

Aktivitas Anti Dislipidemia Ekstrak Etil Asetat Rimpang Temu Mangga (Curcuma mangga Valeton and Zijp)**Antidyslipidemic Activity of Ethyl Acetate Extract of Temu Mangga Rhizome (Curcuma mangga Valeton and Zijp)****Dyan Fitri Nugraha^{1*}****Kunti Nastiti¹****Rahmayani¹**

Health Faculty, Sari Mulia University, Banjarmasin City, South Borneo 702338, Indonesia

*email:
dyan.nugraha7@gmail.com

Abstrak

Statin merupakan obat lini pertama yang kerap digunakan dalam pengobatan penyakit kardiovaskular. Tercatat, statin memiliki beragam efek samping, seperti myalgia, rhabdomyolysis, hingga dinilai dapat memicu terjadinya diabetes melitus. Sementara itu, penggunaan bahan alam seperti rimpang temu mangga (Curcuma mangga Valeton and Zijp) kerap digunakan secara empiris oleh masyarakat dalam terapi dislipidemia. Tujuan penelitian ini adalah Mengetahui efektivitas anti dislipidemia dan dosis ekstrak etil asetat rimpang temu mangga yang efektif sebagai anti dislipidemia. Metode penelitian ini adalah true eksperimental dengan rancangan pre-post test with control group terhadap hewan uji dengan 5 kelompok pengujian yang diinduksi minyak jelantah selama 14 hari, kemudian diberikan perlakuan selama 14 hari. Pengukuran parameter kolesterol total, triglycerida, LDL, dan HDL serta berat badan hewan uji sebagai parameter tambahan. Kelompok uji terbagi menjadi 3 dosis, yakni 90 mg, 180 mg, dan 360 mg per 200 gram hewan uji. Hasil penelitian menunjukkan bahawan tidak ada perbedaan signifikan antar kelompok ekstrak, baik pada profil lipid dan berat badan hewan uji. Namun dosis 360 mg memiliki aktivitas yang paling baik, dengan mampu menurunkan kolesterol, triglycerida, dan LDL, namun mampu meningkatkan kadar HDL.

Kata Kunci:

Dislipidemia
Rimpang Temu Mangga
Statin

Keywords:

Dyslipidemia
Temu Mangga's Rhizome
Statins

Abstract

Statins are first-line drugs that are often used in the treatment of cardiovascular disease. It is noted that statins have various side effects, such as myalgia, rhabdomyolysis, and are considered to trigger diabetes mellitus. Meanwhile, the use of natural ingredients such as the rhizome of Intersection mango (Curcuma mangga Valeton and Zijp) is often used empirically by the community in the treatment of dyslipidemia. The purpose of this study was to determine the effectiveness of anti-dyslipidemia and the dose of ethyl acetate extract of the temu mango rhizome which was effective as anti-dyslipidemia. This research method is a true experimental design with a pre-post test with control group on test animals with 5 test groups induced by cooking oil for 14 days, then given treatment for 14 days. Measurement of total cholesterol, triglyceride, LDL, and HDL parameters as well as body weight of test animals as additional parameters. The test group was divided into 3 doses, namely 90 mg, 180 mg, and 360 mg per 200 grams of test animals. The results showed that there was no significant difference between the extract groups, both in lipid profile and body weight of the test animals. However, a dose of 360 mg had the best activity, being able to lower cholesterol, triglycerides, and LDL, but was able to increase HDL levels.



© 2023 The Authors. Published by Institute for Research and Community Services Universitas Muhammadiyah Palangkaraya. This is Open Access article under the CC-BY-SA License (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>). DOI: <https://doi.org/10.33084/jsm.v9i1.5193>.

PENDAHULUAN

Setidaknya sebanyak 17,9 juta jiwa atau sekitar 32% orang meninggal pada tahun 2019 akibat penyakit kardiovaskular, angka ini menobatkan penyakit kardiovaskular sebagai penyebab kematian pertama di dunia. Sebanyak 85% kematian ini disebabkan oleh serangan jantung dan strok. Pada termin penyakit tidak menular, sebanyak 38% kematian pada pasien berusia di

bawah 70 tahun disebabkan oleh penyakit kardiovaskular. Beberapa faktor resiko penyakit kardiovaskular diantaranya adalah peningkatan tekanan darah, glukosa, dan lipid, sama halnya dengan kelebihan berat badan dan obesitas. Sama halnya dengan dunia, penyakit kardiovaskular juga menjadi penyebab kematian nomor satu di Indonesia. Sebanyak 36,3% kematian di Indonesia disebabkan penyakit kardiovaskular, dengan dominasi penyebab kematian

adalah serangan jantung dan strok (Kementerian Kesehatan RI Badan Penelitian dan Pengembangan, 2018; WHO, 2020).

Baik serangan jantung dan strok iskemia berhubungan erat dengan dislipidemia, yaitu sebagai kontributor utama pengembangan aterosklerosis. Secara global, peningkatan kadar kolesterol merupakan pemicu dari 2,6 juta kematian, sementara 29,7 juta pasien lainnya mengalami kecacatan yang diakibatkan oleh kondisi ini (WHO, 2020). Tingginya angka kejadian penyakit kardiovaskular diikuti dengan resiko kematian yang tinggi membuat banyak warga proaktif dalam menekan faktor resiko penyebab penyakit kardiovaskular. Salah satunya adalah konsumsi obat tradisional berdasarkan pengetahuan secara empiris. Diketahui bahwa pola konsumsi obat tradisional oleh masyarakat dalam pengobatan sehari-hari tidak dipengaruhi status kepemilikan asuransi kesehatan, pendapatan, jarak menuju fasilitas kesehatan, dan pendidikan. Tingkat penerimaan masyarakat terhadap obat tradisional juga tinggi, sebesar 58% (Andriati & Wahjudi, 2016; Jennifer & Saptutyningsih, 2015).

Salah satunya adalah Temu mangga (*Curcuma mangga Valeton and Zijp*) yang merupakan salah satu tanaman yang berpotensi sebagai anti dislipidemia. Hasil penelitian sebelumnya menyatakan bahwa Infusa Rimpang Temu Mangga efektif menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, dan LDL, namun dapat meningkatkan kadar HDL. Dosis 360 mg/200 gr Berat badan hewan uji tikus menunjukkan potensi yang menjanjikan. Diduga, kandungan flavonoid dalam infusa Rimpang Temu Mangga berperan penting sebagai anti dislipidemia. Terdapat banyak hipotesa terkait aktivitas flavonoid sebagai antidislipidemia, melalui inhibisi HMG-CoA reduktase yang berperan dalam sintesis kolesterol (Galicia-Garcia et al., 2020; Nugraha et al., 2021). Namun hasil ini berbeda ketika Rimpang Temu Mangga dibuat dalam sediaan Teh Celup Fraksi Metanol. Kelompok uji dinyatakan tidak memiliki perbedaan signifikan dengan kelompok control negatif. Sementara

itu, terdapat parameter berat badan menunjukkan hasil yang menjanjikan. Baik kontrol positif, yakni statin dan ketiga kelompok uji dengan variasi dosis: 90, 180, dan 360 mg/200 gr berat badan hewan uji cenderung mengalami kenaikan (Nugraha et al., 2022). Hasil penelitian ini semakin menguatkan dugaan mekanisme kerja dari aktivitas inhibisi HMG-CoA reduktase yang dimiliki oleh Rimpang Temu Mangga dikarenakan statin, obat dengan mekanisme kerja yang sama memiliki pengaruh peningkatan berat badan pasien (Al-Bayyari et al., 2017; Nugraha et al., 2022; Redberg, 2014), meski masih membutuhkan penelitian lebih lanjut mengenai hipotesa ini.

Berdasarkan potensi Rimpang Temu Mangga sebagai anti dislipidemia, didukung dengan pengalaman pada penelitian sebelumnya, maka perlu kembali menggali potensi terbaik Rimpang Temu Mangga sebagai anti dislipidemia dengan menggunakan pelarut etil asetat. Pengalaman penelitian sebelumnya menunjukkan tingkat kelarutan Rimpang Temu Mangga dalam etil asetat sangat baik, sehingga diduga senyawa aktif yang berada dalam etil asetat lebih banyak dibandingkan pada pelarut metanol. Hal ini pula yang menjadi salah satu alasan mengapa tidak ada perbedaan signifikan antara kelompok uji sediaan teh celup fraksi metanol Rimpang Temu Mangga dengan kelompok kontrol negatif.

METODOLOGI

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah rotary evaporator, timbangan analitik, gelas beker, botol maserasi, erlenmeyer, corong, cawan petri, hot plate, magnetic stirrer, sonde oral, spuit, LipidPro Analyzer, batang pengaduk, blender, dan aluminium foil.

Sedangkan bahan yang digunakan adalah rimpang temu mangga, etil asetat 96%, aquadest, Na-CMC, minyak jelantah, hewan uji tikus jantan (*Rattus novergicus*), dan simvastatin.

Ekstraksi Rimpang Temu Mangga

Ekstraksi menggunakan metode maserasi. Rimpang Temu Mangga yang telah dikeringkan dalam bentuk simplisia akan melalui Tahapan ekstraksi adalah sebagai berikut:

- a) Simplisia Rimpang Temu Mangga dimasukkan kedalam bejana maserasi.
- b) Dimasukkan etanol kedalam bejana sampai merendam simplisia setinggi 2-3 cm.
- c) Bejana maserasi ditutup dan biarkan rendaman selama 3 hari sambil sesekali di aduk.
- d) Ekstraksi dihentikan setelah pelarut menjadi jernih.
- e) Cairan hasil ekstraksi dikeluarkan dari bejana dengan disaring.
- f) Filtrat kemudian diuapkan menggunakan rotary evaporator sampai didapatkan ekstrak kental dengan bobot tetap.

Uji Antioksidan

- a. Menyiapkan larutan stok 1,1-difenil-2-pikridhidazil (DPPH).
- b. Menyiapkan larutan uji dari air teh celup sediaan dan kontrol.
- c. Inkubasi sediaan uji selama 30 menit dengan suhu 27°C.
- d. Amati perubahan warna, dan ukur absorbansi dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis.

Pengukuran Berat Badan Hewan Uji

Berat badan hewan uji diukur pada hari 0, yaitu sebelum diberikan perlakuan apapun, hari 14, setelah dua minggu hewan uji diinduksi minyak jelantah, serta 28 hari setelah setelah dua minggu diberikan sediaan uji.

Uji Aktivitas Antihiperlipidemia

Sebelum dilakukan pengujian antihiperlipidemia, hewan uji diberikan minyak jelantah setiap hari selama 14 hari, kemudian pada hari 15 dilakukan pengecekan kadar lipid hewan uji menggunakan LipidPro Analyzer. Hari 15 hingga 29 hewan uji diberikan sediaan uji yaitu ekstrak etil asetat Rimpang Temu Mangga, dengan kelompok dosis sebagai berikut:

Tabel 1. Perlakuan pada Masing-Masing Kelompok

| No | Kelompok | Perlakuan |
|----|-----------------|--|
| 1 | Kontrol Negatif | Diberi minyak jelantah dan aquades secara oral. |
| 2 | Kontrol Positif | Diberi minyak jelantah dan suspensi simvastatin dosis 0,18mg/200g BB/hari secara oral. |
| 3 | Dosis I | Diberi minyak jelantah dan ekstrak etil asetat Rimpang Temu Mangga dosis 0,35 mg/200g BB/hari secara oral. |
| 4 | Dosis II | Diberi minyak jelantah dan ekstrak etil asetat Rimpang Temu Mangga dosis 0,7 mg/200g BB/hari secara oral. |
| 5 | Dosis III | Diberi minyak jelantah dan ekstrak etil asetat Rimpang Temu Mangga dosis 1,4 mg/200g BB/hari secara oral. |

Metode Analisis Data

Profil lipid yang didapatkan, yaitu Kolesterol total (KT), High Density Lipoprotein (HDL), Low Density Lipoprotein (LDL), dan Trigliserida (TGT) beserta berat badan diukur dan dibandingkan secara statistik menggunakan uji non parametrik Kruskal Wallis, dan uji lanjutan Mann Whitney.

HASIL DAN PEMBAHASAN

I. Ekstraksi Rimpang Temu Mangga

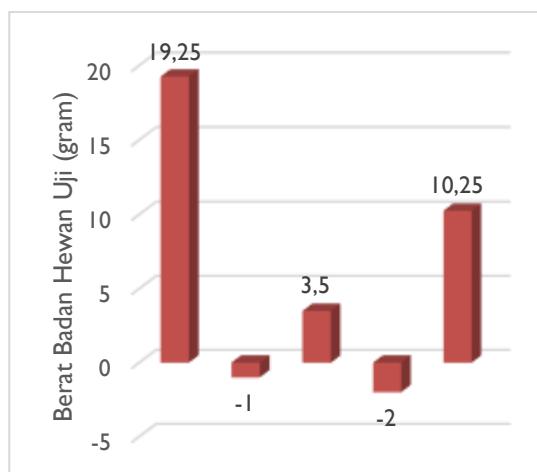
Rimpang Temu Mangga mengalami proses ekstraksi secara maserasi selama maksimal 7 hari perendaman, hingga didapatkan warna pelarut yang bening. Ekstrak kemudian diuapkan kembali menggunakan vaccum rotary evaporator dengan suhu ±84°C. Ekstrak kental yang didapatkan dari proses ini sebanyak 51 gram dari 500 gram simplisia kering, dengan kata lain, 10 gram simplisia setara dengan ±1 gram ekstrak etil asetat Rimpang Temu Mangga.

2. Uji antioksidan

Sebelum dilakukan uji antioksidan, ekstrak kental yang didapatkan menjalani proses indentifikasi metabolit sekunder secara kualitatif. Hasil yang didapatkan ekstrak etil asetat Rimpang Temu Mangga mengandung flavonoid, triterpenoid, dan tanin. Hasil antioksidan menggunakan metode DPPH menunjukkan Fraksi Metanol Rimpang Temu Mangga berada dalam kategori kuat (Tristantini et al., 2016), dengan konsentrasi IC50 sebesar 39,08 ppm. Uji antioksidan menjadi esensial, sebagai data pendukung terhadap insidensi perkembangan penyakit kardiovaskular seperti penyakit jantung koroner yang berawal dari disfungsi endotelium.. Hubungan disfungsi endotelium ini dipicu oleh kadar konsumsi radikal bebas. Tingkat radikal bebas yang tinggi, dapat menyebabkan pembuluh darah atau endotelium menjadi lebih rentan terhadap pertumbuhan plak atau lemak. Kehadiran antioksidan, mampu menangkal radikal bebas dan ion-ion transisi, sehingga mampu dalam mencegah penyakit kardiovaskular dan penyakit lain seperti kanker (Arifin & Ibrahim, 2018). Hal ini pula yang menjadi jembatan natara penyakit dislipidemia dan hipertensi, disfungsi endotelium memegang peranan penting terhadap tekanan dinding pembuluh darah, sehingga mampu meningkatkan insidensi kasus hipertensi primer pada pasien (Mordini et al., 2016; Nugraha & Yuwindry, 2021).

3. Pengukuran Berat Badan Hewan Uji

4. Berat badan hewan uji diukur dengan saat sebelum dan sesudah pemberian sediaan uji. Secara statistik, tidak terlihat perbedaan bermakna kecuali pada kelompok kontrol negatif dan positif. Namun, bila dideskripsikan menggunakan nilai rerata, maka dapat terlihat gambaran seperti berikut:



Gambar 1. Rata-rata selisih berat badan hewan uji

Fluktuatif data yang terlihat pada Gambar 1, sulit untuk menggambarkan secara definitif hubungan antara ekstrak etil asetat Rimpang Temu Mangga terhadap berat badan hewan uji. Respon tiap individu berbeda terhadap penggunaan statin, bila ditinjau dari efek samping kenaikan atau penurunan berat badan. Salah satu contoh, penelitian dari (Al-Bayyari et al., 2017) menunjukkan presentasi yang ketat antara pasien yang mengalami peningkatan dan penurunan berat badan, dengan selisih perbedaan yang terpaut 3-4%.

5. Uji Aktivitas Anti Dislipidemia

Setelah hewan uji diinduksi minyak jelantah selama 14 hari, hewan uji diberikan sediaan berdasarkan kelompok ujinya. Penurunan durasi pemberian minyak jelantah dari 30 hari menjadi 14 hari dikarenakan adanya hewan uji yang mati, dan menunjukkan gejala abnormal pasca penginduksian minyak jelantah mendekati waktu pemberian 14 hari. Resiko kematian hewan uji inilah yang menjadi landasan penurunan waktu induksi minyak jelantah menjadi 14 hari. Hal ini tentu berdampak pula terhadap durasi pemberian sediaan uji. Sama seperti desain penelitian sebelumnya yang telah dilakukan, rasio pemberian sediaan penginduksi profil lipid dan sediaan uji haruslah memiliki rasio konsumsi yang sama, yakni 1:1 (Nugraha et al., 2021, 2022).

Keempat profil lipid yang didapatkan, yaitu KT, LDL, HDL, dan TGT menunjukkan variasi yang berbeda dari masing-masing kelompok uji.

Tabel II. Nilai Signifikansi Kolesterol total Hewan Uji

| Kelompok Uji | Kontrol (-) | Kontrol (+) | Dosis 1 | Dosis 2 | Dosis 3 |
|--------------|-------------|-------------|---------|---------|---------|
| Kontrol (-) | - | 0,017* | 0,013 * | 0,017 * | 0,019 * |
| Kontrol (+) | 0,017* | - | 0,040 * | 0,186 | 0,495 |
| Dosis 1 | 0,013* | 0,040* | - | 0,317 | 0,127 |
| Dosis 2 | 0,017* | 0,186 | 0,317 | - | 0,295 |
| Dosis 3 | 0,019* | 0,495 | 0,127 | 0,495 | - |

Keterangan : *Terdapat Perbedaan Signifikan

Tabel III. Nilai Signifikansi Trigliserida Hewan Uji

| Kelompok Uji | Kontrol (-) | Kontrol (+) | Dosis 1 | Dosis 2 | Dosis 3 |
|--------------|-------------|-------------|---------|---------|---------|
| Kontrol (-) | - | 0,021* | 0,021 * | 0,021 * | 0,020 * |
| Kontrol (+) | 0,021* | - | 0,381 | 0,100 | 0,561 |
| Dosis 1 | 0,021* | 0,381 | - | 0,663 | 0,772 |
| Dosis 2 | 0,021* | 0,100 | 0,663 | - | 0,100 |
| Dosis 3 | 0,020* | 0,561 | 0,772 | 0,100 | - |

Keterangan : *Terdapat Perbedaan Signifikan

Tabel IV. Nilai Signifikansi LDL Hewan Uji

| Kelompok Uji | Kontrol (-) | Kontrol (+) | Dosis 1 | Dosis 2 | Dosis 3 |
|--------------|-------------|-------------|---------|---------|---------|
| Kontrol (-) | - | 0* | 0* | 0* | 0* |
| Kontrol (+) | 0* | - | 0,418 | 0,600 | 0,328 |
| Dosis 1 | 0* | 0,418 | - | 0,770 | 0,861 |
| Dosis 2 | 0* | 0,600 | 0,770 | - | 0,641 |
| Dosis 3 | 0* | 0,328 | 0,861 | 0,641 | - |

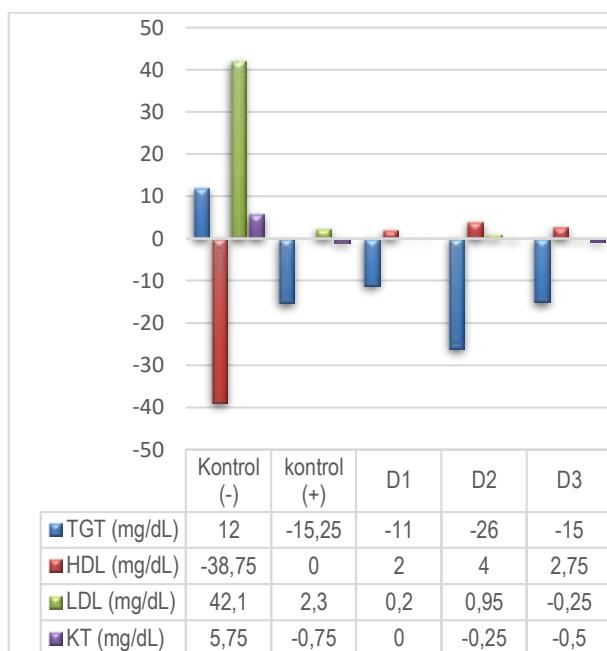
Keterangan : *Terdapat Perbedaan Signifikan

Tabel V. Nilai Signifikansi HDL Hewan Uji

| Kelompok Uji | Kontrol (-) | Kontrol (+) | Dosis 1 | Dosis 2 | Dosis 3 |
|--------------|-------------|-------------|---------|---------|---------|
| Kontrol (-) | - | 0* | 0* | 0* | 0* |
| Kontrol (+) | 0* | - | 0,443 | 0,136 | 0,296 |
| Dosis 1 | 0* | 0,443 | - | 0,443 | 0,772 |
| Dosis 2 | 0* | 0,136 | 0,443 | - | 0,630 |
| Dosis 3 | 0* | 0,296 | 0,772 | 0,630 | - |

Keterangan : *Terdapat Perbedaan Signifikan

Data ini juga ditunjang dengan grafik yang menunjukkan kadar keempat profil lipid sebagai berikut:



Gambar 2. Rata-rata selisih profil lipid hewan uji

Berdasarkan grafik tersebut, secara keseluruhan, dosis ketiga, 360 mg/200 gram BB hewan uji menunjukkan hasil yang terbaik. Dosis ini menunjukkan hasil yang baik dalam penurunan kadar trigliserida, kolesterol total dan LDL, serta mampu meningkatkan kadar HDL. Berbeda dengan kontrol positif, yakni simvastatin 10 mg yang tidak mampu meningkatkan kadar HDL serta terjadi sedikit peningkatan pada kadar LDL.

Hasil kandungan metabolit sekunder ekstrak etil asetat Rimpang Temu Mangga, seperti flavonoid, mampu bekerja dengan cara menginhibisi enzim HMG-CoA reduktase sehingga menurunkan sintesis kolesterol. Selain itu, ekspresi reseptor LDL di hati mampu ditingkatkan, sehingga mampu menurunkan kadar LDL di dalam darah (Artha et al., 2017; Zeka et al., 2017). Hal ini diperkuat dengan kehadiran triterpenoid yang juga diduga mampu menurunkan sintesis kolesterol (Azhari, 2017). Keduanya, baik flavonoid atau triterpenoid memiliki mekanisme kerja sebagai antioksidan yang dapat menghambat radikal bebas. Antioksidan disinyalir mampu menghambat reaksi berantai dari radikal bebas melalui mekanisme donor elektron sehingga dapat berdampak pada penurunan

terjadinya penumpukan plak atau atherosklerosis (Selawa, 2013).

Sementara itu, tanin dinilai mampu mengikat kolesterol, sehingga kolesterol dapat dieksresikan bersama feses melalui perantara asam empedu dan akselerasi katabolisme kolesterol lebih besar dibandingkan dengan sitensis kolesterol di hati (Yao et al., 2019). Tanin juga dinilai memiliki aktivitas antioksidan yang mampu menghambat pembentukan atherosklerosis, serta dapat menghambat absorpsi kolesterol (Artha et al., 2017)(Susanti & Yuniastuti, 2012).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa ekstrak etil asetat rimpang temu mangga memiliki potensi sebagai agen anti dislipidemia. Kandungan flavonoid, triterpenoid, dan tanin dinilai mampu menekan kadar lipid dalam darah, sementara itu tanin disinyalir sebagai antioksidan yang mampu menghambat terjadinya disfungsi endothelium yang dapat berdampak pada peningkatan kadar kolesterol total, trigliserida dan LDL.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih yang sebesar-besarnya kami ucapkan kepada Kementerian Pendidikan, Budaya, Riset dan Teknologi (Kemdikbudristek), serta Pimpinan Universitas Sari Mulia, dan LPPM yang telah memberikan dukungannya pada penelitian ini.

REFERENSI

- Al-Bayyari, N., Saadeh, N., Hailat, R., & Al-Zeidaneen, S. 2017. Assessment of atorvastatin effect on body weight and blood glucose levels among diabetic and non-diabetic patients. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases*: 24(3), 255–262. <https://doi.org/10.1515/rjdnmd-2017-0031>
- Andriati, A., & Wahjudi, R. M. T. 2016. Tingkat penerimaan penggunaan jamu sebagai alternatif penggunaan obat modern pada masyarakat ekonomi rendah-menengah dan atas. *Masyarakat, Kebudayaan dan Politik*: 29(3), 133. <https://doi.org/10.20473/mkp.v29i32016.133-145>
- Arifin, B., & Ibrahim, S. 2018. Struktur, Bioaktivitas Dan Antioksidan Flavonoid. *Jurnal Zarah*: 6(1), 21–29. <https://doi.org/10.31629/zarah.v6i1.313>
- Artha, C., Mustika, A., & Sulistyawati, S. W. 2017. Pengaruh Ekstrak Daun Singawalang Terhadap Kadar LDL Tikus Putih Jantan Hiperkolesterolemia. *eJournal Kedokteran Indonesia*: 5(2), 105–109. <https://doi.org/10.23886/ejki.5.7151>.
- Azhari, B. 2017. Antihypercholesterolemic Activity Of Aqueous Extract Of Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* Linn) On Hypercholesterolemic Modelling Wistar Male Rats.
- Galicia-Garcia, U., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Uribe, K. B., Siddiqi, H., Ostolaza, H., Benito-Vicente, A., & Martín, C. 2020. Statin treatment-induced development of type 2 diabetes: From clinical evidence to mechanistic insights. *International Journal of Molecular Sciences*: 21(13), 1–25. <https://doi.org/10.3390/ijms21134725>
- Jennifer, H., & Saputyningsih, E. 2015. Preferensi Individu Terhadap Pengobatan. *Jurnal Ekonomi dan Studi Pembangunan*: 16(April), 26–41.
- Kementerian Kesehatan RI Badan Penelitian dan Pengembangan. 2018. Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia: 1–100. <http://www.depkes.go.id/resources/download/info-terkini/hasil-risksdas-2018.pdf>
- Mordi, I., Mordi, N., Delles, C., & Tzemos, N. 2016. Endothelial dysfunction in human essential hypertension. *Journal of Hypertension*: 34(8). https://journals.lww.com/hypertension/Fulltext/2016/08000/Endothelial_dysfunction_in_human_essential.aspx
- Nugraha, D. F., & Yuwindry, I. 2021. Analisis Kasus Hipertensi Pasca Banjir di Wilayah Terdampak: Hantakan & Batu Benawa. *DINAMIKA KESEHATAN: JURNAL KEBIDANAN DAN KEPERAWATAN*: Vol 12, No 1 (2021): Dinamika Kesehatan: Jurnal Kebidanan dan Keperawatan. <https://doi.org/10.33859/dksm.v12i1.720>

Nugraha, D. F., Henjani, N., & Magfirah, N. W. 2021. Perbandingan Aktivitas Antihiperlipidemia Infusa Rimpang Temu Mangga dan Daun Ketepeng Cina Comparison of Antihyperlipidemic Activity Temu Mangga 's Rhizomes and Ketepeng Cina 's Leaves Infusion. *Journal of Pharmacy and Science*: 6(2), 81–87.

Nugraha, D. F., Noval, & Nastiti, K. 2022. UJI AKTIVITAS TEH CELUP FRAKSI METANOL RIMPANG TEMU MANGGA (Curcuma mangga Valeton and Zijp) SEBAGAI ANTIHIPERLIPIDEMIA Antihyperlipidemic Activity of Brewed Methanol Fraction from Temu Mangga Rhizome (Curcuma mangga Valeton and Zijp). *Jurnal Surya Medika (JSM)*: 7(2). <https://doi.org/10.33084/jsm.v7i2.3199>

Redberg, R. F. 2014. Statins and Weight Gain. *JAMA Internal Medicine*: 174(7), 1046. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.1994>

Tristantini, D., Ismawati, A., Pradana, B. T., & Gabriel, J. 2016. Pengujian Aktivitas Antioksidan Menggunakan Metode DPPH pada Daun Tanjung (Mimusops elengi L). *Universitas Indonesia*: 2.

WHO. 2020. *Raised Cholesterol*. World Health Organization.

Zeka, K., Ruparelia, K., Arroo, R., Budriesi, R., & Micucci, M. 2017. Flavonoids and Their Metabolites: Prevention in Cardiovascular Diseases and Diabetes. *Diseases*, 5(3), 19. <https://doi.org/10.3390/diseases5030019>