**PENGARUH PEMBERIAN RAMUAN OBAT TRADISIONAL KHAS NTB DARI REBUSAN AIR DAUN SALAM, AKAR ALANG-ALANG, SAMBILOTO, DAN PEGAGAN TERHADAP KADAR KOLESTEROL LDL PADA TIKUS PUTIH (*RATTUS NORVEGICUS L*) HIPERKOLESTEROLEMIA**

Muhamad Agung Restu Maulana, Yunita Sabrina, Mohammad Rizki

|  |
| --- |
| **Abstrak**  **Latar belakang:** Menurut data WHO tahun 2011, peningkatan kadar kolesterol atau hiperkolesterolemia diperkirakan telah menyebabkan 2,6 juta kematian di seluruh dunia. Ada beberapa jenis kolesterol yang berperan dalam hiperkolesterolemia, salah satunya yaitu *cholesterol* *low-density lipoprotein* (LDL) jika jumlahnya melebihi dari kadar normal. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian ramuan obat khas NTB terhadap kadar kolesterol LDL tikus putih (*Rattus norvegicus L.*)*.*  **Metode:** Penelitian ini merupakan studi eksperimental. Unit replikasi yang digunakan sebanyak 20 ekor tikus (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar yang dibagi menjadi 4 kelompok. Kelompok perlakuan (P) diberikan induksi dislipidemiaselama 21 hari dan ramuan obat khas NTB dengan dosis 3,75 ml/hari selama 14 hari. Kelompok kontrol positif 1 (K1) diberikan induksi dislipidemiaselama 21 hari tanpa terapi, Kelompok kontrol positif 2 (K2) diberikan induksi dislipidemiadiberikan terapi simvastatin dengan dosis 1,25 mg/hari selama 14 hari. dan kelompok kontrol negatif (K-) hanya diberikan pakan konsentrat saja. Pada akhir minggu ke-5 dilakukan pengambilan sampel darah intrakardiak dan dilakukan pemeriksaan kadar kolesterol total dan trigliserida. Analisis data dilakukan dengan uji statistik parametrik, yaitu uji dengan uji *Kruskal Wallis*.  **Hasil:** Kadar kolesterol LDL pada kelompok kontrol K- (15,25 ± 4,50 mg/dl), kelompok kontrol K1 (12,5 ± 4,1 mg/dl), kelompok K2 (10,6 ± 3,6 mg/dl), dan kelompok perlakuan P (17 ± 5 mg/dl).Hasil uji statistik *Kruskal wallis* didapatkan nilai signifikansi p>0,05 yang menunjukkan tidak ada perbedaan kadar kolesterol LDL yang bermakna antar kelompok.  **Simpulan**: Pemberian pemberian ramuan obat tradisional khas NTB dari rebusan air daun salam*,* akar alang-alang, sambiloto, dan pegagan tidak berpengaruh secara signifikan terhadap kadar kolesterol LDL tikus putih *(Rattus norvegicus)* yang diinduksiHiperkolesterolemia.  **Kata kunci:** Hiperkolesterolemia, LDL, ramuan obat tradisional khas NTB |

**PENDAHULUAN**

Hiperkolesterolemia adalah peningkatan kadar kolesterol plasma dan dapat menyebabkan penyakit jantung yang berbahaya. Menurut data WHO tahun 2011, peningkatan kadar kolesterol atau hiperkolesterolemia diperkirakan telah menyebabkan 2,6 juta kematian di seluruh dunia. Pada tahun 2008, prevalensi hiperkolesterolemia pada orang dewasa (kolesterol total ≥ 6,2 mmol / l (240 mg / dl) adalah 9,7% (8,5% untuk laki-laki dan 10,7% untuk wanita). Pada tahun yang sama, prevalensi peningkatan kolesterol total di benua Eropa adalah 54%, diikuti oleh benua Amerika sebesar 48% , Asia Tenggara sebesar 30%, dan di daerah Afrika sebanyak 23 %.

Data riset kesehatan dasar (Riskesdas) Indonesia tahun 2013 menyebutkan bahwa, sebesar 35,9 persen penduduk Indonesia berusia >15 tahun memiliki kadar kolesterol total di atas nilai normal. Jumlah tersebut merupakan gabungan antara penduduk dengan kategori borderline (nilai kolesterol total 200-239 mg/dl) dan kategori tinggi (nilai kolesterol total >240 mg/dl). Parameter yang digunakan untuk menentukan kadar kolesterol normal merujuk pada *National Cholesterol Education Program—Adult Treatment Panel* III (NCEP-ATP III).

Pada tahun 2012, empat daerah kepulauan di Indonesia pada daerah urban dan daerah rural memiliki rata-rata kadar kolesterol yang tinggi, yakni daerah urban lebih tinggi dibandingkan daerah rural. Pada propinsi-propinsi di daerah urban yakni di Pulau Sulawesi-Kalimantan (219,61), diikuti oleh Sumatera (214,05), Jawa-Bali (210,06) dan NTT-NTB-Maluku-Irian (204,10). Rata-rata kadar kolesterol di daerah rural pada propinsi-propinsi di Sulawesi-Kalimantan yaitu 211,11; sedangkan di Sumatera adalah 210,28; di Jawa-Bali adalah 203,29; dan di NTT-NTB-Maluku-Irian adalah 192,15.7

Ada beberapa jenis kolesterol yang berperan dalam hiperkolesterolemia, yaitu kolesterol total, kolesterol LDL, trigliserida (hipertrigliseridemia) dan kolesterol HDL (Syarief, 2011). Low-density lipoprotein (LDL) merupakan kolesterol yang berbahaya bagi tubuh jika jumlahnya melebihi dari kadar normal. Pada penyakit kardiovaskular, LDL berperan dalam proses terjadinya *atherosclerosis* yang merupakan fakor utama terjadinya serangan jantung dan stroke.23,24

Air rebusan dari daun salam, alang-alang, sambiloto, dan pegagan digunakan sebagai obat tradisional penurun kadar kolesterol oleh masyarakat lombok yang dikenal sebagai jamu khas NTB. Komposisi senyawa dari jamu khas NTB tersebut yakni flavonoid, tannin, saponin, terpenoid, dan andrograpolid memiliki potensi sebagai penurun kadar kolesterol namun belum teruji secara medis.9,13,15,26

Berdasarkan permasalahan tersebut, perlu untuk dilakukan penelitian mengenai “Pengaruh Pemberian Ramuan Rebusan Air Daun Salam, Akar Alang – Alang, Daun Sambiloto, dan Daun Pegagan terhadap Penrunan Kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) Tikus Putih (*Rattus norvegicus L.*)”.

**METODE PENELITIAN**

Penelitian ini dilakukan dengan metode eksperimental melalui percobaan laboratorium. Rancangan penelitian yang digunakan adalah *Post Test Control Group Design* yaitu rancangan penelitian disusun dengan mengambil data setelah perlakuan pada sampel yang dipilih secara *random*. Desain ini merupakan desain single yang melibatkan 4 kelompok, yaitu 1 kelompok eksperimental/perlakuan dan 3 kelompok kontrol.

Dalam penelitian ini, kelompok perlakuan terdiri dari 1 kelompok. Pada kelompok perlakuan ini, tikus putih yang sudah di induksi hiperkolesterolemia akan diberikan ramuan obat tradisional khas NTB khususnya etnis sasak (rebusan air dari daun salam*,* akar alang-alang, sambiloto, dan pegagan) selama 14 hari dengan dosis 3,75ml/200grBB/hari. Sementara itu, kelompok kontrol terdiri dari 2 kelompok kontrol positif dan 1 kelompok kontrol negatif. Kelompok kontrol positif (1) yang di induksi hiperkolesterolemia tanpa pemberian ramuan obat tradisional khas NTB, kelompok kontrol positif (2) di induksi hiperkolesterolemia akan diberikan simvastatin, dan kelompok kontrol negatif tidak diberikan perlakuan (hanya diberi pakan konsentrat).

Tempat pembuatan ramuan obat tradisional khas NTB, pemeliharaan dan pemberian perlakuan dilakukan di Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Mataram dan pemeriksaan kadar HDL kolesterol dilakukan di Laboratorium Hepatika Nusa Tenggara Barat yang pelaksanaannya dilaksanakan mulai November 2015 hingga Januari 2016. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Universitas Mataram.

Populasi pada penelitian ini yaitu tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar dengan jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 20 ekor. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah kadar Low Density Lipoprotein (LDL) kolesterol dalam darah tikus berdasarkan perlakuan yang dilakukan terhadap kelompok subjek dalam penelitian. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah ramuan obat tradisional khas NTB yaitu 3,75ml/200grBB/hari.

**Prosedur Pembuatan Ramuan Obat Tradisional Khas NTB**

1. Alat

Alat yang dipergunakan dalam pembuatan ramuan obat tradisional khas NTB antara lain:

1. Kompor
2. Gelas ukur
3. Saringan
4. Bahan

Bahan yang dibutuhkan dalam pembuatan ramuan obat tradisional khas NTB, antara lain:

1. Daun salam
2. Pegagan
3. Sambiloto
4. Akar alang-alang
5. Aquades
6. Prosedur Kerja

Pembuatan ramuan obat tradisional khas NTB berdasarkan pada buku dokumentasi ramuan etnomedisin obat asli Indonesia7, dilakukan dengan cara berikut:

1. Daun salam*,* akar alang-alang, pegagan, dan sambiloto segar masing-masing 10 gr di masukkan ke dalam gelas ukur.
2. Kemudian ditambahkan dengan 400 cc (2 gelas) aquades dan dimasak hingga menjadi 150 cc (¾ gelas).
3. Kemudian hasil rebusan disaring menggunakan saringan hingga yang tersisa adalah air hasil rebusan daun salam*,* akar alang-alang, pegagan, dan sambiloto.

**Prosedur Perlakuan Penelitian**

1. Alat

Alat yang diperlukan dalam penelitian ini, antara lain :

1. Dissecting set
2. Spuit 5 cc
3. Mesin sentrifuge
4. Mikropipet dan *dispossable tip*
5. Tabung reaksi
6. *Random Access Auto Analyser*
7. Timbangan digital
8. Bahan

Bahan yang diperlukan dalam penelitian ini, antara lain :

* 1. PTU
  2. Lemak babi
  3. Sayur
  4. Tembakau

1. Prosedur Kerja

Penelitian ini dilakukan dengan langkah-langkah sebagai berikut :

1. Tikus putih (*Rattus norvegicus L.*) sebanyak 20 ekor diaklimatisasi kandang selama 7 hari (diberi makan berupa konsentrat dan minum air).
2. Dilakukan penimbangan berat badan semua tikus.
3. Dilakukan pembagian kelompok tikus menjadi 4 kelompok, yang terdiri dari 5 ekor tikus, setiap kelompok diberi tanda yang berbeda pada masing-masing kelompok.
4. Pembagian kelompok tikus yaitu 1 kelompok perlakuan, mendapatkan perlakuan pemberian ramuan obat tradisional khas NTB, 1 kelompok kontrol positif (1) yang di induksi dislipidemia tanpa pemberian ramuan obat tradisional khas NTB, kelompok kontrol positif (2) di induksi dislipidemia akan diberikan simvastatin dan 1 kelompok kontrol negatif tidak diberikan perlakuan (hanya diberi pakan konsentrat).
5. Dilakukan pemberian diet tinggi lemak menggunakan pakan standar, lemak hewani, PTU 6,25 mg 2 kali sehari dan pengasapan dengan tembakau 1 kali sehari pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol positif selama 21 hari agar kelompok tersebut menjadi dislipidemia.
6. Pemberian ramuan obat tradisional khas NTB dilakukan dengan cara pemberian minum pada tikus setiap malam menggunakan botol minuman khusus, dengan dosis sebagai berikut:

* Kelompok perlakuan : dosis 3,75ml/200grBB/hari

1. Setelah kelompok mendapat perlakuan sesuai dengan lama pemberian ramuan obat tradisional khas NTB, dilakukan pembiusan tikus menggunakan bahan eter. Setelah itu dilakukan diseksi pada tikus untuk pengambilan darah secara intrakardiak menggunakan spuit 5 ml untuk mendapatkan sekitar 5 ml darah (500 µL serum).
2. Setelah dilakukan pengambilan darah *intracardiac*, unit coba yang telah mati dikuburkan dengan layak.
3. Sampel darah yang telah diambil diletakkan dalam tabung reaksi.
4. Pengukuran kadar kolesterol LDL pada serum tikus Menggunakan metode pengukuran *enzymatic spectrofometer*.

Dalam penelitian ini, analisis data dilakukan dengan menggunakan uji statistik parametrik yaitu *Analysis of Variances* (ANOVA) untuk melihat ada tidaknya pengaruh dan perbedaan yang bermakna pada hasil penelitian, jika didapatkan nilai signifikansi p<0,05. Sebelum dilakukan uji ANOVA, data harus terdistribusi normal dan homogen. Data dapat dikatakan terdistribusi normal dan homogen apabila didapatkan nilai signifikansi p>0,05. Jika data yang didapatkan tidak memiliki distribusi normal, dilakukan uji lanjutan non parametrik *Kruskal-Wallis.*

**HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN**

**Hasil Penelitian dan Analisis Data**

Setelah dilakukan pengukuran kadar kolesterol LDL kolesterol tikus putih, didapatkan sebaran data pada tabel berikut.

**Tabel 1** Rerata hasil pengukuran kadar kolesterol LDL, Uji normalitas, dan uji hipotesis pada masing-masing kelompok penelitian.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Kelompok** | **Rerata ± SD** | **Nilai P pada uji Normalitas**  ***Shapiro-Wilk*** | **Nilai P**  ***Kruskal-Wallis*** |
| **LDL kolesterol (mg/dL)** |
| K- | 15,25 ± 4,50 | 0,298 |  |
| K1 | 12,5 ± 4,1 | 0,000 | 0,301 |
| K2 | 10,6 ± 3,6 | 0,000 |  |
| P | 17 ± 5 | 0,000 |  |

Berdasarkan **Tabel I** didapat hasil sebagai berikut :

* Kadar kolesterol LDL pada kelompok K2 (10,6 ± 3,6 mg/dl) lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol K- yang memiliki kadar kolesterol LDL 15,25 ± 4,50 mg/dl, kelompok kontrol K1 yang memiliki kadar kolesterol LDL 12,5 ± 4,1 mg/dl, dan kelompok perlakuan yang memiliki kadar kolesterol LDL paling tinggi yaitu 17 ± 5 mg/dl.
* Hasil uji normalitas yang dilakukan pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol dengan uji *Shapiro-Wilk* menunjukkan hasil signifikansi p>0,05 hanya pada kelompok K-, sedangkan pada kelompok K1, K2, dan perlakuan menunjukkan hasil signifikansi p<0,05. Dengan demikian, disimpulkan bahwa distribusi data tidak normal sehingga dilanjutkan dengan uji *Kruskal-Wallis.*
* Setelah dilakukan uji *Kruskal-Wallis*,didapatkan nilai signifikansi p=0,301 (p>0,05). Dari hasil uji *Kruskal-Wallis*, dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar kolesterol LDL yang bermakna antar kelompok perlakuan.

**Pembahasan**

perbedaan kadar kolesterol LDL yang tidak signifikan dapat terjadi karena beberapa faktor. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Shinta A P tahun 2013 bertujuan untuk mengetahui adakah perbedaan peningkatan kadar kolesterol LDL dengan memberikan simvastatin, ekstrak daun salam, dan rebusan daun salam pada tikus *Sprague dawley* yang diberikan diet tinggi lemak selama penelitian. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa peningkatan kadar kolesterol LDL pada tikus *Sprague dawley* yang diberikan ekstrak daun salam lebih rendah daripada yang diberikan air rebusan daun salam. Hal tersebut disebabkan karena kandungan flavonoid yang diukur pula pada penelitian tersebut lebih tinggi pada ekstrak daun salam dibandingkan pada air rebusan daun salam.

Faktor lain ialah proses induksi pada penelitian ini dilakukan dengan memberikan pakan standar dan pakan diet tinggi lemak yang diberikan 2 kali setiap hari selama 14 hari pada kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan. Pada proses induksi pakan tinggi lemak yang diberikan pada setiap tikus masih bersisa. Sehingga kurang optimalnya proses induksi yang dilakukan dan diduga berpengaruh pada hasil penelitian, meskipun didapatkan data pengukuran kadar kolesterol *pre-test* dengan menggunakan alat *dipstick* cukup tinggi setelah dilakukan induksi.

Hasil penelitian dari Lakshmia, V. dkk. tahun 2014 menunjukkan bahwa terjadi penurunan kadar kolesterol LDL dengan menggunakan sambiloto (*Andrographis panniculata*). Pada penelitian tersebut dilakukan induksi diet tinggi lemak selama 30 hari dan secara bersamaan diberikan sambiloto selama 30 hari juga. Lama waktu dari penelitian tersebut dapat dijadikan perbandingan oleh peneliti bahwa kurang lama waktu pada proses induksi pan perlakuan dapat menjadi salah satu faktor yang berpengaruh pada hasil penelitian.

Untuk menurunkan resiko hiperkolesterolemia, antioksidan yang terkandung dalam beberapa tumbuh - tumbuhan dikenal dapat menurunkan kadar kolesterol LDL. Flavonoid merupakan salah satu antioksidan yang terdapat dalam beberapa tumbuh - tumbuhan bekerja sebagai inhibitor enzim HMG-KoA reduktase yang dapat menurunkan sintesis kolesterol, sehingga secara otomatis dapat mengurangi kadar kolesterol LDL dalam darah.15

Flavonoid pada daun salam dan alang-alang bekerja sebagai inhibitor enzim HMG-KoA reduktase yang dapat menurunkan sintesis kolesterol.13,15 Saponin dan tanin merupakan kandungan pada daun salam yang dapat mengurangi kadar kolesterol LDL selain flavonoid. Saponin dapat berikatan dengan asam empedu membentuk *micelles* dan meningkatkan pengikatan kolesterol oleh serat sehingga menghambat penyerapan kolesterol di dalam usus . Tannin dapat bereaksi dengan protein mukosa dan sel epitel usus sehingga dapat menghambat penyerapan lemak berlebih.15

Lakhsmia dkk. tahun 2014 menjelaskan bahwa *andrographolide* yang terdapat pada sambiloto dapat mengurangi kadar cholesterol total, kadar LDL, dan kadar VLDL pada tikus percobaan. *Andrographolide* dalam sambiloto tersebut dapat menghambat aktivitas HMG-CoA reduktase.

Penelitian yang dilakukan oleh Yun Zhao dkk. tahun 2014 membuktikan bahwa terpenoid yaitu kandungan kimia dari pegagan mempunyai efect hipolipidemik. Kandungan dari pegagan tersebut dapat meningkatkan ekspresi gen *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT) dan SR-BI yang berperan dalam meregulasi atau mengubah kolesterol ester menjadi kolesterol kembali sehingga dapat mengurangi sintesis kolesterol ester dalam plasma.

**KESIMPULAN**

Berdasarkan penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa Pemberian Ramuan Obat Tradisional Khas NTB dari Rebusan Air Daun Salam, Akar Alang-Alang, Sambiloto, dan Pegagan tidak berpengaruh secara signifikan untuk menurunkan kadar kolesterol LDL pada tikus putih (*Rattus norvegicus L.*) yang diinduksi hipekolesterolemia.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Anonim., 2003. Penuntun Praktikum Farmakologi. Fakultas Kedokteran Universitas Mataram.
2. Badan Pengawas Obat dan Makanan RI., 2013. Dokumentasi Ramuan Etnomedisin Obat Asli Indonesia, Edisi Khusus. Deputi Bidang Pengawasan Obat Tradisional, Kosmetik dan Produk Komplemen Direktorat Obat Asli Indonesia : Jakarta.
3. Bantas, K. et al., 2012. Risiko Hiperkolesterolemia pada Pekerja di Kawasan Industri. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional*, 6.
4. Daniels, T.F. et al., 2009. Lipoproteins, cholesterol homeostasis and cardiac health. *International journal of biological sciences*, 5(5), pp.474–88. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2706428&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
5. Debose-boyd, R. a, 2009. Feedback Regulation of Cholesterol Synthesis: , 18(6), pp.609–621.
6. Herwiyarirasanta., B. A. Eduardus. 2010. Effect of Black Sweet Soybean Extract Supplementation in Low Density Lipoprotein Level of Rats (Rattus novergicus) with High Fat Diet. Science Article.Universitas Airlangga.
7. Kemenkes RI, 2012. Penyakit tidak menular. http://www.depkes.go.id/download.php?file=download/pusdatin/buletin/buletin-ptm.pdf
8. Kwan, B.C.H. et al., 2007. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 18(4), pp.1246–61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17360943>.
9. Lakshmia, V. et al., 2014. Lipid Lowering potential of Andrographis paniculata. , 3(2), pp.124–129.
10. Ma, H., 2006. Cholesterol and Human Health. *The Journal of American Science*, 2(1), pp.46–50.
11. Sudoyo, A.W. et al.,2006. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi IV. *Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia*, Jakarta.
12. Mendis, S; Puska, P; Norrving, B., 2011. Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control. *World Health Organization*.
13. Parvathy N.G, P., 2012. Phytochemical Screening And Analysis Polyphenolic Antioxidant Activity Of Methanolic Extract Of Imperata Cylindrica. , 23(1), Pp.60–64.
14. Pittella, F. et al., 2009. Antioxidant and cytotoxic activities of Centella asiatica (L) Urb. *International Journal of Molecular Sciences*, 10(9), pp.3713–3721.
15. Prahastuti, S. et al., 2011. The Effect Of Bay Leaf Infusion ( Syzygium Polyanthum ( Wight ) Walp ) To Decrease Blood Total Cholesterol Level In Dyslipidemia Model Wistar Rats The Effect Of Bay Leaf Infusion, 1(4), pp.27–32.
16. Prassl, R. & Laggner, P., 2012. Lipoprotein Structure and Dynamics : Low Density Lipoprotein Viewed as a Highly Dynamic and Flexible Nanoparticle. *Biochemistry, Genetics and Molecular Biology, Lipoproteins - Role in Health and Diseases*, pp.3–20. Available at: <http://www.intechopen.com/books/lipoproteins-role-in-health-and-diseases/dyslipoproteinemia-in-chronic-hcv-infection>
17. Rahman, M. et al.,2013. Antioxidant Activity of Centella asiatica ( Linn .) Urban : Impact of Extraction Solvent Polarity. , 1(6), pp.27–32.
18. Ramadhan, N.S., Rasyid, R. & Sy, E., Artikel Penelitian Daya Hambat Ekstrak Daun Pegagan ( Centella asiatica ) yang Diambil di Batusangkar terhadap Pertumbuhan Kuman Vibrio cholerae secara In Vitro. , 4(1), pp.202–206.
19. Riset Kesehatan Dasar. 2013.Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, *Departemen Kesehatan, Republik Indonesia*,Jakarta
20. Scirica, B.M., 2005. Treatment of Elevated Cholesterol. *Circulation*, 111(21), pp.e360–e363. Available at: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.539106>.
21. Soepardi, J., 2012. Data dan Informasi Kesehatan Penyakit Tidak Menular. *Kementerian Kesehatan RI*, p.Volume 2.
22. Tri, H., 2011. Kajian Tentang Potensi Bahan – Bahan Alami Untuk Menurunkan Kadar Kolesterol Darah. FMIPA UNY. , pp.1–4.
23. Varbo, A., Benn, M. & Nordestgaard, B.G., 2014. Remnant cholesterol as a cause of ischemic heart disease: evidence, definition, measurement, atherogenicity, high risk patients, and present and future treatment. *Pharmacology & therapeutics*, 141(3), pp.358–67. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016372581300226>.
24. WHO, 2011. Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44701/1/9789241564373_eng.pdf?ua=1>
25. Widyawati, T., 2007. Aspek Farmakologi Sambiloto ( Andrographis paniculata Nees ). *Majalah Kedokteran Nusantara*, 40(3), pp.216–222.
26. Zhao, Y. et al., 2014. Effect of Centella asiatica on oxidative stress and lipid metabolism in hyperlipidemic animal models. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014, p.154295. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4009232&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.