

**HISTOPATOLOGI ARTERI KORONARIA**  
***Rattus novergicus* STRAIN WISTAR JANTAN**  
**SETELAH PEMBERIAN DIET ATEROGENIK SELAMA 5 MINGGU**

**Annisa Ul Hasanah**

**Enikarmila Asni**

**Zulkifli Malik**

**Ismawati**

[ulhasanah.annisa@gmail.com](mailto:ulhasanah.annisa@gmail.com)

---

**ABSTRACT**

*Atherosclerosis is a complex chronic disease characterized by the accumulation of lipid, trombosit, neutrophils, monocytes, and macrophages within arterial walls. Atherosclerosis could be induced in animal model ( *Rattus novergicus* ) by feeding atherogenic diet. The goal of this research was to analyze histopathological of coronary artery on male *Rattus novergicus* strain wistar after fed atherogenic diet for 5 weeks. This research was an experimental laboratory research with post test only with control design. Twelve male rats were segregated into two groups (  $n=6$  ) labelled as control fed standart and atherogenic group fed atherogenic diet containing cholic acid 0,2%, fat 5%, egg yolk 2% and induction with vitamin D3. After 5 weeks coronary artery was taken and histological slides were made and colored with Hematoxylin Eosin. The measured parameter were atherosclerosis lesson score. The result showed 66% sampels that given standart diet and 100% sampels that given atherogenic diet showed atherosclerosis lesson. The statistical test result showed there is no significant difference between control group and atherogenic group. (  $p=0,328$  ). The conclusion, atherosclerosis occurred in 4 sampels ( 66% ) of control group and 6 sampels ( 100% ) of atherogenic group. There was no significant difference in coronary artery histopathology *Rattus novergicus* between the control group with atherogenic group.*

**Keywords** : *Atherosclerosis, atherogenic diet, coronary artery.*

**PENDAHULUAN**

Aterosklerosis adalah suatu keadaan kronis yang ditandai oleh akumulasi lemak, trombosit, neutrofil, monosit dan makrofag di dinding arteri sehingga terbentuk plak yang menyebabkan penyempitan, pengerasan bahkan sumbatan total pada arteri.<sup>1,2</sup> Aterosklerosis merupakan

penyebab kematian yang utama pada pria dan wanita di Amerika Serikat dan negara barat lainnya.<sup>3</sup> Di Indonesia dalam satu tahun terdapat 500.000 kasus baru dan 125.000 meninggal dunia akibat aterosklerosis.<sup>4</sup> Aterosklerosis hanya mengenai arteri, dengan lokasi yang paling sering terkena adalah arteri koroner, aorta, dan arteri serebral.<sup>2,5</sup>

Faktor resiko aterosklerosis adalah hiperkolesterolemia (peningkatan kolesterol total dan *low-density lipoprotein cholesterol* (LDL-C)), inflamasi, stres oksidatif dan resistensi insulin.<sup>1</sup> Hiperkolesterolemia merupakan faktor penting dalam patogenesis aterosklerosis terutama karena kenaikan kadar LDL.<sup>6</sup> Kondisi hiperkolesterolemia pada hewan percobaan dapat dibuat dengan cara memberikan konsumsi pakan tinggi kolesterol.<sup>7</sup>

Pakan yang dapat mengakibatkan aterosklerosis disebut pakan aterogenik. Pakan aterogenik dapat dibuat dengan menambahkan pakan standar tikus dengan kuning telur dan lemak kambing.<sup>8</sup> Pada percobaan yang dilakukan oleh Lestari dan Muchtadi, kolesterol darah tikus dapat ditingkatkan konsentrasinya dengan memberikan kolesterol 1,5% dari kuning telur ayam, lemak kambing 10%, dan minyak kelapa 1%.<sup>9</sup> Sedangkan Endang dkk menggunakan campuran pakan standar 50 %, tepung terigu 25 %, kolesterol 2 %, asam kolat 0,2 %, minyak babi 5 %, dan air 17,8 % sebagai diet aterogenik yang diberikan selama 90 hari pada tikus wistar.<sup>10</sup>

Srivastava *et al* mengungkapkan bahwa untuk menginduksi aterosklerosis pada mencit (*high-fat/high-cholesterol*) diperlukan diet yang ditambah dengan asam kolat (*cholic acid*). Asam kolat berperan dalam penurunan *high density lipoprotein* (HDL).<sup>11</sup> Tanpa penambahan asam kolat pemberian diet aterogenik selama 8 minggu tidak dapat meningkatkan kadar kolesterol dan terbentuknya sel busa yang bermakna. Pemberian diet aterogenik

dengan ditambahkan asam kolat yang dilakukan selama 90 hari dapat meningkatkan kadar kolesterol darah yang akan mengakibatkan terbentuknya foam cell secara bermakna.<sup>12</sup>

Untuk induksi aterosklerosis, penambahan vitamin D3 dilakukan untuk meningkatkan kalsifikasi pembuluh darah dan stimulasi proliferasi sel otot polos pembuluh darah.<sup>13</sup> Pemberian 62.500 IU vitamin D3/kg diet selama tiga bulan pada babi akan mengakibatkan terbentuknya penebalan pada fibromuskular intimalnya, dan setelah 3 bulan penghentian vitamin D3 akan ditemukan lesi aterosklerosis.<sup>14</sup>

Hewan coba tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain Wistar dapat digunakan sebagai hewan model aterosklerosis dengan pemberian diet aterogenik.<sup>12</sup> Jenis kelamin tikus yang dipilih adalah tikus yang berjenis kelamin jantan dan sehat karena pada tikus betina terdapat estrogen yang mempengaruhi metabolisme lemak dan kolesterol.<sup>15</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Yanuartono menyebutkan bahwa pemberian diet tinggi lemak dengan kolesterol yang normal ataupun yang tinggi pada tikus putih selama 3 minggu, belum menunjukkan perubahan pada pembuluh darah. Sedangkan setelah pemberian diet tinggi lemak dengan kolesterol yang normal ataupun yang tinggi pada minggu ke 6 akan menunjukkan keadaan terbentuknya ateroma.<sup>16</sup>

Berdasarkan kepustakaan diatas, peneliti ingin melakukan penelitian tentang gambaran histopatologi arteri koronaria *Rattus norvegicus* strain Wistar jantan

setelah 5 minggu pemberian diet aterogenik.

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini bersifat eksperimental laboratorik dengan desain penelitian *post test only with control*, untuk mengetahui perubahan pada dinding arteri koronaria yang telah diberi diet aterogenik selama 5 minggu. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Riau dan Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Arifin Ahmad Provinsi Riau pada bulan September 2013 sampai Oktober 2014. Subjek dalam penelitian ini adalah tikus wistar jantan (*Rattus novergicus*) yang berjumlah 12 ekor yang berumur 2-3 bulan dengan berat badan rata – rata 160 – 240 gram yang dibagi dalam dua kelompok, yaitu kelompok kontrol dan kelompok aterogenik.

### **1. Kelompok kontrol**

Kelompok yang diberi pakan standar tanpa diberi diet aterogenik dan vitamin D3.

### **2. Kelompok aterogenik**

Kelompok yang diberikan diet aterogenik yang mengandung kuning telur 0,2 %, asam kolat 2 %, lemak kambing 5% dan pakan pakan standar 92,8 % yang diberikan 20 gram setiap hari serta diberikan vitamin D3 pada minggu pertama dengan cara disondekan.

## **Pemeriksaan histopatologi**

Pada minggu ke-5 tikus dibedah dan di ambil areteri koronaria tikus tersebut untuk dilakukan pemeriksaan histopatologi. Jaringan yang di ambil akan diwarnai dengan pewarnaan Hematoxylen Eosin ( HE )

## **Analisis Data**

Data dianalisis dengan statistic dengan menggunakan uji statistik *Mann Whitney* dengan  $\alpha = 0,05$

## **Etika Penelitian**

Penelitian ini telah lolos kaji etik oleh Unit Etika Penelitian Kedokteran / Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Riau berdasarkan penerbitan Surat Keterangan Lolos Kaji Etik nomor : 91/UN19.1.28/UEPKK/2014

## **HASIL**

Penelitian dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Riau dan Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Umum Daerah ( RSUD ) Arifin Ahmad Provinsi Riau pada bulan September 2013 sampai Oktober 2014 tentang gambaran histopatologi arteri koronaria *Rattus novergicus* strain wistar jantan setelah pemberian diet aterogenik selama 5 minggu mendapatkan hasil sebagai berikut.

Gambaran histopatologi kelompok kontrol terlihat adanya gambaran makrofag, sel busa,

akumulasi lipid intrasel dan tertera pada tabel 4.1 ekstrasel, dan ateroma seperti yang

**Tabel 4.1. Tabel akumulasi makrofag, sel busa, lipid intra sel, lipid ekstrasel, dan ateroma pada penampang arteri koronaria *Rattus novvergicus* strain wistar jantan kelompok kontrol.**

Sampel No	Makrofag	Sel Busa	Lipid intrasel	Lipid Ekstrasel			Ateroma
				0	+	++	
1	-	-	-	√	-	-	-
2	-	-	-	√	-	-	-
3	√	√	√	-	√	-	-
4	√	√	√	-	-	√	√
5	√	√	√	-	-	√	√
6	√	√	√	-	-	√	√
Jumlah	4	4	4	2	1	3	3
Persentase	70 %	70 %	70%	33 %	17 %	50 %	50 %

Keterangan :

√ : Ada

- : Tidak ada

+ : Sedikit akumulasi lipid intrasel

++ : Banyak akumulasi lipid ekstrasel

Gambaran histopatologi kelompok aterogenik yang diberikan pakan aterogenik terlihat adanya gambaran makrofag, sel busa,

akumulasi lipid intra dan ekstrasel serta gambaran ateroma seperti yang tertera pada tabel berikut ini.

**Tabel 4. 2 Tabel akumulasi makrofag, sel busa, lipid intrasel, lipid ekstrasel dan ateroma pada penampang arteri koronaria *Rattus novvergicus* strain wistar jantan kelompok aterogenik**

Sampel No	Makrofag	Sel Busa	Lipid intrasel	Lipid Ekstrasel			Ateroma
				0	+	++	
1	√	√	√	-	√	-	-
2	√	√	√	-	-	√	-
3	√	√	√	-	-	√	√
4	√	√	√	-	-	√	√
5	√	√	√	-	-	√	√
6	√	√	√	-	-	√	√
Jumlah	6	6	6	0	1	5	4
Persentase	100 %	100 %	100%	0 %	17 %	83 %	70 %

Keterangan :

√ : Ada

- : Tidak ada

+ : Sedikit akumulasi lipid intrasel

++ : Banyak akumulasi lipid ekstrasel

**Tabel 4. 2** Data gambaran mikroskopis pada arteri koronaria tikus putih jantan galur wistar yang diberi pakan standar selama 8 minggu

#### 4.3 Perbandingan skor penilaian *Rattus novergicus* strain wistar lesi aterosklerosis arteri koronaria jantan pada berbagai perlakuan.

**Tabel 4.3** Perbandingan skor gambaran histopatologi arteri koronaria *Rattus novergicus* strain wistar jantan pada berbagai perlakuan.

Ulangan	Perlakuan	
	Kelompok kontrol	Kelompok aterogenik
1	0	4
2	0	6
3	3	6
4	6	6
5	6	6
6	6	3

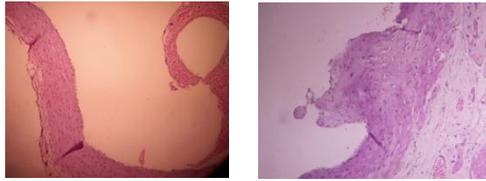
p = 0,324\*

Keterangan :

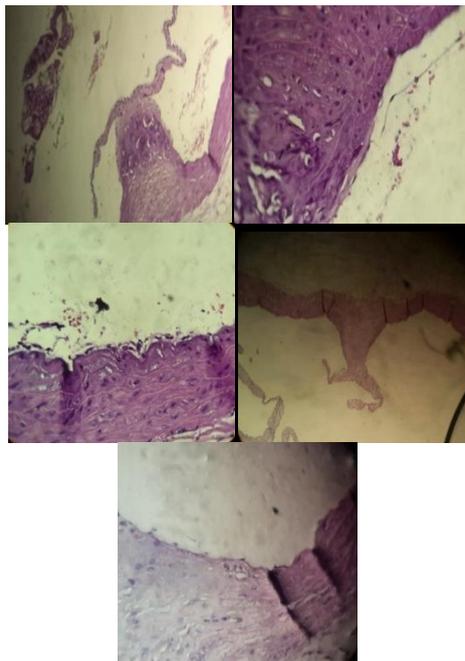
\*(*significant*) : tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik.

Untuk menganalisis data penelitian ini digunakan analisis dengan uji t tidak berpasangan, namun karena sebaran data yang tidak normal dan varians yang tidak sama walaupun sudah dilakukan transformasi data

maka digunakan uji *Mann-Whitney*, yang memberikan hasil  $p > 0,05$ , berarti tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok diet aterogenik.



**Gambar 1. Gambaran histopatologi arteri koronaria tikus pada kelompok kontrol perbesaran 40x**



**Gambar 2. Gambaran hitopatologi arteri koronaria tikus pada kelompok aterogenik**

### PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh diet aterogenik terhadap gambaran histopatologi *Rattus novergicus* strain wistar jantan yang diberi diet pakan aterogenik selama 5 minggu. Gambaran ini dibandingkan dengan kelompok kontrol yang hanya diberi diet pakan standar. Dari kedua kelompok tersebut dilihat apakah ada

perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok tersebut.

### **Pengaruh Pemberian Diet Aterogenik Terhadap Gambaran Histopatologi *Rattus novergicus* strain wistar jantan**

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa pemberian diet aterogenik selama 5 minggu dapat menyebabkan akumulasi makrofag, sel busa, lipid intrasel, lipid ekstrasel, ateroma, trombus dan proliferasi otot polos pada arteri koronaria *Rattus novergicus*.

Penelitian yang dilakukan oleh Yanuartono ( 2007 ) menyebutkan bahwa sudah terbentuk ateroma pada aorta tikus yang diberi diet lemak tinggi kolesterol tinggi selama 6 minggu. Diet yang digunakan adalah kolesterol murni ( ICN, *Spain* ), lemak hewan, vitamin, kasein, maizena, mineral, agar, sukrosa.<sup>16</sup> Rai ( 2009 ) juga melakukan penelitian dengan menggunakan *white rabbit* sebagai hewan coba dan campuran 1 % kolesterol, 1 % metionin, 5 % *peanut oil* sebagai diet aterogenik, pada pemberian selama 4 minggu menunjukkan hasil bahwa telah terjadi disfungsi endotel, penebalan intima minimal namun belum terjadi ateroma.<sup>17</sup> Penelitian lain yang hanya menggunakan 1 cc kuning telur sebagai diet aterogenik juga telah pernah dilakukan oleh Mustofa ( 2014 ) dengan mengamati arteri koronaria selama 49 hari atau kurang lebih 7 minggu, menunjukkan hasil bahwa terdapat penebalan arteri koronaria tikus, kerusakan pada sel endotel dan plak aterosklerosis.<sup>18</sup>

Sedangkan pada penelitian ini yang menggunakan campuran diet

aterogenik ( kuning telur, lemak kambing dan asam kolat ) ditambah dengan pemberian vitamin D3 yang terbukti dapat meningkatkan kalsifikasi pembuluh darah dan proliferasi otot polos, pada minggu ke 5 sudah ditemukan gambaran ateroma pada arteri koronaria tikus.

Penelitian yang sama juga telah dilakukan oleh Ramlis ( 2014 )<sup>\*</sup> yang menggunakan diet aterogenik yang sama namun yang diamati adalah pembentukan aterosklerosis pada aorta torasika bahwa pada minggu ke 5 telah terdapat lesi aterosklerosis pada aorta torasika.

Menurut teori, setelah aorta abdominalis pembuluh darah yang paling sering terkena aterosklerosis adalah arteri koronaria dan pembuluh di sirkulus Willis. Aterosklerosis sendiri diawali dengan adanya jejas endotel yang kronis. Jejas ini dapat dipicu oleh adanya pengelupasan mekanis, gaya hemodinamik, pengendapan kompleks imun, dan diet yang mengandung banyak lemak. Namun, diperkirakan dua determinan penting yang mungkin berperan besar adalah adanya gangguan hemodinamik dan konsumsi diet hiperkolesterolemia.<sup>19</sup>

Adanya peran gangguan hemodinamik ini didukung oleh kecenderungan terbentuknya plak, jejas dan gangguan aliran pada ostium pembuluh cabang, titik percabangan, dan di sepanjang posterior aorta abdomen. Arteri koronaria sendiri adalah arteri yang memiliki percabangan yang memperdarahi jantung.<sup>19</sup>

---

<sup>\*</sup> Hasil penelitian ini belum dipublikasikan. Terimakasih kepada Annisa Ramlis yang telah mengizinkan datanya untuk digunakan dalam skripsi ini.

Pemberian diet pakan aterogenik bisa mengakibatkan keadaan hiperlipidemia terutama hiperkolesterolemia.

Hiperkolesterolemia dapat langsung mengganggu fungsi sel endotel melalui pembentukan radikal bebas oksigen yang mendeaktivasi nitrat oksida, yang merupakan faktor pelepas endotel yang paling utama. Selain itu juga terjadi penimbunan lipoprotein di dalam intima di tempat yang permeabilitas endotelnya meningkat. Perubahan kimiawi lemak yang dipicu oleh radikal bebas yang dihasilkan dalam makrofag atau sel endotel di dinding arteri akan menghasilkan LDL teroksidasi, yang akan ditelan oleh makrofag melalui *scavenger receptor* ( reseptor penyapu ) yang berbeda dengan reseptor LDL pada umumnya.<sup>19</sup>

Monosit dan makrofag akan melekat ke endotel melalui molekul perekat endotel spesifik yang terbentuk di permukaan sel endotel yang sudah rusak. Setelah itu makrofag akan bermigrasi diantara sel endotel sehingga mulai memasuki lapisan intima. Di dalam lapisan intima makrofag akan menelan lipoprotein terutama LDL yang teroksidasi sehingga menjadi sel busa.<sup>19</sup>

Makrofag juga menghasilkan interleukin 1 dan faktor nekrosis tumor yang meningkatkan perlekatan leukosit. Beberapa kemokin seperti *monocyte chemoattractant protein 1* juga akan semakin membuat leukosit masuk ke dalam plak yang sudah terbentuk. Makrofag menghasilkan oksigen toksik yang menyebabkan LDL juga teroksidasi dalam lesi, dan sel ini mengeluarkan faktor pertumbuhan yang mungkin berperan dalam proliferasi sel otot polos.

Proliferasi sel otot polos dan pengendapan matriks ekstrasel oleh sel otot polos di intima mengubah bercak perlemakan menjadi ateroma *fibrofatty* matang dan berperan menyebabkan pertumbuhan progresif lesi aterosklerosis.<sup>19</sup>

### **Pengaruh Pemberian Pakan Standar Terhadap Gambaran Histopatologi *Rattus novergicus* strain wistar jantan**

Dari penelitian yang dilakukan didapatkan hasil bahwa dari 6 tikus putih jantan yang diberi pakan standar 4 tikus menunjukkan gambaran histopatologi makrofag, sel busa, lipid intra dan ekstrasel bahkan ateroma. Hasil yang sama juga tampak pada penelitian Ramlis (2014) bahwa pada kelompok kontrol aorta torasika *Rattus novergicus* strain wistar jantan yang diamati selama 5 minggu juga sudah terbentuk lesi aterosklerosis. Sedangkan penelitian yang dilakukan Yanuartono (2007), kelompok kontrol yang hanya diberi pakan standar tidak menunjukkan gambaran lesi aterosklerosis sama sekali.<sup>15</sup> Berdasarkan data kepustakaan, timbulnya gambaran seperti tersebut diatas dapat disebabkan oleh beberapa faktor, tidak hanya faktor makanan namun faktor lain seperti jenis kelamin, kelainan genetik, kegemukan, kurang gerak, stres, serta adanya infeksi juga turut berperan.<sup>19</sup> Hal ini telah dibuktikan oleh penelitian Permana dkk (2013) yang membuat keadaan periodontitis pada tikus dan mengamati arteri koronaria tikus menggunakan *wire ligature* diameter 0,5 mm, *Porphyromonas gingivalis* tipe ATCC 33277 dengan dosis 5 µg/0,05 mL PBS, ketamin (KTM 100)

dengan dosis 80 mg/kg ditambah akuades steril dan pakan jenis B76 menyebutkan bahwa periodontitis mempengaruhi pembentukan lesi aterosklerosis koroner dan menyebabkan penebalan dinding arteri koroner pada model tikus periodontitis.<sup>20</sup>

Semua faktor yang mempengaruhi aterosklerosis tersebut nanti nya akan menimbulkan jejas endotel yang kronis yang nantinya akan berujung pada disfungsi endotel, meningkatnya permeabilitas pembuluh darah, perlekatan leukosit, dan trombosis. LDL nanti nya akan mudah memasuki lumen pembuluh darah dan selanjutnya akan di oksidasi menjadi LDL teroksidasi. Monosit darah akan melekat pada endotel, bermigrasi ke intima dan akhirnya akan berubah menjadi makrofag dan sel busa. Trombosit yang juga ikut melekat pada endotel akan mengeluarkan faktor nya bersamaan dengan makrofag atau sel vaskuler lainnya menyebabkan terjadi migrasi atau perpindahan sel otot polos dari media ke dalam intima. Proliferasi sel otot polos di intima dan pengeluaran matriks ekstrasel sehingga terjadi akumulasi kolagen dan proteoglikan. Pada akhirnya terjadilah penumpukan lemak di dalam sel dan diluar sel.<sup>19</sup>

### **SIMPULAN**

1. Pemberian diet aterogenik selama 5 minggu pada *Rattus novergicus* strain wistar jantan dapat menimbulkan lesi aterosklerosis pada 3 sediaan dinding pembuluh darah arteri koronaria berupa makrofag, sel busa, lipid intrasel dan lipid

ekstrasel 100 % serta ateroma sebanyak 66 %.

2. Pemberian diet pakan standar selama 5 minggu pada *Rattus novergicus* strain wistar jantan dapat menimbulkan lesi aterosklerosis pada seluruh dinding pembuluh darah arteri koronaria berupa makrofag, sel busa, dan lipid intrasel sebanyak 70 %, lipid ekstrasel 67 % serta ateroma sebanyak 50 %.
3. Tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok yang diberi diet pakan standar dengan kelompok yang diberi diet aterogenik.

#### SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan variasi diet aterogenik yang berbeda serta alternatif untuk mengobati aterosklerosis.
2. Perlu dilakukan penelitian histopatologi dengan teknik pewarnaan yang lebih spesifik.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar – besarnya kepada pihak Fakultas Universitas Riau, dr. Enikarmila Asni, M.Biomed, M.Med.Ed dan dr.Zuklifli Malik Sp.PA selaku pembimbing, dr.Ismawati, M.Biomed dan dr.Wiwik Rahayu, M.Kes selaku dosen penguji dan dr.Dewi Anggraini, Sp.MK selaku supervisi yang telah memberikan waktu, bimbingan, ilmu, nasehat, motivasi dan semangat kepada penulis

sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Pellizon, MA. Diet induced atherosclerosis/hypercholesterolemia in rodent models. Research Diet: Open Source Diet; 2008.
2. Corwin, EJ. Patofisiologi, buku saku. Ed.3. EGC. Jakarta: 2009; 3: 477
3. Siregar J. Perbandingan kadar LDL kolesterol pada DM tipe 2 dengan atau tanpa hipertensi. Universitas Sumatera Utara. 2010.
4. Wijaya A. Pengaruh ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L.*) terhadap penurunan jumlah foam cell pada aorta tikus (*Rattus novergicus*) model aterogenik. Jurnal Universitas Brawijaya. 2011.
5. Youngson, R. Antioksidan, manfaat vitamin C dan E bagi kesehatan. Arcan. Jakarta: 2005.hal 24
6. Suryohudoyo P. Kapita selekta ilmu kedokteran molekuler. CV Sagung Seto. Jakarta: 2000.
7. Utami, DFR. Peroksidasi lipid pada tikus hiperkolesterolemia selama pemberian ekstrak kulit batang mahoni (*Swietenia macrophylla*). (Skripsi). Bogor: Institut Pertanian Bogor; 2010.

8. Gani, Nanang, Lidya IM, Mariska MP. Profil lipida plasma tikus wistar yang hiperkolesterolemia pada pemberian gedi merah (*Abelmoschus manihot L.*). Jurnal MIPA UNSRAT Online; 2013; 2 (1) 44-49
9. Lestari K. Muchtadi A. Uji aktivitas antihiperlipidemia daun jati belanda (*Guazuma ulmifolia*) pada tikus. (Laporan Penelitian). Bandung. Universitas Padjajaran; 1997.
10. Endang, TH. , Endang SW, Ficky FS. Pengaruh pemberian tepung daun kelor (*Moringa oleifera*) varietas nusa tenggara timur (NTT) terhadap kadar serum kolesterol LDL tikus wistar (*Rattus novergicus strain wistar*) dengan diet aterogenik. Jurnal Kedokteran Brawijaya; 2011.
11. Srivastava RAK, Srivastava N, Averna M. Dietary cholic acid lower plasma levels of mouse and human apolipoprotein A-I primarily via transcriptional mechanism. Eur.Journal Biochemistry. 2000; 267: 4272-4280
12. Murwani S., Mulyohadi A., Ketut M. Diet aterogenik pada tikus putih (*Rattus novergicus strain Wistar*) sebagai model hewan ateroklerosis. Jurnal Kedokteran Brawijaya. 2006; 22(1). hal 7-9
13. Pang J, Xu Q, Xu X *et al.* Hexarelin suppresses high lipid diet and vitamin D3-induced atherosclerosis in the rat. 2010. Peptides 31: hal 630-638
14. Toda T., Leszczynski DE., Kummerow FA. The role of 25-hydroxy-vitamin D3 in the induction of atherosclerosis in swine and rabbit by hypervitaminosis D. Dalam <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub/med/6837312> . Diakses tanggal 24 April 2014
15. Anshory, M. Efek pemberian cornmeal dan cornmeal-soy terhadap ketebalan aorta tikus *Rattus novergicus* strain wistar yang diberi diet aterogenik. (Skripsi). Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya; 2008.
16. Yanuartono. Peran diet lemak dan/atau kolesterol tinggi pada pembentukan plak ateroma aorta tikus putih (*Sprague Dawley*). Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. 2007. Vol 25 (1).
17. Rai S, Hare LD, Zulli A. A physiologically relevant aterogenik diet causes severaendhotelial dysfunction within 4 weeks in rabbit. International journal of Experimental phatology : Blackwell Punlishing :2009:598-630
18. Mustofa S. Anindito A. Pratiwi A. *et al.* The influence of *Piper retrofractum Vahl* (Java's chili) extract towards lipid profile and histology of rats coronary artery with high-fat diet. Medical Faculty of The University of

Lampung. JUKE. 2014. Vol 4 (7).  
Page 52-59

19. Kumar,V. Contran R.S. Robbins SL. Buku ajar patologi robbin. Ed . Jakarta. EGC: 2007. Hal 372-375
20. Permana R. Rizqi F. Pradana A. *et al.* Histomorphometrical analysis of coronary atherosclerosis lesions formation in rat ( *Rattus novergicus* ) model. Faculty of Dentistry University of Jember. Journal of Dentistry Indonesia. 2013. Vol 20 (3) page 73-77