



***SCOPING REVIEW: PENGGUNAAN SENYAWA TANAMAN OBAT
SEBAGAI ANTIHIPERLIPIDEMIA***

SKRIPSI

Oleh:

Fa'iq Rizky Ramadhina

NIM 192210101003

BAGIAN FARMASI KLINIK DAN KOMUNITAS

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS JEMBER

2023



**SCOPING REVIEW: PENGGUNAAN SENYAWA TANAMAN OBAT
SEBAGAI ANTIHIPERLIPIDEMIA**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Program Studi Farmasi
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh:

Fa'iq Rizky Ramadhina

NIM 192210101003

BAGIAN FARMASI KLINIK DAN KOMUNITAS

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS JEMBER

2023

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Bunda, ayah, adik, dan keluarga besar tercinta yang telah memberikan dukungan kepada penulis;
2. Guru-guru penulis sejak Taman Kanak-Kanak sampai dengan Perguruan Tinggi yang telah membimbing dan memberikan ilmu kepada penulis;
3. Almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.



MOTO

Bertanggung jawablah dalam menjalani dan menyelesaikan segala sesuatu yang telah kamu mulai beserta segala risiko dari setiap pilihan yang kamu pilih



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Fa'iq Rizky Ramadhina

NIM : 192210101003

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul "*Scoping Review: Penggunaan Senyawa Tanaman Obat Sebagai Antihiperlipidemia*" adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 14 Juni 2023

Yang menyatakan,



Fa'iq Rizky Ramadhina

NIM 192210101003

SKRIPSI

***SCOPING REVIEW: PENGGUNAAN SENYAWA TANAMAN OBAT
SEBAGAI ANTIHIPERLIPIDEMIA***

Oleh:

Fa'iq Rizky Ramadhina

NIM 192210101003

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : apt. Ika Puspita Dewi, S.Farm., M.Biomed.

Dosen Pembimbing Anggota : apt. Ari Satia Nugraha, S.F., GDipSc., M.Sc-res.,
PhD.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “*Scoping Review: Penggunaan Senyawa Tanaman Obat Sebagai Antihiperlipidemia*” karya Fa’iq Rizky Ramadhina telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Rabu, 14 Juni 2023

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,



apt. Ika Puspita D., S.Farm., M.Biomed.

NIP. 198406132008122001



apt. Ari S. N., S.F., GDipSc., M.Sc-res., PhD.

NIP. 197807212003121001

Tim Penguji

Dosen Penguji I

Dosen Penguji II



Dr. apt. Fifteen A. F., S.Farm., M.Farm.

NIP. 198204152006042002



Dr. apt. Afifah Machlaurin, S.Farm., M.Sc.

NIP. 198501262008012003

Mengesahkan

Fakultas Farmasi Universitas Jember,



Dr. apt. Nuri, S.Si., M.Si.

NIP. 196904122001121007

RINGKASAN

Scoping Review: Penggunaan Senyawa Tanaman Obat Sebagai Antihiperlipidemia: Fa'iq Rizky Ramadhina: 192210101003; 2023; 93 Halaman; Fakultas Farmasi, Universitas Jember

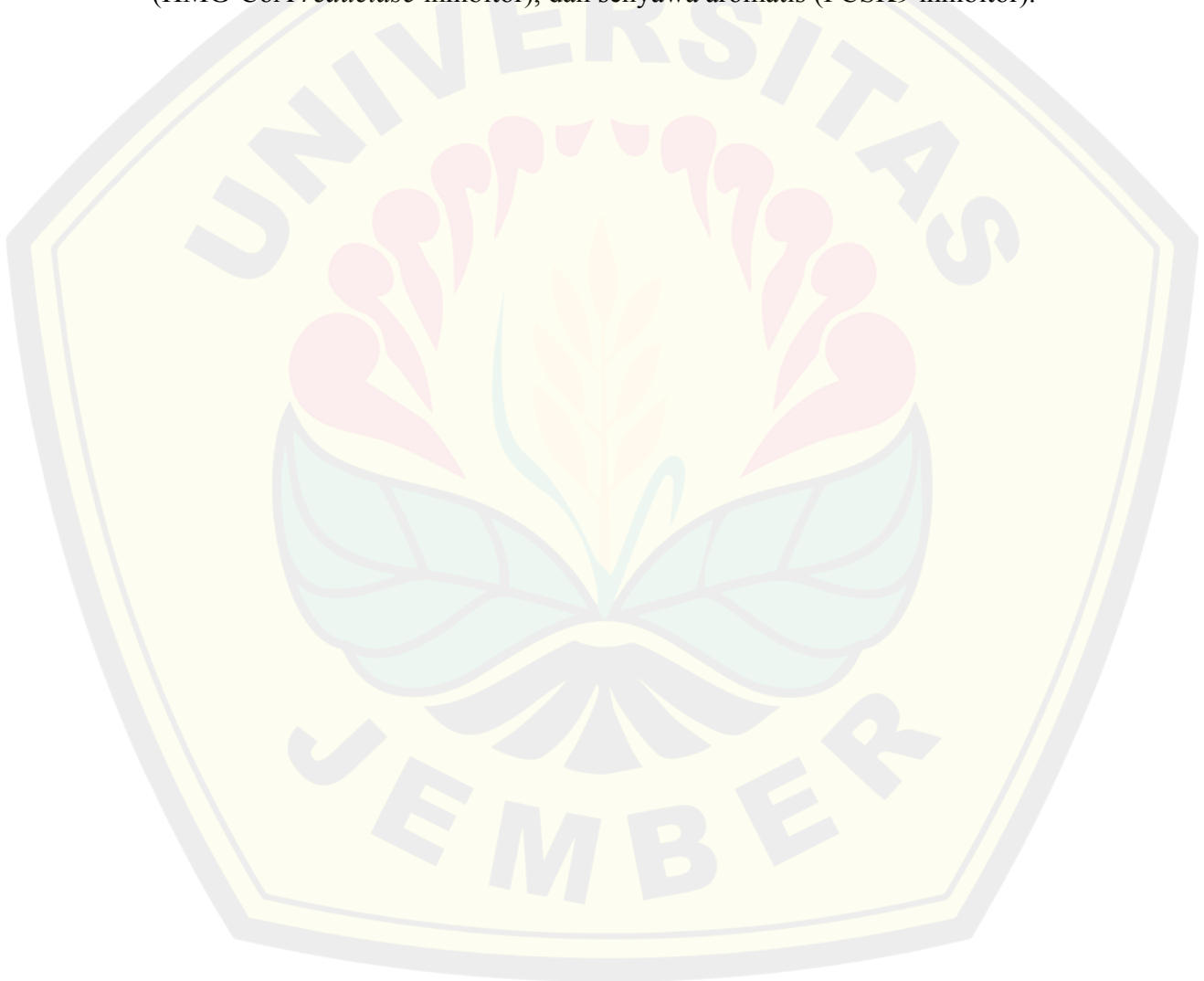
Hiperlipidemia atau dislipidemia merupakan kondisi peningkatan kadar lipid dalam darah yang ditunjukkan dengan peningkatan kadar kolesterol total, trigliserida, *Low-density Lipoprotein* (LDL), atau penurunan kadar *High-Density Lipoprotein* (HDL). Hiperlipidemia berperan dalam terjadinya penyakit kardiovaskular sebagai penyebab kematian utama secara global akibat peningkatan kadar LDL plasma. Berdasarkan data dari *Global Burden of Disease* (GBD) tahun 2019, peningkatan kadar LDL plasma menyebabkan 3,78 juta kematian atau 44,3% pada penderita kardiovaskular. Patofisiologi hiperlipidemia berkaitan dengan metabolisme dan transport lipid dalam tubuh. Proses tersebut melibatkan beberapa enzim, transporter, dan protein yang berperan serta dapat digunakan sebagai target obat antihiperlipidemia. Target obat tersebut diantaranya adalah enzim lipase, HMG-CoA *reductase*, LCAT, CETP, ACAT2, PCSK9, dan transporter NPC1L1.

Salah satu upaya yang dapat dilakukan dalam mengurangi risiko yang ditimbulkan dari hiperlipidemia adalah dengan menurunkan prevalensi hiperlipidemia melalui penggunaan obat antihiperlipidemia yang bekerja pada berbagai target aksi. Namun, pilihan obat antihiperlipidemia dalam tata laksana terapi hanya terbatas pada HMG-CoA *reductase*, NPC1L1, dan PCSK9 inhibitor. Saat ini, berbagai penelitian dalam upaya penemuan agen antihiperlipidemia masih terus berkembang terutama pada tanaman obat dengan berbagai target aksi. Hal tersebut disebabkan karena tanaman mengandung berbagai aktivitas farmakologis sebagai bahan produk obat alternatif. Sebagai upaya dalam memudahkan penelitian lanjutan dari berbagai penelitian yang telah ada, dibutuhkan suatu panduan untuk memetakan seluruh tanaman obat dengan senyawa yang memiliki aktivitas antihiperlipidemia berdasarkan target tertentu melalui telaah pustaka.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui senyawa tanaman obat antihiperlipidemia dengan target tertentu (lipase, HMG-CoA *reductase*, NPC1L1, PCSK9, ACAT2, CETP, dan LCAT) yang telah diteliti sebelumnya menggunakan metode *scoping review*. *Scoping review* merupakan tinjauan sistematis yang dilakukan dengan memetakan konsep yang mendasari area penelitian dan bukti penelitian yang telah ada. Prosedur penelitian terdiri dari lima tahapan, yaitu: identifikasi pertanyaan penelitian, identifikasi artikel relevan, seleksi artikel, pemetaan data, serta penyusunan, peringkasan, dan pelaporan hasil. Tahap seleksi artikel dilakukan menggunakan *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis* (PRISMA) yang terdiri dari 3 fase, yaitu: fase identifikasi, skrining, dan inklusi. Fase identifikasi terdiri dari penelusuran artikel pada PubMed dan SciFinder dan penghapusan artikel melalui fitur *filter* pada sumber data. Fase skrining merupakan fase penyaringan artikel berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang terdiri dari tiga tahapan. Sementara itu, fase inklusi memuat hasil

artikel yang telah memenuhi kriteria inklusi pada fase skrining untuk dilakukan analisis lebih lanjut.

Hasil penelusuran dan seleksi artikel menunjukkan 62 penelitian relevan dengan 63 spesies tanaman dan 209 isolat senyawa terbukti memiliki aktivitas antihiperlipidemia. Spesies tanaman tersebut terdiri dari 40 famili dengan 5 diantaranya memiliki senyawa dengan aktivitas poten sebagai antihiperlipidemia. Famili tersebut terdiri dari Ranunculaceae dan Moraceae (lipase inhibitor), Zingiberaceae dan Ganodermataceae (HMG-CoA *reductase* inhibitor), dan Sparassidaceae (PCSK9 inhibitor). Sementara itu, 209 isolat senyawa digolongkan menjadi 14 golongan senyawa dengan 9 senyawa diantaranya memiliki aktivitas paling poten dan berpotensi sebagai agen antihiperlipidemia. Senyawa tersebut berupa senyawa fenolik, flavonoid, terpenoid (lipase inhibitor), terpenoid dan pirol (HMG-CoA *reductase* inhibitor), dan senyawa aromatis (PCSK9 inhibitor).



PRAKATA

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “*Scoping Review: Penggunaan Senyawa Tanaman Obat Sebagai Antihiperlipidemia*”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) di Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari berbagai bantuan dan dorongan berbagai pihak. Oleh karena itu, sudah selayaknya pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Bunda Arik Trilestari dan Ayah Makhmud Tohari selaku orang tua penulis yang selalu memberikan segala bentuk dukungan dan doa sehingga penulis dapat berada pada titik ini;
2. Athiyah Akmal Mahdiyyah Shafar selaku adik penulis yang selalu mengerti, mendukung, mendoakan, dan menemani penulis dalam berbagai situasi dan kondisi;
3. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember, Bapak Dr. apt. Nuri, S.Si., M.Si. yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk dapat menyusun dan menyelesaikan skripsi ini;
4. Ibu apt. Lestyo Wulandari, S.Si., M.Farm selaku dosen pembimbing akademik yang telah membimbing dan memberikan ilmu kepada penulis selama penulis menempuh Pendidikan S1 di Fakultas Farmasi Universitas Jember;
5. Ibu apt. Ika Puspita Dewi, S.Farm., M.Biomed selaku Dosen Pembimbing Utama (DPU) dan Bapak apt. Ari Satia Nugraha, S.F., GDipSc., M.Sc-res., PhD. selaku Dosen Pembimbing Anggota (DPA) yang telah membimbing, memberikan ilmu, arahan, dan masukan kepada penulis selama penulis menempuh Pendidikan S1 dan dalam proses penyusunan skripsi di Fakultas Farmasi Universitas Jember;
6. Ibu Dr. apt. Fifteen Aprila Fajrin, S.Farm., M.Farm. selaku dosen penguji utama dan Ibu apt. Afifah Machlaurin, S.Farm., M.Sc. selaku dosen penguji anggota yang telah memberikan ilmu selama penulis menempuh pendidikan S1

di Fakultas Farmasi Universitas Jember, serta kritik dan saran yang membangun demi kesempurnaan skripsi ini;

7. Seluruh dosen dan staff karyawan Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu dan membantu menyelesaikan berbagai hal dalam lingkup perkuliahan selama penulis menempuh pendidikan S1 di Fakultas Farmasi Universitas Jember;
8. Daniyah Inas Hajirah selaku sahabat penulis yang telah memberikan doa, dukungan, bantuan, dan menemani penulis dalam mewujudkan berbagai harapan dan menjalani berbagai hal termasuk proses penyusunan skripsi ini;
9. Putri Syifa Aulia, Pradia Kumala W.P., dan Melinda Ayu Trinita selaku teman seperjuangan penulis yang telah memberikan dukungan, bantuan, dan menemani penulis dalam mengerjakan "*metabolic disorder project*" untuk penyusunan skripsi ini;
10. Putri Syifa Aulia dan Intan Wahidah Nur M.A.S selaku sahabat "BARENG TERUS" serta Nisrina Nadhifah dan Dwi Agustin Rahmawati yang selalu menemani, membantu, dan mendukung penulis selama menjadi mahasiswa S1 di Fakultas Farmasi Universitas Jember;
11. Seluruh sahabat baik penulis dan teman seperjuangan Angkatan 2019 "PHAROLIT" yang telah memberikan dukungan serta bantuan kepada penulis;
12. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis sebutkan namanya satu persatu yang telah terlibat dalam proses penyusunan skripsi ini.

Jember, Juni 2023

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSEMBAHAN	i
HALAMAN MOTO	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
HALAMAN PEMBIMBINGAN	v
HALAMAN PENGESAHAN.....	vi
RINGKASAN	vii
PRAKATA.....	ix
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Hiperlipidemia.....	5
2.1.1 Lipid, Lipoprotein, dan Apolipoprotein	5
2.1.2 Etiologi	8
2.1.3 Patofisiologi.....	9
2.1.4 Target Obat Antihiperlipidemia	11
2.2 Tanaman Obat Antihiperlipidemia.....	14
2.3 Telaah Pustaka	15
2.3.1 Jenis Telaah Pustaka.....	15
2.3.2 <i>Scoping Review</i>	16
2.3.3 PRISMA	17
2.4 Sumber Data.....	17
2.4.1 PubMed	17

2.4.2	Sci-Finder	18
2.5	Strategi Penelusuran.....	19
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN		21
3.1	Jenis Penelitian.....	21
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian	21
3.3	Definisi Operasional.....	21
3.4	Prosedur Penelitian.....	22
3.4.1	Identifikasi pertanyaan penelitian.....	23
3.4.2	Identifikasi studi yang relevan	23
3.4.3	Seleksi artikel (PRISMA).....	24
3.4.4	Pemetaan Data	27
3.4.5	Penyusunan, Ringkasan, dan Pelaporan Hasil.....	27
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN		28
4.1	Hasil Penelusuran dan Seleksi Artikel	28
4.2	Tanaman Obat dan Senyawa Tanaman Obat Antihiperlipidemia dengan Target Tertentu.....	29
4.2.1	Tanaman Obat Antihiperlipidemia	31
4.2.2	Senyawa Tanaman Obat Antihiperlipidemia.....	34
BAB 5. KESIMPULAN.....		43
5.1	Kesimpulan	43
5.2	Saran.....	43
DAFTAR PUSTAKA		44
LAMPIRAN.....		58

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Kategori lipid dan fungsi.....	5
Tabel 2.2 Karakteristik jenis lipoprotein.....	6
Tabel 2.3 Apolipoprotein	7
Tabel 2.4 Penyebab hiperlipidemia sekunder	8
Tabel 2.5 Penyebab dan tanda klinis hiperlipidemia primer.....	9
Tabel 2.6 Jenis telaah pustaka.....	15
Tabel 3.1 Kelompok kata kunci	24
Tabel 3.2 Kriteria inklusi dan eksklusi fase skrining.....	25
Tabel 3.3 Informasi data yang diekstrak.....	27
Tabel 4.1 Famili dan spesies tanaman yang memiliki senyawa poten sebagai antihiperlipidemia	31
Tabel 4.2 Senyawa dan golongan senyawa tanaman yang memiliki aktivitas poten sebagai agen antihiperlipidemia.....	35

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Skema patofisiologi hiperlipidemia dan target obat antihiperlipidemia	13
Gambar 3.1 Skema alur penelitian	22
Gambar 3.2 Diagram alir PRISMA	26
Gambar 4.1 Diagram sankey visualisasi senyawa tanaman obat antihiperlipidemia dengan target tertentu	30
Gambar 4.2 Struktur senyawa potensial dari <i>Paeonia lactiflora</i> sebagai lipase inhibitor	37
Gambar 4.3 Struktur senyawa potensial dari <i>Cudrania tricuspidata</i> sebagai lipase inhibitor	38
Gambar 4.4 Struktur senyawa potensial dari <i>Ganoderma leucocontextum</i> sebagai HMG-CoA <i>reductase</i> inhibitor	39
Gambar 4.5 Struktur senyawa potensial dari <i>Curcuma amada</i> sebagai HMG-CoA <i>reductase</i> inhibitor	40
Gambar 4.6 Struktur senyawa potensial dari <i>Sparassis crispa</i> sebagai PCSK9 inhibitor	42

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 4.1 Diagram alir PRISMA lipase inhibitor.....	58
Lampiran 4.2 Diagram alir PRISMA HMG-CoA <i>reductase</i> inhibitor	59
Lampiran 4.3 Diagram alir PRISMA PCSK9 inhibitor	60
Lampiran 4.4 Diagram alir PRISMA CETP inhibitor	61
Lampiran 4.5 Diagram alir PRISMA ACAT2 inhibitor	62
Lampiran 4.6 Diagram alir PRISMA NPC1L1 inhibitor.....	63
Lampiran 4.7 Diagram alir PRISMA LCAT <i>activator</i>	64
Lampiran 4.8 Detail informasi senyawa tanaman obat antihiperlipidemia sebagai lipase inhibitor.....	65
Lampiran 4.9 Detail informasi senyawa tanaman obat antihiperlipidemia sebagai HMG-CoA <i>reductase</i> inhibitor.....	71
Lampiran 4.10 Detail informasi senyawa tanaman obat antihiperlipidemia sebagai PCSK9 inhibitor.....	74
Lampiran 4.11 Detail informasi senyawa tanaman obat antihiperlipidemia sebagai CETP inhibitor.....	76

DAFTAR SINGKATAN

LDL	: <i>Low-Density Lipoprotein</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
GBD	: <i>Global Burden of Disease</i>
NPC1L1	: <i>Niemann-Pick C1-Like</i>
ACAT2	: <i>Acyl-CoA:Cholesterol Acyltransferase 2</i>
HMG-CoA	: <i>3-hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A</i>
VLDL	: <i>Very Low Density Lipoprotein</i>
PCSK9	: <i>Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9</i>
LCAT	: <i>Lecithin Cholesterol Acyltransferase</i>
CETP	: <i>Cholesteryl Ester Transfer Protein</i>
PRISMA	: <i>Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis</i>
Lp(a)	: <i>Lipoprotein(a)</i>
Apo A-I	: <i>Apolipoprotein A-I</i>
Apo A-II	: <i>Apolipoprotein A-II</i>
Apo B-48	: <i>Apolipoprotein B-48</i>
Apo B-100	: <i>Apolipoprotein B-100</i>
Apo E	: <i>Apolipoprotein E</i>
Apo C-II	: <i>Apolipoprotein C-II</i>
Apo (a)	: <i>Apolipoprotein (a)</i>
IDL	: <i>Intermediate Density Lipoprotein</i>
ABCG5	: <i>ATP-Binding Cassette G5</i>
ABCG8	: <i>ATP-Binding Cassette G8</i>
DNL	: <i>De Novo Lipogenase</i>
Acetyl CoA	: <i>acetyl Coenzyme A</i>
LDL-R	: <i>Low-Density Lipoprotein Receptor</i>
RCT	: <i>Reverse Cholesterol Transport</i>
SR-B1	: <i>Scavenger Receptor B1</i>
FA	: <i>Fatty acid</i>
TCM	: <i>Traditional Chinese Medicine</i>
ISSN	: <i>International Standard Serial Number</i>
MeSH	: <i>Medical Subject Headings</i>
CAS	: <i>Chemical Abstract Services</i>

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperlipidemia atau dislipidemia merupakan suatu kondisi yang menggambarkan peningkatan kadar lipid dalam darah. Kondisi tersebut ditunjukkan dengan peningkatan kadar kolesterol total, trigliserida, *Low-Density Lipoprotein* (LDL), atau penurunan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) (Hill dan Bordon, 2022). Hiperlipidemia berperan dalam terjadinya penyakit kardiovaskular sebagai penyebab kematian utama secara global melalui peningkatan kadar LDL plasma (Kalita dan Hazarika, 2021). Berdasarkan data *Global Burden of Disease* (GBD) pada tahun 2019, peningkatan kadar LDL plasma menyebabkan 3,78 juta kematian atau 44,3% pada penderita kardiovaskular (Liu dkk., 2022).

Patofisiologi hiperlipidemia berkaitan dengan metabolisme dan transport lipid dalam tubuh. Lipid dari pencernaan kolesterol makanan akan terhidrolisis oleh enzim lipase menjadi asam lemak dan teremulsifikasi menjadi misel dalam usus. Misel akan menuju enterosit dengan bantuan transporter *Niemann-Pick C1-Like 1* (NPC1L1) dan diesterifikasi oleh *Acyl-CoA:Cholesterol Acyltransferase 2* (ACAT2) menjadi kolesterol ester untuk selanjutnya membentuk kilomikron (Pedrelli, 2014; Dipiro dkk., 2020). Salah satu hasil hidrolisis kilomikron adalah kilomikron remnan yang membawa kolesterol menuju hati (Rahmany dan Jialal, 2022). Kolesterol di hati juga dapat diperoleh melalui sintesis *de novo* dengan mengubah *3-hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A* (HMG-CoA) menjadi mevalonate oleh enzim HMG-CoA *reductase* dan akan mengalami berbagai reaksi (Cerqueira dkk., 2016). Kolesterol akan bersirkulasi dalam bentuk *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) dan terhidrolisis menjadi LDL untuk membawa kolesterol menuju jaringan ekstrahepatik atau hati melalui ikatan dengan reseptor LDL yang aktivitasnya diatur oleh *Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9* (PCSK9) (Bayly, 2014). Kelebihan kolesterol jaringan ekstrahepatik akan dibawa oleh HDL dengan bantuan enzim *Lecithin Cholesterol Acyltransferase* (LCAT) dan

Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) untuk ditransfer balik menuju hati (Bayly, 2014).

Berdasarkan tingginya risiko yang ditimbulkan dari hiperlipidemia, upaya yang perlu dilakukan adalah menurunkan prevalensi hiperlipidemia melalui penggunaan obat antihiperlipidemia yang dapat bekerja pada berbagai target aksi. Beberapa enzim, transporter, dan protein yang dapat digunakan sebagai target obat berdasarkan patofisiologi hiperlipidemia diantaranya adalah lipase, HMG-CoA *reductase*, NPC1L1, PCSK9, ACAT2, CETP dan LCAT (Bayly, 2014; Pedrelli, 2014; Xuan dkk., 2017; Adnan dkk., 2018; Dipiro dkk., 2020; K. Yang dkk., 2022). Namun, pilihan obat antihiperlipidemia dalam tata laksana terapi hanya terbatas pada HMG-CoA *reductase*, NPC1L1, dan PCSK9 inhibitor (Grundy dkk., 2019).

Saat ini, berbagai penelitian dalam upaya penemuan agen antihiperlipidemia masih terus berkembang terutama penelitian pada tanaman obat dengan berbagai target aksi. Hal ini disebabkan karena tanaman dapat digunakan sebagai pengobatan alternatif dan lebih menguntungkan dibandingkan obat sintetik berdasarkan toleransi dan ketersediaannya. Selain itu, tanaman mengandung berbagai senyawa dengan berbagai aktivitas farmakologis yang dapat digunakan sebagai bahan aktif produk obat (Kalita dan Hazarika, 2021). Sebagai upaya dalam memudahkan penelitian lanjutan dari berbagai penelitian yang telah ada, dibutuhkan suatu panduan untuk memetakan seluruh tanaman obat dengan senyawa yang memiliki aktivitas sebagai antihiperlipidemia berdasarkan target tertentu.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui senyawa tanaman obat antihiperlipidemia dengan target tertentu (lipase, HMG-CoA *reductase*, NPC1L1, PCSK9, ACAT2, CETP dan LCAT) yang telah diteliti sebelumnya menggunakan metode *scoping review*. *Scoping review* merupakan jenis telaah pustaka yang tepat digunakan untuk mendapatkan senyawa tanaman antihiperlipidemia dengan memetakannya berdasarkan target obat. *Scoping review* merupakan jenis telaah pustaka yang bertujuan untuk mendapatkan suatu informasi mengenai jawaban pertanyaan penelitian secara sistematis dengan memetakan konsep yang mendasari area penelitian dan sumber serta jenis bukti penelitian yang telah ada (Colquhoun dkk., 2014; Tricco dkk., 2016). Seleksi artikel dilakukan menggunakan *Preferred*

Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis (PRISMA) yang merupakan metode standar untuk melakukan tinjauan sistematis dan meta-analisis (Selcuk, 2019). Hasil yang diharapkan dari penelitian ini adalah mendapatkan senyawa tanaman obat yang berpotensi sebagai antihiperlipidemia dengan target tertentu.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan penjelasan diatas, masalah yang dapat dirumuskan pada penelitian ini adalah:

1. Apa saja famili tanaman obat yang memiliki senyawa poten sebagai antihiperlipidemia dengan target tertentu?
2. Apa saja senyawa tanaman obat yang berpotensi sebagai agen antihiperlipidemia dengan target tertentu?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah diatas, tujuan yang ingin dicapai pada penelitian ini adalah:

1. Mengetahui famili tanaman obat yang memiliki senyawa poten sebagai antihiperlipidemia dengan target tertentu.
2. Mengetahui senyawa tanaman obat yang berpotensi sebagai agen antihiperlipidemia dengan target tertentu.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah:

1. Hasil penelitian diharapkan mampu memberikan informasi mengenai tanaman obat dan senyawa yang memiliki aktivitas sebagai antihiperlipidemia
2. Hasil penelitian dapat dijadikan sebagai rujukan untuk penelitian tanaman obat antihiperlipidemia selanjutnya

3. Hasil penelitian diharapkan mampu berkontribusi dalam penelitian dan pengembangan obat antihiperlipidemia



BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hiperlipidemia

Hiperlipidemia merupakan suatu kondisi yang menggambarkan peningkatan kadar lipid dalam darah. Kondisi tersebut ditunjukkan dengan peningkatan kadar kolesterol total, trigliserida, *Low-Density Lipoprotein* (LDL), atau penurunan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) (Hill dan Bordoni, 2022).

2.1.1 Lipid, Lipoprotein, dan Apolipoprotein

a. Lipid

Lipid merupakan komponen penting dari membran sel dan secara struktur terdiri dari dua rantai asam lemak (gugus hidrofob) dan gugus fosfat (hidrofil) (Ahmed dkk., 2022). Lipid dapat dikategorikan menjadi sterol (kolesterol), asam lemak (trigliserida dan fosfolipid), eikosanoid, vitamin larut lemak, dan spingolipid (Bayly, 2014). Fungsi dari masing-masing kategori lipid dijelaskan pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Kategori lipid dan fungsi

Lipid	Fungsi
Kolesterol	Komponen struktural membran sel; prekursor sintesis asam empedu dan steroid
Asam lemak	Sumber energi
Trigliserida	Simpanan energi
Fosfolipid	Komponen struktural membran sel
Eikosanoid	Efek koagulasi; kontraktilitas bronkus dan vaskuler; reproduksi
Spingolipid	Sistem Saraf Pusat (SSP), substansi golongan darah
Vitamin larut lemak	
Vitamin A	Penglihatan
Vitamin D	Homeostasis kalsium dan menjaga integritas tulang
Vitamin E	Fungsi neural; antioksidan
Vitamin K	Aktivasi faktor pembekuan

(Bayly, 2014)

b. Lipoprotein

Lipoprotein merupakan makromolekul kompleks yang terdiri dari lipid (kolesterol, trigliserida, fosfolipid) dan protein (apolipoprotein, enzim). Lipoprotein memiliki struktur dasar yang terdiri dari inti hidrofobik dari trigliserida dan/atau ester kolesterol dengan dikelilingi oleh lapisan fosfolipid amfipatik, kolesterol, dan apolipoprotein. Lipoprotein berfungsi sebagai pembawa lipid yang membantu dalam proses sirkulasi dalam tubuh. Hal tersebut disebabkan karena komponen utama dari tubuh berupa cairan dan lipid memiliki sifat tidak larut air. Lipoprotein plasma terbagi ke dalam tujuh jenis (kilomikron, kilomikron remnan, VLDL, IDL, LDL, HDL, Lp(a)) berdasarkan ukuran, komposisi lipid, dan apolipoprotein yang disajikan dalam Tabel 2.2 (Feingold, 2021).

Tabel 2.2 Karakteristik jenis lipoprotein

Lipoprotein	Density (g/ml)	Ukuran (nm)	Lipid utama	Apolipoprotein utama
Kilomikron	<0,930	75-1200	Trigliserida	Apo B-48, apo E, apo C-II
Kilomikron remnan	0,930-1,006	30-80	Trigliserida, kolesterol	Apo B-48, apo E
VLDL	0,930-1,006	30-80	Trigliserida	Apo B-100, apo E, apo C-II
IDL	1,006-1,019	25-35	Trigliserida, kolesterol	Apo B-100, apo E
LDL	1,019-1,063	18-25	Kolesterol	Apo B-100
HDL	1,063-1,210	5-12	Kolesterol, fosfolipid	Apo A-I, apo A-II
Lp(a)	1,055-1,085	~30	Kolesterol	Apo B-100, apo (a)

VLDL *Very low density lipoprotein*, IDL *Intermediate density lipoprotein*, LDL *Low density lipoprotein*, HDL *High density lipoprotein*, Lp(a) *Lipoprotein(a)*, apo A-I *apolipoprotein A-I*, apo A-II *apolipoprotein A-II*, apo B-48 *apolipoprotein B-48*, apo B-100 *apolipoprotein B-100*, apo E *apolipoprotein E*, apo C-II *apolipoprotein C-II*, apo (a) *apolipoprotein (a)* (Feingold, 2021)

Kilomikron merupakan partikel kaya trigliserida yang terbentuk didalam usus untuk membawa trigliserida makanan dan kolesterol menuju jaringan perifer dan hati. Hasil hidrolisis kilomikron menjadi partikel yang lebih kecil disebut sebagai kilomikron remnan yang membawa kolesterol menuju hati (Feingold, 2021). VLDL merupakan lipoprotein kaya trigliserida yang dibawa dari hati menuju jaringan untuk regenerasi sel otot dan adiposa (Dipiro dkk., 2020). Hasil hidrolisis

VLDL berupa IDL, yaitu lipoprotein kaya kolesterol yang akan dikonversi menjadi LDL (Bayly, 2014; Ahmed dkk., 2022). LDL merupakan lipoprotein yang mengandung kolesterol utama sebagai hasil akhir dari katabolisme VLDL dan berperan dalam pembentukan aterosklerosis (Dipiro dkk., 2020; Feingold, 2021). HDL merupakan lipoprotein yang berperan dalam transport balik kolesterol jaringan menuju hati untuk diekskresikan (Ahmed dkk., 2022). Lp(a) merupakan partikel LDL dengan apolipoprotein (a) yang melekat pada apo B-100 melalui ikatan disulfida dengan fungsi fisiologis yang tidak diketahui (Feingold, 2021).

c. Apolipoprotein

Apolipoprotein merupakan protein amfipatik dengan bagian hidrofobik akan berinteraksi dengan lipid dalam partikel lipoprotein dan bagian hidrofilik akan berinteraksi dengan lingkungan hidrofil. Apolipoprotein berfungsi untuk memberikan elemen struktural pada partikel lipoprotein, berperan sebagai ligan reseptor spesifik, dan sebagai aktivator atau inhibitor enzim spesifik dalam metabolisme lipoprotein (Bayly, 2014). Beberapa jenis apolipoprotein dijelaskan dalam Tabel 2.3.

Tabel 2.3 Apolipoprotein

Apolipoprotein	Berat Molekul	Sumber utama	Asosiasi lipoprotein	Fungsi
Apo A-I	28000	Hati; usus	HDL	Protein struktural HDL, mengaktivasi LCAT
Apo A-II	17000	Hati	HDL	<i>Remodelling</i> HDL, kofaktor LCAT dan CETP
Apo B-48	241000	Usus	Kilomikron, kilomikron remnan	Protein struktural kilomikron
Apo B-100	512000	Hati	VLDL, IDL, LDL, Lp(a)	Protein struktural ligan LDL <i>Receptor</i> (LDL-R)
Apo C-II	8800	Hati	Kilomikron, VLDL	Kofaktor <i>Lipoprotein Lipase</i> (LPL)
Apo E	34000	Hati	Kilomikron, kilomikron remnan, VLDL, IDL	Ligan LDL-R, terlibat dalam kontrol klirens kilomikron remnan dan VLDL dari sirkulasi darah
Apo (a)	250000-800000	Hati	Lp(a)	Hambat aktivasi plasminogen

(Bayly, 2014; Feingold, 2021)

2.1.2 Etiologi

Hiperlipidemia dapat dikategorikan berdasarkan penyebabnya menjadi hiperlipidemia primer dan sekunder. Hiperlipidemia primer merupakan kondisi hiperlipidemia yang disebabkan karena kelainan genetik. Sementara itu, hiperlipidemia sekunder disebabkan karena faktor makanan, penggunaan obat-obatan tertentu, serta gangguan dan penyakit metabolik (Dipiro dkk., 2020). Beberapa penyebab tersebut disajikan dalam Tabel 2.4.

Tabel 2.4 Penyebab hiperlipidemia sekunder

Makanan	Obat	Gangguan dan Penyakit Metabolik
Makanan tinggi lemak jenuh	<i>Thiazide diuretics</i>	Hipotiroidisme
Kalori berlebih	<i>Beta-blockers</i>	Obesitas
Alkohol	Glukokortikoid	Diabetes Melitus tipe 2
Daging merah	Hormon seks	Sindrom metabolik
Susu murni	Asam retinoat dan turunan	Penyakit ginjal
Makanan dan minuman tinggi gula	Antipsikotik	<i>Human Immunodeficiency Virus (HIV)</i>
	Antiretrovirus	<i>Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS)</i>
	Agen immunosupresan	

(Nelson, 2013)

Penyebab hiperlipidemia primer diantaranya adalah defisiensi apo C-II, apo A-I, peningkatan jumlah apo B-100, dan peningkatan fungsi mutasi gen PCSK9 (Nelson, 2013; Bayly, 2014; Taufiq dan Noor, 2019). Apo C-II merupakan apolipoprotein yang berperan sebagai LPL *activator*. LPL merupakan enzim yang berperan dalam hidrolisis parsial trigliserida dalam kilomikron dan VLDL untuk menghasilkan asam lemak yang akan diabsorpsi oleh jaringan otot dan adiposa (Bayly, 2014). Apo A-I merupakan apolipoprotein yang berperan dalam pembentukan HDL dan mengaktivasi LCAT untuk pematangan HDL (Bayly, 2014). HDL berperan dalam mengambil kelebihan kolesterol dalam jaringan dan dibawa menuju ke hati untuk dirombak atau diekskresikan (Dipiro dkk., 2020). Apo B-100 berperan dalam sekresi VLDL, IDL, dan LDL (Bayly, 2014). PCSK9 merupakan gen yang diekspresikan di hati dan berfungsi dalam regulasi aktivitas LDL *receptor* (LDL-R) matang. Peningkatan degradasi LDL-R akan menurunkan

ekspresi reseptor pada permukaan sel (Bayly, 2014). Penyebab dan tanda klinis dari hiperlipidemia primer disajikan dalam Tabel 2.5.

Tabel 2.5 Penyebab dan tanda klinis hiperlipidemia primer

Penyebab	Tanda klinis
Defisiensi apo C-II	Peningkatan kadar LDL dan trigliserida
Defisiensi apo A-I	Penurunan jumlah HDL dan peningkatan kadar kolesterol
Peningkatan jumlah apo B-100	Peningkatan kadar VLDL, IDL, dan LDL dalam darah
Peningkatan fungsi mutasi gen PCSK9	Penurunan klirens LDL yang menyebabkan peningkatan jumlah LDL dalam darah.

LDL *Low density lipoprotein*, HDL *High density lipoprotein*, VLDL *Very low density lipoprotein*, IDL *Intermediate density lipoprotein*, PCSK9 *Proprotein convertase subtilisin kexin 9*

(Nelson, 2013; Bayly, 2014; Taufiq dan Noor, 2019)

2.1.3 Patofisiologi

Patofisiologi hiperlipidemia berkaitan dengan metabolisme dan transport lipid dalam tubuh yang dapat digambarkan secara sistematis menggunakan www.biorender.com dengan hasil yang tertera pada Gambar 2.1. Sumber lipid dapat diperoleh dari makanan dan sintesis *de novo* yang terjadi di hati. Berdasarkan hal tersebut, metabolisme lipid dapat terjadi melalui jalur endogen dan eksogen.

Metabolisme lipid pada jalur eksogen terjadi dalam saluran cerna. Makanan akan dicerna oleh lambung dan masuk ke dalam usus. Kolesterol akan dicerna dalam usus menjadi asam lemak oleh enzim lipase. Selain itu, kolesterol juga mengalami proses emulsifikasi menjadi misel oleh asam empedu yang didapatkan dari hati. Selanjutnya, misel akan menuju enterosit dengan bantuan transporter NPC1L1. Proses yang terjadi dalam enterosit adalah proses esterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim ACAT2 (Pedrelli, 2014). Kolesterol ester akan bergabung dengan trigliserida, apo B-48, apo E, dan apo C-II untuk membentuk kilomikron yang dapat bersirkulasi dalam darah. Namun, kolesterol dalam enterosit juga dapat diekskresikan melalui usus menjadi *fecal cholesterol* dengan bantuan transporter *ATP-Binding Cassette G5* (ABCG5) dan *ATP-Binding Cassette G8* (ABCG8) (Dipiro dkk., 2020).

Asam lemak dibutuhkan untuk memenuhi kebutuhan lipid dalam tubuh. Asam lemak tersebut dapat diperoleh dari proses hidrolisis kilomikron. Hidrolisis terjadi dengan bantuan enzim LPL yang mengubah kilomikron menjadi asam lemak dan kilomikron remnan (Bayly, 2014). Asam lemak akan diabsorpsi oleh jaringan otot dan adiposa sebagai sumber energi. Sementara itu, kilomikron remnan akan menuju hati dan berikatan dengan reseptor kilomikron remnan untuk disimpan dalam bentuk kolesterol (Rahmany dan Jialal, 2022).

Kolesterol dalam hati tidak hanya didapatkan dari hasil pencernaan kolesterol makanan, melainkan juga dapat diperoleh dari sintesis lipid dari karbohidrat. Proses yang terjadi disebut dengan sintesis *de novo* atau *De Novo Lipogenesis* (DNL) (Song dkk., 2018). Glukosa hasil pencernaan karbohidrat akan dikonversi menjadi *acetyl Coenzyme A* (*acetyl CoA*). Selanjutnya, *acetyl CoA* akan diubah menjadi mevalonat dengan bantuan enzim HMG-CoA *reductase* dan dikonversi lagi menjadi isopentil pirofosfat. Tahap selanjutnya berupa kondensasi hingga terbentuk *squalene*. *Squalene* merupakan prekursor biokimia dari pembentukan steroid yang membutuhkan beberapa tahap reaksi untuk membentuk kolesterol (Cerqueira dkk., 2016).

Kolesterol dalam hati sebagai hasil proses sintesis *de novo* dan hasil metabolisme pencernaan makanan selanjutnya akan diubah dalam bentuk VLDL. Pembentukan VLDL melalui esterifikasi kolesterol oleh enzim ACAT2 dan penggabungan dengan beberapa apolipoprotein. Apolipoprotein tersebut meliputi apo E, apo C-II, dan apo B-100. VLDL yang bersirkulasi dalam pembuluh darah akan mengalami hidrolisis oleh enzim LPL menjadi asam lemak dan IDL. Asam lemak yang terbentuk akan diabsorpsi oleh jaringan adiposa dan otot sebagai sumber energi. Sementara itu, IDL yang terbentuk dapat diubah menjadi LDL. LDL akan membawa kolesterol menuju jaringan ekstrahepatik atau kembali menuju hati. LDL tersebut akan berikatan dengan reseptor LDL (LDL-R) dalam proses transfer lipid. Namun, aktivitas LDL-R hati diatur oleh PCSK9 (Bayly, 2014).

Kelebihan kolesterol dalam jaringan ekstrahepatik akan dibawa oleh HDL menuju hati untuk didistribusikan kembali ke jaringan lain atau dieksresikan melalui kantong empedu. Proses yang terjadi disebut sebagai *Reverse Cholesterol*

Transport (RCT) (Marques dkk., 2018). HDL dapat terbentuk dengan bantuan enzim LCAT, apo A-I, dan apo A-II (Bayly, 2014). RCT dapat terjadi secara langsung (*direct*) atau tidak langsung (*in direct*). RCT secara langsung terjadi ketika HDL menuju hati dan berikatan dengan *Scavenger Receptor B1* (SR-B1) untuk transfer kolesterol (Marques dkk., 2018). Sementara itu, RCT secara tidak langsung terjadi ketika HDL mengalami konversi menjadi IDL atau LDL. Proses tersebut diawali dengan esterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim LCAT. Selanjutnya, kolesterol ester mengalami transfer menjadi IDL atau LDL dengan bantuan enzim CETP (Bayly, 2014).

2.1.4 Target Obat Antihiperlipidemia

Target obat antihiperlipidemia berdasarkan patofisiologi dapat berupa enzim, protein, atau transporter yang tertera pada Gambar 2.1. Target tersebut diantaranya adalah enzim lipase, HMG-CoA *reductase*, ACAT2, LCAT, transporter NPC1L1, PCSK9, dan CETP.

a. Enzim lipase

Kolesterol makanan akan dicerna didalam usus dengan bantuan enzim lipase yang dihasilkan oleh pankreas atau enzim lipase pankreas. Kolesterol dicerna melalui proses hidrolisis untuk menghasilkan asam lemak yang akan diabsorpsi oleh epitel intestinal dan bersirkulasi dalam darah setelah mengalami resintesis menjadi trigliserida. Enzim lipase dapat digunakan sebagai target obat antihiperlipidemia dengan mekanisme penghambatan untuk menurunkan jumlah trigliserida dalam darah. Orlistat merupakan contoh obat antihiperlipidemia yang menghambat enzim lipase (Xuan dkk., 2017).

b. Enzim *3-hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A Reductase*

Enzim *3-hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A reductase* (HMG-CoA *reductase*) merupakan enzim yang berperan dalam biosintesis kolesterol secara endogen melalui sintesis *de novo*. HMG-CoA mengkatalisis konversi HMG-CoA menjadi mevalonat yang selanjutnya akan mengalami konversi dan kondensasi menjadi *squalene* sebagai prekursor sintesis kolesterol. HMG-CoA *reductase*

merupakan target obat antihiperlipidemia yang dapat dihambat untuk menurunkan jumlah mevalonat dan kolesterol yang disintesis di hati. Statin (simvastatin, atorvastatin, lovastatin, dll) merupakan golongan obat yang digunakan sebagai terapi hiperlipidemia lini pertama dengan mekanisme kerja sebagai HMG-CoA *reductase inhibitor* (Dipiro dkk., 2020).

c. *Transporter Niemann-Pick C1-Like 1*

Transporter Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) berperan dalam memfasilitasi absorpsi kolesterol pada enterosit usus. *Transporter NPC1L1* dapat dihambat untuk menurunkan jumlah kolesterol yang terabsorpsi dalam enterosit usus dan selanjutnya akan bersirkulasi dalam darah. Oleh karena itu, NPC1L1 dapat digunakan sebagai target obat antihiperlipidemia. Contoh obat antihiperlipidemia yang menghambat *transporter NPC1L1* adalah ezetimibe (Dipiro dkk., 2020).

d. *Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9*

Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9 (PCSK9) merupakan salah satu gen yang tergolong dalam protease subtilisin dan memiliki ekspresi utama di permukaan sel hati. PCSK9 berperan dalam regulasi aktivitas LDL-R dengan mempercepat degradasi reseptor dewasa. Inaktivasi gen PCSK9 dapat menjadi target antihiperlipidemia karena akan menurunkan degradasi dan meningkatkan aktivitas LDL-R sehingga terjadi penurunan kadar LDL plasma. Agen terapeutik yang telah tersedia saat ini adalah alirocumab (Bayly, 2014; Adnan dkk., 2018).

e. *Enzim Acyl-CoA:Cholesterol Acyltransferase 2*

Enzim Acyl-CoA:Cholesterol Acyltransferase 2 (ACAT2) merupakan enzim yang berfungsi untuk mengkatalisis proses esterifikasi kolesterol. ACAT2 berperan dalam sekresi kolesterol ester ke dalam kilomikron dan VLDL. Enzim ACAT2 berperan sebagai target obat antihiperlipidemia dengan mekanisme penghambatan. Efek yang terjadi berupa penurunan jumlah kolesterol ester yang terbentuk pada enterosit usus dan hati sehingga menurunkan kadar LDL plasma. Contoh obat inhibitor ACAT2 adalah avasimibe (Bayly, 2014; Pedrelli, 2014).

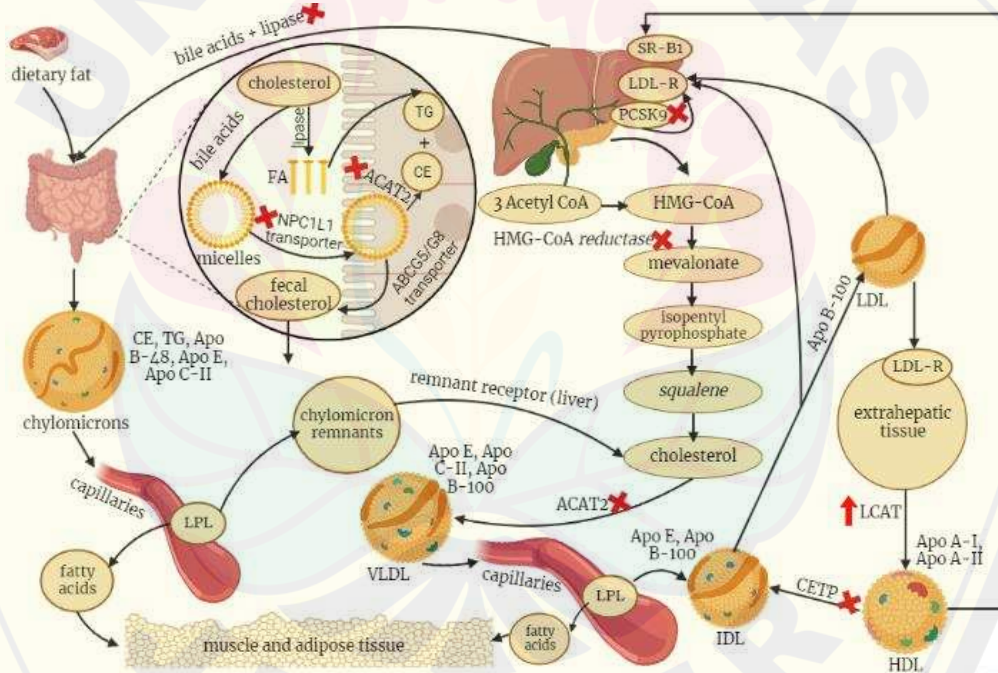
f. *Cholesteryl Ester Transfer Protein*

Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) merupakan protein yang berperan dalam memfasilitasi transfer kolesterol ester dari HDL menjadi IDL, LDL,

dan VLDL. CETP dapat dihambat dan digunakan sebagai target obat antihiperlipidemia untuk menurunkan jumlah konversi HDL menjadi IDL, LDL, dan VLDL. Mekanisme tersebut akan menurunkan jumlah LDL plasma. Obat inhibitor CETP yang tersedia adalah torcetrapib, dalcetrapib, evacetrapib, dan anacetrapib (Bayly, 2014).

g. Enzim *Lecithin Cholesterol Acyltransferase*

Enzim *Lecithin Cholesterol Acyltransferase* (LCAT) diproduksi utama di hati dan diekskresikan dalam darah. Enzim LCAT berperan dalam proses pematangan HDL. Aktivasi LCAT dapat meningkatkan jumlah HDL yang berperan dalam transfer balik kolesterol menuju hati. Oleh karena itu, LCAT dapat digunakan sebagai target obat antihiperlipidemia. DS-8190a merupakan contoh LCAT *activator* (Yang dkk., 2022).



Gambar 2.1 Skema patofisiologi hiperlipidemia dan target obat antihiperlipidemia (Sumber: Bayly, 2014; Pedrelli, 2014; Cerqueira dkk., 2016; Marques dkk., 2018; Song dkk., 2018; Dipiro dkk., 2020; Rahmany dan Jialal, 2022; Ramadhina, 2023). FA Fatty acid, NPC1L1 Niemann-Pick C1-Like 1, ACAT2 Acyl-CoA:Cholesterol Acyltransferase 2, SR-B1 Scavenger Receptor B1, PCSK9 Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9, LDL-R LDL receptor, HMG CoA 3-hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A, LPL Lipoprotein lipase, CETP Cholesteryl Ester Transfer Protein, LCAT Lecithin Cholesterol Acyltransferase

2.2 Tanaman Obat Antihiperlipidemia

Alam telah menyediakan berbagai jenis tanaman dengan berbagai manfaat, salah satunya adalah tanaman obat. Tanaman obat merupakan tanaman dengan bagian tertentu atau seluruh bagiannya mengandung zat yang dapat digunakan untuk tujuan terapeutik atau sebagai prekursor obat sintetis. Penggunaan tanaman sebagai agen penyembuhan suatu penyakit telah dilakukan sejak ribuan tahun yang lalu dan sebagian besar isolatnya digunakan sebagai obat modern. Efek terapeutik dan kepentingan penggunaan tanaman obat telah diakui sejak awal penelitian ilmiah dan berdasarkan pengalaman empiris (Kalita dan Hazarika, 2021).

Tanaman obat memainkan peran penting dalam menjaga kesehatan manusia. Sebagian besar penduduk dunia dengan jumlah sekitar 80% menggunakan tanaman sebagai obat tradisional (Alam dkk., 2018). Salah satu contoh pengobatan tradisional adalah *Traditional Chinese Medicine* (TCM) yang telah diterapkan dan didokumentasikan sejak 2000 tahun yang lalu (Kalita dan Hazarika, 2021). Selain itu, informasi mengenai 1.500 tanaman dengan 10.000 formulasi untuk pengobatan tradisional tercantum dalam *Ayurveda Materia Medica* (Kalita dan Hazarika, 2021).

Tanaman memiliki berbagai senyawa metabolit sekunder dengan berbagai aktivitas farmakologis yang salah satunya berupa efek antihiperlipidemia. Penggunaan tanaman sebagai bahan obat lebih menguntungkan dibandingkan dengan obat sintetis karena memiliki efek terapeutik dengan efek samping yang rendah, toleransi pasien lebih baik, dan ketersediaan melimpah di alam (Alam dkk., 2018; Kalita dan Hazarika, 2021). Berbagai manfaat tersebut menjadi alasan penggunaan tanaman sebagai bahan aktif dalam produk obat (Kalita dan Hazarika, 2021). Beberapa tanaman yang diketahui memiliki aktivitas sebagai antihiperlipidemia adalah *Allium sativum*, *Terminalia arjuna*, *Cassia angustifolia*, *Cinnamomum tamala*, *Gymnema sylvestre*, *Hibiscus cannabinus*, *Mimosa pudica*, *Moringa oleifera*, *Sida cordifolia*, *Hemidesmus indicu*, *Terminalia pallid*, dll. (Alam dkk., 2018; Kalita dan Hazarika, 2021).

2.3 Telaah Pustaka

Telaah pustaka merupakan sebuah cara sistematis dalam mengumpulkan dan mensintesis penelitian yang telah dilakukan sebelumnya. Telaah pustaka dapat digunakan dalam mengevaluasi teori atau bukti pada suatu bidang tertentu, mengukur validitas suatu teori, meninjau pengaruh atau hubungan dari dua variabel tertentu, mengeksplorasi bukti secara kolektif di wilayah penelitian tertentu, memberi gambaran umum mengenai suatu masalah tertentu, dan memetakan perkembangan bidang penelitian tertentu dari waktu ke waktu (Snyder, 2019).

2.3.1 Jenis Telaah Pustaka

Telaah pustaka diklasifikasikan menjadi 14 jenis berdasarkan tujuannya yang disajikan dalam Tabel 2.6.

Tabel 2.6 Jenis telaah pustaka

No	Jenis Telaah Pustaka	Tujuan
1	<i>Critical review</i>	Meneliti literatur secara ekstensif dan mengevaluasi kualitas secara kritis.
2	<i>Literature review</i>	Mengevaluasi literatur studi saat ini secara luas.
3	<i>Mapping review/systematic map</i>	Memetakan dan mengkategorikan literatur yang ada untuk ditinjau lebih lanjut dengan mengidentifikasi kesenjangan literatur penelitian.
4	<i>Meta-analysis</i>	Teknik statistik dalam menggabungkan hasil studi kuantitatif .
5	<i>Mixed studies/mixed methods review</i>	Kombinasi pendekatan tinjauan (gabungan penelitian kualitatif dan kuantitatif).
6	<i>Overview</i>	Ringkasan literatur (medis) dengan survei literatur dan mendeskripsikan karakteristiknya.
7	<i>Qualitative systematic review/qualitative evidence synthesis</i>	Membandingkan hasil studi kualitatif.
8	<i>Rapid review</i>	Menilai studi mengenai suatu kebijakan atau masalah praktik yang sudah diketahui untuk mencari dan menilai penelitian yang ada secara kritis.
9	<i>Scoping review</i>	Evaluasi awal dalam menilai potensi ruang lingkup literatur penelitian yang tersedia.
10	<i>State-of-the-art review</i>	Memberikan tawaran perspektif baru mengenai suatu permasalahan atau menunjukkan area untuk penelitian lebih lanjut.
11	<i>Systematic review</i>	Mencari, menilai, dan mensintesis bukti penelitian secara sistematis.
12	<i>Systematic search and review</i>	Menggabungkan kekuatan <i>critical review</i> menggunakan proses pencarian yang komprehensif untuk menjawab pertanyaan luas dengan hasil sintesis bukti terbaik.
13	<i>Systematized review</i>	Berupaya memasukkan satu atau beberapa unsur dari proses <i>systematic review</i> yang umumnya dilakukan oleh mahasiswa pascasarjana.
14	<i>Umbrella review</i>	Mengumpulkan berbagai bukti yang berfokus pada kondisi atau permasalahan yang luas dengan persaingan intervensi.

(Grant dan Booth, 2009)

2.3.2 *Scoping Review*

Scoping review merupakan jenis telaah pustaka yang menyajikan gambaran luas mengenai bukti ilmiah suatu topik penelitian dengan memetakan konsep kunci yang mendasari area penelitian (Tricco dkk., 2016). *Scoping review* memiliki tujuan utama dalam melakukan identifikasi dan memetakan bukti yang tersedia mengenai suatu topik penelitian. Tujuan lain dari *scoping review* diantaranya adalah mengklarifikasi konsep atau kunci dalam literatur, menyelidiki desain dan pelaksanaan penelitian, mengidentifikasi karakteristik atau faktor yang terkait dengan suatu konsep, prekursor *systematic review*, serta mengidentifikasi dan menganalisis kesenjangan bukti penelitian (Munn dkk., 2018).

Prosedur dalam melakukan *scoping review* mengacu pada *framework outlined* oleh Arksey dan O'Malley (2005). Prosedur tersebut terdiri dari 5 tahapan utama diantaranya adalah (1) identifikasi pertanyaan penelitian, (2) identifikasi artikel relevan, (3) seleksi artikel, (4) pemetaan data, (5) penyusunan, peringkasan, dan pelaporan hasil. Tahap identifikasi pertanyaan dilakukan untuk memberikan dasar dalam strategi pencarian literatur yang akan digunakan dengan mempertimbangkan berbagai aspek penelitian (studi populasi, intervensi, hasil, dll). Tahap identifikasi artikel relevan dilakukan dengan menetapkan kata kunci dan sumber pencarian jurnal atau sumber data. Penentuan kata kunci dilakukan berdasarkan keterkaitan dengan uraian dari pertanyaan penelitian. Sementara itu, sumber data ditentukan berdasarkan area topik yang digunakan (Reinders dkk., 2019). Tahap seleksi artikel dilakukan untuk mendapatkan literatur yang relevan melalui penyaringan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Prosedur yang digunakan dalam seleksi data mengacu pada *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis* (PRISMA) oleh Page dkk. (2021). Tahap pemetaan data dapat disebut sebagai tahap ekstraksi data yang merupakan suatu teknik dalam mensintesis dan menginterpretasikan data secara kualitatif dengan menyaring, memetakan, dan menyortir materi berdasarkan topik utama. Tahap penyusunan, peringkasan, dan pelaporan hasil dapat dilakukan secara naratif dengan analisis numerik dasar mengenai luas, sifat, dan distribusi studi serta melaporkan aspek aspek prioritas yang dapat menjawab pertanyaan penelitian.

2.3.3 PRISMA

Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis (PRISMA) merupakan metode standar yang digunakan dalam melakukan tinjauan sistematis dan meta-analisis (Selcuk, 2019). Metode tersebut mengacu pada PRISMA 2020 sebagai pembaruan dari PRISMA 2009. PRISMA 2020 terdiri dari 27 item daftar periksa, daftar periksa abstrak, dan diagram alir yang telah direvisi untuk telaah pustaka asli dan pembaruan (Page dkk., 2021).

Diagram alir PRISMA 2020 terdiri dari 3 fase yaitu fase identifikasi, skrining, dan inklusi. Fase identifikasi mencakup jumlah literatur hasil pencarian menggunakan kata kunci yang ditentukan dan penghapusan literatur secara otomatis oleh fitur pencarian, penghapusan duplikasi, dan penghapusan karena alasan lain. Fase skrining dilakukan dengan memilah literatur hasil fase identifikasi pada bagian abstrak berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi serta kemampuan akses jurnal secara keseluruhan. Literatur yang didapatkan merupakan literatur yang selanjutnya akan dilakukan penilaian kelayakan dengan penentuan kriteria kelayakan (*eligibility criteria*). Literatur hasil penilaian kelayakan yang memenuhi kriteria inklusi merupakan literatur relevan pada fase inklusi untuk dianalisis lebih lanjut (Page dkk., 2021).

2.4 Sumber Data

Sumber data atau *database* merupakan kumpulan artikel yang dapat diakses secara elektronik. Informasi artikel yang termuat dalam suatu *database* dapat meliputi judul artikel, judul jurnal, detail publikasi, abstrak artikel, dan tautan untuk mengakses artikel secara penuh (Charles Sturt University, 2023). Beberapa sumber data yang tersedia saat ini adalah PubMed, Sci-Finder, Google Scholar, ResearchGate, ScienceDirect, dll.

2.4.1 PubMed

PubMed merupakan sumber data yang dikembangkan dan dikelola oleh *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) di *National Library of Medicine* (NLM) yang terletak di *National Institutes of Health* (NIH). PubMed

menyajikan berbagai jurnal biomedis dan ilmu hayati yang mencakup disiplin ilmu kedokteran, keperawatan, kedokteran gigi, kedokteran hewan, dan *health care system*. PubMed dapat diakses secara *online* sejak tahun 1996 pada laman web <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>. Saat ini telah tersedia lebih dari 35 juta kutipan dan abstrak literatur biomedis. Kutipan utama tersebut berasal dari bidang biomedis dan kesehatan, ilmu hayati, ilmu perilaku, ilmu kimia, dan bioteknologi. PubMed memfasilitasi pencarian di beberapa sumber literatur NLM, yaitu MEDLINE, PubMed Central (PMC), dan Bookshelf (National Library of Medicine, 2020).

PubMed memiliki berbagai fitur pencarian untuk mendapatkan hasil pencarian spesifik, diantaranya adalah:

- a. Pencarian berdasarkan author atau penulis.
- b. Pencarian berdasarkan jurnal (judul jurnal, singkatan judul, nomor ISSN).
- c. Pencarian berdasarkan tanggal atau rentang waktu tertentu.
- d. Fitur penyaringan atau *filter* yang meliputi tipe artikel, ketersediaan artikel (*full-text*), tanggal publikasi, spesies uji (hewan atau manusia), bahasa, jenis kelamin dan umur spesies uji, serta filter lainnya.
- e. Pencarian menggunakan MeSH (*Medical Subject Headings*).
- f. Pencarian berdasarkan beberapa kata kunci yang digabungkan dengan *Boolean operators* (*AND, OR, NOT*).
- g. Pencarian berdasarkan *field tags*.

2.4.2 Sci-Finder

Sci-Finder merupakan *database* yang bersumber dari *Chemical Abstract Services* (CAS) dan memuat informasi pada bidang kimia serta beberapa bidang ilmiah dan biomedis. Sci-Finder diluncurkan pada tahun 1995 sebagai aplikasi perangkat lunak desktop dan pada tahun 2008 diluncurkan dalam versi web pada laman <https://scifinder.cas.org>. Sci-Finder ditujukan untuk penelitian yang berafiliasi dengan perusahaan farmasi, universitas, dan ilmu kesehatan lainnya. Sci-Finder merupakan *database* yang tepat untuk digunakan dalam pencarian informasi latar belakang bahan kimia, obat, dan substansi. Sci-Finder mencakup jurnal artikel,

paten, buku, uji klinis, *preprints*, editorial, dll yang berjumlah lebih dari 47 juta dengan lebih dari 180 negara serta mengindeks lebih dari 50.000 jurnal (Gabrielson, 2018).

Sci-Finder memiliki berbagai fitur dalam pencarian literatur, diantaranya adalah:

- a. Hasil pencarian dapat diurutkan berdasarkan tanggal publikasi, nama penulis, dan judul.
- b. Fitur *filter* yang terbagi menjadi *analyze*, *refine*, dan *categorize* yang dapat digunakan untuk membatasi hasil pencarian berdasarkan bahasa, tahun publikasi, jenis dokumen, dll.
- c. Fitur untuk mengeksport literatur tertentu atau secara keseluruhan dalam format RIS, *Portable Document Format* (PDF), dll.
- d. Fitur untuk mencari literatur menggunakan struktur yang tergambar di ChemDraw atau melakukan impor struktur dari catatan Sci-Finder ke ChemDraw (Gabrielson, 2018).
- e. Fitur ekstraksi data molekul dalam beberapa bentuk seperti sdf.

2.5 Strategi Penelusuran

Penelusuran artikel merupakan kegiatan dalam mencari data yang sudah dipublikasikan dan terorganisir pada sumber data. Penelusuran tersebut dilakukan menggunakan kata kunci atau *keyword* yang sesuai dengan topik penelitian. *Keyword* merupakan kata atau frasa yang dipilih berdasarkan kesesuaiannya dengan pertanyaan penelitian dan menggambarkan suatu karakteristik artikel yang ingin diperoleh sesuai dengan tujuan penelitian (Culpeper dan Demmen, 2015). Beberapa hal yang harus dipertimbangkan dalam penentuan kata kunci adalah sinonim dan ejaan kata. Oleh karena itu, kata kunci dapat terdiri dari beberapa kata yang dapat digabungkan menggunakan *Boolean operators* sebagai strategi dalam melakukan penelusuran literatur (Grewal dkk., 2016).

Boolean operators dikembangkan oleh George Boole pada pertengahan tahun 1800-an sebagai dasar dari logika basis data (Zohuri dan Moghaddam, 2017).

Boolean operators terdiri dari “AND”, “OR”, dan “NOT” untuk mempersempit atau memperluas hasil pencarian literatur. *Boolean operators* membantu dalam memfokuskan pencarian terkait suatu topik dan terutama jika topik tersebut berisi beberapa istilah pencarian atau kata kunci. Selain itu, *Boolean operators* juga berfungsi dalam menghubungkan berbagai potongan informasi untuk menemukan hasil pencarian secara tepat (Libraries MIT, 2021).

Penggunaan “AND” ditujukan untuk mempersempit hasil pencarian dan mendapatkan literatur yang mengandung seluruh istilah yang digunakan. “OR” digunakan untuk menghubungkan dua atau lebih kata sinonim sehingga dapat memperluas hasil pencarian. Hasil yang diharapkan dari penggunaan “OR” tersebut adalah mendapatkan literatur yang mengandung setiap istilah atau gabungan beberapa istilah yang digunakan. Sementara itu, “NOT” digunakan untuk mempersempit hasil literatur dengan mengecualikan kata yang digunakan sehingga literatur yang diperoleh hanya mengandung kata pertama dan tidak mengandung kata kedua (Grewal dkk., 2016; Libraries MIT, 2021).

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan telaah pustaka dengan jenis *scoping review*. Prosedur yang digunakan mengacu pada *framework outlined* oleh Arksey dan O'Malley (2005) serta *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis* (PRISMA) oleh Page dkk. (2021).

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan September 2022 hingga selesai.

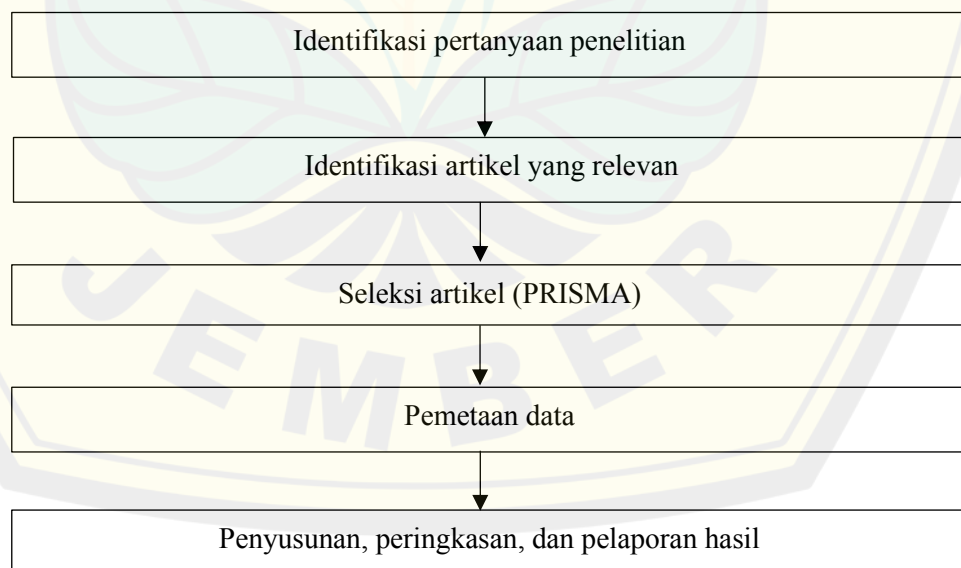
3.3 Definisi Operasional

- a. Tanaman obat merupakan tanaman dengan bagian tertentu atau seluruhnya yang memiliki khasiat atau kemampuan dalam mengobati suatu penyakit.
- b. Senyawa antihiperlipidemia merupakan senyawa tanaman yang dapat digunakan untuk menurunkan kadar lipid dalam darah.
- c. Target obat adalah enzim, transporter, atau protein yang digunakan sebagai tempat kerja obat dalam memberikan suatu aksi. Target obat berupa lipase, HMG-CoA *reductase*, NPC1L1, PCSK9, ACAT2, CETP dan LCAT.
- d. Mekanisme senyawa antihiperlipidemia merupakan cara kerja senyawa tanaman untuk menurunkan kadar lipid dalam darah, yaitu menghambat lipase, HMG-CoA *reductase*, NPC1L1, PCSK9, ACAT2, CETP, dan mengaktivasi LCAT.
- e. Studi atau artikel merupakan karya ilmiah berupa penelitian asli atau *original research* yang terpublikasi dalam sumber data (*database*).
- f. Kata kunci merupakan kata atau frasa yang dipilih berdasarkan kesesuaiannya dengan pertanyaan penelitian untuk mendapatkan artikel yang sesuai dengan tujuan penelitian.

- g. Inklusi merupakan suatu pendekatan untuk mendapatkan artikel dengan kriteria yang sesuai dengan tujuan penelitian.
- h. Eksklusi merupakan suatu pendekatan untuk mendapatkan artikel dengan kriteria yang tidak sesuai dengan tujuan penelitian.
- i. Ekstraksi data merupakan sebuah upaya pengambilan data atau informasi yang diperlukan dari artikel relevan.
- j. Obat pembanding merupakan obat yang digunakan sebagai kontrol positif dalam pengujian senyawa tanaman obat antihiperlipidemia.
- k. Metode uji merupakan teknik yang digunakan dalam melakukan pengujian aktivitas senyawa antihiperlipidemia yang terdiri dari *in vivo* dan *in vitro*.
- l. Sumber data yang digunakan adalah PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) yang dapat diakses secara gratis dan SciFinder (<https://scifinder.cas.org>) dengan akses berbayar.

3.4 Prosedur Penelitian

Prosedur penelitian mengacu pada *framework outlined* oleh Arksey dan O'Malley (2005) yang terdiri dari 5 tahapan. Tahapan tersebut disajikan dalam skema alur penelitian berikut:



Gambar 3.1 Skema alur penelitian

3.4.1 Identifikasi pertanyaan penelitian

Identifikasi pertanyaan penelitian bertujuan dalam mengarahkan dan menentukan studi yang akan digunakan (Arksey dan O'Malley, 2005). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui senyawa tanaman obat yang berpotensi sebagai agen antihiperlipidemia melalui target dan mekanisme tertentu. Target obat berupa lipase, HMG-CoA *reductase*, NPC1L1, PCSK9, ACAT2, CETP, dan LCAT dengan mekanisme penghambatan atau pengaktifan. Target obat yang perlu dihambat adalah lipase, HMG-CoA *reductase*, NPC1L1, PCSK9, ACAT2, dan CETP. Sementara itu, target obat yang perlu diaktivasi adalah LCAT. Oleh karena itu, pertanyaan penelitian ini adalah “apa sajakah senyawa tanaman obat yang memiliki aktivitas antihiperlipidemia dengan mekanisme sebagai lipase *inhibitor*, HMG-CoA *reductase inhibitor*, NPC1L1 *inhibitor*, PCSK9 *inhibitor*, CETP *inhibitor*, ACAT2 *inhibitor*, dan LCAT *activator*?”.

3.4.2 Identifikasi studi yang relevan

Identifikasi studi yang relevan dilakukan dengan penentuan kata kunci dan sumber data (Arksey dan O'Malley, 2005).

a. Penentuan kata kunci

Kata kunci yang digunakan berdasarkan pertanyaan penelitian terdiri dari “*medicinal plants*”, “*herbs*”, “*natural product*”, “*herbal medicine*”, “*lipase inhibitor*”, “*HMG-CoA reductase inhibitor*”, “*NPC1L1 inhibitor*”, “*PCSK9 inhibitor*”, “*CETP inhibitor*”, “*ACAT2 inhibitor*”, dan “*LCAT activator*”. Kata kunci tersebut akan digabungkan dengan *Boolean operators* yang terdiri dari “*AND*”, “*OR*”, dan “*NOT*”. Tujuan penggunaan *Boolean operators* adalah untuk memfokuskan, mempersempit, dan memperluas hasil pencarian (Libraries MIT, 2021). Kata kunci dikelompokkan menjadi 7 kelompok berdasarkan target antihiperlipidemia yang disajikan pada Tabel 3.1.

b. Sumber data

Sumber data yang digunakan berupa sumber yang menyajikan data publikasi ilmiah internasional, yaitu PubMed dan SciFinder.

Tabel 3.1 Kelompok kata kunci

Target Antihiperlipidemia	Kata Kunci
Lipase (Xuan dkk., 2017)	("medicinal plants" OR herbs OR "natural product" OR "herbal medicine") AND "lipase inhibitor"
HMG-CoA <i>reductase</i> (Dipiro dkk., 2020)	("medicinal plants" OR herbs OR "natural product" OR "herbal medicine") AND "HMG CoA reductase inhibitor"
NPC1L1 (Dipiro dkk., 2020)	("medicinal plants" OR herbs OR "natural product" OR "herbal medicine") AND "NPC1L1 inhibitor"
PCSK9 (Bayly, 2014; Adnan dkk., 2018)	("medicinal plants" OR herbs OR "natural product" OR "herbal medicine") AND "PCSK9 inhibitor"
ACAT2 (Bayly, 2014; Pedrelli, 2014)	("medicinal plants" OR herbs OR "natural product" OR "herbal medicine") AND "ACAT2 inhibitor"
CETP (Bayly, 2014)	("medicinal plants" OR herbs OR "natural product" OR "herbal medicine") AND "CETP inhibitor"
LCAT (K. Yang dkk., 2022)	("medicinal plants" OR herbs OR "natural product" OR "herbal medicine") AND "LCAT activator"

3.4.3 Seleksi artikel (PRISMA)

Tahapan seleksi artikel disajikan dalam diagram alir PRISMA oleh Page dkk. (2021) yang terdiri dari tiga fase pada Gambar 3.2.

a. Fase identifikasi

Fase identifikasi terdiri dari penelusuran artikel dan penghapusan artikel sebelum dilakukan skrining (UNC University Libraries, 2022). Penelusuran artikel dilakukan pada sumber data PubMed dan SciFinder menggunakan kelompok kata kunci yang disajikan pada Tabel 3.1.

Penghapusan artikel dilakukan melalui penyaringan artikel secara otomatis pada sumber data dan penghapusan artikel yang terduplikasi. Penyaringan artikel otomatis dilakukan menggunakan fitur *filter* yang terdapat pada PubMed dan SciFinder. Artikel yang diunduh hanya berupa *original research* dan berbahasa Inggris dengan format *nbib* untuk PubMed dan format *ris* untuk SciFinder. Masing-masing file hasil unduhan diimpor dalam piranti lunak Mendeley Desktop versi

1.19.4 menggunakan dua folder yang berbeda untuk setiap target. Sementara itu, pengecekan duplikasi dilakukan untuk mencegah kesamaan literatur yang terunduh dari dua sumber data (UNC University Libraries, 2022). Proses tersebut dilakukan menggunakan fitur *tools* dan *check duplicate* pada aplikasi Mendeley. Setelah itu, artikel yang memiliki duplikat dapat dihilangkan dengan fitur *merged document*.

b. Fase skrining

Fase skrining terdiri dari tiga tahap penyaringan. Penyaringan dilakukan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang tertera pada Tabel 3.2.

Tabel 3.2 Kriteria inklusi dan eksklusi fase skrining

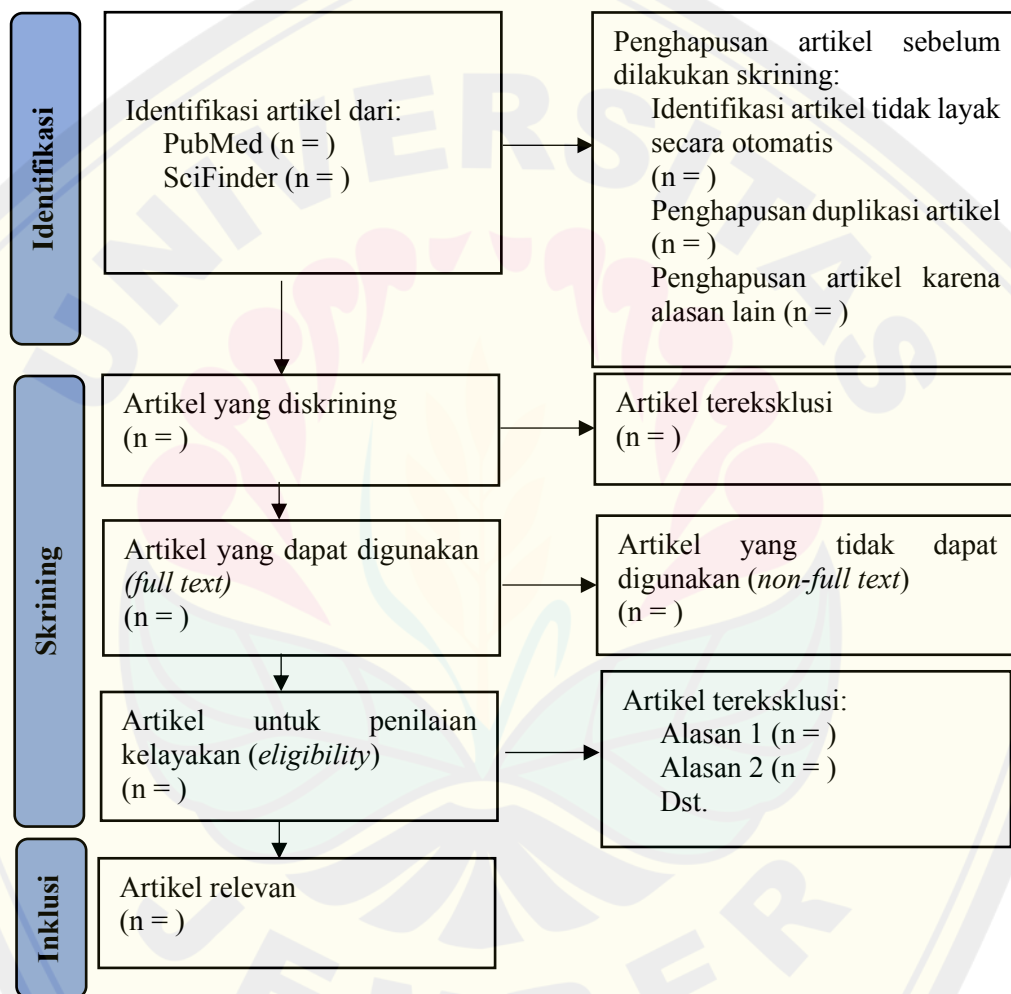
Tahap Skrining	Kriteria Inklusi	Kriteria Eksklusi
Pertama	<i>Original research</i> Berbahasa inggris Uji aktivitas tanaman dan/atau senyawa tanaman antihiperlipidemia dengan mekanisme tertentu. Metode uji <i>in vitro</i> atau <i>in vivo</i> .	Selain <i>original research</i> (<i>review, manuscript, dll.</i>). Selain bahasa inggris. Selain uji aktivitas tanaman dan/atau senyawa tanaman antihiperlipidemia dengan mekanisme tertentu (produk herbal). Metode uji <i>in silico</i> .
Kedua	Dapat diakses secara penuh (<i>full text</i>).	Tidak dapat diakses secara penuh (<i>non-full text</i>).
Ketiga	<i>Original research</i> Berbahasa inggris Uji aktivitas isolat senyawa tanaman antihiperlipidemia dengan mekanisme tertentu. Metode uji <i>in vitro</i> atau <i>in vivo</i> .	Selain <i>original research</i> (<i>review, manuscript, dll.</i>). Selain bahasa inggris. Tidak diketahui tanaman asal. Uji antihiperlipidemia ekstrak tanaman. Uji aktivitas antihiperlipidemia selain mekanisme yang telah ditetapkan. Metode uji <i>in silico</i> .

Artikel yang memenuhi kriteria inklusi akan dilakukan penyaringan pada tahap selanjutnya. Sementara itu, artikel yang memenuhi kriteria eksklusi tidak akan digunakan. Penyaringan artikel tahap pertama dilakukan dengan membaca judul dan abstrak secara keseluruhan dari masing-masing artikel hasil pengecekan duplikasi. Penyaringan artikel tahap kedua dilakukan berdasarkan kemampuan artikel untuk dapat diakses secara keseluruhan. Penyaringan artikel tahap ketiga

dilakukan berdasarkan kriteria kelayakan (*eligibility criteria*) dengan membaca keseluruhan artikel (UNC University Libraries, 2022).

c. Fase inklusi

Fase inklusi memuat hasil artikel yang telah memenuhi kriteria inklusi pada fase skrining (UNC University Libraries, 2022). Artikel tersebut berupa *original research* pengujian aktivitas antihiperlipidemia isolat senyawa tanaman secara *in vitro* atau *in vivo* yang dapat diakses secara penuh dan berbahasa Inggris.



Gambar 3.2 Diagram alir PRISMA (Sumber: Page dkk., 2021)

3.4.4 Pemetaan Data

Pemetaan data atau ekstraksi data merupakan teknik dalam mensintesis dan menginterpretasikan data kualitatif melalui penyaringan berdasarkan pertanyaan penelitian (Arksey dan O'Malley, 2005). Ekstraksi data dilakukan pada seluruh artikel dalam fase inklusi. Informasi data yang diekstrak tertera pada Tabel 3.3. Hasil ekstraksi data disajikan dalam bentuk tabel menggunakan *Microsoft Excel Worksheet*. Data tersebut dipetakan berdasarkan target obat dengan *sheet* yang berbeda untuk setiap target.

Tabel 3.3 Informasi data yang diekstrak

Informasi data	Detail Informasi
Penulis	Nama penulis artikel, nama yang dicantumkan cukup penulis pertama apabila penulis lebih dari dua.
Tahun publikasi	Tahun artikel dipublikasikan.
DOI	Alamat identitas setiap artikel.
Tanaman	Nama ilmiah, nama lokal (jika tersedia), famili, dan persebaran tanaman (jika tersedia).
Sampel	Bagian tanaman yang digunakan.
Metode uji	<i>In vitro</i> atau <i>in vivo</i> .
Senyawa antihiperlipidemia	Nama senyawa, struktur senyawa, dan parameter aktivitas antihiperlipidemia.
Obat pembanding	Nama obat atau senyawa pembanding, struktur obat pembanding, dan parameter aktivitas antihiperlipidemia.

3.4.5 Penyusunan, Ringkasan, dan Pelaporan Hasil

Data yang diperoleh selanjutnya diolah dengan cara menyusun, menganalisis, dan meringkas. Hasil pengolahan data dapat disajikan dalam bentuk diagram sankey menggunakan web sankeymatic.com dan narasi serta dilaporkan berdasarkan tujuan penelitian. Hasil penelitian yang dilaporkan berupa famili tanaman dan golongan senyawa tanaman yang berpotensi sebagai agen antihiperlipidemia dengan target tertentu untuk menjawab pertanyaan penelitian.

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelusuran dan Seleksi Artikel

Seleksi artikel merupakan salah satu tahap dalam *scoping review* untuk mendapatkan artikel relevan melalui penelusuran pada sumber data yang akan dianalisis lebih lanjut. Seleksi artikel merupakan tahap ketiga dari *framework outlined* oleh Arksey dan O'Malley (2005) setelah tahap identifikasi pertanyaan penelitian dan identifikasi artikel relevan. Seleksi artikel dilakukan dengan prosedur yang mengacu pada *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis* (PRISMA) oleh Page dkk. (2021). PRISMA terdiri dari tiga fase yang berupa fase identifikasi, skrining, dan inklusi. Hasil seleksi artikel pada penelitian ini tercantum dalam Lampiran 4.1-4.7.

Fase identifikasi merupakan tahap awal dalam melakukan seleksi artikel melalui penelusuran artikel pada sumber data yang digunakan, yaitu PubMed dan Scifinder. Pemilihan sumber data ditentukan berdasarkan kesesuaiannya dengan bidang penelitian yang mencakup bidang biomedis, kimia, dan farmasi. Selain itu, kedua sumber data tersebut mencakup artikel internasional yang terindeks untuk mendapatkan informasi mengenai suatu topik secara global, kemudahan untuk diakses, dan kemudahan untuk mendapatkan artikel relevan melalui penggunaan fitur *filter* yang tersedia. Fitur *filter* digunakan untuk mendapatkan artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi yaitu artikel *original research* berbahasa inggris.

Hasil penelusuran artikel yang dilakukan pada bulan November 2022 berupa 29 artikel pada PubMed dan 630 artikel pada SciFinder. Artikel tersebut terdiri dari 270 artikel lipase inhibitor, 353 artikel HMG-CoA *reductase* inhibitor, 20 artikel PCSK9 inhibitor, 8 artikel CETP inhibitor, dan 8 artikel ACAT2 inhibitor. Hasil penelusuran menunjukkan tidak adanya artikel NPC1L1 inhibitor dan LCAT *activator*. Artikel hasil penelusuran akan masuk pada fase skrining yang merupakan tahap penyaringan artikel berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Artikel relevan yang diperoleh dari hasil seleksi studi merupakan *original research* berbahasa inggris mengenai uji aktivitas antihiperlipidemia isolat senyawa tanaman

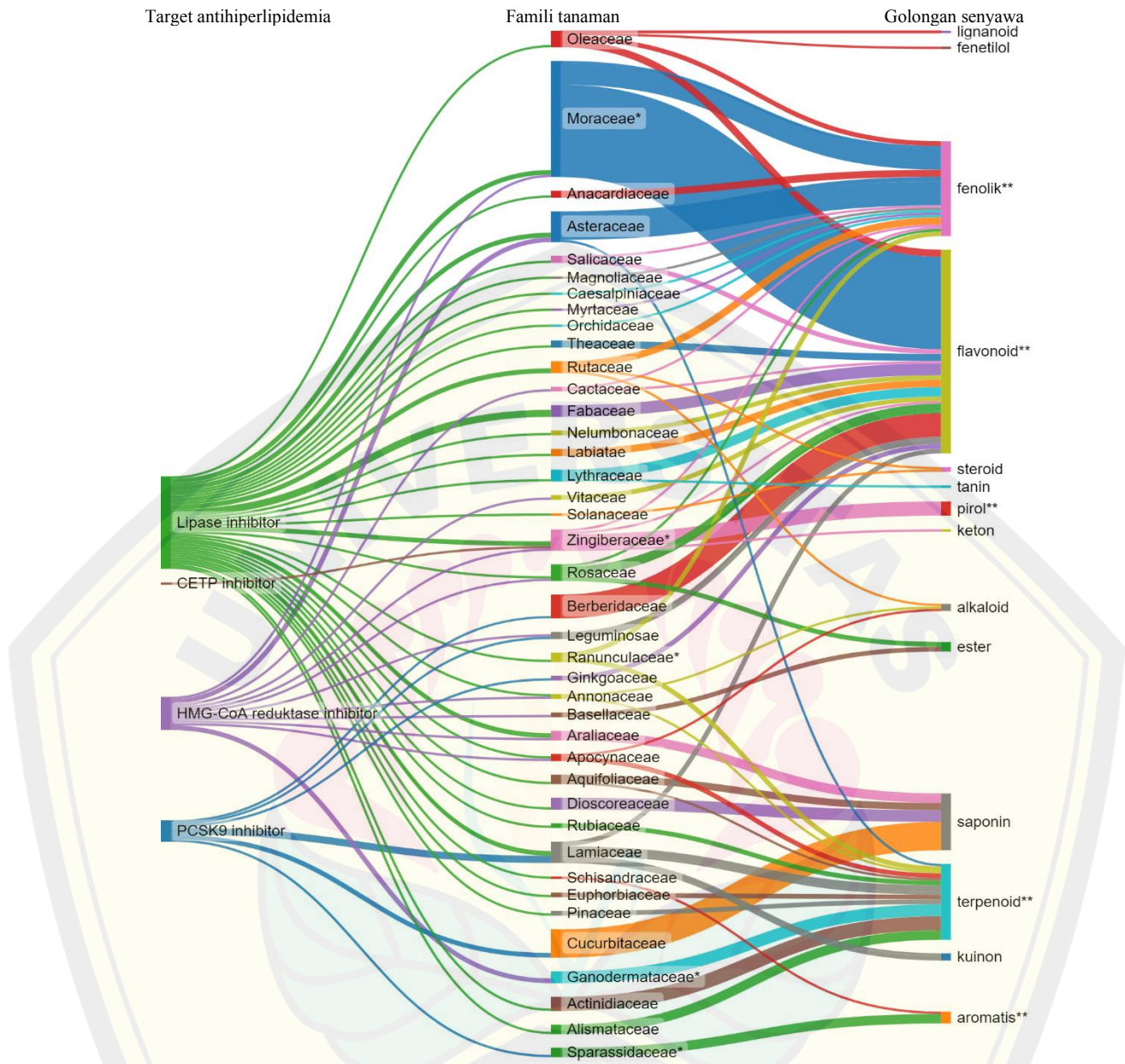
yang berjumlah 62 artikel dengan 60 artikel berupa uji *in vitro* dan 2 artikel berupa uji *in vivo*. Artikel relevan tersebut terdiri dari 38 artikel tentang lipase inhibitor, 14 artikel HMG-CoA *reductase* inhibitor, 9 artikel PCSK9 inhibitor, dan 1 artikel CETP inhibitor.

Fase inklusi merupakan fase akhir dalam seleksi artikel yang dilakukan dengan menganalisis artikel relevan untuk mengekstrak informasi data yang dibutuhkan. Informasi data selanjutnya dipetakan berdasarkan target obat sebagai tahap keempat setelah melakukan seleksi artikel dan selanjutnya dilakukan penyusunan, peringkasan, serta pelaporan sebagai tahap akhir dalam prosedur *scoping review*.

4.2 Tanaman Obat dan Senyawa Tanaman Obat Antihiperlipidemia dengan Target Tertentu

Tanaman obat merupakan tulang punggung (*backbone*) dalam pengobatan tradisional dan telah digunakan dalam pengobatan berbagai macam penyakit termasuk hiperlipidemia. Penggunaan tanaman obat juga memainkan peran dasar dalam sistem kesehatan dunia dengan efek samping relatif lebih rendah dan ketersediaan yang melimpah di alam (Asija dkk., 2016). Oleh karena itu, pencarian atau penelitian aktivitas tanaman obat masih terus dilakukan dengan tujuan untuk mendapatkan pengobatan terbaik dari segi keamanan dan efektivitasnya (Yadav dkk., 2014).

Tanaman obat untuk mengobati hiperlipidemia mengandung berbagai senyawa kimia dengan aktivitas farmakologis sebagai antihiperlipidemia. Berbagai senyawa kimia hasil isolasi dapat digunakan sebagai agen terapeutik dan bahan baku utama dalam pembuatan obat (Kalita dan Hazarika, 2021). Oleh karena itu, informasi mengenai senyawa kimia tanaman obat antihiperlipidemia diperlukan dalam proses penemuan dan pengembangan obat antihiperlipidemia. Hasil analisis data penelitian terkait famili tanaman dan golongan senyawa yang memiliki aktivitas antihiperlipidemia berdasarkan target tertentu disajikan pada Gambar 4.1.



Gambar 4.1 Diagram sankey visualisasi senyawa tanaman obat antihiperlipidemia dengan target tertentu (sankeymatic.com). Ketebalan *nodes* target antihiperlipidemia menunjukkan jumlah penelitian; ketebalan pita antara target antihiperlipidemia dan famili tanaman menunjukkan jumlah famili tanaman antihiperlipidemia pada target terkait; ketebalan pita antara famili tanaman dan golongan senyawa menunjukkan jumlah golongan senyawa antihiperlipidemia pada famili tanaman terkait; tanda (*) menunjukkan famili tanaman yang memiliki senyawa poten sebagai antihiperlipidemia dengan nilai IC_{50} senyawa lebih kecil atau persentase penghambatan lebih besar dari obat perbandingan; tanda (**) menunjukkan golongan senyawa tanaman yang memiliki aktivitas poten sebagai antihiperlipidemia dengan nilai IC_{50} lebih kecil atau persentase penghambatan lebih besar dari obat perbandingan.

4.2.1 Tanaman Obat Antihiperlipidemia

Hasil ekstraksi data pada penelitian ini menunjukkan adanya 62 penelitian dengan 63 spesies tanaman dan 209 isolat senyawa telah terbukti memiliki aktivitas sebagai antihiperlipidemia berdasarkan uji *in vitro* atau *in vivo*. Hasil pemetaan data berdasarkan target obat menunjukkan 39 spesies tanaman bekerja sebagai lipase inhibitor, 14 spesies tanaman bekerja sebagai HMG-CoA *reductase* inhibitor, 9 spesies tanaman bekerja sebagai PCSK9 inhibitor, dan 1 spesies tanaman bekerja sebagai CETP inhibitor. Seluruh spesies tanaman tersebut akan dilaporkan berdasarkan famili tanaman seperti pada Gambar 4.1 yang terdiri dari 40 famili meliputi Oleaceae, Ranunculaceae, Moraceae, Anacardiaceae, Asteraceae, Magnoliaceae, Caesalpiniaceae, Myrtaceae, Orchidaceae, Salicaceae, Theaceae, Rutaceae, Cactaceae, Fabaceae, Nelumbonaceae, Labiatae, Solanaceae, Lythraceae, Vitaceae, Rosaceae, Zingiberaceae, Berberidaceae, Leguminosae, Ginkgoaceae, Basellaceae, Annonaceae, Araliaceae, Apocynaceae, Aquifoliaceae, Dioscoreaceae, Lamiaceae, Schisandraceae, Rubiaceae, Euphorbiaceae, Pinaceae, Cucurbitaceae, Ganodermataceae, Actinidaceae, Alismataceae, dan Sparassidaceae. Sebanyak 5 spesies tanaman dari 5 famili tanaman memiliki senyawa poten sebagai antihiperlipidemia dengan aktivitas lebih besar dibandingkan dengan obat pembanding (Tabel 4.1).

Tabel 4.1 Famili dan spesies tanaman yang memiliki senyawa poten sebagai antihiperlipidemia

Target Antihiperlipidemia	Famili Tanaman	Spesies Tanaman	Persebaran Tanaman	Referensi
Lipase inhibitor	Ranunculaceae	<i>Paeonia lactiflora</i>	Mongolia, China	Gendaram dkk. (2017)
	Moraceae	<i>Cudrania tricuspidata</i>	Korea	Jo dkk. (2019)
HMG-CoA <i>reductase</i> inhibitor	Ganodermataceae	<i>Ganoderma leucocontextum</i>	China	Wang dkk. (2017)
	Zingiberaceae	<i>Curcuma amada</i>	Indonesia, India, Malaysia, Australia Utara, Thailand	Jalaja dkk. (2021)
PCSK9 inhibitor	Sparassidaceae	<i>Sparassis crispa</i>	Korea	Bang dkk. (2017)

a. Tanaman obat antihiperlipidemia sebagai lipase inhibitor

Hasil seleksi artikel menunjukkan 38 artikel relevan dengan 39 spesies tanaman obat yang terbukti memiliki aktivitas antihiperlipidemia sebagai lipase inhibitor. Tanaman obat tersebut terdiri dari famili Oleaceae, Fabaceae, Aquifoliaceae, Araliaceae, Magnoliaceae, Nelumbonaceae, Caesalpiniaceae, Theaceae, Rutaceae, Rubiaceae, Apocynaceae, Myrtaceae, Euphorbiaceae, Zingiberaceae, Lamiaceae, Ranunculaceae, Orchidaceae, Moraceae, Solanaceae, Rosaceae, Anacardiaceae, Dioscoreaceae, Actinidaceae, Salicaceae, Pinaceae, Annonaceae, Lythraceae, Lamiaceae, Asteraceae, Labiatae, Alismataceae, Schisandraceae. Hasil ekstraksi data menunjukkan 2 famili yang terdiri dari Ranunculaceae dengan spesies *Paeonia lactiflora* dan Moraceae dengan spesies *Cudrania tricuspidata* memiliki berbagai senyawa kimia dengan aktivitas paling potensial sebagai lipase inhibitor (Tabel 4.1). Senyawa kimia tersebut memiliki nilai IC_{50} lebih rendah atau nilai persentase penghambatan lebih tinggi dibandingkan dengan obat pembanding (Jang dkk., 2008; Gendaram dkk., 2017; Jo dkk., 2019).

Ranunculaceae terdiri dari 35 spesies dan *Paeonia lactiflora* merupakan spesies tanaman yang telah digunakan dalam pengobatan tradisional China (Gendaram dkk., 2017; Tan dkk., 2020). *Paeonia lactiflora* berasal dari Mongolia dengan akar tanaman yang dimanfaatkan sebagai bahan obat tradisional untuk mengobati berbagai penyakit yang berkaitan dengan nyeri dan inflamasi. Selain itu, akar tanaman tersebut juga dapat digunakan untuk mengobati penyakit pernapasan (batuk, pneumonia, tuberculosis) dan penyakit kronis dengan pengobatan jangka panjang (*rheumatoid arthritis*, *systemic lupus erythromatosus*, hepatitis). Sementara itu, bagian aerial dari *P. lactiflora* memiliki aktivitas sebagai lipase inhibitor dalam metabolisme lipid (Gendaram dkk., 2017).

Moraceae merupakan famili dari tanaman perdu dengan 40 gen dan 1000 spesies (Tamokou dkk., 2017). *Cudrania tricuspidata* tergolong dalam famili Moraceae yang berasal dari Asia Timur dan utamanya terdapat di Korea Selatan. Akar tanaman tersebut telah digunakan secara tradisional untuk mengobati penyakit inflamasi, hepatitis, dan rematik. Efek terapeutik lain yang telah dilaporkan dari

tanaman *C. tricuspidata* adalah efek hepatoprotektif, antitumor, antioksidan, dan anti-hiperlipidemia (Jo dkk., 2019).

b. Tanaman obat antihiperlipidemia sebagai HMG-CoA *reductase* inhibitor

Hasil seleksi artikel menunjukkan 14 artikel relevan dengan 14 spesies tanaman obat yang terbukti memiliki aktivitas antihiperlipidemia sebagai HMG-CoA *reductase* inhibitor. Tanaman obat tersebut terdiri dari famili Apocynaceae, Basellaceae, Moraceae, Zingiberaceae, Annonaceae, Asteraceae, Cactaceae, Rosaceae, Leguminosae, Vitaceae, Ganodermataceae, dan Araliaceae. Hasil ekstraksi data menunjukkan famili Ganodermataceae dengan spesies *Ganoderma leucocontextum* dan Zingiberaceae dengan spesies *Curcuma amada* memiliki senyawa aktif dengan aktivitas paling potensial sebagai HMG-CoA *reductase* inhibitor (Tabel 4.1). Aktivitas tersebut ditunjukkan dari nilai IC₅₀ yang lebih rendah atau nilai persentase penghambatan yang lebih tinggi dibandingkan dengan obat pembanding (Wang dkk., 2017; Jalaja dkk., 2021).

Spesies dari famili Ganodermataceae dikenal sebagai obat ampuh di China serta telah banyak digunakan sebagai obat tradisional dan makanan fungsional di negara Asia. Jamur *Ganoderma* telah dilaporkan memiliki berbagai senyawa aktif seperti *lanostan triterpene*, *meroterpene*, alkaloid, dan polisakarida dengan aktivitas sebagai antihiperlikemia dan antihiperlipidemia (Wang dkk., 2017).

Curcuma amada merupakan tanaman obat yang tersebar di Indonesia, Malaysia, Australia Utara, dan Thailand (Mishra dkk., 2018). *C. amada* dikenal sebagai temu mangga yang memiliki rimpang aromatik yang telah digunakan sebagai obat tradisional dan olahan kuliner sejak lama. Rimpang tersebut memiliki berbagai kandungan minyak atsiri dengan lebih dari 130 senyawa aktif telah diisolasi. Aktivitas biologis dari senyawa tersebut diketahui dapat digunakan sebagai antibakteri, antijamur, anti nyeri, dan untuk hipotrigliseridemia (Jalaja dkk., 2021).

c. Tanaman Obat Antihiperlipidemia Sebagai PCSK9 Inhibitor

Hasil seleksi artikel menunjukkan 9 artikel relevan dengan 9 spesies tanaman obat antihiperlipidemia sebagai CETP inhibitor. Tanaman obat tersebut terdiri dari famili *Cucurbitaceae*, *Leguminosae*, *Lamiaceae*, *Sparassidaceae*,

Berberidaceae, dan *Ginkgoaceae*. Famili yang paling banyak ditemukan adalah famili *Lamiaceae* yang terdiri dari spesies *Salvia plebeian*, *Scutellaria baicalensis*, dan *Salvia miltiorrhiza*. Sementara itu, aktivitas PCSK9 inhibitor paling potensial terdapat pada famili *Sparassidaceae* dengan spesies tanaman berupa *Sparassis crispa* (Tabel 4.1). Aktivitas tersebut ditunjukkan dengan nilai IC_{50} senyawa tanaman yang lebih rendah dibandingkan dengan obat pembanding (Bang dkk., 2017). *Sparassis crispa* merupakan jamur dengan badan buah yang dapat diperoleh dari Korea dan mengandung berbagai senyawa bioaktif dengan berbagai aktivitas farmakologis seperti antitumor, antihipertensi, antidiabetes, dan antihiperlipidemia (Bang dkk., 2017).

d. Tanaman Obat Antihiperlipidemia Sebagai CETP Inhibitor

Hasil seleksi artikel menunjukkan 1 artikel relevan mengenai tanaman obat antihiperlipidemia sebagai CETP inhibitor. Artikel tersebut merupakan artikel penelitian terkait aktivitas dari *Zingiber officinale* (jahe) yang tergolong dalam famili *Zingiberaceae*. *Zingiberaceae* merupakan golongan famili tanaman herba dengan senyawa aromatik yang terdiri dari sekitar 52 gen, lebih dari 1300 spesies, dan tersebar di seluruh negara Afrika tropis, Asia, dan Amerika (Yadav dkk., 2014). Selain terbukti memiliki aktivitas sebagai antihiperlipidemia, tanaman jahe telah digunakan secara tradisional untuk mengatasi konstipasi, mual, muntah, hipertensi, demam, dan penyakit infeksi (Shahrajabian dkk., 2019).

4.2.2 Senyawa Tanaman Obat Antihiperlipidemia

Isolat senyawa hasil ekstraksi data berjumlah 209 senyawa yang digolongkan menjadi 14 golongan senyawa, diantaranya adalah flavonoid, fenolik, steroid, tanin, pirol, keton, alkaloid, ester, saponin, kuinon, terpenoid, lignanoid, fenetilol, dan aromatis seperti yang tertera pada Gambar 4.1. Hasil pengolahan data menunjukkan 142 senyawa sebagai lipase inhibitor, 31 senyawa sebagai HMG-CoA *reductase* inhibitor, 35 senyawa sebagai PCSK9 inhibitor, dan 1 senyawa sebagai CETP inhibitor. Potensi antihiperlipidemia dari senyawa tanaman obat dapat diketahui dari nilai IC_{50} atau persentase penghambatan untuk pengujian *in*

vitro dan penurunan kolesterol total, trigliserida, atau peningkatan HDL untuk pengujian *in vivo*. Sementara itu, senyawa yang memiliki aktivitas lebih besar dari obat pembanding merupakan senyawa poten yang berpotensi untuk digunakan sebagai agen antihiperlipidemia. Potensi senyawa tersebut dapat diketahui dari nilai IC₅₀ senyawa yang lebih kecil dibandingkan obat pembanding atau nilai persentase penghambatan senyawa yang lebih tinggi dibandingkan obat pembanding pada uji *in vitro* (Gendaram dkk., 2017; Ratnadewi dkk., 2020; Jalaja dkk., 2021). Sementara itu, pada uji *in vivo* dapat diketahui dengan hasil pengukuran kadar lipid dari senyawa yang lebih rendah secara signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan dengan obat pembanding (Hawash dkk., 2022). Sembilan senyawa dari 5 spesies tanaman diketahui memiliki aktivitas poten sebagai antihiperlipidemia yang berpotensi untuk digunakan sebagai agen antihiperlipidemia. Senyawa senyawa tersebut secara ringkas disajikan pada Tabel 4.2.

Tabel 4.2 Senyawa dan golongan senyawa tanaman yang memiliki aktivitas poten sebagai agen antihiperlipidemia

Target Antihiperlipidemia	Senyawa Tanaman	Golongan Senyawa	Referensi
Lipase inhibitor	<i>pentagalloylglucopyranose</i> (PGG)	Fenolik	Gendaram dkk. (2017)
	<i>1-O-methyl-2,3,4,6-tetra-O-galloyl-β-D-glucopyranose</i>	Fenolik	
	<i>albiflorin R2</i>	Terpenoid	
	<i>albiflorin</i>	Terpenoid	
HMG-CoA reductase inhibitor	<i>cudraxanthone H</i>	Flavonoid	Jo dkk. (2019)
	<i>ganomycin I</i>	Terpenoid	Wang dkk. (2017)
	<i>ganomycin B</i>	Terpenoid	
	<i>1-(4-hydroxyphenyl)-2-((5,5,8a-trimethyl-2-methylenedecahydro-naphthalene-1-yl)methyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde</i>	Pirol	Jalaja dkk. (2021)
PCSK9 inhibitor	<i>hanabiratakelide A</i>	Aromatis	Bang dkk. (2017)

a. Senyawa tanaman obat antihiperlipidemia sebagai lipase inhibitor

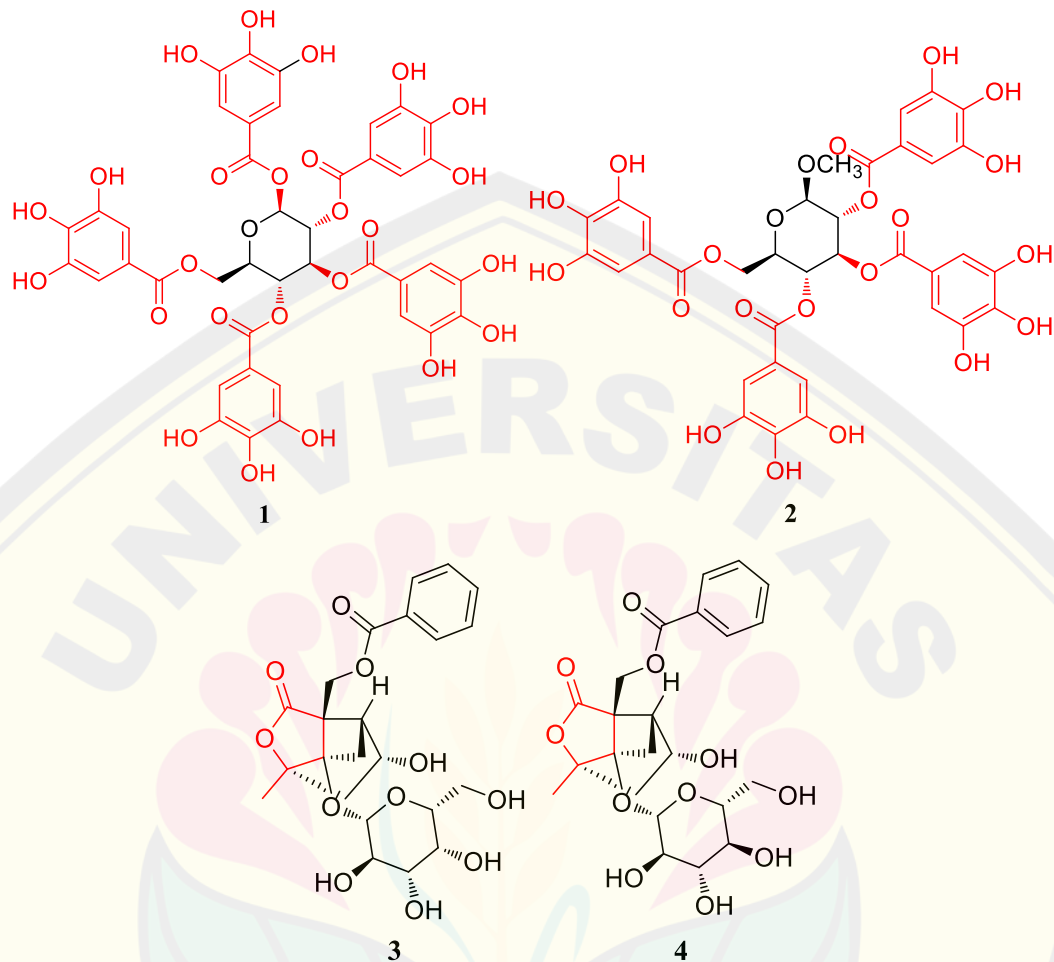
Senyawa tanaman obat yang diperoleh dari 39 tanaman dengan aktivitas sebagai lipase inhibitor terdiri dari 142 isolat senyawa dari golongan flavonoid, terpenoid, saponin, fenolik, alkaloid, keton, ester, lignanoid, fenetilol, steoid, tanin, aromatis, dan kuinon. Detail informasi senyawa tanaman obat antihiperlipidemia

sebagai lipase inhibitor tercantum dalam Lampiran 4.8. Senyawa flavonoid merupakan senyawa terbanyak yang ditemukan memiliki aktivitas sebagai lipase inhibitor (Won dkk., 2007; Ado dkk., 2013; Kato dkk., 2013; Kumar dkk., 2013; Zhu dkk., 2014; Wan dkk., 2016; Chen dkk., 2017; Elsbaey dkk., 2019; Fernando dkk., 2019; Jo dkk., 2019; Wu dan Tian, 2019; Jian dkk., 2022). Hasil ekstraksi data menunjukkan 5 isolat senyawa potensial sebagai agen antihiperlipidemia yang terdiri dari 2 senyawa fenolik dan 2 senyawa terpenoid dari *Paeonia lactiflora* serta 1 senyawa flavonoid dari *Cudrania tricuspidata* (Gendaram dkk., 2017; Jo dkk., 2019).

Gendaram dkk. (2017) melaporkan hasil isolasi dan identifikasi senyawa yang terkandung dalam ekstrak bagian aerial tanaman *Peonia lactiflora* untuk selanjutnya dilakukan uji aktivitas lipase inhibitor. Hasil menunjukkan 3 isolat senyawa baru dan 19 isolat senyawa yang telah diketahui sebelumnya. Senyawa tersebut terdiri dari senyawa flavonoid, fenolik, terpenoid, dan glukosida. Namun, aktivitas lipase inhibitor secara *in vitro* paling poten dimiliki oleh senyawa fenolik berupa *pentagalloylglucopyranose* (PGG) **1** dan *1-O-methyl-2,3,4,6-tetra-O-galloyl-β-D-glucopyranose* **2** serta senyawa terpenoid berupa albiflorin R2 **3**, dan albiflorin **4** (Tabel 4.2). Senyawa-senyawa tersebut memiliki nilai IC_{50} yang lebih kecil dibandingkan dengan nilai IC_{50} orlistat ($0,109 \pm 0,026$ mM) sebagai obat pembanding. Nilai IC_{50} tersebut adalah $0,021 \pm 0,062$ mM; $0,032 \pm 0,022$ mM; $0,102 \pm 0,076$ mM; dan $0,108 \pm 0,044$ mM. Struktur senyawa yang disajikan pada Gambar 4.2 menunjukkan bahwa jumlah gugus galoil atau siklus lakton berperan penting dalam aktivitas lipase inhibitor.

Beberapa penelitian telah melaporkan toksisitas akut dari PGG. Efek toksik tersebut dapat berupa penurunan tekanan darah secara signifikan yang dapat menyebabkan kematian dalam waktu 30 menit, penurunan berat badan, dan kelainan perilaku pada tikus (Zhang dkk., 2009; Cryan dkk., 2013). Penelitian yang dilakukan oleh Cryan dkk. (2013) menunjukkan penggunaan dosis maksimal pada tikus adalah sebesar 30 mg/kg/day secara intraperitoneal atau per oral. Selain itu, pemberian PGG secara per oral dengan dosis 100 mg/kgBB akan memberikan efek

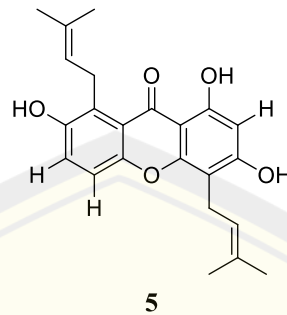
hipolipidemia secara signifikan melalui penurunan kadar trigliserida (Patnaik dkk., 2019).



Gambar 4.2 Struktur senyawa potensial dari *Paeonia lactiflora* sebagai lipase inhibitor (Gendaram dkk., 2017). 1 *pentagalloylglucopyranose* (PGG); 2 *1-O-methyl-2,3,4,6-tetra-O-galloyl-β-D-glucopyranose*; 3 albiflorin R2; 4 albiflorin. Warna merah pada senyawa 1 dan 2 menunjukkan gugus galoil dan pada senyawa 3 dan 4 menunjukkan siklus lakton.

Penelitian yang dilakukan oleh Jo dkk. (2019), menunjukkan bahwa 39 senyawa flavonoid berhasil diisolasi dari ekstrak batang *Cudrania tricuspidata* dengan 9 diantaranya merupakan senyawa baru. Hasil uji aktivitas lipase inhibitor secara *in vitro* menunjukkan bahwa seluruh senyawa memiliki aktivitas lipase inhibitor. Namun, *cudraxanthone H 5* merupakan senyawa dengan aktivitas paling poten dan lebih potensial dibandingkan dengan orlistat sebagai obat pembanding (Tabel 4.2). Nilai persentase penghambatan dari senyawa *cudraxanthone H* adalah

76,9 ± 2,3% yang lebih besar dari orlistat yaitu 76,2 ± 2,1%. Struktur senyawa *cudraxanthone H* disajikan pada Gambar 4.3.



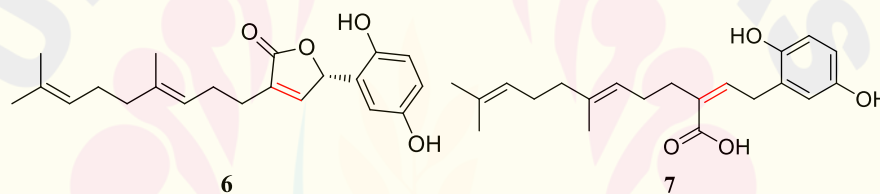
Gambar 4.3 Struktur senyawa potensial *cudraxanthone H* dari *Cudrania tricuspidata* sebagai lipase inhibitor (Jo dkk., 2019).

b. Senyawa tanaman obat antihiperlipidemia sebagai HMG-CoA *reductase* inhibitor

Senyawa tanaman obat yang diperoleh dari 14 tanaman dengan aktivitas sebagai HMG-CoA *reductase* inhibitor terdiri dari 31 isolat senyawa golongan terpenoid, eter, fenolik, pirol, flavonoid, dan saponin. Detail informasi senyawa tanaman obat antihiperlipidemia sebagai HMG-CoA *reductase* inhibitor tercantum dalam Lampiran 4.9. Sejumlah 9 isolat senyawa merupakan senyawa terpenoid dengan 2 isolat senyawa dari *Ganoderma leucocontextum* menunjukkan aktivitas HMG-CoA *reductase* yang lebih potensial dibandingkan dengan obat pembanding (Waddell dan Manning, 1993; Sashidhara dkk., 2011; Maurya dkk., 2012; Wang dkk., 2017; Zhang dkk., 2017). Selain itu, 6 senyawa pirol diketahui memiliki aktivitas sebagai HMG-CoA *reductase* inhibitor dengan 1 senyawa yang memiliki aktivitas lebih poten dibandingkan obat pembanding (Jalaja dkk., 2021).

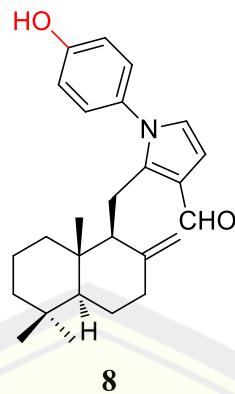
Hasil penelitian beberapa tahun terakhir menunjukkan berbagai bioaktivitas senyawa terpenoid dari *Ganoderma* yang meliputi aktivitas renoprotektif, antifibrotik, dan antialergi (Dou dkk., 2014; Luo dkk., 2015; Huang dkk., 2016). Penelitian aktivitas HMG-CoA *reductase* inhibitor yang dilakukan oleh Wang dkk. (2017) secara *in vitro* menghasilkan 8 senyawa hasil isolasi dengan 3 senyawa baru dan 5 senyawa yang telah diketahui sebelumnya dari ekstrak badan buah *Ganoderma leucocontextum*. Penelitian tersebut menunjukkan 4 isolat senyawa

memiliki aktivitas sebagai HMG-CoA *reductase* inhibitor yang terdiri dari *ganomycin I*, *ganomycin B*, *fornicin B*, dan *ganomycin C*. *Ganomycin I* **6** dan *ganomycin B* **7** diketahui memiliki aktivitas yang lebih poten daripada atorvastatin sebagai obat pembanding yang digunakan (Tabel 4.2). Nilai IC_{50} dari *ganomycin I* **6** adalah $12,3 \pm 1,7 \mu\text{M}$ dan *ganomycin B* **7** adalah $29,3 \pm 2,5 \mu\text{M}$. Sementara itu, nilai IC_{50} dari atorvastatin adalah sebesar $32,1 \pm 7,7 \mu\text{M}$. Struktur senyawa tersebut disajikan dalam Gambar 4.4. Berdasarkan analisis struktur-aktivitas yang telah dilakukan, dapat diketahui bahwa ikatan rangkap antara C-2 dan C-3 yang ditandai dengan warna merah pada Gambar 4.4 memiliki pengaruh secara signifikan terhadap potensi penghambatan HMG-CoA *reductase*. Penelitian tersebut juga melaporkan terkait uji toksisitas akut pemberian *ganomycin I* **6** secara oral dengan dosis hingga 3 g/kgBB menunjukkan tidak adanya efek toksik dan kematian selama 14 hari pengamatan.



Gambar 4.4 Struktur senyawa potensial dari *Ganoderma leucocontextum* sebagai HMG-CoA *reductase* inhibitor (Wang dkk., 2017). **6** *ganomycin I*; **7** *ganomycin B*

Penelitian yang dilakukan oleh Jalaja dkk. (2021) menunjukkan aktivitas HMG-CoA *reductase* dari 6 senyawa hasil isolasi ekstrak rimpang *Curcuma amada* secara *in vitro*. 1-(4-hydroxyphenyl)-2-((5,5,8a-trimethyl-2-methylenedecahydro-naphthalene-1-yl)methyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde **8** merupakan senyawa pirol dengan aktivitas HMG-CoA *reductase* inhibitor tertinggi dan lebih poten dibandingkan dengan obat pembanding (Tabel 4.2). Aktivitas potensial sebagai HMG-CoA *reductase* inhibitor diketahui dari nilai persentase penghambatan isolat senyawa yang lebih tinggi yaitu $78,61 \pm 2,80\%$ daripada pravastatin sebagai obat pembanding dengan nilai persentase penghambatan sebesar $78,05 \pm 5,4\%$. Struktur senyawa disajikan dalam Gambar 4.5.



Gambar 4.5 Struktur senyawa potensial 1-(4-hydroxyphenyl)-2-((5,5,8a-trimethyl-2-methylenedecahydro-naphthalene-1-yl)methyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde dari *Curcuma amada* sebagai HMG-CoA reductase inhibitor (Jalaja dkk., 2021).

Berdasarkan analisis struktur-aktivitas, dapat diketahui bahwa adanya gugus -OH pada posisi para cincin aromatik yang ditandai dengan warna merah pada Gambar 4.5 berperan sebagai penarik elektron dan memainkan peran penting dalam penghambatan sintesis kolesterol melalui interaksi ikatan hidrogen. Hasil tersebut menunjukkan bahwa senyawa tersebut dapat digunakan sebagai kandidat utama yang efektif dalam pengobatan hiperlipidemia. Sementara itu, hasil uji sitotoksitas yang telah dilakukan menunjukkan bahwa senyawa dengan rentang konsentrasi 0,5-100 μM tidak menunjukkan adanya efek sitotoksik (Jalaja dkk., 2021).

c. Senyawa tanaman obat antihiperlipidemia sebagai PCSK9 inhibitor

Senyawa tanaman obat yang diperoleh dari 9 tanaman dengan aktivitas sebagai PCSK9 inhibitor terdiri dari 35 isolat senyawa tanaman dari berbagai golongan, diantaranya adalah senyawa saponin, flavonoid, terpenoid, aromatis, dan kuinon. Detail informasi senyawa tanaman obat antihiperlipidemia sebagai PCSK9 inhibitor tercantum dalam Lampiran 4.10. Sejumlah 15 isolat senyawa merupakan senyawa flavonoid yang memiliki efek antiinflamasi dan antihiperlipidemia. Berbagai penelitian yang telah dilakukan menunjukkan banyaknya senyawa flavonoid yang berperan sebagai antiinflamasi dan beberapa diantaranya dapat berperan sebagai PCSK9 inhibitor (Ahn dkk., 2019). Selain itu, senyawa saponin

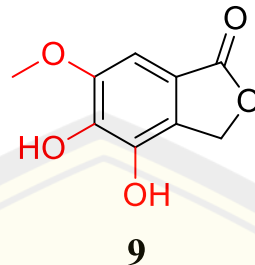
berada di urutan kedua dengan jumlah isolat senyawa terbanyak sebagai PCSK9 inhibitor. Penelitian oleh Weng dkk. (2021) dan Huang dkk. (2022) menunjukkan aktivitas senyawa saponin sebagai antihiperlipidemia dengan menghambat PCSK9.

Hasil ekstraksi data menunjukkan 1 isolat senyawa poten sebagai PCSK9 inhibitor dari senyawa golongan aromatis (Tabel 4.2). Penelitian yang dilakukan oleh Bang dkk. (2017) berhasil melakukan 14 isolasi senyawa aromatis dari ekstrak badan buah *Sparassis crispa* dengan 4 senyawa baru dan 10 senyawa yang telah diketahui sebelumnya. Namun, aktivitas sebagai PCSK9 inhibitor hasil pengujian *in vitro* hanya dimiliki oleh 1 senyawa baru berupa *sparoside A* dan 3 senyawa yang telah diketahui sebelumnya berupa *hanabiratakelide A*, *adenosine*, dan *5 α ,6 α -epoxy-(22E,24R)-ergosta-8(14),22-diene-3 β ,7 β -diol*. Aktivitas PCSK9 inhibitor tertinggi dimiliki oleh *hanabiratakelide A 9* dengan nilai IC₅₀ yang lebih rendah dibandingkan dengan obat pembanding. Nilai IC₅₀ dari isolat senyawa tersebut adalah 7,18 μ M dan nilai IC₅₀ dari berberin sebagai obat pembanding adalah sebesar 8,04 μ M.

Berberin merupakan senyawa aktif tanaman hasil isolasi dari spesies tanaman *Berberies*. Berberin telah diketahui memiliki aktivitas inhibitor PCSK9 yang kuat sehingga umumnya digunakan sebagai kontrol positif dalam pengujian senyawa PCSK9 inhibitor (Adorni dkk., 2020; Wang dkk., 2020). Selain itu, obat-obat golongan PCSK9 inhibitor yang tersedia saat ini hanya berupa antibodi monoklonal seperti alirocumab dan evolocumab. Antibodi monoklonal tersebut memiliki beberapa kelemahan seperti harga yang mahal, hanya dapat diberikan secara subkutan dengan tingkat penerimaan pasien rendah, dan potensi imunogenisitas untuk pengobatan jangka panjang (Adorni dkk., 2020). Oleh karena itu, penemuan agen antihiperlipidemia dari senyawa tanaman obat diperlukan untuk mengatasi berbagai kelemahan antibodi monoklonal yang tersedia serta untuk mendapatkan pengobatan yang paling aman dan efektif.

Sejauh ini, senyawa *hanabiratakelide A 9* merupakan senyawa dengan aktivitas PCSK9 inhibitor paling poten (Gambar 4.6) (Bang dkk., 2017). Berdasarkan hasil analisis hubungan struktur dan aktivitas pada penelitian tersebut, diketahui bahwa pola 4,5,6-trioksigenasi pada bagian *phtalide* yang ditandai dengan

warna merah pada Gambar 4.6 memiliki peran penting dalam aktivitas penghambatan PCSK9 dibandingkan dengan pola di-oksigenasi atau tetra-oksigenasi (Bang dkk., 2017).



Gambar 4.6 Struktur senyawa potensial *hanabiratakalide A* dari *Sparassis crispa* sebagai PCSK9 inhibitor (Bang dkk., 2017).

d. Senyawa tanaman obat antihiperlipidemia sebagai CETP inhibitor

Artikel relevan yang diperoleh dari hasil seleksi artikel menunjukkan bahwa senyawa fenolik berupa [10]-dehydrogingerdione (DGHD) yang didapatkan dari rimpang jahe memiliki aktivitas sebagai CETP inhibitor (Choi dkk., 2011). Detail informasi senyawa tanaman obat antihiperlipidemia sebagai CETP inhibitor tercantum dalam Lampiran 4.11. Penelitian yang dilakukan oleh Choi dkk. (2011) secara *in vitro* menunjukkan aktivitas CETP inhibitor dari DGHD hasil isolasi ekstrak rimpang jahe dari Korea melalui nilai IC_{50} sebesar 35 μ M dan D-sphingosine sebagai kontrol positif sebesar 11,5 μ M. Hasil tersebut menunjukkan nilai IC_{50} isolat senyawa yang lebih besar daripada kontrol positif sehingga pada penelitian ini aktivitas CETP inhibitor DGHD lebih rendah daripada obat pembanding (Choi dkk., 2011).

BAB 5. KESIMPULAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan data, hasil analisis, dan pembahasan yang telah diuraikan, kesimpulan yang dapat diambil dari penelitian tanaman obat sebagai antihiperlipidemia dengan target tertentu adalah:

- a. Terdapat 5 famili tanaman dengan senyawa antihiperlipidemia poten yang terdiri dari Ranunculaceae dan Moraceae sebagai lipase inhibitor, Zingiberaceae dan Ganodermataceae sebagai HMG-CoA *reductase* inhibitor, dan Sparassidaceae sebagai PCSK9 inhibitor.
- b. Terdapat 9 senyawa tanaman antihiperlipidemia poten dan berpotensi sebagai agen antihiperlipidemia yang terdiri dari senyawa fenolik, flavonoid, dan terpenoid sebagai lipase inhibitor, senyawa terpenoid dan pirol sebagai HMG-CoA *reductase* inhibitor, dan senyawa aromatis sebagai PCSK9 inhibitor.

5.2 Saran

- a. Perlu dilakukan identifikasi literatur pada basis data lain dengan memperluas kriteria inklusi, seperti penggunaan beberapa bahasa untuk memperluas informasi terkait senyawa tanaman obat yang berpotensi sebagai agen antihiperlipidemia dengan target tertentu.
- b. Perlu dilakukan eksplorasi terkait senyawa tanaman obat yang dapat digunakan sebagai agen antihiperlipidemia dengan target lain apabila tersedia.
- c. Perlu dilakukan eksplorasi terkait famili dan golongan senyawa tanaman yang telah dilaporkan untuk mengetahui spesies tanaman dan isolat senyawa lain yang memiliki aktivitas sebagai antihiperlipidemia dengan target tertentu.
- d. Informasi terkait isolat senyawa tanaman obat yang telah diperoleh dapat digunakan untuk melakukan pengujian lebih lanjut dalam penemuan dan pengembangan obat antihiperlipidemia.

DAFTAR PUSTAKA

- Adnan, T., A. Munazza, W. M. Chaudhri, A. Zil-E-ali, M. U. M. Gondal, S. M. H. Ali, M. Nusrat, dan S. Wasiq. 2018. Pathophysiology of dyslipidemia and its management by pcsk9 inhibitors: a literature review. *Internal Medicine and Medical Investigation Journal*. 3(3):92–99.
- Ado, M. A., F. Abas, A. S. Mohammed, dan H. M. Ghazali. 2013. Anti- and pro-lipase activity of selected medicinal, herbal and aquatic plants, and structure elucidation of an anti-lipase compound. *Molecules*. 18(12):14651–14669.
- Adorni, M. P., F. Zimetti, M. G. Lupo, M. Ruscica, dan N. Ferri. 2020. Naturally occurring pcsk9 inhibitors. *Nutrients*. 12(5):1–31.
- Ahmed, S., P. Shah, dan O. Ahmed. 2022. *Biochemistry, Lipids*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. *StatPearls [Internet]*.
- Ahn, J., Y.-M. Kim, H.-S. Chae, Y. H. Choi, H.-C. Ahn, H. Yoo, M. Kang, J. Kim, dan Y.-W. Chin. 2019. Prenylated flavonoids from the roots and rhizomes of sophora tonkinensis and their effects on the expression of inflammatory mediators and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *Journal of Natural Products*. 82(2):309–317.
- Alam, K., A. Mannan, dan M. A. Bin Nyeem. 2018. Antihyperlipidemic effect of some medicinal plants used in bangladeshi traditional medicine: a review. *International Journal of Chemistry Studies*. 2(3):25–29.
- Arantes, A. A., P. L. Fale, L. C. B. Costa, R. Pacheco, L. Ascensao, dan M. L. Serralheiro. 2016. Inhibition of hmg-coa reductase activity and cholesterol permeation through caco-2 cells by caffeoylquinic acids from vernonia condensata leaves. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 26(6):738–743.
- Arksey, H. dan L. O'Malley. 2005. Scoping studies: towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology: Theory*

and Practice. 8(1):19–32.

Asija, R., C. Singh, dan Hemlata. 2016. A comprehensive review on antihyperlipidemic activity of various medicinal plants. *International Journal of Current Pharmaceutical Review and Research*. 7(6):407–415.

Bang, S., H.-S. Chae, C. Lee, H. G. Choi, J. Ryu, W. Li, H. Lee, G.-S. Jeong, Y.-W. Chin, dan S. H. Shim. 2017. New aromatic compounds from the fruiting body of *sparassis crispa* (wulf.) and their inhibitory activities on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 mrna expression. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 65(30):6152–6157.

Baskaran, G., S. Salvamani, S. A. Ahmad, N. A. Shaharuddin, P. D. Pattiram, dan M. Y. Shukor. 2015. HMG-coa reductase inhibitory activity and phytocomponent investigation of *basella alba* leaf extract as a treatment for hypercholesterolemia. *Drug Design, Development and Therapy*. 9:509–517.

Bayly, G. R. 2014. *Lipids and Disorders of Lipoprotein Metabolism*. Edisi Tiga. Elsevier Ltd.

Cerqueira, N. M. F. S. A., E. F. Oliveira, D. S. Gesto, D. Santos-Martins, C. Moreira, H. N. Moorthy, M. J. Ramos, dan P. A. Fernandes. 2016. Cholesterol biosynthesis: a mechanistic overview. *Biochemistry*. 55

Chang, Y., D. Zhang, G. Yang, Y. Zheng, dan L. Guo. 2021. Screening of anti-lipase components of *artemisia argyi* leaves based on spectrum-effect relationships and hplc-ms/ms. *Frontiers in Pharmacology*. 12:675396.

Chanmee, W., C. Chaicharoenpong, dan A. Petsom. 2013. Lipase inhibitor from fruits of *solanum stramonifolium* jacq. *Food and Nutrition Sciences*. 4(5):554–558.

Charles Sturt University. 2023. ASC202 Research Skills Guide: Use Journal Databases. <https://libguides.csu.edu.au/asc202> [Diakses pada January 16, 2023].

- Chen, H.-C., P.-Y. Chen, M.-J. Wu, M.-H. Tai, dan J.-H. Yen. 2016. Tanshinone iia modulates low density lipoprotein uptake via down-regulation of pcsk9 gene expression in hepg2 cells. *PLoS One*. 11(9):e0162414/1.
- Chen, T., Y. Li, dan L. Zhang. 2017. Nine different chemical species and action mechanisms of pancreatic lipase ligands screened out from forsythia suspensa leaves all at one time. *Molecules*. 22(5)
- Choi, S.-Y., G.-S. Park, S. Y. Lee, J. Y. Kim, dan Y. K. Kim. 2011. The conformation and cetp inhibitory activity of [10]-dehydrogingerdione isolated from zingiber officinale. *Archives of Pharmacal Research*. 34(5):727–731.
- Chung, S. I., L. M. P. Lo, S. C. Lee, S. J. Yi, dan M. Y. Kang. 2016. Antihyperlipidemic effects of korean ginseng in high-fat diet-fed ovariectomized rats. *Food Science and Biotechnology*. 25(4):1155–1161.
- Colquhoun, H. L., D. Levac, K. K. O. Brien, S. Straus, A. C. Tricco, L. Perrier, M. Kastner, dan D. Moher. 2014. Scoping reviews : time for clarity in definition , methods , and reporting. *Journal of Clinical Epidemiology*. 67(12):1291–1294.
- Cryan, L. M., L. Bazinet, K. A. Habeshian, S. Cao, J. Clardy, K. A. Christenser, dan M. S. Rogers. 2013. 1,2,3,4,6-penta-o-galloyl- β -d-glucopyranose (pgg) inhibits angiogenesis via inhibition of cmg2. *J Med Chem*. 56(5):1940–1945.
- Culpeper, J. dan J. Demmen. 2015. *The Cambridge Handbook of English Corpus Linguistics*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Dipiro, J. T., G. C. Yee, L. M. Posey, S. T. Haines, T. D. Nolin, dan V. Ellingrod. 2020. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach 11th Edition*. New York. McGraw-Hill Education.
- Dou, M., L. Di, L. L. Zhou, Y. M. Yan, X. L. Wang, F. J. Zhou, Z. L. Yang, R. T. Li, F. F. Hou, dan Y. X. Cheng. 2014. Cochlearols a and b, polycyclic meroterpenoids from the fungus ganoderma cochlear that have renoprotective activities. *Organic Letters*. 16(23):6064–6067.

- Elsbaey, M., Y. Amen, T. Nakagawa, dan K. Shimizu. 2019. White poplar: targeted isolation of pancreatic lipase inhibitors. *Industrial Crops and Products*. 141:111778.
- Fei, H., M. Li, W. Liu, L. Sun, N. Li, L. Cao, Z. Meng, W. Huang, G. Ding, Z. Wang, dan W. Xiao. 2016. Potential lipase inhibitors from chinese medicinal herbs. *Pharmaceutical Biology*. 54(12):2845–2850.
- Feingold, K. R. 2021. *Introduction to Lipid and Lipoproteins*. South Darmouth (MA): MDText.com. *Endotext [Internet]*.
- Fernando, W. I. T., A. M. K. C. Attanayake, H. K. I. Perera, R. Sivakanesan, L. Jayasinghe, H. Araya, dan Y. Fujimoto. 2019. Isolation, identification and characterization of pancreatic lipase inhibitors from trigonella foenum-graecum seeds. *South African Journal of Botany*. 121:418–421.
- Gabrielson, S. W. 2018. Resource review. *Journal of the Medical Library Association*. 106(4):588–590.
- Gendaram, O., L. Daowan, P. Erdenetsogt, dan P. Peter. 2017. Pancreatic lipase inhibitory and antioxidative constituents from the aerial parts of paeonia lactiflora pall. (ranunculaceae). *Phytochemistry Letters*. 21:240–246.
- George, G., D. P. S, dan A. T. Paul. 2021. Development and validation of a new hptlc-hrms method for the quantification of a potent pancreatic lipase inhibitory lead echitamine from alstonia scholaris. *Natural Product Research*. 35(22):4680–4684.
- Grant, M. J. dan A. Booth. 2009. A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health Information and Libraries Journal*. 26(2):91–108.
- Grewal, A., H. Kataria, dan I. Dhawan. 2016. Literature search for research planning and identification of research problem. *Indian Journal of Anaesthesia*. 60(9):635–639.

- Grundy, S. M., N. J. Stone, A. L. Bailey, C. Beam, K. K. Birtcher, R. S. Blumenthal, L. T. Braun, S. De Ferranti, J. Faiella-Tommasino, D. E. Forman, R. Goldberg, P. A. Heidenreich, M. A. Hlatky, D. W. Jones, D. Lloyd-Jones, N. Lopez-Pajares, C. E. Ndumele, C. E. Orringer, C. A. Peralta, J. J. Saseen, S. C. Smith, L. Sperling, S. S. Virani, dan J. Yeboah. 2019. Cholesterol clinical practice guidelines. *Circulation*. 139:1046–1081.
- Ha, M. T., M. H. Tran, K. J. Ah, K.-J. Jo, J. Kim, W. D. Kim, W. J. Cheon, M. H. Woo, S. H. Ryu, dan B. S. Min. 2016. Potential pancreatic lipase inhibitory activity of phenolic constituents from the root bark of morus alba l. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 26(12):2788–2794.
- Handa, M., T. Murata, K. Kobayashi, E. Selenge, T. Miyase, J. Batkhuu, dan F. Yoshizaki. 2013. Lipase inhibitory and ldl anti-oxidative triterpenes from abies sibirica. *Phytochemistry*. 86:168–175.
- Hawash, M., N. Jaradat, M. Abualhasan, M. Thaher, R. Sawalhi, N. Younes, A. Shanaa, M. Nuseirat, dan A. Mousa. 2022. In vitro and in vivo assessment of the antioxidant potential of isoxazole derivatives. *Scientific Reports*. 12(1):1–8.
- Hill, M. F. dan B. Bordon. 2022. *Hyperlipidemia*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. *StatPearls [Internet]*.
- Huang, S. Z., B. H. Cheng, Q. Y. Ma, Q. Wang, F. D. Kong, H. F. Dai, S. Q. Qiu, P. Y. Zheng, Z. Q. Liu, dan Y. X. Zhao. 2016. Anti-allergic prenylated hydroquinones and alkaloids from the fruiting body of ganoderma calidophilum. *RSC Advances*. 6(25):21139–21147.
- Huang, Y.-P., Y.-S. Wang, B.-W. Liu, Z. Song, X.-S. Liang, Y. Teng, J. Zhang, Z.-Q. Yin, dan K. Pan. 2022. Dammarane-type saponins with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitory activity from gynostemma pentaphyllum. *Phytochemistry*. 194:113005.
- Iqbal, D., M Salman Khan, Mohd Sajid Khan, S. Ahmad, M. S. Hussain, dan M.

- Ali. 2015. Bioactivity guided fractionation and hypolipidemic property of a novel hmg-coa reductase inhibitor from ficus virens ait. *Lipids in Health and Disease*. 14:15.
- Jalaja, R., S. G. Leela, S. Mohan, M. S. Nair, R. K. Gopalan, dan S. B. Somappa. 2021. Anti-hyperlipidemic potential of natural product based labdane-pyrroles via inhibition of cholesterol and triglycerides synthesis. *Bioorganic Chemistry*. 108:104664.
- Jang, D. S., G. Y. Lee, J. Kim, Y. M. Lee, J. M. Kim, Y. S. Kim, dan J. S. Kim. 2008. A new pancreatic lipase inhibitor isolated from the roots of actinidia arguta. *Archives of Pharmacal Research*. 31(5):666–670.
- Jian, J., J. Yuan, Y. Fan, J. Wang, T. Zhang, J. Kool, dan Z. Jiang. 2022. High-resolution bioassay profiling with complemented sensitivity and resolution for pancreatic lipase inhibitor screening. *Molecules*. 27(20)
- Jo, Y. H., S. B. Kim, J. H. Ahn, A. Turk, E.-B. Kwon, M.-O. Kim, B. Y. Hwang, dan M. K. Lee. 2019. Xanthones from the stems of cudrania tricuspidata and their inhibitory effects on pancreatic lipase and fat accumulation. *Bioorganic Chemistry*. 92:103234.
- Kalita, S. dan A. Hazarika. 2021. A mini-review on plants with potential anti-hyperlipidemic properties of northeast india. *International Research Journal of Plant Science*. 12(3):1–11.
- Kato, E., R. Nakagomi, M. D. P. T. Gunawan-Puteri, dan J. Kawabata. 2013. Identification of hydroxychavicol and its dimers, the lipase inhibitors contained in the indonesian spice, eugenia polyantha. *Food Chemistry*. 136(3–4):1239–1242.
- Kim, E., Y.-M. Kim, J. Ahn, H.-S. Chae, Y.-W. Chin, dan J. Kim. 2021. Prenylated flavonoid glycosides with psk9 mrna expression inhibitory activity from the aerial parts of epimedium koreanum. *Molecules*. 26(12):3590.
- Koo, M., S. H. Kim, N. Lee, M. Y. Yoo, S. Y. Ryu, D. Y. Kwon, dan Y. S. Kim.

2008. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coa (hmg-coa) reductase inhibitory effect of vitis vinifera. *Fitoterapia*. 79(3):204–206.

Kumar, D., A. Karmase, S. Jagtap, R. Shekhar, dan K. K. Bhutani. 2013. Pancreatic lipase inhibitory activity of cassiamin a, a bianthraquinone from cassia siamea. *Natural Product Communications*. 8(2):195–198.

Kumar, S. dan K. R. Alagawadi. 2013. Anti-obesity effects of galangin, a pancreatic lipase inhibitor in cafeteria diet fed female rats. *Pharmaceutical Biology (London, United Kingdom)*. 51(5):607–613.

Kwon, C.-S., H. Y. Sohn, S. H. Kim, J. H. Kim, K. H. Son, J. S. Lee, J. K. Lim, dan J.-S. Kim. 2003. Anti-obesity effect of dioscorea nipponica makino with lipase-inhibitory activity in rodents. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 67(7):1451–1456.

Kwon, O. J., J.-S. Bae, H. Y. Lee, J.-Y. Hwang, E.-W. Lee, H. Ito, dan T. H. Kim. 2013. Pancreatic lipase inhibitory gallotannins from galla rhois with inhibitory effects on adipocyte differentiation in 3t3-l1 cells. *Molecules*. 18(9):10629–10638.

Lee, I.-A., J. H. Lee, N.-I. Baek, dan D.-H. Kim. 2005. Antihyperlipidemic effect of crocin isolated from the fructus of gardenia jasminoides and its metabolite crocetin. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 28(11):2106–2110.

Li, L., M.-L. Fan, Y.-N. Li, Y.-X. Huang, X.-F. Liu, dan J.-H. Liu. 2020. A rapid strategy for screening high-efficiency proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors from ginkgo biloba leaves by ligand fishing, hplc-q-tof-ms and interdisciplinary assay. *Journal of Food and Drug Analysis*. 28(2):273–282.

Libraries MIT. 2021. Database Search Tips: Boolean Operators. <https://libguides.mit.edu/c.php?g=175963&p=1158594> [Diakses pada January 13, 2023].

Liu, T., D. Zhao, dan Y. Qi. 2022. Global trends in the epidemiology and

management of dyslipidemia. *Journal of Clinical Medicine*. 11(21)

Luo, Q., L. Di, W. F. Dai, Q. Lu, Y. M. Yan, Z. L. Yang, R. T. Li, dan Y. X. Cheng. 2015. Applanatumin a, a new dimeric meroterpenoid from ganoderma applanatum that displays potent antifibrotic activity. *Organic Letters*. 17(5):1110–1113.

Marques, L. R., T. A. Diniz, B. M. Antunes, F. E. Rossi, E. C. Caperuto, F. S. Lira, dan D. C. Gonçalves. 2018. Reverse cholesterol transport: molecular mechanisms and the non-medical approach to enhance hdl cholesterol. *Frontiers in Physiology*. 9(526):1–11.

Marrelli, M., F. Grande, M. A. Occhiuzzi, F. Maione, N. Mascolo, dan F. Conforti. 2021. Cryptotanshinone and tanshinone iia from salvia milthiorrhiza bunge (danshen) as a new class of potential pancreatic lipase inhibitors. *Natural Product Research*. 35(5):863–866.

Maurya, R., A. Srivastava, P. Shah, M. I. Siddiqi, S. M. Rajendran, A. Puri, dan P. P. Yadav. 2012. β -amyrin acetate and β -amyrin palmitate as antidyslipidemic agents from wrightia tomentosa leaves. *Phytomedicine : International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*. 19:682–685.

Min, S.-W. dan D.-H. Kim. 2007. Kakkalide and irisolidone: hmg-coa reductase inhibitors isolated from the flower of pueraria thunbergiana. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 30(10):1965–1968.

Mishra, J., A. Bhardwaj, dan K. Misra. 2018. *Curcuma Sp.: The Nature's Souvenir for High-Altitude Illness*. Elsevier Inc.

Munn, Z., M. D. J. Peters, C. Stern, C. Tufanaru, A. Mcarthur, dan E. Aromataris. 2018. Systematic review or scoping review? guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Medical Research Methodology*. 18:1–7.

National Library of Medicine. 2020. PubMed Overview. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/> [Diakses pada February 11, 2023].

- Nelson, R. H. 2013. Hyperlipidemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Primary Care - Clinics in Office Practice*. 40(1):195–211.
- Nhoek, P., H.-S. Chae, Y.-M. Kim, P. Pel, J. Huh, H. W. Kim, Y. H. Choi, K. Lee, dan Y.-W. Chin. 2021. Sesquiterpenoids from the aerial parts of *salvia plebeia* with inhibitory activities on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 expression. *Journal of Natural Products*. 84(2):220–229.
- Nhoek, P., H.-S. Chae, J. N. Masagalli, K. Mailar, P. Pel, Y.-M. Kim, W. J. Choi, dan Y.-W. Chin. 2018. Discovery of flavonoids from *scutellaria baicalensis* with inhibitory activity against psck 9 expression: isolation, synthesis and their biological evaluation. *Molecules*. 23(504):1–11.
- Page, M. J., J. E. McKenzie, I. Boutron, T. C. Hoffmann, C. D. Mulrow, L. Shamseer, J. M. Tetzlaff, E. A. Akl, S. E. Brennan, R. Chou, J. Glanville, J. M. Grimshaw, A. M. L. Hróbjartsson, T. Li, E. W. Loder, E. Mayo-Wilson, S. McDonald, L. A. McGuinness, L. A. Stewart, J. Thomas, A. C. Tricco, V. A. Welch, P. Whiting, dan D. Moher. 2021. The prisma 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 372
- Patnaik, S. S., D. T. Simionescu, C. J. Goergen, K. Hoyt, S. Sirsi, dan E. A. Finol. 2019. Pentagalloyl glucose and its functional role in vascular health: biomechanics and drug-delivery characteristics. *Annals of Biomedical Engineering*. 47(1):39–59.
- Pedrelli, M. 2014. Understanding the Molecular Mechanisms behind Lipid Homeostasis: The Role of ApoE and Hepatic ACAT 2 in Atherogenesis
- Pereira, M. N., A. B. Justino, M. M. Martins, L. G. Peixoto, D. D. Vilela, P. S. Santos, T. L. Teixeira, C. Vieira da Silva, L. R. Goulart, M. Pivatto, dan F. S. Espindola. 2017. Stephalagine, an alkaloid with pancreatic lipase inhibitory activity isolated from the fruit peel of *annona crassiflora* mart. *Industrial Crops and Products*. 97:324–329.
- Rahmany, S. dan I. Jialal. 2022. *Biochemistry, Chylomicron*. Treasure Island (FL):

StatPearls Publishing. *StatPearls [Internet]*.

Ranong, S. N., K. Likhitwitayawuid, W. Mekboonsonglarp, dan B. Sritularak. 2019. New dihydrophenanthrenes from dendrobium infundibulum. *Natural Product Research*. 33(3):420–426.

Ratnadewi, A. A. I., L. D. Wahyudi, J. Rochman, Susilowati, A. S. Nugraha, dan T. A. Siswoyo. 2020. Revealing anti-diabetic potency of medicinal plants of meru betiri national park, jember – indonesia. *Arabian Journal of Chemistry*. 13(1):1831–1836.

Reinders, N. J., A. Branco, K. Wright, P. C. Fletcher, dan P. J. Bryden. 2019. Scoping review : physical activity and social functioning in young people with autism spectrum disorder. *Frontiers in Physiology*. 10(120):1–17.

Ressaissi, A., N. Attia, P. L. Fale, R. Pacheco, B. L. Victor, M. Machuqueiro, dan M. L. M. Serralheiro. 2017. Isorhamnetin derivatives and piscidic acid for hypercholesterolemia: cholesterol permeability, hmg-coa reductase inhibition, and docking studies. *Archives of Pharmacal Research*. 40(11):1278–1286.

Sashidhara, K. V, S. P. Singh, A. Srivastava, A. Puri, Y. S. Chhonker, R. S. Bhatta, P. Shah, dan M. I. Siddiqi. 2011. Discovery of a new class of hmg-coa reductase inhibitor from polyalthia longifolia as potential lipid lowering agent. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 46(10):5206–5211.

Selcuk, A. A. 2019. A guide for systematic reviews : prisma. *Turk Arch Otorhinolaryngol*. 57(1):57–58.

Shahrajabian, M. H., W. Sun, dan Q. Cheng. 2019. Clinical aspects and health benefits of ginger (*zingiber officinale*) in both traditional chinese medicine and modern industry. *Acta Agriculturae Scandinavica Section B: Soil and Plant Science*. 69(6):546–556.

Shin, J.-E., M. J. Han, M.-C. Song, N.-I. Baek, dan D.-H. Kim. 2004. 5-hydroxy-7-(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl)-1-phenyl-3-heptanone: a pancreatic lipase inhibitor isolated from *alpinia officinarum*. *Biological & Pharmaceutical*

Bulletin. 27(1):138–140.

Snyder, H. 2019. Literature review as a research methodology : an overview and guidelines. *Journal of Business Research*. 104:333–339.

Song, Z., A. M. Xiaoli, dan F. Yang. 2018. Regulation and metabolic significance of de novo lipogenesis in adipose tissues. *Nutrients*. 10(10):1–22.

Sugimoto, S., S. Nakamura, S. Yamamoto, C. Yamashita, Y. Oda, H. Matsuda, dan M. Yoshikawa. 2009. Brazilian natural medicines. iii. structures of triterpene oligoglycosides and lipase inhibitors from mate, leaves of *Ilex paraguariensis*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 57(3):257–261.

Tamokou, J. de D., A. T. Mbaveng, dan V. Kuete. 2017. *Antimicrobial Activities of African Medicinal Spices and Vegetables*. Elsevier Inc.

Tan, Y. Q., H. W. Chen, J. Li, dan Q. J. Wu. 2020. Efficacy, chemical constituents, and pharmacological actions of *radix paeoniae rubra* and *radix paeoniae alba*. *Frontiers in Pharmacology*. 11(1054):1–11.

Tang, S., S. Liu, Y. Wang, D. Gu, J. Tian, dan Y. Yang. 2022. A simple and effective method based on enzyme-ligand complex for affinity analysis of lipase inhibitor from *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*. 1208:123393.

Taufiq, S. dan H. Noor. 2019. Pathophysiology of dyslipidemia in modern medicine and its correlation in unani literature. *International Journal of Science and Healthcare Research*. 4(1):362.

Tricco, A. C., E. Lillie, W. Zarin, K. O'Brien, H. Colquhoun, M. Kastner, D. Levac, C. Ng, J. P. Sharpe, K. Wilson, M. Kenny, R. Warren, C. Wilson, H. T. Stelfox, dan S. E. Straus. 2016. A scoping review on the conduct and reporting of scoping reviews. *BMC Medical Research Methodology*. 16(1):1–11.

UNC University Libraries. 2022. Creating a PRISMA Flow Diagram: PRISMA

2020. <https://guides.lib.unc.edu/prisma> [Diakses pada February 10, 2023].
- Vu, V.-T., X.-L. Chen, L.-Y. Kong, dan J.-G. Luo. 2020. Melipatulinoses a-c, three lignan-phloroglucinol hybrids from *Melicope patulinervia*. *Organic Letters*. 22(4):1380–1384.
- Waddell, T. G. dan D. A. Manning. 1993. Chemistry of tennessee folk medicinal plants: the cyclopentenone unit of tenulin is required for high activity as an hmg coa reductase inhibitor. *Journal of the Tennessee Academy of Science*. 68(4):109.
- Wan, L.-H., X.-L. Jiang, Y.-M. Liu, J.-J. Hu, J. Liang, dan X. Liao. 2016. Screening of lipase inhibitors from *Scutellaria baicalensis* extract using lipase immobilized on magnetic nanoparticles and study on the inhibitory mechanism. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 408(9):2275–2283.
- Wang, C., Q. Yan, Y. Wang, S. Huang, J. Ning, L. Feng, C. Sun, B. Zhang, D. Li, dan X. Ma. 2019. Ebracpenes a and b, unusual ring c-seco and ring d-aromatic nor-triterpenoids, from *Euphorbia ebracteolata* and lipase inhibitory evaluation. *Journal of Organic Chemistry*. 84(3):1624–1629.
- Wang, K., L. Bao, K. Ma, J. Zhang, B. Chen, J. Han, J. Ren, H. Luo, dan H. Liu. 2017. A novel class of α -glucosidase and hmg-coa reductase inhibitors from *Ganoderma leucocontextum* and the anti-diabetic properties of ganomycin i in kk-ay mice. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 127:1035–1046.
- Wang, X., X. Chen, X. Zhang, C. Su, M. Yang, W. He, Y. Du, S. Si, L. Wang, dan B. Hong. 2020. A small-molecule inhibitor of pcsk9 transcription ameliorates atherosclerosis through the modulation of foxo1/3 and hnf1 α . *EBioMedicine*. 52
- Watanabe, D., R. Kerakawati, T. Morita, T. Nakamura, K. Ueno, T. Kumamoto, W. Nakanishi, T. Ishikawa, J. Uzawa, H. Seki, M. Tachi, K. Harada, Y. Higuchi, dan C. Chaichantipyuth. 2009. Isolation of β -sitosterol and digalactopyranosyl-diacylglyceride from *Citrus hystrix*, a thai traditional herb,

as pancreatic lipase inhibitors. *Heterocycles*. 78(6):1497–1505.

Weng, X., Y.-Y. Lou, Y.-S. Wang, Y.-P. Huang, J. Zhang, Z.-Q. Yin, dan K. Pan. 2021. New dammarane-type glycosides from *Gynostemma pentaphyllum* and their lipid-lowering activity. *Bioorganic Chemistry*. 111:104843.

Won, S.-R., S.-K. Kim, Y.-M. Kim, P.-H. Lee, J.-H. Ryu, J.-W. Kim, dan H.-I. Rhee. 2007. Licochalcone A: a lipase inhibitor from the roots of *Glycyrrhiza uralensis*. *Food Research International*. 40(8):1046–1050.

Wu, S. dan L. Tian. 2019. A new flavone glucoside together with known ellagitannins and flavones with anti-diabetic and anti-obesity activities from the flowers of pomegranate (*Punica granatum*). *Natural Product Research*. 33(2):252–257.

Xuan, Y., W. Xin-Pei, L. Fan, J. Jing-Fei, L. Jun, X. Dong-Ming, dan D. Li-Jun. 2017. Pomegranate leaf attenuates lipid absorption in the small intestine in hyperlipidemic mice by inhibiting lipase activity. *Chinese Journal of Natural Medicines*. 15(10):732–739.

Yadav, S., T. Satapathy, A. Roy, dan P. Prasad. 2014. Antihyperlipidemic potential of herbals. *Journal of Applied Pharmaceutical Research*. 2:7–17.

Yamada, K., T. Murata, K. Kobayashi, T. Miyase, dan F. Yoshizaki. 2010. A lipase inhibitor monoterpene and monoterpene glycosides from *Monarda punctata*. *Phytochemistry (Elsevier)*. 71(16):1884–1891.

Yang, F., M. Kim, L. Gu, L. Li, L. Yang, dan Z. Wang. 2022. Stimulation quantification of four natural lipase inhibitors from *Alismatis rhizoma* by high-performance thin-layer chromatography method. *Journal of Planar Chromatography--Modern TLC*. 35(1):3–12.

Yang, J., Y. Qi, H. Li, M. Jiang, Y. Zhu, R. Xue, L. Yu, W. Chen, dan B. Han. 2021. Determination of quinic acids in *Helichrysum arenarium* (L.) Moench by ultrafiltration affinity and ultra-high-performance liquid chromatography coupled with quadrupole-time-of-flight mass spectrometry (UF-UPLC-Q-TOF-MS).

Analytical Letters. 54(5):772–789.

Yang, K., J. Wang, H. Xiang, P. Ding, T. Wu, dan G. Ji. 2022. LCAT- targeted therapies: progress, failures and future. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 147(112677):1–11.

Ye, X.-L., W. Huang, Z. Chen, X.-G. Li, P. Li, P. Lan, L. Wang, Y. Gao, Z.-Q. Zhao, dan X. Chen. 2010. Synergetic effect and structure-activity relationship of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors from *Crataegus pinnatifida* bge. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 58(5):3132–3138.

Yoshizumi, K., K. Hirano, H. Ando, Y. Hirai, Y. Ida, T. Tsuji, T. Tanaka, K. Satouchi, dan J. Terao. 2006. Lupane-type saponins from leaves of *Acanthopanax sessiliflorus* and their inhibitory activity on pancreatic lipase. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 54(2):335–341.

Zhang, J., L. Li, S. H. Kim, A. E. Hagerman, dan J. Lü. 2009. Anti-cancer, anti-diabetic and other pharmacologic and biological activities of penta-galloyl-glucose. *Pharmaceutical Research*. 26(9):2066–2080.

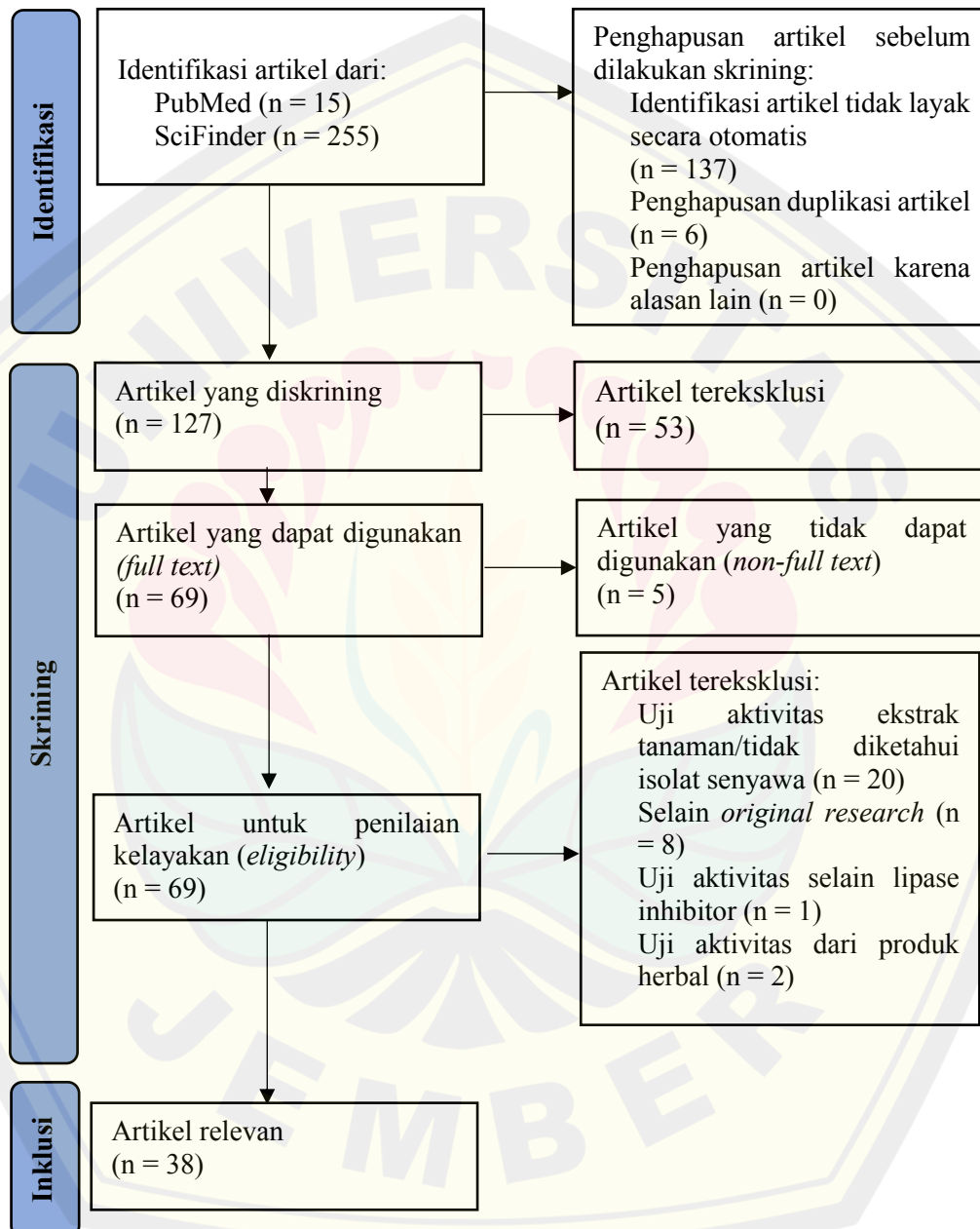
Zhang, J., K. Ma, H. Chen, K. Wang, W. Xiong, L. Bao, dan H. Liu. 2017. A novel polycyclic meroterpenoid with aldose reductase inhibitory activity from medicinal mushroom *Ganoderma leucocontextum*. *Journal of Antibiotics*. 70(8):915–917.

Zhu, Y.-T., Y.-W. Jia, Y.-M. Liu, J. Liang, L.-S. Ding, dan X. Liao. 2014. Lipase ligands in *Nelumbo nucifera* leaves and study of their binding mechanism. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 62(44):10679–10686.

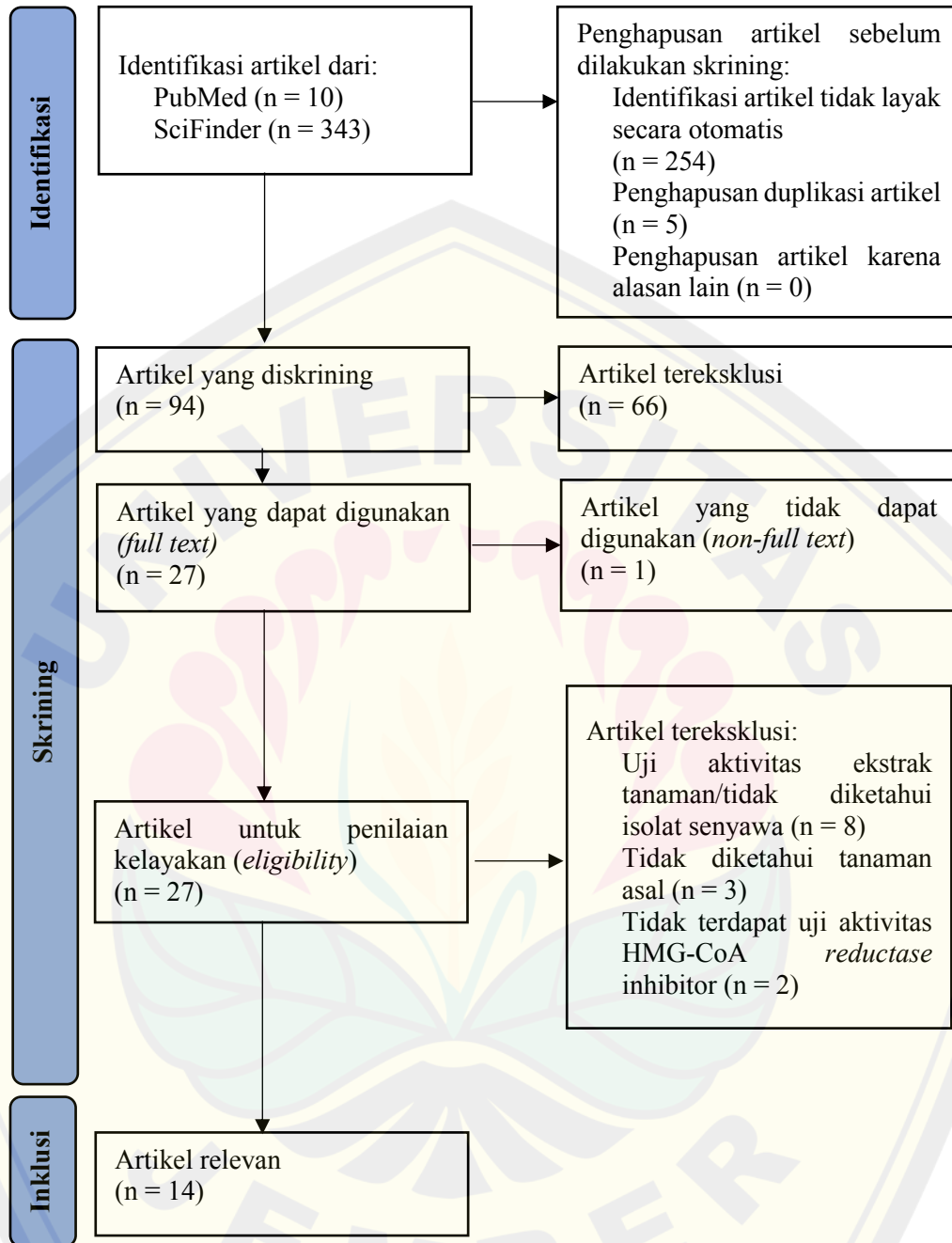
Zohuri, B. dan M. J. Moghaddam. 2017. *What Is Boolean Logic and How It Works*. Dalam Business Resilience System (BRS): Driven Through Boolean, Fuzzy Logics and Cloud Computation. Springer International Publishing.

LAMPIRAN

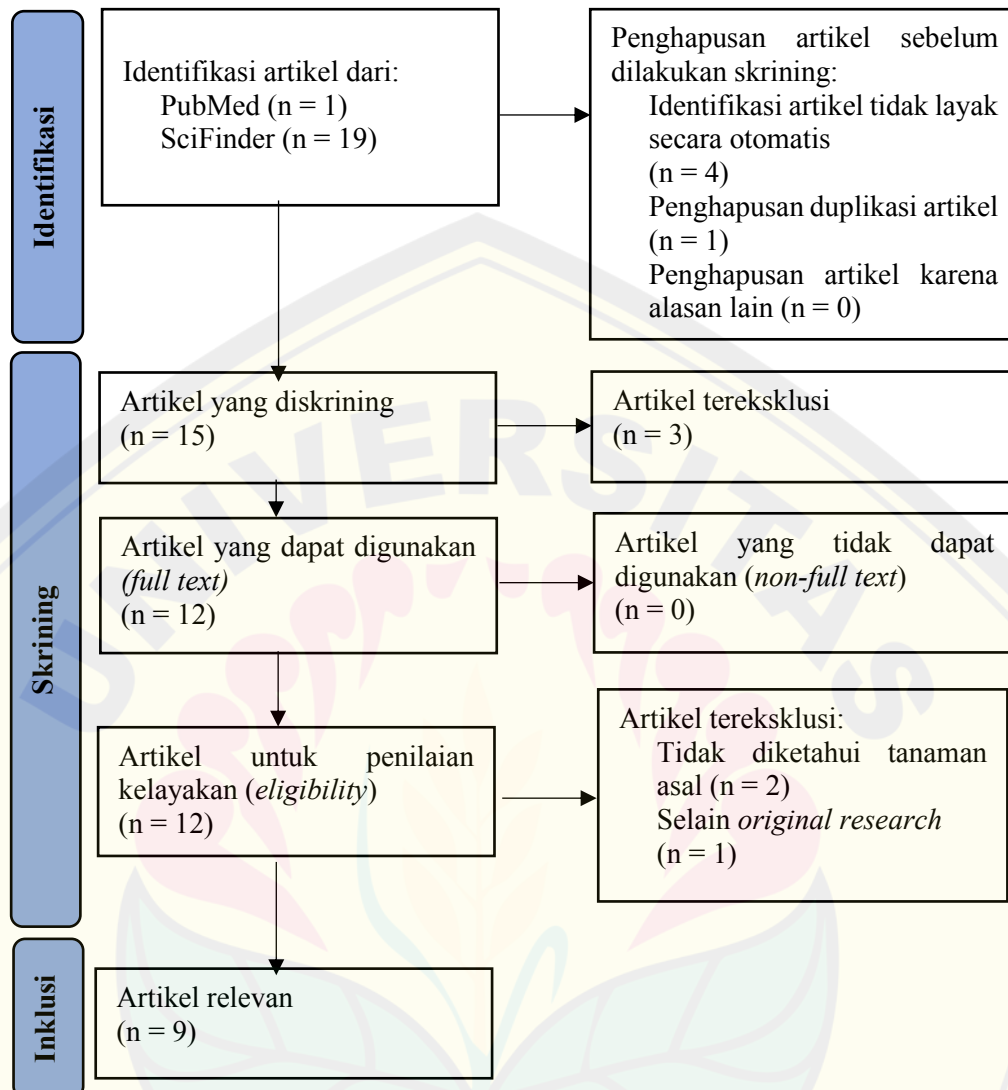
Lampiran 4.1 Diagram alir PRISMA lipase inhibitor



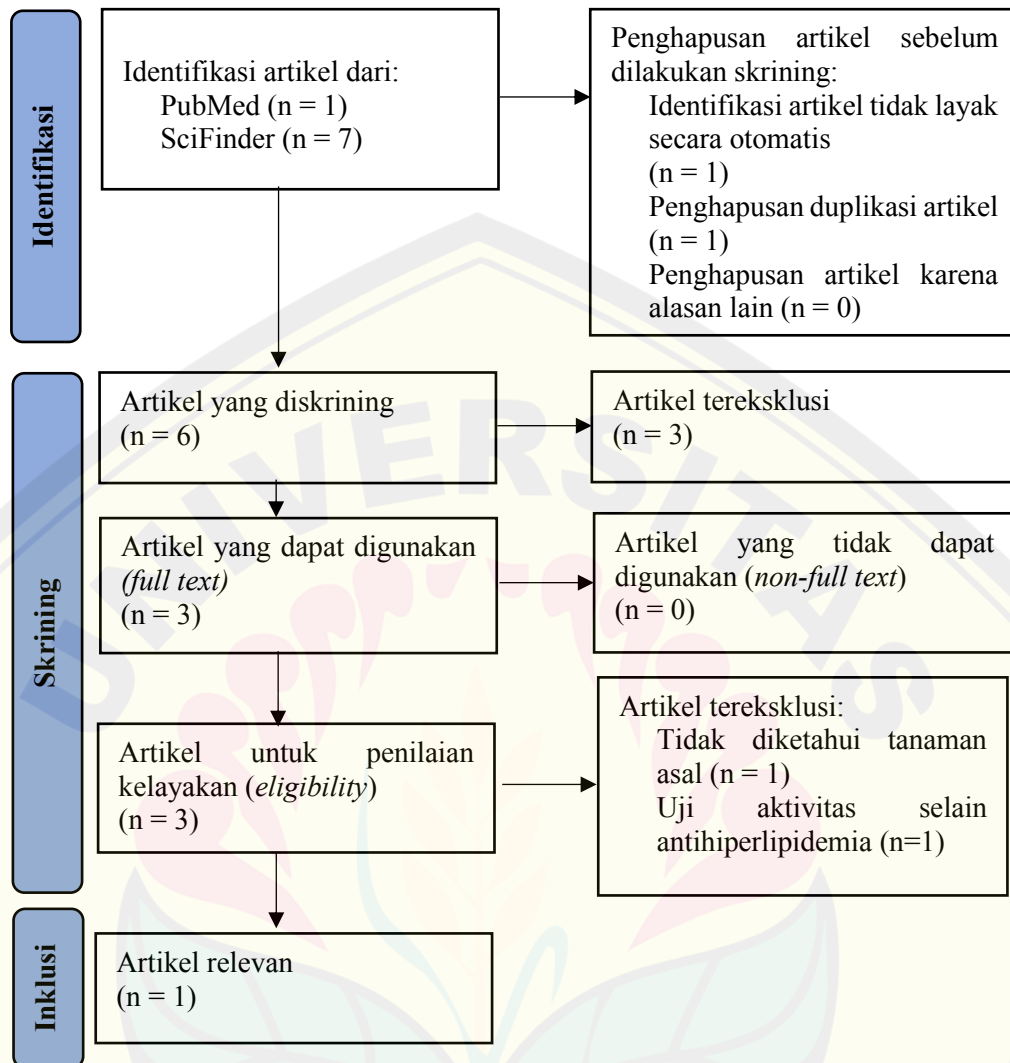
Lampiran 4.2 Diagram alir PRISMA HMG-CoA *reductase* inhibitor



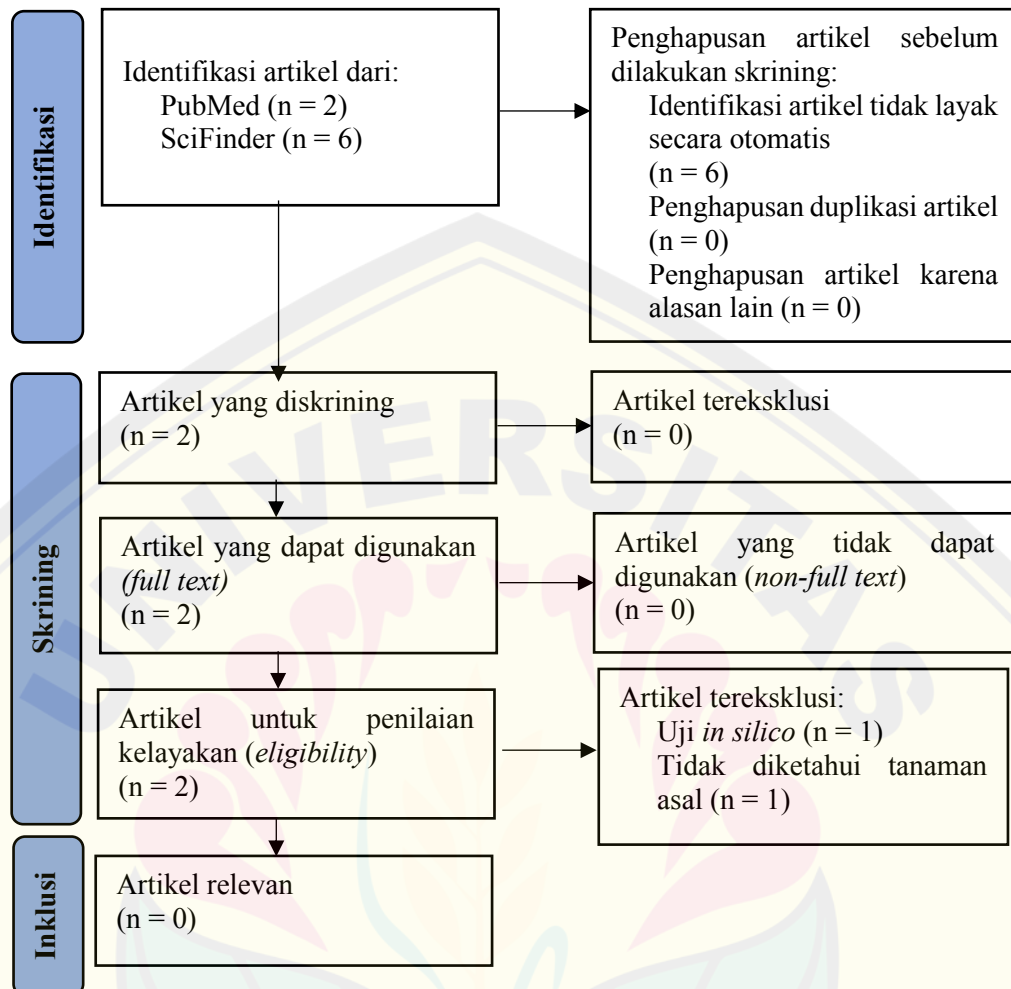
Lampiran 4.3 Diagram alir PRISMA PCSK9 inhibitor



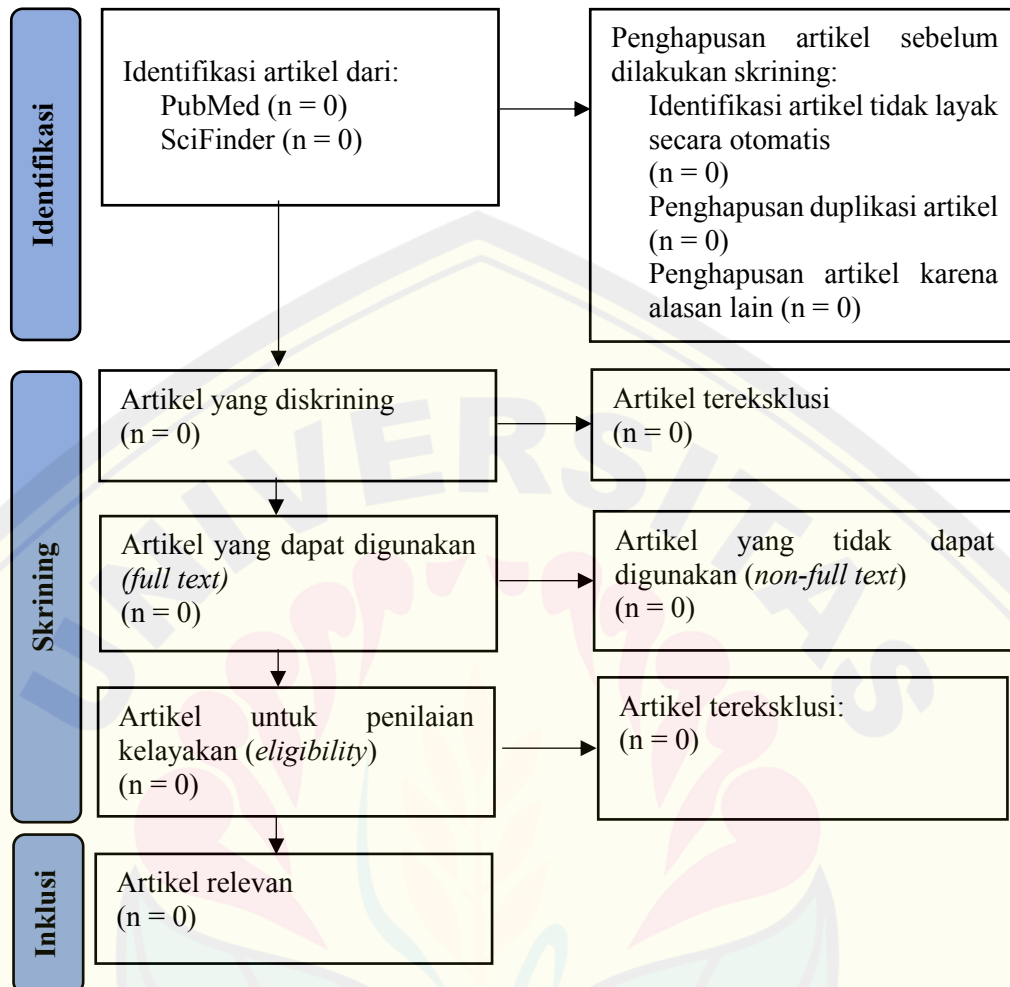
Lampiran 4.4 Diagram alir PRISMA CETP inhibitor



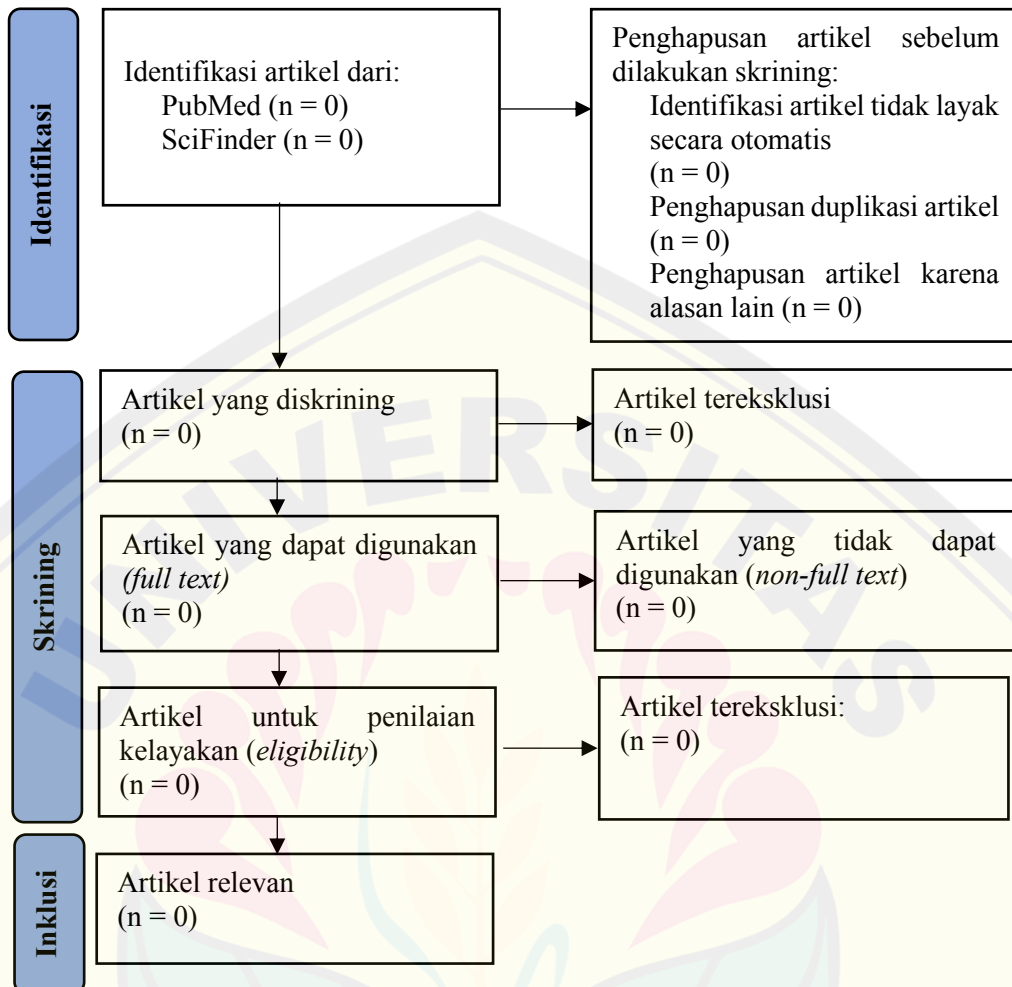
Lampiran 4.5 Diagram alir PRISMA ACAT2 inhibitor



Lampiran 4.6 Diagram alir PRISMA NPC1L1 inhibitor



Lampiran 4.7 Diagram alir PRISMA LCAT *activator*



Lampiran 4.8 Detail informasi senyawa tanaman obat antihiperlipidemia sebagai lipase inhibitor

Referensi	Nama Ilmiah dan Famili Tanaman	Bagian Tanaman	Asal Perolehan Tanaman	Metode Uji	Isolat dan Golongan Senyawa Antihiperlipidemia	Aktivitas Senyawa Tanaman dan Obat Pemandang
(Chen dkk., 2017)	<i>Forsythia suspensa</i> (Thunb.) Vahl (Oleaceae)	Daun	China	<i>In vitro</i>	(1) Rutin (flavonoids) (2) <i>Chlorogenic acid</i> (fenolik) (3) <i>Caffeic acid</i> (fenolik) (4) <i>Arctigenin</i> (lignanoids) (5) <i>Forsythiaside A</i> (phenethylols) (6) Hesperidin (flavonoids) (7) <i>Kaempferol-3-O-rutinoside</i> (flavonoids)	IC ₅₀ senyawa (1) 91 ± 3,66 µg/ml (2) 1120 ± 40 µg/ml (3) 251,2 ± 9,3 µg/ml (4) 793,4 ± 3,9 µg/ml (5) 1346 ± 5,3 µg/ml (6) 32 µg/ml (7) 1,7 ± 0,3 µg/ml
(Ado dkk., 2013)	<i>Cynometra cauliflora</i> (Fabaceae)	Daun	Malaysia	<i>In vitro</i>	<i>Kaempferol 3-O-rhamnoside</i> (flavonoid)	Tidak diketahui IC ₅₀ Orlistat Senyawa memiliki efek lipase inhibitor Persentase penghambatan orlistat = 95%
(Sugimoto dkk., 2009)	<i>Ilex paraguariensis</i> (Aquifoliaceae)	Daun	Brazil	<i>In vitro</i>	(1) Metasaponin 1 (saponin) (2) <i>Nudicaucin C</i> (saponin) (3) <i>3-O-a-L-rhamnopyranosyl(1-2)-aL-arabinopyranosyloleanolic acid 28-O-b-D-glucopyranosyl(1-6)-b-D-glucopyranoside</i> (saponin) (4) <i>(R)-linalyl 6-O-a-L-arabinopyranosyl-b-D-glucopyranoside</i> (terpenoid)	Persentase penghambatan senyawa (1) 96% (2) 96% (3) 98% (4) 99%
(Fei dkk., 2016)	<i>Panax notoginseng</i> (Burk.) F.H. Chen (Araliaceae)	Akar	China	<i>In vitro</i>	<i>20(S)-ginsenoside Rg3</i> (saponin)	Tidak terdapat obat pembeding IC ₅₀ senyawa = 33,7 µg/ml Tidak terdapat obat pembeding
	<i>Magnolia officinalis</i> Rehd. et Wils (Magnoliaceae)	Kulit batang	China	<i>In vitro</i>	honokiol (fenolik)	IC ₅₀ senyawa = 59,4 µg/ml Tidak terdapat obat pembeding
(Zhu dkk., 2014)	<i>Nelumbo nucifera</i> (Nelumbonaceae)	Daun	China	<i>In vitro</i>	(1) <i>quercetin-3-O-β-D-arabinopyranosyl-(1→2)-β-D-galactopyranoside</i> (flavonoid) (2) <i>quercetin-3-O-glucuronide</i> (flavonoid)	IC ₅₀ senyawa (1) 88,8 ± 5,4 µM (2) 35,8 ± 3,1 µM IC ₅₀ Orlistat = 1,53 ± 0,02 µM IC ₅₀ senyawa = 41,8 ± 1,2 µM IC ₅₀ Orlistat = 0,012 ± 0,002 uM
(Kumar dkk., 2013)	<i>Cassia siamea</i> (Caesalpiniaceae)	Akar	India	<i>In vitro</i>	<i>Cassiamin A</i> (fenolik)	IC ₅₀ Orlistat = 0,012 ± 0,002 uM

DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

(Jian dkk., 2022)	<i>Camellia sinensis</i> (Theaceae)	Daun	NA	<i>In vitro</i>	(1) (-)-Epigallocatechin gallate (EGCG) (flavonoid) (2) (-)-Gallocatechin gallate (GCG) (flavonoid) (3) (-)-Epicatechin gallate (ECG) (flavonoid)	IC ₅₀ senyawa (1) 0,97 μ M (2) NA (3) NA Tidak terdapat obat pembanding
(Vu dkk., 2020)	<i>Melicope patulinervia</i> (Rutaceae)	Daun	China	<i>In vitro</i>	(1) Melipatulonin A (fenolik) (2) Melipatulonin B (fenolik) (3) Melipatulonin C (fenolik)	IC ₅₀ senyawa (1) 6,14 \pm 0,45 μ M (2) 10,66 \pm 0,91 μ M (3) 3,48 \pm 0,44 μ M IC ₅₀ Orlistat = 1,54 \pm 0,22 μ M
(Lee dkk., 2005)	<i>Gardenia jasminoides</i> (Rubiaceae)	Buah	Korea	<i>In vitro</i>	(1) <i>Crocin</i> (terpenoid) (2) <i>Crocetin</i> (terpenoid)	IC ₅₀ senyawa (1) 2,6 mg/ml (2) 2,1 mg/ml IC ₅₀ Orlistat = 0,8 mg/ml
(George dkk., 2021)	<i>Alstonia scholaris</i> (L.) R. Br. (Apocynaceae)	Kulit batang	India	<i>In vitro</i>	<i>Echitamine</i> (alkaloid)	IC ₅₀ senyawa = 10,92 \pm 1,26 mM IC ₅₀ Orlistat = 0,97 \pm 0,01 mM
(Kato dkk., 2013)	<i>Eugenia polyantha</i> (Myrtaceae)	Daun	Indonesia	<i>In vitro</i>	<i>hydroxychavicol</i> (fenolik)	Senyawa memiliki efek lipase inhibitor IC ₅₀ Orlistat = 0,22 μ M
(Fernando dkk., 2019)	<i>Trigonella foenum-graecum</i> (Fabaceae)	Biji	Sri Lanka	<i>In vitro</i>	(1) <i>Vicenin-1</i> (flavonoid) (2) <i>Isoschaftoside</i> (flavonoid) (3) <i>Schaftoside</i> (flavonoid)	IC ₅₀ senyawa (1) 207 μ g/ml (2) 330 μ g/ml (3) 130 μ g/ml
(Wang dkk., 2019)	<i>Euphorbia ebracteolata</i> (Euphorbiaceae)	Akar	China	<i>In vitro</i>	(1) <i>Ebracpenes A</i> (terpenoid) (2) <i>Ebracpenes B</i> (2) (terpenoid)	Tidak diketahui IC ₅₀ Orlistat IC ₅₀ senyawa (1) 6,97 μ M (2) 0,89 μ M IC ₅₀ Orlistat = 0,72 μ M
(Shin dkk., 2004)	<i>Alpinia officinarum</i> (Zingiberaceae)	Rimpang	USA	<i>In vitro</i>	<i>5-Hydroxy-7-(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl)-1-phenyl-3-heptanone (HPH) (keton)</i>	IC ₅₀ senyawa = 1,5 mg/ml) IC ₅₀ Orlistat = 0,8 mg/ml)
(Yamada dkk., 2010)	<i>Monarda punctata</i> L. (Lamiaceae)	Seluruh bagian	Jepang	<i>In vitro</i>	<i>Carvacrol</i> (terpenoid)	IC ₅₀ senyawa = 4,07 mM IC ₅₀ Orlistat = 0,09 mM
(Gendaram dkk., 2017)	<i>Paeonia lactiflora</i> Pall. (Ranunculaceae)	Bagian aerial	Mongolia	<i>In vitro</i>	(1) <i>Pentagalloylglucopyranose [PGG]</i> (fenolik) (2) <i>1-O-methyl-2,3,4,6-tetra-O-galloyl-β-D-glucopyranose</i> (fenolik) (3) <i>Albiflorin R2</i> (terpenoid) (4) <i>Albiflorin</i> (terpenoid)	IC ₅₀ senyawa (1) 0,021 \pm 0,062 mM (2) 0,032 \pm 0,022 mM (3) 0,102 \pm 0,076 mM (4) 0,108 \pm 0,044 mM

DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

(Ranong dkk., 2019)	<i>Dendrobium infundibulum</i> Lindl. (Orchidaceae)	Seluruh bagian	Bangkok	<i>In vitro</i>	Dendrosinen B (fenolik)	IC ₅₀ Orlistat = 0,109 ± 0,026 mM IC ₅₀ senyawa = 295,0 ± 37,9 µM IC ₅₀ orlistat = 0,031 ± 0,006 µM
(Jo dkk., 2019)	<i>Cudrania tricuspidata</i> (Moraceae)	Batang	Korea	<i>In vitro</i>	(1) <i>Gudraxanthone</i> (flavonoid) (2) <i>1,3-dihydroxy-5-methoxy-2-(3-methyl-2-buten-1-yl)-9H-xanthen-9-one</i> (flavonoid) (3) <i>Cowaxanthone A</i> (flavonoid) (4) <i>1,3,8-trihydroxy-7-methoxy-2-(3-methyl-2-butenyl)-9H-xanthen-9-one</i> (flavonoid) (5) <i>Cudratrixanthone L</i> (flavonoid) (6) <i>Cudraxanthone H</i> (flavonoid) (7) <i>Umbilicaxanthone B</i> (flavonoid) (8) <i>Calocalabaxanthone</i> (flavonoid) (9) <i>1-hydroxy-3,7-dimethoxy-2,8-bis(3-methyl-2-butenyl)-9H-xanthen-9-one</i> (flavonoid) (10) <i>Cudraxanthone C</i> (flavonoid) (11) <i>Cudrafrutixanthone A</i> (flavonoid) (12) <i>Cudracuspixanthone I</i> (flavonoid) (13) <i>Cudracuspixanthone J</i> (flavonoid) (14) <i>Cudracuspixanthone K</i> (flavonoid) (15) <i>2,3-dihydro-4-hydroxy-8,9-dimethoxy-2,3,3-trimethyl-5H-Furo[3,2-b]xanthen-5-one</i> (flavonoid) (16) <i>Morusignin H</i> (flavonoid) (17) <i>6-deoxyisojacareubin</i> (flavonoid) (18) <i>Globulixanthone C</i> (flavonoid) (19) <i>5-O-methylisojacareubin</i> (flavonoid) (20) <i>1,6-dihydroxy-5-methoxy-6,6-dimethylpyrano [2',3':2,3]-xanthone</i> (flavonoid) (21) <i>Paxanthone B</i> (flavonoid) (22) <i>Dulcixanthone F</i> (flavonoid) (23) <i>Cudraxanthone K</i> (flavonoid) (24) <i>Cudraxanthone B</i> (flavonoid) (25) <i>Cudracuspixanthone L</i> (flavonoid) (26) <i>Cudratrixanthone A</i> (flavonoid) (27) <i>Cudracuspixanthone B</i> (flavonoid) (28) <i>Cudratrixanthone N</i> (flavonoid)	Persentase penghambatan senyawa (1) 56,4 ± 8,8% (2) 54,0 ± 2,0% (3) 66,7 ± 1,9% (4) 54,6 ± 9,3% (5) 57,8 ± 7,6% (6) 76,9 ± 2,3% (7) 56,2 ± 3,8% (8) 65,9 ± 6,3% (9) 54,6 ± 7,4% (10) 73,9 ± 1,7% (11) 66,1 ± 4,8% (12) 44,6 ± 8,8% (13) 47,7 ± 5,4% (14) 67,6 ± 3,5% (15) 48,9 ± 8,3% (16) 62,7 ± 5,0% (17) 57,2 ± 1,5% (18) 53,0 ± 5,5% (19) 58,1 ± 9,8% (20) 59,3 ± 8,3% (21) 38,4 ± 9,7% (22) 68,6 ± 4,3% (23) 50,5 ± 7,5% (24) 65,9 ± 5,7% (25) 48,1 ± 3,9% (26) 48,5 ± 1,6% (27) 43,6 ± 7,1% (28) 53,3 ± 2,8% (29) 41,9 ± 8,2% (30) 54,6 ± 8,1% (31) 59,4 ± 1,8% (32) 56,2 ± 7,3%

DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

					(29) 2,3,9,10-tetrahydro-5,8-dihydroxy-3,3,9,9,10-pentamethyl-1H,7H-Furo[3,2]pyrano [3,2]xanthen-7-one (flavonoid)	(33) 42,9 ± 4,1%
					(30) Cudraxanthone O (flavonoid)	(34) 49,3 ± 6,2%
					(31) Cudratrixanthone K (flavonoid)	(35) 59,2 ± 9,1%
					(32) Cudracuspixanthone m (flavonoid)	(36) 50,2 ± 6,6%
					(33) Cudracuspixanthone n (flavonoid)	(37) 46,5 ± 9,0%
					(34) Cudracuspixanthone O (flavonoid)	(38) 52,0 ± 6,2%
					(35) Cudracuspixanthone p (flavonoid)	(39) 18,5 ± 3,2%
					(36) Cudracuspixanthone Q (flavonoid)	Persentase penghambatan orlistat
					(37) Brasilixanthone A (flavonoid)	76,2 ± 2,1%
					(38) 3,4,9,10-tetrahydro-5,12-dihydroxy-2,2,10,10-tetramethyl-2H,6H,8H-dipyran[3,2:2',3']xanthen-6-one (flavonoid)	
					(39) Pyranojacareubin (flavonoid)	
(Kato dkk., 2013)	<i>Filipendula kamschatica</i> (Rosaceae)	Seluruh bagian	NA	<i>In vitro</i>	(1) <i>Quercetin 3-O-b-xylopyranosyl-(1-->2)-O-b-galactopyranoside</i> (flavonoid)	IC ₅₀ senyawa
					(2) <i>2-O-caffeoyl-4-O-galloyl-L-threonic acid</i> (ester)	(1) 300 µM
					(3) <i>3-O-caffeoyl-4-O-galloyl-L-threonic acid</i> (ester)	(2) 246 µM
						(3) 26 µM
						IC ₅₀ Orlistat = 0,22 µM
(Kwon dkk., 2013)	<i>Galla Rhois</i> (Anacardiaceae)	NA	Korea	<i>In vitro</i>	(1) <i>2-O-digalloyl-1,3,4,6-tetra-O-galloyl-B-D-glucose</i> (fenolik)	IC ₅₀ senyawa
					(2) <i>1,2,3,4,6-penta-O-galloyl-B-D-glucose</i> (fenolik)	(1) 3,5 ± 0,5 µM
					(3) <i>1,2,4,6-tetra-O-galloyl-B-D-glucose</i> (fenolik)	(2) 5,9 ± 1,0 µM
						(3) 23,2 ± 1,8 µM
						IC ₅₀ Orlistat = 0,7 ± 0,2 µM
(Kwon dkk., 2003)	<i>Dioscorea nipponica</i> Makino (Dioscoreaceae)	Akar	Korea	<i>In vitro</i>	(1) <i>Dioscin</i> (saponin)	IC ₅₀ senyawa
					(2) <i>Diosgenin</i> (saponin)	(1) 20,0 mg/ml
					(3) <i>Gracillin</i> (saponin)	(2) 28,0 mg/ml
					(4) <i>Prosapogenin A</i> (saponin)	(3) 28,9 mg/ml
					(5) <i>Prosapogenin C</i> (saponin)	(4) 1,8 mg/ml
						(5) 42,2 mg/ml
(Chanmee dkk., 2013)	<i>Solanum stramonifolium</i> Jacq (Solanaceae)	Buah matang	Thailand	<i>In vitro</i>	<i>Carpesterol</i> (steroid)	Tidak diketahui IC ₅₀ Orlistat
						IC ₅₀ senyawa = 56,00 µg/mL
						IC ₅₀ Orlistat = 0,0035 µg/mL

DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

(Yoshizumi dkk., 2006)	<i>Acanthopanax sessiliflorus</i> (Araliaceae)	Daun	Jepang	<i>In vitro</i>	(1) <i>Sessiloside</i> (saponin) (2) <i>Chiisanoside</i> (saponin)	IC ₅₀ senyawa (1) 0,36 mg/ml (2) 0,75 mg/ml Tidak terdapat obat pembanding
(Kumar dan Alagawadi, 2013)	<i>Alpinia galanga</i> Willd (Zingiberaceae)	Rimpang	India	<i>In vitro</i>	Galangin (flavonoid)	IC ₅₀ senyawa = 48,20 mg/ml Tidak terdapat obat pembanding
(Jang dkk., 2008)	<i>Actinidia arguta</i> Planchon (Actinidiaceae)	Akar	Korea	<i>In vitro</i>	(1) <i>3-O-trans-p-coumaroyl actinidic acid</i> (terpenoid) (2) <i>Ursolic acid</i> (terpenoid) (3) <i>23-hydroxyursolic acid</i> (terpenoid) (4) <i>Corosolic acid</i> (terpenoid) (5) <i>Asiatic acid</i> (terpenoid) (6) <i>Betulinic acid</i> (terpenoid)	IC ₅₀ senyawa (1) 14,95 ± 0,21 μM (2) 15,83 ± 1,10 μM (3) 41,67 ± 0,66 μM (4) 20,42 ± 0,95 μM (5) 76,45 ± 0,51 μM (6) 21,10 ± 0,55 μM
(Elsbaey dkk., 2019)	<i>Populus alba</i> L. (Salicaceae)	Ranting muda	Egypt	<i>In vitro</i>	(1) <i>p-hydroxybenzoic acid</i> (fenolik) (2) <i>(+)-Ampelopsin</i> (flavonoid) (3) <i>(+)-Taxifolin</i> (flavonoid)	IC ₅₀ Orlistat = 0,32 ± 0,01 μM IC ₅₀ senyawa (1) 68,5 ± 2,3 μM (2) 46,2 ± 0,4 μM (3) 23,2 ± 0,8 μM
(Handa dkk., 2013)	<i>Abies sibirica</i> Ladeb (Pinaceae)	Daun	Mongolia	<i>In vitro</i>	(1) <i>7,14,24-mariesatrien-26,23-olide-3a, 23-diol</i> (terpenoid) (2) <i>23-hydroxy-3-oxo-9b-lanosta7,24-dien-26,23-olide</i> (terpenoid)	IC ₅₀ Orlistat = 1,35 ± 0,1 μM IC ₅₀ senyawa (1) 0,51 mM (2) 0,27 mM
(Ha dkk., 2016)	<i>Morus alba</i> L. (Moraceae)	Kulit akar	NA	<i>In vitro</i>	(1) Morusalfuran B (fenolik) (2) Morusalfuran C (fenolik) (3) Morusalfuran F (fenolik) (4) Morusalfuran G (fenolik) (5) Morusalnol A (fenolik) (6) <i>Morusibene A</i> (fenolik) (7) Sanggenofuran A (fenolik) (8) Mulberrofuran D (fenolik) (9) Mulberrofuran W (fenolik)	IC ₅₀ Orlistat = 0,09 mM IC ₅₀ senyawa (1) 0,39 ± 0,01 μM (2) 0,57 ± 0,02 μM (3) 0,48 ± 0,02 μM (4) 0,76 ± 0,03 μM (5) 0,71 ± 0,03 μM (6) 0,85 ± 0,03 μM (7) 0,92 ± 0,02 μM (8) 0,09 ± 0,00 μM (9) 0,70 ± 0,03 μM
(Pereira dkk., 2017)	<i>Annona crassiflora</i> Mart.	Buah	Brazil	<i>In vitro</i>	<i>Stephalagine</i> (alkaloid)	IC ₅₀ Orlistat = 0,012 ± 0,00 μM IC ₅₀ senyawa = 8,35 μg/ml IC ₅₀ Orlistat = 0,20 μg/ml

DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

(Wu dan Tian, 2019)	(Annonaceae) <i>Punica granatum</i> L. (Lythraceae)	Bunga	NA	<i>In vitro</i>	(1) <i>Tricetin 4'-O-β-glucopyranoside</i> (flavonoid) (2) <i>Tricetin</i> (flavonoid) (3) <i>Luteolin</i> (flavonoid) (4) <i>Ellagic acid</i> (flavonoid) (5) <i>Granatin B</i> (tanin)	IC ₅₀ senyawa (1) 62,26 ± 6,12 mM (2) 1,78 ± 0,03 mM (3) 6,46 ± 0,78 mM (4) 2,45 ± 0,74 mM (5) 3,69 ± 0,15 mM IC ₅₀ Orlistat = 0,29 ± 0,05 x 10 ⁻³ mM
(Marrelli dkk., 2021)	<i>Salvia miltiorrhiza</i> Bunge (Lamiaceae)	NA	NA	<i>In vitro</i>	(1) <i>Tanshinone IIA</i> (kuinon) (2) <i>Cryptotanshinone</i> (kuinon)	Pancreatic lipase inhibitor (IC ₅₀) (1) NA (2) 6,86 ± 0,43 mM IC ₅₀ Orlistat = 0,036 ± 0,002 mM
(Yang dkk., 2021)	<i>Helichrysum arenarium</i> (L.) Moench (Asteraceae)	Bagian aerial	China	<i>In vitro</i>	(1) <i>Quinic acid</i> (fenolik) (2) <i>Neochlorogenic acid</i> (fenolik) (3) <i>Chlorogenic acid</i> (fenolik) (4) <i>Isochlorogenic acid A</i> (fenolik) (5) <i>Isochlorogenic acid C</i> (fenolik) (6) <i>Isochlorogenic acid B</i> (fenolik)	Lipase inhibitor (IC ₅₀) (1) 82,03 ± 2,79 µg/ml (2) 54,53 ± 1,46 µg/ml (3) 49,90 ± 4,95 µg/ml (4) 21,27 ± 2,38 µg/ml (5) 18,76 ± 1,52 µg/ml (6) 12,63 ± 2,99 µg/ml IC ₅₀ Orlistat = 0,72 ± 2,32 µg/ml
(Wan dkk., 2016)	<i>Scutellaria baicalensis</i> (Labiatae)	NA	China	<i>In vitro</i>	(1) <i>Baicalin</i> (flavonoid) (2) <i>Wogonin</i> (flavonoid) (3) <i>Oroxylin A</i> (flavonoid)	IC ₅₀ senyawa (1) 229,22 ± 12,67 µM (2) 153,71 ± 9,21 µM (3) 56,07 ± 4,90 µM IC ₅₀ Orlistat = 2,46 ± 0,01 µM
(Won dkk., 2007)	<i>Glycyrrhiza uralensis</i> (Fabaceae)	Akar	NA	<i>In vitro</i>	<i>Licochalcone A</i> (flavonoid)	Persentase penghambatan senyawa = 43,3% Persentase penghambatan Orlistat = 99,5%)
(Chang dkk., 2021)	<i>Artemisia argyi</i> H.Lév. and Vaniot (AL) (Asteraceae)	Daun	China	<i>In vitro</i>	(1) <i>Neochlorogenic acid</i> (fenolik) (2) <i>Chlorogenic acid</i> (fenolik) (3) <i>Isochlorogenic acid B</i> (fenolik) (4) <i>Isochlorogenic acid A</i> (fenolik)	IC ₅₀ senyawa (1) 0,152 ± 0,020 mg/ml (2) 0,114 ± 0,025 mg/ml (3) 0,121 ± 0,022 mg/ml (4) 0,081 ± 0,012 mg/ml
(Watanabe dkk., 2009)	<i>Citrus hystrix</i> (Rutaceae)	Daun	Thailand	<i>In vitro</i>	(1) β-sitosterol (steroid)	Tidak terdapat obat pembanding Persentase penghambatan senyawa

DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

					(2) 3-[O- α -galactopyranosyl-(1"→6')-O- β -galactopyranosyl]-1-Olinolenyl-2-O-palmitylglyceride (alkaloid)	(1) 79,1 ± 11,3% (2) 90% Tidak diketahui IC ₅₀ orlistat
(F. Yang dkk., 2022)	<i>Alisma orientale</i> (Sam.) Juz (Alismataceae)	Rimpang	China	<i>In vitro</i>	(1) <i>alisol B 23-acetate</i> (terpenoid) (2) <i>alisol B</i> (terpenoid) (3) <i>alisol A</i> (terpenoid) (4) <i>alisol C 23-acetate</i> (terpenoid)	Efek lipase inhibitor berdasarkan kapasitas aktivitas relatif terhadap orlistat
(Tang dkk., 2022)	<i>Schisandra chinensis</i> (Turcz.) Baill (Schisandraceae)	Buah	China	<i>In vitro</i>	<i>5-hydroxymethyl-2-furaldehyde</i> (aromatis)	IC ₅₀ senyawa = 284,78 ± 16,45 μ g/mL Tidak diketahui IC ₅₀ Orlistat

Lampiran 4.9 Detail informasi senyawa tanaman obat antihiperlipidemia sebagai HMG-CoA reductase inhibitor

Referensi	Nama Ilmiah dan Famili Tanaman	Bagian Tanaman	Asal Perolehan Tanaman	Metode Uji	Isolat dan Golongan Senyawa Antihiperlipidemia	Aktivitas Senyawa Tanaman dan Obat Perbandingan
(Maurya dkk., 2012)	<i>Wrightia tomentosa</i> Roem. & Schult (Apocynaceae)	Daun	India	<i>In vitro</i>	(1) <i>Beta-amyrin acetate</i> (terpenoid) (2) <i>Beta-amyrin palmitate</i> (terpenoid)	Persentase penghambatan senyawa (1) 56,85% (2) 53,14% Persentase penghambatan Lovastatin = 86,62%
(Baskaran dkk., 2015) (Iqbal dkk., 2015)	<i>Basella alba</i> (Basellaceae) <i>Ficus virens</i> Ait (Moraceae)	Daun Kulit batang	Malaysia India	<i>In vitro</i> <i>In vitro</i>	(1) <i>Oleic acid</i> (ester) (2) <i>Eicosyl ester</i> (ester) <i>n-Octadecanyl-O-α-Dglucopyranosyl(6'→1'')-O-α-D-glucopyranoside</i> (fenolik)	HMG-CoA <i>reductase</i> inhibitor dan tidak terdapat obat perbandingan IC ₅₀ senyawa = 84 ± 2,8 ng/ml IC ₅₀ Pravastatin = 70 nM
(Jalaja dkk., 2021)	<i>Curcuma amada</i> (Zigiberaceae)	Rimpang	India	<i>In vitro</i>	(1) <i>1-(4-iodophenyl)-2-((5,5,8a-trimethyl-2-methylenedecahydronaphthalen-1-yl)methyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde</i> (pirol) (2) <i>1-(4-chlorophenyl)-2-((5,5,8a-trimethyl-2-methylenedecahydronaphthalen-1-yl)methyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde</i> (pirol) (3) <i>1-(3-chlorophenyl)-2-((5,5,8a-trimethyl-2-methylenedecahydronaphthalen-1-</i>	Persentase penghambatan senyawa (1) 68.47 ± 9.42% (2) 65.47 ± 6.03% (3) 71.81 ± 1.84% (4) 78.61 ± 2.80% (5) 77.59 ± 6.9% (6) 74.94 ± 8.27% Persentase penghambatan Pravastatin = 78.05 ± 5.4%)

DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

					yl)methyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (pirol)	
					(4) 1-(4-hydroxyphenyl)-2-((5,5,8a-trimethyl-2-methylenedecahydronaphthalen-1-yl)methyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (pirol)	
					(5) 1-(2-hydroxyphenyl)-2-((5,5,8a-trimethyl-2-methylenedecahydronaphthalen-1-yl)methyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (pirol)	
					(6) 1-(3,4-dimethylphenyl)-2-((5,5,8a-trimethyl-2-methylenedecahydronaphthalen-1-yl)methyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (pirol)	
(Sashidhara dkk., 2011)	<i>Polyalthia longifolia</i> var. <i>Pendula</i> (Annonaceae)	Daun	India	<i>In vitro</i>	Diterpene 1 (terpenoid)	IC ₅₀ senyawa = 30,2 μM IC ₅₀ Lovastatin = 20,1 μM
(Waddell dan Manning, 1993)	<i>Helenium amarum</i> (Asteraceae)	Herba	USA	<i>In vitro</i>	Tenulin (terpenoid)	Persentase penghambatan = 87± 4% Tidak terdapat obat pembanding
(Ressaissi dkk., 2017)	<i>Opuntia ficus-indica</i> (L.) Miller (Cactaceae)	Stem pads	Tunisia	<i>In vitro</i>	(1) <i>Piscidic acid</i> (fenolik) (2) <i>4-Isorhamnetin glycosylated</i> (flavonoid)	(1) IC ₅₀ = 149,6 ± 8,2 ug/ml (2) 63,4 ± 2,8% penghambatan untuk konsentrasi 149,7 μg/ml IC ₅₀ Simvastatin = 0,2 ± 0,02 μg/ml
(Arantes dkk., 2016)	<i>Vernonia condensata</i> Baker (Asteraceae)	Daun	Brazil	<i>In vitro</i>	(1) <i>Chlorogenic acid</i> (fenolik) (2) <i>Cynarin</i> (fenolik)	IC ₅₀ senyawa (1) 12,9 ± 0,5 μM (2) 9,1 ± 0,4 μM
(Ye dkk., 2010)	<i>Crataegus pinnatifida</i> Bge. (Rosaceae)	Buah	China	<i>In vitro</i>	(1) <i>Quercetin</i> (flavonoid) (2) <i>Hyperoside</i> (flavonoid) (3) Rutin (flavonoid) (4) <i>Chlorogenic acid</i> (fenolik)	IC ₅₀ Simvastatin = 0,47 ± 0,04 μM Persentase penghambatan senyawa (1) 39,6% (2) 30,4% (3) 27,1% (4) 10,56% Tidak terdapat obat pembanding

DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

(Min dan Kim, 2007)	<i>Pueraria thunbergiana</i> (Leguminosae)	Bunga	Korea	<i>In vivo</i>	(1) <i>Kakkalide</i> (flavonoid) (2) <i>Irisolidone</i> (flavonoid)	IC ₅₀ senyawa (1) 48 μM (2) 36 μM Tidak diketahui parameter aktivitas Lovastatin
(Koo dkk., 2008)	<i>Vitis vinifera</i> (Vitaceae)	Bagia aerial	Korea	<i>In vitro</i>	(1) Vitisin A (flavonoid) (2) Vitisin B (flavonoid)	IC ₅₀ senyawa (1) 42,1±3,1 μM (2) 23,9±5,0 μM Tidak terdapat obat pembanding
(Wang dkk., 2017)	<i>Ganoderma leucocontextum</i> (Ganodermataceae)	Badan buah	China	<i>In vitro</i>	(1) <i>Ganomycin I</i> (terpenoid) (2) <i>Ganomycin B</i> (terpenoid) (3) Fornicin B (terpenoid) (4) <i>Ganomycin C</i> (terpenoid)	IC ₅₀ senyawa (1) 12,3 ± 1,7 μM (2) 29,3 ± 2,5 μM (3) 56,9 ± 12,1 μM (4) 45,2 ± 7,1 μM
(Zhang dkk., 2017)	<i>Ganoderma leucocontextum</i> (Ganodermataceae)	Badan buah	NA	<i>In vitro</i>	<i>Ganoleucin D</i> (terpenoid)	IC ₅₀ Atorvastatin = 32,1 ± 7,7 μM IC ₅₀ senyawa = 27,9 ± 5,2 μM IC ₅₀ Atorvastatin = 26,3 ± 3,1 μM
(Chung dkk., 2016)	<i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer (Araliaceae)	Akar	Korea	<i>In vivo</i>	<i>Ginsenoside</i> (saponin)	Penurunan TG, TC, dan Peningkatan HDL Senyawa (TG) 54,51 ± 1,35 mg/dL (TC) 141,39 ± 1,07 mg/dL (HDL) 50,29 ± 1,19 mg/dL Statin (TG) 60,90 ± 1,30 mg/dL (TC) 135,48 ± 3,35 mg/dL (HDL) 52,09 ± 2,07 mg/dL

Lampiran 4.10 Detail informasi senyawa tanaman obat antihiperlipidemia sebagai PCSK9 inhibitor

Referensi	Nama Ilmiah dan Famili Tanaman	Bagian Tanaman	Asal Perolehan Tanaman	Metode Uji	Isolat dan Golongan Senyawa Antihiperlipidemia	Aktivitas Senyawa Tanaman dan Obat Pembeding
(Weng dkk., 2021)	<i>Gynostemma pentaphyllum</i> (Thunb.) Makino (Cucurbitaceae)	Herbal utuh	China	<i>In vitro</i>	(1) <i>Gypenoside LXXXIX</i> (saponin) (2) <i>Gypenoside XC</i> (saponin) (3) <i>Gypenoside XCI</i> (saponin) (4) <i>Ginsenoside Rg5</i> (saponin)	Senyawa tanaman memiliki efek PCSK9 inhibitor pada konsentrasi: (1) 10 μ M (2) 10 μ M (3) 20 μ M (4) 10 μ M Berberin (efek PCSK9 inhibitor pada konsentrasi 10 μ M)
(Ahn dkk., 2019) (Nhoek dkk., 2021)	<i>Sophora tonkinensis</i> (Leguminosae) <i>Salvia plebeia</i> R.Br (Lamiaceae)	Rimpang dan akat Seluruh bagian	China Korea	<i>In vitro</i> <i>In vitro</i>	<i>Erybraedin D</i> (16) (flavonoid) (1) <i>Plebeic acid A</i> (terpenoid) (2) <i>(1S,5S,8S,10R)-1-acetoxy-8-methoxy-2-oxoeudesman-3,7(11)-dien-8,12-olide</i> (terpenoid) (3) <i>Eudebeiolide B</i> (terpenoid)	IC ₅₀ senyawa = 70 μ M IC ₅₀ Berberin = 6,9 μ M IC ₅₀ senyawa (1) 24,4 μ M (2) 25,2 μ M (3) 27,8 μ M IC ₅₀ Berberin = 13,8 μ M
(Bang dkk., 2017)	<i>Sparassis crispa</i> (Wulf.) (Sparassidaceae)	Badan buah	Korea	<i>In vitro</i>	(1) <i>Sparoside A</i> (aromatis) (2) <i>Hanabiratakelide A</i> (aromatis) (3) <i>Adenosine</i> (aromatis) (4) <i>5α,6α-epoxy-(22E,24R)-ergosta-8(14),22-diene-3β,7β-diol</i> (aromatis)	IC ₅₀ senyawa: (1) 20,07 μ M (2) 7,18 μM (3) 18,46 μ M (4) 8,23 μ M
(Nhoek dkk., 2018)	<i>Scutellaria baicalensis</i> (Lamiaceae)	Akar	NA	<i>In vitro</i>	(1) <i>3,7,2'-trihydroxy-5-methoxy-flavone</i> (flavonoid) (2) <i>Skullcapflavone II</i> (flavonoid)	IC ₅₀ Berberine = 8,04 μ M Persentase penghambatan senyawa (1) 84,4% (2) 42,4%
(Kim dkk., 2021)	<i>Epimedium koreanum</i> Nakai (Berberidaceae)	Bagian aerial	Korea	<i>In vitro</i>	(1) <i>Icariside I</i> (flavonoid) (2) <i>Ikariside A</i> (flavonoid) (3) <i>Icariin</i> (flavonoid)	Berberine (50 μ M) Menghambat PCSK9 secara signifikan dengan Berberin sebagai obat pembeding

DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

(Li dkk., 2020)	<i>Ginkgo biloba</i> (Ginkgoaceae)	Daun	China	<i>In vitro</i>	(4) <i>Anhydroicaritin 3-O-β-D-fucopyranosyl(1→2)-α-L-rhamnopyranoside-7-O-β-D-glucopyranoside</i> (flavonoid) (5) <i>Korepimedeside A</i> (flavonoid) (6) <i>Epimedokoreanoside I</i> (flavonoid) (7) <i>Korepimeoside C</i> (flavonoid) (8) <i>Epimedin L</i> (flavonoid) (9) <i>Caohuoside B</i> (flavonoid) (10) <i>Epimedoicarisoside A</i> (flavonoid) (1) <i>Kaempferol-3-O-rutinoside</i> (flavonoid) (2) <i>Kaempferol 3-O-2''-(6'''-p-coumaroyl) glucosylrhamnoside</i> (flavonoid)	IC ₅₀ senyawa: (1) 0,4993 mM (2) 0,1837 mM Tidak terdapat obat pembanding Persentase penghambatan efek PCSK9 inhibitor pada konsentrasi 5 uM = 24% dan 10 uM = 51%
(Chen dkk., 2016)	<i>Salvia miltiorrhiza Bunge</i> (Lamiaceae)	Akar	NA	<i>In vitro</i>	<i>Tanshinone IIA</i> (kuinon)	Senyawa 1***, 2**, 3***, 4***, 5*, 6**, 7***, 8*** dan 11** (20 μM) secara nyata menurunkan regulasi ekspresi PCSK9 dibandingkan dengan kelompok model, dan senyawa 2**, 5**, dan 7** (10 μM) menunjukkan efek potensial yang lebih baik (*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001 vs model group) Berberine*** (20 uM dan 10uM)
(Huang dkk., 2022)	<i>Gynostemma pentaphyllum</i> (Thunb.) Makino (Cucurbitaceae)	Seluruh bagian	China	<i>In vitro</i>	(1) <i>Gypenoside LXXXII</i> (saponin) (2) <i>Gypenoside LXXXIII</i> (saponin) (3) <i>Gypenoside LXXXIV</i> (saponin) (4) <i>Gypenoside LXXXV</i> (saponin) (5) <i>Gypenoside LXXXVI</i> (saponin) (6) <i>Gypenosides LXXXVII</i> (saponin) (7) <i>Gynosaponin II</i> (saponin) (8) <i>Gynosaponin VI</i> (saponin)	

Lampiran 4.11 Detail informasi senyawa tanaman obat antihiperlipidemia sebagai CETP inhibitor

Referensi	Nama Ilmiah dan Famili Tanaman	Bagian Tanaman	Asal Perolehan Tanaman	Metode Uji	Isolat dan Golongan Senyawa Antihiperlipidemia	Aktivitas Senyawa Tanaman dan Obat Pemandang
(Choi dkk., 2011)	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe (Zingiberaceae)	Rimpang	Korea	In vitro	[10]-dehydrogingerdione (DHGD) (fenolik)	<i>D-sphingosine</i> (IC ₅₀ = 11,5 µM) Senyawa uji (IC ₅₀ = 35 µM)

