

EFEK PROTEKSI MADU TRIGONA SP PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI ATORVASTATIN DENGAN PARAMETER HISTOPATOLOGI HATI

*Protection Effect of Trigona Honey on Rats (*Rattus norvegicus*) Induced by Atorvastatin with Liver Histopathology*

Mirnawati Salampe¹, Mutiara¹, Sukamto S Mamada²

¹Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar

²Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin

*E-mail korespondensi: mirnasalampe@ymail.com

DOI: <https://doi.org/10.32382/mf.v18i1.2388>

Date submitted 2021-09-30, Accept Submission 2022-03-29

ABSTRACT

*Trigona sp honey has been reported to have high antioxidant activity associated with its phenolic content. Statin antihyperlipidemia (atorvastatin) has many pleiotropic effects, but inappropriate use in terms of duration and high doses has been shown to trigger hepatotoxicity. The purpose of this study was to determine the protective effect of trigona honey in rats (*Rattus norvegicus*) induced by high doses of atorvastatin with liver histopathological parameters. The test animals used were 21 which were divided into 7 treatment groups. Each group was given different treatment for 5 weeks. Group 1 administration of 0.5% NaCMC; group 2 (negative control) induced atorvastatin; group 3 (positive control) given CoQ10 100 mg/kgBW orally 2 hours before atorvastatin induction; group 4 (honey control) was given 4.5 mL/kgBW of honey; groups 5, 6, and 7 were given honey (1.5; 3; 4.5) mL/kgBW 2 hours before induction of atorvastatin. Observation of histopathological picture was carried out after 5 weeks of administration of the test preparation. The hepatocyte damage score data were statistically analyzed. Histopathological observations in the group given Trigona honey at a dose of 4.5 mL/KgBW showed normal cells and statistical analysis showed significant results ($p < 0.05$) with negative control. The conclusion of this study was that trigona honey at a dose of 4.5 mL/KgBW gave a protective effect against rat hepatocyte cells induced by atorvastatin.*

Keywords: Atorvastatin, Hepatotoxicity, Honey, Trigona.

ABSTRAK

Madu *Trigona sp* telah dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi dikaitkan dengan kandungan fenolikanya. Antihiperlipidemia golongan statin (atorvastatin) memiliki banyak efek pleiotropik, akan tetapi penggunaan yang tidak tepat dalam hal durasi dan dosis yang tinggi terbukti memicu efek samping hepatotoksistas. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efek proteksi madu trigona pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi atorvastatin dosis tinggi dengan parameter histopatologi hati. Hewan uji yang digunakan sebanyak dua puluh satu ekor yang dibagi ke dalam 7 kelompok perlakuan. Setiap kelompok diberi perlakuan yang berbeda selama 5 minggu. Kelompok 1 pemberian NaCMC 0,5%; kelompok 2 (kontrol negatif) diinduksi atorvastatin; kelompok 3 (kontrol positif) pemberian CoQ10 100 mg/kgBB secara oral 2 jam sebelum induksi atorvastatin; kelompok 4 (kontrol madu) pemberian madu 4,5 mL/kgBB; kelompok 5, 6, dan 7 diberikan madu (1,5; 3; 4,5) mL/kgBB berturut turut 2 jam sebelum induksi atorvastatin. Pengamatan gambaran histopatologi dilakukan setelah 5 minggu pemberian sediaan uji. Data skor kerusakan hepatosit dianalisis secara statistik. Hasil pengamatan histopatologi pada kelompok yang diberikan madu trigona dosis 4,5 mL/KgBB memperlihatkan sel normal dan analisis statistik menunjukkan hasil signifikan ($p < 0,05$) dengan kontrol negatif. Kesimpulan penelitian ini adalah madu trigona dengan dosis 4,5 mL/KgBB memberikan efek proteksi terhadap sel hepatosit tikus yang diinduksi atorvastatin.

Kata Kunci: Atorvastatin, Hepatotoksistas, Madu, Trigona.

PENDAHULUAN

Madu merupakan *natural product* yang mempunyai berbagai macam aktivitas farmakologi, diantaranya, sebagai antioksidan, antibakteri, antiinflamasi, serta mempunyai efek dalam mempercepat penyembuhan luka pada kulit. Madu dihasilkan oleh lebah nektar dengan kandungan senyawa yang terkandung di dalamnya bervariasi tergantung pada beberapa faktor, seperti sumber bunga, musim, dan lingkungan. Beberapa studi telah melaporkan aktivitas antioksidan madu yang dikaitkan dengan senyawa fenolik yang terkandung di dalamnya ([Alvarez-Suarez et al., 2014](#); [da Silva et al., 2013](#); [Rao et al., 2016](#)).

Antihiperlipidemia yang paling banyak digunakan saat ini yaitu golongan statin yang memiliki mekanisme kerja menghambat enzim *3-hydroxy-3methylglutarylcoenzime-A (HMG-CoA)*, suatu enzim yang berperan dalam sintesis kolesterol endogen di hati. Statin telah terbukti dapat mencegah mortalitas dan morbiditas penyakit kardioavaskular. Akan tetapi, statin juga menimbulkan berbagai efek samping yang cukup serius pada penggunaan dosis tinggi dan dalam jangka waktu lama ([Ward, Watts and Eckel, 2019](#)). Statin dapat menimbulkan gangguan fungsi hati, neuropati, gangguan fungsi kognitif, disfungsi seksual, dan juga disfungsi pankreas ([Mach et al., 2018](#)). Dari berbagai efek samping yang telah dilaporkan, hepatotoksitas dan gangguan otot skelet atau miopati merupakan gangguan paling umum pada penggunaan statin. Akan tetapi, efek samping tersebut berkaitan dengan durasi dan besarnya dosis yang diberikan ([Stroes et al., 2015](#); [Karahalil et al., 2017](#)).

Disfungsi mitokondria merupakan salah satu faktor penyebab utama hepatotoksitas pada penggunaan statin. Statin dimetabolisme oleh enzim hati sitokrom P450 di mitokondria. Mitokondria dan enzim sitokrom P450 berperan dalam produksi *Reactive Oxygen Species (ROS)*. Statin dapat meningkatkan jumlah ROS yang signifikan. *Reactive Oxygen Species (ROS)* menyebabkan peroksida lipid, sehingga mengarah pada penurunan potensial membran mitokondria dan sitotoksitas. Selain itu, statin dapat menekan produksi enzim CoQ10 yang berperan sebagai antioksidan endogen yang dibentuk di mitokondria ([Abdoli, Azarmi and Eghbal, 2014](#)). Penurunan produksi antioksidan endogen di dalam tubuh menyebabkan ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dan sistem antioksidan di dalam tubuh, sehingga dibutuhkan antioksidan eksogen untuk meredam radikal bebas tersebut salah satunya adalah madu.

[Salampe \(2018\)](#) melaporkan kadar Malondialdehid (MDA) pada kelompok tikus yang diberi madu trigona lebih rendah dibandingkan dengan kelompok tikus kontrol negatif yang diinduksi atorvastatin dosis tinggi. Malondialdehid (MDA) digunakan secara luas sebagai indikator kerusakan oksidatif ([Wulandari et al., 2013](#)). Selain itu, [Mamada \(2018\)](#) melaporkan bahwa hewan uji yang diberikan madu memiliki kadar SGPT dan SGOT yang lebih rendah dibandingkan hewan yang tidak diberi perlakuan madu. Berdasarkan latar belakang tersebut, dilakukan penelitian untuk membuktikan efek proteksi dari madu *Trigona* sp terhadap tikus yang diinduksi atorvastatin melalui pengamatan histopatologi organ hati.

METODE PENELITIAN

Material

21 ekor Tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diperoleh dari Metro FC Surabaya dengan bobot 200-300 g, madu trigona dari Hutan Pendidikan Universitas Hasanuddin Bego-Bego Maros, etanol 90%, etanol 70%, kapas, aquadest, tablet atorvastatin 20 mg, NaCMC, pakan hewan, tween 80, paraffin cair, ubiquinon (CoQ10), dan xilol.

Suspensi NaCMC 0,5% b/v dan Tween 80 5% v/v

0,5 gram NaCMC digerus di dalam lumpang dengan aquadest 70°C dan suspensi yang terbentuk dimasukkan ke dalam labu ukur, selanjutnya volume dicukupkan hingga 100 ml. Tween 80 5% digunakan untuk melarutkan CoQ10 yang dibuat dengan cara 5 mL tween 80 dimasukkan ke dalam gelas beaker kemudian ditambahkan aquadest dan diaduk hingga homogen, selanjutnya volume dicukupkan hingga 100 ml dengan aquadest.

Suspensi Atorvastatin 20 mg/kgBB dan Ubiquinon (Coenzim Q10)

Tablet atorvastatin 20 mg (jumlah sesuai dengan hasil perhitungan dosis pada tikus) digerus dalam lumpang dan disuspensikan dengan NaCMC 0,5% b/v, selanjutnya volume dicukupkan sesuai hasil perhitungan dosis.

Satu kapsul CoQ10 dilarutkan dengan tween 80 sedikit demi sedikit hingga terdispersi sempurna, kemudian dicukupkan volume 12 mL.

Perlakuan Hewan Uji

Sebelum dilakukan penelitian, semua hewan uji menjalani proses adaptasi selama 7 hari dengan pemberian pakan normal. 21 ekor Hewan uji selanjutnya dibagi dalam tujuh kelompok sebagai berikut:

- Kelompok 1 merupakan kontrol normal dengan pemberian NaCMC 0,5%

- Kelompok 2 merupakan kontrol negatif dengan induksi atorvastatin
- Kelompok 3 atau kontrol positif dengan terapi CoQ10 dosis 100 mg/KgBB
- Kelompok 4 merupakan kontrol madu dosis 4,5 ml/kgBB
- Kelompok 5 diterapi dengan madu 1,5 ml/kgBB
- Kelompok 6 diterapi dengan madu 3 ml/kgBB
- Kelompok 7 diterapi dengan madu 4,5 ml/kgBB

Dosis atorvastatin yang digunakan dalam menginduksi hewan uji yaitu 20 mg/kg 3 minggu dan dilanjut dengan dosis 40 mg/kg selama 2 minggu. Pemberian sediaan ujian (CoQ10 dan madu) dilakukan 2 jam sebelum induksi atau pemberian atorvastatin. Semua perlakuan diberikan secara oral menggunakan canula khusus tikus.

Prosedur Pengambilan Organ

Setelah 5 minggu penelitian, tikus dibedah dan organ hati diambil kemudian dimasukkan kedalam pot berisi formalin (BNF) 10% dengan perbandingan (1:10).

Prosedur Pemeriksaan Histopatologi Organ Hati

Proses fiksasi organ hati dilakukan selama 2 hari dengan merendam organ di dalam Larutan Buffered Neutral Formalin (BNF) 10%. Selanjutnya jaringan organ yang telah difiksasi dipotong dengan ketebalan 0,3-0,5 mm menggunakan pisau scalpel dan diatur ke dalam tissue cassette. Selanjutnya masuk ke tahap dehidrasi jaringan melalui beberapa tahap menggunakan: etanol 70% (2 jam), etanol 80% (2 jam), etanol 90% (2 jam), etanol absolut (2 jam), xylol (2 jam), parafin cair (2 jam) secara berurutan. Setelah proses dehidrasi, dilakukan penghilangan udara yang terperap di dalam jaringan menggunakan mesin vakum dengan temperatur (59-60°C), proses ini dilakukan selama 30 menit. Setelah itu, jaringan disimpan pada suhu 60°C.

Tahap selanjutnya, jaringan direndam dengan parafin cair dan dibiarkan membeku pada suhu -20°C. Setelah parafin membeku, dilakukan pemotongan jaringan dengan ketebalan 3-4 µm menggunakan mikrotom. Hasil irisan diletakkan di atas objek glass yang sebelumnya sudah diolesi ewith sebagai perekat. Objek glass yang sudah berisi irisan jaringan selanjutnya dimasukkan ke dalam inkubator 60°C. Tahap terakhir yaitu pewarnaan yang melewati tahap

tahap yaitu, deparafinasi, rehidrasi, pewarnaan I, pewarnaan II, dan dehidrasi.

Pengamatan Histologi

Preparat diamati menggunakan mikroskop dengan pembesaran 40X. Pengamatan histopatologi sel hati tikus dilakukan di Balai Besar Veteriner Maros. Penilaian kerusakan organ atau sel dilakukan oleh dokter spesialis patologi anatomi dengan memberikan skor yang dinilai berdasarkan lapang pandang.

0: Nomal

1: Kerusakan hepatosit 0,1-5%

2: Kerusakan hepatosit 6-25%

3: Kerusakan hepatosit 25-50%

Analisis Statistik

Skor kerusakan hepatosit pada setiap kelompok perlakuan dianalisis menggunakan metode *Mann-Whitney Test* untuk melihat perbandingan skor pada kelompok perlakuan yang diberikan madu dengan kelompok kontrol negatif.

HASIL

Tabel 1. Skor kerusakan hepatosit pada setiap kelompok perlakuan

Kelompok Perlakuan	Penilaian Skoring			Rata – rata
	1	2	3	
Kelompok 1 (Normal)	0	0	0	0
Kelompok 2 (Negatif)	3	3	3	3
Kelompok 3 (Positif)	0	0	0	0
Kelompok 4 (Kontrol Madu)	0	0	0	0
Kelompok 5	3	3	3	3
Kelompok 6	2	2	1	1,6
Kelompok 7	1	0	0	0,3

Keterangan:

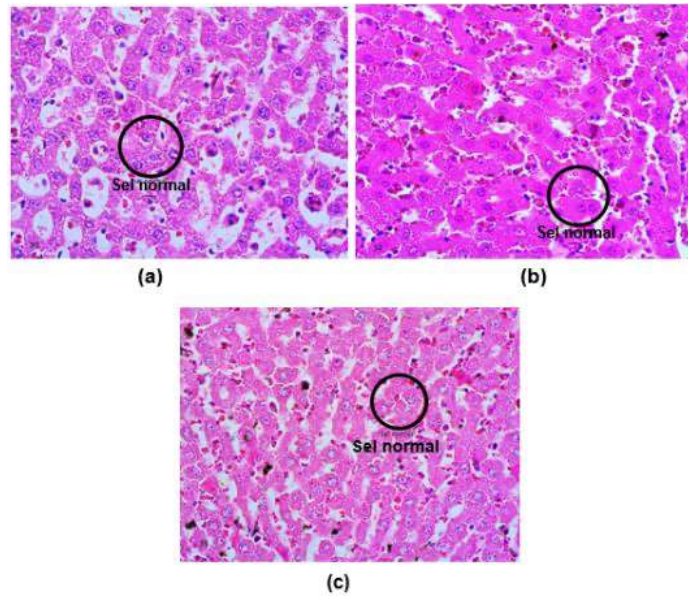
0: Nomal

1: Kerusakan hepatosit 0,1-5%

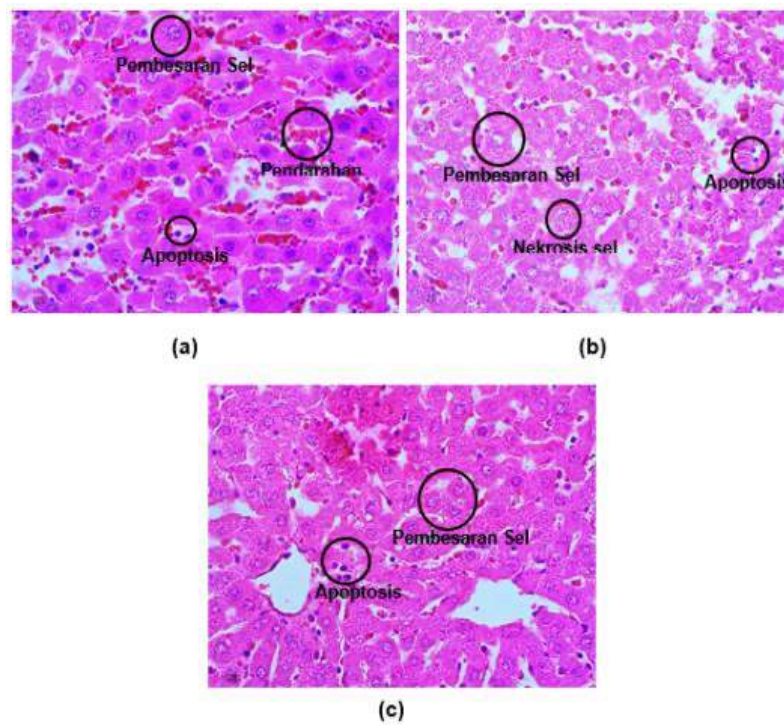
2: Kerusakan hepatosit 6-25%

3: Kerusakan hepatosit 25-50%

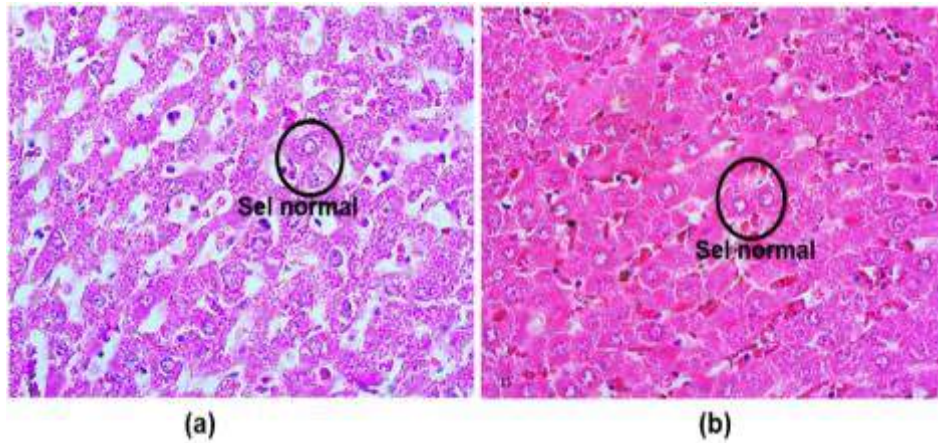
Derajat kerusakan organ hati tikus setelah pemeriksaan histopatologi ditentukan oleh persentase kerusakan sel hepatosit. Hasil pada tabel 1 menunjukkan kelompok 2 dan 5 menunjukkan kerusakan paling besar dengan kerusakan sekitar 25-50% bagian. Selanjutnya, Kelompok 6 memiliki derajat kerusakan rata-rata 1,6 yang mengindikasikan bahwa sekitar 6-25% bagian sel hati mengalami kerusakan. Kelompok 7 menunjukkan kerusakan yang lebih kecil yaitu rata-rata 0,3 dibandingkan dengan dua kelompok induksi atorvastatin disertai pemberian madu.



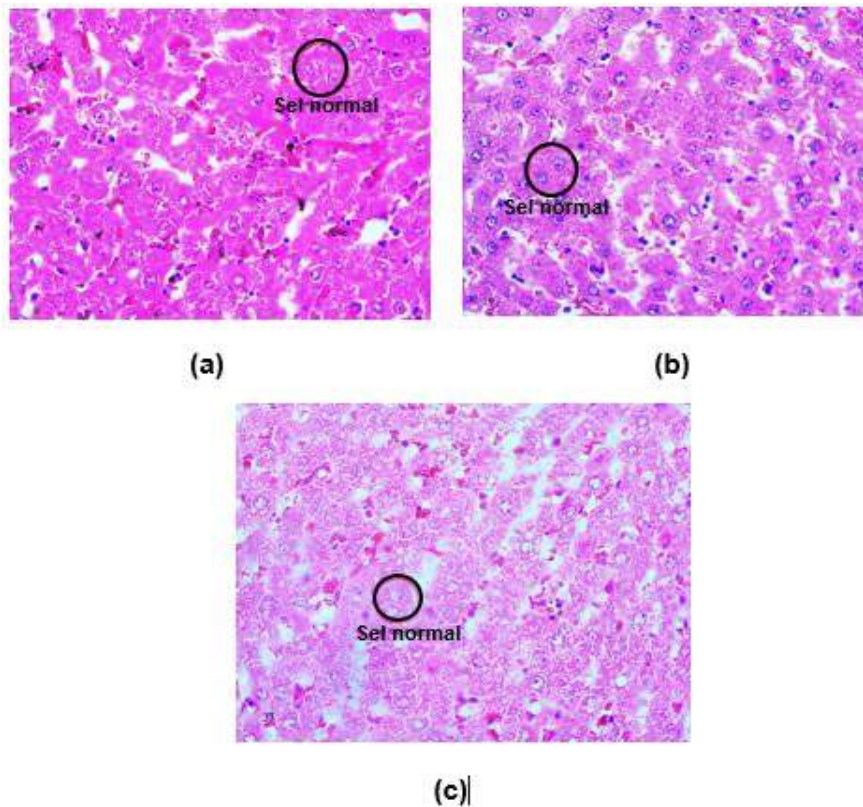
Gambar 1. Gambaran histopatologi hati tikus kelompok 1 (Normal) memperlihatkan (a,b,c) sel hepatosit normal.



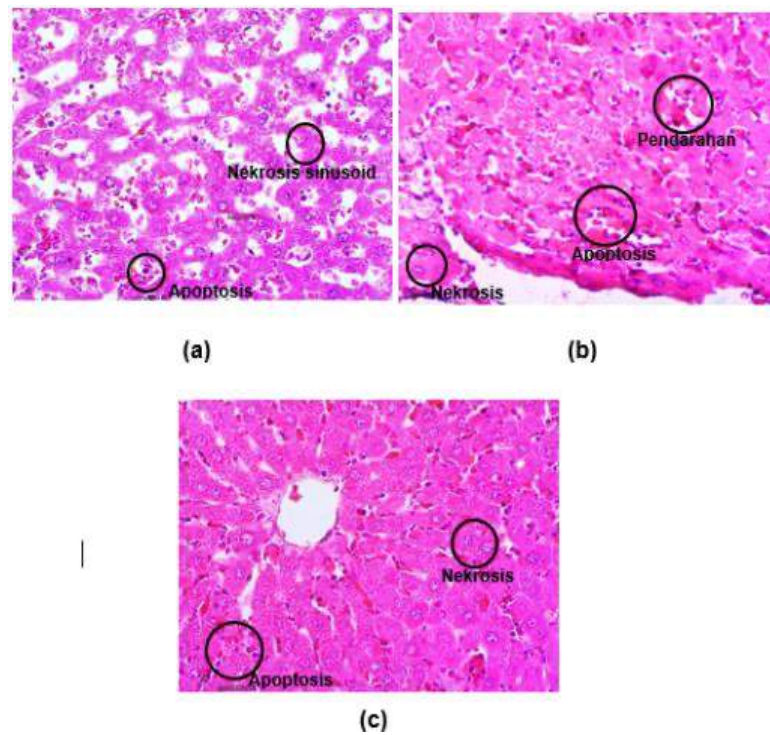
Gambar 2. Hasil histopatologi hati tikus kelompok 2 (kontrol negatif) yang diinduksi atorvastatin. (a) sel mengalami pendarahan, apoptosis, dan pembesaran sel, (b) Sel mengalami apoptosis, nekrosis, dan pembesaran sel, (c) terjadi apoptosis sel, dan pembesaran sel.



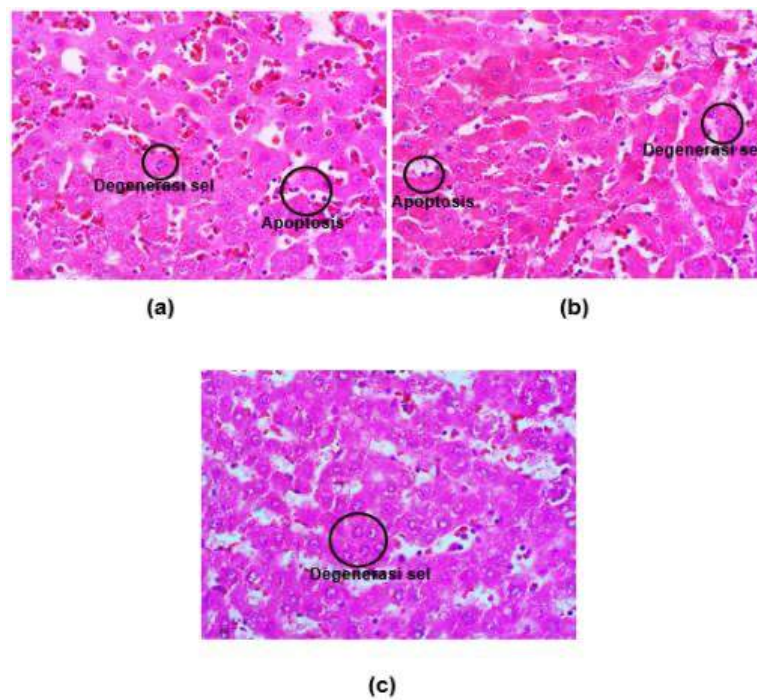
Gambar 3. Gambaran histopatologi hati tikus kelompok 3 (kontrol positif) (terapi CoQ10 100 mg/KgBB disertai dengan induksi atorvastatin) menunjukkan (a,b,c) sel hepatosit normal.



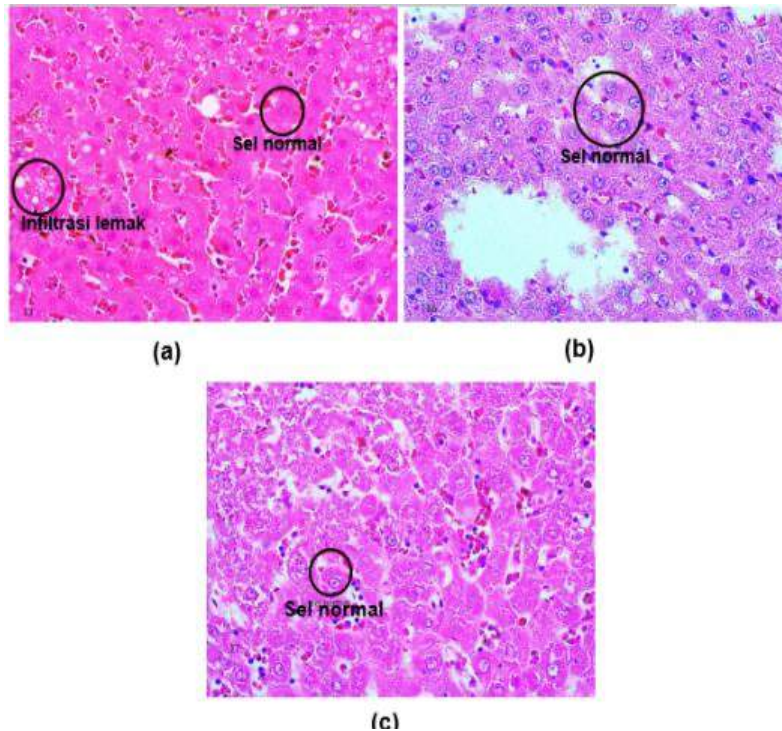
Gambar 4. Gambaran histopatologi hati tikus kelompok 4 (pemberian madu dosis 4,5 mL/KgBB). (a,b,c) menunjukkan sel hepatosit normal.



Gambar 5. Gambaran histopatologi hati tikus kelompok 5 (terapi dengan madu 1,5 mL/KgBB disertai induksi atorvastatin). **(a)** Terjadi nekrosis dan apoptosis, **(b)** sel mengalami nekrosis, apoptosis, dan pendarahan, **(c)** Terjadi apoptosis dan nekrosis.



Gambar 6. Gambaran histopatologi hati tikus kelompok 6 (terapi dengan madu 3 mL/KgBB disertai induksi atorvastatin). **(a,b)** Terjadi degenerasi sel dan apoptosis, **(c)** degenerasi sel.



Gambar 7. Gambaran histopatologi hati tikus kelompok 7 (terapi dengan madu 4,5 mL/KgBB disertai induksi atorvastatin). (a) Terjadi infiltrasi lemak, (b,c) Sel normal.

PEMBAHASAN

Penelitian yang dilakukan bertujuan untuk melihat efek suplementasi madu terhadap sel hepatosit tikus akibat induksi atorvastatin dengan pengamatan histopatologi hati. Berbagai agen yang dapat menyebabkan kerusakan sel hepar antara lain mikroorganisme, alkohol, dan obat-obatan (Björnsson and Hoofnagle, 2016; Björnsson, 2016). Hasil pengamatan histopatologi pada tikus kontrol normal yang hanya diberi Na.CMC 0,5% menunjukkan sel hati tikus dalam kondisi normal. Kerusakan yang terjadi pada kontrol normal memiliki skor 0 atau tidak ada kerusakan pada sel hati (Gambar 1).

Tikus kelompok negatif yang diinduksi atorvastatin dengan dosis 20 mg/KgBB 3 minggu dan dilanjutkan dengan dosis 40 mg/KgBB selama 2 minggu memiliki kerusakan sel paling berat, ditemukan kerusakan pada hati tikus berupa adanya pembesaran sel, pendarahan sel, apoptosis, dan nekrosis sel. Presentasi kerusakan yang terjadi memiliki skor 3 atau kerusakan sel hepatosit mencapai 26-50% (Gambar 2). Hasil analisis statistik *Mann-Whitney Test* menunjukkan perbedaan yang bermakna antara tikus kontrol negatif dengan tikus kelompok normal.

Hipertropi atau pembesaran sel dapat disebabkan oleh penggunaan statin. Statin

memicu produksi radikal bebas dalam tubuh yang memediasi kerusakan sel lewat ROS yang teraktivasi dan bersifat toksik terhadap sel (Kumar V et al., 2009). Produksi ROS yang berlebih memicu stress oksidatif sehingga menyebabkan penurunan produksi ATP. ATP berfungsi mengatur keseimbangan ion sodium dan potasium di dalam dan luar sel. Gangguan fungsi pompa Na.KATPase menyebabkan akumulasi ion natrium di dalam sel sehingga osmosis sel meningkat, mengakibatkan air masuk ke dalam sel hepatosit yang berakibat pada pembesaran organel-organel sel dan sel hepatosit (Utomo Y et al., 2012). Selain itu, penurunan produksi ATP yang disebabkan oleh penggunaan statin menyebabkan terjadinya penurunan fungsi hati dalam memetabolisme lemak yang mengakibatkan arterosklerosis dan berujung pada pecahnya pembuluh darah yang menyebabkan pendarahan.

Nekrosis merupakan kematian sel yang sifatnya *irreversible* dan mengganggu fungsi sel-sel disekitarnya. Nekrosis ditandai dengan perubahan nukleus, dimana nukleus yang mati akan menyusut, mengkerut, dan warna hitam. Statin dapat meningkatkan produksi ROS yang signifikan di hati. *Reactive Oxygen Species* (ROS) menyebabkan peroksida lipid, sehingga mengarah pada penurunan potensial membran mitokondria dan sitotoksitas (Abdoli, Azarmi

[and Eghbal, 2014](#)). Mitokondria merupakan organel sel yang berperan dalam proses respirasi seluler. Kerusakan membran dalam dan bagian krista mitokondria menyebabkan enzim-enzim yang berperan dalam siklus rantai transport elektron keluar dari mitokondria. Hal ini berakibat pada gangguan respirasi seluler dan penurunan produksi energi yang diperlukan dalam aktivitas intraseluler yang mengarah ke kematian sel atau nekrosis ([Kumar V et al., 2009](#)).

Hasil pengamatan histopatologi pada kelompok kontrol positif yang diterapi CoQ10 100 mg/KgBB disertai atorvastatin menunjukkan hasil histopatologi sel hati yang normal ([Gambar 3](#)). Presentasi jumlah kerusakan yang terjadi pada kontrol positif memiliki skor 0 yang artinya tidak adanya kerusakan pada sel hati. Hasil analisis statistik menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna dengan kelompok normal ($p > 0,05$). Dari hasil yang diperoleh tersebut menunjukkan bahwa ubiquinone (CoQ10) yang mempunyai aktivitas antioksidan dapat memproteksi sel dari kerusakan seperti peroksidasi lipid yang disebabkan oleh pemberian obat atorvastatin ([Motohashi et al., 2017](#)). Sedangkan gambaran histopatologi kelompok yang hanya diberi madu trigona 4,5 mL/KgBB diberi skor 0 yang menunjukkan tidak adanya kerusakan sel hati (sel normal) ([Gambar 4](#)).

Gambaran histopatologi pada kelompok 5 yang diberi madu 1,5 mL/KgBB dan disertai induksi atorvastatin belum menunjukkan perbaikan yang bermakna, dimana masih ditemukannya pendarahan, apoptosis, dan nekrosis pada sel dan presentasi kerusakan masih mencapai 26-50% ([Gambar 5](#)). Berdasarkan analisis statistik menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna dengan kelompok kontrol negatif.

Gambaran histopatologi kelompok 6 yang diberi madu 3 mL/KgBB disertai induksi atorvastatin menunjukkan degenerasi sel dan apoptosis. Persentase kerusakan 6-25% (skor 1) ([Gambar 6](#)). Hasil analisis statistik menunjukkan perbedaan bermakna dengan tikus kontrol negatif ($p < 0,05$). Penurunan antioksidan endogen oleh statin menyebabkan peningkatan radikal bebas. Radikal bebas merusak bagian lipid pada membran sel sehingga mengarah ke proses peroksidasi lipid. Kerusakan lipid membran menyebabkan terjadinya serangkaian perubahan morfologi sel, salah satunya degenerasi sel. Selain merusak bagian membran sel, radikal bebas juga dapat merusak komponen di dalam sel, seperti DNA, mitokondria, dan lisosom ([Kumar V et al., 2009](#)).

Gambaran histopatologi hati tikus dari

kelompok 7 yang diberi madu 4,5 mL/KgBB dan disertai induksi atorvastatin memperlihatkan sel normal yang menandakan tidak ada kerusakan sel dengan skor 0 ([Gambar 7](#)) meskipun masih ditemukan infiltrasi lemak. Penggunaan statin disebabkan oleh penurunan fungsi hati dalam memetabolisme lemak sehingga terjadi akumulasi lemak. Berdasarkan analisis statistik, kelompok 7 berbeda bermakna ($p < 0,05$) dengan kelompok kontrol negatif. Hal ini dikaitkan dengan kandungan senyawa fenolik pada madu sebagai antioksidan yang berfungsi dalam proteksi sel terhadap kerusakan membran sel akibat radikal bebas. Studi lain melaporkan kandungan senyawa flavonoid dari madu dapat meredam radikal bebas, mengurangi peroksidasi lipid, dan memiliki kemampuan untuk mencegah proses katalisis produksi radikal bebas dengan berikatan pada ion logam intrasel, seperti besi, dan tembaga ([Cianciosi et al., 2018](#); [Yayinie et al., 2022](#)).

KESIMPULAN

Hasil penelitian mengkonfirmasi bahwa pemberian madu trigona dengan dosis 4,5 mL/kgBB pada tikus yang diinduksi atorvastatin dapat memberikan efek perlindungan pada organ hati tikus selama 5 minggu treatment.

SARAN

Disarankan pada penelitian selanjutnya untuk menentukan mekanisme kerja dari senyawa yang terkandung dalam madu trigona dalam penanganan *side effect* golongan statin.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdoli, N., Azarmi, Y. and Eghbal, M. A. 2014. *Protective effects of N-acetylcysteine against the statins cytotoxicity in freshly isolated rat hepatocytes*, *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 4(3), pp. 249–254.
- Alvarez-Suarez, J. M. et al. 2014, *The Composition and Biological Activity of Honey: A Focus on Manuka Honey*, *Foods*, 3(3), pp. 420–432. doi: 10.3390/foods3030420.
- Björnsson, E. S. 2016, *Hepatotoxicity by drugs: The most common implicated agents*, *International Journal of Molecular Sciences*, 17(2). doi: 10.3390/ijms17020224.
- Björnsson, E. S. and Hoofnagle, J. H. 2016, *Categorization of drugs implicated in causing liver injury: Critical assessment based on published case reports*,

- Hepatology, 63(2), pp. 590–603. doi: 10.1002/hep.28323.
- CiAnciosi, D. et al. 2018, *Phenolic compounds in honey and their associated health benefits: A review*, *Molecules*, 23(9), pp. 1–20. doi: 10.3390/molecules23092322.
- Karahalil, B. et al. 2017, *Hepatotoxicity associated with statins*, *Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju*, 68(4), pp. 254–260. doi: 10.1515/aiht-2017-68-2994.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, 2009, *Robbins & Contran Patologic Basis of Disease*. Elsevier Health Sciences
- Mach, F. et al. 2018, *Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract*, *European heart journal*, 39(27), pp. 2526–2539. doi: 10.1093/eurheartj/ehy182.
- Mamada, S. S., Usmar, U., Aliyah, A., Aminullah, A., Rahayu, A. I., Hidayat, K., & Salampe, M. 2018. *Pengaruh Suplementasi Madu Trigona terhadap Parameter Fungsi Hati dan Ginjal Tikus Albino (Rattus norvegicus) yang Diberikan Simvastatin (Effect of Trigona Honey Supplementation on Liver and Kidney Function in Simvastatin)*. *Galenika Journal of Pharmacy*, 4(1), 36–43.
- Motohashi N, Gallagher R, Anuradha V, Gollapudi R. 2017. *Co-enzym Q10 (Ubiquinone): It's Implication in Improving the Life Style of The Elderly*. *Medical & Clinical Reviews* ISSN 2471-299X.
- Rao, P. V. et al. 2016, *Biological and therapeutic effects of honey produced by honey bees and stingless bees: A comparative review*, *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. Sociedade Brasileira de Farmacognosia, 26(5), pp. 657–664. doi: 10.1016/j.bjp.2016.01.012.
- da Silva, I. A. A. et al. 2013, *Phenolic profile, antioxidant activity and palynological analysis of stingless bee honey from Amazonas, Northern Brazil.*, *Food chemistry*, 141(4), pp. 3552–3558. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.06.072.
- Salampe M, Kabo P, Djabir YY. 2018. *Pengaruh Madu Trigona Terhadap Stress Oksidatif Pada Tikus (Rattus norvegicus) yang Diinduksi Statin Untuk Mencegah Miotoksisitas*. MFF: 22 (2): 35-39
- Stroes, E. S. et al. 2015, *Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy - European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management*, *European Heart Journal*, 36(17), pp. 1012–1022. doi: 10.1093/eurheartj/ehv043.
- Utomo Y, Hidayat A, Dafid M, Sasi FA. 2012. *Studi Histopatologi Hati Mencit (Mus musculus L.) yang Diinduksi Pemansi Buatan*. *Jurnal MIPA* 35 (2); 122-129
- Ward, N. C., Watts, G. F. and Eckel, R. H. 2019 *Statin Toxicity: Mechanistic Insights and Clinical Implications*, *Circulation Research*, 124(2), pp. 328–350. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312782.
- Wulandari, Y. D, Padaga, C. M, Herawati. 2012. *Kadar Malondialdehid (MDA) dan Gambaran Histopatologi Organ Hati Pada Hewan Model Tikus (Rattus norvegicus) Hiperkolesterolemia Setelah Terapi Ekstrak Air Benalu Mangga (Dendrophthoe pentandra L. Miq)*. Program Kedokteran Hewan. Universitas Brawijaya.
- Yayinie, M. et al. 2022, *Polyphenols, flavonoids, and antioxidant content of honey coupled with chemometric method: geographical origin classification from Amhara region, Ethiopia*, *International Journal of Food Properties*. Taylor & Francis, 25(1), pp. 76–92. doi: 10.1080/10942912.2021.2021940.

