

**PENGARUH PEMBERIAN KEFIR SUSU SAPI TERHADAP  
KADAR KOLESTEROL LDL TIKUS JANTAN *SPRAGUE*  
*DAWLEY* HIPERKOLESTEROLEMIA**

**Artikel Penelitian**

disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan studi pada  
Program Studi Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran  
Universitas Diponegoro



disusun oleh  
**SANDY EKA PRATAMA**  
**G2C008086**

**PROGRAM STUDI ILMU GIZI FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG  
2012**

## **HALAMAN PENGESAHAN**

Artikel penelitian dengan judul ‘**Pengaruh Pemberian Kefir Susu Sapi terhadap Kadar Kolesterol LDL Tikus Jantan Sprague Dawley Hiperkolesterolemia**’ telah dipertahankan di hadapan penguji dan telah direvisi.

Mahasiswa yang mengajukan :

Nama : Sandy Eka Pratama  
NIM : G2C 008 086  
Fakultas : Kedokteran  
Program Studi : Ilmu Gizi  
Universitas : Diponegoro Semarang  
Judul Proposal : Pengaruh Pemberian Kefir Susu Sapi terhadap Kadar Kolesterol LDL Tikus Jantan *Sprague Dawley*  
Hiperkolesterolemia

Semarang, 29 September 2012

Pembimbing,

dr. Enny Probosari, M.Si.Med  
\_\_\_\_\_  
NIP. 197901282005012001

**THE EFFECT OF MILK KEFIR ON LDL CHOLESTEROL LEVELS IN MALE SPRAGUE DAWLEY HYPERCHOLESTEROLEMIA RATS**

Sandy Eka Pratama<sup>1</sup>, Enny Probosari<sup>2</sup>

**ABSTRACT**

**Background:** Hypercholesterolemia is a main risk factor of cardiovascular disease that remains the higher cause of deaths in the world. Milk kefir contains lactic acid bacteria which can reduce LDL cholesterol. The objective of this study was to determine the effect of milk kefir on LDL cholesterol levels in male *Sprague dawley* hypercholesterolemia rats.

**Methods:** This research was true-experimental using pre-post test with randomized control group design. Subjects were male *Sprague dawley* rats, induced hypercholesterolemia, given milk kefir diet using 1,5 ml, 2 ml, and 3 ml dosage for 15 days. The LDL cholesterol levels were measured by direct method using homogenous enzymatic LDL cholesterol. Normality of the data were tested by *Shapiro Wilk* test. Data were analyzed by *Wilcoxon* test and *Kruskall-Wallis* continued by *Mann-Whitney* test.

**Result:** The study revealed that milk kefir of dosage 2 ml/day decreased LDL cholesterol significantly ( $p<0,05$ ) from  $196,57 \pm 84,11$  mg/dl to  $38,95 \pm 18,22$  mg/dl and also for 3 ml/day decreased LDL cholesterol significantly ( $p<0,05$ ) from  $100,14 \pm 36,20$  mg/dl to  $26,91 \pm 9,93$  mg/dl. Other dosage of 1,5 ml/day is not significantly decrease LDL cholesterol level.

**Conclusion:** Milk kefir able to reduce LDL cholesterol levels in all groups. By giving mik kefir 2 ml/day and 3ml/day during 15 days able to reduce LDL cholesterol levels 80,18% and 73,12%.

**Keywords:** kefir, LDL, hypercholesterolemia

- 
- 1) Student at School of Nutrition, Medical Faculty, Diponegoro University Semarang
  - 2) Lecture at School of Nutrition, Medical Faculty, Diponegoro University Semarang

**PENGARUH PEMBERIAN KEFIR SUSU SAPI TERHADAP KADAR KOLESTEROL LDL TIKUS JANTAN SPRAGUE DAWLEY HIPERKOLESTEROLEMIA**  
Sandy Eka Pratama<sup>1</sup>, Enny Probosari<sup>2</sup>

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Hiperkolesterolemia merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskuler yang menjadi penyebab kematian utama di dunia. Kefir susu sapi mengandung bakteri asam laktat yang mampu menurunkan kadar kolesterol LDL. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kefir susu sapi terhadap kadar kolesterol LDL pada tikus jantan *Sprague dawley* hiperkolesterolemia.

**Metode:** Jenis penelitian ini adalah *true experimental* dengan *pre-post test with randomized control group design*. Subjek penelitian adalah tikus jantan *Sprague dawley*, diinduksi hiperkolesterolemia, diberi kefir susu sapi dosis 1,5 ml, 2 ml, dan 3 ml selama 15 hari. Kadar kolesterol LDL diperiksa dengan metode direk menggunakan *homogenous enzymatic* kolesterol LDL. Normalitas data diuji dengan *Shapiro Wilks*. Data dianalisis dengan uji *Wilcoxon* dan *Kruskall-Wallis* yang dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*.

**Hasil:** Pemberian kefir susu sapi pada dosis 2 ml/hari dapat menurunkan kadar kolesterol LDL secara bermakna ( $p<0,05$ ) dari  $196,57 \pm 84,11$  mg/dl menjadi  $38,95 \pm 18,22$  mg/dl dan pemberian pada dosis 3 ml/hari juga dapat menurunkan kadar kolesterol LDL secara bermakna ( $p<0,05$ ) dari  $100,14 \pm 36,20$  mg/dl menjadi  $26,91 \pm 9,93$  mg/dl. Dosis pemberian lain yaitu 1,5 ml/hari tidak memberikan pengaruh bermakna terhadap penurunan kadar kolesterol LDL.

**Simpulan:** Kefir susu sapi dapat menurunkan kadar kolesterol LDL pada semua kelompok. Pemberian kefir susu sapi sebanyak 2 ml/hari dan 3ml/hari selama 15 hari dapat menurunkan kadar kolesterol LDL masing-masing sebesar 80,18% dan 73,12%.

**Kata Kunci:** kefir, LDL, hiperkolesterolemia

---

- 1) Mahasiswa Program Studi Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang
- 2) Dosen Program Studi Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

## PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskuler merupakan penyebab kematian nomor satu di dunia. Pada tahun 2005, sedikitnya 17,5 juta atau setara dengan 30% total kematian di seluruh dunia disebabkan oleh penyakit kardiovaskuler.<sup>1</sup> Di Indonesia, berdasarkan hasil Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 2005 menunjukkan kematian akibat penyakit kardiovaskuler menempati urutan pertama untuk umur di atas 40 tahun.<sup>2</sup>

Hipercolesterolemia merupakan salah satu faktor risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler. Tingginya kadar kolesterol LDL dapat meningkatkan risiko aterosklerosis dan penyakit kardiovaskuler. Hal ini terjadi karena kolesterol LDL mudah teroksidasi sehingga dapat memicu proses aterosklerosis.<sup>3,4</sup> Berbagai usaha telah dilakukan dalam menurunkan kadar kolesterol LDL diantaranya yaitu mengurangi konsumsi lemak total dan lemak jenuh.

Salah satu pendekatan lain yang potensial untuk menurunkan kolesterol LDL adalah melalui penggunaan bakteri asam laktat (BAL) sebagai probiotik.<sup>5,6</sup> Salah satu produk pangan probiotik yang telah dikembangkan adalah kefir. Kefir merupakan produk minuman fermentasi susu pasteurisasi yang menggunakan starter berupa butir atau biji kefir (*kefir grain/kefir granule*) yang terdiri dari berbagai kumpulan bakteri asam laktat seperti *Lactobacilli*, *Streptococcus sp*, *Lactococcus*, dan beberapa jenis ragi/khamir nonpatogen.<sup>7,8</sup> Penelitian terhadap hewan coba melaporkan bahwa hamster yang diberi pakan tinggi kolesterol (0,35%) dan kefir susu sapi maupun kefir susu kedelai menunjukkan terjadinya penurunan kolesterol total dan indeks aterogenik secara signifikan dibandingkan dengan hewan yang mendapat susu.<sup>9</sup> Penelitian lain yang dilakukan pada hewan percobaan kelinci dengan memberikan starter kefir sebanyak 0,3% mampu menurunkan kadar kolesterol sebesar 56,11-69,10%, kolesterol LDL 58,8-63,32%, walaupun tidak meningkatkan kadar kolesterol HDL secara bermakna.<sup>10</sup>

Aktifitas fermentasi bakteri asam laktat diduga mempengaruhi penurunan kadar kolesterol LDL karena bakteri dalam produk tersebut menghasilkan asam-asam organik seperti asam propionat dan senyawa turunannya seperti ibuprofen.<sup>11,12,13</sup> Tingkat pH dan jumlah kandungan bakteri asam laktat pada kefir susu sapi juga mempengaruhi metabolisme penurunan kolesterol LDL.<sup>14,15</sup>

Penelitian lain juga menyebutkan proses asimilasi kolesterol juga menurunkan kolesterol LDL secara tidak langsung.<sup>16</sup>

Berdasarkan uraian diatas, maka perlu dilakukan penelitian tentang pengaruh pemberian kefir susu sapi terhadap efek hipokolesterolemik karena mengandung bakteri asam laktat. Secara khusus penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perubahan kadar kolesterol LDL pada tikus *Sprague dawley* dengan pemberian kefir susu sapi selama 15 hari.

## METODE

### Subjek

Subjek yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus novergicus*) galur *Sprague dawley* berjenis kelamin jantan, umur 6 minggu, berat badan 80-100 gram yang diperoleh dari laboratorium hewan percobaan Pusat Pengujian Obat dan Makanan Nasional Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (PPOMN BPOM RI).

### Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi kefir susu sapi yang dibuat menggunakan susu sapi segar dan ditambahkan starter kefir *grain* 7 %., pakan tinggi kolesterol berupa otak sapi, aquadest, dan pakan standar tikus yang terbuat dari tepung jagung 31%, bungkil gandum (*wheaf pollard*) 20%, bungkil kedelai (*soy bean meal*) 15%, tepung ikan (*fish meal*) 12%, bungkil kelapa (*coconut oil*) 8%, bungkil wijen (*sesame meal*) 5%, tepung daun singkong (*cassava leaf*) 8%, vitamin (*premix*). Dalam 100 gram pakan standar mengandung protein 22,87%, lemak 0,44%, karbohidrat 32,67%, serat kasar 7,68% dan kalori 226,12 kal.

### Metode Penelitian

Penelitian bersama ini berjenis *true experimental* dengan *pre-post test with randomized control group design*. Variabel bebas pada penelitian ini adalah pemberian kefir susu sapi dalam berbagai dosis dan variabel terikat dalam penelitian ini adalah perubahan kadar kolesterol LDL (*Low Density Lipoprotein*) tikus.

Pemilihan subjek penelitian untuk pengelompokan dan pemberian perlakuan menggunakan metode *random sampling*.

Sampel dibagi menjadi 4 kelompok sebagai berikut:

K : pakan standar + air minum *ad libitum*

P1 : pakan standar + air minum *ad libitum* + pemberian oral kefir susu sapi 1,5 ml

P2 : pakan standar + air minum *ad libitum* + pemberian oral kefir susu sapi 2 ml

P3 : pakan standar + air minum *ad libitum* + pemberian oral kefir susu sapi 3 ml

Masing-masing kelompok perlakuan terdiri dari 6 ekor tikus untuk jumlah sampel minimal dan 1 ekor tikus untuk antisipasi *drop out*, sehingga jumlah sampel keseluruhan perlakuan adalah 28 ekor tikus.

### Tahapan Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan dalam enam tahap meliputi aklimatisasi, pengambilan darah awal yang akan digunakan sebagai standar, pemberian pakan tinggi kolesterol, pengambilan darah hiperkolesterolemia, pemberian kefir susu sapi, dan pengambilan darah akhir.

Tikus dipelihara dalam ruangan dengan suhu berkisar 20-22°C, kelembaban 60-70%, dan siklus pencahayaan pada malam hari gelap dan pada siang hari mendapat penerangan sinar matahari. Tikus dipelihara dalam kandang individual berukuran 41,5 x 29,5 x 20 cm dan diberi pakan standar sebanyak 50 gram setiap harinya dan minum *ad libitum*.

Tikus diadaptasi dengan lingkungan barunya selama 7 hari di dalam kandang individu dan mendapat pakan standar *rodentia* serta minum *ad libitum*. Selanjutnya seluruh tikus diberikan pakan tinggi kolesterol berupa larutan otak sapi melalui sonde sebanyak 2 ml/tikus/hari selama 15 hari. Selanjutnya sampel dipilih secara random untuk menentukan kelompok K, P1, P2 dan P3 lalu diberikan kefir susu sapi dengan dosis yang berbeda untuk kelompok perlakuan P1, P2 dan P3 selama 15 hari.

Sampel darah diambil melalui *pleksus retroorbitalis* tikus *Sprague dawley* sebanyak 2 ml dan dimasukkan ke dalam tabung kemudian darah dipusingkan dengan *centifuge* 3000 rpm selama 5 menit untuk mendapatkan serumnya. Pengukuran kadar kolesterol LDL tikus dilakukan di Balai Besar Laboratorium Kesehatan (BBLK) Kementerian Kesehatan Jakarta ditentukan dengan metode *direct* yaitu pemeriksaan dengan metode *homogenous enzymatic* kolesterol LDL.

### Pengumpulan dan Analisis Data

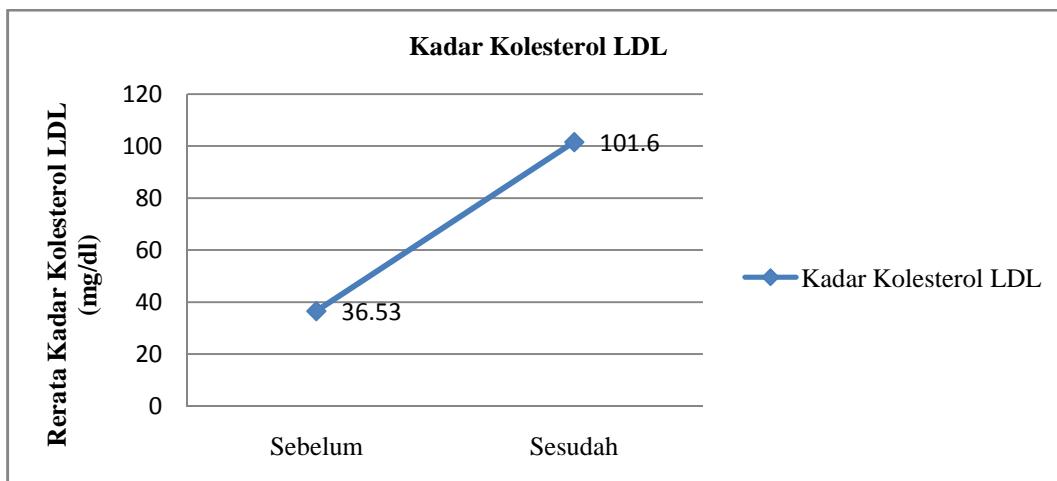
Data yang dikumpulkan meliputi perhitungan jumlah asupan pakan standar, pemantauan berat badan tikus setiap 3 hari untuk masing-masing perlakuan dan data kadar kolesterol LDL awal, hiperkolesterolemia, dan akhir.

Data yang diperoleh diuji normalitasnya dengan uji *Shapiro-Wilk*. Perbedaan kadar kolesterol LDL sebelum dan sesudah pemberian pakan tinggi kolesterol di uji dengan *paired t-test*. Perbedaan pengaruh kefir susu sapi terhadap kadar kolesterol LDL seluruh kelompok dianalisis menggunakan uji *Kruskall-Wallis* yang dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* untuk mengetahui perbedaan pengaruh kefir susu sapi terhadap kadar kolesterol LDL antar kelompok.

## HASIL

### **Kadar Kolesterol LDL Setelah Pemberian Pakan Tinggi Kolesterol**

Pada penelitian ini terdapat tikus yang mati pada saat masa pemberian pakan tinggi kolesterol, namun hal ini tidak mempengaruhi hasil intervensi karena terdapat cadangan tikus untuk mengganti tikus yang mati. Berdasarkan hasil perlakuan pemberian pakan tinggi kolesterol selama 15 hari didapatkan gambaran rerata kadar kolesterol LDL pada data yang disajikan dalam Gambar 1.



**Gambar 1. Kadar kolesterol LDL sebelum dan setelah pemberian pakan tinggi kolesterol**

Berdasarkan data pada Gambar 1., diketahui pemberian pakan tinggi kolesterol selama 15 hari menyebabkan peningkatan kolesterol LDL secara bermakna ( $p<0,05$ ). Rerata kadar kolesterol LDL sebelum pemberian pakan tinggi kolesterol adalah 36,53 mg/dl dan rerata kadar kolesterol LDL setelah pemberian pakan tinggi kolesterol adalah 101,6 mg/dl. Dengan hasil tersebut rata-rata kenaikan kadar kolesterol LDL sebesar 65,07 mg/dl.

### Kadar Kolesterol LDL Setelah Pemberian Kefir Susu Sapi

Berdasarkan hasil penelitian, didapatkan gambaran rerata kadar kolesterol LDL sebelum dan sesudah perlakuan yang tersaji dalam Tabel 1.

**Tabel 1. Perbedaan rerata kadar kolesterol LDL setelah pemberian kefir susu sapi antar kelompok perlakuan**

Kelompok	Rerata (mg/dl)		$\Delta$ (mg/dl)	$\Delta$ (%)	$p$
	Sebelum	Sesudah			
K	$49,14 \pm 23,64$	$31,85 \pm 12,51^a$	17,29	35,18	0,002
P1	$60,57 \pm 44,01$	$32,04 \pm 11,53^a$	28,53	47,10	
P2	$196,57 \pm 84,11$	$38,95 \pm 18,22^b$	157,62*	80,18	
P3	$100,14 \pm 36,20$	$26,91 \pm 9,93^c$	73,23*	73,12	

\* memiliki perbedaan yang bermakna ( $p<0,05$ )

<sup>a, b, c</sup> Superskrip yang berbeda pada kolom sama, berbeda bermakna ( $p<0,05$ )

Data pada Tabel 1. menunjukkan adanya penurunan kadar kolesterol LDL pada semua kelompok perlakuan. Berdasarkan hasil uji *Wilcoxon*, penurunan kadar kolesterol LDL menunjukkan perbedaan yang bermakna pada kelompok P2 dan P3 ( $p<0,05$ ), sedangkan pada kelompok P1 tidak menunjukkan penurunan yang bermakna. Penurunan kadar kolesterol LDL tertinggi terdapat pada kelompok P2 sebesar 157,62 mg/dl, diikuti kelompok P3 sebesar 73,23 mg/dl, kelompok P1 sebesar 28,53 mg/dl, dan kelompok K sebesar 17,29 mg/dl. Berdasarkan hasil uji *Kruskal-Wallis* yang dilanjutkan dengan analisis uji *Mann-Whitney* terhadap kadar kolesterol LDL setelah pemberian kefir susu sapi antar keempat kelompok menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna ( $p<0,05$ ) antara kelompok kontrol (K) dengan kelompok perlakuan P2 dan P3.

## PEMBAHASAN

### Kadar Kolesterol LDL setelah Pemberian Pakan Tinggi Kolesterol

Pakan kolesterol yang digunakan dalam penelitian ini adalah suspensi otak sapi sebanyak 2 ml. Otak sapi yang diberikan merupakan otak sapi yang telah dikukus dan diblender dengan penambahan air dengan perbandingan 1:1. Dalam 100 gram otak sapi mengandung sekitar 2 gram kolesterol dan 2,9 gram asam lemak jenuh. Berdasarkan kandungan tersebut, suspensi otak sapi yang diberikan mengandung 20 mg kolesterol dalam 2 ml suspensi otak.

Pada penelitian ini menunjukkan adanya peningkatan yang bermakna ( $p<0,05$ ) pada kadar kolesterol LDL sebesar 178,12% setelah pemberian otak sapi selama 15 hari pada seluruh kelompok. Kondisi yang menunjukkan adanya peningkatan kolesterol LDL di dalam darah diketahui sebagai keadaan hiperkolesterolemia.<sup>17</sup>

Peningkatan kadar LDL dikarenakan tingginya kadar kolesterol dan asam lemak jenuh yang terkandung dalam otak sapi. Asupan tinggi asam lemak jenuh dan kolesterol menyebabkan konsentrasi kolesterol meningkat karena kolesterol yang ada di dalam tubuh selain berasal dari asupan juga berasal dari sintesis oleh tubuh sendiri. Metabolisme kolesterol yang mengubah VLDL menjadi IDL menyebabkan kadar LDL dalam tubuh kaya akan ester kolesterol.<sup>18</sup> Kandungan

asam lemak jenuh meningkatkan kadar LDL melalui mekanisme penurunan sintesis dan aktivitas reseptor LDL.<sup>19</sup> Asam lemak jenuh juga mempengaruhi kadar kolesterol LDL dalam darah dengan memperlambat *clearance* trigliserida dalam mekanisme *reverse cholesterol transport* yang membawa kolesterol dari jaringan kembali ke hati.<sup>20</sup> Pada sebuah penelitian yang meneliti asupan lemak jenuh, PUFA dan kolesterol terhadap respon kadar kolesterol, setiap asupan lemak jenuh 1% dari total energi sehari dapat meningkatkan 2,7 mg/dl kadar kolesterol.<sup>21</sup>

### **Kadar Kolesterol LDL Setelah Pemberian Kefir Susu Sapi**

Berdasarkan hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian kefir susu sapi menurunkan kadar kolesterol LDL pada semua kelompok. Penurunan kadar kolesterol LDL setelah pemberian kefir susu sapi antar keempat kelompok menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna ( $p<0,05$ ) antara kelompok kontrol (K) dengan kelompok perlakuan P2 dan P3 masing-masing sebesar 80,18% dan 73,12%.

Mekanisme penurunan kadar kolesterol LDL antara lain dipengaruhi adanya aktifitas Bakteri Asam Laktat (BAL) pada proses fermentasi kefir susu sapi. Aktifitas fermentasi bakteri asam laktat pada susu kefir menghasilkan senyawa ibuprofen yang dapat menghambat oksidasi LDL dan mencegah pembentukan radikal bebas. Senyawa ibuprofen merupakan turunan dari asam propianat yang merupakan asam lemak rantai pendek yang dihasilkan dari proses fermentasi bakteri asam laktat.<sup>11,12,22</sup>

Aktivitas fermentasi yang dilakukan bakteri asam laktat juga menyebabkan turunnya pH menjadi lebih asam yang menyebabkan terjadinya pemisahan kolesterol LDL terpisah dari reseptornya, kemudian LDL diuraikan menjadi asam amino, kolesterol, dan asam lemak bebas. Selanjutnya terjadi mekanisme asimilasi kolesterol, dimana kolesterol berikatan pada membran selular bakteri asam laktat dalam bentuk peptidoglikan. Hal ini akan berakibat pada berkurangnya jumlah kolesterol yang ada didalam tubuh.<sup>14,15,23</sup>

Jumlah kandungan bakteri asam laktat juga mempengaruhi penurunan kolesterol LDL. Sebuah review penelitian yang dilakukan Lay-Gaik Ooi dan Min-Tze Liong menyebutkan bahwa dosis efektif jumlah kandungan bakteri dalam menurunkan kolesterol LDL adalah kisaran antara  $10^7$ - $10^{11}$  CFU/hari pada

manusia dan  $10^7$ - $10^9$  CFU/hari pada hewan percobaan.<sup>15</sup> Pada penelitian ini, jumlah kandungan bakteri asam laktat pada kefir susu sapi adalah  $10^7$  CFU/ml, sehingga dosis tersebut sudah mencapai kisaran dosis efektif jumlah kandungan bakteri asam laktat yang diuji pada tikus.

Salah satu bakteri asam laktat yang terdapat dalam kefir susu sapi adalah spesies *Lactobacillus*. Sebuah penelitian melaporkan bahwa species *Lactobacillus* dapat mensintesis niasin.<sup>10</sup> Niasin berfungsi dapat menurunkan mobilisasi asam lemak sehingga menurunkan pembentukan VLDL di hati. Menurunnya produksi VLDL menyebabkan penurunan konversi VLDL menjadi kolesterol LDL.<sup>24</sup>

Adanya kandungan kalsium dalam kefir susu sapi juga dapat mempengaruhi kadar LDL dan kadar kolesterol dalam darah. Bakteri asam laktat dalam kefir susu sapi dapat meningkatkan kelarutan garam kalsium sehingga kalsium tersebut lebih mudah diabsorbsi dalam usus halus. Kalsium yang diabsorbsi dalam usus dapat mengikat asam empedu dan menekan absorbsi kembali asam empedu di dalam siklus enterohepatik.<sup>25</sup>

Pada fermentasi kefir dengan bahan baku susu sapi, setelah akhir fermentasi didapatkan kandungan beta karoten yang sebelumnya tidak terdapat dalam susu sapi.<sup>26</sup> Adanya kandungan beta karoten setelah fermentasi kemungkinan diproduksi oleh khamir *Candida kefir*. Mekanisme pembentukan beta karoten adalah melalui jalur *Farnesyl pyrophosphate* (FPP), dimulai dengan pembentukan *acetyl CoA* dari monosakarida, kemudian pembentukan *3-hydroxy-3-methyl glutaric acic*, masuk ke jalur *geranyl-PP*. Setelah memasuki jalur *Farnesyl-PP* dengan adanya *isopentenyl-PP* membentuk *geranylgeranyl-PP*. Dimerisasi geranylgeranyl-PP menghasilkan *phytoene*. Akhirnya terjadi proses desaturasi, isomerisasi dan siklisasi menghasilkan  $\alpha$ - atau  $\beta$ -karoten.<sup>27</sup> Meskipun kadar beta karoten tersebut relatif kecil, namun menurut beberapa penelitian beta karoten memiliki efek hipokolesterolemik. Beta karoten mampu menghambat aktivitas enzim 3-hidroksi-3-metilglutaril CoA yang berperan dalam penghambatan sintesis kolesterol yang akan meningkatkan sintesis reseptor kolesterol LDL di makrofag. Selain itu beta karoten sebagai antioksidan juga menghambat aktivitas oksidasi dan agregasi LDL di sel hati. Hal ini akan berakibat pada menurunnya kadar LDL

dalam serum. Selain itu, beta karoten juga mampu mengikat LDL kolesterol akibat sifat beta karoten yang lipofilik.<sup>28</sup>

Dalam penelitian ini penurunan kadar kolesterol LDL pada kelompok P3 lebih rendah yaitu 73,12% dibandingkan dengan kelompok P2 sebesar 80,18%. Perbedaan tersebut dimungkinkan karena rerata asupan pakan standar P3 lebih tinggi yaitu 32 g dibandingkan rerata asupan pakan standar P2 yaitu 30,19 g. Diduga kandungan lemak dalam pakan menjadi salah satu penyebab perbedaan tersebut. Dalam 100 gram pakan standar mengandung 0,44% lemak. Asam lemak yang berasal dari lemak yang dikonsumsi akan dimetabolisme menjadi IDL. Kandungan triasilglicerol dalam IDL akan mengalami hidrolisis menjadi asam lemak bebas dan gliserol, sehingga akan terbentuk LDL yang kaya akan ester kolesterol.<sup>18</sup>

## **SIMPULAN DAN SARAN**

Pemberian kefir susu sapi dapat menurunkan kadar kolesterol LDL pada semua kelompok. Pemberian kefir susu sapi pada tikus hiperkolesterolemia selama 15 hari dapat menurunkan kadar kolesterol LDL secara bermakna pada dosis 2 ml/hari sebesar 80,18% dan 3ml/hari sebesar 73,12%.

Penelitian lebih lanjut perlu dilakukan pada manusia sebagai uji klinis tentang pengaruh konsumsi kefir susu sapi dalam menurunkan kolesterol LDL, karena dapat menjadi alternatif diet pada penderita hiperkolesterolemia yang aman.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dr. Enny Probosari, M.Si.Med yang telah membimbing dalam kegiatan penelitian ini dari awal hingga akhir. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada PT. Indofood Sukses Makmur sebagai sponsor dalam penelitian ini melalui Program Indofood Riset Nugraha 2012. Kepada Badan Pengawasan Obat dan Makanan RI atas bantuan dan kerjasama selama pelaksanaan penelitian. Kepada Dra.Nurlila, M.Kes dan drh. Tri Prasetyo Nugroho atas bimbingannya selama penulis melaksanakan penelitian ini serta seluruh staff laboratorium hewan percobaan PPOMN yang telah banyak

membantu dan memberikan masukan kepada peneliti dalam pelaksanaan penelitian.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Mamat S. Faktor-faktor risiko yang berpengaruh terhadap kejadian penyakit jantung koroner pada kelompok usia  $\leq 45$  tahun (studi kasus di RSUP dr. Kariadi dan RS Telogorejo Semarang) [Tesis]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2008.
2. Santoso M. dan Setiawan T. Penyakit Jantung Koroner. Cermin Dunia Kedokteran 2005; 147: 5-9.
3. Ridker PM, Ganest J, Libby P. Risk factors for atherosclerotic disease, In : Braunwald E. Heart Disease, a text book of cardiovascular medicine. 6<sup>th</sup> edition. Philadelphia: WB Saunders co; 2001;1:1010-31.
4. Sarah de Ferranti, Ellia Neufeld. Hyperlipidemia and cardiovascular disease. In : W. Allan W., John B.W., Christopher D, editors. Nutirtion in pediatrics. 3<sup>rd</sup> edition. London; 2003.p.799.
5. Robert J Boyle, Roy M Robins-Browne, and Mimi LK Tang. Probiotic use in clinical practice: what are the risks?. American Journal Clinical Nutrition 2006;83:1256–64.
6. M Ratna Sudha, Prashant Chauhan, Kalpana Dixit, Sekhar Babu, Kaiser Jamil. Probiotics as complementary therapy for hypercholesterolemia. Biology and Medicine Vol 1 (4): Rev4, 2009.
7. Edward R. Farnworth. Kefir – a complex probiotic. Food Science and Technology Bulletin: Functional Foods 2005; 2 (1) 1–17.
8. Usniati S. Kefir, Susu fermentasi dengan rasa menyegarkan. Warta Penelitian dan Pengembangan Pascapanen Pertanian 2007; Vol. 29, No.2.
9. Liu JR, Wang SY, Chen MJ, Chen HL, Yueh PY, Lin CW. Hypocholesterolaemic effects of milk-kefir and soyamilk-kefir in cholesterol-fed hamsters. British Journal of Nutrition 2006: 95;939-46.

10. Tin Tin Ajeng K. Potensi probiotik *Lactobacillus acidophilus* dan mikroflora kefir sebagai antihipercolesterolemia. Bogor: Institut pertanian Bogor; 2002.
11. Marek Naruszewicz, Marie-Louise Johansson, Danuta Zapolska-Downar, and Hanna Bukowska. Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on cardiovascular disease risk factors in smokers. American Journal Clinical Nutrition 2002;76:1249–55.
12. Lanjar Sumarno , Djumali Mangunwidjaja , Anas M. Fauzi, Khaswar Syamsu, Nastiti Siswi Indrasti, and Bambang Prasetya. Ability of *Lactobacillus plantarum* JR64 isolated from noni juice in lowering Cholesterol in vivo. Internat. J. of Sci. and Eng. Vol. 2(1):17-21, July 2011.
13. S. Parvez, K.A. Malik, S. Ah Kang and H.-Y. Kim. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. Journal of Applied Microbiology 2006;100:1171–1185.
14. Evi Triana dan Novik Nurhidayat. Seleksi dan identifikasi *Lactobacillus* kandidat probiotik penurun kolesterol berdasarkan analisis sekuen 16S RNA. Biota Vol. 12 (1): 55-60, Februari 2007.
15. Lay-Gaik Ooi and Min-Tze Liong. Cholesterol-lowering effects of probiotics and prebiotics:a review of in vivo and in vitro findings. International Journal of Molecular Science 2010, 11, 2499-2522.
16. Dora I. A. Pereira and Glenn R. Gibson. Cholesterol assimilation by lactic acid bacteria and bifidobacteria isolated from the human gut. Applied And Environmental Microbiology 2002; Vol. 68, No. 9.p. 4689–4693.
17. A. Yuniastuti. Efek hipokolesterolemia *Lactobacillus acidophilus* D2 dari susu fermentasi pada tikus. J Indon Trop Agric. 2004; 29(2):69 – 75.
18. Mayes PA. Sintesis, pengangkutan, dan ekskresi kolesterol. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, editors. Biokimia Harper. 25<sup>th</sup> ed. Jakarta: EGC; 2003.p.239-49.
19. Anwar TM, Linda E K, Lawrence K, Eva L, Vlad V, Ruby J,et al. Interrelation of saturated fat, trans fat, alcohol intake, and subclinical atherosclerosis. Am J Clin Nutr 2008;87:168 –74.

20. J Bruce German and Cora J Dillard. Saturated fats: what dietary intake?. American Journal Clinical Nutrition 2004; 80:550 –9.
21. Soeharto I. Serangan jantung dan stroke. Jakarta: PT Gramedia Pustaka Utama; 2004. p. 51-5.
22. Dora I. A. Pereira and Glenn R. Gibson. Effects of Consumption of Probiotics and Prebiotics on Serum Lipid Levels in Humans. Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology, 2002;37(4):259–281.
23. William C. Sullivan. Ecology of Fermented Foods. Human Ecology Review, Vol. 15, No. 1, 2008.
24. Haseeb Jafri, Richard H Karas, and Jeffrey T Kuvin. Effects of niacin on LDL particle number. Clinical Lipidology, October 2009, Vol. 4, No. 5 , Pages 565-571
25. Geneviève C Major, Francine Alarie, Jean Doré, Sakouna Phouttama, and Angelo Tremblay. Supplementation with calcium vitamin D enhances the beneficial effect of weight loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations. American Journal Clinical Nutrition 2007;85:54 –9.
26. Teguh Supriyono. Kandungan beta karoten, polifenol total dan aktivitas "merantas" radikal bebas kefir susu kacang hijau (*Vigna radiata*) oleh pengaruh jumlah starter (*Lactobacillus bulgaricus* dan *Candida kefir*) dan konsentrasi glukosa [Tesis]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2008.
27. Edward R. Farnworth. Kefir a fermented milk product. In: Edward R. Farnworth and Isabelle Mainville. Handbook of Fermented Functional Foods. 2<sup>nd</sup> ed. Boca Raton: CRC Press, 2008.
28. Jung Sook Seoa, Kyeung Soon Leea, Jung Hyun Janga, Zhejiu Quana, Kyung Mi Yangb, Betty Jane Burri. The effect of dietary supplementation of  $\beta$ -carotene on lipid metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. Nutrition Research 2004;24:1011–21.

## Lampiran

### HASIL UJI LABORATORIUM

Kode Sampel	LDL Awal (mg/dl)	LDL Hiperkolesterol (mg/dl)	LDL Akhir (mg/dl)
K 2	55.3	51.0	31.4
K 3	13.9	57.0	22.5
K 4	88.4	36.0	32.3
K 5	82.6	29.0	32.8
K 6	18.4	38.0	51.6
K 7	17.5	35.0	40.3
K 8	38.9	98.0	12.1
P1 1	36.9	79.0	23.4
P1 2	32.4	52.0	34.6
P1 3	19.7	34.0	19.2
P1 4	14.1	31.0	36.6
P1 5	95.9	34.0	46.5
P1 7	15.0	153.0	19.3
P1 8	9.0	41.0	44.7
P2 1	65.0	49.0	21.4
P2 2	40.4	204.0	54.8
P2 4	42.2	155.0	47.1
P2 5	34.2	156.0	38.3
P2 6	45.9	248.0	58.3
P2 7	42.6	282.0	8.0
P2 8	40.4	282.0	44.8
P3 2	31.2	106.0	26.0
P3 3	21.2	172.0	25.3
P3 4	38.4	109.0	19.6
P3 6	37.9	97.0	20.7
P3 7	11.2	85.0	16.0
P3 8	16.7	63.0	43.0
P3 9	17.6	69.0	37.8

## Lampiran

### HASIL UJI STATISTIK

**Perubahan Kadar Kolesterol LDL Sebelum - Setelah Pemberian Pakan Tinggi Kolesterol**

#### Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
LDL_STANDAR	.183	28	.017	.871	28	.003
LDL_HIPERKOLESTEROL	.176	28	.026	.833	28	.000

a. Lilliefors Significance Correction

#### Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
LDL_STANDAR_TRANS	.127	28	.200*	.960	28	.348
LDL_HIPER_TRANS	.111	28	.200*	.934	28	.077

a. Lilliefors Significance Correction

\*. This is a lower bound of the true significance.

## Paired T-Test

#### Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)			
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference							
				Lower	Upper						
Pair 1 LDL_STANDAR_TRANS LDL_HIPER_TRANS	-.41557	.40163	.07590	-.57131	-.25983	-5.475	27	.000			

## Perubahan Kadar Kolesterol LDL Sebelum - Setelah Pemberian Kefir Susu Sapi

### ❖ Uji Beda 2 Kelompok

#### Tests of Normality

KELOMPOK	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
LDL KOLESTEROL	.253	7	.197	.799	7	.040
HIPERKOLESTEROL	.291	7	.074	.731	7	.008
KONTROL	.168	7	.200*	.911	7	.403
PERLAKUAN1	.261	7	.165	.876	7	.209
PERLAKUAN2						
PERLAKUAN3						

LDL KOLESTEROL	KONTROL	.200	7	.200 <sup>a</sup>	.970	7	.900
AKHIR	PERLAKUAN1	.202	7	.200 <sup>a</sup>	.884	7	.045
	PERLAKUAN2	.200	7	.200 <sup>a</sup>	.915	7	.433
	PERLAKUAN3	.251	7	.200 <sup>a</sup>	.900	7	.334

a. Lilliefors Significance Correction

\*. This is a lower bound of the true significance.

#### Tests of Normality

	KELOMPOK	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
LDL_HIPER_TRANS	KONTROL	.238	7	.200 <sup>a</sup>	.903	7	.350
	PERLAKUAN1	.221	7	.200 <sup>a</sup>	.849	7	.119
	PERLAKUAN2	.283	7	.094	.795	7	.037
	PERLAKUAN3	.200	7	.200 <sup>a</sup>	.949	7	.719
LDL_AKHIR_TRANS	KONTROL	.271	7	.128	.907	7	.379
	PERLAKUAN1	.212	7	.200 <sup>a</sup>	.871	7	.191
	PERLAKUAN2	.295	7	.067	.798	7	.039
	PERLAKUAN3	.191	7	.200 <sup>a</sup>	.946	7	.697

a. Lilliefors Significance Correction

\*. This is a lower bound of the true significance.

#### Test Statistics<sup>b</sup>

LDL_AKHIR_TRANS	-
LDL_HIPER_TRANS	
Z	-1.352 <sup>a</sup>
Asymp. Sig. (2-tailed)	.176

a. Based on positive ranks.

b. Wilcoxon Signed Ranks Test

### Wilcoxon Test

#### a. Kelompok Kontrol (K)

Test Statistics <sup>b</sup>	
	LDL_AKHIR_TRANS
	-
Z	-.845 <sup>a</sup>
Asymp. Sig. (2-tailed)	.398

a. Based on positive ranks.

b. Wilcoxon Signed Ranks Test

#### b. Kelompok Perlakuan 1 (P1)

Test Statistics <sup>b</sup>	
	LDL_AKHIR_TRANS
	-
Z	-.845 <sup>a</sup>
Asymp. Sig. (2-tailed)	.398

a. Based on positive ranks.

b. Wilcoxon Signed Ranks Test

#### c. Kelompok Perlakuan 2 (P2)

#### d. Kelompok Perlakuan 3 (P3)

Test Statistics <sup>b</sup>	
	LDL_AKHIR_TRANS
	-
Z	-2.366 <sup>a</sup>
LDL_HIPER_TRANS	

Test Statistics <sup>b</sup>		Asymp. Sig. (2-tailed)	.018
	LDL_AKHIR_TRANS		
	LDL_HIPER_TRANS		
Z	-2.366 <sup>a</sup>		
Asymp. Sig. (2-tailed)	.018		

a. Based on positive ranks.  
b. Wilcoxon Signed Ranks Test

## ❖ Uji Beda 2 Variabel

Tests of Normality

KELOMPOK	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
selisih_LDL	KONTROL	.225	7	.200 <sup>*</sup>	.843	7	.105
	PERLAKUAN1	.300	7	.057	.793	7	.035
	PERLAKUAN2	.133	7	.200 <sup>*</sup>	.981	7	.965
	PERLAKUAN3	.206	7	.200 <sup>*</sup>	.932	7	.569

a. Lilliefors Significance Correction

\*. This is a lower bound of the true significance.

Tests of Normality

KELOMPOK	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
selisih_LDL_trans	KONTROL	.230	7	.200 <sup>*</sup>	.806	7	.047
	PERLAKUAN1	.321	7	.028	.735	7	.009
	PERLAKUAN2	.290	7	.078	.729	7	.008

PERLAKUAN3	.246	7	.200	.891	7	.281
------------	------	---	------	------	---	------

a. Lilliefors Significance Correction

\*. This is a lower bound of the true significance.

## Kruskal-Wallis Test

**Test Statistics<sup>a,b</sup>**

	selisih_LDL
Chi-Square	14.417
df	3
Asymp. Sig.	.002

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: KELOMPOK

## Mann-Whitney Test

### K - P1

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	selisih_LDL
Mann-Whitney U	23.000
Wilcoxon W	51.000
Z	-.192
Asymp. Sig. (2-tailed)	.848
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.902 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: KELOMPOK

### P1 - P2

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	selisih_LDL
Mann-Whitney U	4.000
Wilcoxon W	32.000
Z	-2.619
Asymp. Sig. (2-tailed)	.009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.007 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: KELOMPOK

### K - P2

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	selisih_LDL
Mann-Whitney U	2.000
Wilcoxon W	30.000
Z	-2.875
Asymp. Sig. (2-tailed)	.004
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.002 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: KELOMPOK

### P1 – P3

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	selisih_LDL
Mann-Whitney U	8.000
Wilcoxon W	36.000
Z	-2.108
Asymp. Sig. (2-tailed)	.035
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.038 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: KELOMPOK

**K - P3****Test Statistics<sup>b</sup>**

	selisih_LDL
Mann-Whitney U	7.000
Wilcoxon W	35.000
Z	-2.236
Asymp. Sig. (2-tailed)	.025
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.026 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: KELOMPOK

**P2 - P3****Test Statistics<sup>b</sup>**

	selisih_LDL
Mann-Whitney U	8.000
Wilcoxon W	36.000
Z	-2.108
Asymp. Sig. (2-tailed)	.035
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.038 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: KELOMPOK

## DESKRIPSI ASUPAN PAKAN

### Descriptives

		KONTROL		PERLAKUAN1		PERLAKUAN2		PERLAKUAN3	
		Statistic	Std. Error	Statistic	Std. Error	Statistic	Std. Error	Statistic	Std. Error
rerata_asupan_g Mean abungan	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	27.4114	1.04094	29.6034	1.15334	30.1908	1.65366	32.0017
		Upper Bound	24.8643		26.7813		26.5444		29.2365
	5% Trimmed Mean		29.9585		32.4256		34.6371		34.7669
	Median		27.3487		29.5571		30.5502		31.9419
	Variance		27.5094		29.9033		28.8979		32.5775
	Std. Deviation		7.585		9.311		19.142		8.940
	Minimum		2.75406		3.05146		4.37517		2.98991
	Maximum		24.52		26.01		25.48		28.33
	Range		31.44		34.03		36.43		36.75
	Interquartile Range		6.92		8.02		10.95		8.42
	Skewness		5.13		5.53		8.14		4.87
	Kurtosis		.286	.794	.170	.794	.201	.794	.261
			-1.687	1.587	-1.586	1.587	-2.047	1.587	-.673
									1.587

### Tests of Normality

KELOMPOK	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
rerata_asupan_gabungan	KONTROL	.238	7	.200	.901	7	.337
	PERLAKUAN1	.196	7	.200	.935	7	.590
	PERLAKUAN2	.231	7	.200	.891	7	.281
	PERLAKUAN3	.148	7	.200	.950	7	.732

### ANOVA

rerata\_asupan\_gabungan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	78.229	3	26.076	2.319	.101
Within Groups	269.868	24	11.244		
Total	348.096	27			

### Post Hoc Tests

#### Multiple Comparisons

rerata\_asupan\_gabungan  
LSD

(I) KELOMPOK	(J) KELOMPOK	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound

KONTROL	PERLAKUAN1	-2.19204	1.79240	.233	-5.8914	1.5073
	PERLAKUAN2	-3.17937	1.79240	.089	-6.8787	.5200
	PERLAKUAN3	-4.59034*	1.79240	.017	-8.2897	-.8910
PERLAKUAN1	KONTROL	2.19204	1.79240	.233	-1.5073	5.8914
	PERLAKUAN2	-.98733	1.79240	.587	-4.6867	2.7120
	PERLAKUAN3	-2.39830	1.79240	.193	-6.0976	1.3010
PERLAKUAN2	KONTROL	3.17937	1.79240	.089	-.5200	6.8787
	PERLAKUAN1	.98733	1.79240	.587	-2.7120	4.6867
	PERLAKUAN3	-1.41097	1.79240	.439	-5.1103	2.2884
PERLAKUAN3	KONTROL	4.59034*	1.79240	.017	.8910	8.2897
	PERLAKUAN1	2.39830	1.79240	.193	-1.3010	6.0976
	PERLAKUAN2	1.41097	1.79240	.439	-2.2884	5.1103

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

a. Lilliefors Significance Correction

\*. This is a lower bound of the true significance.