

Research Article

***Effect Of Sambiloto Extract (Andrographis paniculata Nees) On
Histopathological Discussion Of White Rats (Rattus norvegicus)
Hiperkolesterolemia Models***

Pengaruh Pemberian Ekstrak Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) Terhadap
Gambaran Histopatologi Jejunum Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Model
Hiperkolesterolemia

**Lorenza Aurelia Eli Abatan^{1*}, Derri Tallo Manafe², Listyawati Nurina³, Efrisca
Meliyuita Br. Damanik⁴**

¹Fakultas Kedokteran dan Kedokteran Hewan Universitas Nusa Cendana

²Departemen Fisiologi Fakultas Kedokteran dan Kedokteran Hewan Universitas Nusa
Cendana

³Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran dan Kedokteran Hewan Universitas
Nusa Cendana

⁴Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran dan Kedokteran Hewan
Universitas Nusa Cendana

*Lorenza Aurelia Eli Abatan
lorenzaabatan@gmail.com

Abstract


Introduction: Hypercholesterolemia is a state which can increase free radicals in the body. Sambiloto has antioxidant and anti-inflammation effects that will bind with the free radicals.
Methods: This research is a laboratory experimental study with the approach of true experimental design post-test with control group applied to the treatment and control group. The sampling technique is using randomized probability sampling. Samples divided into 6 groups consisted of normal control group, negative control group, positive control group and 3 groups of applying the extract in several doses.

Results: Bivariate analysis results shows there is a significant effect on sambiloto extract giving with the jejunum histopathological image on wistar strain white rats (*Rattus norvegicus*) exposed to hypercholesterolemia model with the significance value of $p= 0,001$ ($p<0,05$).

Conclusion: There is a significant result on sambiloto extract giving with the jejunum histopathological image on wistar strain white rats (*Rattus norvegicus*) exposed to hypercholesterolemia model.

Keywords: Sambiloto; Hypercholesterolemia; nAtorvastatin; Jejunal Mucosal Epithelium Damage.

How to Cite:

Abatan Lorenza, Derri Manafe, Listyawati Nurina, Efrisca Damanik. Pengaruh Pemberian Ekstrak Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) Terhadap Gambaran Histopatologi Jejunum Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Model Hiperkolesterolemia. Cendana Medical Journal (CMJ). 2026; 14(1): 47-56. DOI: <https://doi.org/10.28932/jmh.v14i1> © 2026 The Authors. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License. 

Research Article

Abstrak

Pendahuluan: Hiperkolesterolemia adalah suatu keadaan yang dapat meningkatkan radikal bebas dalam tubuh. Sambiloto memiliki efek antioksidan dan antiinflamasi yang akan mengikat radikal bebas.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan pendekatan *true experimental design post-test with control group* yang diterapkan pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Teknik pengambilan sampel menggunakan *randomized probability sampling*. Sampel dibagi menjadi enam kelompok yang terdiri dari kelompok kontrol normal, kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif dan tiga kelompok pemberian ekstrak dengan beberapa dosis.

Hasil: Hasil analisis bivariat menunjukkan terdapat pengaruh yang signifikan pemberian ekstrak sambiloto terhadap gambaran histopatologi jejunum pada tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang dipapar model hiperkolesterolemia dengan nilai signifikansi $p = 0,001$ ($p < 0,05$).

Diskusi: Pemberian ekstrak sambiloto dengan dosis 800 mg/kgBB memiliki efek yang signifikan dalam memperbaiki kerusakan jejunum tikus putih akibat hiperkolesterolemia. Sambiloto memiliki efek antidiislipidemia, antioksidan dan antiinflamasi. Andrografolid meningkatkan kadar HDL dengan meningkatkan aktivitas *lecithin cholesterol acyl transferase* (LCAT).

Kesimpulan: Terdapat hasil yang signifikan pada pemberian ekstrak sambiloto dengan gambaran histopatologi jejunum pada tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang dipapar dengan model hiperkolesterolemia.

Kata kunci: sambiloto; hiperkolesterolemia; atorvastatin; kerusakan epitel mukosa jejunum

PENDAHULUAN

Seiring perkembangan zaman, masalah kesehatan telah bergeser dari penyakit infeksi atau penyakit menular ke penyakit tidak menular seperti penyakit jantung, diabetes melitus, hipertensi, aterosklerosis, kanker, stroke, osteoporosis, gout, dan rheumatoid arthritis.¹ Menurut WHO (*World Health Organization*) pada tahun 2019, penyakit tidak menular yaitu penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian tertinggi di dunia.² Satu dari empat kasus kematian di Amerika Serikat tahun 2019 diakibatkan oleh penyakit kardiovaskular, dimana dilaporkan sekitar 655.000 jumlah kematian setiap tahunnya.³ Lebih dari setengah kematian akibat kardiovaskular terjadi di Asia dengan total kematian hingga tahun 2019 sebesar 10,8 juta jiwa.⁴

Di Indonesia, pada tahun 2018, sebanyak 35% dari total kematian disebabkan oleh penyakit kardiovaskular dan kasus terbanyak dialami oleh perempuan yang tinggal di daerah perkotaan.⁵

Penyakit kardiovaskular terjadi akibat kurangnya aktivitas fisik dan kecenderungan mengonsumsi makanan tinggi lemak, sehingga dapat menimbulkan peningkatan kolesterol dalam darah atau disebut hiperkolesterolemia. Hiperkolesterolemia meningkatkan risiko terkena aterosklerosis, penyakit jantung koroner, pankreatitis, diabetes melitus, gangguan tiroid, penyakit hepar & penyakit ginjal.⁶ Faktor genetik, diet tinggi kolesterol, dan gaya hidup yang tidak sehat merupakan faktor penyebab terjadinya hiperkolesterolemia.⁶

Research Article

Kondisi hiperkolesterolemia akan dikompensasi dengan peningkatan sintesis asam empedu di hati. Semakin banyak asam empedu yang disintesis maka akan terbentuk radikal bebas yang berbahaya bagi tubuh.⁷ Produksi radikal bebas yang melebihi kadar antioksidan dalam tubuh menyebabkan ketidakseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan sehingga menimbulkan stres oksidatif.^{8,9} Stres oksidatif menyebabkan kerusakan jaringan pada saluran pencernaan seperti kerusakan pada tunika mukosa usus dan lapisan epitel usus terutama jejunum yang berperan dalam penyerapan nutrisi lipofilik.^{7,10} Penelitian yang dilakukan oleh Nassir dkk (2015) menunjukkan bahwa lipid menyebabkan penyakit perlemakan hati.¹¹ Penelitian lainnya oleh Alexander dkk (2018), membuktikan adanya hubungan antara peningkatan kolesterol dengan kejadian batu empedu.¹² Penelitian oleh Lestari (2018) juga membuktikan bahwa pemberian diet hiperkolesterolemia pada tikus putih selama 14 hari menyebabkan erosi pada epitel jejunum.⁷ Penelitian selanjutnya yang dilakukan oleh Wang dkk (2020) menunjukkan hiperkolesterolemia menyebabkan terjadinya stres oksidatif yang akan menimbulkan kerusakan sel pada usus halus dan cedera *barrier* usus sehingga menimbulkan penyakit infeksi usus¹³

Salah satu upaya untuk mencegah dan mengobati hiperkolesterolemia adalah

mengurangi kolesterol dalam darah dengan terapi medis maupun penggunaan obat-obatan herbal. Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) merupakan salah satu tanaman herbal yang mudah ditemukan di Indonesia dan sejak dahulu digunakan oleh masyarakat luas sebagai pengobatan alternatif yang dapat mengobati berbagai penyakit seperti demam, infeksi bakteri dan parasit, flu, diare, diabetes, hepatitis, bahkan kanker. Penelitian oleh Mussard dkk (2019) membuktikan komponen senyawa dari sambiloto yakni *andrographolide* sebagai antioksidan yang dapat menurunkan konsentrasi lipid peroksida, mencegah produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*) serta berperan sebagai antiadhesi dan antiinflamasi.¹⁴ Penelitian lainnya oleh Cholid (2017), menunjukkan bahwa sambiloto dapat mengurangi dan mencegah kerusakan jejunum tikus putih yang diinduksi lipopolisakarida.¹⁵ Berdasarkan uraian diatas, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian pengaruh ekstrak sambiloto terhadap gambaran histopatologi jejunum tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar jantan model hiperkolesterolemia.

METODE

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorium dengan pendekatan *true experimental design posttest only with control group*

Research Article

pada kelompok perlakuan dan kontrol. Jumlah sampel ditentukan dengan rumus federer dilanjutkan dengan perhitungan menggunakan besar sampel koreksi didapatkan jumlah sampel untuk setiap kelompok adalah 5 ekor hewan coba. Sampel tikus yang digunakan adalah tikus putih galur wistar jantan yang terbagi dalam 6 kelompok. Pada kelompok kontrol normal, tikus hanya diberikan pakan standar dan tidak diberikan perlakuan. Kelompok kontrol negatif tikus diberikan diet tinggi lemak selama 14 hari namun tidak diberikan perlakuan. Kelompok kontrol positif adalah kelompok hewan coba yang mendapatkan diet tinggi lemak selama 14 hari lalu diberi perlakuan dengan atorvastatin sebanyak 40 mg/kgBB tikus. Kelompok perlakuan I, II, dan III diberikan diet tinggi lemak selama 14 hari lalu diberikan perlakuan ekstrak sambiloto dengan dosis bertingkat 200, 400 dan 800 mg/kgBB. Pemberian diet tinggi kolesterol dilakukan dengan sonde oral menggunakan kuning telur bebek 8 ml/kgBB dan lemak babi 3 ml/kgBB sedangkan ekstrak sambiloto diperoleh dari ekstrak sambiloto komersil Borobudur *Natural Herba Industry* yang mengandung ekstrak *andrographis* murni. Atorvastatin dan ekstrak sambiloto di diberikan dalam bentuk suspensi menggunakan CMC. Pengukuran kadar kolesterol total dilakukan dengan metode CHOD-PAP pada hari ke-8, hari ke-23, dan hari ke-36

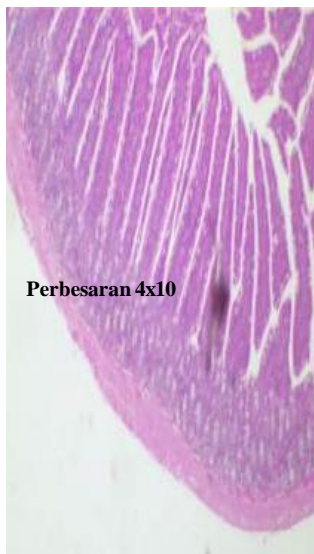
dan pada hari ke-7 dilakukan pembedahan tikus untuk pengambilan organ jejunum tikus. Sebelum dilakukan pembedahan tikus dietuanasia terlebih dahulu dengan metode dislokasi leher selanjutnya dilakukan pembedahan pada bagian abdomen. Organ jejunum kemudian dilakukan pembuatan sediaan histopatologi dengan pewarnaan *hematoxylin-eosin* (HE). Penilaian histopatologi menggunakan skor penilaian integritas epitel Barthel Manja. Analisis data digunakan uji non-parametrik yaitu Uji *Kruskall-Wallis* karena data tidak berdistribusi normal, dilanjutkan dengan uji post hoc. Uji post hoc LSD (*Least Significance Different*).

HASIL

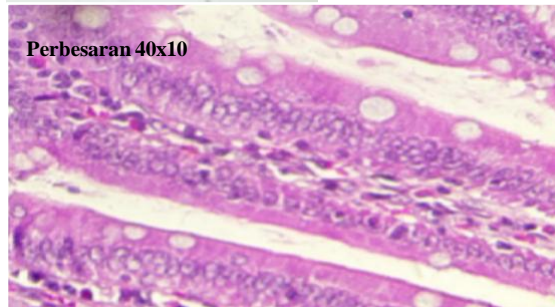
Analisis data dengan uji Kruskal-Wallis didapatkan perbedaan yang signifikan antara masing-masing kelompok dengan nilai $p = 0,001$ ($p < 0,05$), yang berarti ekstrak sambiloto secara signifikan berpengaruh terhadap perbaikan gambaran histopatologi jejunum tikus putih jantan galur Wistar yang mengalami kerusakan akibat hiperkolesterolemia. Uji *Post Hoc* LSD untuk membandingkan data antar tiap kelompok didapatkan gambaran histopatologi jejunum kelompok kontrol positif yang diberi perlakuan atorvastatin 40 mg/kg memiliki gambaran yang sama dengan kelompok perlakuan dosis sambiloto 800 mg/kgBB. Gambaran histologi jejunum pada kelompok kontrol

Research Article

negatif dimana hewan coba hanya diberi diet tinggi kolesterol tanpa diberi perlakuan, didapatkan perbedaan dengan kelompok normal. Pada kelompok kontrol negatif ditemukan kerusakan histologi jejunum yang ditandai dengan didapatkan deskuamasi epitel, erosi serta ulserasi pada epitel jejunum.

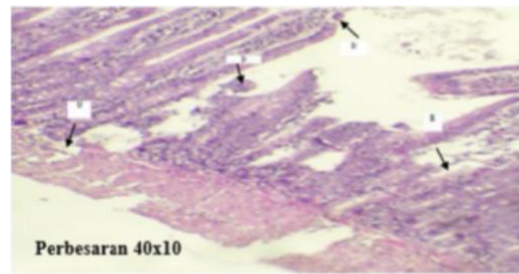


Perbesaran 4x10



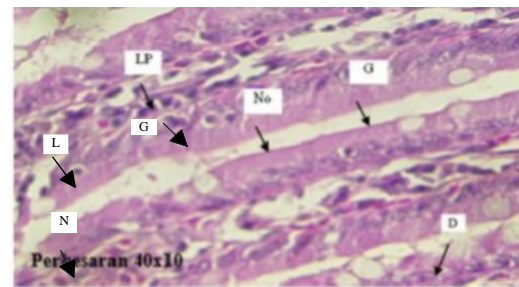
Perbesaran 40x10

Gambar 1 Gambaran Histopatologi Jejunum Tikus Kelompok Kontrol Normal. No: epitel normal, LP: lamina propria, G: sel goblet



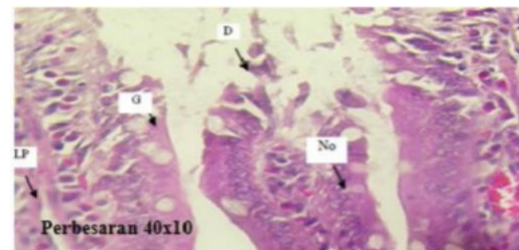
Perbesaran 40x10

Gambar 2 Gambaran Histopatologi Jejunum Tikus Kelompok Kontrol Negatif. No: epitel normal, LP: lamina propria, G: sel goblet, D: deskuamasi, E: Erosi U: ulserasi



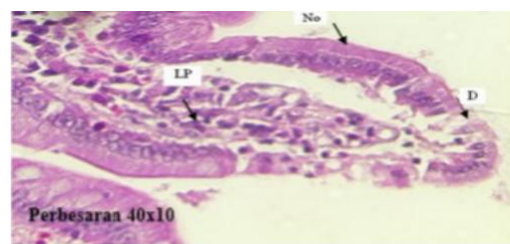
Perbesaran 40x10

Gambar 3 Gambaran Histopatologi Jejunum Tikus Kelompok Kontrol Positif. No: epitel normal, LP: lamina propria, G: sel goblet, D: deskuamasi



Perbesaran 40x10

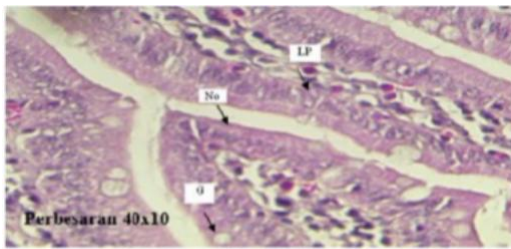
Gambar 4 Gambaran Histopatologi Jejunum Tikus Kelompok Perlakuan I. No: epitel normal, LP: lamina propria, G: sel goblet, D: deskuamasi



Perbesaran 40x10

Gambar 5 Gambaran Histopatologi Jejunum Tikus Kelompok Perlakuan II. No: epitel normal, LP: lamina propria, G: sel goblet, D: deskuamasi

Research Article



Gambar 6 Gambaran Histopatologi Jejunum Tikus Kelompok Perlakuan III . No: epitel normal, LP: lamina propria, G: sel goblet

PEMBAHASAN

Hasil pengamatan gambaran histopatologi pada preparat organ jejunum didapatkan perbedaan pada histologi tunika mukosa kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Kelompok kontrol normal dan kelompok perlakuan III menunjukkan gambaran histologi epitel jejunum yang sehat tanpa adanya deskuamasi, erosi, maupun ulserasi dan sel goblet dalam kondisi yang normal. Kelompok kontrol negatif, perlakuan I dan perlakuan II terlihat adanya kerusakan pada epitel kolumnar selapis, ditemukan deskuamasi, erosi bahkan ulserasi. Deskuamasi ditandai dengan lepasnya epitel dari vili pada jejunum. Dalam keadaan tertentu deskuamasi dapat terjadi pada kelompok normal akibat kesalahan dalam penanganan hewan coba setelah pembedahan. Erosi epitel terlihat dari hilangnya epitel pada fokus tertentu. Dikatakan ulserasi jika kerusakan sampai ke muskularis mukosa bahkan lebih dalam.¹¹ Deskuamasi sel menyebabkan penurunan permukaan epitel sehingga berpengaruh pada penurunan proses dan kapasitas penyerapan, yang

dapat menyebabkan gangguan dalam proses penyerapan produk protein, lemak, karbohidrat, mineral, garam dan vitamin dalam usus.¹⁶

Pada penilaian didapatkan sel epitel yang normal, ukuran sel goblet yang normal, vili didapatkan dalam kondisi rapi dan sejajar, tidak didapatkan deskuamasi ataupun erosi pada epitel jejunum tikus putih. Epitel jejunum merupakan epitel kolumnar selapis. Kolumnar selapis mirip dengan kuboid dan memiliki fungsi perlindungan, penyerapan, sekresi dan ekskresi. Epitel ini meningkatkan fungsi penyerapan zat makanan yang masuk kedalam usus.¹⁷ Pemberian diet tinggi lemak pada kelompok kontrol dilakukan selama 14 hari dan tidak diberikan perlakuan setelah pemberian diet tinggi lemak. Hasil penilaian histopatologi ditemukan adanya deskuamasi, erosi dan ulserasi. Tampak epitel dan vili pada jejunum mengalami kerusakan dimana terdapat vili yang atrofi dan panjang vili yang tidak sejajar. Pemberian atorvastatin dalam 14 hari pada tikus putih dapat menurunkan kadar LDL dalam darah dan memperbaiki kerusakan jejunum. Gambaran histopatologi menunjukkan sel goblet yang normal, sedikit epitel yang mengalami deskuamasi dan lebih banyak sel epitel yang normal dibandingkan dengan kelompok perlakuan negatif.

Gambaran histopatologi jejunum pada kelompok perlakuan I yang diberi

Research Article

dosis ekstrak sambiloto 200 mg/kgBB tidak didapatkan perbaikan yang signifikan. Didapatkan banyak sel epitel yang mengalami deskuamasi juga ditemukan erosi pada epitel jejunum. Gambaran histopatologi jejunum yang diberi ekstrak sambiloto 400 mg/kgBB ditemukan lebih banyak epitel normal dibandingkan dengan kelompok perlakuan I. Selain itu juga ditemukan deskuamasi pada epitel jejunum, namun lebih banyak didapatkan sel epitel yang normal. Gambaran histopatologi jejunum pada kelompok perlakuan II, menunjukkan gambaran yang hampir sama dengan kelompok kontrol normal dimana tidak didapatkan deskuamasi, erosi maupun ulserasi.

Hiperkolesterolemia menimbulkan kerusakan pada membran sel, lipoprotein, serta struktur lain yang mengandung lipid, serta menyebabkan sel usus mengalami proliferasi yang abnormal. Hiperkolesterolemia mengakibatkan peradangan dan gangguan perfusi jaringan yang dapat menyebabkan disfungsi endotel serta disfungsi organ.¹⁹ Hiperkolesterolemia juga menyebabkan peningkatan radikal bebas dalam tubuh sehingga menimbulkan stres oksidatif yang akhirnya menimbulkan peroksidasi lipid sehingga terjadinya erosi dan ulserasi pada jejunum.^{19,20}

Pada kontrol positif, didapatkan gambaran jejunum yang sehat, tidak ditemukan sel radang, maupun erosi pada

epitel jejunum. Atorvastatin bekerja menurunkan kadar kolesterol dalam darah serta memperkecil reaksi oksidatif yang dapat terjadi sehingga memperbaiki kerusakan organ yang disebabkan oleh kondisi hiperkolesterolemia.^{21,22} Gambaran histopatologi pada kelompok perlakuan I menunjukkan gambaran histopatologi jejunum yang tidak berbeda jauh dengan kelompok kontrol negatif. Peningkatan kolesterol dalam tubuh terbukti menimbulkan respon inflamasi yang tercermin dari aktivasi sel endotel, imigrasi sel-sel leukosit, dan pembentukan trombus dalam sel endotelial.¹⁹ Hal ini menunjukkan bahwa dengan dosis sambiloto 200 mg/kgBB belum efektif dalam mengurangi inflamasi dan memperbaiki kerusakan jejunum karena kondisi hiperkolesterolemia. Skor rata-rata kerusakan jejunum pada kelompok perlakuan II yang diberi diet hiperkolesterol selama 2 minggu dan dilanjutkan dengan pemberian dosis ekstrak sambiloto 400 mg/kgBB menunjukkan bahwa dengan dosis sambiloto 400 mg/KgBB dapat memperbaiki kerusakan epitel jejunum. Perbaikan gambaran histologi jejunum dikarenakan kandungan antiinflamasi dan antioksidan didalam sambiloto yang mampu berikatan dengan radikal bebas sehingga mengurangi kerusakan jaringan akibat hiperkolesterolemia. Pada kelompok perlakuan III, hewan coba diberikan diet

Research Article

tinggi kolesterol selama 2 minggu dan perlakuan ekstrak sambiloto dengan dosis 800 mg/kgBB, didapatkan gambaran histologi jejunum yang sama dengan gambaran histologi jejunum kelompok normal dimana didapatkan epitel mukosa jejunum yang tersusun rapi, dan tidak ditemukan erosi maupun ulserasi. Hal ini membuktikan pemberian ekstrak sambiloto dengan dosis 800 mg/kgBB berpengaruh secara signifikan dalam memperbaiki kerusakan jejunum tikus putih akibat hiperkolesterol. Sambiloto memiliki efek antidislipidemia, antioksidan dan antiinflamasi.⁽²³⁾ *Andrographolid* meningkatkan kadar HDL dengan meningkatkan aktivitas *lecithin cholesterol acyl transferase* (LCAT).⁽²⁴⁾

Perbaikan gambaran histopatologi jejunum dikarenakan kandungan dalam sambiloto yaitu *andrographolide* berkontribusi dalam pemusnahan ROS (*Reactive oxygen species*), dimana ROS dapat menimbulkan kerusakan jaringan dan secara utuh menghambat inflamasi yang diinduksi oleh karagenan. Kandungan antioksidan dalam sambiloto yang berasal dari senyawa *andrographolid* dan flavonoid dapat melindungi fungsi endotel, dan mempertahankan keseimbangan *nitric oxide*.⁽²³⁾ Selain antioksidan, efek antiinflamsi *andrographolide* bekerja melalui penghambatan transmigrasi neutrofil dengan cara menurunkan produksi ROS dalam tubuh sehingga

mencegah terjadinya deskuamasi epitel yang patologis, erosi epitel mukosa jejunum, dan ulserasi pada epitel jejunum dan mencegah timbulnya penyakit karena reaksi oksidatif. Hal ini sejalan dengan penelitian Qin Zhu, dkk (2018) yang membuktikan sambiloto mampu mengobati pasien radang usus.^(23,25)

Kandungan antiinflamasi pada senyawa *andrographolid* juga menghambat produksi neutrofil, migrasi makrofag dan produksi sitokin sehingga mengurangi kerusakan jejunum akibat ROS dan memperbaiki kerusakan histologi jejunum.⁽²⁵⁾ Gambaran histopatologi jejunum pada kelompok yang di berikan atorvastatin 40 mg/kgBB tidak jauh berbeda dengan gambaran jejunum kelompok perlakuan ekstrak sambiloto dosis 800 mg/kgBB. Sambiloto dan atorvastatin memiliki cara kerja yang sama dalam menurunkan kolesterol yaitu dengan menghambat aktivitas HMG-KoA reduktase sehingga kadar kolesterol LDL dalam darah menurun.^(26,27) Penurunan kadar kolesterol mendu-Jkung terjadinya perbaikan kerusakan jaringan yang diakibatkan reaksi oksidatif karena semakin sedikit kolesterol yang dimetabolisme, maka semakin sedikit pula ROS (*Reactive oxygen species*) yang dihasilkan sehingga mencegah timbulnya peroksidasi lipid dan kerusakan sel^(21,26)

KESIMPULAN

Research Article

Ekstrak sambiloto terbukti memberikan pengaruh terhadap gambaran histopatologi jejunum tikus putih model hiperkolesterolemia. Terdapat perbedaan gambaran histopatologi jejunum pada tikus putih galur Wistar jantan pada setiap kelompok perlakuan ekstrak sambiloto dengan dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 800 mg/kgBB. Namun demikian, tidak ditemukan perbedaan gambaran histopatologi jejunum antara perlakuan kelompok ekstrak sambiloto dosis 800 mg/kgBB dengan kelompok yang diberikan atorvastatin 40 mg/kgBB. Berdasarkan hasil tersebut, dapat disimpulkan bahwa dosis ekstrak sambiloto 800 mg/kgBB merupakan dosis yang paling efektif dalam memperbaiki kerusakan epitel jejunum akibat diet tinggi lemak.

DAFTAR PUSTAKA

1. Putu SI. Penyakit Degeneratif; Mengenal, Mencegah dan Mengurangi Faktor Risiko 9 Penyakit Degeneratif. Yogyakarta: Nuha Medika; 2012.
2. *The Top 10 Causes of Death (Internet)*. World Health Organization.2020 (Di akses pada 11 Juni 2021);Di akses dari: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
3. Zhao D. *Epidemiological Features of Cardiovascular Disease in Asia*.JACC Asia (Internet) 2021;1(1):1–13. (Di akses pada 11 Juni 2021); Diakses dari: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2772374721000193>
4. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et. al. *Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: A Report from the American Heart Association*. Circulation 2020;141(9):139–596.
5. Kemenkes. Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar (RISKES-DAS). 2018.
6. Setiati S, Alwi I, Sudoyo A, Simadibrata K, Setiyohadi B, Syam A. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. VI. Jakarta Pusat: InternaPublishing; 2014.
7. Lestari VY. Pengaruh Pemberian Ekstrak Jinten Hitam Terhadap Kadar MDA dan Gambaran Histopatologi Jejunum pada Tikus Putih model Hiperkolesterolemia yang diberi Diet Tinggi Lemak. 2018.
8. Sinaga FA. Stres oksidatif dan Status Antioksidan pada Aktivitas Fisik Maksimal. Jurnal Generasi Kampus 2016;9(2):176–89.
9. Vona R, Pallotta L, Cappelletti M, Severi C, Matarrese P. *The Impact of Oxidative Stres in Human Pathology: Focus on Gastrointestinal Disorders*. Antioxidants (Internet) 2021;10(2):201. (Di akses pada 7 Mei 2021); Diakses dari: <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/2/201>
10. Eroschenko VP. *Difiore's Atlas Of Histology*. Jakarta: ECG; 2012.
11. Nassir F, Rector S, Hammoud G, Ibdah J. *Pathogenesis and Prevention of Hepatic Steatosis*. Gastroentro Hepatology 2015;11(3):167–75.
12. Alexander N, Ranjit R, Edwin S, Purushothaman P, Sanniyasi S. *Relationship Between Cholesterol and Gallstones , is There Really a Link A Review of 80 Cases*. 2018;5(12):47–9.
13. Wang Y, Chen Y, Zhang X, Lu Y, Chen H. *New Insights In Intestinal Oxidative Stres Damage And The Health Intervention Effects Of Nutrients: A Review*. Journal of Functional Foods (Internet) 2020;75:104248. Di akses dari: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1756464620304722>
14. Mussard E, Cesaro A, Lespessailles E, Legrain B, Berteina-Raboin S, Toumi H. *Andrographolide, A Natural Antioxidant*. Antioxidants 2019;8(12):1–20.
15. Mawardi C. Efek Pencegahan Ekstrak Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees Ness) Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Model Sepsis Yang Diinduksi Lipopolisakarida Terhadap Kadar *Malondialdehida* (MDA) Dan Gambaran Histopatologi Jejunum. 2017
16. Polistovskaya PA, Karpenko LY. of Toxicosis in Fish. 2018;151:569–73. Perhimpunan Dokter Spesialis kardiovaskular. Panduan Tata Laksana Dislipidemia. Jurnal Kardiologi Indonesia 2017.

Research Article

17. Bengochea K. Jejunum : *Anatomy, Histology, Function, Composition*. 2020.
18. Wang M, Wang F, Wang Y, Ma X, Zhao M, Zhao C. *Metabonomic Study of the Therapeutic Mechanism of Gynostemma pentaphyllum and Atorvastatin for Hyperlipidemia in Rats*. PLoS One (Internet) 2013;8(11):e78731. Di akses dari: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0078731>
19. Stapleton PA, Goodwill AG, James ME, Brock RW, Frisbee JC. *Hypercholesterolemia and microvascular dysfunction: interventional strategies*. *Journal of Inflammation (Internet)* 2010;7(1):54. Di akses dari: <http://www.journal-inflammation.com/content/7/1/54>
20. Harini M, Astirin OP. *Blood Cholesterol Levels of Hypercholesterolemic Rat (Rattus norvegicus) after VCO Treatment*. 2009;1(2):53–8.
21. Perhimpunan Dokter Spesialis kardiovaskular. *Panduan Tata Laksana Dislipidemia*. Jurnal Kardiologi Indonesia 2017.
22. Novita E, Ismah Z, Elyantari G. *Pengaruh Atorvastatin 40 Mg dalam Menurunkan Kadar Kolesterol pada Penderita Hiperkolesterolemia*. Jurnal Biotek Medisiana Indonesia 2018;7(4):51–60.
23. Syahreza A. *Perbandingan Efek Pemberian Kombinasi Ekstrak Sambiloto (Andrographis paniculata Nees (Burm.F.) Nees) Dan Daun Salam (Syzygium Polyanthum (Wight) Walp) dengan Simvastatin terhadap Kadar Ferritin pada Pasien Dislipidemia*. Universitas Sumatera Utara; , 2018.
24. Dominic SN. *The Role of LCAT in Atherosclerosis (Internet)*. Dalam: *Biochemistry of Atherosclerosis*. Springer US; halaman 23–38. Di akses dari: http://link.springer.com/10.1007/0-387-36279-3_2
25. Jiang H, Zheng H. *Efficacy and Adverse Reaction to Different Doses of Atorvastatin in the Treatment of Type II Diabetes Mellitus*. *Bioscience Report (Internet)* 2019;39(7). (Diakses pada 24 Juni 2021); Di akses dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3118974126>.
26. Royani JI, Hardianto B. *Analisa Kandungan Andrographolide Pada Tanaman Sambiloto (Andrographis paniculata Nees) Dari 12 Lokasi Di Pulau Jawa*. Bioteknologi dan Biosains Indoneisa 2014;(Desember).
27. Susanti NM., Warditiani N., Dewi KA., Oka M. *Aktivitas Antihi-perlipidemia Andrografolid dari Sambiloto (Andrographis paniculata (Burm. f.) Ness) secara In Silic*. Jurnal Farmasi UDAYANA 2016;5(2).