

Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sisik Naga (*Pyrrosia Piloselloides* L.) terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Total Mencit Hiperkolesterolemia

Effect of Dragon Scales Leaf Ethanol Extract (*Pyrrosia Piloselloides* L.) on Reducing Total Cholesterol Levels in Hypercholesterolemic Mice

Helmice Afriyeni*, Nesya Indah Putri, Rosiana Rizal

Program Studi Farmasi Universitas Dharma Andalas, Padang, Indonesia

*Email Korespondensi: helmice.a@unidha.ac.id

Abstrak

Hiperkolesterolemia merupakan faktor risiko terjadinya penyakit kardiovaskular seperti stroke, aterosklerosis dan jantung koroner. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun sisik naga (*Pyrrosia piloselloides* L.). Sebanyak 25 ekor mencit putih jantan diinduksi hiperkolesterolemia dengan makanan diet lemak tinggi (MDLT) ± 14 hari, mencit dinyatakan hiperkolesterolemia jika kadar kolesterol total (KT) > 230 mg/dl, kemudian dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan yaitu kontrol positif, pembanding (simvastatin), dan kelompok yang diberi ekstrak uji dosis 25, 50, 100 mg/kgBB. Perlakuan diberikan selama 15 hari, pada hari ke 0, 5, 10 dan 15 dilakukan pemeriksaan kadar KT. Data dianalisis dengan *Two Way* ANOVA dan dilanjutkan dengan uji *Duncan*. Hasil penelitian menunjukkan dosis ekstrak uji dan waktu berpengaruh signifikan ($p < 0,05$) terhadap penurunan kadar KT mencit. Semua kelompok dosis ekstrak etanol daun sisik naga memberikan efek penurunan KT pada mencit dan nilai persentase penurunannya sebanding dengan kelompok yang diberi simvastatin. Hasil ini menunjukkan ekstrak etanol daun sisik naga berpotensi dalam menurunkan kadar kolesterol total mencit hiperkolesterolemia.

Kata Kunci: Hiperkolesterolemia, *Pyrrosia piloselloides* L., MDLT, Kadar kolesterol total

Abstract

Hypercholesterolemia is one of the risk factor for cardiovascular disease such as stroke, atherosclerosis and coronary heart disease. The purpose of this study was to determine the effect of ethanol extract of dragon scales leaves (*Pyrrosia piloselloides* L.) on reducing total cholesterol (TC) of test animals. The instrument to test was 25 male white mice were induced hypercholesterolemia by

eating a high fat diet (MDLT) in around 14 days. The animals were declared as hypercholesterolemia if the total of cholesterol level (TC) more than 230 mg/dl. Then the Animals divided into five groups namely positive control, comparison (simvastatin), and the group given the test extract doses of 25, 50, 100 mg/kgBB. The treatment was given for 15 days, and TC level were checked on days 0, 5, 10 and 15. The data were analyzed by Two Way of ANOVA and continued with Duncan's test. The results showed that the dose of the tested extract and the duration of administration had a significant effect ($p < 0.05$) on reduce in TC levels of the test animals. All variations in the doses of ethanol extract from dragon scale leaves had the effect to reduce TC in the animals and the percentage reduction value was equal to the group given simvastatin. These results indicate that the ethanol extract of dragon scales leaves has the potential to reduce total cholesterol levels in hypercholesterolemic mice.

Keywords: Hypercholesterolemia, *Pyrrosia piloselloides* L., High-fat diet, Total cholesterol levels

Received: 02 December 2022

Accepted: 21 August 2023

DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v5i4.1582>



Copyright (c) 2023, Jurnal Sains dan Kesehatan (J. Sains Kes.). Published by Faculty of Pharmacy, University of Mulawarman, Samarinda, Indonesia. This is an Open Access article under the CC-BY-NC License.

How to Cite:

Afriyeni, H., Putri, N. I., Rizal, R., 2023. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sisik Naga (*Pyrrosia piloselloides* L.) terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Total Mencit Hiperkolesterolemia. *J. Sains Kes.*, 5(4). 528-534. DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v5i4.1582>

1 Pendahuluan

Kolesterol merupakan senyawa lemak kompleks yang berada dalam darah dan sel-sel tubuh manusia, berfungsi membentuk membran sel, prekursor pembentukan hormon steroid, hormon seks, vitamin D dan asam empedu [1], [2]. Nilai normal kolesterol total dalam darah adalah <200 mg/dl, jika nilai kolesterol total melebihi normal maka kondisi ini disebut hiperkolesterolemia [3].

Hiperkolesterolemia merupakan faktor risiko terbesar penyebab penyakit kardiovaskular seperti hipertensi, aterosklerosis, *stroke*, dan penyakit jantung koroner [3], [4]. Penyakit kardiovaskular perlu diwaspadai karena penyebab kematian nomor satu di dunia [5]. Kondisi hiperkolesterolemia disebabkan oleh pola hidup yang tidak sehat

seperti, diet tinggi lemak, kurangnya konsumsi sayur dan buah serta jarang melakukan latihan fisik [6].

Terapi lini pertama untuk pengobatan hiperkolesterolemia adalah obat golongan statin yang bekerja menghambat enzim HMG Ko-A reduktase yang berperan dalam sintesis kolesterol. Golongan statin sangat efektif dalam menurunkan kolesterol darah, tetapi memiliki efek samping seperti rabdomiolisis, hepatitis miopati dan lainnya [7]. Adanya efek samping tersebut, membuat masyarakat memilih obat tradisional sebagai terapi alternatif dalam mengobati hiperkolesterolemia, karena dianggap memiliki efek samping yang kecil, mudah didapat dan harganya terjangkau [8].

Tumbuhan sisik naga (*Pyrrosia piloselloides* L.) merupakan salah satu obat

tradisional untuk mengobati berbagai penyakit seperti kanker, batuk darah, keputihan, kencing nanah, reumatik, hepatitis dan sariawan [9]. Hasil penelitian menunjukkan tumbuhan sisik naga memiliki aktifitas koagulansia, mencegah terjadinya peroksidasi lipid di hati [9], [10] dan antibakteri [11]. Tumbuhan sisik naga memiliki senyawa bioaktif berupa fenol, flavonoid, tanin, terpenoid, saponin, dan sterol yang memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi [12]. Golongan flavonoid telah terbukti dapat menurunkan kadar LDL dan kolesterol total plasma dengan menghambat peroksidasi lipid [13], meningkatkan reseptor LDL dan menurunkan aktivitas enzim HMG KO-A reduktase [14]. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efektifitas ekstrak daun sisik naga dalam menurunkan kadar kolesterol total hewan uji

2 Metode Penelitian

2.1 Preparasi dan ekstraksi simplisia

Daun sisik naga segar yang diperoleh dari kota Padang Sumatera Barat dibersihkan dan dicuci dengan air mengalir. Daun yang sudah bersih kemudian dirajang dan dikeringkan dengan oven pada suhu 50 °C selama 48 jam, kemudian dihaluskan dengan blender sampai didapatkan serbuk halus.

Ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70%. Maserasi serbuk halus daun sisik naga dilakukan selama 3 hari dengan tiga kali pengulangan. Hasil maserasi disaring dengan kertas saring dan dikentalkan dengan *rotary evaporator* pada suhu 60 °C, kemudian dilakukan uji fitokimia [15].

2.2 Pembuatan Makanan Diet Lemak Tinggi (MDLT) dan Induksi Hiperkolesterolemia

Makanan Diet Lemak Tinggi (MDLT) dibuat dari campuran kolesterol murni, propiltiourasil (PTU) dan empedu ayam dengan perbandingan 1,5g: 0,45g: 1,5g dalam 10 ml minyak goreng jelantah yang sudah digunakan tiga kali pengulangan, setelah itu semua bahan dikocok menggunakan *mixer* dan MDLT dibuat baru setiap hari [16].

Hewan uji yang digunakan adalah mencit putih jantan *strain Swiss Webster* berusia 2 - 3

bulan dengan berat badan 20-30 g sebanyak 25 ekor dan diaklimatisasi selama seminggu. Setelah aklimatisasi, mencit diinduksi MDLT selama $\pm$ 14 hari, kemudian diukur kadar kolesterol total dengan cara ekor mencit dibersihkan terlebih dahulu dengan etanol 70%, darah diambil dari vena ekor dengan menyayat bagian ujung ekor kemudian diteteskan pada strip tes kolesterol dan diukur kadar kolesterol total (Mission Ultra®). Mencit dikatakan hiperkolesterolemia jika kadar kolesterol total $\geq$ 230 mg/dl dan data ini dipakai sebagai *baseline* (data hari ke 0).

2.3 Pengujian Kadar Kolesterol Total dan Berat Badan

Mencit yang sudah hiperkolesterolemia dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol positif, kelompok pembanding (simvastatin 10 mg), dan tiga kelompok yang diberi ekstrak etanol daun sisik naga dosis 25, 50, 100 mg/kgBB, setiap kelompok terdiri dari 5 ekor mencit. Perlakuan diberikan selama 15 hari dan selama perlakuan semua kelompok tetap diberikan MDLT 2 jam sebelum perlakuan. Kadar kolesterol total dan berat badan mencit diukur pada hari ke 5, 10 dan 15. Sebelum pengukuran mencit dipuasakan selama 16 jam.

Persentase penurunan kadar kolesterol total hewan uji dihitung menggunakan rumus pada Persamaan 1.

$$\text{Persentase penurunan kadar kolesterol total} = \frac{\text{kadar kolesterol hari 0} - \text{kadar kolesterol hari n}}{\text{kadar kolesterol hari 0}} \times 100\% \quad (\text{Persamaan 1})$$

Keterangan:

1. Kadar kolesterol hari ke-0 adalah kadar kolesterol sebelum perlakuan (> 230 mg/dl).
2. Kadar kolesterol hari ke-n adalah kadar kolesterol pada hari perlakuan, dimana n menunjukkan hari ke-5, 10 dan 15.

2.4 Analisis Data

Data persentase penurunan kolesterol total hewan uji dianalisis secara statistik menggunakan *two way* ANOVA pada tingkat kepercayaan 95% dan dilanjutkan dengan uji *Duncan*.

3 Hasil dan Pembahasan

Hasil Skrining fitokimia ekstrak etanol daun sisik naga ditemukan adanya senyawa metabolit sekunder golongan flavonoid, fenol, steroid, saponin, dan tannin. Induksi MDLT pada hewan uji berhasil meningkatkan kadar kolesterol total >230 mg/dl (tabel 1).

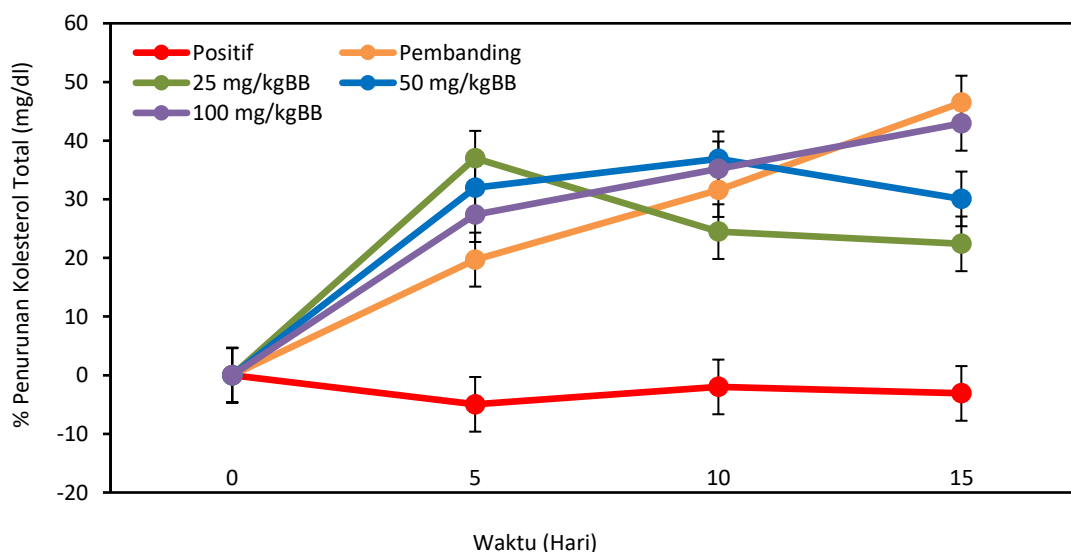
Tabel 1. Nilai Kolesterol Total mencit setelah Induksi hiperkolesterolemia dengan MDLT

Mencit	Rata-rata Kolesterol Total (mg/dl)				
	Kontrol positif	Pembanding	25 mg/kgBB	50 mg/kgBB	100 mg/kgBB
1	338	239	283	254	234
2	249	244	238	339	269
3	248	254	249	244	230
4	258	248	293	230	232
5	261	355	327	233	325
Rata-rata	271	264	278	260	258

Hasil uji statistik dengan metode *Two Way ANOVA* menunjukkan dosis dan lama pemberian berpengaruh signifikan ($p < 0.05$) terhadap penurunan kadar kolesterol total, sedangkan interaksi antara keduanya tidak berpengaruh signifikan ($p > 0.05$). Kelompok kontrol positif tidak menunjukkan penurunan kadar kolesterol total, sedang kelompok pembanding dan kelompok ekstrak uji menunjukkan penurunan kadar kolesterol total. Nilai persentase penurunan kadar kolesterol total mencit kelompok kontrol positif, pembanding, ekstrak uji dosis 25, 50 dan 100 mg/kgBB berturut-turut adalah -2.52 ± 4.67 ; 20.44 ± 4.67 ; 20.97 ± 4.67 ; 24.74 ± 4.67 ; 26.65 ± 4.67 (Tabel 3), sedang nilai persentase penurunan kadar kolesterol total mencit pada hari ke-5, 10 dan 15 berturut-turut adalah 21.78 ± 4.17 ; 25.37 ± 4.17 ; 28.28 ± 4.17 (Tabel 2).

Tabel 2. Hasil Statistik Pengaruh Dosis dan Waktu pemberian ekstrak etanol daun sisik naga terhadap persentase Penurunan Kolesterol Total Mencit Hiperkolesterolemia

Perlakuan	Penurunan Kolesterol Total (%) ± 9.33				Rata-rata (%) ± 4.67
	H 0	H 5	H 10	H 15	
Positif	0.00	-4.96	-2.00	-3.11	-2.52 ^a
Pembanding	0.00	19.71	31.59	46.47	20.44 ^b
25 mg/kgBB	0.00	37.00	24.48	22.40	20.97 ^b
50 mg/kgBB	0.00	31.99	36.90	30.06	24.74 ^b
100 mg/kgBB	0.00	27.37	35.20	42.94	26.65 ^b
Rata-rata (%) ± 4.17	0.00 ^p	21.78 ^q	25.37 ^q	28.28 ^q	



Gambar 1. pengaruh dosis dan waktu pemberian ekstrak etanol daun sisik naga terhadap persentase penurunan kadar kolesterol total mencit hiperkolesterolemia

Peningkatan kadar kolesterol total >230 mg/dl setelah pemberian MDLT mungkin disebabkan oleh bahan yang digunakan seperti, kolesterol murni berperan sebagai sumber utama kolesterol, selain itu empedu ayam yang digunakan kaya akan asam kolat yang berfungsi sebagai *emulsifier* alami yang diperlukan untuk mempercepat absorpsi kolesterol pada saluran pencernaan [17]. Pemberian PTU pada campuran MDLT bertujuan untuk menurunkan kadar tiroid pada mencit akibatnya metabolisme lipid dan jumlah reseptor LDL di hati menurun sehingga mengurangi pembersihan kolesterol dalam darah [18]. Pemakaian minyak sawit jelantah pada MDLT bertujuan sebagai sumber kolesterol dan lemak, dimana kandungan asam lemak jenuh pada minyak sawit adalah 50% [19]. Minyak sawit jelantah yang sudah digunakan sebanyak tiga kali penggorengan akan teroksidasi sehingga meningkatkan kandungan asam lemak jenuh yang berasal dari putusannya ikatan rangkap asam lemak tak jenuh. Semakin lama terpapar pemanasan pada suhu 163-196°C maka rantai asam lemak jenuh akan semakin panjang dan jika dikonsumsi akan meningkatkan produksi LDL hati [20].

Berdasarkan hasil uji statistik *Two way* ANOVA, semua variasi dosis ekstrak etanol daun sisik naga (*Pyrrosia piloselloides* L.) yang digunakan dapat menurunkan kadar kolesterol total mencit. Hal ini mungkin disebabkan oleh kandungan senyawa metabolit aktif yang ada pada ekstrak etanol daun sisik naga. Golongan flavonoid memiliki aktivitas antioksidan karena memiliki gugus hidroksil pada karbon cincin aromatik yang dapat menangkap radikal bebas [13]. Radikal bebas berikatan secara kovalen dengan enzim atau reseptor pada sel dan akan merusak sel. Banyaknya radikal bebas yang berikatan pada reseptor LDL di hati, menyebabkan LDL sedikit berikatan dengan reseptornya, sehingga kadar kolesterol dalam darah akan tinggi. Adanya antioksidan akan menggantikan enzim atau reseptor sel untuk berikatan dengan radikal bebas sehingga tidak terjadi kerusakan sel dan metabolisme lipid kembali normal [21]. Senyawa steroid seperti sterol pada daun sisik naga (*Pyrrosia piloselloides* L.) dikenal sebagai fitosterol dan memiliki fungsi dan struktur seperti kolesterol.

Sama halnya dengan kolesterol, fitosterol juga diesterifikasi pada saluran cerna sebelum diabsorpsi di enterosit. Pada saluran cerna akan terjadi kompetisi antara kolesterol dan fitosterol untuk membentuk misel tetapi setelah terbentuk misel fitosterol hanya diabsorpsi sedikit, kompetisi ini dihubungkan dengan berkurangnya penyerapan kolesterol pada saluran cerna [22]. Selain sterol, saponin juga diketahui dapat mempengaruhi penyerapan kolesterol pada saluran pencernaan. Saponin membentuk ikatan kompleks dengan asam empedu sehingga misel yang seharusnya dapat melarutkan kolesterol tidak terbentuk akibatnya penyerapan kolesterol terhambat dan kadar kolesterol darah berkurang [23].

Hasil uji lanjut *Duncan* menunjukkan, nilai persentase penurunan kolesterol total mencit antara masing-masing kelompok dosis ekstrak uji tidak berbeda nyata. Menurut teori klasik reseptor yang dikemukakan oleh A.J Clark pada tahun 1933 menyatakan bahwa efek suatu obat dihasilkan setelah terjadi kompleks obat-reseptor dan jumlah reseptor juga mempengaruhi efek obat [23]. Pada dosis 25 mg/kgBB diduga senyawa aktif sudah menduduki hampir semua reseptor, apabila dosis ekstrak uji ditingkatkan maka akan terjadi kejenuhan pada reseptor sehingga efek yang ditimbulkan tidak berbeda dari dosis sebelumnya. Walaupun pada dosis 50 dan 100 mg/kgBB nilai persentase penurunan kolesterol total mencit lebih tinggi dari pada dosis 25 mg/kgBB tetapi secara statistik nilainya tidak berbeda nyata. Selain kejenuhan reseptor, hal lain yang mungkin menjelaskan kondisi diatas adalah pemberian dosis tinggi akan meningkatkan jumlah antioksidan dalam tubuh, jika jumlah antioksidan lebih banyak dibandingkan oksidan maka untuk menyeimbangkan kadarnya dalam tubuh, antioksidan akan berubah menjadi prooksidan seperti senyawa hydrogen peroksida (H_2O_2) yang merupakan bagian dari radikal bebas atau *Reactive Oxygen Species* (ROS) [24]. Perubahan antioksidan menjadi prooksidan pada dosis tinggi mungkin saja menyebabkan efek penurunan kadar kolesterol total hewan uji pada dosis tinggi tidak berbeda nyata dengan dosis rendah. Nilai persentase penurunan kolesterol total antara semua dosis ekstrak uji

dengan kelompok yang diberi simvastatin juga tidak berbeda nyata, ini menunjukkan potensi ekstrak etanol daun sisik naga dalam menurunkan kadar kolesterol total hampir sama dengan simvastatin. Nilai persentase penurunan kolesterol total pada hari ke-5, 10 dan 15 tidak berbeda nyata satu sama lain, seperti penjelasan diatas, hal ini mungkin saja dipengaruhi oleh timbulnya kejenuhan reseptor sehingga semakin bertambahnya waktu, peningkatan efek obat tidak berbeda nyata. Selain itu, bertambah lama waktu pemberian akan menimbulkan akumulasi senyawa aktif dari ekstrak etanol daun sisik naga dalam tubuh, hal ini dapat menimbulkan interaksi antara senyawa aktif dan jika interaksinya negatif atau bersifat antagonis maka efek yang dihasilkan bisa berkurang [25].

4 Kesimpulan

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan, ekstrak etanol daun sisik naga dapat menurunkan kadar kolesterol total mencit hiperkolesterolemia dan efektivitasnya dalam menurunkan kadar kolesterol total sebanding dengan simvastatin.

5 Pernyataan

5.1 Penyandang Dana

Penelitian ini tidak mendapatkan dana dari sumber manapun.

5.2 Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan pada penelitian ini.

5.3 Etik

Protokol yang digunakan pada penelitian ini sudah Lolos Kaji Etik oleh Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas (No. 197/UN.16.2/KEP-FK/2021).

6 Daftar Pustaka

- [1] Luo, J., Jiang, L. Y., Yang, H. Y. dan Song, B. L. 2019. Intracellular cholesterol transport by sterol transfer proteins at membrane contact sites. Trends Biochem. Sci.44, 273–292.
- [2] Priya.T, Shashank,M.,and Kishwar Hayat Khan. 2013. Cholesterol: Genetic, Clinical and Natural Implications. Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. ISSN: 0975-8585.
- [3] Abdel, H. A., Rakeel, H. A., Rada, H. A. 2018. Hypercholesterolemia as a risk factor for coronary heart disease. J. Of University Of Anbar For Pure Science : Vol.12 : No.3. ISSN: 1991-8941.
- [4] Beltowski, J. 2014. Reverse epidemiology in ischemic stroke: highcholesterol as a predictor of improved survival in stroke patients, Clinical Lipidology, 9:2, 135-139.
- [5] World Helth Organization (WHO). 2017. Cardiovascular diseases (CVDs). Diunduh dari: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
- [6] Atshaves ,B. P., G. G. Martin, H. A. Hostetler, A. L. McIntosh, A. B. Kier, and F. Schroeder. 2010. Liver fatty acid-binding protein and obesity. Journal of Nutritional Biochemistry. vol. 21, no. 11, pp. 1015–1032.
- [7] Libby P. 2015. The Pathogenesis, Prevention, and Treatment of Atherosclerosis. New York: McGraw-Hill Education; 291e1–291e10.
- [8] Onuah,C.L., Anacletus, F.C., Uwakwe, A.A., Okoroh,P.N. 2018. The Synergistic Effect Of Ethanol Leaf Extract Of Annona Muricata And Artocarpus Heterophyllus On High Fat Diet Induced Hyperlipidaemia In Wistar Albino Rats. World journal of pharmaceutical research. Vol 7, no 19, 52-60.
- [9] Malinda, A. F dkk. 2013. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Paku Sisik Naga (*Drymoglossum piloselloides* L.Presl) Terhadap Peroksidasi Lipid Hati Pada Tikus Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi CCl4. Jurnal Ilmiah Farmasi. Vol. 2 No. 02.
- [10] Arifin H., dkk. 2017. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sisik Naga (*Pyrrosia piloselloides* (L.) M. G Price) terhadap Waktu Pendarahan, Waktu Pembekuan Darah dan Jumlah Trombosit Mencit Putih Jantan. Jurnal Farmasi Higea, Vol. 9, No. 1.
- [11] Somchit M. N., Hassan H., Zuraini A., Chong L. C., Mohamed Z., Zakaria Z. A. 2011. In vitro anti-fungal and anti-bacterial activity of *Drymoglossum piloselloides* L. Presl. against several fungi responsible for Athlete's foot and common pathogenic bacteria. Afr J Microbiol Res .5(21):3537-3541.
- [12] Arief, M. Z .2018. Phytochemical Screening and Toxicological Evaluation of *Pyrrosia piloselloides* Extracts. International Medical Journal .Vol. 25, No. 3, pp. 177 – 180.
- [13] Lee K. H., Park E., Lee H. J., et al. 2011. Effects of daily quercetin-rich supplementation on

- cardiometabolic risks in male smokers. *Nutr Res Pract*; 5(1):28-33.
- [14] Zeka K, et al. 2017. Flavonoids and Their Metabolites: Prevention in Cardiovascular Diseases and Diabetes. *Journal Diseases*, 5, 19; doi:10.3390.
- [15] Harborne, J.B. 1987. Metode Fitokimia. Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan. terbitan kedua. ITB. Bandung, Indonesia.
- [16] Armenia, Ermilda, F., Widya R.M., Rusdji D.J., Netty M. 2006. Anti-Atherosclerotic Effect and Liver Toxicity of Ethanolic Extract of Phaleria Macrocarpa (Scheff) Boerl Fruit on Japanese Quail. Oral paper ASOMP XII, 13-18.
- [17] Zhou H, Hylemon PB. 2014. Bile acids are nutrient signaling hormones. *Steroids*; 86: 62-8.
- [18] Santana Farre, R. et al. 2012. Influence of neonatal hypothyroidism on hepatic gene expression and lipid metabolism in adulthood. *PLOS ONE* 7, e37386.
- [19] Montoya C, Cochard B, Flori A, Cros D, Lopes R, et al. (2014) Genetic Architecture of Palm Oil Fatty Acid Composition in Cultivated Oil Palm (*Elaeis guineensis* Jacq.) Compared to Its Wild Relative *E. Oleifera* (H.B.K) Corte 's. *PLoS ONE* 9(5): e95412. doi: 10.1371/journal.pone.0095412.
- [20] Patty W. Siri Tarino, Q. S. 2010. Saturated Fatty Acids and Risk of Coronary Heart Disease: Modulation by Replacement Nutrients. *Current Atheroscler Reports*, 12:384–390.
- [21] Huy L A P, Hua, H., Chuong P H. 2008. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *International journal of Biomedical science*. vol. 4 no. 2.
- [22] Raphael J. Ogbe et al. 2015. A review on dietary phytosterols: Their occurrence, metabolism and health benefits. *Asian Journal of Plant Science and Research*, 2015, 5(4):10-21.
- [23] Amany M.M. Ali*, Tawfik M.F., Hikal M.S. And Tag El-Din M.A. 2019. Hypocholesterolemic Effect Of Saponin Extracts In Experimental Animals. *Arab Univ. Journal. Agric. Sci. (Aujas)*. 2463-2478.
- [24] Aronson, Jeffrey K., 2007. Concentration-effect and dose-response relations in clinical pharmacology. *British Journal of Clinical Pharmacology*. DOI:10.1111/j.1365-2125.2007.02871.
- [25] Joudi, A, F.S. 2013. Adverse Effects of Excessive Antioxidant Supplements and Their Underlying Mechanisms. *Journal Of Aging Research & Clinical Practice*. Vol 2(4).
- [26] Vakil, V, Wade Trappe. Drug Combinations: Mathematical Modeling and Networking Methods. *Journal Pharmaceutical*. 11, 208; doi:10.3390.