

Jurnal Farmasi dan Herbal	Vol.5No.2	Edition:APRIL 2023- November 2023
	<a href="http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JPFH">http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JPFH</a>	
Received:25 Maret 2023	Revised:13 April 2023	Accepted:25 April 2023

## **Potensi Ekstrak Etanol Biji Bunga Telang (*C. ternatea* L.) sebagai Agen Antihiperlipidaemia (Studi *In Silico*)**

**Atik Kurniawati<sup>1</sup>, Nur Rahman<sup>2</sup>, Dwipajati<sup>3</sup>**  
**Poltekkes Kemenkes Malang, Jawa Timur**  
e-mail : [atik\\_kurniawati@poltekkes-malang.ac.id](mailto:atik_kurniawati@poltekkes-malang.ac.id)

### **Abstract**

*Hiperlipidemaemia* didalam tubuh ditandai dengan meningkatnya kadar kolesterol didalam darah. Dibutuhkan hambatan kompetitif terhadap HMG-CoA reduktase. Senyawa dari tanaman herbal bunga telang (*Clitorea ternatea* L.) berpotensi sebagai agen antihiperlipidaemia. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi biji bunga telang (*C. ternatea* L.) sebagai agen antihiperlipidemia melalui studi *in silico*. Persiapan ligand dengan reseptor menggunakan software YASARA. Moleculer docking menggunakan software PLANTS. Visualisasi menggunakan LigPlus dan PyMol. Reseptor yang digunakan adalah struktur kristal HMG-CoA reduktase dengan kode PDB 1HW9 dan ligand kontrol simvastatin. Hasil penelitian menunjukkan senyawa phloretin, trifolin dan trigonelline yang diprediksi memberikan efek antihiperlipidemia berdasarkan studi *in silico* karena memiliki interaksi masing-masing secara berurutan yaitu phloretin (-64,05), trifolin (-59,24) dan trigonelline (-52,76). Residu asam amino yang berperan dalam ikatan ligand dengan reseptor adalah Asp 767, Tyr 761, Ala 768, Asn 771, Glu 801, Gln 770, Ser 774, Met 655, Ile 802, Gln 766.

**Keywords:** *potensi, biji telang, hiperlipidaemia, in silico*

### **1. PENDAHULUAN**

Gaya hidup yang tidak sehat dapat meningkatkan berbagai macam keluhan didalam tubuh, keluhan tersebut sebagian besar diperoleh dari makanan yang masuk kedalam tubuh dan tidak mempertimbangkan keseimbangan nutrisi. Memakan makanan yang tinggi lemak dan kolesterol tinggi turut berkontribusi dalam peningkatan kadar lemak dalam darah akibatnya terjadi suatu kondisi yang disebut dengan hiperlipidaemia, hal ini terjadi akibat lipolisis dari jaringan adiposa dan sintesis VLDL dalam hati

melebihi kecepatan pembersihan VLDL plasma (Nouh et al., 2019). Dalam kondisi normal, tubuh dapat melakukan homeostasis dengan menjaga keseimbangan antara sintesis kolesterol seluler, kolesterol berasal dari makanan dan pembuangan limbah kolesterol dalam jaringan perifer (Luo et al., 2020). Oleh karena terjadi gangguan metabolisme lemak (hiperlipidemia) kondisi ini dapat menyebabkan risiko penyakit yang berhubungan dengan jantung dan sistem pembuluh darah seperti *cardiovascular disease (CVD)*, *coronary heart disease (CHD)*

(Navar-Boggan et al., 2015; Yao et al., 2020). Risiko gangguan tubuh lain akibat hiperlipidemia antara lain pankreatitis akut dan glaukoma pada mata (Stewart et al., 2020; Wang & Bao, 2019).

Sintesis kolesterol dimulai ketika asetil-koenzim A dan satu molekul asetoasetil-KoA diubah menjadi HMG-CoA. HMG-CoA kemudian direduksi menjadi mevalonat oleh HMG-CoA reduktase (HMGCR). Mevalonat selanjutnya difosforilasi menjadi isopentil pirofosfat yang diubah menjadi geranyl pirofosfat. Kondensasi dengan isopentil pirofosfat lain menghasilkan farnesil pirofosfat. Ketika dua molekul farnesil pirofosfat di kondensasi squalane synthase menjadi squalane yang akhirnya squalane disiklisasi untuk membentuk lanosterol. Lanosterol inilah yang diubah menjadi kolesterol (Brown & Sharpe, 2016; Luo et al., 2020).

Gangguan hiperlipidaemia didalam tubuh dapat diatur dengan cara menurunkan laju reduksi HMG-CoA menjadi mevalonat, langkah ini penting dalam sintesis kolesterol dan umum digunakan sebagai target terapi pada gangguan hiperlipidemia. Penghambat kompetitif HMG-CoA reduktase menghalangi perkembangan jalur mevalonat dan membatasi reaksi hilir dan akumulasi produk akhir seperti kolesterol (Luo et al., 2020; Stancu & Sima, 2001).

Obat penurun kolesterol seperti statin telah dikembangkan dan diakui khasiatnya dalam mengendalikan kadar kolesterol

dalam darah. Namun hambatan terhadap HMN-CoA reductase (HMGR) menimbulkan efek samping seperti kelemahan otot distal, sakit kepala dan gagal ginjal akut. Dibandingkan dengan obat sintesis, penggunaan obat herbal alami memiliki resiko rendah karena bersifat alamiah dan dapat diterima oleh tubuh, selain untuk pengobatan, tumbuhan herbal dapat digunakan sebagai terapi komplementer untuk beberapa penyakit dan hal tersebut berhubungan dengan senyawa herbal yang memiliki efek sinergis dengan pengobatan yang dijalankan (Lin et al., 2015). Beberapa obat dari bahan alami yang dikembangkan sebagai obat antihiperlipidemia beberapa berasal dari senyawa terpenoid dan turunan fenolik (Aqeel et al., 2018; Chen et al., 2017; Jeffrey et al., 2020; Nisar et al., 2021)

Bunga telang (*Clitorea ternatea* L.) merupakan tumbuhan dari famili Fabaceae yang memiliki kandungan kimiawi bermanfaat terhadap kesehatan, semua bagian dari tanaman ini dapat dimanfaatkan seperti akar, daun, bunga dan biji (Al-snafi, 2016; Muhammad Ezzudin & Rabeta, 2018). Kandungan yang ada dalam bunga telang yang dipercaya sangat bermanfaat diantaranya flavonol glikosida, antosianin, flavon, flavonol, asam fenolat, senyawa-senyawa terpenoid dan alkaloid, serta senyawa-senyawa peptida siklik atau siklotida (Marpaung, 2020).

Penelitian dengan pendekatan komputasi telah berkembang sangat cepat. Metode *in silico* telah sering digunakan dalam penemuan dan optimalisasi molekul baru dengan afinitas terhadap target dan dalam optimalisasi parameter farmakokinetik. Analisis komputasi dapat mengetahui afinitas pengikatan senyawa mirip obat dengan enzim, reseptor, dan protein. Beberapa penelitian menunjukkan analisis *in silico* dari senyawa mirip obat menunjukkan afinitas pengikatan enzim, protein, protein pengangkut, dan reseptor dan berkorelasi sangat baik dengan efek farmakologis *in vitro* dan *in vivo* (Aqeel et al., 2018). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi biji bunga telang (*C. ternatea* L.) sebagai agen antihiperlipidemia melalui studi *in silico*.

## 2. METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan pendekatan *in silico* dimana dilakukan analisis interaksi antara senyawa bioaktif dengan protein target dengan software komputer. Sebelum melakukan analisis *in silico* terlebih dahulu peneliti melakukan ekstraksi senyawa bioaktif dari biji telang (*C. ternatea* L.).

Biji telang (*C. ternatea* L.) yang telah diperoleh dilakukan pensortiran untuk memisahkan dan menghilangkan biji yang buruk, selanjutnya dilakukan pencucian dengan air dan pengeringan. Biji telang (*C. ternatea* L.) yang telah kering dihaluskan dengan grinder

hingga menjadi serbuk biji telang biji telang (*C. ternatea* L.) dan disaring dengan mesh halus. Serbuk biji telang di ekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut alkohol 50% v/v. Hasil maserasi disaring dengan kertas saring selanjutnya bagian yang cair di evaporasikan pada suhu 60°C hingga menjadi pasta (Solanki & Jain, 2010). Ekstrak biji telang (*C. ternatea* L.) dipergunakan untuk *screening* senyawa dengan alat LCHRMS.

Peralatan untuk analisis *in silico* yang digunakan untuk penelitian ini adalah laptop HP-PBU5U752, Intel(R) Celeron(R) N4000 CPU @1.10GHz, RAM 4GB, Sistem operasi Windows 11 Home 64-bit. Senyawa prediksi digunakan dari hasil *screening* LCHRMS terpilih yang berasal dari ekstraksi biji bunga telang (*C. ternatea* L.) kemudian dilakukan pengunduhan struktur 3D senyawa tersebut pada webserver PubChem di alamat <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> yaitu Trifolin (PubChem ID 5282149), Phloretin (PubChem ID 4788), Trigonelline (PubChem ID 5570). Protein target yang digunakan untuk melakukan *docking* adalah enzim HMG CoA reduktase diunduh dari webserver RCSB Protein Data Bank <https://www.rcsb.org/> dengan format PDB kode 1HW9.

Struktur kristal protein target terlebih dahulu di preparasi menggunakan software *Yet Another Scientific Artificial Reality Application* (YASARA). Preparasi struktur kristal dilakukan dengan cara

menghilangkan air dan residu, data residu diperoleh dari data *small molecules (unique ligands)* yang bukan dari golongan inhibitor kode kristal protein 1HW9. Hasil preparasi protein disimpan sebagai YASARA object dengan nama protein "1HW9.yob". Preparasi selanjutnya dilakukan dengan menghilangkan native ligand atau senyawa inhibitor asli dari kristal protein 1HW9 sehingga tersisa struktur kristal dari protein 1HW9 (Simvastatin). Hasil preparasi protein disimpan dengan format .mol2. Setelah preparasi struktur protein selesai, native ligand asli disimpan secara terpisah dari protein target dengan nama "ref\_ligand" dalam format .mol2. Struktur Simvastatin selanjutnya dibuka dengan MarvinSketch untuk preparasi dan menkondisikan dengan pH tubuh (7,4). Struktur simvastatin yang di preparasi dengan Marvin sketch disimpan dalam bentuk 2D tipe format filenya .mrv. Struktur 2 dimensi dari simvastatin dibuat 10 konformasi yang kemudian disimpan sebagai "ligand" dalam bentuk format file .mol2. Docking molekul menggunakan software Protein-Ligand ANT System (PLANTS) dengan bantuan beberapa aplikasi seperti cmd.exe (Purnomo, 2011). Sebelum melakukan docking terlebih dahulu menghitung RMSD terhadap 10 konformasi dan dipilih nilai yang paling kecil untuk disejajarkan dengan "ref\_ligand" di software YASARA. Apabila nilai RMSD kurang dari 2.0 Angstrom maka prosedur yang dijalankan

sudah dapat diterima dan dapat digunakan untuk menguji penambatan molekul lainnya. Selanjutnya senyawa prediksi dan protein target hasil preparasi dilakukan docking dengan software PLANTS version 1.1 (Korb et al., 2009).

Visualisasi hasil docking menggunakan aplikasi LigPlus dan PyMol selanjutnya dianalisis dan dibandingkan hasil *docking* antara ligand atau senyawa prediksi dengan native ligand atau senyawa pembanding simvastatin yang telah terbukti menghambat aktivitas dari enzim HMG CoA reduktase (Istvan & Deisenhofer, 2001).

### 3. HASIL

Hasil penelitian menunjukkan berdasarkan uji *in silico* dengan software PLANTS diketahui senyawa dari biji bunga telang (*C. ternatea* L.) memiliki aktivitas penambatan yang berbeda terhadap enzim HMG CoA reduktase (Tabel 1). Dari tabel 1 dapat diketahui rerata skor penambatan yang terbesar hingga terkecil secara berurutan dihasilkan oleh senyawa phloretin (-64,05), trifoline (-59,24) dan trigonelline (-52,76). Berdasarkan data di Tabel 1, senyawa yang memiliki aktivitas penambatan paling kecil dilakukan visualisasi seperti Gambar 1 dan daftar residu asam amino yang berikatan ditunjukkan pada Tabel 2, dimana diketahui bahwa residu asam amino yang berperan dalam ikatan ligand dengan reseptor adalah Asp 767, Tyr 761, Ala 768, Asn 771, Glu 801, Gln 770, Ser 774, Met 655, Ile 802, Gln 766. Ikatan yang terbentuk adalah

ikatan hidrogen pada residu Asp 767 dengan jarak 1,15.

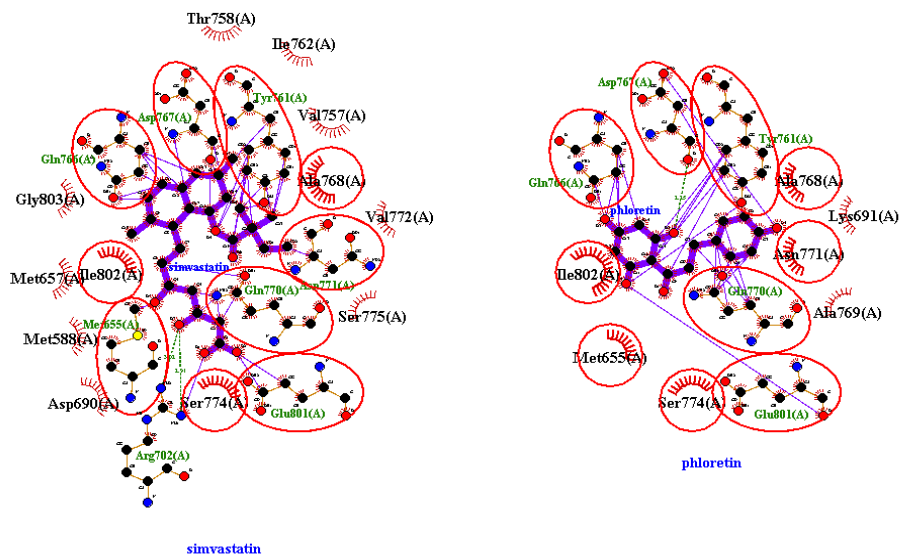
<b>Tabel Rata-Skor</b>	<b>Nama senyawa</b>	<b>Skor docking</b>	<b>1. rata</b>
	Phloretin	-64,05	
	Trifoline	-59,24	
	Trigonelline	-52,76	
	<i>Native ligand</i> (Simvastatin)	-72,66	
	Atorvastatin	-72,84	
	Eugenol	-53,86	

**Docking antara senyawa prediksi dari ekstrak biji telang dibandingkan dengan senyawa asal dan obat antikolesterol**

**Tabel 2. Perbandingan Residu Asam Amino Protein 1HW9:A yang Berikatan dengan *Native Ligand* (Simvastatin), Phloretin, Eugenol dan Atorvastatin**

<b>Ligand native (Simvastatin)</b>	<b>Phloretin</b>	<b>Eugenol</b>	<b>Atorvastatin</b>
Thr758	<b>Asp 767</b>	<b>Asp 690</b>	Val 842
Ile 762	<b>Tyr 761</b>	<b>Gln 766</b>	Ile 800
<b>Tyr 761</b>	<b>Ala 768</b>	<b>Lys 691</b>	<b>Ser 774</b>
Val 757	Lys 691	<b>Met 655</b>	<b>Asp 767</b>
<b>Ala 768</b>	<b>Asn 771</b>	<b>Asp 767</b>	<b>Asn 771</b>
Val 772	Ala 769	<b>Ile 802</b>	Ala 769
<b>Asn 771</b>	<b>Glu 801</b>	<b>Ser 774</b>	Lys 691
Ser 775	<b>Gln 770</b>	<b>Glu 801</b>	<b>Met 657</b>
<b>Gln 770</b>	<b>Ser 774</b>	<b>Met 655</b>	<b>Met 655</b>
<b>Glu 801</b>	<b>Met 655</b>	<b>Lys 691</b>	Gly 765
<b>Ser 774</b>	<b>Ile 802</b>		<b>Gln 766</b>
<b>Arg 702</b>	<b>Gln 766</b>		<b>Gly 803</b>
Asp 690			<b>Ala 768</b>
Met 588			Tyr 761
Met 657			<b>Ile 802</b>
<b>Met 655</b>			<b>Ile 762</b>
<b>Ile 802</b>			<b>Glu 801</b>
Gly 803			<b>Gln 770</b>

<b>Gln 766</b>			<b>Val 757</b>
<b>Asp 767</b>			<b>Gly 803</b>



**Gambar 1. Visualisasi Ikatan antara Residu Protein 1HW9:A dan *Native Ligand* Simvastatin (kiri) dan Phloretin (kanan)**

#### 4. PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian diketahui data dari skor *docking* yang menunjukkan adanya aktivitas penambatan terkecil berasal dari senyawa phloretin. Senyawa phloretin adalah senyawa kimia golongan flavonoid yang banyak ditemukan didalam buah. Phloretin menunjukkan beberapa sifat farmakologis seperti aktivitas antidiabetes, antioksidan, antiinflamasi, antitumor dan sebagainya. Beberapa penelitian menunjukkan aktivitas phloretin

sebagai substrat dan memiliki mode transpor berbagai macam seperti transpor aktif, transpor protein efluks dan bypass sel (Zhao et al., 2020). Phloretin yang diisolasi dari buah apel dapat meningkatkan lipolisis pada adiposit 3T3-L1 dan mencegah obesitas pada tikus, serta meningkatkan steatosit pada tikus gemuk dengan cara mengatur lipogenesis dan jalur Sirt-1/AMPK di hati (Liou et al., 2020).

Berdasarkan hasil visualisasi, senyawa phloretin terikat ke protein HMG CoA reduktase pada 12 asam

amino dan residu asam amino Asp 767 yang memberikan tambatan berupa ikatan hidrogen. Jumlah interaksi yang terlalu sedikit dengan protein target membuat skor *docking* dari phloretin lebih besar dibandingkan dengan native ligand (simvastatin) dan obat kolesterol atrovastatin. Meskipun hasil skor *docking* phloretin lebih besar daripada kedua pembanding yaitu berasal dari obat sintetik, ketika dibandingkan dengan eugenol memiliki perbedaan yang bermakna dimana skor *docking* dari senyawa eugenol -53,86. Dari Tabel 2 juga diketahui phloretin memiliki lebih banyak mengikat protein HMG CoA reduktase dibandingkan dengan eugenol yang menjadi kandidat obat antikolesterol yang hanya mengandalkan kemampuan sifat antioksidannya dalam menangani stress oksidatif didalam tubuh (Nisar et al., 2021).

Senyawa phloretin merupakan salah satu senyawa flavonoid yang memiliki efek didalam tubuh. terdapat penelitian yang menunjukkan dari ekstrak yang mengandung senyawa flavonoid mungkin bertindak sebagai penurun kolesterol pada percobaan secara *in vivo* dengan cara menghambat aktivitas HMGR pada tikus yang diinduksi diabetes. Selain itu bukti menunjukkan senyawa phloretin dalam dosis rendah dapat membantu metabolisme lipid dan menghambat pembentukan aterosklerosis (Oluba et al., 2019; Xia et al., 2020).

## 5. KESIMPULAN

Ekstrak etanol biji bunga telang (*C. ternatea* L) memiliki kandungan zat aktif flavonoid phloretin, trifolin dan trigonelline yang diprediksi memberikan efek antihiperlidemia berdasarkan studi *in silico* karena memiliki interaksi masing-masing secara berurutan yaitu phloretin (-64,05), trifolin (-59,24) dan trigonelline (-52,76) dibandingkan senyawa pembanding sintesis maupun senyawa bahan alam lainnya yang diprediksikan sebagai penghambat HMGR.

Dari penelitian ini dapat dilakukan penelitian lebih lanjut untuk secara *in vitro* maupun *in vivo* untuk membuktikan hasil *in silico*

## DAFTAR PUSTAKA

- Al-snafi, A. E. (2016). Pharmacological importance of *Clitoria ternatea* – A review Pharmacological importance of *Clitoria ternatea* – A review Prof Dr Ali Esmail Al-Snafi. *IOSR Journal of Pharmacy*, 6(3).
- Aqeel, M. T., Ur-Rahman, N., Khan, A. U., Ashraf, Z., Latif, M., Rafique, H., & Rasheed, U. (2018). Antihyperlipidemic studies of newly synthesized phenolic derivatives: *In silico* and *in vivo* approaches. *Drug Design, Development and Therapy*, 12. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S158554>
- Brown, A. J., & Sharpe, L. J. (2016). Cholesterol Synthesis. In *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes: Sixth Edition*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63438-2.00011-0>

- Chen, B., Tian, J., Zhang, J., Wang, K., Liu, L., Yang, B., Bao, L., & Liu, H. (2017). Triterpenes and meroterpenes from *Ganoderma lucidum* with inhibitory activity against HMGs reductase, aldose reductase and  $\alpha$ -glucosidase. *Fitoterapia*, 120. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2017.05.005>
- Istvan, E. S., & Deisenhofer, J. (2001). Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science*, 292(5519). <https://doi.org/10.1126/science.1059344>
- Jeffrey, J., Sudigdoadi, S., Kurnia, D., & Satari, M. H. (2020). A monoterpenoid isolated from citrus aurantifolia peel and its potential as an antibacterial for the inhibition and eradication of streptococcus mutans biofilm. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 11(6). <https://doi.org/10.31838/srp.2020.6.175>
- Korb, O., Stützle, T., & Exner, T. E. (2009). Empirical scoring functions for advanced Protein-Ligand docking with PLANTS. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 49(1). <https://doi.org/10.1021/ci800298z>
- Lin, S. H., Huang, K. J., Weng, C. F., & Shiuan, D. (2015). Exploration of natural product ingredients as inhibitors of human HMG-CoA reductase through structure-based virtual screening. *Drug Design, Development and Therapy*, 9. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S84641>
- Liou, C. J., Wu, S. J., Shen, S. C., Chen, L. C., Chen, Y. L., & Huang, W. C. (2020). Phloretin ameliorates hepatic steatosis through regulation of lipogenesis and Sirt1/AMPK signaling in obese mice. *Cell and Bioscience*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s13578-020-00477-1>
- Luo, J., Yang, H., & Song, B. L. (2020). Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. In *Nature Reviews Molecular Cell Biology* (Vol. 21, Issue 4). <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0190-7>
- Marpaung, A. M. (2020). Tinjauan manfaat bunga telang (*clitoria ternatea* l.) bagi kesehatan manusia. *Journal of Functional Food and Nutraceutical*, 1(2). <https://doi.org/10.33555/jffn.v1i2.30>
- Muhammad Ezzudin, R., & Rabeta, M. S. (2018). A potential of telang tree (*Clitoria ternatea*) in human health. *Food Research*, 2(5). [https://doi.org/10.26656/fr.2017.2\(5\).073](https://doi.org/10.26656/fr.2017.2(5).073)
- Navar-Boggan, A. M., Peterson, E. D., D'Agostino, R. B., Neely, B., Sniderman, A. D., & Pencina, M. J. (2015). Hyperlipidemia in early adulthood increases long-term risk of coronary heart disease. *Circulation*, 131(5). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012477>
- Nisar, M. F., Khadim, M., Rafiq, M., Chen, J., Yang, Y., & Wan, C. C. (2021). Pharmacological Properties and Health Benefits of Eugenol: A Comprehensive Review. In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (Vol. 2021). <https://doi.org/10.1155/2021/2497354>



- Nouh, F., Omar, M., & Younis, M. (2019). Risk Factors and Management of Hyperlipidemia. *Asian Journal of Cardiology Research*, 2(1). 9-0053
- Oluba, O. M., Adebisi, F. D., Dada, A. A., Ajayi, A. A., Adebisi, K. E., Josiah, S. J., & Odutuga, A. A. (2019). Effects of Talinum triangulare leaf flavonoid extract on streptozotocin-induced hyperglycemia and associated complications in rats. *Food Science and Nutrition*, 7(2). <https://doi.org/10.1002/fsn3.765>
- Purnomo, H. (2011). *Kimia komputasi: molecular docking PLANTS*. Pustaka Pelajar.
- Solanki, Y. B., & Jain, S. M. (2010). Antihyperlipidemic activity of Clitoria ternatea and Vigna mungo in rats. *Pharmaceutical Biology*, 48(8). <https://doi.org/10.3109/13880200903406147>
- Stancu, C., & Sima, A. (2001). Statins: Mechanism of action and effects. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 5(4). <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2001.tb00172.x>
- Stewart, J., McCallin, T., Martinez, J., Chacko, S., & Yusuf, S. (2020). Hyperlipidemia. *Pediatrics in Review*, 41(8). <https://doi.org/10.1542/pir.2019-0053>
- Wang, S., & Bao, X. (2019). Hyperlipidemia, blood lipid level, and the risk of glaucoma: A meta-analysis. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 60(4). <https://doi.org/10.1167/iovs.18-25845>
- Xia, Y., Feng, H., Li, Z. W., Tang, K. X., Gao, H. Q., Wang, W. L., Cui, X. P., & Li, X. L. (2020). Low-dose phloretin alleviates diabetic atherosclerosis through endothelial KLF2 restoration. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 84(4). <https://doi.org/10.1080/09168451.2019.1699396>
- Yao, Y. S., Li, T. Di, & Zeng, Z. H. (2020). Mechanisms underlying direct actions of hyperlipidemia on myocardium: An updated review. In *Lipids in Health and Disease* (Vol. 19, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1171-8>
- Zhao, Y. yuan, Fan, Y., Wang, M., Wang, J., Cheng, J. xue, Zou, J. bo, Zhang, X. fei, Shi, Y. jun, & Guo, D. yan. (2020). Studies on pharmacokinetic properties and absorption mechanism of phloretin: In vivo and in vitro. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 132. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110809>