

PENGARUH PEMBERIAN MADU TERHADAP KADAR KOLESTEROL TOTAL DAN TRIGLISERIDA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus* L.) JANTAN GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI TUAK

¹DEA YULIA LUBIS, ²ROBITAH ASFUR, ³MEIZLY ANDINA, ⁴HUMAIRAH MEDINA LIZA LUBIS

¹FAKULTAS KEDOKTERAN

²DEPARTEMEN FISILOGI

³DEPARTEMEN BOKIMIA

⁴DEPARTEMEN PATOLOGI ANATOMI

^{1,2,3,4}UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

dealubis51@gmail.com

ABSTRACT

Metabolic syndrome is accumulation of symptoms that induce cardiovascular disease. Cardiovascular disease is the first cause of death and has a high prevalence in the world. According to the study in Finlandia, people with metabolic syndrome will have 3,5 higher risk of cardiovascular disease. In metabolic syndrome the level of triglyceride will increase because of atherogenic diet, less of physical activity, and alcohol consumption. Honey is a sweet liquid that is produced by the bee from nectar and contains antioxidant. Objective : This experiment study the effect of honey for total cholesterol and triglyceride in Wistar male white rat (*Rattus norvegicus* L) induced by tuak. Method : this was true experimental study with pretest-posttest with control group design. Result : Based on data in hypothesis test from Wilcoxon test and Mann-Whitney test, there were an effect of honey in mean of total cholesterol level and triglyceride that was showed by reduction of total cholesterol level and triglyceride with $p < 0,05$. Conclusion : there were an effect of honey in total cholesterol level and triglyceride from Wistar male white rat (*Rattus norvegicus* L) induced with tuak.

Keywords : Honey, Tuak, Total Cholesterol, Triglyceride

PENDAHULUAN

Sindroma metabolik merupakan kumpulan gejala yang menyebabkan penyakit kardiovaskuler.¹ Penyakit kardiovaskuler memiliki angka kejadian yang cukup tinggi dan paling banyak menyebabkan kematian di dunia.² Pada penelitian di Finlandia, risiko penyakit kardiovaskuler meningkat 3,5 kali lipat dengan adanya sindroma metabolik.¹ Kematian akibat penyakit kardiovaskuler tiga kali lebih banyak dibanding kanker.³ Pada kondisi sindroma metabolik terjadi peningkatan kadar trigliserida karena terjadi peningkatan diet aterogenik, kurangnya aktivitas fisik dan konsumsi alkohol.⁴

Salah satu gejala pada sindroma metabolik adalah dislipidemia. Dislipidemia merupakan kondisi abnormalitas profil lipid dalam darah seperti peningkatan kolesterol total, trigliserida, LDL (Low Density Lipoprotein) dan penurunan kolesterol HDL (High Density Lipoprotein). Terdapat 51,9% pria dan 40,8% wanita di Beijing memiliki konsentrasi lipid serum yang abnormal.⁵ Kadar lipid non HDL yang meningkat menyebabkan penyempitan pembuluh darah atau aterosklerosis.⁶ Pengendalian kadar kolesterol total dan trigliserida darah dalam tubuh sangat diperlukan untuk mencegah terjadinya penyakit kardiovaskuler yang disebabkan oleh sindroma metabolik.

Peningkatan kadar kolesterol total dan trigliserida dapat dipicu oleh konsumsi alkohol yang berlebihan.⁷ Alkohol sangat berpengaruh terhadap makhluk hidup, terutama karena peranannya sebagai pelarut lipida. Kemampuannya melarutkan lipida yang terdapat dalam membran sel memungkinkannya dengan cepat masuk ke dalam sel-sel dan menghancurkan struktur sel tersebut.⁸ Pemberian alkohol akut maupun kronis pada tikus atau mencit dapat meningkatkan kadar AST (aspartate transaminase) dan ALT (alanin aminotransferase) serta dapat menimbulkan degenerasi sel-sel hati.⁹ Oleh karena itu, alkohol dianggap toksik atau racun, sama halnya dengan alkohol yang terkandung dalam tuak.⁸

Secara umum tuak dikenal oleh masyarakat di Indonesia adalah jenis minuman yang disebut arak. Tuak merupakan minuman beralkohol yang bahan dasarnya nira aren (*Arenga pinnata*) mengandung alkohol dengan kadar 4%. Adapun alkohol yang terkandung dalam minuman keras adalah etanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-OH}$) yang diperoleh dari proses fermentasi.¹⁰

Menurut Keputusan Menteri Kesehatan Nomor.151/A/SK/V/81 bahwa minuman atau obat tradisional yang tergolong dalam minuman keras jika mengandung alkohol >1%. Keadaan yang merugikan pada pengonsumsi alkohol diakibatkan oleh alkohol itu sendiri ataupun hasil metabolismenya.¹¹ Metabolisme etanol di dalam sel hati dapat menyebabkan peningkatan produksi radikal bebas dengan berbagai mekanisme sehingga terjadi stress oksidatif yang akan merusak jaringan hati. Reaksi antara etanol dengan H_2O_2 dan radikal reaktif spesies yang lain akan menghasilkan radikal hidroksietil yang merupakan oksidan kuat. Radikal hidroksietil dapat mengoksidasi lipid dan protein sel hepar sehingga terjadi kerusakan jaringan hepar dan berpengaruh pada pembentukan lipoprotein.¹²

Penelitian yang dilakukan pada tahun 2016 menemukan bahwa terdapat peningkatan kadar AST dan ALT dalam darah tikus jantan yang diinduksi tuak. Namun, setelah dilakukan pemberian madu terhadap tikus yang sebelumnya telah diinduksi tuak, terjadi penurunan kadar AST dan ALT pada darah tikus tersebut.¹³

Mengonsumsi minuman beralkohol secara berkepanjangan dapat menimbulkan berbagai masalah yang terkait dengan masalah kesehatan, salah satunya adalah gangguan fungsi hati seperti penyakit hati alkoholik (*alcoholic liver disease*). Penyakit hati alkoholik (PHA) adalah gangguan fungsi hati yang diakibatkan oleh konsumsi alkohol dalam waktu yang lama dengan jumlah tertentu. Penyakit hati alkoholik terbagi atas perlemakan hati (*fatty liver*), hepatitis alkoholik (*alcoholic hepatitis*) dan sirosis (*cirrhosis*). Perlemakan hati biasa ditemukan pada >90% peminum alkohol rekuren dan berat. Dari sebagian peminum alkohol berat tersebut, sekitar 10-30% akan berkembang menjadi penderita hepatitis alkoholik, dan akan terus berkembang menjadi sirosis bila tidak ada intervensi. Prognosis dari PHA berat buruk, dimana angka mortalitas penderita sirosis dalam 4 tahun hampir mencapai 60%.^{14,15}

Dalam Islam disebutkan bahwa madu dapat digunakan sebagai penyembuh berbagai macam penyakit. Al Quran dan Hadits dengan jelas mengungkapkan tentang hal tersebut. Seperti yang telah disebutkan dalam surat An-Nahl: 68-69 dan Al-Hadits, yang merekomendasikan madu sebagai penyembuh berbagai macam penyakit.¹⁶

Madu merupakan cairan manis yang dihasilkan oleh lebah berasal dari berbagai sumber nektar. Nektar adalah semacam cairan yang dihasilkan oleh kelenjar nektar tumbuhan, kaya akan berbagai bentuk karbohidrat (3-87%), seperti sukrosa, fruktosa dan glukosa, mengandung sedikit senyawa-senyawa pengandung nitrogen, seperti asam-asam amino, amida-amida, asam-asam organik, vitamin- vitamin, senyawa aromatik dan juga mineral-mineral.¹⁷ Madu juga merupakan produk lebah yang memiliki nilai ekonomi tinggi dan paling banyak ditemukan di pasaran. Manfaat madu diantaranya untuk pengobatan, pemeliharaan kesehatan, bahan pengawet alami, serta bahan pemanis makanan dan minuman. Madu telah terbukti dapat digunakan sebagai obat luka bakar dan antioksidan. Secara spesifik madu dapat digunakan untuk mencegah kerusakan hepar akibat obstruksi duktus biliaris komunis maupun akibat kista sistiserkus dalam hati. Madu diketahui memiliki kandungan asam organik, mineral, vitamin, serta kaya akan zat-zat aktif yang berperan sebagai antioksidan yang dapat melindungi hepar dari kerusakan. Berbagai penelitian juga menegaskan bahwa antioksidasi *phenolic* yang ada dalam madu sangat efektif sehingga dapat menambah ketahanan tubuh untuk melawan stres oksidatif.^{18,19} Madu yang digunakan peneliti yaitu madu sumbawa yang berwarna coklat pekat dan lembut.

Penulis memilih tuak untuk diinduksi pada tikus putih (*Rattus Norvegicus*L.) jantan galur wistar karena tuak banyak dikonsumsi masyarakat dan banyak diperjualkan dengan bebas. Berdasarkan hal tersebut maka penulis ingin membuktikan pengaruh pemberian madu terhadap kadar kolesterol total dan trigliserida tikus yang diinduksi tuak.

METODE PENELITIAN

Jenis Penelitian

Penelitian menggunakan metode *True Experiment* dengan rancangan “*pretest-posttest with control group design*” untuk mengetahui pengaruh pemberian madu terhadap kadar kolesterol total dan trigliserida tikus putih jantan galur wistar (*Rattus Norvegicus L.*) yang diinduksi tuak.

Analisis Data

Data dianalisis menggunakan perangkat komputer dengan program statistik yang berguna untuk mengolah dan menganalisis penelitian. Data akan dianalisis dengan menggunakan program komputer SPSS (*Statistic package for science*).

Data disajikan dalam tabel distribusi, data yang didapat dari setiap parameter (variabel) pengalaman dicatat dan disusun ke dalam bentuk tabel. Dari data yang didapat dilakukan uji Test Normalitas dengan Uji *Saphiro-Wilk* setelah mendapatkan hasil yang normal maka dilanjutkan dengan menggunakan Uji nonparametric yaitu uji *Wilcoxon* dan uji *Mann-Whitney* dengan $P < 0,05$. Jika hasil nilai uji $P < 0,05$ maka terdapat pengaruh pemberian madu terhadap kadar kolesterol total dan trigliserida tikus jantan (*Rattus norvegicus L.*) galur wistar yang telah diinduksi tuak.

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini mendapat persetujuan etik penelitian kesehatan dari Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara No.39/KEPK/FKUMSU/2017 (Lampiran 4) untuk menggunakan hewan sebagai subjek penelitian. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan metode “*pretest-posttest with control group design*”. Pengukuran dilakukan dengan membandingkan tingkat perbaikan antara kelompok kontrol dengan kelompok eksperimen.

Penelitian ini menggunakan sampel sebanyak 32 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus L.*) jantan galur wistar dan dibagi menjadi 2 kelompok, yang masing-masing terdiri dari 16 ekor tikus yaitu kelompok kontrol dan perlakuan. Pada penelitian ini tikus putih (*Rattus norvegicus L.*) jantan galur wistar diadaptasi selama satu minggu, berikutnya tikus diinduksi tuak selama 14 hari, setelah itu pada hari ke 15 dilakukan pemeriksaan kadar kolesterol total dan trigliserida, dilanjutkan pemberian madu selama 14 hari. Kemudian dilakukan pemeriksaan kadar kolesterol total dan trigliserida pada hari ke 30.

Pemeriksaan kadar kolesterol total dan trigliserida dilakukan sebanyak dua kali yaitu setelah pemberian tuak dan setelah pemberian madu. Kemudian hasil dari penelitian tersebut didapati hasil pemeriksaan kadar kolesterol total dan trigliserida

Tabel 4.1 Hasil pemeriksaan kadar kolesterol total sebelum dan sesudah pemberian madu

Sampel	Pre Madu (mg/dl)	Post Madu (mg/dl)
K1	44,74	51,46
K2	52,88	57,62
K3	68,72	34,45
K4	54,30	44,99
K5	33,22	13,20
K6	58,29	34,60
K7	57,63	31,26
K8	58,13	32,83
K9	71,95	48,59
K10	59,77	47,44
K11	56,11	25,78
K12	48,46	46,97
K13	59,44	41,34
K14	36,49	52,56
K15	66,98	40,76

K16	56,43	106,2
P1	32,94	47,96
P2	60,48	45,41
P3	68,32	34,13
P4	72,24	44,94
P5	55,39	16,23
P6	56,05	25,94
P7	46,27	38,67
P8	40,54	42,17
P9	73,04	49,01
P10	70,86	43,53
P11	70,09	43,11
P12	35,95	32,67
P13	31,41	10,44
P14	71,18	27,04
P15	42,72	32,41
P16	37,75	11,90

Tabel 4.2 Hasil pemeriksaan kadar trigliserida sebelum dan sesudah pemberian madu

Sampel	Pre Madu (mg/dl)	Post Madu (mg/dl)
K1	235,10	60,97
K2	96,46	71,02
K3	134,10	33,30
K4	146,20	74,47
K5	48,83	56,54
K6	149,20	34,72
K7	44,93	5,55
K8	60,52	39,22
K9	51,93	53,99
K10	74,04	35,32
K11	112,30	32,32
K12	211,00	41,77
K13	52,46	45,29
K14	69,98	42,89
K15	199,60	36,07
K16	70,22	29,40
P1	92,96	12,75
P2	92,17	65,99
P3	45,17	25,57
P4	64,73	71,69
P5	58,53	55,19
P6	82,86	54,22
P7	45,73	85,64
P8	177,70	134,90
P9	103,80	160,10
P10	67,36	100,40
P11	87,24	77,32

P12	83,90	78,89
P13	48,11	38,20
P14	54,87	51,07
P15	16,30	45,59
P16	137,50	48,22

Berdasarkan data hasil pemeriksaan kolesterol total dan trigliserida tikus tersebut, dilakukan uji normalitas Shapiro-Wilk, didapatkan hasil sebagai berikut:

Tabel 4.3 Hasil uji normalitas kolesterol total dan trigliserida sebelum dan sesudah madu

Sampel			N	Normalitas
Kolesterol Total	Kontrol	Pre	16	0,326
		Post		0,06
	Perlakuan	Pre	16	0,036
		Post		0,075
Trigliserida	Kontrol	Pre	16	0,029
		Post		0,567
	Perlakuan	Pre	16	0,002
		Post		0,530

Data hasil uji normalitas tersebut menunjukkan beberapa perbedaan, diantaranya, pada uji normalitas kolesterol total kelompok kontrol, didapati hasil pre $p > 0,05$ yang artinya data berdistribusi normal. Sedangkan pada post, $p < 0,05$ yang artinya data tidak berdistribusi normal. Pada uji normalitas kolesterol total kelompok perlakuan, didapati hasil pre, $p < 0,05$ yang artinya data tidak berdistribusi normal. Sedangkan pada post, $p > 0,05$ maka data berdistribusi normal. Uji normalitas pada variabel trigliserida kelompok kontrol menunjukkan hasil pre, $p < 0,05$, artinya data tidak berdistribusi normal. Sedangkan pada post, $p > 0,05$ yang artinya data berdistribusi normal. Selanjutnya, pada uji normalitas trigliserida kelompok perlakuan menunjukkan hasil pre, $p < 0,05$, yang artinya data tidak berdistribusi normal. Sedangkan pada post, $p > 0,05$ yang artinya data berdistribusi normal. Data hasil analisis terlampir (Lampiran 5).

Data yang tidak berdistribusi normal tersebut tidak memenuhi syarat untuk dilakukan uji *T-test dependent* dan *T-test independent*, maka analisis data dilanjutkan dengan menggunakan uji *nonparametric* yaitu uji *Wilcoxon* dan *Mann-Whitney*.

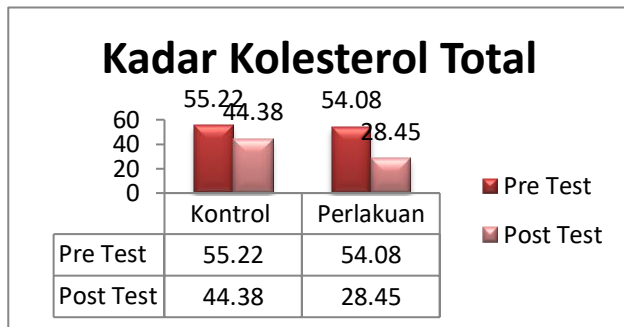
Analisa Data

Setelah dilakukan uji *Wilcoxon* dan *Mann-Whitney*, didapat:

Tabel 4.2 Hasil uji *Wilcoxon* dan *Mann-Whitney* kolesterol total kelompok kontrol dan perlakuan

Kelompok	Sig.	P	Kemaknaan
Kolesterol Total kelompok kontrol Pre dan Post	0,034	<0,05	Signifikan
Kolesterol Total kelompok perlakuan Pre dan Post	0,001	<0,05	Signifikan
Selisih Kolesterol total Perlakuan VS Kontrol	0,033	<0,05	Signifikan

Dari tabel di atas, didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kolesterol total kelompok kontrol sebelum pemberiann madu dengan kelompok kontrol sesudah pemberian madu. Selain itu, terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan sebelum pemberian madu dengan kelompok perlakuan sesudah pemberian madu. Hal ini menunjukkan bahwa ada pengaruh pemberian madu terhadap kadar kolesterol total tikus. Perbedaan yang signifikan ini juga terlihat antara kelompok perlakuan sesudah pemberian madu dengan kelompok kontrol sesudah pemberian madu. Hal ini menunjukkan terdapat pengaruh pemberian madu pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol tanpa pemberian madu. (Lampiran 6)



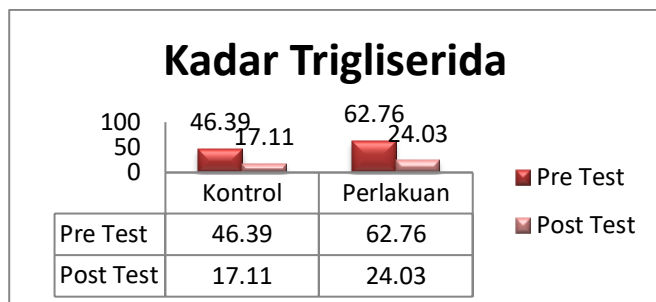
Gambar 4.1 Rata-rata kadar kolesterol total

Pada grafik diatas, didapati rata-rata kadar kolesterol total kelompok kontrol pada tahap pretest adalah 55,22 mg/dl, sementara rata-rata kadar kolesterol total pada tahap posttest adalah 44,38 mg/dl. Diketahui secara rata-rata terdapat penurunan kadar kolesterol total. Pada kelompok perlakuan didapati rata-rata kadar kolesterol total pada tahap pretest adalah 54,08 mg/dl, sementara rata-rata kadar kolesterol total pada tahap posttest adalah 28,45 mg/dl. Hasil nilai rata-rata grafik diatas menunjukkan terdapat penurunan kadar kolesterol total yang lebih besar pada kelompok perlakuan daripada kelompok kontrol setelah proses induksi madu.

Tabel 4.3 Hasil uji Wilcoxon dan Mann-Whitney trigliserida kelompok kontrol dan perlakuan

Kelompok	Sig.	P	Kemaknaan
Trigliserida kelompok kontrol Pre dan Post	0,034	<0,05	Signifikan
Trigliserida kelompok perlakuan Pre dan Post	0,010	<0,05	Signifikan
Selisih Trigliserida Perlakuan VS Kontrol	0,228	>0,05	Tidak signifikan

Dari tabel di atas, didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara trigliserida kelompok kontrol sebelum pemeberiann madu dengan kelompok kontrol sesudah pemberian madu. Selain itu, terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan sebelum pemberian madu dengan kelompok perlakuan sesudah pemberian madu. Hal ini menunjukkan bahwa ada pengaruh pemberian madu terhadap kadar trigliserida tikus. Namun, tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara trigliserida kelompok perlakuan sesudah pemberian madu dengan kelompok kontrol sesudah pemberian madu. Hal ini menunjukkan tidak terdapat pengaruh pemberian madu pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol tanpa pemberian madu. (Lampiran 7)



Gambar 4.2 Rata-rata kadar triglisierida

Pada grafik diatas, didapati rata-rata kadar triglisierida pada tahap pretest adalah 46,39 mg/dl, sementara rata-rata kadar triglisierida pada tahap posttest adalah 17,11 mg/dl. Diketahui secara rata-rata terdapat penurunan kadar triglisierida. Pada kelompok perlakuan didapati rata-rata kadar triglisierida pada tahap pretest adalah 62,76 mg/dl, sementara rata-rata kadar triglisierida pada tahap posttest adalah 24,03 g/dl. Hasil nilai rata-rata grafik diatas menunjukkan terdapat penurunan kadar triglisierida yang lebih besar pada kelompok perlakuan daripada kelompok kontrol setelah proses induksi madu.

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, pemberian tuak dapat memicu kerusakan fungsi hepar, sehingga mempengaruhi metabolisme lipid. Hal ini dikarenakan tuak Metabolisme etanol di dalam sel hati dapat menyebabkan peningkatan produksi radikal bebas dengan berbagai mekanisme sehingga terjadi stress oksidatif yang akan merusak jaringan hati. Reaksiantara etanol dengan H2O2 dan radikal reaktif spesies yang lain akan menghasilkan radikal hidroksietil yang merupakan oksidan kuat. Radikal hidroksietil dapat mengoksidasi lipid dan protein sel hepar sehingga terjadi kerusakan jaringan hepar.⁴⁶ Sumber radikal bebas adalah xianthin oxidase dan nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) sebab penghambatan enzim tersebut dapat menurunkan produksi radikal bebas pada tikus yang diberikan etanol.⁴⁷ Peningkatan radikal bebas akibat pemberian alkohol juga terjadi melalui mekanisme induksi enzim, dimana alkohol akan menginduksi sitokrom P-450 sehingga enzim tersebut meningkat. Enzim sitokrom P-450 dapat meningkatkan radikal bebas secara langsung dengan membentuk radikal superoksid maupun secara tidak langsung melalui NADPH.⁴⁸

Penelitian yang dilakukan oleh Cavalini dkk juga menyebutkan bahwa konsumsi alkohol yang berlebihan dapat meningkatkan kadar kolesterol total dan triglisierida. Hal ini dikarenakan akibat peningkatan sintesis apo A-1 dan perubahan pada aktivitas protein pemindah ester kolesterol.²⁶ Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh penulis yang menunjukkan adanya peningkatan kadar kolesterol total dan triglisierida pada kelompok kontrol dan perlakuan tahap pretest (induksi tuak) dari nilai normal kolesterol total dan triglisierida pada tikus.

Pada kelompok kontrol tahap posttest terjadi penurunan rerata kadar kolesterol total dari 55,22 menjadi 44,38. Begitu juga dengan kadar triglisierida yang mengalami penurunan rerata dari 46,39 menjadi 17,11. Hal ini dapat terjadi karena penghentian induksi tuak, sehingga sel heaptosit mengalami regenerasi dengan sendirinya. Sedangkan pada kelompok perlakuan tahap posttest juga terjadi penurunan kadar kolesterol total yang lebih besar dari kelompok kontrol dengan rerata 54,08 menjadi 28,45. Juga pada kelompok perlakuan tahap posttest, kadar triglisierida mengalami penurunan yang lebih besar daripada kelompok kontrol dengan rerata 62,76 menjadi 24,03. Hal ini sesuai dengan penelitian bahwa madu mengandung senyawa antioksidan yang dapat menghambat proses oksidasi lipid. terhambatnya proses oksidasi lipid menyebabkan terhambatnya proses pembentukan asetil co-A yang berperan dalam biosintesis triglisierida, sehingga kadar triglisierida dalam serum menurun.⁴⁹

Selain itu, juga terdapat perbedaan yang bermakna antara selisih kolesterol total kelompok perlakuan tahap posttest dengan kelompok kontrol tahap posttest, hal ini menunjukkan bahwa terdapat pengaruh pemberian madu terhadap kadar kolesterol total tikus. Namun, tidak ditemukan adanya perbedaan yang bermakna antara selisih triglisierida kelompok perlakuan tahap posttest dengan kelompok kontrol tahap

posttest. Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat pengaruh pemberian madu terhadap kadar trigliserida tikus.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan pada tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) jantan galur wistar yang diinduksi tuak, maka dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Kadar kolesterol total dan trigliserida tikus putih (*Rattus Norvegicus* L.) jantan galur wistar yang diinduksi tuak adalah dijumainya kenaikan rata-rata pada kadar kolesterol total dan trigliserida.
2. Kadar kolesterol total dan trigliserida tikus putih (*Rattus Norvegicus* L.) jantan galur wistar yang diinduksi madu setelah diinduksi tuak adaah dijumainya penurunan rata-rata kadar kolesterol total dan trigliserida.

SARAN

1. Untuk penelitian selanjutnya sebaiknya menggunakan waktu penelitian lebih dari 14 hari, untuk masing masing induksi tuak dan madu.
2. Sebaiknya dilakukan pemeriksaan awal untuk kadar kolesterol total dan trigliserida.
3. Sebaiknya dilakukan pengecekan kadar kolesterol dan trigliserida dari pakan tikus.

REFERENSI

- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002 [cited 2011 Nov 4]; 288:2709-2716.
- Krummel DA. Medical nutrition therapy in cardiovascular disease. Dalam: Mahan LK, Escott-Stump S, editor. *Krause's food, nutrition and diet therapy* 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2004.
- WHO. The ten leading causes of death by broad income group [Internet]. c2011 [cited 2011 Sept 10]. Available online at: <http://www.who.int/>
- Sargowo D, Andarini S. Pengaruh Komposisi Asupan Makan terhadap Komponen Sindrom Metabolik pada Remaja. *J Kardiologi Indones*. [Internet]. 2011 [cited 2012 Feb 2]; 32:14-23.
- Li ZY, Zu GB, Xia TA. Prevalence rate of metabolic syndrome and dyslipidemia in a large professional population in Beijing. *Atherosclerosis* [Internet]. 2006 [cited 2011 Nov 20]; 184(1):188-192.
- Colpo A. LDL cholesterol: bad, cholesterol, or bad science. *Journal of American Physicians and Surgeons* [Internet]. 2005[cited 2011 Oct 12];10(3).
- Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI). 2009. Kolesterol. Pangan dan Kesehatan. UPT-Balai Informasi Teknologi.
- Almatsier S. Prinsip dasar ilmu gizi. Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama; 2004.
- Jawi IM, Yasa WPS, Saputra H. Gambaran histologi hepar serta kadar SGOT dan SGPT darah mencit yang diberi alkohol secara akut dan kronik: *Dexamedica*; 2007. Vol 20.p.23-26.
- Sunanto, Aren. Budidaya dan multigunanya. Yogyakarta: Kanisius; 1993.
- Miller NS, Mark, SG. Alcohol. New York: Plenum Medical Book Co; 1991.
- Chamulitrat W, Carnal J, Reed N.M, Spitzer J.J. In vivo endotoxin enhance biliary ethanol-dependent free radical generation. *AJP Gastrointest Liver Physiol*; 1988 274 (4):G653-G661.
- Maulida Herizah. Pengaruh pemberian madu terhadap fungsi hepar tikus jantan (*Rattus Norvegicus*, L.) yang diinduksi tuak. Medan: Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara; 2016.
- Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Harrison's principle of internal medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. Chapter 307, Alcoholic Liver Disease.
- Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics; 2006.
- Kamarulzaidi A, Zulkifli MY, Adli HSD. Saran penggunaan madu oleh Al-Quaran dan sokongan saintifik mengenai khasiatnya untuk memori. Kuala Lumpur, Malaysia: Universiti Malaya; 2012.

- Standar Nasional Indonesia 01-3545-2004; 2004.
- Erguder BI, Kilicoglu SS, NamusluM, Devrim E, Kismet K, Durak I, et al. Honey prevent hepatic damage induced by obstruction of the common bile duct. *World J Gastroenterol*; 2008.
- Moruk AKO, Wigunaningsih W, Salam, A, Uleander B, Hernawardi. *Madu obat dan suplemen*. Bali: Pak Oles Centre; 2006.
- Sibarani RP, Rudijanto A, Dekker J, Hiene RJ. The Petai China Study: Metabolic Syndrome Among Obese Indonesian Chinese Adolescents. *The Indonesian Journal of Internal Medicine [Internet]*. 2006 [cited 2012 Jan 27]; 38: 142-144.
- Atmarita. Nutrition Problem in Indonesia [Internet]. c2005 [cited 2011 Nov 2]. Available from: <http://www.gizi.net/download/nutrition%20%problem%20in%20Indonesia.pdf>
- Nakamura Y, Kaihara A, Yoshii K, Tsumura Y, Ishimitsu S, Tonogai Y. Content and composition of isoflavonoids in mature or immature beans and bean sprouts consumed in japan. *Journal of Health Science [Internet]*. . 2001 [cited 2011 Sept 10]; 47(4):394–406.
- Winarsi H. *Isoflavon, berbagai sumber, sifat, dan manfaatnya pada penyakit degeneratif*. Yogyakarta: Gajah Mada University Press; 2005.
- Atmarita. Nutrition Problem in Indonesia [Internet]. c2005 [cited 2011 Nov 2]. Available from: <http://www.gizi.net/download/nutrition%20%problem%20in%20Indonesia.pdf>
- Taku K, Umegaki K, Sato Y, Taki Y, Endoh K, Watanabe S. Soy isoflavones lower serum total and LDL cholesterol in humans: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr [Internet]*. 2007 [cited 2011 Dec 12]; 85:1148 –56.
- Cavalini DCU, Abdalla DSP, Vendramini RC, Bedani RB, Borndespacho LQ, Pauly-Silveira ND, et al. Effects of isoflavone-supplemented soy yogurt on lipid parameters and atherosclerosis development in hypercholesterolemic rabbits: a randomized double-blind study. *Lipids in Health and Disease [Internet]*. 2009 [cited 2012 Feb 3]; 8:40.
- Y.Zhou,J.Zheng,S.Li,T.Zhou,P.Zhang,andH.-B.Li,“Alcoholic beverage consumption and chronic diseases,” *International Journal of Environmental Research and Public Health*,vol. 13, no. 6, article 522, 2016.
- G. Arteel, L. Marsano, C. Mendez, F. Bentley, and C. J. McClain,“Advances in alcoholic liver disease,”*Best Practice and Research in Clinical Gastroenterology*,vol.17,no.4,pp.625–647,2003.
- Yuniastuti A dan Purwaningsih E. Pengaruh pemberian susu fermentasi lactobacillus casei galur shirota terhadap kadar fraksi lipid serum dan jumlah coliform serta lactobacilli pada feses tikus hiperkolesterolemi. *M Med Indones [Internet]*. 2004 [cited 2011 Nov 17]; 39(4).
- Wu Z, Song L, Huang D. Polyphenolic antioxidants and phytoalexins changes in germinating legume seeds with food grade fungal *Rhizopus oligopus* Stress. 2011.
- Suranto A. *Khasiat dan manfaat madu herbal*. Tangerang: PT. Agromedia Pustaka; 2004.
- Tirtawinata TC. *Makanan dalam perspektif Al-Quran dan ilmu gizi*. Jakarta: Balai Penerbit FK UI; 2006.
- Saptorini E. *Madu, cairan emas kaya antioksidan*. Bogor: AKA; 2003.
- Sakri, FM. *Madu dan khasiatnya*. Yogyakarta: Dinadra Pustaka Indonesia; 2015.
- Hotman N. *Perbandingan fungsi sosial minuman beralkohol pada masyarakat batak dan masyarakat jepang*. Medan: FK USU; 2008.
- Halim A, Eka A. *Pembuatan bioethanol dari nira siwalan secara fermentasi fase cair menggunakan fermipan*. Semarang: UNDIP; 2009.
- Noviyanti R., *Pengaruh konsumsi minuman tuak terhadap erosi gigi di kecamatan maiwa kabupaten enrekang*. Makassar: UNHAS; 2014.
- Aritonang. *Gambaran kebiasaan konsumsi tuak dan status gizi pada pria dewasa di desa suka maju kecamatan pahae jae kabupaten tapanuli utara tahun 2012*. Medan: USU; 2013.
- Mahkamah Agung. *Putusan 42P/HUM/2012*; 2012.
- Iskandar Y. *Penentuan konsentrasi alkohol dalam tapai ketan hitam secara piknometri berdasarkan lama waktu fermentasi*. Jatinagor: UNPAD; 2012.
- Departemen Kesehatan R.I *Laporan badan penelitian dan pengembangan kesehatan*, Jakarta: Depkes RI; 2008.

- Y.-W. Cao, Y. Jiang, D.-Y. Zhang et al., "Protective effects of *Penthorum Chinense* Pursh against chronic ethanol-induced liver injury in mice," *Journal of Ethnopharmacology*, vol.161, pp.92–98, 2015.
- S. Li, H.-Y. Tan, N. Wang et al., "The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases," *International Journal of Molecular Sciences*, vol.16, no.11, pp.26087–26124, 2015.
- F.Wang, Y.Li, Y.J.Zhang, Y.Zhou, S.Li, and H.B.Li, "Natural products for the prevention and treatment of hangover and alcohol use disorder," *Molecules*, vol.21, no.1, article64, 2016.
- Hammad S. 99 resep sehat dengan madu. Solo: Aqwamedika; 2009.
- Chamulitrat, W. Carnal, J. Reed, N.M. Spitzer, J.J, In vivo endotoxin enhance biliary ethanol-dependent free radical generation. *AJP Gastrointest Liver Physiol*, 274 (4): G653-G661, 1988.
- Kono, H. Rusyn, I. Uesugi, Diphenyleneiodonium sulfate, an NADPH oxidase inhibitor, prevents early alcohol-induced liver injury in the rat. *AJP- Gastrointestinal and Liver Physiology* ; 280:G1005-G1012. 2001.
- Bacman, K.B. & Ames, B.N. *The Free Radical Theory of Aging Matures*. 1998.
- Botham KM, Mayes PA. *Metabolisme asilgliserol dan sfingolipid*. In: Murray RK, Granner DK, Rodwell VW, editors. *Biokimia Harper*. 27th ed. Jakarta: Penerbit Buku Kodokteran EGC, 2006; 217-237, 239-249.