

PENGARUH BERBAGAI DURASI PEMBERIAN DIET TINGGI LEMAK TERHADAP PROFIL LIPID TIKUS PUTIH (*Rattus Novergicus Strain Wistar*) JANTAN

Teuku Heriansyah

Abstrak. Atherosklerosis merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi di berbagai negara termasuk di Indonesia. Penyebab terjadinya atherosklerosis diantaranya dislipidemia, radikal bebas, disfungsi endotel dan inflamasi. Kadar profil lipid seperti *Low Density Lipoprotein* (LDL), *High Density Lipoprotein* (HDL) dan *Trygliseride* (TG) dalam darah merupakan indikator proses terjadinya atherosklerosis. Diet tinggi lemak berkontribusi terhadap kadar TG, LDL, dan HDL. Saat ini telah banyak dilakukan penelitian dengan menggunakan model hewan coba yang diberikan diet tinggi lemak untuk memodifikasi profil lipidnya. Akan tetapi, belum ada standar pemberian diet tinggi lemak dalam membuat model hewan coba dengan kadar TG dan LDL di atas normal dan kadar HDL di bawah normal. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh berbagai durasi pemberian diet tinggi lemak terhadap profil lipid pada tikus putih (*Rattus Novergicus Strain Wistar*) jantan. Penelitian eksperimental murni laboratoris, menggunakan hewan coba tikus putih *Rattus Novergicus Strain Wistar* yang diberikan *High Fat Diet* (HFD) selama 8,16 dan 22 minggu, dengan kontrol diet normal. Pengukuran kadar TG, LDL dan HDL pada serum darah menggunakan alat cobasmira. Hasil penelitian menunjukkan durasi pemberian HFD berpengaruh terhadap peningkatan kadar TG dan LDL serta penurunan kadar HDL dalam darah. Kadar TG tertinggi rata-rata 150 mg/dl, kadar LDL tertinggi rata-rata 216 mg/dl dan kadar HDL terendah rata-rata 19,75 mg/dl didapatkan pada kelompok dengan pemberian diet tinggi lemak selama 22 minggu. Hal tersebut membuktikan bahwa peningkatan asam lemak yang didapat dari diet tinggi lemak akan meningkatkan kadar TG dalam darah. TG merupakan bahan dasar LDL. Peningkatan kadar TG akan meningkatkan kadar LDL sehingga mengakibatkan penurunan HDL. Peningkatan kadar TG dan LDL serta penurunan kadar HDL secara signifikan didapatkan pada pemberian diet tinggi lemak selama 22 minggu. Durasi pemberian diet tinggi lemak berpengaruh terhadap peningkatan kadar TG dan LDL serta menurunkan kadar HDL pada tikus putih *Rattus Novergicus Strain Wistar* jantan. (JKS 2013; 3: 144-150)

Kata kunci : Durasi pemberian diet tinggi lemak, TG, LDL, HDL, atherosklerosis

Abstract. Atherosclerosis is one cause of death in many country including Indonesia. The causes of atherosclerosis are dyslipidemia, free radical, endothelial dysfunction and inflammation. Level of lipid profile including *Low Density Lipoprotein* (LDL), *High Density Lipoprotein* (HDL) and *Trygliseride* (TG) on the blood are indicators of atherogenesis. High Fat Diet (HFD) contributes in TG, LDL and HDL level. Recently, so many study using animal model high fat diet giving to modifies lipid profil. There is no standart duration of high fat diet giving to make animal model with level of TG and LDL higher than normal. The objective this research is to invetigate effect of duration high fat diet giving to increase lipid profile rattus novergicus strain wistar. This research is true experimental laboratory, using animals white rats of Wistar strain *Rattus Novergicus*, given High Fat Diet (HFD) for 8, 16 and 22 weeks, with a normal diet as control. Measurement levels of TG, LDL and HDL cholesterol in blood serum using cobasmira. Results showed that duration HFD giving elevated levels of TG and LDL and lower HDL levels in the blood. The highest TG level 150 mg/dl, LDL level 216 mg/dl and the lowest HDL level 19,75 mg/dl in 22 weeks HFD giving. Its proven increasing fatty acid from HFD will be increased TG level so caused HDL level decreased. The elevation TG and LDL significantly occurred in 22 weeks HFD giving. The duration of HFD giving influences TG, LDL, and HDL level at *Rattus Novergicus Strain Wistar*. (JKS 2013; 3: 144-150)

Key words: Duration of HFD giving, TG, LDL, HDL, atherosclerosis

Teuku Heriansyah adalah Dosen Bagian Kardiologi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh

Pendahuluan

Penyakit Jantung Koroner (PJK) saat ini merupakan pembunuh utama di dunia, tidak hanya di negara-negara industri tapi juga di negara berkembang seperti di Indonesia. Menurut WHO pada tahun 2005 meningkat menjadi 23,12%.¹ Di Indonesia angka kesakitan dan kematian akibat PJK cenderung meningkat dan prevalensinya mencapai 50%.²

Aterosklerosis merupakan penyebab utama terjadinya penyakit jantung koroner. Aterosklerosis ini merupakan penyakit vaskuler yang ditandai dengan pembentukan ateroma yang mempersempit lumen arteri dan dapat menyebabkan obstruksi lumen. Gangguan ini dapat membatasi aliran darah dan elastisitas pembuluh darah, merangsang pembentukan pembekuan darah yang menghambat aliran darah dan dapat mengakibatkan kerusakan pada jantung, otak dan jaringan paru yang sifatnya fatal.³

Salah satu faktor resiko aterosklerosis utama adalah dislipidemia. Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang paling utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, kenaikan kadar trigliserida serta penurunan kadar kolesterol HDL.⁴ Penelitian mekanisme terjadinya aterosklerosis dapat dijelaskan dengan studi eksperimental pada hewan yang diberikan diet tinggi lemak untuk mendapatkan hewan coba yang hiperkolesterolemia. Dalam hal ini penggunaan tikus strain wistar model aterosklerosis sangatlah penting. Dengan mengukur profil kolesterol dan trigliserida dalam darah dapat menjadi petunjuk terjadinya aterosklerosis yang dapat menjadi penyebab penyakit jantung koroner (PJK).⁵

Muwarni mengembangkan penelitian pembuatan hewan coba dengan menggunakan tikus putih (*Rattus novergicus* stain wistar) yang diberikan

diet atherogenik dengan komposisi pakan ditambahkan kolesterol 2%, asam kolat 0,2% dan minyak babi 5%.⁶

Berdasarkan uraian di atas peneliti ingin mengetahui pengaruh berbagai durasi pemberian diet tinggi lemak terhadap profil lipid pada tikus putih (*Rattus novergicus*) strain Wistar jantan sebagai bagian dari indikator risiko aterosklerosis pada tikus strain wistar jantan. Harapan lebih lanjut dari penelitian ini adalah dapat memberikan standar waktu pemberian diet tinggi lemak dalam pembuatan tikus model aterosklerosis bagi penelitian selanjutnya.

Metode

Penelitian ini merupakan *true experimental post test control study*. Sampel penelitian ini adalah 24 ekor tikus putih *Rattus novergicus* strain Wistar jantan, sehat dengan berat badan 50-100gr, umur 2 bulan, dan dibagi menjadi 6 kelompok dengan jumlah yang sama pada tiap kelompoknya. Pembagian kelompok hewan coba yaitu:

1. Kelompok 1
Adalah kelompok hewan coba yang diberi diet normal selama 8 minggu
2. Kelompok 2
Adalah kelompok hewan coba yang diberi diet tinggi lemak selama 8 minggu
3. Kelompok 3
Adalah kelompok hewan coba yang diberi diet normal selama 16 minggu
4. Kelompok 4
Adalah kelompok hewan coba yang diberi diet tinggi lemak selama 16 minggu
5. Kelompok 5
Adalah kelompok hewan coba yang diberi diet normal selama 22 minggu
6. Kelompok 6
Adalah kelompok hewan coba yang diberi diet tinggi lemak selama 22 minggu

Kelompok yang diberi diet normal hanya memperoleh pakan dengan komposisi pakan hewan seperti biasa (tanpa

penambahan bahan yang dapat meningkatkan kadar kolesterol). Kelompok yang diberi diet tinggi lemak mendapatkan diet hiperkolesterol selama kurun waktu yang telah ditetapkan. Pada pakannya ditambahkan kolesterol, asam kolat dan minyak babi. Pakan yang diberikan sebanyak 30 gram/hari/tikus. Komposisi pakan yaitu 50% PARS, 25% tepung terigu, kolesterol 2%, asam kolat 0,2%, minyak babi 5%, air 17%.

Intake pakan tikus dihitung setiap hari dengan cara menimbang sisa pakan yang ada pada kandang tikus. Cara menghitung intake pakan yaitu pakan yang telah

diberikan kemarin dikurangi dengan sisa pakan yang ada. Pengukuran berat badan dilakukan setiap minggu agar dapat mengetahui kenaikan berat badan tiap tikus. Pemeriksaan kadar kolesterol darah. Kadar kolesterol darah dilakukan pada minggu ke-8, 16 dan 22. Pemeriksaan kadar kolesterol menggunakan alat cobasmira.

Analisis data

Data dianalisa secara statistik menggunakan *t-test independent* dan *one way Anova* ($\alpha=5\%$).

Hasil dan Pembahasan

Tabel Rata-Rata Intake Pakan Tikus Pada Berbagai Kelompok

Kelompok	Minggu Ke-					
	4	8	12	16	20	22
ND 8mg	20,87	23,27	—	—	—	—
HFD 8mg	20,8	22,81	—	—	—	—
ND 16mg	19,78	23,37	24,41	24,41	—	—
HFD 16mg	18,35	22,13	25,13	24,44	—	—
ND 22mg	19,46	21,78	23,88	24	23,52	24,62
HFD 22mg	15,11	18,77	20,77	21,7	19,47	20,85

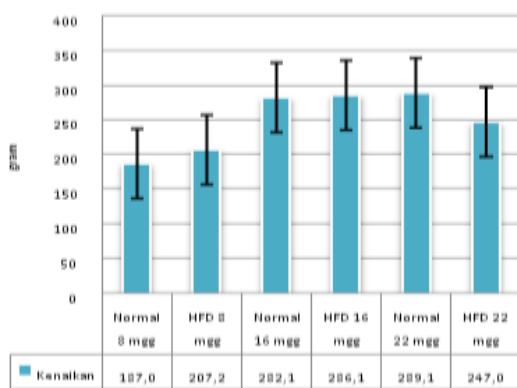
Berdasarkan tabel diatas dapat dilihat bahwa intake pakan tiap kelompok beragam. Terlihat bahwa dari minggu ke-4 ke minggu ke-8, semua tikus mengalami peningkatan intake pakan. Pada tikus HFD 16 minggu, terdapat penurunan nafsu makan dari minggu ke-12 ke minggu ke-16. Pada kelompok tikus HFD 22 minggu, terdapat penurunan intake pakan dari minggu ke-16 ke minggu ke-20, namun meningkat lagi pada minggu yang ke-22. Intake pakan tikus ini akan mempengaruhi berat badan tikus. Berdasarkan hasil uji statistik menggunakan *independent t-test* menunjukkan bahwa intake pakan antara tikus kelompok normal dengan kelompok HFD tidak memiliki perbedaan yang berarti ($p>0,05$, CI 95 %). Ini berarti kemampuan makan antara kelompok tikus yang diberi diet HFD dengan kelompok tikus yang diberi diet normal adalah sama. Jika terdapat penurunan intake pakan pada

tikus kelompok HFD, hal ini mungkin karena keadaan pakan yang berbeda dengan pakan yang normal, yaitu terdapat minyak babi, asam kolat dan kolesterol. Ketiga bahan ini yang menginduksi peningkatan asam lemak dan akhirnya meningkatkan kadar trigliserida pada serum darah tikus. Minyak babi menimbulkan aroma yang kurang enak pada pakan, hal ini mempengaruhi nafsu makan tikus. Masalah ini telah disiasati dengan pemberian aroma atau perasa makanan pada pakan tikus agar nafsu makan tikus tidak terlalu jelek. Nafsu makan tikus adalah salah satu faktor yang tidak dapat diubah oleh peneliti.

Kenaikan Berat Badan Tikus pada Berbagai Kelompok

Berdasarkan grafik di bawah ini dapat dilihat bahwa pertambahan berat badan tikus tertinggi terdapat pada kelompok diet

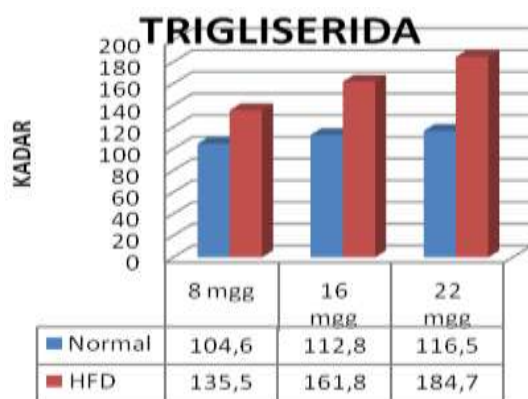
normal yang diberikan selama 22 minggu (P5) yaitu 289.12 ± 86.19 gram, sedangkan kenaikan berat badan terendah terdapat pada kelompok diet normal yang diberikan selama 8 minggu yaitu 187.09 ± 52.18 gram. Berdasarkan uji statistik one way Anova pada kenaikan berat badan tidak ada perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$).



Grafik Rata-rata kenaikan berat badan tikus pada berbagai kelompok

Kadar Profil Lipid Tikus pada Berbagai Kelompok

Kadar profil lipid dalam penelitian ini terdiri dari TG, LDL dan HDL



Grafik Rata-rata kadar TG tikus pada berbagai kelompok

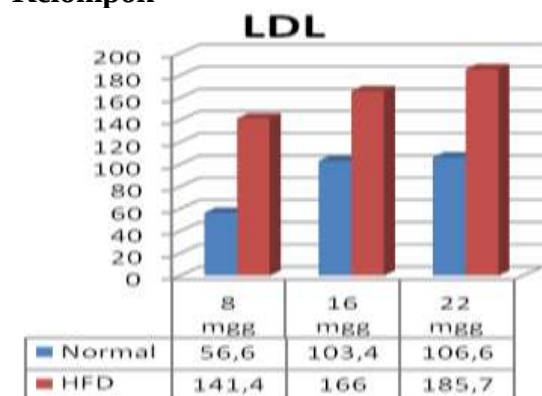
Berdasarkan data pada tabel diatas terlihat bahwa kadar trigliserida tiap tikus beragam. Rata-rata kadar trigliserida terendah ada pada kelompok normal 8 minggu dengan kadar trigliserida sebesar 117 mg/dL. Rata-rata kadar trigliserida tertinggi adalah pada kelompok HFD 22 minggu, yaitu 193 mg/dl. Kadar trigliserida untuk kelompok yang diberi diet normal 8,16 dan 22 minggu tidak mengalami

perubahan dan berada dalam kisaran yang sama ($p > 0,05$, CI 95 %). Hal Ini menunjukkan bahwa tidak ada pengaruh perbedaan durasi/lamanya waktu pemberian diet normal terhadap kadar TG tikus. Komposisi pakan kelompok diet normal mengandung elemen-elemen yang jumlahnya cukup/tidak berlebih, maka tidak terjadi peningkatan kadar TG pada ketiga kelompok pemberian diet normal. Rata-rata kadar TG pada kelompok pemberian HFD semakin meningkat seiring dengan semakin lamanya waktu pemberian diet tinggi lemak. Berdasarkan hasil uji statistik *independent t-test* pada tingkat kepercayaan 95%, untuk menguji perbedaan kadar trigliserida antara kelompok normal dengan HFD, menunjukkan nilai *p-value* sebesar 0,000 ($p < 0,05$). Hasil uji statistik *one way Anova* pada tingkat kepercayaan 95%, untuk menguji perbedaan kadar trigliserida antara ketiga kelompok HFD, menunjukkan nilai *p-value* sebesar 0,000 ($p < 0,05$). Uji *pos hoc tukey HSD* menunjukan bahwa terdapat perbedaan kadar TG antara kelompok tikus pemberian HFD selama 8 minggu dengan 22 minggu, ($p < 0,05$). Perbedaan kadar TG juga terdapat pada kelompok HFD 16 dengan 22 minggu ($p < 0,05$). Namun tidak terdapat perbedaan kadar trigliserida antara kelompok HFD 8 minggu dengan 16 minggu ($p > 0,05$).

Pemberian diet tinggi lemak selama 8 minggu pada kelompok perlakuan, didapatkan rata-rata kadar TG yaitu 124 mg/dL. Nilai ini masih dalam rentang normal (< 150 mg/dL). Pada kelompok dengan pemberian diet tinggi lemak 16 minggu, rata-rata kadar TG 153 mg/dL. Nilai ini sudah termasuk kadar berbahaya (> 150 mg/dL). Pada kelompok dengan perlakuan paling lama, yaitu 22 minggu, rata-rata kadar TG nya yaitu 193 mg/dL. Dengan melihat rata-rata kadar TG pada ketiga kelompok HFD, didapatkan bahwa semakin lama pemberian diet tinggi lemak, maka akan semakin tinggi kadar TG nya. Peningkatan kadar TG terjadi karena

hampir semua asam lemak memasuki jaringan lemak untuk disimpan dalam bentuk TG.³

Kadar LDL Tikus Pada Berbagai Kelompok



Grafik Rata-rata kadar LDL tikus pada berbagai kelompok

Grafik di atas menunjukkan bahwa rata-rata kadar LDL tertinggi pada kelompok tikus dengan pemberian HFD selama 22 minggu. Sedangkan kadar LDL terendah didapatkan pada kelompok tikus dengan pemberian diet normal selama 8 minggu. Peningkatan kadar kolesterol LDL pada kelompok diet normal kemungkinan disebabkan disebabkan karena faktor usia. Murray menyatakan bahwa kadar kolesterol meningkat sesuai dengan pertambahan usia.⁷

Uji statistik *one way* Anova menunjukkan perbedaan kadar kolesterol yang signifikan ($p=0,000$) antar tiap kelompok. Uji Tukey HSD menunjukkan perbedaan yang signifikan kelompok yang diberi diet normal selama 8 minggu dengan kelompok diet normal yang diberikan selama 16 minggu ($p=0,017$), namun tidak terjadi perbedaan yang signifikan antara kelompok 16 minggu dengan kelompok 22 minggu ($p=0,170$).

Perbedaan kadar kolesterol LDL antara 8 minggu dengan 16 minggu bisa disebabkan karena faktor yang tidak dapat dikendalikan seperti perbedaan berat badan, faktor stres selama penelitian atau faktor yang belum diketahui. Peningkatan kadar kolesterol LDL pada kelompok tikus dengan pemberian HFD disebabkan karena

adanya penambahan kolesterol, asam kolat dan minyak babi pada pakan.

Pemakaian kolesterol, minyak babi dan asam kolat bertujuan untuk menginduksi peningkatan LDL darah. Minyak babi mempunyai kandungan kolesterol yang lebih tinggi dibandingkan dengan minyak hewani lainnya dan minyak nabati. Asam kolat diberikan, karena tanpa penambahan asam kolat pemberian diet tinggi lemak selama 8 minggu tidak dapat meningkatkan kadar kolesterol dan terbentuknya sel busa secara bermakna.

Hal ini didukung dengan hasil uji *one way* Anova yang menunjukkan perbedaan kadar kolesterol LDL yang signifikan ($p=0,000$). Kemudian dilanjutkan dengan uji Tukey HSD menunjukkan perbedaan yang signifikan kelompok yang diberi diet tinggi lemak selama 8 minggu dengan kelompok 16 minggu ($p=0,000$), kelompok 8 minggu dengan 22 minggu ($p=0,000$) dan kelompok 16 minggu dengan 22 minggu ($p=0,001$).

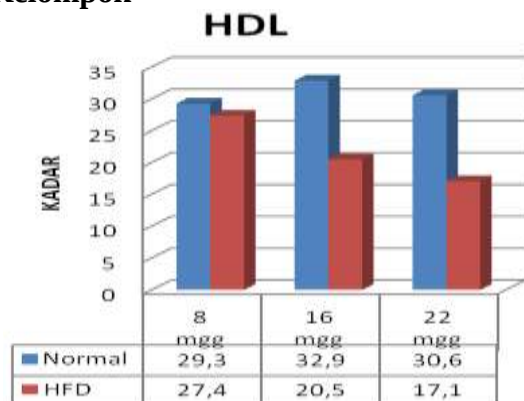
Selain disebabkan karena faktor diet tinggi lemak, peningkatan kadar kolesterol LDL juga bisa disebabkan karena faktor usia. Dari 3 serial waktu pemberian diet tinggi lemak menunjukkan bahwa semakin lama pemberian diet tinggi lemak maka menunjukkan peningkatan kadar LDL. Hal ini didukung dengan uji regresi linier dimana $R=0,872$ dan $p=0,000$ ($p<0,05$) menunjukkan hubungan yang positif antara waktu pemberian diet tinggi lemak dengan kadar kolesterol LDL.

Uji *t-test* menunjukkan ada perbedaan yang signifikan ($p<0,05$) kadar kolesterol LDL antara kelompok diet normal dan kelompok diet tinggi lemak baik yang diberikan selama 8 minggu, 16 minggu maupun 22 minggu.

Perbedaan kadar kolesterol pada kelompok normal dengan kelompok HFD ini akibat perbedaan komposisi pakan antar dua kelompok. Pada kelompok HFD penambahan kolesterol, asam kolat dan minyak babi menyebabkan kondisi hiperkolesterolemia. Pemberian pakan atherogenik selama 8 minggu pada tikus

dapat meningkatkan kadar kolesterol darah dan menginduksi terbentuknya *foam cell* (sel busa) secara bermakna.⁶

Kadar HDL Tikus Pada Berbagai Kelompok



Tabel Rata-rata kadar HDL pada berbagai kelompok tikus (mg/dl)

Rata-rata kadar kolesterol HDL pada kelompok tikus dengan pemberian diet normal berada pada rentang nilai normal. Namun, pada penelitian ini ditemukan bahwa kadar kolesterol HDL pada kelompok normal 22 minggu berada dibawah nilai normal, meskipun perbedaannya dengan kelompok normal 8 minggu dan 16 minggu tidak signifikan. Penyebab terjadinya penurunan kadar kolesterol HDL pada penelitian ini mungkin disebabkan karena lamanya perlakuan. Uji statistik menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar kolesterol HDL yang signifikan pada semua serial waktu pemberian diet normal. Pada kelompok tikus dengan pemberian HFD rata-rata kadar kolesterol berada dibawah nilai normal yaitu kurang dari 35 mg/dL.

Penurunan kadar kolesterol HDL yang signifikan pada kelompok diet tinggi lemak sebagai akibat terjadinya hiperkolesterolemia, Sesuai dengan pernyataan Craeyveld induksi kolesterol pada diet tinggi lemak dalam jangka waktu tertentu secara progresif akan menurunkan kadar kolesterol HDL.²

Penurunan kadar kolesterol HDL pada penelitian ini sudah terjadi sebelum minggu ke 8 pemberian HFD dimana hasil

pemeriksaan kolesterol HDL serum rata-rata pada minggu ke 8 dibawah nilai normal. Selain itu dari hasil Uji post Hoc menunjukkan bahwa kadar kolesterol HDL kelompok diet tinggi lemak 8 minggu dengan kelompok diet tinggi lemak 16 minggu sudah terdapat perbedaan yang signifikan. Hasil ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Craeyveld pada New Zeland Rabbit dengan defisiensi LDL reseptor, dimana penurunan kolesterol HDL diukur selama kurun waktu 120 sampai 420 hari dengan pemberian diet kolesterol 0,15%.⁸ Berbeda pula dengan penelitian yang dilakukan oleh Hahn bahwa pemberian diet tinggi lemak pada tikus secara signifikan meningkatkan kadar kolesterol total dan menimbulkan kondisi hiperkolesterolemia setelah minggu ke 5 pemberian diet tinggi lemak, namun, tidak didapatkan penurunan kadar kolesterol HDL yang signifikan.⁹

Penurunan kadar kolesterol HDL yang cepat pada penelitian ini diinduksi oleh penambahan asam kolat. Hal ini sesuai dengan pernyataan Singh bahwa penambahan asam kolat dalam diet tinggi lemak dapat merubah gambaran lipoprotein plasma, yaitu meningkatkan kadar LDL plasma dan menurunkan kadar kolesterol HDL plasma. Sehingga asam kolat diduga berfungsi menurunkan kadar kolesterol HDL.¹⁰

Mekanisme penurunan kadar HDL akibat pemberian diet tinggi lemak, yang telah menginduksi kondisi hiperkolesterolemia, belum diketahui secara pasti. Terdapat berbagai hipotesis tentang apa yang menyebabkan penurunan kadar HDL. Pada kondisi hipertrigliseridemia menyebabkan terjadinya trias dislipidemia melalui sintesis LDL yang lebih mudah teroksidasi sehingga meningkatkan penghancuran HDL yang mana keadaan seperti ini akan semakin meningkatkan risiko terjadinya atheroma.¹¹ Selain itu, menurut Lewis mengungkapkan bahwa pemberian diet tinggi lemak juga dapat meningkatkan aktifitas dari hepatic lipase, yang merupakan enzim lipolitik yang disintesis

oleh sel hepatosit, peningkatan aktivitas hepatic lipase pada tikus dan kelinci dapat berakibat pada pengurangan kadar HDL serta memperkecil ukuran HDL.¹²

Pada penelitian ini, semakin lama pemberian diet tinggi lemak menyebabkan kadar kolesterol HDL semakin jauh dari nilai normal dimana pada akhir penelitian yaitu pada minggu ke 22 rata-rata kadar kolesterol HDL sebesar 19.75 ± 1.71 mg/dL. Pemberian intake makanan secara ad libitum pada tikus juga mempengaruhi kadar kolesterol darah. Pemberian dengan metode ini memungkinkan adanya sisa makanan yang berarti tidak semua lemak dikonsumsi oleh tikus. hal ini dapat menyebabkan kurang maksimalnya penurunan kadar kolesterol HDL.

Jika dalam diet tinggi lemak mengandung 1,25% kolesterol, 15% lemak dan 0,5% asam kolat maka akan terjadi penurunan kadar kolesterol HDL.¹³

Selain itu, dari hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada kelompok diet tinggi lemak 8 minggu sudah mengalami penurunan HDL dibawah nilai normal, dapat diduga bahwa penurunan kadar kolesterol HDL sudah dimulai sebelum minggu ke 8.

Kesimpulan

Durasi pemberian HFD berpengaruh terhadap peningkatan kadar TG, LDL dan penurunan kadar HDL tikus putih strain wistar jantan. Pada durasi 8 minggu pemberian HFD secara signifikan meningkatkan kadar TG, LDL dan penurunan kadar HDL tikus putih strain wistar jantan.

Daftar Pustaka

1. WHO. 2002. *Survey Of Diabetes, Hypertension and Chronic Disease Risk Factors*. www.paho.org/English/AD/DPC/NC/guatemalasurvey.pdf.
2. Sulastomo H. 2010. Sindroma Koroner Akut dengan gangguan Metabolik pada Wanita Usia Muda Pengguna Kontrasepsi Hormonal, *Departement of Cardiology and Vascular Faculty of Medicine University of*

Indonesia.

3. Linder dan Maria. 2006. *Biokimia Nutrisi dan Metabolisme*. Jakarta: UI – Press.
4. Anwar, Bahri. 2004. *Dislipidemia sebagai Faktor risiko Penyakit Jantung Koroner*, Hal 2. <http://library.usu.ac.id>.
5. Lipoeto dan Indrawati. 2006. *Zat Gizi dan Makanan pada Penyakit Kardiovaskuler*. Padang: Andalas University Press.
6. Murwani, dkk. *Diet Aterogenik pada Tikus (Rattus novergicus strain Wistar) Sebagai Model Hewan Aterosklerosis*. Jurnal Kedokteran Brawijaya, 2006, Vol. XXII.
7. Murray, R.K; D.K. Granner; P.A; Mayes. V.W. Rodwell. 2003. *Biokimia Harper Edisi 25*. Mcgraw-Hill Companies inc. Lange Medical Publication. Hal 254-269.
8. Craeyveld, E Van, J Lievens et al. 2009. *Apolipoprotein A-I and lecithin: cholesterol acyltransferasetransfer induce cholesterol unloading incomplex atherosclerotic lesions*. Gene Therapy 16: 757–761. <http://www.nature.com/gt>.
9. Hahn, BH, et al. 2010. *Pro-inflammatory high-density lipoproteins and atherosclerosisare induced in lupus-prone mice by a high-fat diet and leptin*. Lupus 19: 914. <http://lup.sagepub.com>
10. Singh, Inder M, Mehdi H. Shishehbor, Benjamin J. Ansell. 2007. *High-Density Lipoprotein as a Therapeutic Target A Systematic Review*. JAMA, Vol 298, No 7: 787-790. www.jama.ama-assn.org.
11. Sargowo, Djanggan. *Obesity And Hypertension: The Role of AIIRA*. Laboratorium Ilmu Faal FK Unibraw. Hal 92.
12. Lewis, Gary F. Daniel J. Rader. 2005. *New Insights Into the Regulation of HDL Metabolism and Reverse Cholesterol Transport*. Circulation Research, 96 : 1226. <http://circres.ahajournals.org>.
13. Hayek, Tony, Yasushi Ito et al. 1993. *Dietary Fat Increases High Density Lipoprotein (HDL) Levels Both by Increasing the Transport Rates and Decreasing the Fractional Catabolic Rates of HDL Cholesterol Ester and Apolipoprotein (Apo) A-I*. The American Society for Clinical Investigation, Inc. Volume 91: 1666, 1668-1670.