

EFEK EKSTRAK ETANOL DAGING PUTIH SEMANGKA DAN SIMVASTATIN TERHADAP AKTIVASI *NUCLEAR FACTOR KAPPABETA* (NF- κ B) AORTA TIKUS *RATTUS NORVEGICUS* YANG DIBERI DIET ATEROGENIK

Dafrosi Darmi Manggasa¹

¹Program Studi Keperawatan Poso, Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Palu
Email: dafrosiamanggasa@gmail.com

ABSTRAK

Diet aterogenik dapat menyebabkan kondisi dislipidemia yang memicu terjadinya peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan mengakibatkan stres oksidatif. Peningkatan ROS dapat mengaktifkan faktor transkripsi *Nuclear Factor Kappa Beta* (NF- κ B). NF- κ B yang teraktivasi akan menginduksi terbentuknya sitokin proinflamasi yang akan meningkatkan progresivitas aterosklerosis. Daging putih semangka terbukti memiliki senyawa antioksidan yang dapat menghambat ROS. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan efek ekstrak daging putih semangka dan simvastatin terhadap penurunan aktivasi NF- κ B tikus *Rattus norvegicus* yang diberi diet aterogenik. Penelitian eksperimental ini menggunakan *Post Test Only Control Group Design*. Sampel dibagi 5 kelompok yaitu (i) diet standar (K-), (ii) diet aterogenik (K+), (iii) diet aterogenik+ekstrak daging putih semangka 250 mg/kgBB/hari, (iv) diet aterogenik+ekstrak daging putih semangka dosis 500 mg/kgBB/hari dan (v) diet aterogenik+simvastatin 0,9 mg/kgBB/hari. Aktivasi NF- κ B diukur menggunakan metode imunohistokimia. Data dianalisis dengan uji ANOVA dan uji *post hoc*. Hasil penelitian menunjukkan terdapat penurunan yang signifikan rerata aktivasi NF- κ B pada pemberian ekstrak daging putih semangka dosis 250 mg/kgBB/hari ($p=0,000$), dan dosis 500 mg/kgBB/hari ($p=0,000$). Simvastatin 0,9 mg/kgBB/hari juga menurunkan aktivasi NF- κ B secara signifikan ($p=0,000$) dibandingkan dengan kelompok diet aterogenik. Disimpulkan bahwa ekstrak daging putih semangka mempunyai efektifitas yang sama dengan simvastatin 0,9 mg/kgBB/hari dalam menurunkan aktivasi NF- κ B pada tikus yang diberi diet aterogenik.

Kata Kunci: daging putih semangka, simvastatin, NF- κ B, diet aterogenik.

ABSTRACT

Atherogenic diet can lead to dyslipidemia condition that trigger increase *Reactive Oxygen Species* (ROS) and oxidative stress. The increasing of ROS can activate transcription factor *Nuclear Factor Kappa Beta* (NF- κ B). Activated NF- κ B induce proinflammatory cytokines that will increase the atherosclerosis progressivity. Watermelon rind had proven to have antioxidant compounds that can inhibit ROS. This study was aimed to prove the effect of watermelon rind extract and simvastatin to decrease the NF- κ B activation of *Rattus norvegicus* with atherogenic diet. This research was using *Post Test Only Control Group Design*. The samples were divided into five groups: (i) standard diet (K(-)), (ii) atherogenic diet (K(+)), (iii) atherogenic diet + watermelon rind extract 250 mg/kgBW/day, (iv) atherogenic diet + watermelon rind 500 mg/kgBW/day, and (v) the atherogenic diet + simvastatin 0.9 mg/kgBW/day. Atherogenic diet was given for 8 weeks. NF- κ B were measured by immunohistochemistry. Data were analyzed with ANOVA and post hoc test. The results showed a significant decrease mean NF- κ B activation after treatment of watermelon rind extract of 250 mg/kg/day ($p=0,000$), dose of 500 mg/kg/day ($p=0,000$), and simvastatin dose of 0.9 mg/kg/day could reduced NF- κ B significantly ($p=0,000$) compared with atherogenic diet group. It concluded that the watermelon rind extract

dose 500 mg/kgBW/day was equivalent to simvastatin 0,9 mg/kgBW/day in lowering the NF- κ B activation rats with atherogenic diet.

Keywords: watermelon rind, simvastatin, NF- κ B, atherogenic diet.

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskuler seperti infark miokard, gagal jantung, dan stroke merupakan masalah kesehatan yang dihadapi oleh negara maju maupun negara berkembang. Penyebab terbanyak penyakit kardiovaskuler adalah aterosklerosis. Jumlah kematian akibat aterosklerosis lebih besar jika dibandingkan dengan jumlah kematian akibat kanker. Diperkirakan sekitar 17,1 juta orang (29%) dari jumlah seluruh kematian di dunia meninggal karena aterosklerosis. Pada tahun 2030, diperkirakan hampir 23,6 juta orang akan meninggal karena aterosklerosis.¹ Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013, prevalensi penyakit jantung koroner berdasarkan wawancara terdiagnosis dokter di Indonesia sebesar 0,5%. Penderita lainnya terdiagnosis dokter atau gejala sebesar 1,5%.²

Aterosklerosis diawali oleh terjadinya disfungsi endotel pembuluh darah. Endotel merupakan lapisan terdalam pembuluh darah yang berfungsi menjaga dinding pembuluh darah dan fungsi sirkulasi. Disfungsi endotel akan cenderung menyebabkan kondisi vasokonstriksi, atherogenik dan proinflamasi.³ Salah satu faktor risiko yang berkontribusi pada patogenesis ini adalah dislipidemia yang memicu peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Literatur menunjukkan bahwa faktor risiko dan peningkatan ROS dapat menyebabkan disfungsi endotel.⁴

Diet atherogenik dapat menyebabkan kondisi dislipidemia yang memicu terjadinya LDL teroksidasi (OxLDL). OxLDL merangsang terbentuknya *Reactive Oxygen Species* (ROS) pada pembuluh darah yang

menyebabkan terjadinya reaksi inflamasi dan dapat berakibat pada perubahan dinding pembuluh darah.⁵ Inflamasi memiliki peran yang penting pada kejadian penyakit jantung koroner (PJK) dan beberapa manifestasi aterosklerosis lainnya. Dominasi sel-sel imun akan mengawali pembentukan lesi aterosklerosis. Peningkatan ROS dapat mengaktifkan faktor transkripsi *Nuclear Factor Kappa Beta* (NF- κ B). NF- κ B yang teraktivasi akan menginduksi terbentuknya sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-1) serta molekul/zat perantara lainnya (VCAM-1, ICAM-1) yang pada akhirnya meningkatkan progresifitas aterosklerosis.⁶ NF- κ B terlibat dalam patogenesis aterosklerosis maka NF- κ B dapat menjadi target terapi dalam menghambat perkembangan aterosklerosis.⁷

Pengobatan yang sering dilakukan untuk menghambat proses atherogenesis salah satunya adalah dengan penggunaan statin diantaranya yang sering dikonsumsi masyarakat adalah simvastatin, namun penggunaan statin dalam jangka panjang dilaporkan memiliki efek samping berupa miopati dan gagal ginjal, sehingga pemakaian obat ini tetap harus dalam pengawasan.⁸ Masyarakat dapat memanfaatkan bahan alam sebagai alternatif untuk mengobati penyakit gangguan metabolik.⁹ Salah satu bahan yang dapat mencegah progresivitas aterosklerosis adalah antioksidan yang dapat diperoleh dari sayur dan buah. Buah semangka merupakan salah satu buah yang banyak dikonsumsi masyarakat serta mudah diperoleh, namun kebanyakan masyarakat hanya mengkonsumsi daging buah yang berwarna mencolok (misalnya merah, merah muda, dan

kuning), masih sedikit masyarakat yang mengetahui manfaat dari daging putih semangka sehingga bagian tersebut hanya menjadi limbah tanpa dimanfaatkan.

Ekstrak buah semangka telah dibuktikan dapat menurunkan konsentrasi kolesterol plasma, menurunkan sitokin proinflamasi dan mencegah perkembangan aterosklerosis pada tikus dislipidemi.¹⁰ Penelitian menunjukkan bahwa daging putih dari semangka mengandung golongan senyawa flavonoid dan steroid/triterpenoid.¹¹ Penelitian Ismayanti *et al* (2013) juga menemukan kadar Fenolat sebesar 18,702 mg/g dan memiliki aktivitas antioksidan dalam jus kulit buah semangka bulat.¹² Berdasarkan hal tersebut, tujuan penelitian ini adalah untuk membuktikan efek dari pemberian ekstrak etanol daging putih semangka dan simvastatin dalam menurunkan aktivasi NF- κ B aorta tikus putih *Rattus norvegicus* yang diberi diet aterogenik.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan *post test control group design* dengan menggunakan 25 ekor tikus putih (*Rattus Norvegicus*) galur wistar. Hewan coba dipelihara di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang dan penelitian ini mendapatkan persetujuan laik etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang Indonesia dengan No: 153/EC/KEPK/S2/04/2016. Hewan coba terlebih dahulu diaklimatisasi (adaptasi) selama tujuh hari serta diberikan makan dan minum secara *ad libitum*. Semua tikus dibagi menjadi lima kelompok secara random yang terdiri atas: (1) kelompok tikus yang diberi diet standar (K(-)); (2) tikus diberi diet aterogenik (K(P)); (3) tikus diberi diet aterogenik (DA)+ekstrak daging putih

semangka (EDPS) 250 mg/kgBB/hari (P1); (4) tikus diberi diet aterogenik+ekstrak daging putih semangka 500 mg/kgBB/hari (P2); dan (5) tikus diberi diet aterogenik+simvastatin 0,9 mg/kgBB/hari (P3). Diet tinggi lemak diberikan selama 8 minggu.¹³

Pakan tikus dalam penelitian ini adalah bahan diet standar terdiri atas *Comfeed* PARS 66,67% (dengan kandungan air 12%, protein 11%, lemak 4%, serat 7%, abu 8%, Ca 1,1%, fosfor 0,9%, antibiotik *coccidiostat* 53%) dan air 33,33%. Diet aterogenik terdiri atas: *Comfeed* PARS 50%, tepung terigu 25 %, kolesterol 2%, asam kolat 0,2%, minyak babi 5%, dan air 17,8%.¹³ Ekstrak Daging Putih Semangka dibuat dengan cara semangka dicuci, dikupas, dipisahkan antara daging berwarna merah dan putih kemudian daging putih semangka diambil, dipotong kecil-kecil dan dikeringkan menggunakan oven dengan suhu 80°C. Sampel kering kemudian diekstraksi dengan larutan etanol. Ekstrak etanol daging putih semangka ini diencerkan dengan aquadest sesuai dosis yang dibutuhkan dan diberikan menggunakan sonde oral ke subjek penelitian sesuai kelompoknya setiap hari.

Pembuatan preparat aorta tikus melalui proses fiksasi, *embedding* dan penyayatan kemudian dilakukan pewarnaan imunohistokimia menggunakan *monoclonal* anti p50 sebagai antibodi primer NF- κ B (Santa Cruz, nomor katalog sc-114) untuk mengetahui perpindahan kompleks p50-p65 (dimer NF κ B) dari sitoplasma ke inti sel kemudian diamati dengan mikroskop dengan pembesaran 1000x pada 20 lapangan pandang yang berbeda, diulangi lima kali. Pada pengecatan imunohistokimia, warna coklat pada inti sel endotel jaringan aorta, menandakan NF- κ B yang teraktivasi dan warna ungu pada inti sel endotel jaringan aorta menandakan intisel yang tidak teraktivasi. Data dianalisis menggunakan *one way ANOVA*

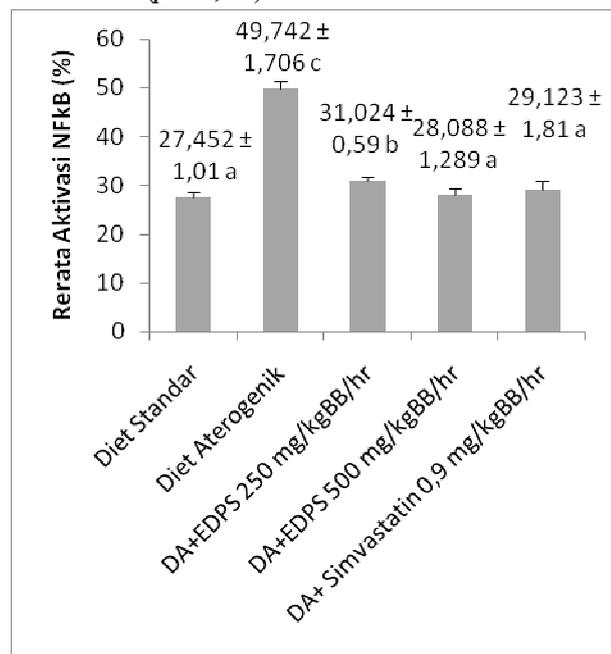
serta uji *post hoc* untuk mengetahui perbedaan perlakuan yang diberikan. Uji statistik dilakukan pada derajat kepercayaan 95% dengan $\alpha = 0,05$.

HASIL PENELITIAN

Tabel 1. Rerata Aktivasi NF-k β Pada Berbagai Kelompok Perlakuan

Perlakuan	Rerata (%) \pm Simpang Baku	Nilai-p
Diet standar	27,452 \pm 1,01	a
Diet aterogenik	49,742 \pm 1,706	c
DA + EDPS 250 mg/kgBB/hari	31,024 \pm 0,59	b
DA + EDPS 500 mg/kgBB/hari	28,088 \pm 1,289	a
DA + Simvastatin 0,9 mg/kgBB/hari	29,123 \pm 1,81	a

Keterangan: Pada rata-rata \pm sd jika memuat huruf yang berbeda berarti ada perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) dan jika memuat huruf yang sama berarti tidak ada perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$).



Gambar 1. Histogram Rerata Aktivasi NF-k β

Berdasarkan pada hasil analisis dengan menggunakan ANOVA, didapatkan nilai-p sebesar 0,000, lebih kecil daripada $\alpha = 0,05$ ($p < 0,05$), sehingga dari pengujian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan aktivasi NF-k β antar kelompok perlakuan.

Tabel 2. Hasil Analisis Regresi Aktivasi NF-k β

Variabel Terikat	Persamaan Regresi	Nilai-p	Korelasi Nilai-p	R-Square
NF-k β	$Y = 47,112 - 0,043 X$	0,000	$r = -0,915$ $p = 0,000$	83,76%

Dimana :

Y : Aktivasi NF-k β

X : Konsentrasi Ekstrak Daging Putih Semangka

PEMBAHASAN

Uji ANOVA dilanjutkan dengan uji *post-hoc* menggunakan uji LSD, untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda secara signifikan. Berdasarkan pada hasil uji LSD didapatkan bahwa aktivasi NF-k β pada kelompok diet aterogenik meningkat secara signifikan dibandingkan dengan kelompok diet standar ($p=0,000$). Kelompok diet aterogenik + ekstrak daging putih semangka dosis 250 mg/kgBB/hari didapatkan penurunan aktivasi NF-k β secara signifikan dibandingkan kelompok diet aterogenik ($p=0,000$) dan jika dibandingkan dengan kelompok diet standar aktivasi NF-k β lebih tinggi secara signifikan ($p=0,000$). Kelompok diet aterogenik + ekstrak daging putih semangka 500 mg/kgBB/hari didapatkan aktivasi NF-k β menurun secara signifikan dibandingkan kelompok diet aterogenik ($0,000$) dan jika dibandingkan dengan kelompok diet standar didapatkan aktivasi NF-k β tidak berbeda signifikan ($p=0,459$) yang berarti bahwa pemberian ekstrak daging putih semangka dosis 500 mg/kgBB mampu menurunkan aktivasi NF-k β mendekati kondisi normal/sehat.

Kelompok diet aterogenik + simvastatin 0,9 mg/kgBB/hari didapatkan aktivasi NF-k β yang menurun secara signifikan dibandingkan dengan kelompok diet aterogenik ($p=0,000$) dan tidak terdapat perbedaan yang signifikan jika dibandingkan dengan kelompok diet standar ($p=0,076$) yang berarti bahwa pemberian simvastatin dosis 0,9

mg/kgBB mampu menurunkan aktivasi NF- κ B mendekati kondisi normal. Pada perbandingan kelompok diet aterogenik+ekstrak daging putih semangka dosis 500 mg/kgBB/hari dengan kelompok diet aterogenik + simvastatin 0,9 mg/kgBB/hari tidak terdapat perbedaan yang signifikan (nilai-p >0,05), hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daging putih semangka dosis 500 mg/kgBB/hari memiliki efektifitas yang sama dengan simvastatin dalam menurunkan aktivasi NF- κ B.

Berdasarkan hasil analisis korelasi dan regresi, pada Tabel 2, didapatkan koefisien korelasi sebesar -0,915 menunjukkan adanya hubungan yang sangat kuat antara dosis ekstrak daging putih semangka dengan aktivasi NF- κ B. Koefisien korelasi bertanda negatif menjelaskan bahwa peningkatan dosis akan berdampak pada penurunan aktivasi NF- κ B atau dengan kata lain semakin tinggi dosis maka aktivasi NF- κ B akan semakin menurun. Koefisien determinasi (*R-square*) sebesar 83,76% menunjukkan bahwa pemberian Ekstrak Daging Putih Semangka mampu mempengaruhi penurunan aktivasi NF- κ B sebesar 83,76%. Sisanya sebesar 16,24% dijelaskan oleh faktor lain yang tidak terlibat dalam penelitian.

Pemberian diet aterogenik bertujuan untuk membuat terjadinya kondisi dislipidemi pada kelompok perlakuan. Penelitian pada tikus percobaan dapat menginduksi kondisi dislipidemi dengan cara pemberian pakan yang ditambah kolesterol 2%, minyak babi 5%, dan asam kolat 0,2%. Pemberian pakan ini selama 8 minggu dapat meningkatkan kolesterol darah dan menginduksi terbentuknya *foam cell* secara bermakna.¹³ Dislipidemi menyebabkan terjadinya peningkatan ROS yang memicu kerusakan jaringan dan penurunan produksi dan bioavailabilitas dari NO yang kemudian disebut disfungsi endotel. Disfungsi endotel

memicu penumpukan LDL teroksidasi di tunika intima. Penumpukan LDL teroksidasi menyebabkan peningkatan ROS yang diperparah oleh makrofag dan sel otot polos. Hal ini menyebabkan vasokonstriksi, agregasi platelet, dan adesi neutrophil ke endotelium. Peningkatan OxLDL di lapisan tunika intima menyebabkan penumpukan sel busa dan akan menjadi plak aterosklerosis.¹⁴ Penelitian ini menunjukkan pada kelompok tikus yang diberi diet aterogenik terjadi peningkatan aktivasi NF- κ B yang lebih tinggi dibanding kelompok yang diberi diet standar. Peningkatan tersebut disebabkan oleh pemberian diet aterogenik yang mengakibatkan terjadinya OxLDL. OxLDL merangsang terbentuknya *Reactive Oxygen Species* (ROS). Selanjutnya ROS akan mengakibatkan aktivasi NF- κ B. Penelitian Rohman, *et al* (2006) membuktikan bahwa Pemberian OxLDL pada sel endotel mengakibatkan perpindahan sebagian besar dimer p50-p65 (NF- κ B) dari sitoplasma ke inti sel. OxLDL mengaktifkan NF- κ B dengan cara perpindahan NF- κ B dari sitoplasma ke inti melalui pembentukan ROS yang berlebihan.¹⁵

Penelitian ini telah membuktikan bahwa terjadi penurunan yang signifikan aktivasi NF- κ B pada kelompok perlakuan yang diberi diet aterogenik+ekstrak daging putih semangka dosis 250 mg/kgBB dan dosis 500 mg/kgBB/hari. Hasil uji korelasi didapatkan koefisien korelasi sebesar -0,915 yang menunjukkan adanya hubungan yang sangat kuat antara dosis dengan aktivasi NF- κ B. Semakin tinggi dosis ekstrak daging putih semangka maka aktivasi NF- κ B semakin menurun. Penurunan NF- κ B juga ditunjukkan pada kelompok yang diberi diet aterogenik+simvastatin 0,9 mg/kgBB/hari. Menurut Grune (2005) simvastatin merupakan golongan statin yang dapat digunakan sebagai antioksidan. Mekanisme antioksidan dari golongan statin ini adalah dengan menghambat pembentukan oksidan dengan

mempengaruhi NADPH oksidase, memblokir efek dari ROS sebagai antioksidan, atau peningkatan oksidan nitrat yang menetralkan radikal ROS, termasuk radikal bebas seperti radikal anion superoksida, hidroksil dan hidrogen peroksida.¹⁶

NF- κ B, pada sel yang tidak terstimulasi, berada di sitoplasma dan berinteraksi dengan I κ B. Stimulus dapat mengaktifkan I κ B kinase yang dapat memfosforilasi I κ B, sehingga I κ B mengalami degradasi dan translokasi NF- κ B pada nukleus. Pada nukleus, NF- κ B berikatan dengan target gen dan menstimulasi terjadinya transkripsi dari mediator inflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , IL-6. Flavonoid berperan sebagai antioksidan dan antiinflamasi. Flavonoid mempunyai kecenderungan mengikat atom, atau sebagai *scavenger* bagi radikal bebas, sehingga tidak terbentuk ROS berlebihan. Apabila pembentukan ROS dihambat oleh zat aktif flavonoid yang terkandung dalam daging putih semangka, maka aktivasi NF- κ B pun dapat dihambat sehingga terjadi penurunan aktivasi dari NF- κ B. Hambatan pada aktivasi NF- κ B dapat mencegah progresivitas aterosklerosis. Penelitian Kamiya (2004) membuktikan bahwa zat bioaktif flavonoid yang terkandung dalam buah mengkudu terbukti menghambat aktivasi NF- κ B, dan juga dapat menghambat TNF- α dan ICAM-1 HUVECs yang dipapar LDL teroksidasi.¹⁷

Penurunan tersebut menunjukkan terdapat peran flavonoid yang terkandung dalam ekstrak daging putih semangka terhadap hambatan pada aktivasi NF- κ B. Hal ini membuktikan bahwa flavonoid dalam ekstrak daging putih semangka sebagai antioksidan merupakan *scavenger* ROS yang akan menghambat reaksi oksidasi dari LDL. Penurunan oksidasi LDL akan menghambat aktivasi NF- κ B, sehingga terjadi penurunan

kadar TNF- α dalam sirkulasi. Flavonoid juga berperan sebagai antiinflamasi yang dapat menghambat aktivasi NF- κ B dengan penghambatan degradasi I κ B dan terjadinya fosforilase. Akibatnya dimer dari NF- κ B (p50 dan p65) tidak terlepas dan selanjutnya tidak terjadi translokasi p50 dan p65 ke dalam nukleus. Dengan penurunan aktivasi NF- κ B maka transkripsi gen inflamatori TNF- α menjadi turun. NF- κ B merupakan faktor transkripsi sel yang dapat mengontrol ekspresi beberapa gen termasuk TNF- α dan IL-1.¹⁸

Penelitian ini juga menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daging putih semangka pada tikus ternyata mampu menurunkan aktivasi NF- κ B pada tikus yang diberi diet aterogenik demikian juga dengan simvastatin dosis 0,9 mg/kgBB/hari mampu menurunkan aktivasi NF- κ B. Pada aktivasi NF- κ B baik ekstrak daging putih semangka maupun simvastatin mampu menurunkan aktivasi NF- κ B kembali normal dengan demikian ekstrak daging putih semangka mempunyai efektifitas yang sama dengan simvastatin dalam menurunkan aktivasi NF- κ B pada tikus yang diberi diet aterogenik.

KESIMPULAN

Pemberian ekstrak daging putih semangka dosis 250 dan 500 mg/kgBB/hari, juga simvastatin 0,9 mg/kgBB/hari dapat menurunkan aktivasi NF- κ B aorta tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diberi aterogenik secara signifikan dan ekstrak daging putih semangka dosis 500 mg/kgBB/hari mempunyai efektifitas yang sama dengan simvastatin 0,9 mg/KgBB/hari dalam menurunkan aktivasi NF- κ B aorta tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diberi diet aterogenik.

DAFTAR PUSTAKA

- (1) World Health Organization. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Published by WHO in collaboration with the world heart federation and the world stroke organization. 2011. (Online) <http://www.world-heart-federation.org> [Diakses 9 Oktober 2015]
- (2) Riset Kesehatan Dasar. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2013. (Online) <http://www.depkes.go.id> [diakses 16 Mei 2015]
- (3) Galley, H.F. & Webster, N.R. Physiology of The Endothelium. *British Journal of Anaesthesia*; 2004: 93(1): 105-13.
- (4) Papaharalambus A.C. & Griendling K.K. Basic Mechanism of Oxidative Stress And Reactive Oxygen Species in Cardiovascular Injury. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2007: 17(2): 48-54.
- (5) Murray R.K., Granner D.K, Mayes P.A., & Rodwell V.W. *Biokimia Harper*. Jakarta: EGC; 2009.
- (6) Collins T. & Cybulsky M.I. NF- κ B : Pitoval Mediator or Innocent Bystander in Atherogenesis. *The Journal of Clinical Investigation*. 2001: 107 (3): 255-263.
- (7) Krause B.R., Auerbach B.J., & Bocan T.M.A. Direct Vascular Target for Atherosclerosis Prevention. *Current Medicinal Chemistry-Immunology, Endocrine and Metabolic Agents*. 2001: 1 (1): 39-46.
- (8) Grundy. The Issue of Statin Safety: Where Do We Stand?. *Circulation* 2005: 111: 3016-3019.
- (9) Dennis D.L., Beaunwald E., Hauser S., Longo D., Jameson J.L., & Anthony S.F. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th edition. New York: McGraw-Hill; 2005.
- (10) Poduri A., Debra L., Rateri, Shubin K., Saha, Sibu S., & Daugherty A. Citrullus lanatus 'Sentinel' (Watermelon) Extract Reduces Atherosclerosis in LDL Receptor Deficient Mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2013: 24 (5): 882-886.
- (11) Listiane S. Telaah Kandungan Kimia Bagian Putih dari Buah Semangka (Citrullus Vulgaris Linn). 2008. (Online). <http://www.digilib.itb.ac.id> [diakses 2 April 2015].
- (12) Ismayanti, Bahri S., & Nurhaeni. Kajian Kadar Fenolat Dan Aktivitas Antiosidan Jus Kulit Buah Semangka (Citrullus lanatus). *Journal of Natural Science*. 2013: 2 (3): 100-110
- (13) Murwani S., Mulyohadi A., & Muliarta K. Diet Aterogenik Pada Tikus Putih (Rattus Novergicus Strain Wistar) sebagai Model Hewan Aterosklerosis. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 2006: 22 (1): 6-12.
- (14) Vogiatzi G, Tousouli D, Stefanadis C. The Role of Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2009: 50 (5): 402-409.
- (15) Rohman M.S., Rastini E.K., Sarbini D., Titin A.W., Widodo, & Sargowo D. Penghambatan Aktifasi NF κ B Ooeh Cape (Caffeic Acid Phenethyl Ester), Komponen Aktif Madu Lebah (Honeybee Hives), pada Huvec's (Human Umbilical Vein Endothelial Cells) yang Dipapar LDL Teroksidasi. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 2006: 22 (1): 1-5.
- (16) Grune T. Free Radicals and Diseases: Gene Expression, Cellular Metabolism

and Pathophysiology, Amsterdam: IOS Press; 2005.

- (17) Kamiya K.Y., Tanaka H., Endang M., Umar T., & Satake. Chemical Constituent of Morinda Fruits Inhibit Cooper-induced Low Density Lipoprotein Oxidation. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*. 2004: 52 (19): 5843-5848.
- (18) Sargowo D., Seniorita A., & Widodo A. Peranan Ekstrak Kulit Manggis dalam Penurunan Kadar TNF- α dan IL-1 pada dyslipidemia. Malang: Universitas Brawijaya; 2010.