

RESEARCH STUDY

Versi Bahasa

OPEN ACCESS

Penurunan Kadar Malondialdehid Aorta Abdominal Tikus Hiperkolesterolemia setelah Pemberian Probiotik

The Reduction of Aortic Abdominal Malondialdehyde Levels in Hypercholesterolemia Rats after Administration of Probiotics

Alfi Brillianti Chrisna Dewanti¹, Rokhima Lusiantari², Miranti Dewi Pramaningtyas^{2*}¹Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, Sleman, Yogyakarta, Indonesia²Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, Sleman, Yogyakarta, Indonesia**INFO ARTIKEL**

Received: 25-07-2023

Accepted: 20-02-2024

Published online: 07-06-2024

***Koresponden:**

Miranti Dewi Pramaningtyas

miranti.dewi@uii.ac.id

10.20473/amnt.v8i2.2024.290-294

Tersedia secara online:<https://e-journal.unair.ac.id/AMNT>**Kata Kunci:**

Mentega Putih, Probiotik, Malondialdehid, Aorta Abdominal, Hiperkolesterolemia

ABSTRAK

Latar Belakang: Salah satu faktor risiko hiperkolesterolemia adalah pola makan tinggi lemak. Keadaan hiperkolesterolemia bisa menyebabkan peningkatan radikal bebas dalam tubuh, salah satunya adalah malondialdehid (MDA). Probiotik merupakan makanan tambahan yang memiliki efek positif pada kesehatan saluran cerna. Potensi probiotik sebagai antihiperkolesterolemia masih memerlukan studi lebih lanjut.

Tujuan: Mengetahui adanya pengaruh penambahan probiotik pada kadar MDA aorta abdominal tikus model hiperkolesterolemia.

Metode: Sembilan belas ekor tikus dibagi menjadi 5 kelompok; kontrol negatif (C-), kontrol positif (C+), dan tiga kelompok probiotik (T1, T2, dan T3). Kelompok kontrol negatif mendapat makanan standar, kelompok positif mendapat makanan standar dan mentega putih. Kelompok probiotik mendapat pakan standar dan mentega putih ditambah probiotik dengan tiga dosis yang berbeda sebagai perlakuan selama 10 minggu. Setelah terminasi dilakukan pemeriksaan kadar MDA aorta abdominal. Analisis dari data yang diperoleh menggunakan uji *Kruskal Wallis*.

Hasil: Rata-rata kadar MDA aorta abdominal adalah $1,78 \pm 0,11$ nmol/g, $5,23 \pm 0,51$ nmol/g, $4,02 \pm 0,02$ nmol/g, $3,46 \pm 0,16$ nmol/g, dan $2,20 \pm 0,06$ nmol/g, berturut-turut untuk kelompok C-, C+, T1, T2, dan T3. Analisis statistik menunjukkan adanya perbedaan bermakna kadar MDA aorta abdominal ($p < 0,05$). Kelompok T3 menunjukkan kadar MDA aorta abdominal terendah dibandingkan kelompok perlakuan lain.

Kesimpulan: Pemberian probiotik pada tikus Wistar jantan yang diinduksi mentega putih memiliki pengaruh signifikan terhadap kadar MDA aorta abdominal.

PENDAHULUAN

Berdasarkan beberapa fakta yang disebutkan dalam laman resmi *World Health Organization* (WHO) (2021) terdapat 17,9 juta orang yang meninggal disebabkan penyakit kardiovaskular pada tahun 2019¹. Data ini bertambah 0,6 juta dari data tahun 2010^{1,2}. Jumlah tersebut merupakan suatu jumlah yang perlu diperhatikan dan diwaspadai karena merupakan 32% dari seluruh jumlah kematian global¹. Upaya untuk mencegah dan mengurangi jumlah kematian akibat penyakit kardiovaskular merupakan salah satu hal yang penting dilakukan. Salah satu cara untuk mencegah perkembangan penyakit kardiovaskular adalah dengan mengurangi faktor risiko utama. Penyebab utama yang mendasari penyakit ini adalah aterosklerosis. Aterosklerosis merupakan suatu penyakit pembuluh darah yang diakibatkan penumpukan lemak, respon inflamasi, dan fibrosis dinding arteri³. Lesi aterosklerosis

pada aorta sendiri lebih dominan pada aorta abdominal dibandingkan dengan aorta thorasika, meskipun mekanisme yang terlibat dalam kerentanan ini belum bisa dipahami sepenuhnya⁴.

Faktor utama terjadinya aterosklerosis adalah tingginya kadar kolesterol dalam darah atau biasa disebut hiperkolesterolemia⁵. Pada keadaan hiperkolesterolemia, terdapat gangguan metabolisme kolesterol. Pada proses metabolisme tersebut bisa menghasilkan radikal bebas⁶. Peroksidasi lipid oleh radikal bebas akan meningkatkan kadar senyawa aldehid yang bersifat toksik. Senyawa MDA merupakan salah satu senyawa aldehid tersebut⁷. Kondisi hiperkolesterolemia dapat dipengaruhi oleh beberapa hal, diantaranya adalah konsumsi makanan berlemak yang berlebih, kurangnya aktivitas, serta sedikit asupan serat⁸. Salah satu makanan berlemak yang sering dikonsumsi masyarakat Indonesia adalah mentega putih.

Mentega putih banya digunakan dalam proses pembuatan kue dan roti⁹.

Perkembangan terapi untuk hiperkolesterol mengupayakan alternatif bentuk terapi, salah satunya probiotik¹⁰. Probiotik merupakan organisme hidup yang terdapat dalam makanan yang mampu memberikan efek anti-hiperkolesterolemia¹¹. Probiotik memiliki beberapa efek signifikan pada kadar kolesterol. Beberapa penelitian menunjukkan adanya penurunan trigliserida dan *low-density lipoprotein* (LDL), sehingga menurunkan kadar kolesterol total dalam darah¹². Probiotik memiliki beberapa mekanisme dalam menurunkan kadar kolesterol diantaranya adalah dekonjugasi garam empedu oleh *Bile Salt Hydrolase* (BSH), asimilasi kolesterol, dan konversi kolesterol menjadi koprostanol¹³. Penggunaan probiotik dianggap sebagai terapi tambahan yang menguntungkan pada kondisi dislipidemia^{10,14}. Berdasarkan tingginya angka hiperkolesterolemia, pola makan masyarakat tinggi lemak, dan fakta tentang probiotik dari penelitian sebelumnya, tulisan ini bermaksud mengetahui efek pemberian probiotik pada kadar MDA aorta abdominal tikus Wistar jantan model hiperkolesterolemia. Penelitian ini dilakukan pada hewan coba karena pengamatan dilakukan pada variabel aorta abdominal sehingga lebih bisa diterapkan pada hewan coba. Probiotik yang digunakan pada penelitian ini adalah probiotik bermerk yang telah terdaftar dan memiliki kadar yang sudah tetap.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental. Perlakuan yang diberikan dalam penelitian ini berupa pemberian diet tinggi kolesterol. Mentega putih sebanyak 3 g/hari diberikan sebagai penginduksi hiperkolesterolemia. Intervensi probiotik dengan dosis bertingkat selama 10 minggu diberikan setelah induksi hiperkolesterolemia¹⁵.

Subjek Penelitian

Hewan cobapenelitian berupa 19 ekor tikus putih Jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*). Tikus dikelompokkan menjadi lima perlakuan. Setiap kelompok mendapat perlakuan yang berbeda. Kelompok kontrol negatif (C-) mendapat pakan standar BR-II 20 g/hari, air minum ad libitum dan *aquades* sebanyak 3 cc/hari melalui sonde. Kelompok kontrol positif (C+) diberikan pakan standar dan mentega putih 3 g/hari secara sonde. Pada kelompok T1, diberi pakan standar, mentega putih 3 g/hari, dan probiotik dengan dosis 1,65 x 10⁶ cfu bakteri/g/hari. Pada kelompok T2, diberi pakan standar, mentega putih 3 g/hari, dan probiotik dengan dosis 5,5 x 10⁶ cfu bakteri/g/hari. Kelompok T3 diberi pakan standar, mentega putih 3 g/hari, dan probiotik dengan dosis 1,65 x 10⁷ cfu bakteri/g/hari. Lamanya perlakuan dilakukan selama 10 minggu di Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia.

Induksi Hiperkolesterolemia

Kondisi hiperkolesterolemia diinduksi dengan pemberian mentega putih sebanyak 3 g per hari pada setiap hewan coba. Mentega putih diberikan melalui sondase dengan dicairkan terlebih dahulu lalu

didinginkan sebelum diberikan pada hewan coba. Dosis mentega putih sebanyak 3 g/hari dengan lama pemberian selama 10 minggu¹⁵. Hiperlipidemia pada tikus ditandai dengan kadar kolesterol total >130 mg/dl, LDL >60 mg/dl, trigliserida >100 mg/dl, dan kadar HDL < 50 mg/dl¹⁶.

Probiotik

Probiotik dalam penelitian ini adalah probiotik jenis bubuk dengan merk Lacto-B. -B[®]. Probiotik ini mengandung 4,7x10⁷ cfu/g bakteri *Lactobacillus acidophilus* dan sudah mendapatkan ini edar dari BPOM sebagai suplemen kesehatan. Dosis probiotik yang diberikan mengacu pada penelitian sebelumnya¹⁷ adalah 1,65 x 10⁹ cfu bakteri/kg (0,04 g Lacto-B) pada T1, 5,5 x 10⁹ cfu bakteri/kg (0,12 g Lacto-B) pada T2, dan 1,65 x 10¹⁰ cfu bakteri/kg (1,2 g Lacto-B) pada T3. Dosis tersebut didapatkan dari penelitian sebelumnya, dimana dosis 1,65 x 10⁹ cfu bakteri/kg merupakan dosis rendah, 5,5 x 10⁹ cfu bakteri/kg merupakan dosis tengah, dan 1,65 x 10¹⁰ cfu bakteri/kg merupakan dosis tinggi¹⁷. Sebelum diberikan menggunakan sonde, probiotik diencerkan terlebih dahulu menggunakan *aquades* 0,5 cc.

Pengukuran Malondialdehid Aorta Abdominal

Pembuatan homogenat aorta abdominal dilakukan dengan cara menghancurkan seluruh organ aorta abdominal tikus. penambahan NaCl 0,9% sebanyak 500 µl dilakukan untuk proses homogenisasi. Cairan homogenat diambil lalu disentrifugasi pada kecepatan 8000 rpm dengan waktu 20 menit. Sebanyak 100 µl supernatan hasil sentrifugasi dimasukkan ke dalam *microtube*, ditambahkan 550 µl *aquades* untuk dihomogenisasi kembali. Na-Thio 1% dan 100 µl HCl 1 N ditambahkan sebanyak 100 µl kemudian dihomogenisasi. Setelah proses pemanasan selama 10 menit, tabung didinginkan kemudian disentrifugasi. Pengukuran MDA aorta abdominal dilakukan menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang 532 nm untuk mengukur absorbansinya¹⁹.

Analisis Data

Data Kadar MDA aorta abdominal tikus dianalisis menggunakan uji *Kruskal-Wallis* dengan *post hoc Mann-Whitney*.

Etika Penelitian

Penelitian telah lolos kaji etik dengan surat bernomor 33/Ka.Kom.Et/70/KE/2019 dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil pengukuran spektrofotometri, didapatkan rerata dan standar deviasi setiap kelompok perlakuan adalah seperti dalam Tabel 1. Kelompok C- 1,78 ± 0,11 nmol/g, kelompok C+ 5,23 ± 0,51 nmol/g, kelompok T1 4,02 ± 0,02 nmol/g, Kelompok T2 3,46 ± 0,16 nmol/g, dan kelompok T3 2,20 ± 0,06 nmol/g (Tabel 1). Hasil uji statistik ANOVA menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antar kelompok.

Tabel 1. Rerata kadar MDA aorta abdominal

Kelompok	n	Rerata ± SD	p-value
C-	4	1,78 ± 0,11 nmol/g	0,002*
C+	4	5,23 ± 0,51 nmol/g	
T1	3	4,02 ± 0,02 nmol/g	
T2	4	3,46 ± 0,16 nmol/g	
T3	4	2,20 ± 0,06 nmol/g	

C-: kelompok kontrol negatif, C+: kelompok kontrol positif, T1: kelompok perlakuan 1, T2: kelompok perlakuan 2, T3: kelompok perlakuan 3, SD: standar deviasi, n: jumlah hewan coba

*) hasil bermakna dengan uji statistik *Kruskal-Wallis*

Dari hasil tersebut didapatkan bahwa kelompok kontrol negatif (C-) memiliki rerata kadar SOD yang paling tinggi, sedangkan kadar SOD pada kelompok C+ memiliki rerata kadar yang terendah. Pada rerata kelompok perlakuan semakin besar dosis probiotik, semakin besar rerata kadar SOD aorta abdominal. Pada hasil analisis statistik uji normalitas *Saphiro-Wilk*, didapatkan hasil $p > 0,05$ pada kelompok C-, C+, T2, dan T3, sedangkan pada kelompok T1 didapatkan nilai $p < 0,05$. Hal ini menandakan bahwa persebaran data penelitian terdistribusi tidak normal sehingga syarat pengujian *One Way Anova* tidak terpenuhi dan kemudian dilakukan uji *Kruskal-Wallis* sebagai uji alternatif. Pada uji *Kruskal-Wallis* didapatkan nilai $p = 0,002$. Dari nilai p yang dihasilkan, menunjukkan bahwa paling tidak terdapat perbedaan yang signifikan dari kadar MDA aorta abdominal antara dua kelompok. Untuk mengetahui dimanakah perbedaan kelompok tersebut, maka dilakukan uji *Post hoc Mann-Whitney* antar kelompoknya.

Berdasarkan hasil analisis data didapatkan rata-rata kadar MDA aorta abdominal tikus diurutkan dari nilai yang terendah ke tertinggi adalah kelompok C- (1,78 nmol/g), T3 (2,20 nmol/g), T2 (3,46 nmol/g), T1 (4,02 nmol/g), C+ (5,23 nmol/g). Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian diet mentega putih sebesar 1:5 selama 10 minggu mampu meningkatkan kadar MDA aorta abdominal tikus Wistar jantan. Hal ini ditunjukkan dengan kadar MDA aorta abdominal tikus Wistar jantan pada kelompok kontrol negatif yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol positif.

Dari penelitian sebelumnya, didapatkan hasil bahwa tikus Wistar jantan yang diberikan diet mentega putih dan pakan standar dengan perbandingan dosis 1:5 dan 1:10 selama 6 minggu dapat meningkatkan penebalan aorta abdominal dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif, meskipun perubahannya tidak signifikan¹⁵. Penelitian sebelumnya yang menggunakan tikus wistar dengan diberi induksi diet tinggi kolesterol selama 10 minggu mendapatkan hasil peningkatan kadar MDA dalam aorta dan serum. Kadar MDA dalam serum dan aorta pada kelompok kontrol adalah sebesar $5,70 \pm 0,55$ nmol/ml dan $4,04 \pm 0,39$ nmol/ml. Sementara pada kelompok hiperkolesterolemia, kadar MDA dalam serum dan aorta mencapai angka $8,90 \pm 0,27$ nmol/ml dan $6,16 \pm 0,90$ nmol/ml. Hasil ini menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna untuk kadar MDA ($p < 0,01$) pada kelompok hiperkolesterolemia dibandingkan dengan kelompok kontrol²⁰.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kelompok C- memiliki rata-rata kadar MDA aorta abdominal paling rendah. Kelompok ini tidak mendapat induksi hiperkolesterolemia, sehingga kemungkinan tidak

terbentuk radikal bebas yang banyak. Pada kelompok C+ hasil rata-rata kadar MDA aorta abdominal merupakan yang tertinggi. Kondisi ini disebabkan oleh konsumsi kolesterol tinggi tanpa adanya perlakuan apapun untuk menurunkan kadar kolesterol. Kondisi tersebut menimbulkan tingginya jumlah radikal bebas dalam tubuh, yang menyebabkan peningkatan kadar MDA²¹.

Pada kondisi hiperkolesterolemia, homeostasis kadar kolesterol dijaga oleh tubuh dengan mengubah kolesterol menjadi bentuk asam empedu. Pada proses tersebut, senyawa 7α -hidroksilasi merupakan senyawa tahap pertama dan terpenting. Senyawa tersebut akan dikatalisis oleh enzim kolesterol 7α -hidroksilase, suatu enzim mikrosom yang memerlukan oksigen, sitokrom P450, dan NADPH dalam proses katalisisnya. Proses tersebut selanjutnya menghasilkan radikal bebas superoksida (O_2^-) sebagai hasil sampingannya. Kondisi ini menimbulkan stress oksidatif, yaitu kondisi ketidakseimbangan jumlah radikal bebas dengan antioksidan dalam tubuh²².

Kondisi stress oksidatif yang berkelanjutan bisa menyebabkan terjadinya proses peroksidasi lipid. Proses tersebut menghasilkan produk akhir sampingan berupa senyawa MDA yang dapat digunakan sebagai biomarker untuk menilai kadar stress oksidatif²³. Ketika jumlah radikal bebas dalam tubuh meningkat melebihi batas normalnya, maka diperlukan tambahan antioksidan dari luar. Salah satu bentuk antioksidan yang berasal dari luar tubuh adalah probiotik. Probiotik memiliki beberapa mekanisme yang dapat membantu meningkatkan antioksidan dalam tubuh untuk melawan radikal bebas²⁴.

Pada penelitian ini, ada tiga kelompok perlakuan tikus Wistar jantan yang diberikan intervensi probiotik dengan dosis yang berbeda-beda. Dosis probiotik pada penelitian ini berdasarkan penelitian sebelumnya yang memberikan probiotik dengan tiga dosis yang berbeda¹⁷. Probiotik sebanyak $1,65 \times 10^{10}$ cfu bakteri/kg (dosis tinggi), $5,5 \times 10^9$ cfu bakteri/kg (dosis tengah), dan $1,65 \times 10^9$ cfu bakteri/kg (dosis rendah) pada tikus hiperkolesterolemia dapat menurunkan kadar kolesterol total, trigliserid, dan LDL¹⁷. Rata-rata kadar MDA aorta abdominal dari yang terendah ke tertinggi pada kelompok perlakuan adalah T3 (2,20 nmol/g), T2 (3,46 nmol/g), T1 (4,02 nmol/g). Hal tersebut menunjukkan bahwa dosis probiotik yang semakin tinggi diikuti dengan kadar MDA yang semakin rendah. Perbedaan yang signifikan terdapat antara kadar T1 dan T2, T1 dan T3, serta T2 dan T3 (nilai $p < 0,05$). Kadar MDA aorta abdominal terendah terdapat pada kelompok perlakuan ketiga (T3), yaitu kelompok tikus Wistar jantan hiperkolesterolemia yang diberi intervensi probiotik dosis tinggi. Rendahnya kadar MDA ini dikarenakan peran dari

probiotik sebagai anti-hiperkolesterolemia. Mengonsumsi probiotik dapat menurunkan kondisi hiperkolesterolemia sehingga kondisi stress oksidatif juga menurun¹³. Hasil penelitian ini bersesuaian dengan penelitian sebelumnya yang mendapatkan hasil berupa penurunan kadar kolesterol total setelah pemberian suplemen probiotik²⁵.

Probiotik memiliki beberapa mekanisme penurunan kadar kolesterol, yaitu dengan asimilasi kolesterol pada membran sel bakteri, dekonjugasi garam empedu, mengkonversi kolesterol menjadi koprostanol, memproduksi asam lemak rantai pendek selama pertumbuhan probiotik, serta mempengaruhi ekspresi gen protein pembawa²⁶. Asimilasi kolesterol pada membran sel bakteri dapat mengurangi jumlah absorpsi kolesterol dari usus halus ke dalam darah sehingga dapat mengurangi kadar kolesterol dalam serum darah¹⁰. Mekanisme lainnya adalah dekonjugasi garam empedu dengan bantuan *Bile Salt Hydrolase* (BSH). Asam empedu yang tak terkonjugasi bersifat kurang larut dibandingkan dengan asam empedu terkonjugasi sehingga membuat asam empedu tak terkonjugasi lebih sulit diserap oleh lumen usus halus. Asam empedu tak terkonjugasi ini nantinya akan dikeluarkan dari dalam tubuh melalui feses¹³. Selain itu, probiotik juga memproduksi asam lemak rantai pendek yang dapat mencegah kinerja HMGCoA sehingga menghambat biosintesis kolesterol. Salah satu asam lemak rantai pendek tersebut adalah butirat²⁷.

Probiotik dapat menghambat penyerapan kolesterol di usus dengan penghambatan transporter *Niemann Pick C1-like 1* (NPC1L1)²⁶. Transporter NPC1L1 ini diekspresikan pada permukaan enterosit dan membantu penyerapan kolesterol yang ada di lumen usus. Protein Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) memainkan peran sentral dalam penyerapan kolesterol usus dan merupakan target obat, ezetimibe, yang menghambat NPC1L1 untuk mengurangi penyerapan kolesterol²⁸. *Lactobacillus* mampu memediasi ekspresi gen NPC1L1 dan gen lain untuk menghambat penyerapan kolesterol²⁹.

Selain memiliki efek antihiperkolesterolemia, probiotik juga memiliki peran sebagai antioksidan³⁰. Probiotik dapat menurunkan stres oksidatif³¹. Selain itu, probiotik juga memiliki kemampuan untuk chelating ion logam, yaitu kemampuan untuk menangkap ion logam dan mencegah ion logam mengkatalisis oksidasi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa strain bakteri asam laktat seperti *Lactobacillus casei* KCTC 3260 memiliki kemampuan antioksidan yang tinggi melalui chelating Fe^{2+} atau Cu^{2+} . Probiotik juga dapat meningkatkan kerja sistem antioksidan sel tubuh pejamu melalui sistem enzim antioksidan. Seperti halnya pada hewan, probiotik juga memiliki sistem enzimatik antioksidan. Salah satu antioksidan tersebut adalah SOD³². Senyawa SOD dapat mengkatalisis pemecahan superoksida menjadi hidrogen peroksida dan air dan merupakan regulator utama untuk mengendalikan kadar ROS²⁴. Meskipun jalur antioksidan dianggap sebagai salah satu mekanisme penurunan kolesterol, jalur dari mekanisme ini melibatkan sinyal yang kompleks sehingga studi lebih lanjut masih diperlukan³².

KESIMPULAN

Terdapat pengaruh pemberian probiotik terhadap kadar MDA aorta abdominal tikus Wistar jantan model hiperkolesterolemia yang diinduksi mentega putih. Kadar MDA aorta abdominal berbanding terbalik dengan dosis probiotik yang diberikan. Dosis probiotik yang semakin tinggi diikuti dengan kadar MDA yang semakin rendah. Penelitian ini memberikan gambaran kadar MDA secara spesifik pada segmen pembuluh darah aorta abdominal. Akan tetapi tidak disertai dengan gambaran histopatologi. Penelitian berikutnya bisa ditambahkan pengamatan histopatologi aorta abdominal.

ACKNOWLEDGEMENT

Penulis menyampaikan terimakasih kepada Ernadita Budiastuti selaku laboran Fisiologi FK UII yang telah banyak membantu penelitian ini, serta kepada segenap peserta 90th EAS Congress 2022.

Konflik Kepentingan dan Sumber Pendanaan

Semua penulis menyatakan bahwa tidak memiliki *conflict of interest* terhadap artikel ini. Penulis menyampaikan terimakasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia yang telah mendanai penelitian ini.

Kontribusi Penulis

ABCD: *conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology, roles/writing-original draft*; RLA: *conceptualization, funding acquisition, investigation, methodology, project administration, supervision, validation*; MDP: *conceptualization, methodology, supervision, validation, writing-review & editing*.

REFERENSI

1. World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases (CVDs). *Cardiovascular diseases (CVDs)* [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (2021).
2. Rahimi, K., Emdin, C. A. & MacMahon, S. The Epidemiology of Blood Pressure and Its Worldwide Management. *Circ. Res.* **116**, 925–935 (2015).
3. Abbas, A., Aster, J. & Kumar, V. *Buku Ajar Patologi Robbins*. (Elsevier Saunders, 2015).
4. Victorio, J. A., Fontes, M. T., Rossoni, L. V & Davel, A. P. Different Anti-Contractile Function and Nitric Oxide Production of Thoracic and Abdominal Perivascular Adipose Tissues. *Front. Physiol.* **7**, 1–10 (2016).
5. Wang, H. H., Garruti, G., Liu, M., Portincasa, P. & Wang, D. Q. Cholesterol and Lipoprotein Metabolism and Atherosclerosis: Recent Advances in Reverse Cholesterol Transport. *Ann. Hepatol.* **16**, 27–42 (2017).
6. Singh, U. N., Kumar, S. & Dhakal, S. Study of Oxidative Stress in Hypercholesterolemia. *Int. J. Contemp. Med. Res.* **26**, 1204–1207 (2017).
7. Singh, Z., Karthigesu, I., Singh, P. & Kaur, R. Use of Malondialdehyde as a Biomarker for Assessing Oxidative Stress in Different Disease Pathologies :

- a Review. *Iran. J Publ Heal.* **43**, 7–16 (2014).
8. Waloya, T. & Masyarakat, D. G. Hubungan antara konsumsi pangan dan aktivitas fisik dengan kadar kolesterol darah pria dan wanita dewasa di bogor (. **8**, 9–16 (2013).
 9. Singh, B., Singh, A. K., Rani, R., Debnath, A. & Raju, P. N. Effect of milk fat (white butter) and vegetable fat (Shortening) on the sensory, colour and textural attributes of Eggless muffins. *Pharma Innov. J.* **6**, 140–144 (2017).
 10. Adnan, M. L. Efek Konsumsi Kefir Terhadap Dislipidemia Terkait Sindrom Metabolik: Sebuah Tinjauan Pustaka. *Khazanah J. Mhs.* **13**, 30–39 (2021).
 11. Shimizu, M., Hashiguchi, M., Shiga, T. & Tamura, H. Meta-Analysis : Effects of Probiotic Supplementation on Lipid Profiles in Normal to Mildly Hypercholesterolemic Individuals. *PLoS One* **10**, 1–16 (2015).
 12. Momin, E. S. *et al.* The Effects of Probiotics on Cholesterol Levels in Patients With Metabolic Syndrome : A Systematic Review Method. *Cureus* **15**, (2023).
 13. Tsai, C. *et al.* Cholesterol-Lowering Potentials of Lactic Acid Bacteria Based on Bile-Salt Hydrolase Activity and Effect of Potent Strains on Cholesterol Metabolism In Vitro and In Vivo. *Sci. world J.* **2014**, (2014).
 14. Gadelha, C. J. & Bezerra, A. N. Effects of probiotics on the lipid profile : systematic review. *J. Vasc. Bras.* **18**, (2019).
 15. Lusiantari, R., Pramaningtyas, M. D., Nurmasitoh, T., Pattimura, R. H. & Dewanti, A. Shortening tends to increase aortic foam cell count and wall thickness in male Wistar rats. *Universa Med.* **37**, 13–18 (2018).
 16. Cahyaji, A. A. Pengaruh Aroma Terapi Minyak Atsiri Jahe terhadap Kadar Trigliserida dan Kolesterol Darah Tikus yang diberi Pakan tinggi Lemak [The Effect of Aroma Therapy of Ginger Essential Oil on Triglyceride Levels and Blood Cholesterol in Rats given High Fat Feed]. *J. Wahana Peternak.* **1**, 5–10 (2017).
 17. Kim, S. *et al.* Hypocholesterolemic Effects of Probiotic Mixture on Diet-Induced Hypercholesterolemic Rats. *Nutrients* **9**, 1–10 (2017).
 18. Saez Lancellotti, T. E. *et al.* Semen Quality and Sperm Function Loss by Hypercholesterolemic Diet Was Recovered by Addition of Olive Oil to Diet in Rabbit. *PLoS One* **8**, (2013).
 19. Sugiarto, M., Padaga, M. C. & Wuragil, D. K. Efek Terapi Yogurt Susu Kambing Terhadap Ekspresi Inducible Nitric Oxyde Synthase (iNOS) dan Kadar Amlondialdehida (MDA) Pada Aorta Hewan Model Tikus (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterolemia. (2012).
 20. Meng, Q. *et al.* Hypercholesterolemia Up-Regulates the Expression of Intermedin and Its Receptor Components in the Aorta of Rats via Inducing the Oxidative Stress. *Ann. Clin. Lab. Sci.* **46**, 5–17 (2016).
 21. Ighodaro, O. M. & Akinloye, O. A. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria J. Med.* **54**, 287–293 (2018).
 22. Csonka, C., Sárközy, M., Pipicz, M., Dux, L. & Csont, T. Modulation of hypercholesterolemia-induced oxidative/nitrative stress in the heart. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2016**, (2016).
 23. Ustun, Y. B. *et al.* The Effects of Dexketoprofen on Endogenous Leptin and Lipid Peroxidation During Liver Ischemia Reperfusion Injury. *Int Surg* **99**, 757–763 (2014).
 24. Wang, Y. *et al.* Antioxidant Properties of Probiotic Bacteria. *Nutrients* **9**, (2017).
 25. Wang, L. *et al.* The effects of probiotics on total cholesterol. *Medicine (Baltimore)*. **97**, (2018).
 26. Reis, S. A., Conceição, L. L., Rosa, D. D., Siqueira, N. P. & Peluzio, M. C. G. Mechanisms responsible for the hypocholesterolaemic effect of regular consumption of probiotics. *Nutr. Res. Rev.* **30**, 36–49 (2017).
 27. Wickström, C., Paz, L. C. De, Davies, J. R. & Svensäter, G. Surface-associated MUC5B mucins promote protease activity in *Lactobacillus fermentum* biofilms. *BMC Oral Health* **13**, (2013).
 28. Hu, M. *et al.* Structural insights into the mechanism of human NPC1L1-mediated cholesterol uptake. *Sci. Adv.* **7**, 1–15 (2021).
 29. Cao, K. *et al.* *Lactobacillus* mediates the expression of NPC1L1 , CYP7A1 , and ABCG5 genes to regulate cholesterol. *Food Sci. Nutr.* **9**, 6882–6891 (2021).
 30. Kim, D. H. *et al.* Kefir alleviates obesity and hepatic steatosis in high-fat diet-fed mice by modulation of gut microbiota and mycobiota: targeted and untargeted community analysis with correlation of biomarkers. *J. Nutr. Biochem.* **44**, 35–43 (2017).
 31. Robles-Vera, I. *et al.* The Probiotic *Lactobacillus fermentum* Prevents Dysbiosis and Vascular Oxidative Stress in Rats with Hypertension Induced by Chronic Nitric Oxide Blockade. *Mol. Nutr. Food Res.* **62**, 1–36 (2018).
 32. Feng, T. & Wang, J. Oxidative stress tolerance and antioxidant capacity of lactic acid bacteria as probiotic : a systematic review. *Gut Microbes* **12**, (2020).