

Pengaruh Lama Pemberian Diet Tinggi Kolesterol terhadap Kadar LDL dan TGF-B Serum Tikus Putih (*Rattus novergicus*) strain Wistar

Biomechy Oktomalioputri¹, Eryati Darwin², Eva Decroli³

Abstrak

Diet tinggi kolesterol ini akan meningkatkan kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) sebagai penanda hiperlipidemia yang berdampak pada terjadinya aterosklerosis. *Transforming Growth Factor β* (TGF- β) memiliki peranan dalam proses terjadinya aterosklerosis ini. Keterlibatannya dalam hiperlipidemia sebagai faktor risiko utama aterosklerosis belum banyak diketahui. Tujuan penelitian ini adalah menentukan pengaruh lama pemberian diet tinggi kolesterol terhadap kadar LDL dan TGF- β pada tikus putih (*Rattus novergicus*) strain Wistar. Penelitian ini menggunakan metode *post test only control group design* yang dilakukan terhadap tikus *Rattus novergicus* jantan umur 3-4 bulan, berat 200-250 gram. Sampel penelitian terdiri dari 24 ekor tikus yang dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu kelompok kontrol, A, B dan C. Selain kelompok kontrol, kelompok tikus diberi diet tinggi kolesterol berupa lemak kambing 10%, telur puyuh 5%, selama 10 hari untuk kelompok A, 20 hari untuk kelompok B dan 30 hari untuk kelompok C. Pada akhir percobaan darah tikus diambil dan dilakukan pemeriksaan kadar LDL dan TGF- β serum. Hasil penelitian diolah secara bivariat. Analisis yang digunakan yaitu uji *oneway Anova*. Hasil penelitian diketahui terdapat pengaruh lama pemberian diet tinggi kolesterol terhadap peningkatan kadar LDL serum tikus dengan $p=0,01$ ($p<0,05$). Terdapat pengaruh lama pemberian diet tinggi kolesterol terhadap penurunan kadar TGF- β dimana $p=0,04$ ($p>0,05$). Penelitian ini menyimpulkan bahwa terdapat pengaruh lama pemberian diet tinggi kolesterol terhadap kadar LDL dan tikus putih *Rattus novergicus* strain Wistar.

Kata kunci: diet tinggi kolesterol, LDL, TGF- β

Abstract

*High-cholesterol diet will increase Low Density Lipoprotein (LDL) levels which impact to atherosclerosis. Transforming Growth Factor β (TGF- β) play a role in atherosclerosis process. But its involvement in hyperlipidemia as the main risk factor of atherosclerosis still unknown. The objective of this study was to observe the effect of duration of giving high-cholesterol diet on Low Density Lipoprotein and Transforming Growth Factor β levels white rats (*Rattus novergicus*) Wistar strain. This study uses post-test only control group design, carried out on male rats *Rattus novergicus* 3-4 months, weight 200-250 grams. The study sample consisted of 24 rats were divided into 4 groups: control group, group A, group B and group C. Except the control group, the group of rats given a high-cholesterol diet in the form of goat fat 10%, 5% quail eggs for 10 days to group A, group B for 20 days and 30 days for group C. At the end of the experiment blood was taken and examined LDL and TGF- β levels. Results were analyzed using bivariate. The analysis is oneway Anova test. The results of research known to have effect of duration on giving high-cholesterol diet to increase serum LDL levels of rats with $p = 0.01$ ($p<0.05$). This is the same case with TGF- β , which there was effect of duration on giving high-diet cholesterol diet to decrease serum TGF- β levels of rats where $p = 0.04$ ($p>0.05$). This study concludes that there are effect of duration on giving high-cholesterol diet to levels of LDL and TGF- β white rats *Rattus novergicus* Wistar strain.*

Keywords: high-cholesterol diet, LDL, TGF β

Afiliasi penulis: 1. Program Studi S2 Ilmu Biomedik FK UNAND (Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang), 2. Bagian Histologi FK UNAND. 3. Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNAND/RSUP Dr. M.Djamil Padang

Korespondensi: Biomechy Oktomalioputri, email:biomechyolivia@yahoo.com, Telp; 081364696941

PENDAHULUAN

Kebiasaan pola makan modern yang tinggi kolesterol dengan intensitas makan yang tinggi, stres yang menekan sepanjang hari, obesitas dan merokok serta aktivitas yang kurang membuat kadar kolesterol darah sangat sulit dikendalikan dan dapat menimbulkan hiperlipidemia. Hiperlipidemia merupakan suatu keadaan patologis akibat kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan fraksi lipid di dalam darah. Hiperlipidemia dikenal juga dengan dislipoproteinemia atau gangguan pada lipoprotein karena lipid berikatan dengan protein sebagai mekanisme transport dalam darah^{1,2,3}.

Lipoprotein yang memiliki kadar kolesterol tertinggi adalah *Low Density Lipoprotein* (LDL). Seiring bertambahnya usia, dengan pola makan yang tidak sehat dan tinggi kolesterol secara terus menerus seperti pada lemak hewani dan kuning telur, akan menyebabkan kadar LDL melebihi batas normal di dalam darah (*Hiper Low Density Lipoproteinemia*). Peningkatan kadar LDL sebagai penanda hiperlipidemia ini merupakan indikator terbaik untuk risiko terjadinya aterosklerosis. Semakin tinggi kadar LDL (*Hiper Low Density Lipoproteinemia*) maka akan semakin tinggi risiko terjadinya aterosklerosis^{4,5,6}

Berdasarkan data epidemiologi, hiperlipidemia adalah faktor risiko utama terjadinya aterosklerosis ini. Semakin tinggi prevalensi hiperlipidemia, maka akan semakin meningkat insidensi aterosklerosis yang berdampak terhadap kematian⁷.

Di Amerika Serikat, aterosklerosis merupakan penyebab kematian yang utama,⁸ meskipun prevalensi aterosklerosis sudah mengalami penurunan 33% karena perubahan pola makan, tingkat kesadaran dan kemajuan teknologi kedokteran dan pengobatan. Di beberapa negara berkembang seperti Afrika, India dan Asia Tenggara justru memperlihatkan peningkatan mortalitas dan morbiditas penyakit jantung akibat aterosklerosis ini.^{9,10} Peningkatan aterosklerosis di Asia Tenggara didominasi oleh hiperlipidemia sebagai faktor risiko utama aterosklerosis⁷.

Indonesia juga mengalami transisi epidemiologi yang sama sejak satu dekade terakhir. Penyebab kematian terbanyak dari penyakit infeksi bergeser ke penyakit degeneratif akibat perubahan gaya hidup yang meniru masyarakat barat serta pola makan yang tidak sehat dan tinggi kolesterol⁹. Di Indonesia dalam satu tahun terdapat 500.000 kasus baru dan 125.000 orang meninggal dunia akibat aterosklerosis¹¹. Hiperlipidemia telah menjadi faktor utama penyebab aterosklerosis ini. Prevalensi hiperlipidemia di Indonesia meningkat dari tahun ke tahun. Pada tahun 2008 tercatat sebesar 35,1%. Kemudian pada tahun 2013 meningkat menjadi 35,9%¹²

Di Kota Padang, terkait dengan pola makan masyarakat Minang yang tinggi lemak dan kolesterol, semakin memberikan peluang untuk kejadian hiperlipidemia yang berujung pada aterosklerosis. Penelitian pada empat kota di Indonesia (Jakarta, Bandung, Yogyakarta dan Padang) didapatkan keadaan hiperlipidemia berat pada usia diatas 55 tahun paling banyak di kota Padang >56% dan > 45% disertai obesitas¹³.

Data epidemiologi diatas memperlihatkan tingkat kejadian penyakit jantung akibat aterosklerosis dengan faktor risiko hiperlipidemia akan terus meningkat apabila tidak diimbangi dengan gaya hidup dan pola makan yang sehat. Penyakit ini akan terus mengancam dan menjadi penyebab utama kematian di dunia¹².

Transforming Growth Factor β (TGF- β) merupakan suatu protein growth factor yang diduga terlibat dalam kejadian penyakit kardiovaskular, namun perannya masih menjadi perdebatan. Kontribusi TGF- β pada perkembangan lesi aterosklerosis ini sangatlah kompleks, karena TGF- β dihasilkan oleh berbagai sel yang berbeda dan mampu menempel pada beberapa reseptor¹⁴.

Beberapa penelitian menjelaskan TGF- β ikut berperan dalam pembentukan plak aterosklerosis. Namun Robertson *et al* menemukan bahwa dengan memutuskan sinyal TGF- β ternyata akan mempercepat kejadian aterosklerosis dengan cara peningkatan sitokin-sitokin proinflamasi yang akan mengakibatkan respon inflamasi dan menekan sel-sel antiinflamasi seperti TGF- β sehingga terjadi ketidakseimbangan sistem imun dalam tubuh.¹⁵

Berbagai penelitian telah menjelaskan keterkaitan TGF- β dalam proses aterosklerosis baik namun keterkaitan TGF- β ini dalam kondisi hiperlipidemia sebelum kejadian aterosklerosis masih jarang diteliti.

Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh lama pemberian diet tinggi kolesterol terhadap kadar LDL dan TGF- β tikus putih *Rattus norvegicus* strain *Wistar*.

METODE

Ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan *Post Test-Only Control Group Design*. Sampel yang digunakan adalah 24 ekor tikus jantan putih (*Rattus norvegicus*) strain *Wistar* berumur 3-4 bulan dengan berat 200-250 gram. Tikus diaklimatisasi selama 7 hari dengan diet standar. Kemudian tikus dibagi menjadi 4 kelompok, 1 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan. Kelompok kontrol hanya diberi diet standar, sedangkan kelompok perlakuan dibagi menjadi kelompok yang diberi diet tinggi kolesterol selama 10 hari, 20 hari dan 30 hari. Diet tinggi kolesterol yang diberikan yaitu campuran 10% lemak kambing dan 5% telur puyuh yang dicampur didalam pakan standar. Sebelumnya lemak kambing dipanaskan sampai mencair, baru dicampur dengan telur puyuh yang telah dikocok. Campuran ini kemudian dimasukkan kedalam pakan standar. Pada akhir perlakuan masing-masing kelompok diambil serumnya untuk dilakukan pemeriksaan kadar TGF- β serum tikus dengan menggunakan spektrofotometer Micro Lab 300.

Hasil penelitian diolah secara bivariat. Data yang diperoleh dilakukan uji normalitas dengan menggunakan uji *Kolmogorov Smirnov*. Jika didapatkan distribusi data yang normal maka dilakukan uji *one way anova* tapi jika data tidak terdistribusi normal dilakukan uji *Kruskal Wallis*. Sedangkan untuk melihat perbedaan masing-masing kelompok uji *post hoc multiple comparison bonferroni*.

HASIL

Uji Normalitas Data

Berdasarkan Tabel 1 diatas diketahui bahwa data dari kadar LDL dan TGF- β terdistribusi normal

($p > 0,05$) Maka analisis data bisa dilanjutkan dengan menggunakan uji statistik Anova.

Tabel 1. Uji normalitas data variabel penelitian

Variabel	n	p
LDL	24	0,35
TGF β	24	0,37

Pengaruh Lama Pemberian Diet Tinggi Kolesterol terhadap Kadar LDL serum

Berikut ini akan digambarkan nilai rata-rata kadar LDL serum tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada kelompok kontrol dan perlakuan setelah dilakukan pemberian diet tinggi kolesterol:

Tabel 2. Pengaruh lama pemberian diet tinggi kolesterol terhadap kadar LDL tikus putih (*Rattus norvegicus*) berdasarkan kelompok

Kelompok	Kadar LDL Serum (mg/dl) Rerata \pm SD	P
Kontrol	11,15 \pm 3,18	
Kelompok A	28,62 \pm 7,20	0,01
Kelompok B	31,60 \pm 4,29	
Kelompok C	33,04 \pm 2,30	

Berdasarkan Tabel 2 didapatkan semakin lama pemberian diet tinggi kolesterol, maka akan menyebabkan rerata kadar LDL serum semakin meningkat dan secara statistik terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$).

Untuk melihat kelompok mana yang berbeda bermakna maka dilanjutkan analisis data menggunakan *post hoc test multiple comparison* sesuai tabel berikut :

Tabel 3. Uji *post hoc* rerata kadar LDL serum tikus putih (*Rattus norvegicus*) antar kelompok

	Kontrol	Kel.A	Kel..B	Kel.C
Kontrol	-	0,01*	0,01*	0,01
Kel..A	0,01*	-	1,00	0,68
Kel. B	0,01*	1,00	-	1,00
Kel. C	0,01*	0,68	1,00	-

* Berbeda bermakna

Berdasarkan Tabel 3 terlihat bahwa di hari ke-10 sudah terlihat peningkatan rerata kadar LDL secara bermakna ($p < 0,05$) dan begitu seterusnya di hari ke-20 dan hari ke-30. Namun perbedaan ini tidak bermakna diantara kelompok perlakuan yang diberi diet tinggi kolesterol.

Pengaruh Lama Pemberian Diet Tinggi Kolesterol Terhadap Rerata Kadar TGF-B Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Berdasarkan Kelompok

Tabel 4. Pengaruh lama pemberian diet tinggi kolesterol terhadap rerata kadar TGF-B tikus putih (*Rattus novergicus*) berdasarkan kelompok

Kelompok	Kadar TGF β (pg/dl)	p
	Rerata \pm SD	
Kontrol	17,99 \pm 5,27	
Kel. A	15,98 \pm 6,89	0,04
Kel. B	9,65 \pm 3,02	
Kel. C	8,50 \pm 1,40	

Berdasarkan Tabel. 4 ini semakin lama pemberian diet tinggi kolesterol, maka rerata kadar TGF- β akan semakin menurun dan menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$).

Tabel 5. Uji *post hoc* rerata kadar TGF β serum tikus putih (*Rattus novergicus*) antar kelompok

	Kontrol	Kel.A	Kel.B	Kel.C
Kontrol	-	1,00	0,03*	0,01*
Kel. A	1,00	-	0,17	0,06
Kel. B	0,03*	0,17	-	1,00
Kel. C	0,01*	0,06	1,00	-

*: Berbeda bermakna

Berdasarkan Tabel 5 terlihat bahwa pada hari ke-10 belum terlihat penurunan rerata kadar TGF- β secara bermakna ($p > 0,05$). Penurunan kadar TGF- β secara bermakna ($p < 0,05$) baru terlihat pada hari ke-20 dan semakin menurun di hari ke-30.

PEMBAHASAN

Pemberian diet tinggi kolesterol dapat memicu peningkatan kadar kolesterol darah sehingga tubuh tidak mampu untuk mengendalikannya. Kadar kolesterol yang tinggi secara tidak langsung memicu kenaikan kadar LDL dalam darah¹⁶.

Pemberian diet tinggi lemak selama 15 hari telah terbukti dapat meningkatkan kadar LDL serum¹⁷. Diet lemak kambing selama 14 hari dapat menaikkan kadar LDL. Sedangkan dengan pemberian diet aterogenik selama 8 minggu dapat menimbulkan aterosklerosis pada tikus¹⁸. Diet aterogenik ini menimbulkan akumulasi LDL didalam darah yang akan memodifikasi menjadi ox-LDL dan mempercepat terjadinya plak aterom melalui proses imun yang berakhir pada aterosklerosis¹⁹.

Pada penelitian ini diet yang diberikan berupa modifikasi MLT yang terdiri dari lemak kambing dan telur puyuh yang dicampur dalam pakan standar. Telur puyuh dipilih sebagai campuran pakan tikus karena memiliki kandungan kolesterol yang lebih tinggi dibandingkan dengan kuning telur lainnya²⁰. Dengan diet ini diharapkan kondisi *hiper-Low Density Lipoproteinemia* akan lebih cepat terjadi.

Pemberian diet sampai 30 hari berupa diet tinggi kolesterol atau MLT dan bukan diet aterogenik agar dapat mengintervensi kejadian sebelum aterosklerosis.²¹ Diet lemak dengan kolesterol tinggi pada tikus putih selama tiga minggu belum dapat menunjukkan perubahan pada pembuluh darah. Diet tinggi kolesterol selama enam minggu memperlihatkan terbentuknya atheroma pada dinding arteri koronaria²¹.

Pada penelitian ini diberikan diet hiperkolesterol dan bukan diet aterogenik agar didapatkan kondisi hiperlipidemia yang ditandai dengan *hiper-Low Density Lipoproteinemia* sebelum terbentuknya plak yang dapat memicu aterosklerosis.

Berdasarkan hasil penelitian, peningkatan kadar LDL terlihat bermakna mulai pemberian diet tinggi kolesterol hari ke 10. Namun diantara kelompok perlakuan tidak memperlihatkan peningkatan bermakna. Semakin lama pemberian diet tinggi kolesterol, semakin tidak memperlihatkan peningkatan secara bermakna diantara kelompok perlakuan (sampai perlakuan 30 hari). Pemberian lemak kambing dan telur puyuh ternyata dapat mempercepat peningkatan kadar LDL didalam darah tikus.

Pengaruh lama pemberian diet tinggi kolesterol terhadap kadar LDL tikus

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa dengan pemberian diet tinggi kolesterol berupa lemak

kambing dan telur puyuh selama 10 hari, 20 hari dan 30 hari pada kelompok tikus putih *Rattus norvegicus* memperlihatkan peningkatan rerata kadar LDL serum tikus secara bermakna ($p=0,01$). Dengan demikian semakin lama pemberian diet tinggi kolesterol terhadap tikus, rerata kadar LDL yang didapat akan semakin meningkat. Hal ini sesuai dengan penelitian yang mengatakan bahwa diet tinggi kolesterol berupa kuning telur dan lemak kambing mampu meningkatkan kadar LDL serum tikus²⁰. Hal ini disebabkan oleh kandungan kolesterol yang tinggi pada lemak kambing, yaitu 130 mg/10 g²² dan telur puyuh sebesar 3640 mg/10 gram yang menyebabkan kondisi awal berupa hiperlipidemia yang salah satunya ditandai dengan peningkatan kadar LDL didalam darah yang disebut dengan *hiper-Low Density Lipoproteinemia*²³.

Low Density Lipoprotein (LDL) merupakan lipoprotein utama pengangkut kolesterol dalam darah yang terlibat dalam proses terjadinya aterosklerosis. Konsentrasi LDL yang tinggi didalam darah akan menyebabkan kondisi hiperlipidemia yang merupakan faktor risiko utama terjadinya aterosklerosis. Kadar LDL ini meningkat seiring dengan pola makan kaya lemak/kolesterol yang tidak diimbangi dengan gaya hidup yang sehat²².

Hasil analisis pemberian diet tinggi kolesterol menunjukkan peningkatan yang sangat jelas pada kadar LDL serum bila dibandingkan dengan kelompok kontrol yang diberi diet standar. Pemberian diet tinggi kolesterol selama 10 hari sudah memperlihatkan kondisi hiper-Low Density Lipoproteinemia tikus dimana kadar tersebut melebihi kadar normal LDL serum tikus ($<27,2$ mg/dl)²⁴. Namun kadar LDL antara kelompok perlakuan 10 hari tidak berbeda bermakna bila dibandingkan dengan 20 hari. Begitu juga antara kelompok 20 hari dengan 30 hari. Hal ini mungkin disebabkan karena waktu periksa LDL yang berdekatan (rentang waktu 10 hari) dengan diet yang sama, ditambah dengan penurunan kadar HDL serum yang lambat sehingga peningkatan rerata kadar LDL tidak bermakna. Peningkatan yang tidak bermakna ini juga bisa disebabkan karena sisa pakan tinggi kolesterol yang semakin banyak bersisa pada 1 minggu terakhir perlakuan sehingga mempengaruhi asupan kolesterol yang masuk dan peningkatan kadar LDL yang tidak meningkat secara signifikan.

Pengaruh lama pemberian diet tinggi kolesterol terhadap kadar TGF- β tikus

Berdasarkan hasil penelitian, didapatkan rerata kadar TGF- β berbeda secara bermakna berdasarkan kelompok perlakuan ($p=0,04$). Semakin lama pemberian diet tinggi kolesterol, rerata kadar TGF- β yang didapat semakin menurun. Dengan kata lain bahwa pemberian diet tinggi kolesterol berbanding terbalik dengan rerata kadar TGF- β . Namun perbedaan yang bermakna terlihat pada kelompok kontrol bila dibandingkan dengan kelompok perlakuan 20 hari dan 30 hari. Artinya pemberian diet tinggi kolesterol baru berpengaruh terhadap kadar TGF- β setelah pemberian diet tinggi kolesterol selama 20 hari.

Hal ini sejalan dengan penelitian Chen *et al* (2008) yang mendapatkan bahwa kadar kolesterol plasma tinggi pada aterosklerosis dapat menekan respon TGF- β .²⁵ Berbeda dengan hasil penelitian Tyasasmaya (2012), menunjukkan terdapat ekspresi positif TGF- β pada analisis imunohistokimia pada jaringan jantung setelah dua bulan induksi lemak terhadap tikus coba²⁶.

TGF- β adalah protein yang disekresikan untuk meregulasi proliferasi dan apoptosis dari berbagai jenis sel. TGF- β juga berperan sebagai imunosupresor utama yang berhubungan dengan autoimun, inflamasi dan kanker serta menjaga stabilitas struktur pembuluh darah¹⁴.

Pada penyakit inflamasi kronis seperti aterosklerosis, peran TGF- β pada penyakit masih kontroversial. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa TGF- β berperan dalam proteksi atau bahkan sebaliknya, TGF- β menyebabkan progresi penyakit kardiovaskular. Hal ini disebabkan TGF- β merupakan imunomodulator yang dihasilkan oleh berbagai sel yang berbeda dan berpengaruh terhadap banyak sel²⁷.

Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa semakin lama pemberian diet tinggi kolesterol dapat menurunkan kadar TGF- β pada tikus. Kondisi hiperlipidemia yang ditandai dengan *hiper-Low Density Lipoproteinemia* dapat menekan ekspresi dari TGF- β . Ini sejalan dengan penelitian²⁸, bahwa hiperkolesterolemia yang ikut berkontribusi dalam patogenesis penyakit seperti aterosklerosis, dapat menekan respon TGF β ²⁸.

TGF- β merupakan sitokin klasikal yang juga disintesis di jaringan adiposa. TGF-beta dikeluarkan oleh sel lemak dan ekspresi maupun produksinya dirangsang oleh sitokin proinflamasi seperti TNF- α . TGF-beta mengganggu pertumbuhan jaringan lemak, merangsang aktivitas angiogenik, menghambat diferensiasi *adipocyte precursor cells*²⁹.

Pemberian diet tinggi kolesterol selama 20 hari telah memperlihatkan penekanan respon TGF- β yang ditandai dengan penurunan kadar TGF- β secara bermakna. Namun pada penelitian ini pemberian diet tinggi kolesterol tidak memperlihatkan selisih kadar TGF- β yang semakin besar diantara kelompok perlakuan. Hal ini mungkin disebabkan karena waktu pemeriksaan kolesterol antar kelompok tidak lama dan respon penurunan kadar TGF- β tergantung dari ekspresi sitokin proinflamasi sehingga diperlukan penelitian lanjutan untuk mendeteksi sitokin proinflamasi saat hiperlipidemia.

KESIMPULAN

Terdapat pengaruh lama pemberian diet tinggi kolesterol terhadap kadar LDL dan TGF- β serum tikus putih.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih untuk semua pihak yang telah membantu dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Adam JMF. Dislipidemia. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor (penyunting). Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III. Edisi ke-5. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI. hlm.1948-50.
2. Price SA, Lorraine MW. Patofisiologi konsep klinis proses-proses penyakit. Edisi ke-6. Jakarta: EGC; 2006.
3. Stone NJ, Robinson J, Alice H. Lichtenstein C, Noel Bairey Merz. ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic. published online November 12, 2013.
4. Daugherty A, Webb NR, Rateri DI, King VL. The immune system and atherogenesis. Cytokine regulation of macrophage functions in atherogenesis. *The Journal of Lipid Research*. 2005;46:1812-22.
5. Legein B, Temmerman L, Biessen E, Lutgens. Inflammation and immune system interactions in atherosclerosis. *Journal of Cellular and Molecular Life Sciences*. 2013.
6. Pradono. Status kesehatan masyarakat indonesia. survey kesehatan rumah tangga (SKRT) volume 2. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2004
7. Nindrea. Meta analisis faktor risiko penyakit jantung koroner di Asia Tenggara. Padang: Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Andalas; 2015
8. Siregar J. Perbandingan kadar LDL kolesterol pada DM tipe 2 dengan atau tanpa Hipertensi. Medan: Universitas Sumatera Utara; 2010.
9. Robbins C. Inflammation and repair. Pathologic basis of disease. Edisi ke-9; 2015.
10. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman surveylans epidemiologi penyakit jantung dan pembuluh darah. Jakarta: Direktorat Pengendalian Penyakit Tidak Menular Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan; 2007.
11. Wijaya. Pengaruh ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L) terhadap penurunan jumlah foam cell pada aorta tikus (*Rattus norvegicus*) model aterogenik. *J. Universitas Brawijaya*. 2011;2(1):1-10.
12. World Health Organization. Deaths from coronary heart disease. 2013 (diunduh 26 Desember 2014). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://www.who.int/cardiovascular diseases/cvd14death> HD. pdf
13. Kamso S. Dislipidemia dan obesitas sentral pada lanjut usia di Kota Padang. *J Kes Mas Nas*. 2007;2:73-7.
14. Grainger DJ. TGF β and atherosclerosis in man. Department of Medicine. University of Cambridge. United Kingdom. *Cardiovas. Res*. 2007;74:213-22.

15. Robertson. Disruption of TGF- β signaling in T cells accelerates atherosclerosis. *J Clin Invest.* 2003; 112(9):1342–50.
16. Wahyu. Pengaruh diet aterogenik terhadap kadar kolesterol LDL. Surabaya: Fakultas Kedokteran Hewan. Universitas Brawijaya. 2011.
17. Hairunnisa. Pengaruh pemberian jus pare terhadap kadar LDL kolesterol serum tikus jantan wistar yang diberi diet tinggi lemak. Artikel Penelitian. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 2008.
18. Muwarni A, Muliarta. Diet aterogenik pada tikus putih (*Rattus norvegicus* strain wistar) sebagai model hewan. *Jurnal Kedokteran Brawijaya.* 2006;22(1).
19. Djohari M, Syamsu. Modified low density lipoprotein (LDL) in atherogenesis process. Makassar: Fakultas Kedokteran Universitas Hassanudin; 2011.
20. Bambang. Modifikasi diet untuk peningkatan kadar kolesterol. Semarang: Universitas Diponegoro; 2003.
21. Yanuartono. Peran diet lemak dan kolesterol tinggi pada pembentukan plak atheroma aorta tikus putih. Yogyakarta: Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gadjah Mada. 2007;25(1).
22. Gandha N. Hubungan perilaku dengan prevalensi dislipidemia pada masyarakat kota ternate tahun 2008. (diunduh 20 Januari 2014). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://www.lontar.ui.ac.id>
23. LIPI. Kolesterol. gaya hidup sehat. Balai informasi teknologi LIPI-UPT Pangan dan Kesehatan. 2009. Tersedia dari: URL: HYPERLINK http://www.bit.lipi.go.id/pangan.kesehatan/documents/artikel_kolesterol/kolesterol_LIPI
24. Herwiyariranta BA, Eduardus. Effect of black soybean extract supplementation in low density lipoprotein level of rats (*Rattus norvegicus*) with high fat diet. Surabaya: Science article Universitas Airlangga; 2010.
25. Chen, Huang S, Huang JS. Cholesterol modulates cellular TGF- β responsive eness by altering TGF- β binding to receptors. *J Cell Physiol.* 2008;:215(1): 223-33.
26. Tyasasmaya AD. Peranan transforming growth factor β -1 (TGF β -1) dalam perkembangan penyakit jantung akibat induksi diet lemak tinggi. Yogyakarta: Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gadjah Mada; 2912
27. Seay U , Sedding D, Krick, Hecker M, Seeger W, Eickelberg O. Transforming growth factor dependent growth inhibition in primary vascular smooth muscle cells. *The Journal Pharmacology and experimental therapeutics.* 2005;315(3).
28. Cheng N, Bhowmick, Chytil, Gorksa, Brown, Muraoka R, *et al.* Loss of TGF-beta type II receptor in fibroblasts promotes mammary carcinoma growth and invasion through upregulation of TGF-alpha-, MSP- and HGF-mediated signaling networks. *Oncogene.* 2008; 24:5053–68.
29. Soebagijo A. Sel lemak dan fungsi endokrin. Makassar: Fakultas Kedokteran Universitas Hassanuddin; 2011.