthone* presumed could decreased the total cholesterol (TC), triglyceride (TG), and Low Density Lipoprotein(LDL) levels and increased High Density Lipoprotein(HDL) level from the blood of white mice by activated the path of reverse cholesterol transport.

**Purpose.** To prove that extract from pericap mangosteen decrease LDL, triglyceride, total cholesterol and increase HDL.

**Method.** Laboratory experiment with the post test only control group design. The samples strain wistar white rats were divided into 5 groups. The sample I : Negative control, II : Positive control and the three other groups were treated by extract from pericap mangosteen with various doses (200mg/day, 400mg/day, 800 mg/day). The data were analyzed by One Way Anova, Tukey test 5%, correlation test and linear regression test.

**Result.** The result of this observation showed that effective dose of extract of pericap mangosteento decrease TC, TG and LDL level and increase HDL level is 800 mg/day. TC lowering in group were treated with extract from pericap mangosteen 200mg/day is = 39,667 400mg/day = 27,833 800mg/day = 19,333. TG lowering in group were treated with extract from pericap mangosteen 200mg/day is = 40,333 400mg/day = 34,333 800mg/day = 26,667. LDL lowering in group were treated with extract from pericap mangosteen 200mg/day is = 45,433 400mg/day = 32,467 800mg/day = 14,733. HDL raising in group were treated with extract from pericap mangosteen 200mg/day is = 13,833 400mg/day = 11,500 800mg/day = 3,000

**Conclusion.** Oral administration (200, 400 dan 800 mg/day) of extract from pericap of mangosteen decreasing LDL, trygliseride, total cholesterol and increasing HDL of dyslipidemia male white rate.

(J Kardiol Indones. 2012;33:160-5)

**Keywords:** Extract from pericap of mangosteen, dyslipidemia, white mice, lipid profile, atherosclerosis

\* Faculty of Medicine, University of Muhammadiyah Malang.

\*\* Departmen of Cardiology, Faculty of Medicine, Brawijaya University, Saiful Anwar Hospital, Malang.

# Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia Mangostana Linn*) sebagai Penurun Lipid pada Tikus Model Dislipidemia

Elok Erlita Nur Farradina\*, Isbandiyah\*, Djanggan Sargowo\*\*\*

**Latar belakang.** Dislipidemia merupakan faktor resiko aterosklerosis, yang ditandai dengan peningkatan kolesterol total (TC/ Total Cholesterol), trigliserida (TG), *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan penurunan *High Density Lipoprotein*(HDL). Penelitian sebelumnya telah diketahui adanya hubungan antara peningkatan kolesterol serum (hiperkolesterol) dengan peningkatan prematuritas keparahan aterosklerosis Ekstrak kulit manggis yang mengandung *Xanthone* diduga mampu menurunkan kolesterol total (TC), trigliserida (TG), *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan meningkatkan HDL melalui aktivasi jalur reverse kolesterol.

**Tujuan.** Membuktikan bahwa ekstrak kulit manggis dapat menurunkan TC, TG, LDL dan meningkatkan HDL.

**Metode.** Eksperimen laboratoris rancangan *the post test only control group desain*. Sampel tikus putih strain wistar dibagi 5 kelompok. Sampel I : kontrol negatif, II: kontrol positif, tiga kelompok lainnya diberikan ekstrak kulit manggis berbagai dosis (200mg/hari, 400mg/hari, 800 mg/hari). Analisa data menggunakan *One Way Anova*, uji Tukey 5%, uji korelasi dan uji regresi linier.

**Hasil.** Dosis paling efektif ekstrak kulit manggis dalam menurunkan kadar TC, TG, LDL dan meningkatkan kadar HDL plasma pada tikus model dislipidemia adalah 800 mg/dl. Besar penurunan TC pada kelompok yang mendapat ekstrak kulit manggis 200mg/hari = 39,667 400mg/hari = 27,833 800mg/hari = 19,333. Besar penurunan TG pada kelompok yang mendapat ekstrak kulit manggis 200mg/hari = 40,333 400mg/hari = 34,333 800mg/hari = 26,667. Besar penurunan LDL pada kelompok yang mendapat ekstrak kulit manggis 200mg/hari = 45,433 400mg/hari = 32,467 800mg/hari = 14,733. Besar peningkatan HDL pada kelompok yang mendapat ekstrak kulit manggis 200mg/hari = 13,833 400mg/hari = 11,500 800mg/hari = 3,000. Semakin tinggi dosis yang diberikan semakin besar penurunan kadar TC, TG, dan LDL serta peningkatan HDL.

**Kesimpulan.** Pemberian oral (200,400 dan 800 mg/day) ekstrak kulit manggis dapat menurunkan LDL, trigliserida, kolesterol total dan meningkatkan HDL pada tikus model dislipidemia.

(J Kardiol Indones. 2012;33:160-5)

**Kata kunci:** Ekstrak kulit manggis, dislipidemia, tikus putih, profil lipid, aterosklerosis

**Corresponding Address:**

Prof. Dr. dr. Djanggan Sargowo, SpPD, SpJP. Email: [djanggan@yahoo.com](mailto:djanggan@yahoo.com)

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total (TC/ Total Cholesterol), Trigliserida (TG) kolesterol *low density lipoprotein* (LDL), serta penurunan *high density lipoprotein* (HDL).<sup>1</sup>

Aterosklerosis adalah perubahan variabel intima arteri yang merupakan akumulasi fokal lemak (lipid), kompleks karbohidrat, darah dan hasil produk darah, jaringan fibrus dan deposit kalsium yang kemudian diikuti dengan perubahan lapisan media. Sehingga secara progresif mempersempit lumen pembuluh darah dan disertai dengan terjadinya disfungsi endotel (Amanda, 2008).<sup>2</sup>

Saat ini telah diketahui adanya hubungan antara peningkatan kolesterol serum (hiperkolesterol) dengan peningkatan prematuritas keparahan aterosklerosis.<sup>4</sup> Tahun 1990 sampai 2020, angka kematian akibat penyakit jantung koroner di negara berkembang akan meningkat 137% pada laki-laki dan 120% pada wanita, sedangkan di negara maju peningkatannya lebih rendah yaitu 48% pada laki-laki dan 29% pada wanita. Tahun 1900 penyakit infeksi dan manultrisi merupakan penyebab kematian yang utama di dunia, namun dengan makin berkembangnya negara dan teratasinya baik infeksi maupun manultrisi, penyakit jantung koroner secara bertahap meningkat kejadiannya.<sup>5</sup>

Penyakit kardiovaskuler pada tahun 2020 diperkirakan menjadi penyebab kematian 25 orang setiap tahunnya. Oleh karena itu, penyakit jantung koroner menjadi penyebab kematian dan kecacatan nomer satu di dunia.<sup>5</sup>

Dengan angka kejadian yang tinggi maka banyak tindakan yang dilakukan untuk menangani penyakit kardiovaskuler. Selain diberikan obat yang bersifat kimia juga banyak dikembangkan obat yang bersifat alami. Salah satunya adalah penggunaan ekstrak kulit manggis sebagai penurun lipid yang menjadi dasar penyakit kardiovaskuler.

Dewasa ini penelitian tentang ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana Linn*) sebagai penurun kadar lipid serum sedang banyak dikembangkan. Manggis merupakan tanaman buah berupa pohon yang berasal dari hutan tropis yang teduh di kawasan Asia Tenggara, yaitu hutan belantara Malaysia atau Indonesia. Dari Asia Tenggara, tanaman ini menyebar ke daerah Amerika Tengah dan daerah tropis lainnya seperti Srilanka, Malagasi, Karibia, Hawaii dan Australia Utara.<sup>3</sup>

Buah eksotis yang dijuluki *Queen of Fruit* ini memiliki banyak kandungan anti oksidan pada kulitnya. Buah asli Asia Tenggara ini diketahui menghasilkan *xanthone*, yaitu zat yang terbentuk dari isolasi kulit buah manggis, yang memiliki aktivitas anti inflamasi, anti oksidan dan anti lipid.<sup>6</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan apakah kulit manggis (*Garcinia mangostana Linn*) yang mengandung *xanthone* dapat menurunkan kadar kolesterol total (TC/Total Cholesterol), TG, dan LDL dan meningkatkan kadar HDL melalui penurunan aktifitas dari *LXR-Ligand* dan penghambatan *HMG-Coa reduktase* sehingga proses regresi sel busa aterosklerosis dapat terjadi.

## Bahan Dan Cara Kerja

Penelitian ini merupakan *true experimental* dengan menggunakan *Post test Only Control Group Design*. Di laboratorium farmakologi dan faal, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang selama 4 bulan.

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus novergicus strain wistar*). Sampel yang digunakan adalah tikus putih jantan strain wistar (*Rattus novergicus strain wistar*) dengan berat 180-200 gram dan berusia 2-3 bulan dengan kondisi sehat yang ditandai dengan gerakan yang aktif dan mata yang jernih. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah Tikus jantan, umur tikus 2-3 bulan, berat tikus 180-200 gram, Jantan, strain Wistar, Sehat, ditandai dengan gerakan yang aktif dan bulu yang tebal dan berwarna putih serta matanya jernih dan kriteria ekklusi adalah tikus yang selama penelitian tidak mau makan, tikus yang kondisinya menurun atau mati selama penelitian berlangsung.

Alat yang digunakan meliputi kandang tikus, oven, sendok steril, mortal-martil, tabung reaksi, spet, sonde, centrifuge (3000rpm) dengan bahan kulit manggis, tikus strain wistar, makanan tikus adalah campuran dari Comfeed PAR-S, terigu, kolesterol (feeding eade 95%), minyak babi, air, cholic Acid.<sup>7</sup> Cara kerja meliputi cara pembuatan Ransum makanan kebutuhan makanan standar tikus dewasa perekor setiap hari adalah 30 gram, yang terdiri dari comfeed PAR-S, terigu, dan air. Kelompok I (diet normal) makanan terdiri dari 67% comfeed PAR-s, 33% terigu, dan air secukupnya. Kelompok II (diet dislipidemia) makanan terdiri dari 50% comfeed PAR-S, 25% terigu, 2% kolesterol, 0,2% cholic acid, 5% minyak babi, dan air. Kelompok III, IV, V, masing-masing ditambah ekstrak kulit manggis dosis I, II, III. Pemberian ekstrak kulit manggis selama 90 hari melalui sonde modifikasi, dibuat dari spuit 3 ml yang kemudian dihubungkan dengan pipa karet dengan diameter 4 mm dan panjang 7 cm. Untuk

keceragaman maka pemberian ekstrak kulit manggis dilakukan setiap hari selama 90 hari setiap jam 12.00 – 13.00 WIB. Pembuatan ekstrak kulit manggis meliputi proses pengeringan, ekstraksi dan evaporasi. Setelah 90 hari mendapat perlakuan akan dilakukan proses anestesi dan dilakukan pembedahan. Selanjutnya akan dilakukan penghitungan lipoprotein plasma dan analisis data.

## Hasil

Sebanyak 30 ekor yang terbagi menjadi 5 kelompok dan tiap kelompok terdiri dari 6 ekor tikus. Kelompok 1 (K-) adalah kelompok tikus yang diberi pakan standar dan tanpa pemberian ekstrak kulit manggis. Kelompok 2 (K+) adalah kelompok tikus yang diberi diet dislipidemia selama 90 hari tanpa pemberian ekstrak kulit manggis. Kelompok 3 (M1) adalah kelompok tikus yang diberi diet dislipidemia dan pemberian ekstrak kulit manggis dosis 200mg/tikus/hari selama 90 hari. Kelompok 4 (M2) adalah kelompok tikus yang diberi diet dislipidemia dan pemberian ekstrak kulit manggis dosis 400mg/tikus/hari selama 90 hari. Serta kelompok 5 (M3) adalah kelompok tikus yang diberi diet dislipidemia dan pemberian ekstrak kulit manggis dosis 800mg/tikus/hari selama 90 hari. Setelah perlakuan pada tikus selesai, penelitian dilanjutkan dengan proses pembedahan tikus yang bertujuan untuk pemeriksaan darah untuk mengetahui profil lipoprotein (TC/kolesterol total, TG, LDL dan HDL).

Dari hasil rerata pengukuran kadar profil lipid, didapatkan perbedaan antara kelompok yang tidak diberi perlakuan dengan kelompok yang diberi ekstrak

kulit manggis. Pada penelitian ini juga didapatkan perbedaan kadar TC, HDL, TG, LDL pada setiap dosis ekstrak kulit manggis yang diberikan, terbukti dengan adanya kecenderungan penurunan kadar TC, TG, dan LDL serta kecenderungan peningkatan kadar HDL terhadap pemberian ekstrak kulit manggis dalam berbagai dosis,

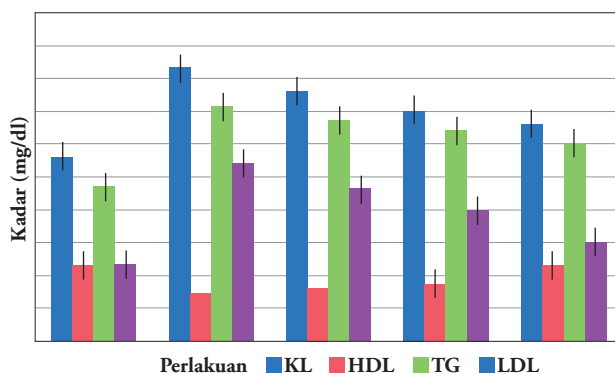
## Pembahasan

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain *the posttest only control group* yang membuktikan pengaruh ekstrak kulit manggis sebagai penurun kadar TC, TG, LDL serta meningkatkan kadar HDL pada tikus model dislipidemia (*Rattus novergicus strain wistar*).

Penelitian ini dilakukan selama 90 hari dengan uraian waktu sebagai berikut, induksi dislipidemia dan pemberian terapi ekstrak kulit manggis pada kelompok perlakuan selama 90 hari. Induksi dislipidemia dilakukan dengan pemberian diet dislipidemia yang terdiri dari comfeed PAR-S, terigu, dan air. Diet dislipidemia tersebut dicapai dengan pemberian makan pada tikus dewasa perekor setiap hari adalah 30 gram yang dibagi 2 kali pemberian makan, yaitu pagi dan sore hari.

Pemberian diet dislipidemia yang terdiri dari 50% comfeed PAR-S, 25% terigu, 2% kolesterol, 0,2% cholic acid, 5% minyak babi, dan air akan memperburuk profil lipid pada tikus. Penelitian sebelumnya menunjukkan pemberian diet di atas dapat meningkatkan kadar kolesterol total, LDL, dan menurunkan HDL darah pada tikus. Kadar kolesterol total; LDL; HDL berturut-turut pada tikus tanpa perlakuan diet kaya lemak (kontrol) diperoleh rata-rata 111,33 mg/dl; 63,84 mg/dl; 53,12 mg/dl. Sedangkan pada tikus dengan diet kaya lemak diperoleh kadar kolesterol total; LDL; HDL berturut-turut rata-rata 169,58 mg/dl; 122,07 mg/dl; 36,62 mg/dl.<sup>7</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan apakah pemberian ekstrak kulit manggis (*Garcinia manggostana Linn*) dapat menurunkan kadar kolesterol total (TC/Total Cholesterol), TG, LDL serta meningkatkan kadar HDL pada tikus model dislipidemia. Dengan pemberian ekstrak kulit manggis yang memiliki kandungan *xanthone* diduga mampu mengaktifkan jalur *Reverse Cholesterol Transport* (RCT). Jalur RCT ini teraktivasi secara fisiologis melalui *xanthone* yang diduga merangsang



Gambar 1. Hasil Rerata Pengukuran Kadar Profil Lipid

peningkatan sintesis HDL *nascent* kemudian akan meningkatkan kadar HDL plasma.<sup>8</sup>

Beberapa ilmuwan telah menguraikan mekanisme yang terbukti efektif dalam menurunkan kadar TC, TG, LDL dan meningkatkan kadar HDL. Mekanisme-mekanisme tersebut antara lain mekanisme jalur *Reverse Cholesterol Transport* (RCT) yang diperantarai melalui aktivasi enzim-enzimnya ataupun aktivasi dari jalur RCT itu sendiri sebagai suatu mekanisme transpor kembali kolesterol dari organ perifer (pembuluh darah ke hati).<sup>8</sup> Sehingga dari proses diatas bisa memperbaiki keadaan dislipidemia yang menjadi faktor resiko pada aterosklerosis.

Mekanisme penurunan jumlah kadar TC, TG, LDL dan peningkatan kadar HDL karena pemberian ekstrak kulit manggis diuraikan sebagai berikut : Xanthone menurunkan aktifitas dari gen *angiopoietin-like protein 3* dan *LPL mRNA* yang dihasilkan oleh *liver X reseptor ligand*. Selain itu juga memiliki aktifitas seperti statin yang dapat menghambat aktifitas dari enzim *3HMG-COA reduktase*. Sehingga bisa menurunkan TC, TG, LDL dan meningkatkan HDL. Kolesterol HDL mempunyai efek melindungi jantung dan pembuluh darah otak, karena berperan dalam *reverse cholesterol transport*.<sup>9</sup> Proses peningkatan kadar HDL pada jalur *reverse cholesterol transport* plasma diawali dengan pelepasan HDL nascent yang disintesis oleh hepar. Kemudian HDL nascent akan mendekati makrofag untuk mengambil kolesterol yang tersimpan di makrofag. Setelah itu, HDL nascent akan berubah menjadi HDL dewasa. Kolesterol bebas yang terdapat dalam makrofag akan dibawa ke permukaan membran sel makrofag oleh adenosine triphosphate-binding cassette transporter-1 atau disingkat ABC-1. Kemudian kolesterol bebas akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT). Selanjutnya sebagian kolesterol ester yang dibawa oleh HDL akan mengambil dua jalur. Jalur pertama ialah jalur ke hati dan ditangkap oleh reseptor kolesterol-HDL yaitu *scavenger receptor class B type 1* dikenal dengan SR-B1. Jalur kedua adalah kolesterol ester dalam HDL akan dipertukarkan dengan trigliserid dari VLDL dan IDL dengan bantuan *cholesterol ester transfer protein* (CETP). Dengan demikian peningkatan HDL akan meningkatkan transportasi LDL teroksidasi (pembuluh darah) ke hati.<sup>8</sup> Selain itu, kolesterol HDL juga memiliki berbagai aktivitas antiaterogenik yaitu anti inflamasi, anti oksidasi, anti apoptosis, anti trombosis, anti infeksi. HDL memodifikasi biologi dinding arteri

dan ateroma. Bukan hanya dengan mempengaruhi metabolisme kolesterol tapi juga melalui efek anti inflamasi. Inflamasi berperan secara integral dalam setiap tahap aterosklerosis mulai dari inisiasi sampai progresi dan timbulnya komplikasi seperti koyaknya plak. HDL merupakan salah satu faktor endogen yang penting dalam menghambat proses inflamasi yang dapat mengikat dan menetralkan lipopolisakarida sehingga berperan dalam modulasi inflamasi akut dan kronik.<sup>10</sup> Dengan adanya mekanisme tersebut diatas diharapkan ekstrak kulit manggis dapat menurunkan kadar TC, TG, LDL dan meningkatkan kadar HDL.

Parameter yang digunakan untuk menilai penurunan kadar TC, TG, LDL dan peningkatan kadar HDL yaitu darah yang telah diambil sebanyak  $\pm 3$  ml, dilakukan sentrifuge dengan kecepatan 6000 rpm selama 10 menit untuk mengambil supernatannya. Dari supernatan tersebut, kemudian dilakukan pemeriksaan lipoprotein plasma (TC, TG, LDL dan HDL). Setelah induksi diet dislipidemia dan pemberian ekstrak kulit manggis selama 90 hari didapatkan hasil sebagai berikut : peningkatan kadar HDL yang mencapai nilai normal dari kontrol negatif dan penurunan TC, TG, dan LDL yang signifikan (gambar 5.1) namun belum mencapai nilai normal dari kadar lipoprotein kontrol negatif (kelompok 1 atau K-), yaitu rata-rata 113 mg/dl.

Sehingga peningkatan kadar kolesterol HDL yang sangat signifikan, jika tidak diikuti dengan penurunan kadar kolesterol total dan trigliserida yang optimal, maka kadar kolesterol LDL pun menjadi tidak normal. Selain itu, terdapat teori lain yang menjelaskan bahwa didapatkan hubungan yang kompleks antara komponen-komponen pencetus dislipidemia antara satu sama lain. Prosesnya adalah sebagai berikut, peningkatan kadar trigliserida disebabkan oleh peningkatan sintesis TG di hati yang bisa disebabkan karena *LXR-Ligand* meningkat sehingga aktifitas dari gen *angptl 3* dan *LPL mRNA* menurun. Peningkatan trigliserida diikuti dengan penurunan kadar HDL. Keadaan tersebut juga mempengaruhi terjadinya kegagalan penghambatan enzim kunci untuk sintesis kolesterol (*3HMG-COA reduktase*). Sehingga kolesterol lebih banyak disintesis akibatnya kolesterol pun meningkat. Hiperkolesterolemia akan mempengaruhi peningkatan LDL. Dalam keadaan fisiologis, pengambilan LDL pada sel-sel perifer terjadi apabila LDL reseptor cukup tersedia. Bila LDL reseptor ini kurang, maka banyak LDL yang tidak tertangkap oleh reseptor LDL dengan akibat kadar LDL meningkat dan akan lebih lama

berada dalam sirkulasi hingga kemungkinan untuk teroksidasi lebih besar.<sup>11</sup>

Dari berbagai fakta yang ditemukan pada penelitian ini dan melalui kajian statistika, maka hipotesa tentang pengaruh ekstrak kulit manggis terhadap penurunan kadar TC, TG, LDL dan peningkatan kadar HDL tikus model dislipidemia terbukti, namun masih memerlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui pengaruh durasi dan dosis pemberian ekstrak kulit manggis pada mekanisme pasti terjadinya dislipidemia.

## Kesimpulan

Dosis paling efektif ekstrak kulit manggis dalam menurunkan kadar TC, TG, LDL dan meningkatkan kadar HDL plasma pada tikus model dislipidemia adalah 800 mg/dl. Besar penurunan TC pada kelompok yang mendapat ekstrak kulit manggis 200mg/hari = 39,667 400mg/hari = 27,833 800mg/hari = 19,333. Besar penurunan TG pada kelompok yang mendapat ekstrak kulit manggis 200mg/hari = 40,333 400mg/hari = 34,333 800mg/hari = 26,667. Besar penurunan LDL pada kelompok yang mendapat ekstrak kulit manggis 200mg/hari = 45,433 400mg/hari = 32,467 800mg/hari = 14,733. Besar peningkatan HDL pada kelompok yang mendapat ekstrak kulit manggis 200mg/hari = 13,833 400mg/hari = 11,500 800mg/hari = 3,000. Semakin tinggi dosis yang diberikan semakin besar penurunan kadar TC, TG, dan LDL serta peningkatan HDL.

## Saran

Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan variasi dosis ekstrak kulit manggis yang lebih tinggi untuk mengetahui dosis paling efektif dari ekstrak kulit manggis dalam menurunkan kadar TC, TG, dan LDL serta meningkatkan HDL plasma pada dislipidemia.

Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan menggunakan durasi pemberian ekstrak kulit manggis yang lebih lama untuk mengetahui hubungan durasi.

## Daftar Pustaka

1. Mansjoer Arief, Triyanti Kuspi, Savitri Rakhmi, Ika Wahyu, Setiowulan Wiwik. 2001. Kapita Selekta Kedokteran. Dislipidemia. Media Aesculapius FKUI : Jakarta.
2. Doran, Amanda C et al. 2008. Role of Smooth Muscle Cells in the Initiation and Early Progression of Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* is published by the American Heart Association.
3. Rukmana R., Ir. 1995. BAPPENAS edisi 2000: Budidaya Manggis. Penerbit Kanisius. Yogyakarta.
4. Brown MS, Goldstein SL. 2006. Lipoprotein Metabolism in The Macrophage; Implication for Cholesterol Deposition in Atherosclerosis. *Annu rev. Biochem.*, 52; 223-261
5. Irawan, Bambang. 2010. Upaya Menurunkan Angka Kematian Akibat Jantung Koroner. UGM : Yogyakarta.
6. Pedraza, Jose -Chaverri, Noemi Cardenas. 2008. Medical properties of mangosteen in Food and Chemical Toxicology .46: 3227-3239
7. Shie, Q. et al. 2005. Arterial endothelial dysfunction in baboons fed a high-cholesterol, high-cholesterol, high-fat diet. *Am J Clin Nutr.* 82: 751-9
8. Kwiterovich PO, Jr. 2000. The Metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and triglycerides: A current review. *Am J Cardiol* 2000; 86: 5L-10L.
9. Sumaryati syukur dkk, fmipa unand (www.cybernas.co.id) *Senin, 5 Des 2005*. Disampaikan dalam Seminar XVII dan Kongres X PBBMI di Pekanbaru, Riau, 30 Nopember 1 Desember 2005
10. Marks Allan D, Marks Collen M, Smith. 2000. Biokimia Kedokteran Dasar. Dalam : *Metabolisme Lemak*. Jakarta. EGC. Pp 478-533.
11. Goldstein JL, Brown MS. 1977. The Low Density Lipoprotein Pathway and Its Relationship to Atherosclerosis. *Ann Rev Biochem.*, 56; 259-316.