Protective Effect of Granting Extra Virgin Olive Oil (EVOO) and Honey on Blood LDL levels in Male White Sprague dawley Rats that Induced by High **Cholesterol Diet**

Suminar DL, Kurniawaty E, Mustofa S Faculty of Medicine Lampung University

Abstract

Hipercholesterolemia is a condition in which the blood cholesterol is increased beyond the normal threshold especially Low Density Lipoprotein (LDL). Increased of LDL related to the increase of Cardio Vascular Disease risk. Consumption of EVOO and honey proved to be able to decrease LDL levels and prevent the oxidation of LDL because of their antioxidant component, there are MUFA and flavonoid. The aim of this research is to know the influence of granting EVOO and honey on blood LDL levels in male white Sprague dawley rats that induced by high cholesterol diet. This research is an experimental research with post test only with control group design, using 25 rats that randomly selected and divided into 5 groups. Each group was adapted for 7 days before received the treatment. Group K(-) received a standard diet, K(+) received 3 ml of cow's brain suspension, P.EVOO received 3 ml of cow's brain suspension and 1 ml of EVOO, P.madu received 3 ml of cow's brain suspension and 1.35 ml of honey, P.kombinasi received 3 ml of cow's brain suspension and combination of 1.35 ml honey and 1 ml EVOO in 15 days. Research results obtained average LDL levels K(-) (24.25 \pm 3.95); K(+) (50,93 ± 7,91); P.EVOO (24,14 ± 4,15); P.madu (21,61 ± 3,68); P.kombinasi (8,26 \pm 4,55). The LDL levels of P.EVOO, P.madu, P.kombinasi are more fewer than K(+) and get significant difference levels using statistical tests one way ANOVA and post hoc.

Key words: EVOO, high cholesterol diet, honey, LDL.

Pengaruh Protektif Pemberian Extra Virgin Olive Oil (EVOO) dan Madu Terhadap Kadar LDL Darah Tikus Putih Jantan Galur Sprague dawley yang Diinduksi Diet Tinggi Kolesterol

Suminar DL, Kurniawaty E, Mustofa S Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Hiperkolesterolemia adalah suatu keadaan dimana kadar kolesterol serum meningkat terutama kadar Low Density Lipoprotein (LDL). Peningkatan LDL plasma berhubungan dengan peningkatan risiko Penyakit KardioVaskular. Konsumsi EVOO dan madu diketahui dapat menurunkan LDL dan mencegah oksidasi LDL karena kandungan antioksidan didalamnya yaitu MUFA dan flavonoid. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh EVOO dan madu terhadap kadar LDL darah tikus putih jantan yang diinduksi diet tinggi kolesterol. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan post test only with control group design, menggunakan 25 ekor tikus jantan yang dipilih secara acak dibagi dalam 5 kelompok. Kelompok K(-) diberikan diet standar, K(+) diberikan suspensi otak sapi 3 ml, P.EVOO diberikan suspensi otak sapi 3 ml dan EVOO 1 ml, P.madu diberikan suspensi otak sapi 3 ml dan madu 1,35 ml, P.kombinasi suspensi otak sapi 3 ml dan kombinasi madu 1,35 ml + EVOO 1 ml selama 15 hari. Hasil rerata kadar LDL K(-) (24.25); K(+) (50,93); P.EVOO (24,14); P.madu (21,61); P.kombinasi (8,26). Kadar LDL P.EVOO, P.madu, P.kombinasi lebih rendah secara signifikan dibandingkan K(+) menggunakan uji statistik *one way* ANOVA dan *post hoc*.

Kata kunci: Diet tinggi kolesterol, EVOO, LDL, madu.

Pendahuluan

Hiperkolesterolemia adalah suatu keadaan dimana kadar kolesterol serum meningkat terutama kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) melebihi batas normal. *Low density lipoprotein* merupakan suatu lipoprotein berdensitas rendah yang membawa kolesterol dan trigliserida dari hati ke jaringan perifer tubuh, peningkatan konsentrasi LDL dalam plasma berhubungan dengan peningkatan risiko Penyakit KardioVaskular (PKV) (Davidson *et al.*, 2009).

Penyakit KardioVaskular merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan di seluruh dunia. Gaya hidup tidak sehat (merokok, kurang olahraga dan kebiasaan diet yang buruk) menyumbang hampir 80% dari populasi menyebabkan risiko PKV. Oleh karena itu, modifikasi gaya hidup adalah landasan dari strategi berbasis populasi untuk pencegahan PKV (Ros E, 2012).

Insiden rendah PKV terdapat di negara-negara yang berbatasan dengan cekungan Mediterania, dimana minyak zaitun adalah sumber utama dari lemak makanan (Bonafonte *et al.*, 2012). Selain zaitun, madu merupakan makanan yang sering dikonsumsi masyarakat sebagai nutrisi tambahan yang dipercaya memiliki efek protektif terhadap kesehatan. Penelitian Waili (2004) menemukan bahwa madu alami dapat mempengaruhi profil lipid darah dengan memodulasi atau mengatur kadar kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, triasilgliserol sehingga berperan dalam menurunkan risiko PKV (Yaghoobi *et al.*, 2008).

Manfaat kesehatan dari minyak zaitun berasal dari asam lemak tak jenuh tunggal atau *Monounsaturated Fatty Acid* (MUFA) dengan dominansi asam oleat dan senyawa fenolik (Lucock M, 2007). Senyawa fenolik di dalam minyak zaitun yang diketahui memiliki efek dalam menurunkan kadar LDL darah adalah flavonoid. Flavonoid juga merupakan senyawa fenolik utama yang terdapat didalam madu. Madu merupakan produk alami yang telah banyak digunakan karena efek terapeutiknya. Madu alami dapat menurunkan risiko penyakit kardiovaskular dengan menurunkan kadar kolesterol LDL serum pada pasien hiperkolesterolemia (Oskouei & Najafi, 2012). Pada penelitian ini peneliti tertarik untuk meneliti pengaruh protektif pemberian minyak zaitun ekstra murni / *Extra Virgin Olive Oil* (EVOO) dan madu terhadap kadar kolesterol LDL darah tikus putih jantan galur Sprague dawley yang diinduksi oleh diet tinggi kolesterol.

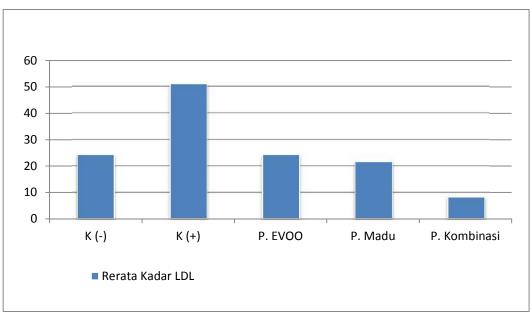
Metode

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental dengan *Post Test Only With Control Group Design*. Sampel dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan galur *Sprague dawley* yang didapat dari IPB (Institut Pertanian Bogor) dengan berat 150-250 berumur 4-5 bulan. Jumlah sampel adalah 25 ekor yang dipilih secara acak dan dibagi ke dalam 5 kelompok perlakuan. Waktu penelitian adalah 22 hari. Selama 7 hari masing-masing kelompok diadaptasi diberikan diet standar. Selanjutnya kelompok K(-) (diberi diet standar sebagai kontrol negatif), K(+) (diberi diet tinggi kolesterol yaitu otak sapi 3 ml sebagai kontrol positif), P.EVOO (diberi otak sapi 3 ml dan EVOO 1 ml), P.madu (diberi otak sapi sebanyak 3 ml dan madu 1,35 ml), P.kombinasi (diberi otak sapi 3 ml dan kombinasi EVOO 1 ml dan madu 1,35 ml) menggunakan sonde selama 15 hari.

Pada hari 23, tikus dipuasakan terlebih dulu selama 10 jam kemudian dinarkosis menggunakan ketamine+xylazine dengan dosis 75-100 mg/kgbb dan 5-10 mg/kgbb secara intraperitoneal. Setelah itu tikus di-*euthanasia* menggunakan metode *cervical dislocation* dan kemudian dilakukan pengambilan darah sebanyak 2 cc melalui jantung (AVMA, 2013). Pemeriksaan kadar LDL dilakukan menggunakan metode *indirect* dengan rumus Friedwald (LDL= Kolesterol Total – HDL—Trigliserida/5). Data hasil pengamatan diuji analisis menggunakan *software* statistik. Uji yang pertama dilakukan adalah uji normalitas (uji *Shapiro-Wilk*). Apabila sebaran data normal, dilakukan uji *one way ANOVA*. Tetapi bila sebaran data tidak normal atau varians data tidak sama, dilakukan uji alternatif yaitu uji *Kruskal-Wallis*. Uji ini bertujuan untuk mengetahui paling tidak terdapat perbedaan antara dua kelompok perlakuan. Apabila pada uji tersebut didapatkan hasil bermakna (p<0,05) maka dilakukan uji *post-hoc* untuk mengetahui di kelompok manakah perbedaan yang bermakna tersebut berada.

Hasil

Jumlah rerata kadar LDL darah pada kelompok K(-) adalah 24,25 mg/dl, pada kelompok K(+) sebesar 50,93 mg/dl, pada kelompok perlakuan EVOO sebesar 24,14 mg/dl, pada kelompok perlakuan madu sebesar 21,61 mg/dl, dan pada kelompok perlakuan kombinasi EVOO dan madu sebesar 8,26 mg/dl.



Keterangan:K(-) = Kelompok kontrol negatif

K(+) = Kelompok kontrol positif (diet tinggi kolesterol otak sapi)
P.EVOO = Kelompok perlakuan Extra Virgin Olive Oil dan otak sapi

P.madu = Kelompok perlakuan madu dan otak sapi

P.kombinasi = Kelompok perlakuan EVOO&madu dan otak sapi

Grafik 1. Hasil Perhitungan Rerata Kadar LDL Tikus Jantan

Data ini kemudian diolah dengan menggunakan program komputer. Pertama, dilakukan uji normalitas data dengan menggunakan uji normalitas Shapiro-Wilk, uji ini dipilih karena jumlah sampel yang digunakan kurang dari 50 (Dahlan, 2010). Setelah dilakukan uji normalitas, didapatkan hasil bahwa seluruh data memiliki distribusi normal dengan p>0,05 sehingga uji analisis yang digunakan untuk data penelitian ini adalah uji oneway ANOVA.

Berdasarkan hasil uji *oneway* ANOVA, diketahui bahwa varians data pada penelitian ini homogen, sehingga tidak perlu dilakukan transformasi data (Dahlan, 2010). Setelah dilakukan uji *oneway* ANOVA diperoleh tingkat siginifikansi atau nilai p pada kelima kelompok perlakuan adalah p=0,000 (p<0.05). Apabila terdapat nilai p<0,05 pada uji *oneway* ANOVA, hal ini berarti bahwa paling tidak terdapat dua pengukuran yang berbeda. Untuk mengetahui pengukuran mana yang berbeda, analisis data kemudian dilanjutkan dengan uji *post-hoc LSD*.

Tabel 1. Hasil uji post hoc kadar LDL hewan coba

No.	Kelompok	p-value	Interpretasi
1	K(-) dengan K(+)	0,000	Bermakna
2	K(-) dengan P.EVOO	0,927	Tidak Bermakna
3	K(-) dengan P.madu	0,423	Tidak Bermakna
4	K(-) dengan P.kombinasi	0,000	Bermakna
5	K(+) dengan P.EVOO	0,000	Bermakna
6	K(+) dengan P.madu	0,000	Bermakna
7	K(+) dengan P.kombinasi	0,000	Bermakna
8	P.EVOO dengan P.kombinasi	0,000	Bermakna
9	P.madu dengan P.kombinasi	0,001	Bermakna
10	P.EVOO dengan P.madu	0,443	Tidak Bermakna

Berdasarkan tabel 1 diatas terlihat adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok K(-) dengan kelompok K(+) dan kelompok P.kombinasi dengan nilai yang sama yaitu p=0,000 sedangkan kelompok K(-) dengan kelompok P.EVOO dan P.madu tidak memiliki perbedaan yang bermakna dengan nilai p=0,927 dan p=0,423 (p>0,05). Kelompok K(+) memiliki perbedaan yang bermakna terhadap semua kelompok penelitian dengan nilai p=0,000 (p<0,05). Kelompok P.EVOO memiliki perbedaan yang bermakna terhadap kelompok K(+) dan P.kombinasi dengan nilai p=0,000 (p<0,05) sedangkan kelompok P.EVOO dengan kelompok K(-) dan kelompok P.madu tidak memiliki perbedaan yang bermakna dengan nilai p=0,927 dan p=0,443 (p>0,05). Kelompok P.madu memiliki perbedaan yang bermakna terhadap kelompok K(+) dan kelompok P.kombinasi dengan nilai p=0,000 dan p=0,001 (p<0,05) sedangkan kelompok P.madu tidak memiliki perbedaan yang bermakna terhadap K(-) dan kelompok P.EVOO p=0,423 dan p=0,443 (p>0,05). Kelompok P.kombinasi memiliki perbedaan yang bermakna terhadap K(-) dan kelompok P.EVOO p=0,423 dan p=0,443 (p>0,05). Kelompok P.kombinasi memiliki perbedaan yang bermakna terhadap semua kelompok perlakuan (p<0,05).

Pembahasan

Pada penelitian ini, perlakuan diet tinggi kolesterol dilakukan dengan pemberian suspensi otak sapi sebanyak 3 ml selama 15 hari pada masing – masing kelompok perlakuan kecuali kelompok K(-). Dalam 100 g otak sapi mengandung

sekitar 2 g kolesterol, dan 2,9 g asam lemak jenuh (Pratama & Probosari, 2012). Pemberian diet tinggi kolesterol ini mampu meningkatkan kadar LDL darah tikus putih jantan yaitu sebesar 50,93 mg/dl pada kelompok K(+) tetapi tidak mencapai kondisi hiperkolesterolemia, dimana nilai normal kadar LDL darah tikus adalah <60 mg/dl (Iswari, 2009). Hal ini mungkin disebabkan waktu penelitian yang hanya 15 hari. Kolesterol yang ada di dalam tubuh dapat berasal dari asupan dan juga dari sintesis kolesterol oleh tubuh sendiri, sehingga asupan kolesterol yang tinggi dapat meningkatkan kadar kolesterol dalam darah dan secara otomatis meningkatkan kadar LDL sebagai lipoprotein yang membawa kolesterol di peredaran darah. Selain itu asam lemak jenuh dapat meningkatkan kadar LDL melalui mekanisme penurunan sintesis dan aktivitas reseptor LDL. Pada sebuah penelitian yang meneliti asupan lemak jenuh, *PolyUnsaturated Fatty Acid* (PUFA), dan kolesterol terhadap respon kadar kolesterol, setiap asupan lemak jenuh 1% dari total energi sehari diprediksi dapat meningkatkan 2,7 mg/dl kadar plasma kolesterol (Riyanto, 2011).

Kelompok K(-) merupakan kelompok perlakuan yang hanya diberikan diet standar serta air minum *ad libitum*. Rerata kadar LDL pada kelompok K(-) ini dianggap sebagai rerata kadar LDL normal tikus pada penelitian ini, sehingga digunakan sebagai acuan perbandingan rerata kadar LDL bagi kelompok perlakuan lainnya. Rerata kadar LDL darah pada kelompok K(-) ini adalah 24,25 mg/dl. Kelompok perlakuan yang memiliki kadar LDL rendah adalah kelompok P.EVOO, P.madu, dan P.kombinasi meskipun diberikan diet tinggi kolesterol otak sapi seperti kelompok K(+).

Kelompok P.EVOO merupakan kelompok perlakuan yang diberikan diet standar, air minum *ad libitum*, diet tinggi kolesterol otak sapi 3 ml, dan EVOO 1 ml setiap hari. Kadar LDL pada kelompok P.EVOO ini memiliki rerata sebesar 24,14 mg/dl, yang mana jika dibandingkan dengan kelompok K(-) kadar tersebut hampir sama dan pada uji *post hoc* LSD tidak bermakna (p>0,05). Berdasarkan data tersebut dapat disimpulkan bahwa pemberian EVOO memiliki pengaruh protektif dalam mempertahankan kadar LDL kelompok P.EVOO agar sama seperti kadar pada kelompok K(-) yang tidak diberi diet tinggi kolesterol otak sapi sehingga tidak didapatkan kadar LDL yang tinggi seperti pada kelompok K(+)

yang juga diberikan diet tinggi kolesterol otak sapi. Penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Nugraheni pada tahun 2011 yang menunjukkan bahwa pemberian EVOO dengan dosis 0,9 ml dapat menghasilkan perbedaan kadar LDL darah yang lebih rendah secara bermakna antara kelompok perlakuan (P1: $51,13 \pm 1,93$ mg/dl; P2: $35,12 \pm 2,12$ mg/dl; P3: $21,29 \pm 1,67$ mg/dl) dengan kelompok kontrol positif ($60,23 \pm 2,29$ mg/dl) pada tikus putih jantan galur *Sprague dawley* hiperkolesterolemia.

Kandungan utama dari minyak zaitun adalah asam lemak (MUFA, PUFA, SFA) dan terdapat kandungan antioksidan yaitu senyawa fenolik. Konsumsi EVOO yang mengandung MUFA dan PUFA dapat meningkatkan sintesis reseptor LDL pada sel jaringan perifer maupun hepatosit, kolesterol yang berlebihan di dalam sel akan diangkut oleh HDL yang kemudian akan diekskresikan melalui feses dalam bentuk asam empedu dan kolesterol (Murray et al., 2006). MUFA diduga memiliki efek hipokolesterolemia yang independen. Peningkatan pemberian MUFA menyebabkan berkurangnya konsentrasi apo-B di dalam plasma sedangkan apo-B sendiri memberikan gambaran tentang jumlah partikel LDL yang beredar dalam darah, selain itu diet tinggi MUFA dan rendah asam lemak jenuh akan meningkatkan aktivitas reseptor LDL (Perdido, 2011). Asam lemak tak jenuh tunggal (MUFA) antara lain asam oleat tidak memacu sintesis kolesterol dalam tubuh sehingga kolesterol total dalam darah tidak meningkat. MUFA dipercaya tidak meningkatkan kadar kolesterol total dikarenakan efek stimulasi ekskresi kolesterol ke dalam usus, stimulasi oksidasi kolesterol menjadi asam empedu, dan pergeseran kolesterol dari plasma ke jaringan karena laju katabolisme LDL akibat penambahan jumlah reseptornya (Anggraheny, 2007).

Kelompok P.madu merupakan kelompok perlakuan yang diberikan diet standar, air minum *ad libitum*, diet tinggi kolesterol otak sapi 3 ml, dan madu 1,35 ml setiap hari. Kadar LDL pada kelompok P.madu ini memiliki rerata sebesar 21,61 mg/dl, yang mana jika dibandingkan dengan kelompok K(-) kadar tersebut lebih rendah tetapi pada uji *post hoc* LSD perbedaan kadar LDL antara kedua kelompok tersebut tidak bermakna (p>0,05). Berdasarkan data tersebut dapat disimpulkan bahwa pemberian madu memiliki pengaruh protektif dalam

mempertahankan kadar LDL kelompok P.madu agar sama seperti kadar pada kelompok K(-) yang tidak diberi diet tinggi kolesterol otak sapi sehingga tidak didapatkan kadar LDL yang tinggi seperti pada kelompok K(+) yang juga diberikan diet tinggi kolesterol otak sapi.

Senyawa fenol utama dalam madu adalah flavonoid. Flavonoid merupakan senyawa alami yang sering ditemukan pada tanaman. Penelitian ini sesuai dengan penelitian Gani dkk. pada tahun 2013 yang meneliti pengaruh pemberian gedi merah terhadap profil lipid tikus wistar hiperkolesterolemia. Gedi merah diketahui memiliki kandungan yang sama dengan madu yaitu flavonoid. Hasil penelitian tersebut menunjukkan adanya perubahan bermakna yaitu kadar kolesterol LDL kelompok aterogenik (69.3 ± 33.5 mg/dl) yang telah diberi diet tinggi kolesterol dan lemak mengalami penurunan setelah pemberian diet standar mengandung 36% pasta daun gedi merah (6.80 ± 1.11 mg/dl) (p<0,05). Flavonoid memiliki pengaruh dalam mengurangi risiko PKV dengan cara meningkatkan regulasi reseptor LDL dan juga menurunkan aktivitas enzim HMG KoA reduktase yang berfungsi dalam sintesis kolesterol dan menghambat absorbsi kolesterol dari saluran cerna sehingga kolesterol diekskresikan melalui feses (Rumanti, 2011).

Kelompok P.kombinasi merupakan kelompok perlakuan yang diberikan diet standar dan air minum *ad libitum*, diet tinggi kolesterol otak sapi 3 ml, madu 1,35 ml, dan EVOO 1 ml setiap hari. Kadar LDL pada kelompok P.kombinasi ini memiliki rerata terrendah yaitu 8,26 mg/dl dan bermakna dibandingkan kelompok perlakuan lainnya. Berdasarkan data tersebut dapat disimpulkan bahwa pemberian kombinasi EVOO dan madu memiliki pengaruh protektif yang lebih tinggi dibandingkan pemberian tunggal EVOO dan madu dalam mempertahankan kadar LDL kelompok P.kombinasi sehingga tidak didapatkan kadar LDL yang tinggi seperti pada kelompok K(+) yang juga diberikan diet tinggi kolesterol otak sapi.

Kandungan yang sama yang terdapat pada EVOO dan madu adalah flavonoid. Flavonoid merupakan salah satu kelompok senyawa fenolik yang merupakan metabolit sekunder dari tanaman dan berperan sebagai antioksidan, selain itu bermanfaat untuk menurunkan kadar kolesterol darah, sehingga menurunkan kadar LDL darah. Karena kandungan senyawa yang sama tersebut, dapat disimpulkan bahwa pengombinasian EVOO dan madu sama halnya dengan

penambahan dosis karena terbukti memberikan efek yang lebih baik terhadap kadar LDL jika dibandingkan kelompok perlakuan lainnya. Jika diaplikasikan dalam kehidupan sehari-hari, pengkonsumsian kombinasi EVOO dan madu dengan dosis yang sama pada orang yang memiliki kadar kolesterol sangat tinggi mungkin akan berpengaruh baik terhadap kesehatan karena dapat lebih baik menurunkan kadar kolesterol LDL, namun pada orang dengan kadar kolesterol normal atau rendah mungkin dapat menyebabkan tubuh kekurangan kolesterol yang berperan sebagai komponen utama membran sel, sintesis hormon steroid, dan sintesis vitamin D sehingga dapat meningkatkan risiko penyakit degeneratif dan kanker (Wiviott *et al.*, 2005).

Adapun keterbatasan pada penelitian ini adalah pada penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan kadar kolesterol LDL darah tikus sebelum diberikan perlakuan sehingga tidak dapat dilihat perubahan kadar LDL dalam setiap kelompok perlakuan, jumlah diet standar yang dikonsumsi oleh tikus tidak diperhitungkan, dan jumlah kolesterol di dalam otak sapi yang diberikan tidak diketahui secara pasti.

Simpulan

Simpulan yang didapat setelah dilakukan penelitian adalah pemberian *Extra Virgin Olive Oil* (EVOO) dengan dosis 1 ml, madu dengan dosis 1,35 ml, dan kombinasi EVOO dan madu tersebut memiliki pengaruh protektif terhadap peningkatan kadar LDL darah tikus putih (*Rattus novergicus*) jantan galur *Sprague dawley* yang diberikan diet tinggi kolesterol, serta pemberian kombinasi EVOO dan madu memiliki potensi yang lebih tinggi dalam menghasilkan kadar LDL darah tikus yang lebih rendah dibandingkan dengan pemberian tunggal EVOO atau pemberian tunggal madu.

Daftar Pustaka

American Veterinary Medical Association. 2013. Guidelines for Euthanasia of Animals. Page 30, 38, 48.

Anggraheny HD. 2007. Pengaruh pemberian jus *Persea americana* Mill. Terhadap kadar kolesterol total serum tikus jantan galur wistar hiperlipidemia. Artikel Penelitian. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Bhatnagar D, Soran HH, Durrington PN. 2008. Hypercholesterolaemia and its management. BMJ, 337.

- Bonafonte JM, Fito M, Covas MI, Farras M, Osada J. 2012. HDL-related mechanisms of olive oil protection in cardiovascular disease (abstract). *Curr Vasc Pharmacol*;10(4):392-409.
- Dahlan, MS. 2010. Statistik untuk kedokteran dan kesehatan. Jakarta: Salemba medika.
- Davidson MH, Gandhi SK, Ohsfeldt RL, Fox KM. 2009. Hypercholesterolemia treatment patterns and low-density lipoprotein cholesterol monitoring in patients with a diagnosis of atherosclerosis in clinical practice. The American Journal of medicine: S51-S59.
- Gani N, Momuat LI, Pitoj MM. Profil lipida plasma tikus wistar yang hiperkolesterolemia pada pemberian gedi merah (*Abelmoschus manihot* L.). Jurnal MIPA UNSRAT online 2 (1): 44-49.
- Iswari RS. 2009. Perbaikan fraksi lipid serum tikus putih hiperkolesterolemi setelah pemberian jus dari berbagai olahan tomat. Semarang: Fakultas MIPA Universitas Negeri Semarang.
- Lucock M. 2007. Molecular Nutrition and Genomics: Nutrition and the ascent of humankind. Jon Wiley & Sons, Inc: 83.
- Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. 2006. Lipid transport & storage. Harper's Illustrated Biochemistry 27th edition. The McGraw Hill's companies.
- Nugraheni K. 2012. Pengaruh pemberian minyak zaitun ekstra virgin terhadap profil lipid serum tikus putih (*Rattus novergicus*) strain *Sprague dawley* hiperkolesterolemia. skripsi. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
- Oskouei TE, Najafi M. 2012. Traditional and modern uses of natural honey in human diseases: a review. Iranian Journal of Basic Medical sciences vol 16 No 6: 731-742.
- Perdido. 2011. Efek pemberian jus avokad (*Persea americana* Mill.) terhadap kadar kolesterol HDL dan LDL tikus putih (*Rattus norvegicus*). Skripsi. Surakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.
- Pratama SE, Probosari E. 2012. Pengaruh pemberian kefir susu sapi terhadap kadar kolesterol LDL tikus jantan *Sprague dawley* hiperkolesterolemia. Semarang: Journal of Nutrition College 1: 358-364.
- Riyanto S. 2011. Pengaruh pemberian yoghurt kedelai hitam (black yoghurt) terhadap profil lipid tikus hiperkolesterolemia. Artikel penelitian. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
- Ros E. 2012. How important is dietary management in hypercholesterolemia?. Clinical Lipidology 7(5): 489-492.
- Rumanti RT. 2011. Efek propolis terhadap kadar kolesterol total pada tikus model tinggi lemak. JKM 11 (1): 17-22.
- Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Ray KK, Pfeffer MA, Braunwald E. 2005. Can low density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low density lipoprotein with intensive statin therapy. Journal of the American College of Cardiology Vol. 46 No. 8.
- Yaghoobi N, Al-Waili N, Mobarhan MG, Parizadeh SMR, Abasalti Z, Yaghoobi Z et al. 2008. Natural honey and cardiovascular risk factors; effects on blood glucose, cholesterol, triacylglycerole, CRP, and body weight compared with sucrose. The Scientific World Journal 8, 463–469.