

UJI KLINIK EFEK FORMULA JAMU PENURUN KOLESTEROL DARAH TERHADAP FUNGSI HATI

Agus Triyono^{1*}, PR Widhi Astana¹

¹ Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional Tawangmangu
*agustriyono_21@yahoo.com

ABSTRAK

Hiperkolesterolemia merupakan penyakit degeneratif yang sering memerlukan pengobatan seumur hidup. Hiperkolesterolemia sebagai faktor resiko aterosklerosis yang bisa menyebabkan kematian. Kondisi ini sering menyebabkan penderita bosan dengan pengobatan konvensional dan memilih pengobatan alternatif termasuk obat tradisional/jamu. Tujuan penelitian adalah untuk menguji efek formula jamu penurun kolesterol darah terhadap fungsi hati (SGOT dan SGPT). Uji klinik dilakukan dengan desain penelitian *pre-post test design* pada 85 subjek penelitian laki laki dan perempuan usia 25 - 55 tahun. Subjek penelitian minum formula jamu selama enam minggu dengan kontrol seminggu sekali. Dilakukan observasi klinik serta pemeriksaan SGOT dan SGPT pada awal penelitian, hari ke-21, dan hari ke-42. Hasil pemeriksaan SGOT dan SGPT dianalisis dengan uji *t* berpasangan dengan membandingkan hasil sebelum perlakuan dibanding sesudah perlakuan 21 hari untuk kadar SGOT nilai *p* sebesar 0,313 dan kadar SGPT nilai *p* sebesar 0,286. Hasil uji *t* berpasangan sebelum perlakuan dibanding sesudah perlakuan 42 hari untuk kadar SGOT nilai *p* sebesar 0,204 dan kadar SGPT nilai *p* sebesar 0,280. Tidak ada perbedaan bermakna ($p > 0,05$) kadar SGOT dan SGPT sebelum perlakuan dibanding setelah perlakuan 21 hari dan 42 hari. Jadi disimpulkan bahwa penggunaan formula jamu penurun kolesterol darah selama 42 hari tidak mengganggu fungsi hati.

Kata kunci: formula jamu, fungsi hati, hiperkolesterolemia, uji klinik

ABSTRACT

Hypercholesterolemia is a degenerative disease often requires lifelong treatment. Hypercholesterolemia as a risk factor for atherosclerosis, which can cause to death. Has conducted research the effects of blood cholesterol-lowering herbs formula to the liver function (SGOT and SGPT). Clinical trials conducted by *pre-post test design* on 85 subjects, male and female aged 25-55 years. Subjects drank herbs formula for six weeks with the control once a week. Result of anamnesis and physical examination on research subjects during and after treatment found no significant side effects. Examinations of SGOT and SGPT at baseline, day 21 and day 42. SGOT and SGPT examination results were analyzed by paired *t* test. Results of paired *t* test before treatment compared to after treatment 21 days, *p*-value 0.313 for SGOT and *p*-value 0.286 for SGPT. Results of paired *t* test before treatment compared to after treatment 42 days, *p*-value 0.204 for SGOT and *p*-value 0.280 for SGPT. There was no significant difference ($p > 0.05$) SGOT and SGPT level before treatment compared to after treatment 21 days and 42 days. So it was concluded that the use of blood cholesterol-lowering herbs formula during the 42 days does not interfere the liver function.

Keywords: Clinical trials, hypercholesterolemia herbs formula, liver function

PENDAHULUAN

Kolesterol ($C_{27}H_{45}OH$) merupakan alkohol steroid yang ditemukan dalam lemak hewani/minyak, empedu, susu, dan kuning telur. Kolesterol sebagian besar disintesis oleh hati dan sebagian kecil diserap dari diet. Keberadaan kolesterol dalam pembuluh darah dengan kadar tinggi akan membuat endapan/kristal lempengan yang akan mempersempit / menyumbat pembuluh darah (Sutejo A.Y., 2006). Kolesterol ditemukan dalam sel darah merah, membran sel, dan otot. Tujuh puluh persen kolesterol berupa ester (dikombinasikan dengan asam lemak) dan 30% dalam bentuk bebas (Kee, 2007).

Kolesterol merupakan lipid amfipatik membentuk komponen struktural esensial yang terdapat pada lapisan eksternal membran sel dan merupakan lipoprotein plasma. Lipoprotein mengangkut kolesterol bebas di dalam sirkulasi darah, tempat unsur ini segera mengimbangi unsur kolesterol pada lipoprotein lainnya dan membran sel. Empat kelompok utama lipoprotein telah berhasil diketahui yaitu Trigleserida, *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), *Low Density Lipoprotein* (LDL), *High Density Lipoprotein* (HDL). (Mayes, 2001)

Kolesterol merupakan komponen penting untuk pembentukan membrane sel dan disintesis di seluruh jaringan, tetapi 90% disintesis dalam sel mukosa usus dan hepatosit. Dalam hati kolesterol merupakan precursor dari asam empedu, dalam gonad dan kelenjar, anak ginjal sebagai precursor dari hormon steroid. Asam lemak bebas (*free fatty acids*) dibebaskan ke dalam plasma oleh lemak jaringan, diantara waktu-waktu makan dan selama berpuasa digunakan sebagai bahan bakar terutama oleh jaringan otot dan jantung (Kosasih, 2008).

Kolesterol serum digunakan sebagai indikator penyakit arteri koroner dan arteriosklerosis. Hiperkolesterolemia menyebabkan penumpukan plak di arteri koroner sehingga dapat menyebabkan jantung koroner. Kadar kolesterol serum yang tinggi dapat berhubungan dengan kecenderungan genetik

(herediter). Kadar serum dibawah 200 mg/dl merupakan kadar ideal. (Kee, 2007)

Peningkatan kadar LDL dalam darah dapat menyebabkan penyakit jantung koroner (PJK). PJK masih menjadi salah satu penyakit yang mematikan saat ini, baik di negara maju ataupun negara berkembang. Menurut data dari World Health Organization (WHO), pada tahun 2008 sekitar 17,3 juta atau setara dengan 30% kematian di seluruh dunia disebabkan oleh penyakit jantung dan pembuluh darah. Dari angka kematian diatas diperkirakan 7,3 juta disebabkan oleh PJK dan 6,2 juta disebabkan karena penyakit stroke. Pada tahun 2030 diperkirakan angka kematian tersebut akan meningkat menjadi 25 juta (WHO, 2011).

Survei yang dilakukan Departemen Kesehatan RI menyatakan prevalensi PJK di Indonesia dari tahun ke tahun terus meningkat. Persentase kematian akibat penyakit jantung dari total angka kematian menunjukkan peningkatan dari 5,9% pada 1975 menjadi 26,4% pada 2004. Data yang diperoleh dari Jakarta Cardiovascular Study pada 2008 memperlihatkan prevalensi infark miokard pada wanita 4,12% dan 7,6% pada pria, atau 5,29% secara keseluruhan. Terjadi peningkatan dibanding tahun 2000 yang hanya 1,2%. Peningkatan selama 7 tahun sebesar 4,09% atau rata-rata 0,6% setiap tahun (WHO, 2011).

Penyakit hiperkolesterolemia membutuhkan terapi jangka panjang dan cenderung memerlukan pengobatan seumur hidup. Kondisi ini sering menyebabkan penderita bosan dengan pengobatan konvensional dan memilih pengobatan alternatif termasuk obat tradisional/jamu (Balasankar dkk, 2013).

Formula jamu yang terdiri dari daun jati belanda (*Guazuma ulmifolia L*), daun jati cina (*Cassia sennae L*), daun tempuyung (*Sonchus arvensis*), dan daun teh hijau (*Camillia sinensis L*) merupakan salah satu formula jamu penurun kolesterol darah yang memiliki potensi untuk diteliti. Formula jamu tersebut terbukti berkhasiat

menurunkan kadar kolesterol darah sebanding dengan obat simvastatin 10 mg (Triyono A., dkk.2015).

Efek toksik formula jamu bisa dihindari bila cara pemakaiannya benar dan sudah diuji praklinik dan klinik tentang khasiat dan keamanan. Formula jamu tidak memberikan dampak negatif pada kesehatan, karena tidak mengandung bahan kimia yang berbahaya. Badan POM menganjurkan untuk melakukan uji khasiat dan keamanan, sebelum formula jamu mendapatkan ijin edar. Formula jamu tidak boleh toksik terhadap sel sel hati (Menkes RI, 2012).

Hati merupakan salah satu organ tubuh yang besar dan merupakan pusat metabolisme tubuh manusia. Organ ini memiliki fungsi yang kompleks di antaranya mempunyai peranan dalam memetabolisme karbohidrat, protein, lemak, vitamin dan obat-obatan (Ganong, 2008).

Pada proses metabolisme, obat akan diproses melalui hati sehingga enzim hati akan melakukan perubahan (biotransformasi) kemudian obat menjadi dapat lebih larut dalam tubuh dan dikeluarkan melalui urin atau empedu. Angka kejadian kerusakan hati sangat tinggi, dimulai dari kerusakan yang tidak tetap namun dapat berlangsung lama (Setiabudy, 1979). Salah satu penyebab kerusakan hati adalah obat-obatan. Di Amerika Serikat sendiri ada sekitar 2000 kasus gagal hati akut yang terjadi setiap tahunnya dan lebih dari 50% disebabkan oleh obat (Lucena dkk, 2008).

Obat yang dikatakan hepatotoksik adalah obat yang dapat menginduksi kerusakan hati atau biasanya disebut *drug induced liver injury* (Sonderup, 2006). Obat penginduksi kerusakan hati semakin diakui sebagai penyebab terjadinya penyakit hati akut dan kronis (Isabel *et al*, 2008). Hepatotoksisitas merupakan komplikasi potensi obat yang paling sering dijumpai dalam resep, hal ini mungkin dikarenakan peran hati dalam memetabolisme obat (Aithal dan Day, 1999).

Sehubungan dengan hal diatas, telah dilakukan penelitian uji klinik efek formula jamu penurun kolesterol darah terhadap fungsi hati sebagai dasar pemanfaatan di masyarakat dan pelayanan kesehatan formal.

METODE PENELITIAN

Uji klinik dilakukan dengan rancangan penelitian *pre-post test design*. Uji klinik dilakukan di Klinik Saintifikasi Jamu, Surakarta. Penelitian melibatkan 85 subyek penelitian yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah: subyek dengan kadar kolesterol darah 200 – 300 mg/dl, usia 25-55 tahun, laki-laki atau perempuan, bersedia mengikuti penelitian/jadwal *follow up* dengan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah: perempuan hamil atau menyusui (berdasarkan pengakuan), subyek dengan komplikasi penyakit berat (misal kanker stadium lanjut/ terminal).

Bahan baku yang digunakan sebagai simplisia diambil dari daerah Karanganyar, determinasi dan pengelolaan simplisia dilakukan di Balai Besar Litbang Tanaman Obat dan Obat Tradisional (B2P2TO2T) Tawangmangu. Bahan baku simplisia terlebih dahulu melalui proses pemilihan bahan secara fisik, kemudian diuji kromatografi lapis tipis dan kontrol kualitas. Pembuatan bahan dan kontrol kualitas dilakukan oleh tim *Quality Control* B2P2TO2T.

Bahan dicuci dengan air yang mengalir untuk menghilangkan kotoran yang menempel, kemudian diangin-anginkan dilanjutkan pengeringan di dalam oven suhu 50 °C selama 7 jam. Simplisia kering dilakukan pengemasan dengan satu kemasan terdiri: daun jati belanda, daun jati cina, daun tempuyung, daun teh hijau, rimpang temu lawak, rimpang kunyit, dan herba meniran.

Subyek penelitian yang telah menandatangani *informed consent*, pada H0 dilakukan anamnesis identitas subyek, riwayat penyakit, gejala klinis,

pemeriksaan fisik diagnostik, dan pemeriksaan laboratorium fungsi hati (SGOT dan SGPT). Subyek penelitian diberi formula jamu dalam jumlah untuk penggunaan selama satu minggu, kemudian kontrol seminggu sekali sampai enam minggu, setiap kontrol diberikan bahan uji formula jamu untuk penggunaan selama satu minggu. Sejak hari pertama subyek penelitian merebus dan minum jamu (satu kemasan direbus dengan 4 gelas (800 cc) air sampai mendidih sehingga air tinggal 2 gelas diminum pagi dan sore), satu kemasan untuk satu hari, hari berikutnya merebus kemasan yang baru. Subyek penelitian kontrol setiap seminggu sekali untuk dilakukan anamnesis kemungkinan efek samping dan dilakukan pemeriksaan fisik diagnostik. Dilakukan pemeriksaan laboratorium fungsi hati (SGOT dan SGPT) per tiga minggu sekali.

Penelitian ini telah mendapatkan *ethical clearance* dari Komisi Etik Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI di Jakarta.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian uji klinik efek formula jamu hiperkolesterolemia di Klinik Sainftifikasi Jamu dengansubyek penelitian berjumlah 85 orang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Hasil anamnesis dan pemeriksaan fisik pada subyek penelitian selama perlakuan dan sesudah perlakuan tidak ditemukan efek samping yang bermakna.

Rerata nilai SGOT dan SGPT subyek penelitian sebelum dan sesudah perlakuan ditampilkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Rerata nilai SGOT dan SGPT subyek penelitian sebelum dan sesudah perlakuan

Parameter	H0	H21	H42
SGOT (mg/dL)	25,88	26,23	2688
SGPT (mg/dL)	25,73	30,80	30,83

Terdapat dua jenis enzim serum transaminase yaitu serum glutamat oksaloasetat transaminase dan serum glutamat piruvat transaminase (SGPT). Enzim Transaminase adalah enzim yang mengkatalisis reaksi transaminasi. Pemeriksaan SGOT adalah indikator yang lebih sensitif terhadap kerusakan hati dibanding SGPT. Hal ini dikarenakan enzim GOT sumber utamanya di hati, sedangkan enzim GPT banyak terdapat pada jaringan terutama jantung, otot rangka, ginjal, dan otak (Cahyono, 2009). Enzim aspartat aminotransferase (AST) disebut juga serum glutamat oksaloasetat transaminase (SGOT) merupakan enzim mitokondria yang berfungsi mengkatalisis pemindahan bolak-balik gugus amino dari asam aspartat ke asam α -oksalasetat membentuk asam glutamat dan oksaloasetat (Price dan Wilson, 1995). Dalam kondisi normal enzim yang dihasilkan oleh sel hepar konsentrasinya rendah. Nilai normal kadar SGOT < 35 U/L dan

SGPT < 41 U/L. (Daniel S. Pratt, 2010). Enzim SGOT dan SGPT mencerminkan keutuhan atau intergrasi sel-sel hati.

Adanya peningkatan enzim hati tersebut dapat mencerminkan tingkat kerusakan sel-sel hati. Makin tinggi peningkatan kadar enzim SGOT dan SGPT, semakin tinggi tingkat kerusakan sel-sel hati (Cahyono 2009). Kerusakan membran sel menyebabkan enzim Glutamat Oksaloasetat Transaminase (GOT) keluar dari sitoplasma sel yang rusak, dan jumlahnya meningkat di dalam darah. Sehingga dapat dijadikan indikator kerusakan hati (Ronaldkk, 2004; Ismailkk,2014). Dari hasil pemeriksaan diatas menunjukkan rerata SGPT dan SGPT sebelum dan sesudah perlakuan masih dalam batas normal.

Untuk mengetahui pengaruh pemberian formula jamu hiperkolesterolemia terhadap fungsi hati, dilakukan analisis perbedaan kadar SGOT dan

SGPT sebelum dan setelah pemberian jamu ditampilkan pada Tabel 2 dan Tabel 3. dengan uji *t* berpasangan. Hasil analisis tersebut

Tabel 2. Analisis Perbedaan Kadar SGOT dan SGPT sebelum perlakuan (H0) dan sesudah perlakuan (H21)

Fungsi hati	Sebelum Perlakuan (H0)		Sesudah Perlakuan (H21)		t	P
	mean	SD	mean	SD		
SGOT (mg/dL)	25,88	13,84	26,23	19,12	-0,09	0,925
SGPT (mg/dL)	25,73	12,35	30,80	21,49	-1,73	0,093

Tabel 3. Analisis Perbedaan Kadar SGOT dan SGPT sebelum perlakuan (H0) dan sesudah perlakuan (H42)

Fungsi hati	Sebelum Perlakuan (H0)		Sesudah Perlakuan (H42)		t	p
	mean	SD	mean	SD		
SGOT (mg/dL)	25,66	13,88	25,88	19,22	-0,05	0,959
SGPT (mg/dL)	25,34	12,28	30,83	21,15	-1,63	0,113

Pada Tabel 2 menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$) kadar SGOT ($p = 0,925$) dan SGPT ($p = 0,093$) sebelum dan sesudah pemberian formula jamu hiperkolesterolemia hari ke-21. Sedangkan, Tabel 3 menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$) kadar SGOT ($p = 0,959$) dan SGPT ($p = 0,113$) sebelum dan sesudah pemberian formula jamu hiperkolesterolemia hari ke-42.

Enzim SGOT dan SGPT merupakan transaminase serum yang peka pada kerusakan sel-sel hati. Peningkatan 2x atau lebih dari harga normal enzim SGOT dan SGPT merupakan tanda pasti adanya gangguan sel hati. Kenaikan enzim-enzim tersebut bisa disebabkan kerusakan sel-sel hati oleh ramuan jamu atau obat-obatan yang toksik terhadap sel sel hati (hepatotoksik). Hasil analisis diatas didapatkan nilai SGOT dan SGPT sebelum dan sesudah minum ramuan jamu tidak berbeda bermakna. Rerata hasil pemeriksaan SGOT dan SGPT pada hari ke-21 dan ke-42 mengalami

peningkatan sedikit, tetapi masih kurang dari 2x lipat. Dari data diatas bisa disimpulkan penggunaan formula jamu penurun kolesterol darah selama 42 hari tidak mengganggu fungsi hati. (Mc.Gilvery, R.W.and Golstein, G.W.,1996)

Penyakit hepar atau hati yang ditemukan dalam lingkungan masyarakat dapat dibedakan menjadi 2 yaitu penyakit hati akut dan penyakit hati kronis. Penyakit hati akut disebabkan karena virus, obat-obatan (termasuk formula jamu), alkohol dan keadaan iskemik. Sedangkan yang penyakit hati kronis yaitu hepatitis kronis, sirosis hati, dan hepatoma. (Chandrasoma P dan Taylor C.R., 2005).

Formula jamu dapat menyebabkan gangguan fungsi hati dengan berbagai cara. Sebagian dengan langsung merusak hati, lainnya diubah oleh hati menjadi bahan kimia yang dapat berbahaya bagi hati. Ada 3 jenis penyebab hepatotoksik yaitu: 1). Hepatotoksik tergantung dosis. Hepatotoksisitas ini terjadi karena pemberian obat dengan dosis yang

terlalu tinggi. Overdosis acetaminophen (tylenol) merupakan contoh kasus hepatotoksik tergantung dosis. 2). Toksisitas idiosinkratik. Toksisitas idiosinkratik ditemukan pada seseorang yang mewarisi gen spesifik yang dapat mengontrol perubahan senyawa kimia obat tertentu dan dapat mengakibatkan akumulasi obat yang menimbulkan bahaya bagi hati. 3). Alergi obat. Alergi obat dapat menyebabkan hepatotoksitas dengan mekanisme hati mengalami peradangan ketika terjadi reaksi antigen-antibodi antara sel imun tubuh terhadap obat (Lee D., 2012).

KESIMPULAN

Penggunaan formula jamu penurun kolesterol darah selama 42 hari tidak mengganggu fungsi hati dan Tidak ada perbedaan bermakna kadar SGOT dan SGPT sebelum perlakuan dibanding setelah perlakuan 21 hari dan 42 hari

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terimakasih dan penghargaan kepada Kepala Badan Litbangkes RI, Tim Komnas Sainifikasi Jamu, Kepala Pusat Teknologi Terapan Kesehatan dan Epidemiologi Klinik, Kepala Balai Besar Tanaman Obat dan Obat Tradisional beserta jajarannya, yang telah memberikan kesempatan dan melancarkan jalannya kegiatan penelitian sampai dengan selesai. Kami juga mengucapkan terima kasih kepada subjek penelitian yang telah mengikuti secara aktif jalannya penelitian selama 56 hari sesuai protocol penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Balasanakar D., Vanilarasu K, Selva Preetha P, Rajeswari S M.U, Debjit B.(2013) : Senna – A Medical Miracle Plant. Journal of Medicinal Plants Studies Vol. 1 Issue. 3. www.plantsjournal.com Page | 41
- Cahyono JBSB. (2009): Hepatitis A. Yogyakarta: Kanisius yogyakarta
- Chandrasoma, P. dan Taylor, C. R. (2005): Ringkasaan Patologi Anatomi. Jakarta EGC
- Ganong, W. F. (2008): Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 22. Jakarta: EGC.
- Horrison. (2001): Principles of Internal Medicine, 15th edition, Mc Grow Hill, New York.
- Isabel, M., et al. (2008): Assessment of drug-induced liver injury in clinical practice Assessment of drug-induced liver injury in clinical practice, Agencia Espan~ola Del Medicamento and from the Fondo de Investigacio´n Sanitaria.
- Kee, Joyce Le Fever. (2007): *Pedoman Pemeriksaan Laboraturium & Diagnostik*. Edisi 6. Jakarta: EGC.
- Kosasih, E.N dan A.S Kosasih. (2008): Tafsiran Hasil pemeriksaan Laboratorium Klinik edisi kedua. Karisma Publishing Group: Tangerang.
- Lee D. (2012): Drug Induced Liver Disease. URL: www.medicineNet.com. September 26.
- Lucena, M.I., Cortes, M.G., Cueto, R., Duran, J.L.L., dan Andrade, R.J., 2008. Assessment of Drug Induced Injuy in Clinical Practice, Fundamental & Clinical Pharmacology.
- Mayes PA. (2001): Sintesis, Pengangkutan, dan Ekskresi Kolesterol. Dalam: Biokimia Harper. Edisi ke-25. Alih Bahasa: Hartono A. Jakarta: EGC; p. 270-281.
- Menkes RI. (2012):Permenkes Nomor 007 Tahun 2012 Tentang Registrasi Obat Tradisional
- Menkes. (2003): Keputusan Menteri Kesehatan RI Nomor 1076/Menkes/SK/VII/2003 tentang Penyelenggaraan Pengobatan Tradisional. Jakarta.
- Mc.Gilvery, R.W.and Golstein, G.W.(1996) : Biokimia Suatu Pendekatan Fungsional, Edisi ketiga, Airlangga University Press, Jakarta
- Pratt, D.S. (2010) : Liver Chemistry and function test. In:Feldma M, Friedma, L.S., Brandt, L.J., eds. Scheisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver disease. Saunders Elsevier, Philadelphia, PA.

- Robbins, et al. (2007): Buku Ajar Patologi Vol. 2. Penerbit Buku Kedokteran EGC: Jakarta
- Ronald et al. (2004): Tinjauan Kilis Hasil Pemeriksaan Laboratorium. Jakarta: EGC
- Setiabudy, R. (1979): Hepatitis Karena Obat, *Cermin Dunia Kedokteran*, 15: 8-12.
- Setiawan, Poernomo Budi. (2007): Sirosis Hati. In: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Rumah Sakit Pendidikan Dr. Soetomo Surabaya. Surabaya: Airlangga University Press
- Sonderup, M.W. (2006): Drug Induced Liver Injury is a Significant Cause of Liver Disease, Including Chronic Liver, Drug Induced Liver Injuries, 29 (6).
- Triyono A. (2015): Laporan Penelitian Uji Klinik Formula Jamu Hiperkolesterolemia Dibanding Simvastatin. B2P2TO2T.
- Price, A. dan Wilson, L. (1995): Patofisiologi. Buku 2. Edisi 4. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta, hal: 1117-1119
- WHO. (2011): Cardio Vascular Disease. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html> Access on: 22 September 2015