

Pengaruh Pemberian Ekstrak Propolis Terhadap Kadar Kolesterol Darah  
Tikus Wistar Jantan Setelah Dipapar  
*Sidestream Cigarette Smoke*

*(Effect of Propolis Extract on Blood Cholesterol Level in Male Wistar Rats  
After Being Exposed to Sidestream  
Cigarette Smoke)*

Chusna Sekar Wardani, Roedy Budirahardjo, Budi Yuwono  
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember  
Jl. Kalimantan 37, Jember 68121  
e-mail korespondensi: roedy.fkg@unej.ac.id

**Abstract**

Smoking is one of environment factors which caused a bad effect for health. The Sidestream Cigarette Smoke (SCS) contained in smoke produce free radicals highly and increase total cholesterol levels. Elevated levels of total cholesterol can be treated with medicine of statins, but its use in the long term cause side effects. Therefore, at this time medicine has been developed from natural a substance which is expected have less side effects, one of which is propolis. This research aims to determine whether there is a decrease in total cholesterol levels in male Wistar rats (*Rattus norvegicus*) which was given extracts of propolis and exposed SCS. The research is experimental laboratory with post test control group design. This research uses 12 rats which consist of 2 groups (1 control and 2 groups of treatment). The first treatment group is exposed by SCS. The second one is exposed by SCS and given the extract of propolis 2 times a day for 8 days. The total blood cholesterol level is measured by using spectrophotometer with enzymatic colorimetric methods. The results of data analysis using One Way Anova test shows there is a significant difference in total blood cholesterol level means of male Wistar rats ( $p < 0.05$ ). While the Tukey HSD test shows there is a significant difference in total cholesterol level means between groups, except between the control group and the second treatment group. Conclusion of this research is that the propolis extract can lower total cholesterol levels of male Wistar rats which given exposure of Sidestream Cigarette Smoke.

**Keywords:** blood cholesterol levels, propolis extract, sidestream cigarette smoke

## Abstrak

Merokok merupakan salah satu faktor lingkungan yang berpengaruh buruk terhadap kesehatan. *Sidestream Cigarette Smoke* (SCS) yang terdapat pada asap rokok menghasilkan radikal bebas yang lebih tinggi dan dapat meningkatkan kadar kolesterol total. Peningkatan kadar kolesterol total dapat diterapi menggunakan obat golongan statin, tetapi penggunaannya dalam jangka panjang menimbulkan efek samping. Saat ini telah dikembangkan obat dari bahan alam yang diharapkan kurang mempunyai efek samping, salah satunya adalah propolis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ada atau tidaknya penurunan kadar kolesterol total pada tikus wistar (*Rattus Norvegicus*) jantan yang diberi ekstrak propolis dan dipapar SCS. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratoris dengan *post-test only control group design*. Penelitian ini menggunakan 12 ekor tikus kemudian dibagi menjadi 3 kelompok (1 kelompok kontrol dan 2 kelompok perlakuan). Kelompok perlakuan 1 adalah kelompok yang dipapar SCS. Kelompok perlakuan 2 adalah kelompok yang dipapar dengan SCS dan diberi ekstrak propolis. Kadar kolesterol total darah diukur menggunakan alat spektrofotometer dengan metode kolorimetri enzimatis. Hasil analisis menggunakan uji *One Way Anova* menunjukkan terdapat perbedaan rata-rata kadar kolesterol total darah tikus wistar jantan ( $p < 0,05$ ) sedangkan pada uji *Tukey HSD* menunjukkan terdapat perbedaan rata-rata kadar kolesterol total antar kelompok perlakuan, kecuali antar kelompok kontrol dan kelompok perlakuan 2. Kesimpulan penelitian ini adalah pemberian ekstrak propolis berpengaruh terhadap kadar kolesterol total.

**Kata kunci:** ekstrak propolis, kadar kolesterol total, *sidestream cigarette smoke*

## Pendahuluan

Polusi udara merupakan sumber utama radikal bebas, salah satu polusi udara adalah asap rokok yang berasal dari perokok. *Global Adult Tobacco Survey* (GATS) 2011 menyatakan bahwa prevalensi perokok di Indonesia menempati urutan ke-2 terbesar di dunia [1]. Perokok menghasilkan dua jenis asap rokok yaitu *Mainstream Cigarette Smoke* (MCS) dan *Sidestream Cigarette Smoke* (SCS). SCS yang dihasilkan oleh perokok ini mengandung sejumlah oksidan dan prooksidan yang dapat memproduksi radikal bebas dan memicu terjadinya peroksidasi lipid dan stres oksidatif sehingga menyebabkan peningkatan kadar kolesterol total [2]. Kolesterol yang berlebihan dalam tubuh akan tertimbun dan melekat di dinding pembuluh darah sehingga menimbulkan penyempitan atau pengerasan pembuluh darah yang disebut aterosklerosis. Kondisi tersebut merupakan awal penyebab terjadinya penyakit jantung dan stroke [3].

Peningkatan kadar kolesterol total dalam darah dapat diterapi menggunakan obat golongan statin yang mempunyai efek sebagai inhibitor koenzim A (*HMG-CoA*) reduktase. Obat statin merupakan obat sintesis yang berperan sentral dalam pencegahan risiko kelainan kardiovaskular. Akan tetapi, penggunaannya dalam jangka panjang dapat menyebabkan metabolisme glukosa terganggu sehingga meningkatkan risiko terjadinya diabetes [4].

Saat ini telah dikembangkan obat dari bahan alam yang diharapkan kurang mempunyai efek samping, salah satunya adalah propolis. Propolis sudah dimanfaatkan sebagai terapi berbagai penyakit, salah satunya adalah penyakit diabetes mellitus. Propolis mempunyai efek antihiperlipidemik karena mengandung zat-zat seperti flavonoid, asam klorengat, asam siamat, asam feruik, dan ester asam kafeik fenetil yang merupakan antioksidan kuat [5]. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa propolis diduga dapat menurunkan kadar kolesterol total yang disebabkan oleh diet tinggi lemak [6]. Akan tetapi, penelitian mengenai pengaruh propolis terhadap kadar kolesterol yang dipicu oleh paparan SCS belum dilakukan.

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti ingin melakukan penelitian mengenai pengaruh propolis terhadap perubahan kadar kolesterol yang disebabkan oleh paparan SCS. Penelitian ini dilakukan secara eksperimental laboratoris dan menggunakan hewan coba yaitu tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan. Bahan yang digunakan sebagai sumber radikal bebasnya adalah SCS.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ada atau tidaknya penurunan kadar kolesterol total pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan yang diberi ekstrak propolis dua kali sehari secara oral dengan dosis 4,5 µL ekstrak propolis dicampur dengan 3,6 ml air selama 8 hari serta dipapar *Sidestream Cigarette Smoke* (SCS).

### Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratoris dengan rancangan *post-test only control group design*. Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi dan Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus jantan strain *Rattus norvegicus* sebanyak 12 ekor. Sampel pada penelitian ini dikelompokkan menjadi 3 kelompok yaitu, kelompok kontrol, kelompok P1 (dipapar *Sidestream Cigarette Smoke*) dan kelompok P2 (dipapar SCS dan diberi ekstrak propolis).

Pemaparan asap rokok dilakukan selama 20 menit/hari dengan setiap 5 menit paparan diberi waktu jeda (tanpa paparan) selama 3 menit. Perlakuan tersebut dilakukan selama 8 hari. Pemaparan dilakukan dengan cara memasukkan hewan coba kedalam *acrilyc chamber* berukuran 30x30x10 cm kemudian dipapar SCS dengan alat pompa *chipblower* yang telah direkatkan dengan rokok. Rokok yang digunakan adalah rokok kretek berfilter.

Pada penelitian ini menggunakan ekstrak propolis dalam bentuk jadi yang ada dipasaran. Ekstrak propolis diberikan dua kali sehari secara oral dengan dosis 4,5 µL ekstrak propolis dicampur dengan 3,6 ml air.

Penelitian dilakukan dalam beberapa tahap meliputi persiapan hewan coba, penentuan dosis propolis, perlakuan hewan coba, pengambilan sampel darah dan penghitungan kadar kolesterol total darah. Pertama sampel penelitian diambil secara acak dengan kriteria : tikus wistar jantan, berat 200 – 250 gram, berusia 3 bulan. Hewan coba diadaptasikan dahulu selama satu minggu dan diberikan makan dan minum secara *ad libitum*. Sampel 12 ekor tikus kemudian dibagi secara acak menjadi 3 kelompok, dengan jumlah sampel tiap kelompok 4 ekor tikus. Kelompok 1 adalah kelompok kontrol yang tidak dipapar SCS dan tidak diberi ekstrak propolis, kelompok 2 adalah kelompok perlakuan 1 (P1) hanya dipapar SCS, dan kelompok 3 adalah kelompok perlakuan 2 (P2) dipapar SCS dan ekstrak propolis dosis 4,5 µL ekstrak propolis dicampur dengan 3,6 ml air. Perlakuan berlangsung selama 8 hari. Pada hari ke-9 dilakukan pengambilan darah secara intrakardial sebanyak ± 3 ml untuk dilakukan pengukuran kadar kolesterol total.

Prosedur pemeriksaan kadar kolesterol total dilakukan menggunakan alat spektrofotometer dengan metode CHOD-PAP (*Cholesterol Oxidase-p-aminophenazone*) dengan prinsip pengujian secara kolorimetri enzimatik. Darah dimasukkan ke dalam mesin spektrofotometer penghitung kolesterol total, darah akan diproses selama ± 30 detik kemudian hasil dapat terbaca pada layar mesin.

Analisis data dimulai dengan uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov* dan uji homogenitas menggunakan *Levene*. Data terdistribusi normal, maka dilanjutkan dengan uji parametrik *Oneway Anova*. Uji *Oneway Anova* didapatkan hasil terdapat perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ ), kemudian dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Tukey HSD*.

### Hasil Penelitian

Berdasarkan hasil penghitungan rata-rata kadar kolesterol total darah yang telah dilakukan didapatkan data seperti pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil pemeriksaan kadar Kolesterol Total (mg/dL) hari ke-9

n	K	P1	P2
1	54,20	68,40	47,11
2	7,00	72,00	50,60
3	62,30	76,00	54,22
4	70,20	80,00	57,78



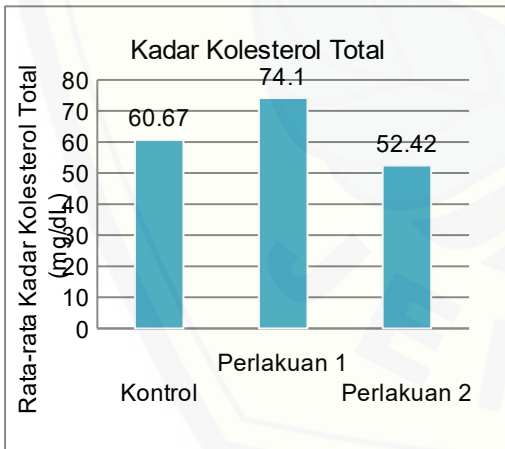
$\bar{x}$	60,67	74,10	52,42
-----------	-------	-------	-------

Keterangan :

1. K = Pemberian akuades steril 3,6 ml;
2. P1 = Pemberian akuades steril 3,6 ml dan pemaparan SCS;
3. P2 = Pemberian propolis 90% dan pemaparan SCS;
4.  $\bar{x}$  = Rata-rata kadar kolesterol total.

Berdasarkan hasil pemeriksaan rata-rata kadar kolesterol total darah (Tabel 1), pada kelompok kontrol, setelah diberi perlakuan selama 8 hari dengan pakan standart, rata-rata kadar kolesterol total darah yaitu 60,67 mg/dL. Pada kelompok perlakuan 1, rata-rata kadar kolesterol total darah yaitu 74,10 mg/dL. Pada kelompok perlakuan 2 rata-rata kadar kolesterol total darah yaitu 52,42 mg/dL.

Dari hasil pemeriksaan, rata-rata kadar kolesterol total pada kelompok kontroll dibandingkan dengan kelompok perlakuan 1 mengalami peningkatan yaitu 60,67 mg/dL dan 74,10 mg/dL. Sedagkan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan 2 terjadi penurunan yaitu 60,67 mg/dL dan 52,42 mg/dL. Sedangkan antara kelompok perlakuan 1 dan perlakuan 2 juga terjadi penurunan yaitu 74,10 mg/dL dan 52,42 mg/dL. Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan didapatkan data seperti pada gambar 1.



Gambar 1. Grafik rata-rata kadar kolesterol total tiap kelompok.

Pada penelitian ini dilakukan analisis data yang diawali dengan uji normalitas data dengan menggunakan *Kolmogorov-Smirnov* Test. Hasil uji normalitas menunjukkan bahwa kadar kolesterol total berdistribusi normal dengan nilai signifikansinya adalah 0,887 ( $p > 0,05$ ). Selanjutnya untuk menguji variansi data (homogenitas) digunakan tes homogenitas *Levene*. Berdasarkan hasil uji *Levene* didapatkan nilai signifikansi 0,735 ( $p > 0,05$ ) sehingga data yang diperoleh homogen. Data berdistribusi normal dan homogen, sehingga dapat dilanjutkan dengan uji statistik parametrik dengan menggunakan uji *One Way Anova*. Hasil uji *One Way Anova* menunjukkan terdapat perbedaan rata-rata kadar kolesterol total darah tikus wistar jantan ( $p < 0,05$ ).

Hasil penelitian kemudian dilanjutkan dengan uji *Tukey HSD* untuk mengetahui kelompok yang berbeda dengan kelompok kontrol. Hasil analisis menunjukkan terdapat perbedaan rata-rata kadar kolesterol total antar kelompok perlakuan, kecuali antar kelompok kontrol dan kelompok perlakuan 2.

Tabel 2. Hasil uji *Tukey HSD* pada kadar kolesterol total antar kelompok.

Kelompok	Kontrol	P 1	P 2
Kontrol	-	0,020*	0,151
P 1	0,020*	-	0,001*
P 2	0,151	0,001*	-

Keterangan :

1. Kontrol = Pemberian akuades steril 3,6 ml;
2. Perlakuan 1 = Pemberian akuades steril 3,6 ml dan pemaparan SCS;
3. Perlakuan 2 = Pemberian propolis 90% dan pemaparan SCS;
4. \* = Ada perbedaan signifikan ( $p < 0,05$ ).

## Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata kadar kolesterol total terendah terdapat pada kelompok perlakuan 2, yaitu kelompok yang diberi ekstrak propolis. Hal ini disebabkan karena propolis diduga mengandung beberapa bahan aktif yang berperan sebagai antioksidan sehingga dapat mencegah terjadinya stres oksidatif dan menghambat peningkatan kadar kolesterol total. Berdasarkan analisis data antara kelompok perlakuan 2 dan kelompok kontrol diperoleh hasil, tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok tersebut. Hal ini menunjukkan bahwa propolis diduga mampu mempertahankan kadar kolesterol total mendekati kadar kolesterol total normal seperti pada kelompok kontrol. Hal ini disebabkan dosis ekstrak propolis yang digunakan pada penelitian diduga sudah mendekati dosis yang diperlukan agar kadar kolesterol total mendekati normal (kelompok kontrol). Hasil analisis data menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan 1 dan kelompok perlakuan 2. Hal ini membuktikan bahwa propolis efektif dalam mencegah peningkatan kadar kolesterol total.

Hasil penelitian menunjukkan rata-rata kadar kolesterol total tertinggi terdapat pada kelompok perlakuan 1. Peningkatan kadar kolesterol disebabkan karena pada kelompok perlakuan 1 (P1) sampel penelitian yaitu tikus wistar jantan diberi paparan *Sidestream Cigarette Smoke (SCS)*. Paparan SCS dapat meningkatkan stres oksidatif dan kerusakan pada biomolekul lipid yang disebut dengan peroksidasi lipid [7]. Peroksidasi lipid akan menyebabkan terjadinya oksidasi pada *Low Density Lipoprotein (LDL)* dan gangguan pada profil lipoprotein, yaitu peningkatan kadar LDL dan penurunan kadar *High Density Lipoprotein (HDL)*. Peningkatan LDL terjadi karena LDL yang teroksidasi memicu makrofag untuk memfagosit LDL tersebut dan menyebabkan peningkatan akumulasi LDL di dinding pembuluh darah dalam bentuk sel busa. LDL umumnya dikenal sebagai kolesterol jahat karena LDL mengeluarkan hampir semua trigliseridanya, dan menyebabkan konsentrasi kolesterol menjadi sangat tinggi. HDL dikenal sebagai kolesterol baik karena memiliki kemampuan untuk mengabsorpsi kristal kolesterol yang mulai terakumulasi dalam darah. Oleh karena itu, penurunan kadar HDL akan menghambat proses pembersihan kolesterol yang terakumulasi dalam darah sehingga menyebabkan peningkatan kadar kolesterol total [8][9].

Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa SCS merupakan salah satu faktor yang dapat meningkatkan kadar kolesterol total dalam darah [10]. Selain itu, kadar kolesterol total yang tinggi juga disebabkan karena pada kelompok tersebut tidak diberi propolis sehingga tidak ada bahan yang menghambat peningkatan kadar kolesterol total. Beberapa penelitian sebelumnya menyatakan bahwa propolis dapat mencegah terjadinya stres oksidatif sehingga dapat menghambat peningkatan kadar kolesterol total [11] [6].

Peran propolis dalam mencegah peningkatan kadar kolesterol total diduga disebabkan oleh pengaruh dari senyawa antioksidan yang dikandung propolis, yaitu flavonoid, beta karoten dan vitamin B kompleks. Flavonoid termasuk dalam golongan senyawa phenolik dengan struktur kimia C6-C3-C6. Rata-rata kandungan flavonoid dalam propolis adalah sekitar 5-26%, jauh lebih besar dibandingkan dengan kandungan flavonoid pada sumber alami lainnya [12].

Peran flavonoid dalam meredam efek buruk radikal bebas diduga karena adanya salah satu ikatan fenol dalam propolis yaitu *Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE)*. CAPE merupakan sisi aktif flavonoid yang bekerja untuk memaksimalkan aktivitas *scavenger* (peredam) terhadap radikal bebas, dengan cara menurunkan aktivitas radikal hidroksil ( $\bullet\text{OH}$ ) sehingga tidak terlalu reaktif lagi, melalui beberapa tahap [13]. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kandungan CAPE yang ada di dalam propolis mempunyai aktivitas antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan vitamin E dan dapat meningkatkan ekspresi *glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)* yang dikenal sebagai gen antioksidan. CAPE juga mempunyai aktivitas antioksidan 4-6 kali lebih kuat terhadap radikal  $\text{H}_2\text{O}_2$  dan  $\text{O}_2$  dibandingkan vitamin C dan *N-acetyl-cystein (NAC)* [11]. Penurunan jumlah radikal bebas dapat mencegah terjadinya stres oksidatif sehingga peningkatan kadar kolesterol dapat dihambat.

Penurunan kadar kolesterol total yang terjadi juga disebabkan karena kandungan beta karoten dan vitamin B kompleks dalam propolis yang berfungsi sebagai antioksidan. Beta karoten bersifat sangat larut dalam lemak. Perannya dalam mencegah peningkatan kadar kolesterol total berhubungan dengan fungsinya sebagai antioksidan. Beta karoten berfungsi sebagai penangkap oksigen tunggal (*Singlet Oxygen Quencher*) pada keadaan tekanan oksigen rendah untuk mengurangi kerusakan pada inti sel. Beta karoten juga dapat menghambat peroksidasi lipid yang disebabkan oleh perannya sebagai sumber enzimatis radikal oksidasi seperti pada sistem xantin oksidase [14].

Peran vitamin B kompleks sebagai antioksidan dalam mencegah peningkatan kadar kolesterol total disebabkan oleh beberapa komponennya yaitu niacin (Vitamin B3) dan pantothenic acid (Vitamin B5). Niacin telah lama digunakan sebagai terapi alternatif untuk menurunkan kadar trigliserid (TG). Peran niacin dalam menghambat peningkatan kadar kolesterol total adalah dengan menurunkan kadar LDL dalam darah dan meningkatkan kadar HDL. Niacin dapat menurunkan kadar LDL diduga disebabkan oleh kemampuannya dalam menghambat aktivitas diasilgliserol acyltransferase-2 yang diperlukan untuk sintesis TG. Selain itu, niacin juga dapat menghambat pembentukan VLDL dan mengakibatkan degradasi apoB-100 dan apoB-48 sehingga menurunkan kadar LDL [15]. Efek hipolipidemik pada pantothenic acid diduga disebabkan oleh kemampuannya dalam mengaktifasi proses lipolitik dalam hati dan jaringan adiposa serta penurunan esterifikasi pada asam lemak [16].

### Simpulan dan Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan bahwa pemberian ekstrak propolis dapat menurunkan kadar kolesterol total tikus wistar jantan yang diberi paparan *Sidestream Cigarette Smoke*.

Saran pada penelitian ini antara lain yaitu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan desain serupa terhadap potensi ekstrak propolis dalam mempengaruhi kadar kolesterol total dengan dosis dan frekuensi yang lebih bervariasi. Selain itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh ekstrak propolis terhadap komponen kolesterol yang lebih spesifik dengan modifikasi rancangan penelitian menggunakan *pre-test post-test control group design*

### Daftar Pustaka

- [1] Direktorat PPTM & P2PL. Dalam Pengendalian Masalah Kesehatan Akibat Tembakau dan Penyakit Tidak Menular. Buletin Data dan Informasi Kesehatan; Vol. 2: 27-36. Jakarta : Kementerian Kesehatan RI; 2012.
- [2] Talumewo, Sompie, Mamahit, & Narasiang. Rancang Bangun Alat Pengkondisi Udara pada Ruangan Menggunakan Sensot CO dan Temperatur; 2012.
- [3] Anwar, Bahri.T. Dislipidemia Sebagai Faktor Resiko enyakit Jantung Koroner. Artikel Ilmiah. Medan : Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara; 2004.
- [4] Luman, Andy. Statin-Induced Diabetes. *Cermin Dunia Kedokteran* 215, 41(4): 250-253; 2014.
- [5] Taebe, Randalinggi, Manggau, & Usmar. Uji Efek Hipoglikemik Kombinasi Ekstrak Etanol Propolis dan Ekstrak Etanol Sarang Semut (*Myrmecodia pendens* Merr & Perry) pada Mencit (*Mus musculus*). *Farmasi dan Farmakologi*, 16(3): 151- 158; 2012.
- [6] Rumanti, Rizna, T. Efek Propolis terhadap Kadar Kolesterol Total pada Tikus Model Tinggi Lemak. *JKM*, 11(1): 17-22; 2011.
- [7] Valenti, Abreu, Sato, Ferreira, Adami, Fonseca, Xavier, Godoy, Menteiro, Vanderlei, & Saldiva. Sidestream Cigarette Smoke Effects on Cardiovascular Responses in Conscius Rats. *BMC Cardiovasulal Disosders*, 12(22); 2012.
- [8] Meenakshisundaram, Rajendiran, & Thirumalaikolundusubramanian. Lipid and Lipoprotein Profiles Among Middle Aged Male Smokers: a Study from Southern India. *Tobacco Induced Diseases* 8(11): 1-5; 2010.
- [9] Guyton, A, C & Hall, J, E. 2007. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran : Metabolisme Lipid. Alih bahasa oleh Irawati, Ramadhani D, Indriyani F, Dany F, Nuryanto I, Rianti S S P, Resmisari T, Suyono Y J. Editor oleh Rachman L Y, Hartanto H, Novrianti A, Wulandari N.. Edisi 11. Hlm 882 – 901. Jakarta: EGC; 2007.
- [10] Kartikasari, R.D. "Peningkatan Kadar Kolesterol Total Darah Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*) Jantan Setelah terpapar Sidestream Cigarette Smoke." Skripsi. Tidak Diterbitkan; 2013.



- [11] Nakajima, Y., Tsuruma, K., Shimazawa, M., Mishima, S., Hara, H. Comparison of Bee Products Based on Assays of Antioxidant Capacities. Research Article : BMC Complementary and Alternative Medicine, 9(4); 2009
- [12] Kosalec, I., Bakmaz, M., Pepeljnjak, S., & Vladimir-Knežević, S. Quantitative Analysis of The Flavonoids in Raw Propolis from Northern Croatia\*. Acta Pharm, 54: 65-72; 2004.
- [13] Viuda, Ruiz, Fernández, & Pérez. Functional Properties of Honey, Propolis, and Royal Jelly. Journal of Food Science, 73(9): R117-R124; 2008.
- [14] Chao, Huang, Wu, Yang, Chang, Shieh & Lo. Effects of  $\beta$  carotene, Vitamin C and E on Antioxidant Status in Hyperlipidemic Smokers. J Nutr Biochem. 13(7) : 427-434; 2012.
- [15] Jafri, Haseeb., Karas, H. Richard., & Kuvin, T. Jeffrey. Effects of Niacin on LDL Particle Number. Clin Lipidology. 4(5) : 565-571; 2009.
- [16] Naruta, Elena & Buko, Vyacheslav. Hypolipidemic Effect of Pantothenic Acid Derivatives in Mice with Hypothalamic Obesity Induced by Aurothioglucose. Exp Toxic Pathol. 53 : 393-398; 2001.