

[ARTIKEL REVIEW]

THE EFFECT OF *Eugenia polyantha* EXTRACT ON LDL CHOLESTEROL

Ratih Nur Indah Siregar

Faculty Of Medicine, Lampung University

Abstract

Hypercholesterolemia is a disease of cholesterol metabolism disorder caused by the cholesterol levels in the blood is abnormal . Pharmacology treatment can give side effects when it is used in the long term so that the herbal medicine has been commonly used for treatment , such as bay leaves. *Eugenia polyantha* is the seasoning that is often used as ingredientfor cooking because its typical aroma and its fragrance. *Eugenia polyantha* has some benefits for the healthy like for treating diabetes mellitus, diarrhea, hypertension, gastritis and cholesterol. If the level bad cholesterol or LDL increasein the blood, it can be thickness and become constriction in artery. While this condition always occur, it can be coronary heart disease. WHO reported that coronary heart disease causes seven millions peoples died in the world and become the first position for the number of death in Indonesia.

Keyword : coronary heart disease, *Eugenia polyantha*, hypercholesterolemia, LDL level

Abstrak

Hiperkolesterolemia adalah penyakit gangguan metabolismekolesterol yang disebabkan oleh kadar kolesterol dalam darah melebihi batas normal . Pengobatan secara farmakolgi dapat memberikan efek samping apabila digunakan dalam jangka panjang sehingga tanaman herbal mulai dimanfaatkan untuk pengobatan, seperti daun salam. Daun salam (*Eugenia polyantha*) merupakan bumbu masak yang sering digunakan sebagai bahan dalam masakan karena aromanya yang khas dan wangi. Daun salam memiliki banyak manfaat untuk kesehatan, seperti mengobati diabetes mellitus, diare, hipertensi, gastritis dan kolesterol. Kolesterol jahat atau disebut juga LDL apabila meningkat kadarnya dalam darah dapat menyebabkan terjadinya penebalan dan penyumbatan pada pembuluh darah. Apabila keadaan ini terjadi terus menerus dapat menimbulkan penyakit jantung koroner. WHO melaporkan bahwa penyakit jantung koroner menyebabkan tujuh juta orang meninggal di dunia dan menduduki tingkat pertama penyebab kematian di Indonesia.

Kata kunci: *Eugenia polyantha*, hiperkolesterolemia,kadar LDL, penyakit jantung koroner

...

Korespondensi : Ratih Nur Indah Siregar | ratih.nurindah@yahoo.com

Pendahuluan

Hiperkolesterolemia merupakan keadaan terjadinya peningkatan kadar kolesterol dalam darah. Makanan-makanan berlemak seperti hati, daging, otak dan jeroan dapat meningkatkan kadar kolesterol terutama LDL (*Low Density Lipoprotein*) dalam darah yang memicu terjadinya LDL-oks akibat radikal bebas pada pembuluh darah aorta yang menyebabkan

terjadinya reaksi inflamasi dan dapat berakibat pada perubahan dinding pembuluh darah aorta.¹

LDL merupakan lipoprotein yang memiliki densitas rendah dan berfungsi untuk mengangkut lemak ke jaringan. Batasan kadar LDL dalam darah adalah <100 mg/dl. Apabila kadar LDL dalam darahmeningkat , maka resiko timbulnya penyakit jantung koroner



(*coronary heart disease*) juga

Berdasarkan data WHO pada tahun 2010 dikatakan bahwa penyakit jantung merupakan penyebab kematian nomor satu di dunia dan 60% dari seluruh penyebab kematian penyakit jantung adalah penyakit jantung iskemik dan sedikitnya 17,5 juta atau setara dengan 30% kematian di seluruh dunia disebabkan oleh penyakit jantung. Diperkirakan tahun 2030 bahwa 23,6 juta orang di dunia akan meninggal karena penyakit kardiovaskular. Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada orang dewasa di Eropa dan Amerika Utara. Setiap tahun, di Amerika hampir 500.000 orang meninggal karena penyakit jantung iskemik. Di Asia dan Afrika, telah terjadi kecenderungan peningkatan kasus dan kematian akibat penyakit jantung koroner.⁴

PJK atau yang biasa disebut dengan penyakit jantung koroner merupakan suatu kelainan yang disebabkan oleh adanya penyempitan dan penyumbatan arteri koronaria yang mengalirkan darah ke otot jantung. Penyakit jantung koroner terjadi bila ada timbunan (plak) yang mengandung lipoprotein, kolesterol jahat (LDL), sisa-sisa jaringan dan terbentuknya kalsium pada intima pada permukaan bagian dalam pembuluh darah. Plak ini membuat intima menjadi kasar, terjadinya penyumbatan dan penyempitan, dan selanjutnya jaringan akan kekurangan oksigen dan zat gizi sehingga menimbulkan infark. Penyempitan dan penyumbatan ini

meningkat.^{2,3}

dapat menghentikan aliran darah ke otot jantung yang sering ditandai dengan rasa nyeri. Dalam kondisi lebih parah kemampuan jantung untuk memompa darah dapat hilang. Hal ini akan merusak sistem irama jantung dan berakibat dengan kematian.⁵

Dewasa ini, penggunaan obat tradisional semakin banyak digunakan oleh masyarakat untuk mengobati penyakit, seperti daun salam.⁶ Daun salam (*Eugenia polyantha*) sering dimanfaatkan sebagai bumbu masakan dan memiliki aroma yang wangi, tetapi dalam hal pengobatan daun ini masih jarang digunakan. Daun salam (*Eugenia polyantha*) merupakan tanaman obat asli Indonesia yang memiliki banyak manfaat dan salah satunya dapat menurunkan kadar kolesterol dalam darah.^{7,8}

Daun salam diketahui mengandung flavonoid, minyak atsiri, sesquiterpen, triterpenoid, fenol, steroid, sitral, lakton, saponin, karbohidrat, selenium. Vitamin yang terkandung dalam daun salam, seperti vitamin A, vitamin C, vitamin E berfungsi sebagai antioksidan. Daun salam juga mengandung tannin, saponin dan niacin yang berfungsi untuk menurunkan kadar kolesterol dalam darah.⁹

Berdasarkan uraian di atas, penulis tertarik untuk mengetahui pengaruh dari ekstrak daun salam (*Eugenia polyantha*) dalam menurunkan kadar LDL dalam darah.

DISKUSI



Kandungan daun salam (*Eugenia polyantha*)

Daun salam (*Eugenia polyantha*) memiliki aroma yang khas yang sering digunakan sebagai bahan masakan. Batangnya berwarna coklat jingga kemerahandan digunakan sebagai bahan bangunan dan perabotan rumah tangga. Pohon salam tersebar di Asia Tenggara, seperti di Burma, Semenanjung Malaya, Kalimantan dan Jawa.¹⁰

Salam tumbuh liar di hutan dan pegunungan, ditanam di pekarangan atau disekitar rumah. Tanaman ini dapat ditemukan di dataran rendah sampai 1400 m dpl. Salam merupakan pohon dengan tinggi mencapai 25 m, batang bulat, permukaan licin, bertajuk rimbun dan berakar tunggal. Daun tunggal, letakberhadapan, panjang tangkai daun 0,5-1 cm. Helaian daun berbentuk lonjong sampai elips atau bundar telur sungsang, ujung meruncing, pangkal runcing, tepi rata, pertulangan menyirip, permukaan atas licin berwarna hijau tua, permukaan bawah berwarna hijau muda, panjang 5-15 cm, lebar 3-8 cm, jika diremas berbau harum.^{7,11}



Gambar 1. Daun Salam (*Eugenia polyantha*)¹¹

Kandungan daun salam antara lain adalah saponin, triterpenoid, flavonoid, polifenol, alkaloid, tanin dan minyak atsiri yang terdiri dari sesquiterpen, lakton dan fenol. Daun salam juga mempunyai kandungan kimia yaitu tanin, flavonoid, dan minyak atsiri 0,05 % yang terdiri dari eugenol dan sitral.⁷

Kandungan flavonoid dalam daun salam yaitu kuersetin dan fluoretin. Flavonoid adalah senyawa antioksidan polifenol alami, terdapat pada tumbuhan, buah-buahan, dan minuman (teh dan *wine*) yang dapat menurunkan kadar kolesterol dan kadar trigliserida dalam darah, melindungi pembuluh arteri dari kerusakan, mengurangi jumlah penimbunan kolesterol dipermukaan endotel pembuluh darah arteri. Penelitian yang dilakukan oleh Chen pada tahun 2001 terhadap tikus menunjukkan flavonoid dapat menurunkan peroksidasi lipid. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Venugopal SK bahwa secara in vitro flavonoid bekerja sebagai inhibitor enzim HMG-KoA reduktase sehingga sintesis kolesterol menurun.^{12,13}

Pengaruh ekstrak daun salam (*Eugenia polyantha*) terhadap kadar LDL dalam darah

Densitas yang dimiliki oleh LDL antara 1,006 – 1,019 kg/L. Selain itu LDL juga mencakup intermediate-density lipoprotein (IDL) dengan densitas 1,006 – 1,019 kg/L dan lipoprotein a Lp (a) dengan densitas 1,045 – 1,080 kg/L. LDL berfungsi untuk mengangkut lemak ke dalam jaringan. Berdasarkan data ATP III



kadar LDL dalam darah dalam batas normal adalah <100 mg/dl dan mendekati batas normal dengan nilai 100-129 mg/dl.¹⁴

Makanan berlemak yang kita makan terdiri atas trigliserid dan kolesterol. Selain kolesterol yang berasal dari makanan, dalam usus juga terdapat kolesterol dari hati yang diekskresikan bersama empedu ke usus halus. Baik lemak di usus halus yang berasal dari makanan maupun yang berasal dari hati disebut lemak eksogen.¹⁵

Trigliserid dan kolesterol yang disintesis di hati dan disekresi ke dalam sirkulasi sebagai lipoprotein VLDL. Apolipoprotein yang terkandung dalam VLDL adalah apolipoprotein B100. Dalam sirkulasi, trigliserid dalam VLDL akan mengalami hidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase (LPL), dan VLDL berubah menjadi IDL yang juga akan mengalami hidrolisis dan berubah menjadi LDL. Sebagian dari VLDL, IDL, dan LDL akan mengangkut kolesterol ester kembali ke hati. LDL adalah lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol. Sebagian dari kolesterol dalam LDL akan dibawa ke hati dan jaringan steroidogenik lainnya seperti kelenjar adrenal, testis, dan ovarium yang mempunyai reseptor untuk kolesterol-LDL. Sebagian lagi dari kolesterol-LDL akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh reseptor *scavenger-A* (SRA) di makrofag dan akan menjadi sel busa (*foam cell*). Makin banyak kadar kolesterol-LDL dalam plasma makin banyak yang akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh sel makrofag. Jumlah kolesterol yang akan teroksidasi

tergantung dari kadar kolesterol yang terkandung di LDL.¹⁵ Apabila kadar LDL kolesterol yang tinggi dan pekat di dalam darah akan menyebabkan kolesterol lebih banyak melekat pada dinding-dinding pembuluh darah pada saat transportasi dilakukan. Kolesterol yang melekat perlahan-lahan akan mudah melakukan tumpukan-tumpukan lalu mengendap pada dinding-dinding pembuluh darah sehingga dapat menyebabkan pengecilan dari diameter pembuluh darah dan kerusakan endotel pembuluh darah. Kerusakan endotel terjadi akibat adanya respon inflamasi akibat LDL oksidasi. Luka endotel akan merangsang monosit dan leukosit yang disebabkan adanya rangsangan proinflamasi berupa diet hiperkolesterol yang memicu terjadinya LDL oksidasi sehingga meningkatkan ekspresi molekul adhesi endotel seperti VCAM-1 dan P-selectin akan mengadhesi limfosit dan monosit.¹⁶

Peningkatan monosit menyebabkan monosit menempel pada endotel dan berubah menjadi makrofag. Proses masuknya monosit dan leukosit menyebabkan pelepasan radikal O₂ yang reaktif yang memiliki efek merusak di sel endotel dan menginaktifkan Nitrit Oxide (NO) yang dibentuk oleh endotel. Peningkatan jumlah radikal bebas akan menyebabkan terjadinya stres oksidatif.¹⁷ Stres oksidatif dapat menyebabkan kerusakan sel endotel dan terlepasnya sel endotel dari dinding pembuluh darah sehingga menurunkan jumlah sel endotel yang intak. Sel endotel yang mengalami peroksidasi lemak akan



menyebabkan terganggunya fungsi bahkan dapat merusak struktur sel dan jaringan pembuluh darah.¹⁷

Daun salam mempunyai kandungan senyawa bioaktif flavonoid quersetin, tanin dan saponin yang dapat dapat mengurangi kerusakan endotel dengan cara menurunkan kadar kolesterol dan LDL melalui peningkatan sintesa asam empedu. Produksi asam empedu memerlukan kolesterol sebagai bahan bakunya sehingga dengan meningkatnya sekresi asam empedu, kadar kolesterol total dalam darah akan menurun.^{18,19}

Flavonoid quersetin, tanin dan saponin juga berperan sebagai antioksidan dalam menekan terjadinya oksidasi LDL sebagai hasil reaksi inflamasi. Flavonoid juga berperan sebagai antioksidan yang dapat menekan pelepasan radikal O₂ yang reaktif sehingga menekan terjadinya kerusakan endotel dengan menghambat inisiasi dari reaksi rantai oksidasi dan sebagai anti inflamasi yang dapat menghambat reaksi inflamasi, sehingga mencegah makin banyaknya makrofag. Antioksidan juga mengurangi toksisitas LDL yang teroksidasi terhadap sel endotel dan juga mengurangi degradasi oksidatif akibat nitrit oksida.²⁰

Penelitian yang telah dilakukan oleh Luh Tutdidapatkan bahwa dari kadar LDL setelah pemberian *Eugenia polyantha* didapatkan rata-rata kadar kolesterol pada kelompok kontrol sebesar 83,6 yang pada awalnya sebesar 65,9, pada perlakuan I sebesar 61,7 yang awalnya 66,9 dan

perlakuan II sebesar 47,0 dan perlakuan III sebesar 33,4 yang awalnya 65,7. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak daun salam (*Eugenia polyantha*) dapat menurunkan kadar kolesterol pada tikus jantan galur wistar.²¹

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Astritentang perbedaan antara pemberian ekstrak dengan rebusan daun salam terhadap penurunan kadar LDL dinyatakan bahwa pada tikus *Sprague Dawley* yang diberi pakan lemak dan dibagi dalam 3 kelompok, yaitu kelompok I diberi simvastatin, kelompok II diberi ekstrak daun salam, kelompok III diberikan rebusan daun salam. Kadar kolesterol LDL pada kelompok yang diberi ekstrak daun salam lebih rendah dibandingkan dengan kelompok yang diberi rebusan daun salam, karena kadar flavonoid rata-rata yang terkandung pada ekstrak daun salam yaitu 11181,02 ppm sedangkan pada rebusan daun salam sebesar 24,50 ppm. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak daun salam lebih efektif dibandingkan rebusan daun salam terhadap penurunan kadar LDL dalam darah.²²

Eugenia polyantha dapat menurunkan kadar LDL kolesterol serum secara bermakna sesuai dengan peningkatan dosis yang diberikan karena mengandung bahan-bahan aktif seperti quercetin. Quercetin merupakan bagian dari flavonoid dengan sebutan flavonol yang paling banyak terdapat pada makanan seperti kacang kedelai, asparagus dan makanan lainnya.²³



Mekanisme kerja quercetin, yaitu dapat menurunkan kadar kolesterol total dan kadar kolesterol LDL dengan cara menghambat sekresi Apo-B 100 pada sel CaCO₂ serta dapat menurunkan aktivitas MTP yang berperan pada pembentukan lipoprotein dengan mengkatalisa perpindahan lipid ke molekul Apo-B. Quercetin juga dapat menghambat aktivitas enzim HMG-KoA reduktase, yaitu enzim yang berperan dalam pembentukan kolesterol. Sifat quercetin sebagai antioksidan dapat mencegah oksidasi LDL dengan mengikat radikal bebas dan transisi ion logam dalam menghambat peroksidasi lipid.²⁴ Peroksidasi lipid adalah proses perubahan asam lemak tidak jenuh menjadi radikal bebas melalui abstraksi hidrogen. Peroksidasi lipid dapat menimbulkan kerusakan seperti penyakit jantung.²⁵

Pada sebuah penelitian oleh Boyer terhadap tikus yang diberi etanol untuk merusak hatinya, quercetin berhasil menurunkan LDL yang teroksidasi dan menaikkan jumlah glutathion, sehingga dapat berfungsi untuk melindungi hepar. Quercetin juga tidak dapat bekerja sendiri sebagai antioksidan. Untuk dapat menjalankan fungsinya sebagai anti oksidan, quercetin dibantu dengan senyawa-senyawa lain yang terkandung di dalam apel.²⁶

Dalam sebuah survei yang dilakukan terhadap 40.000 wanita dewasa di Amerika Serikat, didapatkan bahwa wanita yang mengonsumsi makanan dengan kandungan flavonoid, 35% di antaranya terbebas dari penyakit-

penyakit kardiovaskuler. Kandungan quercetin yang tinggi dalam suatu makanan mencegah timbulnya penyakit kardiovaskuler.²⁶

Kandungan niasin dalam *Eugenia polyantha* mempunyai efek dalam menurunkan LDL.²⁷ Dalam sebuah penelitian yang dilakukan pada pasien HIV, niasin yang diberikandapat menurunkan kadar LDL dan kolesterol total sebesar 20%-30%. Kenaikan fraksi lipid pada pasien HIV tersebut diakibatkan oleh efek samping dari terapi obat-obat antiHIV.²⁸

Berdasarkan hasil penelitian oleh Tocher bahwa saponin dapat membentuk ikatan kompleks yang tidak larut dengan kolesterol yang berasal dari makanan dan berikatan dengan asam empedu. Pembentukan asam empedu terjadi di dalam hepar. Kolesterol dalam LDL dibawa oleh HDL menuju hepar kemudian diubah menjadi 7 α -hidrokolesterol yang kemudian terjadi reduksi ikatan rangkap dan hidrosilasi menjadi asam kenodeoksikolat dan asam kolat yang kemudian masuk ke dalam usus halus sebagai emulsifier untuk membantu pencernaan lemak dan kemudian dikeluarkan melalui feses. Produksi asam empedu memerlukan kolesterol sebagai bahan bakunya sehingga dengan meningkatnya sekresi asam empedu, kadar kolesterol total dalam darah akan menurun. Sedangkan tannin dapat menghambat penyerapan lemak di usus dengan cara bereaksi dengan protein mukosa dan sel epitel usus.²⁹

SIMPULAN



Berdasarkan hasil telusur jurnal yang telah dilakukan terdapat pengaruh ekstrak daun salam (*Eugenia polyantha*) terhadap penurunan kadar LDL dalam darah karena kandungan dari flavonoid nya, yaitu quercetin yang mampu menurunkan kadar LDL, tannin dapat menghambat penyerapan lemak di usus dengan cara bereaksi dengan protein mukosa dan sel epitel usus dan saponin yang akan berikatan dengan ikatan kompleks yang berasal dari makanan dengan cara meningkatkan pengikatan kolesterol oleh serat sehingga kolesterol tidak dapat diserap oleh usus.

DAFTAR PUSTAKA

- Schlesinger DP. Rawfood diets in comparison animals: A critical review. Canadian veterinary journal. 2011;52(1):50-54
- Anthony C. LDL cholesterol : bad cholesterol, or bad science? [document on the internet]. 10th vol. Journal of american physician and surgeons; 2005 [cited 2014 Nov 23]. Available from: <http://www.jpands.org/vol10no3/colpo.pdf>
- National Hearth, Lung and Blood Institute. ATP III at a glance: quick desk reference [document on the internet]. US Department Of Health and Human Services; 2001 [cited 2014 Nov 24]. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/healthpro/guidelines/current/cholesterolguidelines/quick-desk-reference.html#step1>
- Sri S. Faktor-faktor risiko penyakit jantung koroner pada usia dewasa muda yang dirawat di instalasi jantung dan pembuluh darah rumah sakit dokter kariadi. Semarang: Universitas Diponegoro.; 2010
- Sergi SB, Carla LG, Ganin L, Roberto E. Pathogenesis of coronary artery disease: focus on genetic risk factors and identification of genetic variants. Appl Clin Genet.2014;7: 15–32
- Sumono A, Agustin WSD. The use of bay leaf(*Eugenia polyantha* Wight) in dentistry. DentistryJournal (Majalah Kedokteran Gigi). 2008;41 (3):147-150.
- Lelono RAA, Tachibana S, Itoh K. In vitroantioxidative activities and polyphenol content of*Eugenia polyantha* Wight grown in Indonesia. PakistanJournal of Biological Sciences. 2009; 12(24): 1564-1570.
- Pietta PG. Flavonoids as antioxidants. Journal of Natural Products. 2000;63:1035-1042.
- Agoes, A. Tanaman obat Indonesia. Palembang: Salemba Medica; 2010
- Sударsono D, Gunawan S, Wahyono IA, Donatus P. Tumbuhan obat II. Yogyakarta: Pusat Studi Obat Tradisional UGM; 2002
- Salam (Tumbuhan). Wikipedia.org [Internet]. 2014 [disitasi 2014 Nov 23]. Available from: http://www.id.wikipedia.org/wiwi/salam_tumbuhan
- Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. Circulation. 2002 Sep 17;106(12):1439-41.
- Chen TH, Liu JC, Chang JJ, Tsai MF, Hsieh MH, Chan P. The in vitro inhibitory effect of flavonoid astilbin on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase on vero cells. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei);2001.Jul;64(7):382-7
- National Institute Of Health Publication. ATP III at a glance: quick desk reference [Internet]. National Cholesterol Education Program; 2001 [cited 2014 Nov 21]. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov>
- Murray RKG and Rodwell. Biokimia Harper. Penerjemah: Andry Hartono. Jakarta: Buku Kedokteran EGC; 2003
- Davis. Atherosclerosis an inflammatory process. Journal. Insur Med.2005; 37:72-5
- Lamanepa ELM. Perbandingan profil lipid dan perkembangan lesi aterosklerosis pada tikus wistar yang



- diberi diet perasan pare dengan diet perasan pare dan statin. [TESIS]. Semarang (Indonesia): Universitas Diponegoro; 2005
18. Silbernagls and F.Lang. Teks atlas berwarna patofisiologi. Jakarta: . Penerbit Buku Kedokteran; 2003
 19. Carjavall ZO,S.M.Waliszewski., D.M.Barradas D, Z.Orta F, Hayward J,et al. TheConsumption of *Hibiscus Sabdariffa* dried calyx ethanolic extract reduced lipid profile in rats. Plant foods for human nutrition.2005; 60: 153-159
 20. Asmariansi WG dan E.Probosari. Pengaruh pemberian buah pepaya (*Carica papaya L.*) terhadap kadar kolesterol LDL dan kolesterol HDL pada tikus *Sprague Dawley* dengan hiperkolesterolemia. Journal of Nutrition College. 2012;1(1): 256-268
 21. Luh Tut MUP. Pengaruh pemberian ekstrak daun salam (*Eugenia polyantha*) terhadap kadar LDL kolesterol serum tikus jantan galur wistar hiperlipidemia [Karya Tulis Ilmiah]. Semarang (Indonesia): Universitas Diponegoro;2008
 22. Astri PS. Perbedaan perubahan kadar kolesterol LDL setelah pemberian ekstrak dan rebusan daun salam (*Eugenia polyantha*) pada tikus *Sprague Dawley* yang diberi pakan ternak [Artikel Penelitian]. Semarang(Indonesia): Universitas Diponegoro; 2013
 23. Casaschi A, Wang Q, Dang K, Richards A, TheriaultA . Intestinal apolipoprotein B secretion is inhibited by the flavonoidquercetin: potential role of microsomal triglycerida transfer protein anddiacylglycerol acyltransferase. PubMed. Lipids. 2002 Jul;37(7):647-52.
 24. Bentz, Alexandra B. A review of quercetin: chemistry, antioxidantproperties, and bioavailability. Journal of Young Investigators. April 2009;120-28.
 25. Duarte J, PerezPR, Vargas F, Ocete MA, et al. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin inspontaneously hypertensive rats. British journal of pharmacology 2001;133:117
 26. Boyer J, Liu RH. Apple phytochemical and their health benefits.Nutrition journal. 2004 Mei 12;3(5).
 27. Paolini JF et al. Effect of laropiprant on nicotinic acid-induced flushing in patient with dyslipidemia. Am J Cardiol. 2008 Mar 1;101:625.
 28. Geletko SM, Zuwallack AR. Treatment of hyperlipidemia in HIV-infected patients. American journal of health system pharmacy. 2001;58(7):607-614
 29. Tocher D. Metabolism and functions of lipids and fatty acids In teleost fish. Reviews In Fisheries Science.2003;11(2): 107-184

