The Influence of Giving 95% Ethanol Extract of Cabe Jawa (*Piper Retrofractum* Vahl.) To The Low Density Lipoprotein (LDL) Levels of The Male Sprague-Dawley Rats That Induced by High Fat Diet

Maulana M, Mustofa S, Susantiningsih T Faculty of Medicine University of Lampung

Abstract

Ischaemic heart disease is the largest cause of death in Indonesia and associated with dyslipidemia, one of which resulting from the increase in levels of Low Density Lipoprotein (LDL). Side effects of using synthetic drugs to reduce LDL levels can be reduced with the use of natural remedies that extracts of cabe jawa. The purpose of this research is to know the influence of cabe jawa (*Piper reftrofractum* Vahl.) against LDL levels. This is an experimental research, using 21 male white rats sprague dawley strains that were randomized into 3 groups. Group A standard diet given in 7 weeks. Group B was given a high-fat diet in 7 weeks. Group C is given a high-fat diet for 4 weeks 95% ethanol extract continued cabe jawa with a dose of 160 mg/kg for 3 weeks. The sample of blood was taken out in the 8^{th} week. The average of LDL levels are A ($17,29 \pm 2,49$), B ($122,29 \pm 5,31$), and C ($67,71 \pm 11,68$). With one way ANOVA and continued with post hoc test, there are significantly difference between groups (p<0,05), it means that there is influence of giving 95% ethanol extract of cabe jawa against LDL levels.

Key words: cabe jawa, high fat diet, low density lipoprotein

Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 95% Cabe Jawa (*Piper Reftrofractum* Vahl.) Terhadap Kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) Tikus Putih (*Rattus Novergicus*) Jantan Galur Sprague Dawley yang Diberi Diet Tinggi Lemak

Abstrak

Penyakit jantung iskemik merupakan penyebab kematian terbanyak di Indonesia dan berhubungan dengan kejadian dislipidemia, yang salah satunya diakibatkan dari kenaikan kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL). Efek samping dari obat-obatan sintetik dapat dikurangi dengan penggunaan obat alami yaitu ekstrak cabe jawa. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh ekstrak cabe jawa (*Piper reftrofractum* Vahl.) terhadap kadar LDL. Penelitian ini adalah penelitian eksperimental, menggunakan 21 ekor tikus putih galur sprague dawley yang diacak kedalam 3 kelompok. Kelompok A diberikan diet standar dalam 7 minggu. Kelompok B diberikan diet tinggi lemak dalam 7 minggu. Kelompok C diberikan diet tinggi lemak selama 4 minggu dilanjutkan ekstrak etanol 95% cabe jawa dengan dosis 160 mg/kgbb selama 3 minggu. Sampel darah diambil melalui jantung di minggu ke-8. Hasil penelitian didapat rerata kadar LDL kelompok A (17,29 ± 2,49), kelompok B (122,29 ± 5,31), dan kelompok C (67,71 ± 11,68). Dengan menggunakan uji statistik *one way* ANOVA dilanjutkan uji *post hoc* didapatkan perbedaaan yang signifikan (p<0,05), hal ini berarti bahwa terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol 95% cabe jawa terhadap kadar LDL.

Kata kunci: cabe jawa, diet tinggi lemak, low density lipoprotein

Pendahuluan

Berdasarkan data WHO di dalam *mortality country fact sheet* menunjukkan bahwa 30% kematian disebabkan oleh penyakit kardiovaskuler dengan jumlah 17 juta kematian pada tahun 2011, yaitu 7 juta orang dengan penyakit jantung iskemik dan 6,2 juta orang dengan penyakit stroke (WHO, 2011). Sedangkan di Indonesia presentase kematian akibat penyakit jantung iskemik sebesar 15% dan merupakan penyebab kematian terbanyak (CDC,2012). Penyakit jantung iskemik berhubungan dengan kejadian dislipidemia (Tomkin, 2012).

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid. Manifestasi dislipidemia ditandai dengan peningkatan atau penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang paling utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, yaitu kenaikan kadar kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL), kenaikan kadar trigliserida, serta penurunan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL). Ketiganya dikenal sebagai trias lipid dan mempunyai peran yang penting dalam terjadinya pembentukan aterosklerosis (Musunuru, 2010).

Partikel *Low Density Liporotein* (LDL) adalah partikel pembawa lemak utama di dalam tubuh. LDL juga diketahui sebagai faktor utama dari penyebab kejadian aterosklerosis. Pada awalnya partikel LDL yang ada dalam sirkulasi mengalami oksidasi kemudian terakumulasi dan membentuk gel busa sehingga membentuk bercak perlemakan pada endotelium yang pada akhirnya menimbulkan lesi aterosklerosis (Tomkin, 2012).

Pengobatan terhadap dislipidemia saat ini belum memuaskan. Terdapat beberapa efek samping yang ditimbulkan akibat obat dari golongan statin yang bersifat kardiotoksik dan hepatotoksik (Ji, 2012). Cabe jawa (*Piper retfrofractum* Vahl.) mempunyai potensi untuk menurunkan kadar LDL. Cabe jawa merupakan tanaman asli yang tumbuh di Indonesia dan banyak ditemukan di pulau Jawa, Madura, dan Sumatera bagian selatan. Beberapa senyawa kimia yang terkandung dalam cabe jawa adalah asam amino bebas, minyak atsiri, alkaloid seperti piperin (Moeloek, 2009).

Pemberian piperin pada tikus putih jantan mampu menurunkan kadar LDL secara signifikan (Vijayakumar, 2006; Shah dkk, 2011). Oleh karena itu, pada

penelitian ini dipilih buah cabe jawa untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol 95% cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl.) terhadap kadar LDL tikus putih (*Rattus novergicus*) jantan galur *Sprague Dawley* yang diberi diet tinggi lemak.

Metode

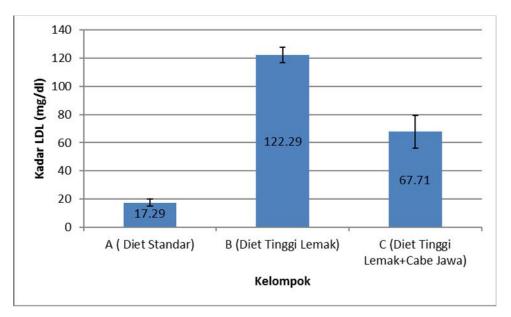
Penelitian ini menggunakan metode eksperimental dengan *Post Test Only With Control Group Design*. Sampel dalam penelitian ini adalah Tikus putih jantan galur Sprague Dawley yang didapat dari Institut Pertanian Bogor dengan berat 200-300 berumur 2-3 bulan. Jumlah sampel adalah 21 ekor yang diacak kedalam 3 kelompok perlakuan. Waktu penelitian adalah 8 minggu. Satu minggu pertama masing-masing kelompok diberikan diet standar berupa pelet ayam pedaging, 7 minggu berikutnya, Kelompok A (kontrol negatif) diberikan diet standar; Kelompok B (kontrol positif) diberikan diet tinggi lemak berupa pemberian kuning telur sebanyak 10 gram secara *intermittten* melalui sonde lambung; Kelompok C (perlakuan) diberikan diet tinggi lemak selama 4 minggu kemudian 3 minggu berikutnya diberikan diet tinggi lemak kuning telur 10 gram ditambah dengan ekstrak etanol 95% cabe jawa dengan dosis 160 mg/kgbb melalui sonde lambung.

Setelah minggu ke-8 tikus dianestesi dengan Ketamine-xylazine 75-100 mg/kg + 5-10 mg/kg secara IP kemudian tikus di *euthanasia* berdasarkan *Institusional Animal Care and Use Committee* (IACUC) menggunakan metode *cervical dislocation* dan kemudian dilakukan pengambilan darah sebanyak 3cc melalui jantung. Pemeriksaan kadar LDL dilakukan di laboratorium Duta Medika. Dan dihitung menggunakan rumus perhitungan LDL menurut Fried & Wald. Data hasil pengamatan diuji analisis menggunakan *software* statistik. Uji yang pertama dilakukan adalah uji normalitas (uji *Shapiro-Wilk*). Apabila sebaran data normal, dilakukan uji *ANOVA* satu arah. Tetapi bila sebaran data tidak normal atau varians data tidak sama, dilakukan uji alternatif yaitu uji *Kruskal-Wallis*. Uji ini bertujuan untuk mengetahui paling tidak terdapat perbedaan antara dua kelompok perlakuan. Apabila pada uji tersebut didapatkan hasil bermakna (p<0,05) maka

dilakukan uji post-hoc. Uji *post-hoc* untuk *ANOVA* satu arah adalah *Bonferroni* sedangkan untuk uji *Kruskal-Wallis* adalah *Mann Whitney*.

Hasil

Kadar LDL kelompok A (diet standar) adalah 17,29 \pm 2,49, pada kelompok B (diet kuning telur) didapatkan kadar HDL 122,29 \pm 5,31, dan pada kelompok C (diet kuning telur + cabe jawa), diperoleh kadar HDL yaitu 67,71 \pm 11,68.



Gambar 1. Grafik Perbandingan Rerata Kadar LDL Antar Kelompok

Data yang telah diperoleh diuji dengan uji normalitas data terlebih dahulu, pada penelitian ini jumlah sampel yang digunakan kurang dari 50. Oleh karena itu, uji normalitas dilakukan dengan menggunakan uji normalitas *Shapiro-Wilk* (Dahlan, 2009). Berdasarkan uji normalitas, didapatkan hasil bahwa seluruh data kadar LDL memiliki distribusi normal dengan p>0,05. Setelah dilakukan uji normalitas, analisis dilanjutkan dengan menilai varians data sebagai syarat uji *oneway* ANOVA (Dahlan, 2009). Berdasarkan uji ini, diketahui bahwa varians data pada penelitian ini tidak sama (p>0,05) sehingga analisis dapat diteruskan dengan melakukan uji *oneway* ANOVA.

Berdasarkan hasil uji *oneway* ANOVA diperoleh tingkat siginifikansi atau *p* pada ketiga kelompok perlakuan adalah <0.05. Hasil uji ini tercantum dalam tabel 1. Hal ini meyiratkan bahwa paling tidak terdapat dua pengukuran yang berbeda pada hasil penelitian ini. Untuk mengetahui pengukuran mana yang berbeda, analisis data kemudian dilanjutkan dengan uji *post-hoc*. Hasil uji *post-hoc* dijelaskan pada Tabel 2.

Tabel 1. Hasil Uji Oneway ANOVA

2 000 01 20 22 000 0 0 Jr 0 100 11					
		n	Mean±SD	p	
Kadar <i>LDL</i>	A	7	17,29 ± 2,49	<0,001	
	В	7	$122,29 \pm 5,31$		
	C	7	$67,71 \pm 11,68$		

Tabel 2. Uji Beda Kadar Kolesterol LDL Antar Kelompok

	p
Kelompok A vs Kelompok B	<0,001
Kelompok A vs Kelompok C	< 0,001
Kelompok B vs Kelompok C	< 0,001

Berdasarkan Tabel 2, dari hasil uji *post-hoc*, didapatkan kesimpulan bahwa perbedaan yang bermakna terjadi pada semua pengukuran. Perbedaan yang bemakna terjadi di antara kadar LDL kelompok A (diet standar) dibandingkan dengan kadar LDL pada kelompok B (diet kuning telur). Perbedaan yang bermakna juga terjadi pada kadar LDL kelompok A (diet standar) dibandingkan dengan kadar LDL pada kelompok C (diet kuning telur ditambah ekstrak cabe jawa). Selain itu, perbedaan yang bermakna juga terjadi antara kadar LDL kelompok B (diet kuning telur) dibandingkan dengan kadar LDL pada kelompok C (diet kuning telur ditambah ekstrak cabe jawa). Pada setiap kelompok perlakuan perbedaan yang dihasilkan menghasilkan nilai yang sama yaitu p<0,001.

Pembahasan

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan atau penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, dan trigliserida serta penurunan kadar kolesterol HDL (Musunuru, 2010). Dislipidemia adalah keadaan terjadinya peningkatan kadar LDL kolesterol dalam darah atau trigliserida dalam darah yang dapat disertai penurunan kadar HDL kolesterol (Kumar, 2007).

Partikel LDL adalah partikel pembawa lemak utama di dalam tubuh. LDL juga diketahui sebagai faktor utama dari penyebab kejadian aterosklerosis. Pada awalnya partikel LDL yang ada dalam sirkulasi mengalami oksidasi atau perubahan lain dan kemudian dipindahkan oleh reseptor *scavenger* pada makrofag, tidak ada umpan balik pengendalian reseptor ini, ester-ester kolesterol tersebut berakumulasi dan membentuk gel busa sehingga membentuk bercak perlemakan yang menyebabkan distribusi pada endotel yang pada akhirnya menimbulkan lesi aterosklerosis (Tomkin, 2012). Cabe jawa (*Piper retfrofractum* Vahl.) mempunyai potensi untuk menurunkan kadar LDL.

Kadar LDL yang paling tinggi terdapat pada pada kelompok B, dilanjutkan yang tertinggi kedua adalah kadar LDL kelompok C, dan yang paling rendah adalah kadar LDL pada kelompok A. Kadar LDL pada kelompok A merupakan acuan kadar LDL normal tikus putih jantan galur *Sprague Dawley*. Secara statistik, didapatkan kesimpulan bahwa perbedaan yang bermakna terjadi di antara kadar LDL kelompok C (diet kuning telur ditambah ekstrak cabe jawa) dibandingkan dengan kadar LDL pada kelompok B (diet kuning telur). Perbedaan yang bermakna juga terjadi pada kadar LDL kelompok C (diet kuning telur ditambah ekstrak cabe jawa) dibandingkan dengan kadar LDL pada kelompok A (diet standar).

Berdasarkan penelitian ini, diperoleh data bahwa pemberian ekstrak cabe jawa memberikan pengaruh terhadap kadar LDL. Kadar LDL pada kelompok C lebih rendah daripada kadar LDL kelompok B yang diberikan diet kuning telur saja.

Berdasarkan hasil uji dengan program komputer, diketahui bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada kadar LDL ketiga kelompok percobaan. Untuk mengetahui perbedaan ini dilakukan uji *oneway* ANOVA. Hasil uji ini memiliki nilai p < 0.05. Berdasarkan hasil ini, dapat disimpulkan bahwa minimal terdapat satu pasangan kelompok data yang memiliki perbedaan yang bermakna. Untuk mengetahui kelompok mana yang meiliki perbedaan yang bermakna, setelah uji *oneway* ANOVA, uji ini dilanjutkan dengan uji *post-hoc* untuk mengetahui perbedaan antar kelompok. Berdasarkan hasil uji *post-hoc* nilai p pada semua kelompok ini juga < 0.05. Artinya perbedaan bermakna terdapat pada kadar LDL kelompok A dengan kelompok C, kadar LDL kelompok A dengan kelompok B, dan kadar LDL kelompok B dan kelompok C. Masing-masing perbandingan ini nilai p nya adalah < 0.001.

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya. Diet kuning telur akan mempengaruhi proses metabolisme kolesterol dalam darah. Diet kuning telur ini memiliki kandungan kolesterol dan trigliserida yang tinggi. Kadar kolesterol pada kuning telur mencapai 17,11 sampai 19,80 mg/g, sementara itu kadar trigliseridanya mencapai 31% (Mufti & Iriyanti, 2008; Husbands, 1970). Berdasarkan penelitian sebelumnya, terlah terbukti bahwa pemberian diet kuning telur secara *intermitten* dapat menaikkan kadar kolesterol (Anantyo, 2009). Peningkatan kadar kolesterol akibat diet kuning telur merupakan penyebab meningkatnya LDL pada kelompok B (Gibney MJ, 2008). Selain itu, tikus yang diberikan diet tinggi lemak juga mengalami penurunan aktivitas LPL (Lipoprotein Lipase) dan peningkatan aktivitas HMG CoA Reduktase sehingga menyebabkan peningkatan kadar kolesterol total, trigliserida, dan LDL (Vijayakumar & Nalini, 2006).

Low Density Lipoprotein (LDL) disebut juga -lipoprotein yang mengandung 21% protein dan 78% lemak. LDL dikatakan kolesterol jahat karena LDL berperan membawa kolesterol ke sel dan jaringan tubuh, sehingga bila jumlahnya berlebihan, kolesterol dapat menumpuk dan mengendap pada dinding pembuluh darah dan mengeras menjadi plak. Plak dibentuk dari unsur lemak, kolesterol, kalsium, produk sisa sel dan materi-materi yang berperan dalam proses

pembekuan darah. Hal inilah yang kemudian dapat berkembang menjadi menebal dan mengerasnya pembuluh darah yang dikenal dengan nama aterosklerosis (Gandha, 2009).

Pada kelompok C meskipun diberi diet kuning telur, kadar LDL sampel pada kelompok ini lebih rendah dibanding kelompok B, hal ini karena selain diberikan diet kuning telur, kelompok percobaan ini juga diberikan ekstrak cabe jawa. Cabe jawa memiliki kemampuan untuk menurunkan LDL karena kandungan senyawa yang dimilikinya.

Cabe jawa mengandung senyawa piperin (Usia, 2012; Indrapraja, 2009). Dalam ekstrak etanol 95% cabe jawa terdapat 25% piperine (Usia, 2012). Piperin ini memiliki kemampuan untuk dapat menurunkan LDL (Shah, 2011; Vijayakumar, 2006).

Tikus yang diberikan diet tinggi lemak mengalami penurunan aktivitas LPL (Lipoprotein Lipase) dan peningkatan aktivitas HMG CoA Reduktase sehingga menyebabkan peningkatan kadar LDL. Ekstrak etanol cabe jawa dapat menghambat penurunan aktivitas LPL (Lipoprotein Lipase) dan menghambat peningkatan aktivitas HMG CoA Reduktase sehingga tidak terjadi peningkatan kadar LDL. (Vijayakumar dan Nalini, 2006).

Pengobatan dengan piperin terlihat signifikan mengurangi tidak hanya trigliserida serum, kolesterol total, LDL, dan tingkat VLDL, tetapi juga secara signifikan meningkatkan tingkat HDL, yang terbukti efek yang menguntungkan dalam mengurangi dislipidemia. sehingga hasil di atas menunjukkan bahwa piperin secara signifikan mempunyai efek penurun lipid dan aktivitas antiobesitas. hipotesis mungkin, melihat ke kemiripan struktural bahwa piperin merupakan turunan piperidin, bekerja sebagai MC-4 reseptor agonis. Piperin sendiri memiliki mekanisme lain yaitu aktifitas tirogenik, sehingga memodulasi apolipoprotein dan meresistensikan insulin pada tikus dengan diet tinggi lemak, dan membuat jalan baru dalam pemeliharaan dislipidemia oleh suplemen diet dengan nutrisi. Piperin juga menghambat lipid dan lipoprotein akumulasi secara signifikan modulasi enzim metabolisme lipid, seperti *lecithin-cholesterol acyltransferase* (LCAT) dan *LipoProtein Lipase* (LPL) (Shah, 2011).

Hasil penelitian ini memang sudah cukup baik, kadar LDL pada kelompok pemberian diet kuning telur ditambah ekstrak cabe jawa terbukti lebih rendah dari kadar LDL pada kelompok pemberian diet tinggi lemak saja. Namun, diperlukan penelitian lanjut dengan meningkatkan dosis pemberian ekstrak cabe jawa, untuk mengetahui dosis yang dapat lebih menurunkan kadar LDL pada kelompok ini. Selain itu, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui apakah terdapat efek samping yang mungkin terjadi setelah pemberian ekstrak etanol cabe jawa untuk menurunkan kadar LDL.

Dari hasil pengamatan dan analisis data yang dilakukan, simpulan penelitian ini yaitu pemberian ekstrak etanol 95% cabe jawa berpengaruh terhadap kadar LDL serum tikus putih (*Rattus novergicus*) jantan galur *Sprague Dawley* yang diberi diet tinggi lemak.

Daftar Pustaka

- American Veterinary Medical Association. 2013. Guidelines for Euthanasia of Animals. P: 30, 38, 48.
- Anantyo D, 2009. Efek Minyak Atsiri dari Bawang Putih (Allium sativum) terhadap Presentase Jumlah Neutrofil Tikus Wistar yang Diberi Diet Kuning Telur. (*Skripsi*). Universitas Diponegoro. Semarang. Hlm: 87
- Badan Pengawas Obat dan Makanan. 2009. Sediaan Aprodiaksaka. Acuan Sediaan Herbal Volume Kelima. Direktorat Obat Asli Indonesia. Hlm: 1-9
- Bahaudin A. 2008. Profil lemak darah dan respon fisiologik tikus putih yang diberi pakan gulai daging domba dan tambahan jeroan. (skripsi). Institut Pertanian Bogor. Bogor. Hlm: 34-42 Centers for Disease Control and Prevention. 2012. CDC in Indonesia. P: 3
- Dahlan S. 2009. Langkah-langkah membuat proposal penelitian bidang kedokteran dan kesehatan. Salemba Medika. Jakarta. Hlm: 42-45
- Dahlan S. 2009. Statistik untuk kedokteran dan kesehatan. Salemba Medika. Jakarta. Hlm: 83-87
- Gandha N. 2009. Hubungan Perilaku dengan Prevalensi Dislipidemia pada Masyarakat Kota Ternate Tahun 2008. (*Skripsi*). Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta. Hlm: 43-45
- Gibney MJ, Wolmarans P. 2008. Pedoman Diet. Buku Gizi Kesehatan Masyarakat. Terjemahan: Andry Hartono. Jakarta: EGC. Hlm: 205-209
- Haryudin W, Otih R. 2011. Stabilitas Karakter Morfologi 10 Aksesi Cabe Jawa (Piper retrofractum Vahl.) Di Kebun Percobaan Cikampek. Hlm: 12-13
- Husbands D. 1970. The composition of triglycerides from liver, egg yolk and adipose tissue of the laying hen. Biochem J. P: 365–371.
- Ji, S. 2012. Consumer Alert: 300+ Health Problems Linked to Statin Drugs. Green Media Info. Boston. P: 3-5
- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. 2007. Buku Ajar Patologi Edisi 7 volume 2. Jakarta: EGC. Hlm: 413-425
- Maneesai P, Norman S, Krongkarn C. 2012. Piperine Is Anti-hyperlipidemic and Improves Endothelium-Dependent Vasorelaxation in Rats on a High Cholesterol Diet. Journal of Physiological and Biomedical Science. Thailand. P: 27-30

- Moeleoek N. Silvia WL, Yurnadi, Bambang WV. 2009. Uji Klinik Ekstrak Cabe Jawa (Piper retrofractum Vahl) sebagai Fitofarmaka Androgenik pada Pria Hipogonad. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Hlm: 73-76
- Mufti M, Iriyanti N. 2008. Sifat Fisikokimiawi Telur, Kandungan Trigliserida dan Kolesterol Serum Darah Ayam Petelur yang Mendapat Probiotik dalam Ransum. Jurnal Unsoed. Purwokerto. Hlm: 5-8
- Musunuru K. 2010. Atherogenic Dyslipidemia: Cardiovascular Risk and Dietary Intervention. Cardiovascular Research Center and Center for Human Genetic Research. Boston. 45(10):907-14
- Prasetyo A, Udadi S, Ika PM. 2000. Profil Lipid dan Ketebalan Dinding Aorta Abdominalis Tikus Wistar pada Injeksi Inisial Adrenalin Bitatras Intravena dan Diet Kuning Telur Intermitten. (Tesis). Universitas Diponegoro. Semarang. Hlm: 43-47
- Riccardi G, Giacco R, Rivellese AA. 2004. Dietary Fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. P: 447-456
- Shah SS, Gaurang BS, Satbeer DS, Priyanshi VG, Kajal C, Khyati S, dkk. 2011. Effect of Piperine in The Regulation of Obesity-Induced Dyslipidemia in High-Fat Diet Rats. Indian Journal of Pharmacology. India. P: 296-299.
- Sugondo S. 2009. Obesitas Dalam: Sudoyo Aru W., Setiyohadi Bambang, Alwi Idrus, Simadibrata Marcellus, Setiati Siti, editors. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi 5. Jakarta: Interna Publishing. P: 1973-1983.
- Tomkin GH, Owens D. 2012. LDL as a Cause Of Atherosclerosis. The Open Atherosclerosis & Thrombosis Journal, Ireland. P: 13-21
- Usia T. 2012. Info POM. Badan Pengawas Obat dan Makanan. BPOM RI. Jakarta. Hlm: 1-9
- Vijayakumar RS, Namasivayam N. 2006. Lipid-Lowering Efficacy of Piperine from Piper Ningrum L. In High-Fat Diet and Antithyroid Drug-Induced Hypercholesterolemic Rats. Journal of Food Biochemistry. India. P: 405–421.
- WHO. 2013. Programmes and Projects: Cardiovascular diseases. World Health Organization.
- WHO. 2011. 10 Top Cause of Death. World Health Organization.
- WHO. 2011. NCD Country Profile: Indonesia. World Health Organization.