

# Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Melinjo (*Gnetum gnemon*) Terhadap Kadar Triglisierida pada Tikus dengan Diet Tinggi Lemak

Pritasa Muthia Ulfa<sup>1</sup>, Yustini Alioes<sup>2</sup>, Biomechy Oktomalio Putri<sup>3</sup>

## Abstrak

Ekstrak biji melinjo (*Gnetum gnemon*) mengandung berbagai macam stilbenoid yang dikenal sebagai "Resveratrol Melinjo". Resveratrol menurunkan triglisierida dengan mengoksidasi kolesterol LDL dan memodulasi metabolisme lipid. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh ekstrak biji melinjo terhadap kadar triglisierida tikus diet tinggi lemak. Penelitian ini berjenis eksperimental murni dengan *randomized pre-post test randomized control group design* yang terdiri dari 5 kelompok (K-, K+, P1, P2, dan P3). Kelompok P1 diberikan ekstrak biji melinjo dosis 250 mg/kg/hari, group P2 500 mg/kg/hari, dan group P3 2000 mg/kg/hari dimulai dari hari ke-16 sampai akhir penelitian. Triglisierida diukur dengan metode GPO-PAP. Data dianalisis dengan uji *paired t-test*. Kadar triglisierida pada kelompok K- menurun dari 89,96 mg/dl menjadi 80,66 mg/dl, kelompok K+ menurun dari 90,36 mg/dl menjadi 84,64 mg/dl, kelompok P1 menurun dari 92,9 mg/dl menjadi 76,3 mg/dl, kelompok P2 menurun dari 90,68 mg/dl menjadi 85,22 mg/dl dan kelompok P3 meningkat dari 73,5 mg/dl menjadi 83,4 mg/dl. Uji *paired T-test* menunjukkan adanya penurunan triglisierida yang tidak signifikan. Simpulan hasil studi ini adalah ekstrak biji melinjo tidak dapat mengurangi kadar triglisierida pada tikus diet tinggi lemak.

**Kata kunci:** diet tinggi lemak, ekstrak biji melinjo, triglisierida

## Abstract

*Melinjo (Gnetum gnemon) seed extract contains many kinds of stilbenoid as known as "Melinjo Resveratrol". Resveratrol decrease triglyceride by oxidating LDL-Cholesterol and modulating lipid metabolism. The objective of this study was to identify the effect of melinjo seed extract in triglyceride level of high fat diet rats. This was an experimental study with randomized pre-post test control group design consisted of 5 groups (K-, K+, P1, P2, and P3). Group P1 was given 250 mg/kg/day, group P2 500 mg/kg/day, and group P3 2000 mg/kg/day of melinjo seed extract started from the 16th day to the end of the study. Triglyceride was measured by GPO-PAP method. The data were analyzed by paired t-test. Triglyceride level in group K- group decreased from 89,96 mg/dl to 80,66 mg/dl, group K+ decreased from 90,36 mg/dl to 84,64 mg/dl, group P1 decreased from 92,9 mg/dl to 76,3 mg/dl, group P2 decreased from 90,68 mg/dl to 85,22 mg/dl, and group P3 increased from 73,5 mg/dl to 83,4 mg/dl. Based on paired T-test analysis showed a non-significant decrease in triglyceride. The conclusion of this study showed that melinjo seed extract is unable to reduce triglyceride level of high fat diet rats.*

**Keywords:** high fat diet, melinjo seed extract, triglyceride

**Afiliasi penulis:** 1. Prodi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang (FK Unand), 2. Bagian Biokimia Fk Unand, 3. Bagian Histologi Fk Unand

**Korespondensi:** Pritasa Muthia Ulfa, Email: pritasamuthia@gmail.com, Telp: +628127567505

## PENDAHULUAN

Hiperlipidemia merupakan kondisi dimana adanya peningkatan trigliserida dan kolesterol dalam darah.<sup>1</sup> Keadaan hiperlipidemia pada individu dapat meningkatkan risiko terkena penyakit kardiovaskular pada individu tersebut. Penyakit kardiovaskular adalah penyakit yang disebabkan oleh gangguan jantung dan pembuluh darah seperti penyakit jantung koroner, gagal jantung atau payah jantung, hipertensi, dan stroke.<sup>2</sup>

Penyakit tidak menular menjadi penyebab kematian sebanyak 38 juta. Penyakit kardiovaskular menjadi penyebab hampir 17,5 juta kematian atau sekitar 46,2% kematian pada tahun 2012. Angka kematian tersebut selalu meningkat dari tahun 2000 sampai sekarang.<sup>3</sup> Prevalensi penyakit jantung koroner sebesar 0,5% atau diperkirakan sebesar 883.447 orang, gagal jantung sebesar 0,13% dan stroke sebesar 7% berdasarkan wawancara terdiagnosis dokter di Indonesia. Khusus di wilayah Sumatera Barat, prevalensi penyakit jantung koroner sebesar 0,6%, gagal jantung sebesar 0,13%, dan stroke sebesar 7,4% yang juga didasarkan atas wawancara terdiagnosis dokter.<sup>2</sup>

Trigliserida termasuk ke dalam jenis lemak netral yang terdiri dari tiga molekul asam lemak yang berkondensasi dengan satu molekul gliserol. Lemak netral adalah unsur utama yang terdapat dalam bahan makanan berasal dari hewan dan sangat sedikit kandungannya dalam bahan makanan berasal dari tumbuhan.<sup>4</sup>

Kadar trigliserida di dalam darah dikatakan tinggi apabila melebihi 199mg/dl.<sup>5</sup> Semakin tinggi kadar trigliserida di dalam darah suatu individu semakin tinggi pula risiko terkena penyakit kardiovaskular pada individu tersebut. Peningkatan kadar trigliserida dalam darah sebesar 1,0 mmol/L dapat meningkatkan risiko penyakit jantung koroner atau penyakit jantung iskemik sebesar 14% sehingga kadar trigliserida melebihi 200 mg/dL perlu diwaspadai dan dikendalikan dengan cepat.<sup>6</sup>

Terapi non-farmakologi seperti diet rendah lemak, aktivitas yang memadai, dan konsumsi buah dan sayuran yang gizinya seimbang dapat mencegah tingginya kadar lipid termasuk trigliserida.<sup>7,8</sup>

Penggunaan bahan alami seperti konsumsi buah, sayuran, atau bahan alaminya menjadi meningkat sehingga eksplorasi terhadap bahan-bahan alam yang dapat berfungsi sebagai penurun dan pencegah naiknya kadar lemak darah semakin giat dilakukan.<sup>9</sup>

Melingo (*Gnetum gnemon* L.) merupakan tanaman yang tersebar luas dari wilayah Asia Tenggara sampai Pasifik bagian barat, termasuk di wilayah Indonesia.<sup>10</sup> Senyawa tersebut disebut sebagai "Resveratrol Melingo".<sup>11</sup> Trans-resveratrol juga sangatlah bermanfaat pada manajemen penyakit diabetes dan penyakit kardiovaskular pada manusia.<sup>12</sup>

Berdasarkan permasalahan di atas dan juga didukung beberapa penelitian yang telah dilakukan dan belum adanya penelitian yang dilakukan mengenai pengaruh pemberian ekstrak biji melingo terhadap penurunan kadar trigliserida, maka penelitian ini penting dilakukan. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui kadar trigliserida pada darah tikus wistar yang diberi diet tinggi lemak disertai ekstrak biji melingo.

## METODE

Jenis penelitian ini adalah eksperimental murni dengan menggunakan rancangan *randomized pre-post test randomized control group design* yang terdiri dari 5 kelompok dengan satu kelompok kontrol negatif, satu kelompok kontrol positif dan tiga kelompok perlakuan.

Pemeliharaan, perlakuan dan pengukuran berat badan hewan coba dilakukan di *animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Pengukuran kadar trigliserida serum dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Pelaksanaan penelitian dimulai dari September 2017 sampai Maret 2018 mulai dari penyusunan proposal hingga menyelesaikan penelitiannya.

Populasi penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *wistar* yang berumur 8-12 minggu dengan berat badan berkisar 150-300 gram. Besar sampel minimal yang dibutuhkan dalam penelitian ini ditentukan berdasarkan kriteria *World Health Organization* (WHO) yaitu sebanyak lima ekor tikus untuk setiap kelompok.<sup>13</sup> Total sampel untuk lima

kelompok adalah 25 ekor tikus. Prediksi sampel yang *drop out* adalah sebesar 10%. Maka sampel ditambah satu ekor untuk setiap kelompok. Total sampel yang dibutuhkan untuk 5 kelompok adalah 30 ekor tikus. Setiap kelompok diberi perlakuan yang berbeda dengan rincian :

Kelompok 1 (K-) : Kelompok yang hanya diberi pakan standar

Kelompok 2 (K+) : Kelompok yang diberi pakan standar dan otak sapi 2 ml/hari dan pakan standar.

Kelompok 3 (P1): Kelompok perlakuan diberi pakan standar dan otak sapi 2 ml/hari selama 29 hari, dan dilanjutkan dengan pemberian ekstrak biji melinjo 250 mg/kg/hari dimulai pada hari ke-16.

Kelompok 4 (P2): Kelompok perlakuan diberi pakan standar dan otak sapi 2 ml/hari selama 29 hari dan dilanjutkan dengan pemberian ekstrak biji melinjo 500 mg/kg/hari dimulai pada hari ke-16.

Kelompok 5 (P3): Kelompok perlakuan diberi pakan standar dan otak sapi 2 ml/hari selama 29 hari dan dilanjutkan dengan pemberian ekstrak biji melinjo 2000 mg/kg/hari dimulai pada hari ke-16.

## HASIL

Penelitian telah dilakukan di *animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dan Laboratorium Biokimia Universitas Andalas selama 37 hari.

Pengukuran trigliserida dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Berdasarkan data yang diperoleh didapatkan rerata trigliserida antar kelompok perlakuan. Hasil penelitian disajikan dalam tabel di bawah berikut.

Tabel 1 menunjukkan penurunan trigliserida paling besar terdapat pada kelompok P1 yaitu yang dilakukan pemberian ekstrak biji melinjo dosis 250 mg/kgbb/hari sebesar 17,86%.

**Tabel 1.** Rerata kadar trigliserida serum sebelum dan setelah ekstrak biji melinjo diberikan

Kelompok	Rerata	Rerata	% Perbandingan
	Trigliserida Pre (mg/dL±SD)	Trigliserida Post (mg/dL±SD)	
K-	89,96±8,09	80,66±14,05	Penurunan 10,33%
K+	90,36±10,57	84,64±28,99	Penurunan 6,3%
P1	92,9±13,10	76,3±11,07	Penurunan 17,86%
P2	90,68±12,17	85,22±16,77	Penurunan 6,02%
P3	73,5±16,74	83,44±22,93	Penaikan 13,52%

Analisis bivariat pengaruh pemberian ekstrak biji melinjo terhadap kadar trigliserida pada tikus dengan diet tinggi lemak menunjukkan tidak adanya perbedaan rata-rata kelompok berpasangan di semua kelompok perlakuan ( $p>0,05$ )

**Tabel 2.** Hasil analisis *paired sample t-test* trigliserida

	n	Rerata Kadar Trigliserida (mg/dL±SD)		Rerata	p
		Sebelum	Sesudah		
		K-	5		
K+	5	90,36±10,57	84,64±28,99	5,72±30,63	0,698
P1	5	92,9±13,10	76,3±11,07	16,6±21,53	0,160
P2	5	90,68±12,17	85,22±16,77	5,46±8,25	0,213
P3	5	73,5±16,74	83,44±22,93	-9,94±8,81	0,065

## PEMBAHASAN

Subjek yang digunakan adalah sebanyak 30 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Wistar* yang diberi diet tinggi lemak dengan menggunakan otak sapi. Lima ekor tikus tidak dapat bertahan hidup saat aklimatisasi sehingga subjek

tersisa sebanyak 25 ekor namun jumlah tersebut masih memenuhi syarat minimal sampel hewan coba untuk eksperimen.<sup>13</sup>

Pemberian diet otak sapi ke hewan coba bertujuan untuk meningkatkan kadar lipid pada tikus sehingga dapat terlihat apakah terdapatnya perubahan kadar trigliserida pada tikus. Otak sapi dikukus, disuspensikan dengan aquades dengan perbandingan 1:1 dengan menggunakan blender. Otak sapi diberikan sebanyak 2 ml/hari dengan cara disonde langsung ke tikus. Menurut Pratama dan Probosari, setiap 100 gram otak sapi terdapat sekitar 2 gram kolesterol dan 2,9 gram asam lemak jenuh.<sup>14</sup>

Pemberian otak sapi dilakukan selama 29 hari pada kelompok K+, P1, P2, dan P3. Hasil pemeriksaan kadar trigliserida setelah dilakukan pemberian otak sapi selama 29 hari pada kelompok kontrol positif tidak menunjukkan adanya kenaikan trigliserida yang cukup besar bila dibandingkan kelompok kontrol negatif. Rerata trigliserida pada kelompok K- yang hanya diberi pakan standar dan air minum *ad libitum* menunjukkan hasil yang cukup tinggi, namun terlihat adanya penurunan kadar trigliserida yaitu dari 89,96 mg/dL menjadi 80,66 mg/dL sedangkan juga terjadi penurunan rerata kadar trigliserida terjadi pada kelompok K+ yaitu dari 90,36 mg/dL menjadi 84,64 mg/dL atau sebesar 6,3%.

Kadar trigliserida menurun pada kelompok kontrol positif namun lebih kecil penurunannya bila dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Hasil penelitian ini berlawanan dengan penelitian yang dilakukan oleh Slamet pada 2008 yang mengemukakan bahwa pemberian otak sapi dengan dosis 2 ml/hari selama 14 hari dapat meningkatkan kadar kolesterol LDL dengan rerata kenaikan mencapai 68%.<sup>15</sup> Yamada mengemukakan bahwa kadar kolesterol berkorelasi positif dengan kadar trigliserida.<sup>16</sup> Tidak naiknya kadar trigliserida setelah diberi diet tinggi lemak dimungkinkan karena kurang terkontrolnya pakan standar yang dikonsumsi untuk setiap tikus, penempatan tikus yang terlalu banyak pada satu kandang yaitu lima tikus untuk setiap kandang dan siklus siang malam yang tidak dijalankan ketika penelitian berlangsung.

Pakan standar diketahui juga mengandung kolesterol yang cukup tinggi namun konsentrasi tersebut kemungkinan juga dipengaruhi senyawa sterol lain yang ikut terbaca serapannya. Salah satu komponen penyusun yang diperkirakan ada pada pakan standar tersebut adalah sterol. Konsumsi pakan standar yang berlebihan pada kelompok kontrol negatif memungkinkan tingginya kadar lemak pada hewan coba.<sup>17</sup> Salah satu prinsip *refinement* (memperlakukan hewan coba secara manusiawi) yaitu dengan membebaskan hewan coba dari ketidaknyamanan, disediakan lingkungan yang bersih dan paling sesuai dengan biologi hewan percobaan yang dipilih.<sup>18</sup> Idealnya diperlukan satu kandang untuk satu individu hewan coba untuk menerapkan salah satu prinsip tersebut.<sup>19</sup> Cahaya merupakan variabel lingkungan yang penting yang berpotensi mempengaruhi kesehatan dan kebiasaan pada tikus, maka dari itu penting untuk mengatur siklus cahaya pada tikus.<sup>20</sup>

Rerata kadar trigliserida pada kelompok P1 *pre* dan *posttest* menunjukkan penurunan yang paling besar di antara kelompok perlakuan yaitu dari 92,86 mg/dL menjadi 76,3 mg/dL atau sebesar 17,86%. Penurunan tersebut tidak signifikan menurut analisis dengan uji *paired T-test*. Kandungan resveratrol melinjo yang terdapat di dalam ekstrak biji melinjo diduga merupakan faktor yang paling berperan di dalam penurunan trigliserida. Mekanisme resveratrol dalam menurunkan trigliserida yang juga dapat menurunkan risiko terkenanya penyakit kardiovaskular melalui oksidasi kolesterol LDL dan modulasi metabolisme lipid, juga sebagai penghambat sintesis eikosanoid dan agregasi platelet. Efek dari resveratrol juga dapat dihasilkan dari fosforilasi atau pengaktifan dari *5'-AMP-protein pengaktif kinase (AMPK)*. AMPK menghambat *asetil-KoA karboksilase* untuk meningkatkan oksidasi asam lemak dan menekan sintesisnya.<sup>21</sup> Faktor lain yang menyebabkan penurunan cukup besar pada kelompok ini dimungkinkan karena adanya aktivitas enzim *HMG-KoA reduktase*. Hafidz *et al* menemukan bahwa terdapat aktivitas enzim tersebut pada ekstrak biji melinjo.<sup>22</sup> *HMG-KoA reduktase* difosforilasi, kemudian

diinaktivasi oleh sebuah enzim *AMP kinase*, yang juga memfosforilasi dan menginaktivasi *asetil-KoA karboksilase*, enzim penentu dari biosintesis asam lemak.<sup>23</sup> Efek tersebut saling mempengaruhi satu sama lain.

Penurunan yang tidak signifikan pada kelompok P1 dan P2 sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Konno pada 2013. Penelitian tersebut tidak mampu membuktikan efek menguntungkan dari ekstrak biji melinjo pada kolesterol LDL dan trigliserida dengan dosis 750 mg yang diberikan kepada manusia sehat selama 8 minggu. Konno *et al* mengemukakan bahwa ekstrak biji melinjo mungkin menguntungkan untuk mencegah aterosklerosis tanpa perubahan metabolisme LDL melainkan dengan adanya peningkatan pada HDL.<sup>24</sup>

Rerata kadar trigliserida pada kelompok P3 *pre* dan *posttest* menunjukkan kenaikan sebesar 13,52% yaitu dari 73,5 mg/dL menjadi 83,44 mg/dL. Efek yang ditimbulkan pada kelompok berlawanan dengan kelompok P1 dan P2. Hal ini dimungkinkan karena adanya kandungan dari ekstrak biji melinjo yang menimbulkan efek berlawanan. Penggunaan obat herbal tidak selamanya menghasilkan efek yang diinginkan. Sama halnya dengan konsumsi obat dengan zat murni yang membutuhkan dosis yang tepat sehingga tidak memiliki efek samping. Hal ini berlawanan dengan anggapan bahwa obat tradisional tidak memiliki efek samping sehingga dibutuhkan kajian lebih lanjut mengenai batas aman penggunaan ekstrak biji melinjo pada suatu individu.<sup>25</sup>

## SIMPULAN

Pemberian ekstrak biji melinjo dengan dosis 250 mg/kg/hari, 500 mg/kg/hari, dan 2000 mg/kg/hari tidak dapat menurunkan kadar trigliserida pada tikus dengan diet tinggi lemak.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Velayutham P, Babu A, Liu P. Green tea catechins and cardiovascular health: An update. *Curr Med Chem*. 2008;15(18):1840-50.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pusat Data dan Informasi. Situasi kesehatan jantung. 2014(diunduh Oktober 2017) Tersedia dari:

<http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin-jantung.pdf>

3. World Health Organization (WHO). Global status report on noncommunicable diseases. 2014 (diunduh Oktober 2017). Tersedia dari: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/148114/9789241564854\\_eng.pdf;jsessionid=FE7CB9A49F0DDA7D5C11DE2E72A89B49?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/148114/9789241564854_eng.pdf;jsessionid=FE7CB9A49F0DDA7D5C11DE2E72A89B49?sequence=1)
4. Hall JE, Guyton AC. Buku ajar fisiologi kedokteran. Edisi ke-12. Ilyas E (penterjemah). Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Singapore: Elsevier Singapore Pte Ltd; 2014.hlm.855-98.
5. National Institutes of Health. ATP III guidelines at-a-glance quick desk reference. National Institutes of Health Department of Health and Human Services. 2001 (diunduh Oktober 2017). Tersedia dari: <https://catalog.nlm.nih.gov/sites/default/files/publicationfiles/01-3305.pdf>
6. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen male study. *Circulation Journal of American Heart Association*. 1998;97:1029-36.
7. Rohmah NJ. Pengaruh pemberian beberapa jenis tepung kacang terhadap penurunan resiko atherosklerosis pada tikus putih (*Rattus norvegicus* L) akibat diet tinggi (skripsi). Malang : UIN Maulana Malik Ibrahim; 2010.
8. Mufidah. Aktivitas antiaterosklerosis ekstrak terstandar klika ongkea (*Mezzetia parviflora* becc.) pada tikus wistar yang diberi asupan kolesterol : kajian efek anti-oksidan dan anti-kolesterol terhadap penghambatan MCP-1 dan disfungsi endotel (disertasi). Makassar: Universitas Hasanudin; 2011.
9. Dachriyanus DO, Katrin RO, Oktarina O, Ernas, Suhatri, Mukhtar MH. Uji efek a-mangostin terhadap kadar kolesterol total, trigliserida, kolesterol HDL, dan kolesterol LDL darah mencit putih jantan serta penentuan lethal dosis 50 (Ld<sup>50</sup>). *J. Sains Tek. Far*. 2007;12(2): 64-72.
10. Ikuta T, Saito S, Tani H, Tatefuji T, Hashimoto K. Resveratrol derivative-rich melinjo (*Gnetum gnemon* L.) seed extract improves obesity and survival of C57BL/6 mice fed a high-fat diet.

- Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry. 2015; 79(12): 2044-9.
11. Sari RK. Uji efektivitas protein biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.) sebagai inhibitor aktivitas  $\alpha$ -amilase dan  $\alpha$ -glukosidase secara in vitro (skripsi). Jember; Universitas Jember. 2015.
  12. Wong RHX, Howe PRC, Buckley JD, Coates AM, Kunz I, Berry NM. Acute resveratrol supplementation improves flow-mediated dilatation in overweight/obese individuals with mildly elevated blood pressure. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2011;21(11):851-6.
  13. World Health Organization (WHO). General guideline for methodologies on research and evaluation of traditional medicine. Geneva: WHO; 2000. (diunduh Oktober 2017). Tersedia dari: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66783/WHO\\_EDM\\_TRM\\_2000.1.pdf;jsessionid=96D6CAF66348A6CD0C778BD75359A3EB?sequence=](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66783/WHO_EDM_TRM_2000.1.pdf;jsessionid=96D6CAF66348A6CD0C778BD75359A3EB?sequence=)
  14. Pratama ES, Probosari E. Pengaruh pemberian kefir susu sapi terhadap kadar kolesterol LDL tikus jantan Sprague Dawley hiperkolesterolemia. *Journal of Nutrition Collage*. 2012;1(1):358-64.
  15. Slamet S. Pengaruh pemberian yoghurt kedelai hitam (*Black soyghurt*) terhadap profil lipid tikus hiperkolesterolemia (skripsi). Semarang: Universitas Diponegoro; 2008.
  16. Yamada N. Control of triglyceride. *Asian Med. J*. 2001;44(1):42-7.
  17. Hardiningsih R, Nurhidayat N. Pengaruh pemberian pakan hiperkolesterolemia terhadap bobot badan tikus putih wistar yang diberi bakteri asam laktat. *Biodiversitas*. 2006; 7(2):127-30.
  18. Ridwan E. Etika pemanfaatan hewan percobaan dalam penelitian kesehatan. *J Indon Med Assoc*. 2003;63:112-6.
  19. Widiartini W, Siswati E, Setiyawati A, Rohmah IM, Prastyo E. Pengembangan usaha produksi tikus putih (*Rattus norvegicus*) tersertifikasi dalam upaya memenuhi kebutuhan hewan laboratorium. Direktorat Pendidikan Tinggi. (dunduh April 2018). Tersedia dari: <http://artikel.dikti.go.id/index.php/PKMK/article/viewFile/149/150>
  20. Schlingmann FS, De Rijk HLM, Pereboom WJ, Remie R. Avoidance as a behavioural parameter in the determination of distress among albino and pigmented rats at various light intensities. *Animal Technology*. 1993; 44(2):87-96.
  21. Shahi MM, Haidari F, Shiri MR. Comparison of effect of resveratrol and vanadium on diabetes related dyslipidemia and hyperglycemia in streptozotocin induced diabetic rats. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 2011;1(2):81-6.
  22. Hafidz KA, Puspitasari N, Azminah, Yanuar A, Artha Y, Mun'im A. HMG-CoA reductase inhibitory activity of *Gnetum gnemon* seed extract and identification of potential inhibitors for lowering cholesterol level. *J Young Pharm*. 2017; 9(4):559-65.
  23. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature*. 1990;343(6257): 425-30.
  24. Konno H, Kanai Y, Katagiri M, Watanabe T, Mori A, Ikuta T, *et al*. Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) seed extract decreases serum uric acid levels in nonobese Japanese males: a randomized controlled study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013; (2013):589169.
  25. Sari LO. Pemanfaatan obat tradisional dengan pertimbangan manfaat dan keamanannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian*. 2006;3(1):1-7.