

Changes HDL and LDL Levels After Using Olive Oil and Figs Extract on White Rats with A High-Fat Diet

Musdalifah Alhumaerah¹, Rachmat Faisal Syamsu^{2*}, Marzelina Karim³, Nesyana Nurmadilla⁴, Zulfitriani Murfat⁵

¹Student of the Medical Education Study Program, Faculty of Medicine, Indonesian Muslim University, Makassar, Indonesia;

²IKM-IKK Section, Faculty of Medicine, Indonesian Muslim University, Makassar, Indonesia;

³Departement of Microbiology, Faculty of Medicine, Indonesian Muslim University, Makassar, Indonesia;

⁴Departement of Nutritional Sciences, Faculty of Medicine, Indonesian Muslim University, Makassar, Indonesia;

⁵Departement of Biochemistry, Faculty of Medicine, Indonesian Muslim University, Makassar, Indonesia;

Article History

Received: January 06th, 2024

Revised : January 30th, 2024

Accepted : February 18th, 2024

*Corresponding Author:

Rachmat Faisal Syamsu, IKM-
IKK Section, Faculty of
Medicine, Indonesian Muslim
University, Makassar, Indonesia
Email:

rachmatfaisal.syamsu@umi.ac.id

Abstract: Hypercholesterolemia often initiates the pathogenesis of atherosclerosis which can occur slowly. As free radicals increase, the need for antioxidants also increases. Reducing LDL and increasing HDL levels is the target of therapy for hyperlipidemia patients with the main goals of lifestyle changes and drug therapy. Olive oil and fig extract have therapeutic benefits as alternative treatments from MUFA content dominated by oleic acid and phenolic compounds. The polyphenol content is known to inhibit the formation of atherosclerosis and inhibit the increase in MCP-1 levels in white mice on a high-fat diet. Therefore, it is hoped that the administration of figs extract and olive oil can overcome dyslipidemia, especially changes in HDL and LDL levels in white mice. To determine changes in HDL and LDL levels. The research conducted was a true experimental research was used with a Pre-Post control group research design and test statistical analysis with *Microsoft Office 2013*. Showed there was an effect of fig extract (*Ficus Carica L*) on changes in HDL levels and the effect of olive oil (*Olea europea L*) on changes in LDL levels in white rats (*Rattus novergicus*) fed a high-fat diet. The intervention of fig extract and olive oil had a significant effect on the group given the single intervention.

Keywords: Atherosclerosis, figs, HDL, high-fat diet, hyperlipidemia, LDL, olive oil.

Pendahuluan

Hiperkolesterolemia merupakan keadaan yang seringkali menjadi awal dari patogenesis aterosklerosis yang dapat terjadi secara perlahan yang ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol dalam darah dan tahap kronis menyebabkan timbunan plak aterosklerosis di dinding pembuluh darah. Dislipidemia merupakan keadaan kadar lipid yang tidak normal dalam peredaran darah, yaitu kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) yang menurun serta kadar *Low Density Lipoprotein*

(LDL) meningkat melebihi nilai normal. Berdasarkan data dari WHO, kematian akibat penyakit kardiovaskular mencapai 7,4 juta yang disebabkan oleh penyakit jantung coroner dan sekitar 6,7 juta orang disebabkan stroke. Di Indonesia mencapai 1,5% pada penduduk dengan semua usia, sedangkan menurut Riskesdas prevalensi penyakit jantung di Sulawesi Selatan mencapai 1,46% di usia 65-75 tahun (Lukitasari *et al.*, 2019; Rachmawati *et al.*, 2021; Riskesdas, 2018).

Aterosklerosis merupakan suatu perubahan dinding arteri yang menimbulkan

kekakuan dan penebalan pembuluh arteri. Selain inflamasi, peningkatan radikal bebas turut berperan pada proses terbentuknya aterosklerosis. Meningkatnya radikal bebas pada jaringan endotel disebabkan oleh ketidakseimbangan aktivitas oksidasi dan antioksidan yang diakibatkan oleh hiperlipidemia., sehingga penurunan LDL merupakan target dalam terapi pasien dengan hiperlipidemia. Selain penyakit jantung koroner dan stroke, aterosklerosis juga dapat menyebabkan syndrome metabolik (Lukitasari *et al.*, 2019). Pengelolaan dislipidemia diperlukan strategi kompetitif untuk mengendalikan kadar profil lipid dan faktor metabolik lainnya seperti hipertensi, diabetes dan obesitas. Selain itu, faktor penyakit kardiovaskular lainnya seperti merokok dan gaya hidup harus dikendalikan untuk menceah komplikasi lanjutan pada pasien dengan penyakit aterosklerosis yang jelas (Saragih, 2020).

Perubahan gaya hidup dan memberikan terapi farmakologi untuk menurunkan risiko terjadinya atau adanya serangan ulang dari berbagai penyakit kardiovaskular. Namun seringkali pemberian terapi farmakologi yang diindikasikan tidak memberikan dampak efektif untuk setiap gangguan lipoprotein atau bahkan memberikan efek samping tertentu. Studi yang dilakukan oleh (Martínez-González *et al.*, 2019) membuktikan bahwa diet Mediterania yang dilengkapi dengan minyak Zaitun *extra virgin* sangat konsisten dalam mengurangi tingkat penyakit kardiovaskular total, penyakit jantung koroner dan stroke iskemik. Selain itu, studi oleh Keys *et al.*, (2022) dilakukan pada 16 kelompok terdiri dari 12.765 pria paruh baya yang mengikuti diet Mediterania dapat meningkatkan profil lipid darah (menurunkan trigliserida dan LDL) serta menurunkan risiko thrombosis sehingga meningkatkan fungsi endotel. Sehingga (Torres-Peña *et al.*, 2020) dalam penelitiannya menunjukkan bahwa diet Mediterania efektif dalam pencegahan penyakit kardiovaskular karena tindakan anti-inflamasi dan peningkatan kapasitas endotel (Fournié *et al.*, 2021; Matei *et al.*, 2022)

Perubahan gaya hidup, beberapa tanaman memiliki manfaat terapeutik

diantaranya adalah minyak Zaitun dan buah Tin, yang mana keduanya telah disebutkan dalam Al-Quran surah At-Tin ayat pertama (1) (*Wattini Wazzaitun*) yang artinya ‘demi buah Tin dan buah Zaitun’. Selain bagus untuk dikonsumsi, juga memiliki manfaat kesehatan bagi tubuh sehingga dapat digunakan sebagai alternatif dalam pengobatan terhadap suatu penyakit (Khasanah, 2016). Diketahui senyawa fenolik dan asam oleat minyak Zaitun yang berasal dari asam lemak tak jenuh tunggal atau *Monosaturated Fatty Acid* (MUFA) yang dapat menurunkan risiko penyakit kardiovaskular yang ditandai dengan penurunan kadar LDL pada pasien hiperkolesterolemia serta *Hydroxytyrosol* dan *oleuropein* dalam minyak Zaitun berperan dalam membuang radikal bebas dan menghambat oksidasi LDL (Mustikyantoro, 2020).

Buah Tin juga banyak mengandung senyawa fenolik yaitu polifenol dan flavonoid dengan kandungan antioksidan yang tinggi serta senyawa fitokimia yang tinggi dari jenis fenolat (Lucyani, 2019). Berdasarkan uraian diatas, penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai perubahan kadar HDL dan LDL terhadap pemberian minyak Zaitun (*Olea europea L.*) dan ekstrak buah Tin (*Ficus carica L.*) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan diet tinggi lemak. Sesuai dengan penelitian oleh (Syamsu, 2017), kebutuhan nutrisi dari tikus putih menyerupai kebutuhan nutrisi pada manusia. Selain itu, siklus hormonal pada tikus putih dengan jenis kelamin jantan tidak mudah terpengaruh sehingga dapat digunakan serta diberikan intervensi sebagai hewan coba dalam penelitian ini.

Bahan dan Metode

Alat dan bahan penelitian

Alat yang digunakan pada penelitian ini yaitu kandang pemeliharaan hewan coba, timbangan digital, sonde lambung, sarung tangan (Latex), spoit 1 ml, 3 ml, dan 5 ml serta alat pengukur profil lipid (merk *Lipid Pro*). Adapaun bahan yang digunakan yaitu tikus putih, minyak Zaitun merk Borges dengan komposisi 100% minyak Zaitun free cholesterol. Makanan dan minuman standar tikus putih, buah Tin kering yang telah dikeringkan. Pakan tinggi lemak

(PTL) dibuat dengan campuran PTU 0,1% yang dilarutkan ke dalam 1000 mL aquades. Kemudian kuning telur dilarutkan dalam PTU.

Metode penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian yang bersifat eksperimental murni (*true experimental research*). Dalam penelitian ini digunakan design penelitian kelompok control (*pre-post control group design*) dengan melakukan observasi untuk melihat perbedaan pada sampel sebelum dan setelah pemberian intervensi.

Prosedur penelitian

Kelompok I (Kontrol Positif), diberi makan standar serta PTL tanpa pemberian intervensi minyak Zaitun dan/atau ekstrak buah Tin. Setiap pekan dilakukan pengukuran kadar HDL dan LDL untuk melihat pengaruh pemberian PTL sebagai diet tinggi lemak pada hewan coba. Pengukuran kadar HDL dan LDL dilakukan setelah intervensi PTL selama 32 hari (*Pre-test*), kemudian kembali dilakukan pada hari ke 66 untuk membandingkan kadar HDL dan LDL hewan coba terhadap kelompok lain dengan intervensi berbeda.

Kelompok II (Pemberian PTL+Minyak Zaitun), hewan coba diberi makanan standar serta pakan tinggi lemak dengan komposisi kuning telur bebek dan propiltiourasil, aquades. Pemberian intervensi minyak Zaitun (0,36 mL/200grBB) secara oral menggunakan sonde lambung. Pengukuran kadar HDL dan LDL dilakukan setelah pemberian PTL selama 32 hari (*Pre-test*), kemudian kembali dilakukan pada hari ke 66 setelah intervensi minyak Zaitun (*Post-Test*).

Kelompok III (Pemberian PTL+Ekstrak Buah Tin), hewan coba diberi makanan standar serta pakan tinggi lemak dengan komposisi kuning telur bebek dan propiltiourasil, aquades dan intervensi ekstrak buah Tin (3,6 mL/200grBB) secara oral menggunakan sonde lambung. Pengukuran kadar HDL dan LDL dilakukan setelah pemberian PTL selama 32 hari (*Pre-test*), kemudian kembali dilakukan pada hari ke 66 setelah intervensi ekstrak buah Tin (*Post-Test*).

Kelompok IV (Pemberian PTL+Minyak Zaitun+Ekstrak Buah Tin), hewan coba diberi makanan standar serta pakan tinggi lemak dengan komposisi kuning telur bebek dan propiltiourasil, aquades dan intervensi minyak Zaitun (*Olive oil*

0,36 mL/200grBB dan ekstrak buah Tin (*Ficus carica L.*) 3,6 mL/200grBB secara oral menggunakan sonde lambung. Pengukuran kadar HDL dan LDL dilakukan setelah intervensi PTL selama 32 hari (*pre-test*), kemudian kembali dilakukan pada hari ke-66 setelah intervensi minyak Zaitun dan ekstrak buah Tin (*post-test*).

Analisis data

Data yang diperoleh dari hasil penelitian ini dianalisis menggunakan aplikasi *Microsoft Excel* tahun 2013 untuk mengetahui perubahan yang terjadi, baik sebelum maupun sesudah pemberian ekstrak buah Tin dan minyak Zaitun terhadap kadar HDL dan LDL tikus putih.

Pengambilan Sampel Darah

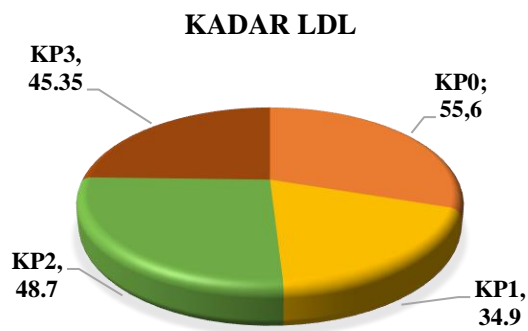
Pengambilan sampel pada hewan coba dilakukan pada pembuluh kapiler dari ekor tikus. Pengambilan dilakukan dengan cara diinsisi atau digunting dan segera setelah darah keluar, digunakan strip dari alat pengukur kadar profil lipid lalu tunggu 1-2 menit dan hasil pengukuran dapat dilihat dari alat *lipid pro*.

Hasil dan Pembahasan

Penelitian ini dilakukan di laboratorium UP3M (Unit Penelitian, Publikasi dan Pengabdian Masyarakat) Fakultas Kedokteran Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Sulawesi Selatan. Sampel yang digunakan sebanyak 28 ekor tikus putih. Aklimatisasi pada hewan coba terlebih dahulu dilakukan selama satu pekan, kemudian mengukur berat badan agar memenuhi standar sampel dengan berat 150-200 gr. Selanjutnya tikus dibagi menjadi 4 kelompok dan dilakukan pengambilan darah (*pre-test*) untuk menilai kadar kolesterol LDL dan HDL dan selanjutnya dilakukan intervensi selama 28 hari.

Kadar HDL

Kelompok dengan ekstrak buah Tin, didapatkan nilai rerata HDL sebelum pemberian PTL adalah 20 mg/dL, kemudian setelah pemberian PTL adalah 44 mg/dL dan setelah perlakuan intervensi ekstrak buah Tin adalah 20mg/dL dengan selisih *delta mean* (sebelum-sesudah = 24,00).



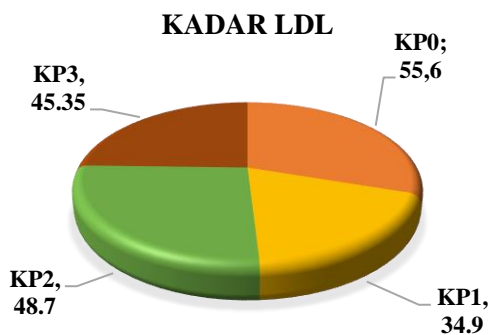
Gambar 1. Hasil pengukuran kadar HDL

Keterangan :

- * KP0 : Kelompok Kontrol (PTL)
- * KP1: Kelompok 1 (PTL+Minyak Zaitun)
- * KP 2 Kelompok 2 (PTL+Ekstrak Buah Tin)
- * KP3: Kelompok (PTL+Minyak Zaitun+Ekstrak buah Tin)
- * Pre-Test : Pengukuran kadar HDL setelah proses aklimatisasi dan sebelum pemberian PTL.
- * Midle-Test : Pengukuran kadar HDL setelah pemberian PTL dan sebelum pemberian minyak Zaitun dan/atau ekstrak buah Tin.
- * Post-Test : Pengukuran kadar HDL setelah pemberian PTL dan intervensi minyak Zaitun dan/atau ekstrak buah Tin.

Kadar LDL

Kelompok dengan intervensi minyak Zaitun didapatkan kadar LDL sebelum pemberian PTL adalah 34,9 mg/dL (pre-test), setelah pemberian PTL meningkat sebesar 56,16% (middle test) dan setelah intervensi minyak Zaitun kadar LDL meningkat sebesar 30,4%. Kelompok ini mengalami penekanan peningkatan kadar LDL dibanding dengan kelompok intervensi lain.



Gambar 2. Hasil pengukuran kadar LDL

Keterangan :

- * KP0 : Kelompok Kontrol (PTL)
- * KP1: Kelompok 1 (PTL+Minyak Zaitun)
- * KP 2 Kelompok 2 (PTL+Ekstrak Buah Tin)
- * KP3: Kelompok (PTL+Minyak Zaitun+Ekstrak buah Tin)
- * Pre-Test : Pengukuran kadar HDL setelah proses aklimatisasi dan sebelum pemberian PTL.
- * Midle-Test : Pengukuran kadar HDL setelah pemberian PTL dan sebelum pemberian minyak Zaitun dan/atau ekstrak buah Tin.
- * Post-Test : Pengukuran kadar HDL setelah pemberian PTL dan intervensi minyak Zaitun dan/atau ekstrak buah Tin.

Pembahasan

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui perubahan kadar HDL dan LDL terhadap pemberian Minyak Zaitun (*Olea europea. L*) dan ekstrak buah Tin (*Ficuss carica L.*) pada tikus putih (*Rattus novergicus*) dengan diet tinggi lemak menggunakan pakan tinggi lemak dengan komposisi propiltiourasil, aquades serta kuning telur bebek. Penelitian ini terdapat 4 kelompok intervensi, yaitu kelompok 1 sebagai kelompok kontrol positif yang diebri diet tinggi lemak menggunakan pakan tinggi lemak, makan dan minuman standar. Kelompok 2 dengan pemberian PTL yang diberi intervensi minyak Zaitun 0,36 ml/200grBB/hari. Kelompok 3 dengan pemberian PTL yang diberi intervensi ekstrak buah Tin 3,6 ml/200grBB/hari. Serta kelompok 4 dengan pemberian PTL, ekstrak buah Tin dan minyak Zaitun 0,36 ml/200grBB/hari.

Pengaruh Propiltiourasil (PTU) terhadap kadar profil lipid.

Propiltiourasil (PTU) merupakan obat terapeutik yang diketahui menginduksi hipotiroid dengan menghambat sel-sel tiroid dalam memproduksi hormone tiroid dan menurunkan kadar tiroid dalam darah. PTU yang dicampur dalam PTL berfungsi meningkatkan kadar kolesterol dengan cara menurunkan sintesis hormon tiroid. Peningkatan sintesis hormone tiroid dapat menurunkan konsentrasi kolesterol, fosfolipid dan trigliserida dalam darah dengan meningkatkan sekresi kolesterol sehingga meningkatkan jumlah kolesterol yang hilang melalui feses. Penelitian oleh (Zhang et al., 2018) menemukan adanya perubahan profil lipid yang signifikan yaitu peningkatan

kolesterol total, LDL, trigliserida serta penurunan HDL. Oleh karena itu, bila terdapat kelainan pada hormone tiroid maka biosintesis lipid akan terganggu.(Noviyanti, 2021)

Pengaruh minyak zaitun terhadap kadar hdl pada tikus putih

Berdasarkan data yang diperoleh, pemberian minyak zaitun terhadap kadar HDL pada tikus putih tidak menunjukkan perubahan nilai yang signifikan. Nilai sebelum dan sesudah perlakuan konstan pada angka 20 mg/dL. Pemberian intervensi PTL dengan komposisi PTU dan kuning telur bebek dapat memberikan pengaruh pada kadar HDL. Hal ini sejalan dengan yang dilakukan oleh (Siregar & Makmur, 2020) akibat durasi pemberian yang lama dapat menyebabkan kadar kolesterol HDL semakin jauh dari nilai normal. Respon inflamasi pada sel endotel dapat berkontribusi terhadap perkembangan aterosklerosis dengan hasil kadar trigliserida, LDL, kolesterol total dan HDL yang tidak mengalami perubahan signifikan. Hasil lainnya yang juga menunjukkan hal sama dilakukan oleh (Martínez Álvarez *et al.*, 2023) bahwa aterosklerosis juga dipengaruhi oleh aktivitas mediator inflamasi.persentase dengan pemberian minyak Zaitun tidak memberikan peningkatan secara signifikan penanda CRP dan IL-6.

Pengaruh ekstrak buah Tin terhadap kadar HDL tikus putih

Berdasarkan hasil yang didapatkan, pemberian ekstrak buah Tin pada kelompok dengan diet tinggi lemak didapatkan rerata sebelum dan sesudah perlakuan mengalami peningkatan 120% setelah pemberian PTL dan setelah intervensi ekstrak buah Tin mengalami penurunan kadar kolesterol. Hal ini menandakan bahwa pemberian ekstrak buah tin memberikan pengaruh pada kadar HDL hewan coba. Kandungan flavonoid pada buah tin memberikan pengaruh berbeda dengan pemberian dosis tinggi dan dosis rendah. Penelitian Hwang *et.al* (2023) bahwa flavonoid dengan dosis rendah dapat meningkatkan proliferasi sel pada pertumbuhan normal melalui pengurangan akumulasi produk oksidatif. Sedangkan pada dosis tinggi dapat memicu kematian sel melalui stress oksidatif ditandai dengan peningkatan regulasi ROS serta

mekanisme mendasari hal tersebut ditunjukkan dengan sel yang apoptosis. Hal ini juga ditandai dengan ekor dari hewan coba mengalami apoptosis pada saat pengukuran kadar HDL setelah intervensi (post test).(Christine F. Skibola, 2020; Xi *et al.*, 2022)

Pengaruh minyak Zaitun terhadap kadar LDL pada tikus putih

Berdasarkan data yang didapatkan, pemberian minyak Zaitun pada kelompok diet tinggi lemak mengalami peningkatan kadar LDL setelah diberi PTL sebesar 56,16%, lalu setelah intervensi minyak Zaitun dan PTL meningkat menjadi 30,4%. Hal tersebut menunjukkan bahwa pemberian minyak Zaitun memberikan pengaruh pada kadar LDL hewan coba. Menurut (Jomard & Osto, 2020) bahwa minyak Zaitun mengandung hydroxytyrosol dan oleuropein yang berperan dalam membuang radikal bebas dan menghambat oksidasi LDL. Selain itu, komponen squalen mempengaruhi mekanisme anti hiperkolesterolemia menyebabkan aktivitas HMG CoA reduktase menurun serta meningkatkan eliminasi kolesterol melalui feses.

Pengaruh ekstrak buah Tin terhadap kadar LDL pada tikus putih

Hasil penelitian didapatkan, pemberian ekstrak buah Tin pada kelompok dengan diet tinggi lemak secara rutin selama perlakuan menunjukkan rerata kadar LDL sebelum dan sesudah perlakuan meningkat 169%. Hal ini menunjukkan pemberian ekstrak buah tin dengan tetap mengonsumsi PTL tidak ditemukan pengaruh signifikan terhadap kadar LDL. Berdasarkan penelitian (Wang *et al.*, 2023) bahwa propiltiourasil dengan dosis berlebihan indikasi terjadinya hipotiroid primer pada hewan coba ditandai dengan gejala lesu dan peningkatan berat badan. Peningkatan profil lipid berkaitan dengan penurunan kadar tiroid pada hewan coba yang diberi obat anti-tiroid secara terus menerus dan menunjukkan regulasi protein reseptor LDL menyebabkan penurunan degradasi LDL dan akhirnya berkembang menjadi hiperlipidemia.

Pengaruh intervensi minyak zaitun dan ekstrak buah Tin terhadap kadar HDL

Berdasarkan hasil penelitian, pemberian intervensi minyak Zaitun dan ekstrak buah Tin

secara bersamaan pada kelompok diet tinggi lemak tidak terjadi perubahan yang signifikan setelah intervensi minyak Zaitun dan ekstrak buah Tin. Kombinasi kandungan MUFA minyak Zaitun dan *quercetin 3-O-rutinoside* pada buah Tin dapat berefek lebih daripada hanya satu jenis tanaman tunggal saja. Namun dalam penelitian (Siregar & Makmur, 2020) yang melakukan pengamatan terhadap kadar HDL baik itu dengan ekstrak tanaman tunggal, bahwa pemberian intervensi tidak diberikan bersama dengan PTL. Dengan kata lain terjadi penghentian konsumsi PTL selama pemberian perlakuan baik ekstrak buah Tin, minyak Zaitun maupun kombinasi minyak Zaitun dan ekstrak buah Tin. Hal ini juga dibuktikan pada penelitian yang dilakukan oleh (Elghareeb *et al.*, 2021) dengan pemberian minyak Zaitun terhadap tikus jantan galur wistar yang diberi diet tinggi lemak membuktikan adanya pengaruh minyak Zaitun terhadap kadar HDL dalam darah. Kandungan MUFA (*Mono Unsaturated Fatty Acid*) dalam minyak zaitun memberikan efek peningkatan kadar HDL.

Pengaruh kombinasi minyak Zaitun dan ekstrak buah Tin terhadap kadar LDL pada tikus putih

Berdasarkan data yang diperoleh, kadar LDL mengalami peningkatan 42,65% setelah intervensi kombinasi minyak zaitun dan ekstrak buah tin. Hal ini menunjukkan bahwa bioaksesibilitas antioksidan tidak signifikan terhadap kadar LDL pada hewan coba. Hiperlipidemia akibat ketidakseimbangan antara laju sintesis dan degradasi asam lemak dengan peningkatan kolesterol total dan kadar LDL. Selain itu, peroksidasi lipid selanjutnya dapat meningkatkan stress oksidatif seluler yang secara keseluruhan oleh pembentukan radikal bebas melalui pembentukan produk tambahan dengan protein yang meningkatkan oksidasi protein langsung oleh induksi radikal bebas. Beberapa penelitian menunjukkan adanya peningkatan stress oksidatif pada hipotiroidisme (Macvanin *et al.*, 2023).

Kesimpulan

Pemberian intervensi ekstrak buah Tin dan minyak Zaitun memberikan pengaruh signifikan pada kelompok dengan pemberian intervensi

tunggal, dan tidak memberikan pengaruh signifikan pada kelompok dengan intervensi ganda.

Ucapan Terima Kasih

Peneliti ucapkan terima kasih pada pihak yang terlibat dalam penelitian ini, baik secara moral maupun materil.

Referensi

- Christine F. Skibola, M. T. S. (2020). *Potential Health Impacts of Excessive Flavonoid Intake*. 29, 375–383. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(00\)00304-x](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(00)00304-x)
- Elghareeb, M. M., Elshopakey, G. E., Hendam, B. M., Rezk, S., & Lashen, S. (2021). Synergistic effects of Ficus Carica extract and extra virgin olive oil against oxidative injury, cytokine liberation, and inflammation mediated by 5-Fluorouracil in cardiac and renal tissues of male albino rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(4), 4558–4572. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-10778-0>
- Fournié, C., Chouchou, F., Dalleau, G., Caderby, T., Cabrera, Q., & Verkindt, C. (2021). Heart rate variability biofeedback in chronic disease management: A systematic review. In *Complementary Therapies in Medicine* (Vol. 60). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2021.102750>
- Jomard, A., & Osto, E. (2020). High Density Lipoproteins: Metabolism, Function, and Therapeutic Potential. In *Frontiers in Cardiovascular Medicine* (Vol. 7). <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00039>
- Khasanah, N. (2016). Kandungan Buah-Buahan dalam Al-Quran: Buah Tin (*Ficus carica* L), Zaitun (*Olea europea* L), Delima (*Punica granatum* L), Anggur (*Vitis vinifera* L), dan Kurma (*Phoenix dactylifera* L) untuk Kesehatan. *Phenomenon : Jurnal Pendidikan MIPA*, 1(1), 5–29. <https://doi.org/10.21580/phen.2011.1.1.442>

- Lucyani, D. fryda. (2019). Mengetahui Perbedaan Kadar Kolesterol Total Wanita Menopause Penderita Hiperkolesterolemia Sebelum dan Sesudah Pemberian Teh Buah Tin. *Skripsi: Universitas Muhammadiyah Jember*, 10(3), 1–16.
- Lukitasari, N., Ratnawati, R., Lyrawati, D., Studi, P., Dokter, P., Kedokteran, F., Brawijaya, U., Ilmu, L., Fakultas, F., Universitas, K., Malang, B., Farmasi, L., Kedokteran, F., & Brawijaya, U. (2019). Polifenol Buah Tin (*Ficus carica* Linn) Menghambat Peningkatan Kadar MCP-1 pada Tikus dengan Diet Tinggi Lemak Polyphenols of *Ficus carica* Linn Inhibit Elevation of MCP-1 Level of Mice with High Fat Diet. *Jurnal Fakultas Kedokteran Brawijaya*, 28(1), 1–5.
- Macvanin, M. T., Gluovic, Z., Zafirovic, S., Gao, X., Essack, M., & Isenovic, E. R. (2023). The protective role of nutritional antioxidants against oxidative stress in thyroid disorders. *Frontiers in Endocrinology*, 13(January), 1–19. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1092837>
- Martínez Álvarez, J. R., Lopez Jaen, A. B., Cavia-Saiz, M., Muñiz, P., & Valls-Belles, V. (2023). Beneficial Effects of Olive Oil Enriched with Lycopene on the Plasma Antioxidant and Anti-Inflammatory Profile of Hypercholesterolemic Patients. *Antioxidants*, 12(7). <https://doi.org/10.3390/antiox12071458>
- Martínez-González, M. A., Gea, A., & Ruiz-Canela, M. (2019). The Mediterranean Diet and Cardiovascular Health: A Critical Review. In *Circulation Research* (Vol. 124, Issue 5, pp. 779–798). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313348>
- Matei, D., Buculei, I., Luca, C., Corciova, C.-P., Andritoi, D., Fuior, R., Iordan, D.-A., & Onu, I. (2022). *Impact of Non-Pharmacological Interventions on the Mechanisms of Atherosclerosis*. <https://doi.org/10.3390/10.3390/ijms23169097>
- Mustikyantoro, A. P. J. (2020). Potensi Manfaat Kardioprotektif dari Minyak Zaitun. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 12(2), 908–915. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v12i2.431>
- Noviyanti, G. (2021). Thesis: Analysis of Lipid Profiles on Children With Subclinical Hypothyroidism. In *Thesis: Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin* (Vol. 1).
- Rachmawati, C., Martini, S., & Artanti, K. D. (2021). Analisis Faktor Risiko Modifikasi Penyakit Jantung Koroner Di Rsu Haji Surabaya Tahun 2019. *Media Gizi Kesmas*, 10(1), 47. <https://doi.org/10.20473/mgk.v10i1.2021.47-55>
- Riskesdas. (2018). Laporan Provinsi Sulawesi Selatan Riskesdas 2018. In *Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan* (Vol. 110, Issue 9).
- Saragih, A. D. (2020). *Terapi Dislipidemia Untuk Mencegah Risiko Penyakit Jantung Koroner*. <http://jurnal.globalhealthsciencegroup.com/index.php/IJNHS>
- Siregar, F. A., & Makmur, T. (2020). Metabolisme Lipid Dalam Tubuh. *Jurnal Inovasi Kesehatan Masyarakat*, 1(2), 60–65. <http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JIKM>
- Syamsu, R. F. (2017). Efek Pemberian Minyak Zaitun (Olive oil) Terhadap Perubahan Profil Lipid Pada Tikus putih (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Ilmiah As-Syifaa*, 9(1), 75–84. <https://doi.org/10.33096/jifa.v9i1.236>
- Torres-Peña, J. D., Rangel-Zuñiga, O. A., Alcalá-Díaz, J. F., Lopez-Miranda, J., & Delgado-Lista, J. (2020). Mediterranean diet and endothelial function: A review of its effects at different vascular bed levels. In *Nutrients* (Vol. 12, Issue 8, pp. 1–22). MDPI. <https://doi.org/10.3390/nu12082212>
- Wang, Z., Haange, S. B., Haake, V., Huisinga, M., Kamp, H., Buesen, R., Schubert, K., Canzler, S., Hackermüller, J., Rolle-Kampczyk, U., & Bergen, M. von. (2023). Assessing the Influence of Propylthiouracil and Phenytoin on the Metabolomes of the Thyroid, Liver, and

- Plasma in Rats. *Metabolites*, 13(7).
<https://doi.org/10.3390/metabo13070847>
- Xi, X., Wang, J., Qin, Y., You, Y., Huang, W., & Zhan, J. (2022). The Biphasic Effect of Flavonoids on Oxidative Stress and Cell Proliferation in Breast Cancer Cells. *Antioxidants*, 11(4).
<https://doi.org/10.3390/antiox11040622>
- Zhang, M., Deng, Q., Wang, L., Huang, Z., Zhou, M., Li, Y., Zhao, Z., Zhang, Y., & Wang, L. (2018). Prevalence of dyslipidemia and achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in Chinese adults: A nationally representative survey of 163 , 641 adults. *International Journal of Cardiology*, 260, 196–203.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.12.069>