

PENGARUH PEMBERIAN AIR LEMON PADA GAMBARAN HISTOPATOLOGI ARTERI KORONARIA TIKUS PUTIH JANTANGALUR *SPRAGUE DAWLEY* YANG DIBERI MINYAK JELANTAH

Siti Raqiya Rasyid^{1*}, Susianti², Ety Apriliana³, Rizki Hanriko⁴

¹Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Jl. Prof. Dr. Ir. Soematri Brojonegoro No.1, Gedong Meneng, Kec. Rajabasa, Kota Bandar Lampung, Lampung 35145, Indonesia

²Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Jl. Prof. Dr. Ir. Soematri Brojonegoro No.1, Gedong Meneng, Kec. Rajabasa, Kota Bandar Lampung, Lampung 35145, Indonesia

³Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Jl. Prof. Dr. Ir. Soematri Brojonegoro No.1, Gedong Meneng, Kec. Rajabasa, Kota Bandar Lampung, Lampung 35145, Indonesia

⁴Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Jl. Prof. Dr. Ir. Soematri Brojonegoro No.1, Gedong Meneng, Kec. Rajabasa, Kota Bandar Lampung, Lampung 35145, Indonesia

*sitiraqiyar@gmail.com

ABSTRAK

Penggunaan minyak goreng semakin meningkat seiring bertambahnya tahun., hingga seringkali minyak goreng di gunakan secara berulang (minyak jelantah). Konsumsi minyak jelantah dapat meningkatkan kadar radikal bebas dan asam lemak dalam tubuh yang dapat menyebabkan disfungsi endotel pembuluh darah dan asam lemak bebas yang berlebihan dalam darah akan mudah melekat pada dinding bagian dalam pembuluh darah. Ada banyak cara untuk mengurangi pengaruh minyak jelantah salah satunya adalah dengan pemberian air lemon. Mengetahui pengaruh pemberian air lemon (*Citrus limon*) terhadap gambaran histopatologi pembuluh darah arteri koronaria tikus putih (*Rattus norvergicus*) yang diberi minyak jelantah. Jenis penelitian ini adalah desain eksperimental metode rancangan acak terkontrol dengan pola *post test only control group designs*. Populasi berupa tikus putih jantan galur *Sprague dawley* berjumlah 24 ekor yang berusia 8-10 minggu dibagi kedalam 4 kelompok percobaan. Pada penelitian ini kelompok bermakna terdapat pada semua kelompok dengan uji analisis menggunakan *Kruskal Wallis* dengan hasil didapatkan nilai $p < 0,05$ yaitu $K_0: 0,028, K_1: 0,028, P_1: 0,028$, dan $P_2: 0,047$. Terdapat pengaruh pemberian minyak jelantah terhadap gambaran histopatologi pembuluh darah arteri koronaria dan terdapat pengaruh pemberian air lemon terhadap gambaran histopatologi pembuluh darah arteri koronaria tikus putih (*Rattus norvergicus*) jantan galur *Sprague dawley* yang diberi minyak jelantah.

Kata kunci: air lemon; diameter lumen arteri koronaria; minyak jelantah

THE EFFECT OF LEMON WATER TO CORONARY ARTERY HISTOPATHOLOGY APPEARANCE OF MALE WHITE RATS STRAIN SPRAGUE DAWLEY GIVEN BY REUSED COOKING OIL

ABSTRACT

The use of cooking oil increases with the years, so often cooking oil is used repeatedly (used cooking oil). The consumption of used cooking oil can increase the levels of free radicals and fatty acids in the body which can cause vascular endothelial dysfunction and excessive free fatty acids in the blood will easily attach to the inner walls of blood vessels. There are many ways to reduce the effect of used cooking oil. one of them is by giving lemon water To know the effect of lemon water to coronary artery histopatology of male white rats given by reused cooking oil. The type of this research is pure laboratory experimental design with post test only control group designs. The population was 8-10 weeks old with 20 male rat samples strain Sprague dawley divided into 4 experimental groups. In this study a significant group was found in all groups with an analysis test using Kruskal Wallis with the results obtained p value < 0.05 , which was $K_0: 0,028, K_1: 0,028, P_1: 0,028$, and $P_2: 0,047$. There is an effect of giving used cooking oil to the histopathology picture of coronary artery and there is an effect of giving lemon water

to the histopathology picture of coronary artery of male sprague dawley white rats (Rattus norvegicus) who have been given used cooking oil.

Keywords: coronary artery lumen diameter; lemon water; reused cooking oil

PENDAHULUAN

Minyak goreng adalah bahan pangan yang digunakan untuk kebutuhan dalam skala rumah tangga maupun skala industri atau pabrik yang mengakibatkan konsumsi minyak goreng meningkat (Hajar et al., 2016). Di Indonesia sendiri, konsumsi minyak goreng per kapita penduduk tahun 2011 sebesar 8,24 liter/kapita/tahun dan meningkat menjadi 11,68 liter/kapita/tahun pada tahun 2016 (BPS, 2016). Minyak banyak dimanfaatkan oleh masyarakat karena minyak goreng mampu menghantarkan panas, memberikan cita rasa (gurih), tekstur (renyah), warna (coklat), dan mampu meningkatkan nilai gizi (Aladedunye dan Przybylski, 2009). Akibat tingginya frekuensi pemakaian minyak goreng, seringkali minyak goreng digunakan secara berulang – ulang. Minyak goreng yang digunakan berulang – ulang disebut minyak jelantah.

Penggunaan minyak goreng berulang dapat menyebabkan deposisi sel lemak diberbagai organ tubuh. Hal ini akan menyebabkan kerusakan pada berbagai organ tubuh seperti hati, jantung, ginjal dan arteri (Susianti, 2014). Apabila deposisi sel lemak terjadi dalam pembuluh darah dapat menyumbat lumen pembuluh darah. Keadaan terjadi penyumbatan pada pembuluh darah ini disebut aterosklerosis. Banyak cara yang digunakan untuk mengurangi dan mencegah bahaya dari minyak jelantah. Beberapa cara alami yang digunakan untuk mencegahnya seperti menggunakan buah mengkudu, pare, bunga *Rosella*, atau dengan buah lemon (Afrianti, 2010).

Lemon merupakan buah yang tersedia setiap tahun, namun produksinya ketika musim semi dan musim panas. Lemon memiliki daging buah yang sangat asam karena lemon mengandung asam sitrat sekitar 5% atau lebih dari berat buah lemon. Lemon kaya akan vitamin C dan juga mengandung sejumlah kecil kalium, hesperidin, vitamin B1, B2, flavonoid, niasin dan serat. Lemon mengandung lemak dan protein dalam jumlah yang sangat kecil. Lemon mengandung karbohidrat sekitar 10 % dan air sebanyak 88-89 %. Sebuah lemon berukuran sedang mengandung sekitar 20 kalori (Afrianti, 2010; Bjarnadottir, 2016). Air Lemon digunakan sebagai obat oleh masyarakat untuk pengelolaan penyakit hipertensi dan penyakit kardiovaskuler lainnya (Oboh et al., 2015). Dengan latar belakang tersebut, tujuan peneliti adalah untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh air lemon pada minyak jelantah. Untuk membuktikannya penelitian akan diuji pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

METODE

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorik, yang menggunakan metode rancangan acak terkontrol dengan pola *post test-only control group design*. Penelitian ini menggunakan 24 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* berumur 8-10 minggu yang dipilih secara random dan dibagi menjadi 4 kelompok. Penelitian ini dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Pembedahan, pembuatan preparat histologi dan pengamatan preparat dilakukan di Laboratorium Histologi dan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Lampung. Waktu penelitian dilakukan pada bulan Agustus 2018-Januari 2019. Izin etik penelitian (*Ethical clearance*) untuk penelitian ini dikeluarkan komite etik penelitian kedokteran dan kesehatan fakultas kedokteran dengan nomor *Ethical Clearance* adalah 3384/UN26.18/PP.05.02.00/2018.

Populasi penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) dewasa umur 8-10 minggu. tikus tersebut diperoleh dari Palembang Tikus Centre (PTC). Penentuan. Sampel penelitian sebanyak

24 ekor tikus dipilih secara acak (*random sampling*) yang dibagi dalam 4 kelompok Bahan penelitian yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah minyak jelantah dari hasil pemanasan berulang sebanyak 16x, air/aquadest, air lemon dengan dosis 1,5 ml dan 2 ml, juga pakan tikus. Bahan yang digunakan untuk pembuatan preparat adalah formalin, alkohol 96%, klorofom, pewarna Hematoksisilin dan Eosin (H dan E).

Variabel dependen adalah gambaran histopatologi arteri koronaria yang diberi minyak jelantah dengan 16x penggorengan masing – masing selama 10 menit. pemberian minyak jelantah pada hewan percobaan dilakukan berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Zhou *et al.* bahwa dengan dosis sebesar 1,5 ml sudah dapat menimbulkan pengaruh terhadap tubuh hewan coba, sehingga pada penelitian ini peneliti juga memberikan dosis perlakuan sebesar 1,5 ml per hari terhadap tikus dengan berat badan 200-250 gram (Zhou *et al.*, 2016). Variabel independen berupa pemberian air lemon pada hewan percobaan dilakukan berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Ajugwo *et al.* bahwa dengan dosis sebesar 1ml sudah dapat menimbulkan pengaruh terhadap tubuh hewan coba, sehingga pada penelitian ini peneliti mencoba memberikan dosis perlakuan sebesar 1 ml dan 2ml per hari terhadap tikus (Ajugwo *et al.*, 2012). Data yang diperoleh dari hasil pengamatan histopatologi di bawah mikroskop diuji analisis statistik menggunakan SPSS dengan uji non-parametrik *Kruskal-Wallis* dan *Post-Hoc Man Whitney*.

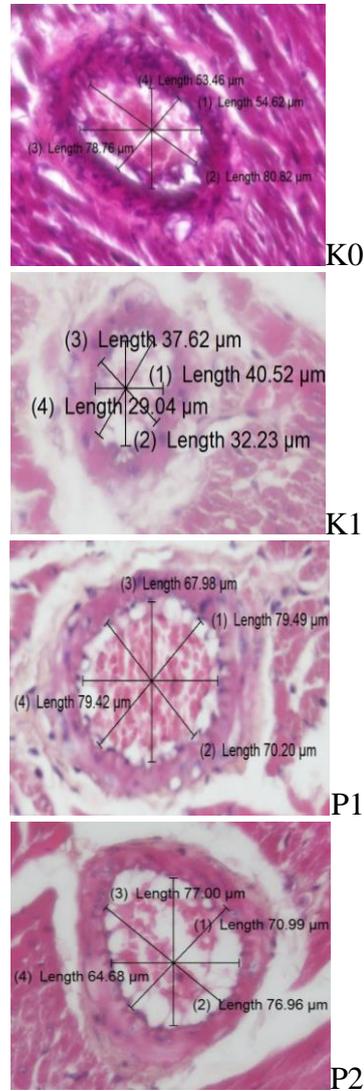
HASIL

Hasil rekapitulasi perhitungan lumen arteri koronaria dari masing-masing kelompok perlakuan dapat dilihat di tabel dibawah ini.

Tabel 1. Rerata diameter lumen

Kelompok Perlakuan	Sampel	Diameter Lumen Arteri Koronaria (μm)	Rerata \pm SD (μm)
Kontrol (K0)	1	44,08	62,87 \pm 11,38
	2	60,30	
	3	68,00	
	4	70,42	
	5	71,55	
Negatif (K-)	1	32,59	42,35 \pm 10,00
	2	34,88	
	3	38,11	
	4	53,08	
	5	53,13	
Perlakuan 1 (P1)	1	70,22	79,07 \pm 07,79
	2	74,27	
	3	76,61	
	4	85,51	
	5	88,78	
Perlakuan 2 (P2)	1	40,05	44,55 \pm 2,74
	2	43,92	
	3	45,73	
	4	46,13	
	5	46,92	

Berdasarkan tabel diatas didapatkan rerata diameter lumen arteri koronaria dengan ukuran normal terdapat pada kelompok K0 yang adalah kelompok normal yang hanya diberikan *aquades* dan pakan tanpa perlakuan lainnya, dan kelompok dengan rerata diameter lumen arteri koronaria terkecil adalah yang diberikan minyak jelantah yaitu kelompok K-. Pada kelompok yang diberikan air lemon rerata diameter lumen arteri koronaria terbesar adalah pada kelompok P1 yaitu kelompok yang diberi air lemon sebanyak 1ml.



Gambar 1. Gambaran Lumen Arteri Koronaria Kelompok Perlakuan.

Pada kelompok K0 yang adalah kelompok Kontrol hanya diberikan pakan dan *aquades*. Pada kelompok ini didapatkan diameter lumen adalah $62,87 \pm 11,38 \mu\text{m}$. Dari gambaran lumen arteri koronaria kelompok K0 didapatkan gambaran tunika intima, tunia media, dan tunika adventitia masih terlihat jelas dan berbatas tegas juga tidak tampak penyempitan pada lumen. Pada kelompok K- yang adalah kelompok negatif tikus yang diberi minyak jelantah dengan frekuensi 16x penggorengan. Pada kelompok ini didapatkan diameter lumen adalah $42,35 \pm 10,00 \mu\text{m}$. Dari gambaran arteri koronaria kelompok K- didapatkan gambaran susunan tunika intima, tunika media, dan tunika adventitia tidak teratur. Juga tampak penyempitan lumen.

Pada kelompok P1 yang adalah kelompok perlakuan 1 tikus diberi minyak jelantah 1,5 mL/hari dengan frekuensi 16x penggorengan lalu diberi air lemon 1ml/hari. Pada kelompok ini

didapatkan diameter lumen adalah $79,07 \pm 07,79 \mu\text{m}$. Pada kelompok P2 yang adalah kelompok perlakuan 2, tikus diberi minyak jelantah 1,5 mL/hari dengan frekuensi 16x penggorengan lalu diberi air lemon 2 mL/hari. Pada kelompok ini didapatkan diameter lumen adalah $44,55 \pm 2,74 \mu\text{m}$.

Hasil data diameter lumen arteri dilakukan normalitas distribusi data dengan menggunakan pengujian uji normalitas data menggunakan uji *Shapiro-Wilk* karena sampel yang digunakan dalam penelitian kurang dari 50. Dari hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* didapatkan hasil nilai setiap kelompok $p > 0,05$, sehingga dapat disimpulkan bahwa keseluruhan data terdistribusi normal. Setelah itu dilakukan uji homogenitas dengan uji *Levene* untuk mengetahui apakah dua atau lebih kelompok data memiliki varians yang sama atau tidak, dan didapatkan nilai $p < 0,05$, yaitu sebesar 0,04 sehingga dapat disimpulkan bahwa varian data antar kelompok tidak homogen. Oleh karena itu, uji statistik yang dilakukan selanjutnya tidak bisa menggunakan uji statistik parametrik *One Way ANOVA*, maka dilakukan uji non-parametrik *Kruskal Wallis* dari hasil dari uji non-parametrik didapatkan nilai $p < 0,05$ yaitu 0,003 yang menandakan terdapat perbedaan yang bermakna pada masing-masing kelompok lumen arteri koronaria dan dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Mann Whitney* untuk melihat perbedaan antar kelompok perlakuan. Berdasarkan analisis *Post Hoc Mann Whitney* didapatkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada kelompok K0 dan K- adalah 0,028, K0 dan P1 adalah 0,028, K0 dan P2 adalah 0,047, K- dan P1 adalah 0,009, juga kelompok P1 dan P2 adalah 0,047. Dari hasil yang didapat dapat disimpulkan jika terdapat perbedaan yang bermakna pada semua kelompok.

PEMBAHASAN

Berdasarkan data hasil pengukuran lumen arteri koronaria didapatkan pada kelompok K0 memiliki diameter ukuran lumen sebesar $62,87 \pm 11,38 \mu\text{m}$. Pada gambaran lumen arteri koronaria kelompok K0 didapatkan gambaran tunika intima, tunia media, dan tunika adventitia masih terlihat jelas dan berbatas tegas. Hal ini terjadi karena pada kelompok Kontrol hanya diberikan pakan standar dan *aquades* yang bukan merupakan sumber asam lemak tinggi dan juga radikal bebas sehingga tidak terjadi perubahan struktur pada pembuluh darah. Hasil pada kelompok K0 juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Eckman *et al*, dan Rukmini yang menunjukkan bahwa kelompok kontrol tanpa diberikan radikal bebas memperlihatkan gambaran arteri koronaria yang normal (Eckman *et al*. 2013; Rukmini, 2007).

Pada Kelompok K- atau Negatif memiliki diameter lumen arteri koronaria yang paling kecil yaitu $42,35 \pm 10,00 \mu\text{m}$. Pada gambaran arteri koronaria kelompok K- didapatkan gambaran susunan tunika intima, tunika media, dan tunika adventitia tidak teratur . juga terdapat penyempitan pada lumen arteri koronaria. Hal ini terjadi karena pada minyak goreng yang dilakukan pemanasan terjadi proses perubahan struktur kimia yang menyebabkan pembentukan senyawa peroksida yang merupakan radikal bebas (Shastry *et al.*, 2011). Hasil pada kelompok ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan Eckman *et al*, Rukmini, dan Nidya yang menunjukkan bahwa pemberian minyak goreng yang telah dilakukan pemanasan akan berpengaruh kepada arteri koronaria (Eckman *et al*. 2013; Rukmini, 2007; Nidya, 2017).

Berdasarkan penelitian Nidya didapatkan bila ukuran diameter lumen arteri akan semakin kecil dengan semakin meningkatnya frekuensi penggorengan minyak (Nidya, 2017). Hal ini terjadi kaena radikal bebas dan asam lemak bebas yang dihasilkan dari keempat proses yang terjadi pada saat minyak dipanaskan, yaitu proses oksidasi, hidrolisis dan polimerasi serta perubahan warna minyak (Pokorn *et al.*, 2003; Ketaren, 2008). Paparan radikal bebas yang tinggi dan melebihi apa yang dapat dikompensasi oleh tubuh, akan mengakibatkan terjadinya stres oksidatif. Jika paparan radikal bebas terjadi secara terus-menerus akan dapat menyebabkan

pembentukan lipid peroksida yang akan membuat radikal bebas lebih toksik dalam merusak sel-sel dalam tubuh, salah satunya adalah sel endotel pada pembuluh darah atau sering disebut sebagai disfungsi endotel pembuluh darah (Kumar et al., 2013; Prasetyo dan Udadi, 2006).

Apabila terjadi disfungsi atau kerusakan pada pembuluh darah, maka hal ini akan menyebabkan gangguan pada produksi nitrit oksida oleh endotel pembuluh darah yang akan mempengaruhi dan mengganggu keseimbangan antara prostasiklin yang menjadi menurun dan tromboksan yang meningkat, sehingga pembuluh darah menjadi konstiksi dan terjadi agregasi trombosit atau platelet. Pada keadaan disfungsi endotel akibat dari stres oksidatif akan meningkatkan produksi sel makrofag serta permeabilitas dan adhesivitas pembuluh darah yang meningkat terhadap lipoprotein, leukosit, platelet dan kandungan plasma lain. Maka dari itu, kandungan asam lemak yang tinggi pada minyak jelantah dapat mudah melekat pada dinding pembuluh darah, sehingga akan terakumulasi dan membentuk plak aterosklerotik.

Plak aterosklerotik adalah akumulasi lemak dan makrofag serta platelet atau trombosit pada tunika intima dan tunika media yang merupakan dinding atau lapisan pembuluh darah. Oleh karena itu, dinding pembuluh darah mengalami penebalan sehingga diameter lumen akan semakin kecil. Selain itu berdasarkan hasil dari penelitian Lianda dan Susianti semakin besar frekuensi penggorengan maka dapat menyebabkan peningkatan jumlah sel nekrosis pada sel otot jantung dan penggunaan minyak goreng berulang dapat menyebabkan depresi sel lemak diberbagai organ tubuh selain jantung dan pembuluh darah (Nurfadillah et al., 2013; Susianti, 2014).

Pada kelompok P1 atau Perlakuan 1 memiliki diameter lumen arteri koronaria yang paling besar yaitu $79,07 \pm 07,79 \mu\text{m}$. Hal ini disebabkan oleh karena air lemon mengandung kandungan flavonoid yang dapat mencegah atau menghambat terjadinya *aterosklerosis* atau peradangan pada pembuluh darah. Buah lemon (*Citrus limon*) mengandung kandungan flavonoid, yang meningkatkan vasodilatasi dan mengurangi permeabilitas pada pembuluh darah. flavonoid terdiri dari banyak senyawa. Karena heterogenitas kimianya, aktivitas biologis berbagai flavonoid sangat beragam, dan tidak ada mekanisme molekuler umum yang mendasari semua aktivitas mereka. Namun demikian, aktivitas utama yang dilakukan oleh sebagian besar flavonoid adalah membersihkan radikal bebas (Gulati et al., 1985).

Pada kelompok P2 atau Perlakuan 2 memiliki diameter lumen arteri koronaria yang besar walau tidak sebesar kelompok P1 yaitu $44,55 \pm 2,74 \mu\text{m}$. Hal ini bisa disebabkan karena beberapa kemungkinan diantaranya adalah kesalahan pada saat perlakuan yang salah satunya adalah disebabkan ketika perlakuan diberikan kepada tikus kelompok P2, setelah disonde sering memuntahkan air lemon yang telah diberikan kemudian kemungkinan yang kedua yaitu berdasarkan teori Gordon yang mengatakan jika antioksidan diberikan berlebih maka dia akan menjadi pro-oksidan. Berdasarkan teori Gordon penambahan antioksidan (AH) primer dengan konsentrasi rendah pada lipida dapat menghambat atau mencegah reaksi autooksidasi lemak dan minyak. Penambahan tersebut dapat menghalangi reaksi oksidasi pada tahap inisiasi maupun propagasi. Radikal-radikal antioksidan (A) yang terbentuk pada reaksi tersebut relatif stabil dan tidak mempunyai cukup energi untuk dapat bereaksi dengan molekul lipida lain membentuk radikal lipida baru. Besar konsentrasi antioksidan yang ditambahkan dapat berpengaruh pada laju oksidasi. Pada konsentrasi tinggi, aktivitas antioksidan grup fenolik justru sering lenyap, bahkan antioksidan tersebut menjadi prooksidan. Pengaruh jumlah konsentrasi pada laju oksidasi tergantung pada struktur antioksidan, kondisi dan sampel yang akan diuji (Gordon, 1990).

Terlepas dari efek flavonoid yang tampaknya bermanfaat bagi kesehatan, beberapa penelitian menunjukkan mutagenisitas dan genotoksitasnya dalam sistem eksperimental bakteri dan mamalia. Ini mungkin karena aktivitas mereka sebagai pro-oksidan dalam menghasilkan radikal bebas yang merusak DNA atau penghambatan mereka terhadap enzim terkait DNA seperti topoisomerase. Kerusakan DNA oksidatif yang tidak diperbaiki dapat menyebabkan kerusakan untai DNA dan mutasi yang dapat menyebabkan lesi preneoplastik yang tidak dapat diubah. Selain itu, asupan tinggi senyawa ini dapat mempotensiasi efek merusak lainnya karena sifat farmakologisnya yang beragam, yang dapat mengubah metabolisme obat dan asam amino, memodulasi aktivitas genotoksikan lingkungan, dan mengubah aktivitas enzim metabolisme kunci lainnya. Sementara ada banyak bukti bahwa diet kaya flavonoid dapat meningkatkan kesehatan yang baik dan memberikan perlindungan, masih ada ketidakpastian mengenai kondisi dan tingkat asupan flavonoid yang diperlukan untuk menimbulkan potensi bahaya kesehatan (Kawai et al., 2000).

SIMPULAN

Terdapat pengaruh pemberian air lemon (*Citrus limon*) per-oral terhadap gambaran histopatologi pembuluh darah arteri koronaria tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* yang diberi minyak jelantah.

DAFTAR PUSTAKA

- Afrianti, H. L. (2010). *33 Macam Buah- buahan untuk Kesehatan*. Bandung: Alfabeta
- Ajugwo, A. O., Erhabor, T., Adejumo, B., Mokogwu, T., Digban, K., Ojieh, G., Nnatuanya, I. (2012). Nutritional value of lime and lemon in hypercholesterolaemic induced rats. *Asian Journal of Medical Sciences*. 3(1):13-6.
- Aladedunye, A. F., Przybylski, R. (2009). Degradation and nutritional quality changes of oil during frying. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 86 (2):149–156. <https://doi.org/10.1007/s11746-008-1328-5>
- Badan Pusat Statistik. (2016). *Survei Sosial Ekonomi Nasional (Susenas) Tahun 2016*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan
- Bjarnadottir, M. S. A. (2016). Lemons 101: *Nutrition Facts And Health Benefits*. Authority Nutrition. N.p. [Website] [diunduh 1 April 2017] Tersedia dari : www.healthline.com/nutrition/foods/lemons
- Eckman, D. M., Stacey, R. B., Rowe, R., D'Agostino, R., Jr, Kock, N. D., Sane, D. C., Torti, F. M., Yeboah, J., Workman, S., Lane, K. S., & Hundley, W. G. (2013). Weekly doxorubicin increases coronary arteriolar wall and adventitial thickness. *PloS one*, 8(2), e57554. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057554>
- Gulati, O. P., Norsmann, H., Aellig, A., Maignam, M. F., McGunnes, J. (1985). *Arch. Int. Pharmacodyn*. 273-323
- Gordon, M.H. (1990). *The Mechanism of Antioxidan Action in Vitro*. London : Elvisier
- Hajar, E. W. I., Purba, A. F. W., Handayani, P., & Mardiah. (2016). Proses Pemurnian Minyak Jelantah Menggunakan Ampas Tebu Untuk Pembuatan Sabun Padat. *Jurnal Integrasi Proses*, 6 (2): 57–63. <http://dx.doi.org/10.36055/jip.v6i2.803>
- Isdadiyanto, Moeljopawiro, S., Puniawati, S. N., Wuryastuty, H. (2013). Chitosan mempertipis dinding dan memperbesar diameter lumen arteri koroner tikus putih yang diberi lemak tinggi. *Journal Veteriner*. 14 (3): 310-6.

- Kawai, S., Tomono, Y., Katase, E., Ogawa, K., Yano, M., Koizumi, M., Ito, C., & Furukawa, H. (2000). Quantitative study of flavonoids in leaves of citrus plants. *Journal of agricultural and food chemistry*, 48(9), 3865–3871. <https://doi.org/10.1021/jf000100o>
- Ketaren, S. (2008). *Pengantar teknologi minyak dan lemak pangan*. Jakarta: UI Press.
- Kumar, V., Cotran, R. S., Robbins, S. L. (2013). Penyakit pada pembuluh darah. Dalam: Asrorudin M, Hartanto H, Darmaniyah N. *Buku Ajar Patologi Robbins*. Edisi 7. Jakarta: EGC.
- Nidya, T.P.A. (2017). *Pengaruh Pemberian Minyak Jelantah terhadap Gambaran Histopatologi Arteri Koronaria Tikus Putih (Rattus norvegicus) Jantan Galur Sprague dawley* [Skripsi]. Lampung: Universitas Lampung
- Nurfadillah, L. D., Nurainiwati, S. A., Agustini, S. M. (2013). Pengaruh Pemberian Minyak Deep Frying Terhadap Perubahan Histopatologi Jantung Tikus Putih (Rattus novergicus strain wistar). *Saintika Medika*. 9 (1).
- Oboh, G., Bello, F. O., & Ademosun, A. O. (2015). Enzyme Properties of Lemon (Citrus limon) and Lime (Citrus aurantifolia) Juices. 1395–1406. [Online Journal] [diunduh 2 April 2017] Tersedia dari : <https://doi.org/10.1007/s00580-015-2088-x>
- Prasetyo, A., Udadi, S. (2006). *Aspek Seluler dan Molekuler Aterosklerosis*. Semarang: Media Medika Indonesia.
- Pokorn, J., Pánek, J., & Trojáková, L. (2003). Effect of food component changes during frying on the nutrition value of fried food. *Forum of nutrition*, 56, 348–350.
- Rukmini, A. (2007). Regenerasi Minyak Goreng Bekas dengan Arang Sekam Menekan Kerusakan Organ Tubuh. *Seminar Nasional Teknologi*. 24 November. Yogyakarta. 1-9.
- Shastry, C., Ambalal, P., Himanshu, J., Aswathanarayana, B. (2011). Evaluation of effect of reused edible oils on vital organs of wistar rats. *NUJHS*. 1 (4): 10 -5.
- Susianti. (2014). Pengaruh Minyak Goreng Bekas Yang Dimurnikan Dengan Buah Mengkudu (Morinda citrifolia) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar dan Jantung Tikus. *Jurnal Andalas*. 37 (Suppl 2): 54–60.
- Zhou, Z., Wang, Y., Jiang, Y., Diao, Y., Strappe, P., Prenzler, P., Ayton, J., & Blanchard, C. (2016). Deep-fried oil consumption in rats impairs glycerolipid metabolism, gut histology and microbiota structure. *Lipids in health and disease*, 15, 86. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0252-1>