

WIDYA BIOLOGI

AKTIVITAS HIDROSIKAVIKOL LOLOH (OBAT TRADISIONAL BALI) AIR REBUSAN DAUN SIRIH SEBAGAI ANTIDISLIPIDEMIA DAN ANTIOKSIDAN UNTUK MENCEGAH PENYAKIT JANTUNGI Made Sumarya¹,¹Program Studi Biologi Fakultas Teknologi Informasi dan Sains Universitas Hindu
IndonesiaEmail: sumaryaimade@gmail.com**ABSTRAK**

Loloh air rebusan daun sirih merupakan obat tradisional Bali mengandung senyawa aktif Hidroksichavikol, memiliki aktivitas sebagai antioksidan dan antidislipemia. Dari hasil-hasil penelitian dilaporkan bahwa loloh air rebusan daun sirih mengandung senyawa aktif hidroksikavikol (HC). Senyawa aktif hidroksikavikol memiliki aktivitas sebagai antioksidan dan antidislipidemia. Sebagai anti oksidan dapat mengais ROS dan menghambat aktivitas radikal bebas. Sebagai antidislipidemia dapat menormalkan metabolisme lipid dengan menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, LDL dan VLDL serta meningkatkan kadar HDL serum darah. Stres oksidatif dan dislipidemia merupakan factor resiko utama penyakit jantung yang disebabkan oleh aterosklerosis. Aterosklerosis adalah terjadinya pembentukan plak di dalam lumen pembuluh darah yang dipicu oleh sters oksidatif melalui disfungsi sel endotel, implamasi dan peroksidasi lipid. Stres oksidatif menyebabkan disfungsi sel endotel, meningkatkan kontraktilitas, pertumbuhan VSMC, invasi monosit dan peroksidasi lipid, inflamasi dan peningkatan pengendapan matrik protein ekstraseluler. Berdasarkan hal-hal tersebut disimpulkan bahwa HC loloh air rebusan daun sirih memiliki aktivitas sebagai antioksidan dan antidislipidemia untuk mencegah penyakit jantung.

Kata Kunci: Hidroksikavikol, Loloh Air Rebusan Daun Sirih, Dislipidemia dan Penyakit Jantung

ABSTRACT

Loloh decoction water betel leaf is a traditional Balinese medicine containing the active compound hydroxychavikol, has antioxidant and antidyslipemic activity. From the results of the study it was reported that loloh decoction water of betel leaf contains the active compound hydroxycavicol (HC). The active compound hidroksikavikol has activity as an antioxidant and antidyslipidemia. As an anti-oxidant, it can scavenge ROS and inhibit the activity of free radicals. As an antidyslipidemia, it can normalize lipid metabolism by lowering total cholesterol, triglyceride, LDL and VLDL levels and increasing blood serum HDL levels. Oxidative stress and dyslipidemia are major risk factors for heart disease caused by atherosclerosis. Atherosclerosis is the occurrence of plaque formation in the lumen of blood vessels triggered by oxidative stress through endothelial cell dysfunction, inflammation and lipid peroxidation. Oxidative stress causes endothelial cell dysfunction, increased contractility, VSMC growth, monocyte invasion and lipid peroxidation, inflammation and increased deposition of extracellular

WIDYA BIOLOGI

protein matrix. Based on these things, it was concluded that HC loloh boiled water of betel leaf has antioxidant and antidyplidemic activity to prevent heart disease.

Keywords: Hydroxicavikol, Loloh Betel Leaf Boiled Water, Dyslipidemia and Heart Disease

PENDAHULUAN

Penyakit jantung merupakan penyebab kematian tertinggi di dunia. Diperkirakan 17,7 juta orang meninggal karena penyakit jantung di tahun 2015 (WHO, 2018). Perkembangan penyakit jantung semakin meningkat, disebabkan oleh pola konsumsi masyarakat yang cenderung mengkonsumsi makanan instan tinggi lemak, minum minuman beralkohol dan merokok. Pola konsumsi seperti ini cenderung meningkatkan risiko penyakit jantung melalui dislipidemia dan stress oksidatif. Modernisasi masyarakat tampaknya menyebabkan pola makan yang tinggi lemak jenuh, gula halus dan rendah serat (Thirumalai et al., 2014) serta kurangnya aktivitas fisik.

Dislipidemia merupakan gangguan metabolisme lipid yang umum yang ditandai dengan tingginya kadar lipid atau lipoprotein dalam darah (Yao et al., 2020). Tingginya kadar lipid disebabkan oleh peningkatan konsentrasi kolesterol dan trigliserida pada plasma darah. Gangguan metabolisme lipid yang paling umum adalah rendahnya kadar HDLc (*high density lipoprotein*

cholesterol) yang diikuti oleh tingginya kadar LDLc (*low density lipoprotein cholesterol*) yang pada akhirnya menjadi kadar kolesterol total yang tinggi (Ama Moor et al., 2017). Penelitian selama decade terakhir telah secara jelas mengidentifikasi bahwa dislipidemia sebagai faktor risiko utama penyakit jantung (Najafipour et al., 2016).

Sirih hijau (*Piper betle* Linn) merupakan salah satu tanaman obat yang ada di Indonesia, banyak dimanfaatkan dalam kehidupan sehari-hari sebagai tanaman obat. Khususnya oleh masyarakat Bali, banyak digunakan sebagai bahan obat tradisional dalam bentuk ramuan yang dikenal dengan *loloh*. Penggunaan daun sirih sebagai obat tradisional sudah dikenal sejak jaman dahulu, seperti untuk mencegah bau badan, obat sesak napas, mengobati masalah tenggorokan dan paru-paru. Mencegah dan menyembuhkan batuk, mencegah gatal-gatal yang disebabkan oleh jamur dan bakteri. Disamping itu juga ditunjukkan bahwa fraksinasi dan senyawa murni dari ekstrak daun sirih,

WIDYA BIOLOGI

memiliki aktivitas antidiabetik, kardiovaskular, antiinflamasi, antioksidan, dan anti agregasi trombosit. (Kumar et al., 2010). Dari hasil penelitian diketahui bahwa ekstrak air daun sirih mengandung senyawa aktif hidroksikavicol (HC) terbanyak dan aktivitas antioksidan tertinggi (Pin et al., 2010). HC juga merupakan komponen utama ekstrak daun sirih (Chakraborty et al., 2012) memiliki aktivitas sebagai antiglisemik dan antilipidemik (Srividya et al., 2015)

Loloh adalah minuman herbal yang diproduksi dan dikonsumsi secara tradisional di Bali (Indonesia) untuk mencegah dan mengobati berbagai macam penyakit, dibuat dengan cara direbus atau diperas dari bagian tanaman tertentu, salah satunya adalah daun sirih (Sujarwo et al., 2015). Dari hasil penelitian dengan analisis GCMS menunjukkan bahwa *loloh* air rebusan (*decoction*) daun sirih mengandung senyawa aktif hidroksikavikol (HC) (Sumarya et al., 2019). Dalam tinjauan ini akan dibahas aktivitas hidroksikavikol dari *loloh* air rebusan daun sirih sebagai antidislipidemia dan antioksidan untuk mencegah penyakit jantung.

METODE

Penelitian dilakukan dengan penelusuran kepustakaan elektronik dengan menggunakan PubMed, Google Scholar, Mendeley, dan Research Gate. Penelusuran terbatas pada artikel yang menyertakan kata kunci yaitu lipidemia, kolesterol, dan sirih (*Piper betle*). Artikel-artikel yang sesuai kemudian ditinjau dan disitir berdasarkan penerapan pada topik penelitian ini.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Loloh Air Rebusan Daun Sirih

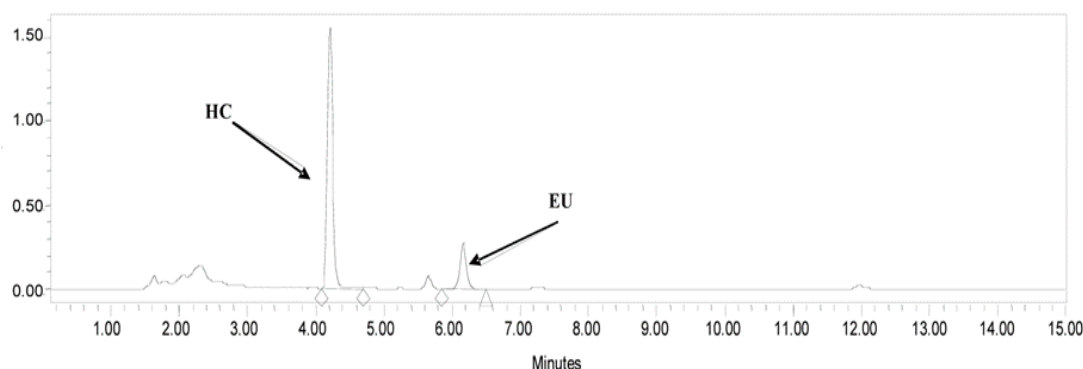
Loloh merupakan minuman herbal yang diproduksi dan dikonsumsi secara tradisional di Bali (Indonesia) untuk mencegah dan mengobati berbagai macam penyakit. ada 51 spesies tanaman dari 32 famili yang sudah didokumentasikan digunakan untuk membuat *loloh* dengan cara direbus (*decoction*) atau diperas dari bagian tanaman-tanaman tersebut. Tanaman-tanaman ini sudah diteliti dengan baik dan menunjukkan aktivitas farmakologi seperti antimikroba, antikanker, dan antidiabetes. Salah satu dari bagian tanaman tersebut adalah daun sirih (Sujarwo et al., 2015).

Sirih hijau adalah salah satu tanaman obat yang ada di Indonesia, banyak dimanfaatkan oleh masyarakat dalam kehidupan sehari-hari sebagai

WIDYA BIOLOGI

bahan obat tradisional, khususnya oleh masyarakat Bali, banyak digunakan sebagai bahan obat tradisional dalam bentuk ramuan yang dikenal dengan *loloh* (Sumarya et al., 2019). Dari hasil penelitian yang telah dilakukan oleh Pin et al., (2010) dengan HPLC menunjukkan

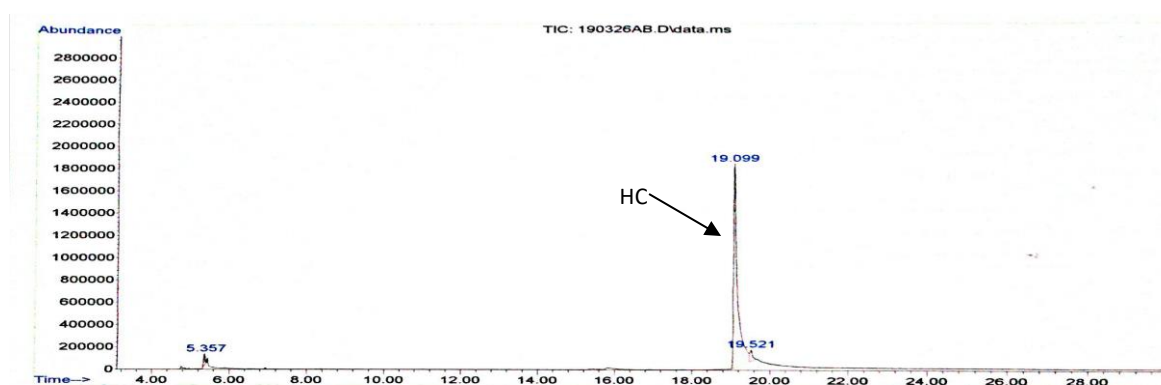
bawa ekstrak air daun sirih mengandung senyawa aktif HC paling banyak dan memiliki aktivitas antioksidan tertinggi. Kromatogram HPLC ekstrak air daun sirih hasil penelitian Pin et al., (2010) ditunjukkan pada gambar 1.



Gambar 1. Kromatogram HPLC Ekstrak Air Daun Sirih (Pin et al., 2010)

Hasil penelitian Sumarya et al., (2019) dengan analisis GCMS menunjukkan bahwa loloh air rebusan daun sirih juga mengandung senyawa aktif HC seperti ditunjukkan pada gambar 2. Sedangkan

hasil penelitian Srividya et al., (2015) menunjukkan bahwa hidrosikavikol dari ekstrak daun sirih memiliki sifat sebagai antiglisemia dan antidislipidemia.



Gambar 2. Kromatogram GCMS Ekstrak *Loloh* Air Rebusan Daun Sirih (Sumarya et al., 2019)

WIDYA BIOLOGI

Dislipidemia dan Stres Oksidatif Sebagai Faktor Risiko Penyakit Jantung

Dislipidemia adalah gangguan metabolisme lipid yang mengarah pada peningkatan terus menerus konsentrasi kolesterol dan trigliserida pada plasma darah. Gangguan metabolisme lipid yang paling umum adalah rendahnya konsentrasi HDLc yang diikuti oleh tingginya konsentrasi trigliserida dan LDLc yang pada akhirnya kadar kolesterol total yang tinggi. (Ama Moor et al., 2017). Gangguan metabolisme lipid ini terkait dengan peningkatan risiko kejadian penyakit jantung (Miller, 2009). Penelitian selama decade terakhir secara jelas mengidentifikasi bahwa dislipidemia merupakan faktor risiko utama penyakit jantung (Najafipour et al., 2016). Perubahan profil lipid atau hiperlipidemia dianggap sebagai salah satu faktor risiko terbesar yang berkontribusi terhadap prevalensi dan keparahan aterosklerosis dan selanjutnya penyakit jantung koroner. Perkembangan dislipidemia terkait dengan stress oksidatif dimana stress oksidatif akan meningkatkan peroksidasi lipid dan meningkatkan aktivitas enzim HMG-CoA reduktase dalam mensintesa kolesterol secara umum (Famurewa & Ejezie, 2018).

Aterosklerosis merupakan penyakit dimana terjadi proses pembentukan plak di dalam lumen pembuluh darah arteri. Penyebab pasti terbentuknya plak aterosklerosis masih belum diketahui, namun faktor resiko mayor seperti dislipidemia, obesitas, hipertensi, merokok dan diabetes melitus berperan dalam proses pembentukan dan perkembangan plak (Ramadhian & Rahmatia, 2017). Stres oksidatif merupakan salah satu mekanisme utama yang menyebabkan terjadinya aterosklerosis melalui disfungsi sel endotel (Babál et al., 2006). Beberapa bukti menunjukkan bahwa stres oksidatif memainkan peran penting dalam patogenesis dan perkembangan penyakit jantung, termasuk aterosklerosis. Kerentanan sel-sel vaskular terhadap stres oksidatif merupakan fungsi keseimbangan menyeluruh antara tingkat stres oksidatif dan kemampuan pertahanan antioksidan (Higashi et al., 2009).

Stres oksidatif terjadi ketika produksi reactive oxygen species (ROS) yang berlebihan pada satu sisi dan defisiensi ezim dan non-enzim antioksidan disisi yang lain (Prasanna & Purnima, 2010) atau ketidak seimbangan antara produksi ROS dan kemampuan sistim pertahanan antioksidan yang dapat

WIDYA BIOLOGI

menetralisasi dan menghilangkan ROS (Walczak-Jedrzejowska et al., 2013).

ROS yang berlebih (stres oksidatif) merusak berbagai biomolekul seperti protein, lipid dan DNA, sehingga menghambat fungsi normal sel (disfungsi) dan berimplikasi pada penyakit jantung dan stroke (Prasanna & Purnima, 2010). Stres oksidatif menyebabkan disfungsi sel endotel, meningkatkan kontraktilitas, pertumbuhan VSMC, invasi monosit, peroksidasi lipid, inflamasi dan peningkatan pengendapan matriks protein ekstraseluler (Taniyama & Griendling, 2003). Mekanismanya dipostulatkan sebagai berikut: stres oksidatif yang diakibatkan oleh berbagai faktor seperti dislipidemia, obesitas, dll (Packard & Libby, 2008) menyebabkan disfungsi endotel, inflamasi memicu ekspresi molekul adesi endotel seperti P-selektin dan VCAM-1 yang memediasi perlekatan monosit dan limposit. LDL teroksidasi (Ox-LDL), merangsang sel dinding pembuluh arteri untuk produksi faktor kemoatraktan, yang meliputi monosit chemoattractant protein-1 (MCP-1) untuk mengarahkan migrasi dan diapedesis monosit. Interaksi monosit dengan sel endotel meningkatkan produksi matriks monosit metalloproteinase 9 (MMP-9) untuk memungkinkan infiltrasi leukosit

dan Ox-LDL ke dalam intima, dimana selanjutnya monosit berproliferasi menjadi makropag. Faktor perangsang koloni makrofag merangsang peningkatan ekspresi reseptor pengais makrofag untuk menelan Ox-LDL melalui endositosis yang dimediasi reseptor. Akumulasi ester kolesterol dalam sitoplasma mengubah makrofag menjadi sel busa, yaitu, makrofag sarat-lipid merupakan karakteristik aterosklerosis tahap awal. Secara paralel, makrofag berproliferasi dan memperkuat respon inflamasi melalui sekresi banyak faktor pertumbuhan dan sitokin, termasuk tumor nekrosis faktor α (TNF- α) dan interleukin (IL)-1 (Packard & Libby, 2008).

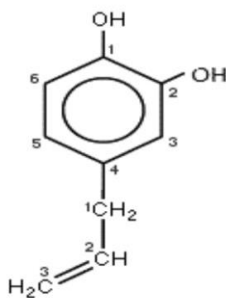
Aktivitas Hidroksikavikol Sebagai Antioksidan dan Antidislipidemia

Hidroksikavikol (HC) merupakan senyawa fenol utama dalam daun sirih (Saini et al., 2018) sehingga dengan demikian *lolah* air rebusan daun sirih dan ekstrak air daun sirih juga mengandung HC karena HC merupakan senyawa polar yang mudah larut dalam air (Sumarya et al., 2019; Pin et al., 2010). Molekul HC terdiri dari sebuah cincin aromatic siklik dengan dua gugus hidroksil (-OH) dan satu gugus alil menyebabkan HC sebagai senyawa polar dan mudah larut dalam

WIDYA BIOLOGI

pelarut polar seperti air. International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) memberi nama 1,2-dihydroxyallylbenzene dengan struktur kimia digambarkan seperti pada gambar 1

(Pin et al., 2010). Dilaporkan bahwa HC memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi, antioksidan, anti-platelet dan efek antitrombotik tanpa mengganggu fungsi hemostatic (Mohanto et al., 2017).



Gambar 3. Struktur Kimia Hidroksikavikol (HC)

Aktivitas HC sebagai antioksidan yaitu berperan sebagai pengais ROS, dapat dibuktikan oleh Chang et al., (2007) dengan penelitian penghambatan aktivitas COX (siklooksigenase) dan pengais ROS. Secara in-vitro uji aktivitas dilakukan dengan menggunakan suspensi trombosit kelinci dan secara in-vivo dengan pembentukan sumbat trombosit yang dievaluasi pada tikus. Semua parameter yang dipelajari berperan penting dalam pengelolaan penyakit jantung. Hasil penelitiannya sebagaimana telah dilaporkan bahwa HC merupakan inhibitor COX-1 / COX-2 yang potensial, pengais ROS dan inhibitor pensinyalan kalsium, dalam produksi TXB₂ dan agregasi trombosit. Aktivitas antioksidan

HC dari ekstrak air daun sirih diteliti oleh Pin et al., (2010) dengan mengujikan terhadap radikal bebas DPPH secara invitro. Hasilnya menunjukkan bahwa ekstrak air daun sirih yang mengandung HC dan EU (eugenol) memiliki aktivitas antioksidan yaitu dapat menghambat aktivitas radikal bebas DPPH sekitar 88,15%.

Aktivitas HC terhadap dislipidemia diteliti oleh Srividya et al., (2015) dengan menggunakan hewan coba hiperglisemik. Hasilnya menunjukkan bahwa kadar kolesterol total, trigliserida, LDL dan VLDL meningkat secara signifikan bersamaan dengan menurunnya kadar HDL darah hewan coba glisemik, selanjutnya perubahan kadar kolesterol,

WIDYA BIOLOGI

trigliserida dan lipoprotein ini secara signifikan dinormalkan kembali dengan pemberian HC secara oral. Hasil penelitian ini membuktikan bahwa HC memiliki aktivitas sebagai antidislipidemia. Penelitian serupa juga dilakukan oleh Thirumalai et al., (2014) yaitu dengan memberikan ekstrak methanol daun sirih terhadap hewan coba hiperlipidemik. Hasilnya menunjukkan bahwa ekstrak methanol daun sirih juga dapat menurunkan secara signifikan kadar kolesterol total, trigliserida, LDL dan VLDL serta meningkatkan kadar HDL serum darah hewan coba. Hal ini juga menunjukkan bahwa aktivitas senyawa yang dikandung oleh ekstrak methanol daun sirih memiliki aktivitas sebagai antidislipidemia. Metanol merupakan senyawa yang cukup polar sehingga dapat mengekstrak senyawa-senyawa yang cukup polar seperti HC yang dikandung oleh daun sirih. Dengan demikian dari hasil dua penelitian diatas dapat mendukung bahwa HC dari *loloh* air rebusan daun sirih memiliki aktivitas sebagai antidislipidemia.

SIMPULAN

Berdasarkan kajian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa HC *loloh* air rebusan daun sirih memiliki

aktivitas sebagai antioksidan dan antidislipidemia untuk mencegah penyakit jantung.

DAFTAR PUSTAKA

- Ama Moor, V. J., Ndongo Amougou, S., Ombotto, S., Ntone, F., Wouamba, D. E., & Ngo Nonga, B. (2017). Dyslipidemia in Patients with a Cardiovascular Risk and Disease at the University Teaching Hospital of Yaoundé, Cameroon. *International Journal of Vascular Medicine*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/6061306>
- Babál, P., Kristová, V., Černá, A., Janega, P., Pecháňová, O., Danihel, L., & Andriantsitohaina, R. (2006). Red wine polyphenols prevent endothelial damage induced by CCl4 administration. *Physiological Research*, 55(3), 245–251. <https://doi.org/10.33549/physiolres.930808>
- Chakraborty, J. B., Mahato, S. K., Joshi, K., Shinde, V., Rakshit, S., Biswas, N., Choudhury Mukherjee, I., Mandal, L., Ganguly, D., Chowdhury, A. A., Chaudhuri, J., Paul, K., Pal, B. C., Vinayagam, J., Pal, C., Manna, A., Jaisankar, P., Chaudhuri, U., Konar, A., ... Bandyopadhyay, S. (2012). Hydroxychavicol, a Piper betle leaf component, induces apoptosis of CML cells through mitochondrial reactive oxygen species-dependent JNK and endothelial nitric oxide synthase activation and overrides imatinib resistance. *Cancer Science*, 103(1), 88–99. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2011.02107.x>

WIDYA BIOLOGI

- Chang, M. C., Uang, B. J., Tsai, C. Y., Wu, H. L., Lin, B. R., Lee, C. S., Chen, Y. J., Chang, C. H., Tsai, Y. L., Kao, C. J., & Jeng, J. H. (2007). Hydroxychavicol, a novel betel leaf component, inhibits platelet aggregation by suppression of cyclooxygenase, thromboxane production and calcium mobilization. *British Journal of Pharmacology*, 152(1), 73–82. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707367>
- Famurewa, A. C., & Ejezie, F. E. (2018). Polyphenols isolated from virgin coconut oil attenuate cadmium-induced dyslipidemia and oxidative stress due to their antioxidant properties and potential benefits on cardiovascular risk ratios in rats. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 8(1), 73–84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29387575> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5787998>
- Higashi, Y., Noma, K., Yoshizumi, M., & Kihara, Y. (2009). Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circulation Journal*, 73(3), 411–418. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-08-1102>
- Kumar, N., Misra, P., Dube, A., Bhattacharya, S., Dikshit, M., & Ranade, S. (2010). Piper betle Linn. A maligned pan-asiatic plant with an array of pharmacological activities and prospects for drug discovery. *Current Science*.
- Miller, M. (2009). Dyslipidemia and cardiovascular risk: The importance of early prevention. *Qjm*, 102(9), 657–667. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcp065>
- Mohanto, S., Datta, S., & Mandal, S. (2017). Piper Betel Linn : A Brief Study. *International Journal of Current Medical and Pharmaceutical Research*, 3(2), 1290–1296. <https://doi.org/10.21276/sjmcr.7>
- Najafipour, H., Shokoohi, M., Yousefzadeh, G., Sarvar Azimzadeh, B., Moshtaghi Kashanian, G., Bagheri, M. M., & Mirzazadeh, A. (2016). Prevalence of dyslipidemia and its association with other coronary artery disease risk factors among urban population in Southeast of Iran: Results of the Kerman coronary artery disease risk factors study (KERCADRS). *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 15(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s40200-016-0268-0>
- Packard, R. R. S., & Libby, P. (2008). Inflammation in atherosclerosis: From vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clinical Chemistry*, 54(1), 24–38. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.097360>
- Pin, K. Y., Chuah, A. L., Rashih, A. A., Mazura, M. P., Fadzureena, J., Vimala, S., & Rasadah, M. A. (2010). Antioxidant and anti-inflammatory activities of extracts of betel leaves (Piper betle) from solvents with different polarities. *Journal of Tropical Forest Science*, 22(4), 448–455.
- Prasanna, G. S., & Purnima, A. (2010). Protective Effect of Leaf Extract of *Trichilia connaroides* on

WIDYA BIOLOGI

- Hypercholesterolemia Induced Oxidative Stress. In *International Journal of Pharmacology* (Vol. 7, Issue 1, pp. 106–112). <https://doi.org/10.3923/ijp.2011.106.112>
- Ramadhian, M. R., & Rahmatia, N. (2017). Potensi Cabai sebagai Anti-Aterosklerosis. *Journal of Majority*, 6(2), 55–59.
- Saini, S., Nanda, S., & Dhiman, A. (2018). Mechanistic Approach to the Pharmacological Status of a Phenolic Biomarker: Hydroxychavicol. *Acta Scientific Pharmaceutical Sciences*, 2(12), 2581–5423.
- Srividya, S., Roshana Devi, V., & Subramanian, S. (2015). Hypoglycemic and hypolipidemic properties of hydroxychavicol, a major phenolic compound from the leaves of Piper betlelinn. studied in high fat diet fed- low dose STZ induced experimental type 2 diabetes in rats. *Der Pharmacia Lettre*, 7(11), 130–140.
- Sujarwo, W., Keim, A. P., Savo, V., Guarrera, P. M., & Caneva, G. (2015). Ethnobotanical study of Loloh: Traditional herbal drinks from Bali (Indonesia). *Journal of Ethnopharmacology*, 169(April 2015), 34–48. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.03.079>
- Sumarya, I. M., Suarda, W., & Sudaryati, N. L. G. (2019). *Aktivitas Antibakteri Loloh (Obat Tradisional Bali) Air Perasan dan Air Rebusan Daun Sirih terhadap Bakteri Streptococcus pyogenes Penyebab Radang Tenggorokan*. 22(5), 173–178. <https://doi.org/doi.org/1Q.1A7lo/jksa.22.c;17j-178>
- Taniyama, Y., & Griendling, K. K. (2003). Reactive Oxygen Species in the Vasculature: Molecular and Cellular Mechanisms. *Hypertension*, 42(6), 1075–1081. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.000.0100443.09293.4F>
- Thirumalai, T., Tamilselvan, N., & David, E. (2014). Hypolipidemic activity of Piper betel in high fat diet induced hyperlipidemic rat. *Journal of Acute Disease*, 3(2), 131–135. [https://doi.org/10.1016/s2221-6189\(14\)60029-9](https://doi.org/10.1016/s2221-6189(14)60029-9)
- Walczak-Jedrzejowska, R., Wolski, J. K., & Slowikowska-Hilczler, J. (2013). The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. *Central European Journal of Urology*, 66(1), 60–67. <https://doi.org/10.5173/ceju.2013.01.art19>
- WHO. (2018). *The top 10 causes of death*. [Http://-Www.Who.Int/News-Room/Fact-Sheets/Detail/the-Top-10-Causes-of-Death](http://-Www.Who.Int/News-Room/Fact-Sheets/Detail/the-Top-10-Causes-of-Death).
- Yao, Y. S., Li, T. Di, & Zeng, Z. H. (2020). Mechanisms underlying direct actions of hyperlipidemia on myocardium: An updated review. *Lipids in Health and Disease*, 19(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1171-8>
-