

# Pengaruh Pemberian Kefir Madu terhadap Profil Lipid Tikus Galur Sprague Dawley Sindroma Metabolik

## The Effect of Honey Kefir on the Lipid Profile of Sprague Dawley Rats with Metabolic Syndrome

Ibnu Malkan Bakhrol Ilmi<sup>1\*</sup>, Angga Hardiansyah<sup>2</sup>, Nikmatul Luailiya<sup>2</sup>, Putri Aria Avrilian<sup>2</sup>, Avliya Quratul Marjan<sup>1</sup>, Dina Sugiyanti<sup>2</sup>, Nur Hayati<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Gizi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Pembangunan Nasional "Veteran" Jakarta, Depok, Indonesia

<sup>2</sup>Program Studi Gizi, Fakultas Psikologi dan Kesehatan, Universitas Islam Negeri Walisongo, Semarang, Indonesia

### INFO ARTIKEL

Received: 14-09-2024

Accepted: 31-12-2024

Published online: 31-12-2024

### \*Koresponden:

Ibnu Malkan Bahrul Ilmi

[ibnuilmi@upnvj.ac.id](mailto:ibnuilmi@upnvj.ac.id)



DOI:

10.20473/amnt.v8i3SP.2024.218-227

Tersedia secara online:

[https://e-](https://e-journal.unair.ac.id/AMNT)

[journal.unair.ac.id/AMNT](https://e-journal.unair.ac.id/AMNT)

### Kata Kunci:

Diabetes, Kefir, Kolesterol, LDL, Trigliserida

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Sindroma metabolik didefinisikan sebagai sekelompok gejala perubahan metabolik tubuh yang terjadi secara bersamaan yang terdiri dari obesitas sentral, dislipidemia, resistensi insulin, dan ketidakstabilan tekanan darah yang dapat diperbaiki melalui produk pangan fungsional. Salah satu pangan fungsional untuk pencegahan sindrom metabolik adalah kefir madu.

**Tujuan:** Menganalisis pengaruh kefir susu kambing madu randu terhadap profil lipid yaitu kadar kolesterol total, trigliserida, dan Low Density Lipoprotein (LDL) tikus diabetes.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan desain *true experimental* dengan *pre-post test with control group design* terhadap 42 ekor tikus Sprague Dawley jantan yang dikelompokkan menjadi 6 kelompok secara acak yaitu Kontrol Sehat (KS), Kontrol Negatif (KN), Kelompok Positif Quercertin (K1), Kelompok Metformin (K2), Kelompok Kefir (P1), dan Kelompok Preventif (P2). Kelompok KN, K1, K2, P1, dan P2 diinduksi *streptozotocin* (STZ) sebanyak 40 mg/kg BB. Kelompok P2 diberikan kefir madu 1,8 ml/200 g BB bersamaan saat induksi STZ dan pemberian *High Fat Diet* (HFD). Perlakuan masing masing kelompok dilakukan selama 21 hari. Kelompok P1 diberikan Kefir Madu Randu sebanyak 1,8 ml/200 g BB. Kadar kolesterol total serta LDL dianalisis mengacu dengan metode *Cholesterol Oxidase Para Amino Phenazon* (CHOD-PAP), kadar trigliserida diukur dengan menggunakan *Gliseril Phosfo Para Amino Phenazon* (GPO-PAP). Data hasil penelitian diolah dengan uji statistik *One Way ANOVA*, data yang berhubungan dilakukan uji lanjut menggunakan uji Duncan.

**Hasil:** Setelah 21 hari intervensi Tikus P1 memiliki kadar kolesterol 117,77±7,49 mg/dl, trigliserida 106,82±7,79 mg/dl, LDL 43,57±1,89 mg/dl. Kadar koleterol total, trigliserida dan LDL Tikus P1 tidak berbeda nyata dengan K1 dan K2 (*p-value*>0,05).

**Kesimpulan:** Kefir madu randu dapat memperbaiki profil lipid tikus diabetes seperti quercertin dan metformin.

### PENDAHULUAN

Sindroma metabolik didefinisikan sebagai sekelompok gejala perubahan metabolik tubuh yang terjadi secara bersamaan berupa obesitas sentral, dislipidemia, resistensi insulin, dan ketidakstabilan tekanan darah<sup>1</sup>. Meningkatnya obesitas sentral, hipertensi, dislipidemia, dan diabetes melitus atau resistensi insulin di seluruh dunia, menjadikan sindrom metabolik sebagai epidemi global. Berdasarkan data epidemiologi *Internasional Diabetes Federation* (IDF), prevalensi sindrom metabolik yang mengacu berdasarkan populasi orang dewasa di seluruh dunia berkisar antara 20-25%<sup>2</sup>. Pada Indonesia sendiri, prevalensi sindrom metabolik mencapai 23,34% dari total populasi, dengan rincian 26,6% pada pria dan 21,4% pada

wanita<sup>3</sup>. Sebagai tantangan klinis di seluruh dunia, sindrom metabolik sering dikaitkan dengan urbanisasi (pola hidup dan perubahan gaya hidup) seperti asupan energi berlebih, peningkatan obesitas, dan *sedentary lifestyle*<sup>4</sup>. Upaya penanganan sindrom metabolik bisa melalui pengobatan farmakologis maupun non farmakologis. Bentuk penanganan non farmakologis dapat melalui pemberian pangan fungsional yaitu minuman probiotik<sup>5</sup>.

Pangan fungsional merupakan pangan yang dapat berkontribusi bagi (di luar nutrisi pokok) manfaat kesehatan seperti penyembuhan terhadap beberapa penyakit<sup>6</sup>. Probiotik merupakan salah satu pangan fungsional<sup>7</sup>. Dalam bahasa yunani, probiotik dikenal sebagai substansi atau organisme yang memiliki manfaat

kesehatan bagi inangnya<sup>8</sup>. Beberapa studi menunjukkan efek positif probiotik terhadap sindrom metabolik. Asupan probiotik terhadap pasien dengan sindrom metabolik menghasilkan perbaikan indeks massa tubuh, tekanan darah, metabolisme glukosa, dan profil lipid<sup>9</sup>. Probiotik memiliki peranan dalam menghalangi sintesis enzim HMG-CoA reduktase. Penurunan enzim ini membawa pada penurunan sintesis dan sekresi kolesterol<sup>10</sup>. Selain itu, probiotik memiliki hasil metabolit susu fermentasi berupa *Conjugated Linoleic Acid* (CLA) yang berguna supaya kadar trigliserida dapat diturunkan. Melalui CLA, kadar trigliserida dapat dikurangi dengan peningkatan lipolisis dan beta oksidasi asam lemak<sup>11</sup>.

Kefir merupakan salah satu produk yang mengandung probiotik<sup>12</sup>. Kefir terbuat dari inokulasi starter kefir berupa Bakteri Asam Laktat (BAL) dan yeast yang melewati proses fermentasi<sup>13</sup>. Banyak penelitian yang menyebutkan efek positif kefir sebagai antioksidan, imunomodulator, antidislipidemia, anti-inflamasi, penurunan kadar kolesterol, dan memperbaiki intoleransi laktosa<sup>14</sup>. Penambahan madu bunga randu pada kefir susu kambing memberikan peningkatan dalam berbagai aspek seperti, nilai gizi, rasa, dan aktifitas antioksidan<sup>15</sup>. Madu kaya akan kandungan flavonoid yang berfungsi sebagai penurun kadar kolestetol total dan trigliserida<sup>16</sup>. Kefir dengan penambahan madu bunga randu (kefir madu) mengandung flavonoid mencapai 26 mg QE/100 g.

Efektifitas kefir dalam memperbaiki profil lipid telah banyak diteliti. Penelitian menggunakan kefir yang menggunakan susu kambing dengan ditambahkan porang menghasilkan penurunan kadar trigliserida, kolesterol total, dan efek imunomodulatorinya dengan menurunkan jumlah neutrofil dan meningkatkan limfosit tikus sindrom metabolik<sup>17</sup>. Selain itu, intervensi kefir yang ditambahkan pisang batu selama 3 minggu menghasilkan penurunan kadar kolesterol LDL, kolesterol total, dan trigliserida, serta peningkatan kadar kolesterol HDL pada tikus dengan sindrom metabolik<sup>10</sup>. Untuk itu, dibutuhkan adanya penelitian terkait kefir susu kambing yang ditambahkan dengan madu randu (kefir madu) terhadap perbaikan profil lipid karena kandungan probiotik dan flavonoid didalamnya. Pada tujuan pesifik, penelitian ini

dilakukan supaya menganalisis perubahan kadar kolesterol total, trigliserida dan LDL pada tikus *Sprague Dawley* dengan pemberian kefir madu randu.

## METODE

Peneliti menggunakan metode eksperimental dengan model *randomized controlled pre-post test design* pada penelitian ini, dengan populasi berupa tikus *Sprague dawley* jantan berumur 8-10 minggu yang mempunyai berat badan sekitar 120-150 g. Tikus diperoleh dari Laboratorium iRATco Bogor. Penentuan jumlah sampel berdasarkan standar *World Health Organization* (WHO) yakni paling sedikit lima ekor hewan coba di masing-masing kelompoknya<sup>18</sup>. Ditambah dengan cadangan untuk mengantisipasi kemungkinan hewan coba mati di tengah penelitian (*drop out*) yaitu sebanyak dua ekor<sup>19</sup>. Maka, jumlah hewan coba dalam setiap kelompok yaitu sebanyak tujuh ekor dan jumlah seluruh hewan coba pada penelitian ini yaitu 42 ekor. Penelitian ini sudah mendapatkan persetujuan etik dari KEP UPNVJ dengan nomor: 350/VIII/2024/KEP pada tanggal 1 Agustus 2024.

## Pembuatan Kefir Madu

Pembuatan kefir madu sekaligus pengujian glukosa darah dilakukan di Laboratorium iRATco Bogor. Kefir madu terdiri atas tiga bahan utama yaitu susu kambing, biji kefir, dan madu bunga randu. Kefir madu dibuat dengan prosedur sederhana berdasarkan prosedur yang telah dimodifikasi melalui beberapa tahap<sup>20-22</sup>. Sebelum dicampur dengan bahan penyusun lain, susu kambing dipasteurisasi dengan metode *double boiler*. Setelah pasteurisasi, suhu susu kambing akan dikondisikan seperti suhu ruang. Kefir madu mengandalkan biji kefir dengan kandungan BAL yang ditambahkan saat susu kambing selesai dipasteurisasi dan telah mencapai suhu ruang. Madu bunga randu diberikan dalam susu kambing dengan perbandingan 1:3. Madu bunga randu diberikan dengan tujuan mengurangi bau *goaty*, menambah nilai organoleptik, serta menambah kandungan antioksidan dalam produk kefir madu. Setelah dicampur dengan madu, kefir madu akan difermentasi dalam wadah tertutup, gelap, dan tidak lembab selama 24 jam. Berikut tahapan yang dilakukan:

Berikut dokumentasi alat yang digunakan:



(a) Gelas Beaker



(b) Heater



(c) Termometer Makanan



(d) Wadah Fermentasi



(e) Tube



(f) Saringan



(g) Timbangan



(h) Pengaduk Kayu

**Gambar 1.** Alat Pembuatan Kefir Madu

Berikut dokumentasi bahan yang digunakan:



(a) Susu Kambing



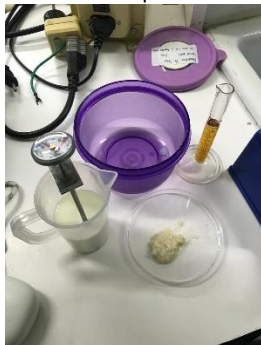
(b) Madu Bunga Randu



(c) Biji Kefir

**Gambar 2.** Bahan Pembuatan Kefir Madu

Berikut dokumentasi pembuatan kefir madu:



(a) Persiapan Alat dan Bahan



(b) Pasteurisasi 15 Detik pada Suhu 72°C dengan Metode *Double Broiler*



(c) Pendinginan pada Suhu Ruang ( $\pm 27^{\circ}\text{C}$ )



(d) Pemberian Bibit Kefir dengan Perbandingan 50 g Biji Kefir:1000 ml Susu



(e) Pemberian Madu Bunga Randu dengan Perbandingan dengan Susu 1:3



(f) Pencampuran Seluruh Bahan



(g) Fermentasi Kefir Madu selama 24 Jam dalam Wadah Tertutup, Gelap, dan Tidak Lembab

**Gambar 3.** Dokumentasi Pembuatan Kefir Madu

### Persiapan Hewan Coba

Semua hewan coba diaklimatisasi agar bisa menyesuaikan dengan lingkungan baru serta meminimalisir stres selama 7 hari sebelum dilakukan perlakuan<sup>23</sup>. Hewan dipelihara menggunakan sistem *individually ventilated cages* bersuhu 22 ( $\pm 3$ )°C dan kelembapan berkisar 50-60%. Perlakuan peneliti mengenai pencahayaan pada tikus diberikan pencahayaan 12 jam gelap dan 12 jam terang dengan pakan dan minum *ad libitum*. Tikus diberi makan berupa pakan standar dengan kandungan *crude protein* 18%<sup>24</sup>.

Hewan coba berjumlah 42 ekor dibagi menjadi 6 kelompok, yaitu kelompok KS, KS, KN, K1, K2, P1, dan P2. Kelompok KS adalah tikus sehat yang hanya diberikan pakan standar sepanjang penelitian, kelompok KN adalah tikus sakit dengan perlakuan hanya induksi sindrom metabolik, kelompok K1 adalah tikus sindrom metabolik yang diberikan quercetin dosis 15 mg/kg BB, kelompok K2 adalah tikus sindrom metabolik yang diberikan metformin dosis 62,5 mg/kg BB, kelompok P1 adalah tikus sindrom metabolik yang diberikan kefir madu dosis 1,8 ml/200 g BB tikus/hari, sementara kelompok P2 adalah tikus yang diberikan kefir madu dosis 1,8 ml/200 g BB tikus/hari sejak awal penelitian bersamaan dengan induksi sindrom metabolik.

Perhitungan dosis pemberian kefir madu mengacu pada penelitian sebelumnya yaitu dengan mengalikan faktor konversi dari 70 kg berat badan manusia ke hewan coba (tikus) dengan berat badan 200

g. Persamaan ini menghasilkan faktor konversi 0,018 sesuai pada tabel konversi dosis manusia ke hewan<sup>23</sup>. Dosis kefir pada manusia dengan BB 70 kg yaitu 100 ml<sup>25</sup>. Sehingga diperoleh dosis pada tikus yaitu 1,8 ml/200 g BB tikus setiap hari sekali yang diberikan pada kelompok P1 dan kelompok P2. Kefir madu diberikan setiap hari sebanyak satu kali pada siang hari melalui sonde lambung. Pemberian kefir madu randu dilakukan selama 21 hari. Berat badan hewan coba ditimbang tiga hari sekali untuk penyesuaian dosis. Selama perlakuan, hewan coba diberi pakan standar rodensia 18% dan air secara *ad libitum*.

### Uji Klinis

Uji klinis yang dilakukan pada penelitian ini yaitu kadar kolesterol total, LDL dan trigliserida. Tahap pertama yaitu pengambilan darah subjek dilakukan setelah tikus diberi HFD dan induksi STZ (*pre-test*) serta akhir intervensi (*post-test*) melalui *plexus retroorbitalis* untuk menganalisis kadar trigliserida dan kolesterol total. Kadar trigliserida ditentukan dengan metode GPO-PAP pada panjang gelombang 505 nm dan kolesterol total serta LDL ditentukan dengan metode CHOD-PAP pada panjang gelombang 500 nm. Sebelum dilakukan pengujian kadar, plasma darah disentrifugasi selama 15 menit dalam kecepatan 3000 rpm.



### Analisis Data

Data analisis profil lipid yang berupa kadar trigliserida, LDL, dan kolesterol total diolah menggunakan SPSS. Peneliti menggunakan uji Shapiro-wilk digunakan untuk uji normalitas data, karena data kurang dari 50 items. Selanjutnya, dilakukan uji *Lavene's* untuk melihat homogenitas data. Perbedaan kadar trigliserida, kadar kolesterol LDL, dan kolesterol total antar kelompok dianalisis menggunakan uji *one-way ANOVA* atau dengan alternatif uji *Kruskall Wallis* jika syarat uji *one way ANOVA* tidak terpenuhi. Kelompok yang berbeda secara signifikan dilihat menggunakan uji Duncan setelah uji *one way ANOVA* atau uji *post hoc Mann Whitney* setelah uji *Kruskal Wallis*. Signifikan perbedaan yang digunakan adalah ( $p\text{-value}<0,05$ ).

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### Berat Badan Tikus

Peneliti menggunakan penimbangan ukuran berat badan pada tikus per tiga hari sekali sebagai penentu dosis STZ dan dosis kefir. Uji homogenitas data berat badan sebelum dan sesudah induksi sindrom

metabolik memperoleh hasil  $p\text{-value}<0,05$  yang bermaksud bahwa varians data beragam, sehingga digunakan uji *Kruskall Wallis*. Hasil uji *Kruskal Wallis* menyatakan bahwa berat badan antar kelompok tetap sama ( $p\text{-value}>0,05$ ). Setelah pemberian kefir madu, perubahan berat badan dianalisis menggunakan uji *Kruskal Wallis*, hasil uji menyatakan bahwa terdapat perbedaan perubahan berat badan tikus antara kelompok KN, KS, K1, K2, P1, dan P2 ( $p\text{-value}<0,001$ ). Peningkatan rerata berat badan terbesar dialami KS dan KN. Peningkatan rerata berat badan terkecil dialami kelompok P2.

#### Pengkondisian Tikus Sindrom Metabolik

Pengkondisian tikus menjadi sindrom metabolik dengan cara diberikan HFD dan injeksi STZ. HFD dan STZ memberikan manifestasi klinis berupa penumpukan lemak, resistensi insulin, dan defisiensi insulin. Setelah 60 hari pengkondisian, diperoleh tikus yang mengalami sindroma metabolik dengan data biokimia sebagai berikut:

**Tabel 1.** Hasil Rerata Trigliserida, Kolesterol Total dan LDL Tikus setelah Pengkondisian Sindroma Metabolik (*pre-test*)

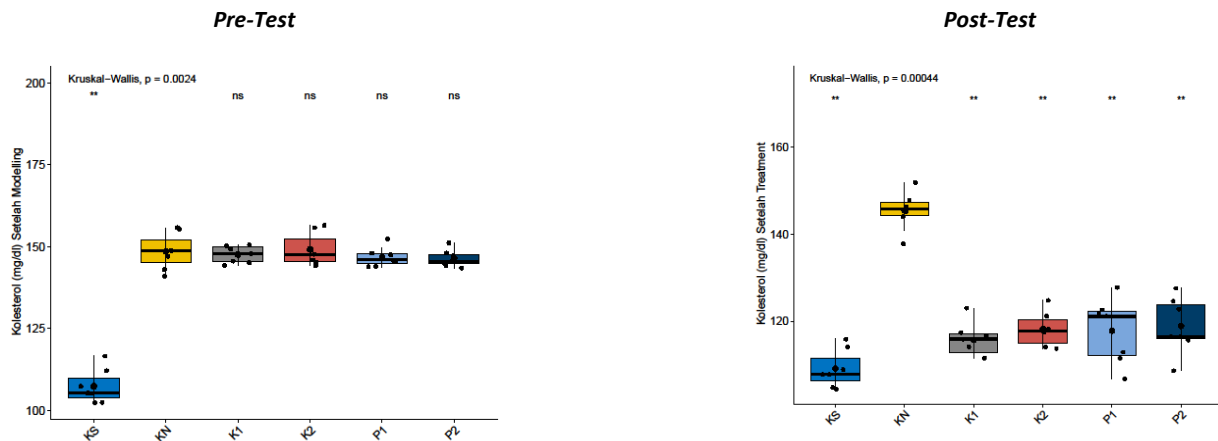
Kelompok	Trigliserida (mg/dl)	Kolesterol (mg/dl)	LDL (mg/dl)
KN	133,40±6,66 <sup>b</sup>	147,42±5,12 <sup>b</sup>	51,49±3,83 <sup>b</sup>
KS	98,63±6,95 <sup>a</sup>	107,37±5,27 <sup>a</sup>	38,56±2,78 <sup>a</sup>
K1	134,23±5,41 <sup>b</sup>	147,56±2,57 <sup>b</sup>	50,72±2,04 <sup>b</sup>
K2	148,13±12,49 <sup>c</sup>	148,03±4,45 <sup>b</sup>	50,19±1,41 <sup>b</sup>
P1	139,17±7,01 <sup>b,c</sup>	146,74±2,96 <sup>b</sup>	55,41±3,20 <sup>c</sup>
P2	101,85±12,36 <sup>a</sup>	146,39±2,62 <sup>b</sup>	38,72±2,03 <sup>a</sup>

Kadar normal trigliserida pada tikus berkisar 20-114 mg/dl<sup>25</sup>. Pada kelompok KN, K1, K2, dan P1 memiliki rerata trigliserida >114 mg/dl, sementara rerata kadar trigliserida pada kelompok KS dan P2 <114 mg/dl. Nilai normal kadar LDL puasa tikus yaitu 7-27,2 mg/dl<sup>25</sup>. Berdasarkan data diatas, seluruh tikus memiliki kadar LDL diatas normal. Namun untuk tikus KS dan P2 cenderung lebih rendah. Pemberian pakan mengandung tinggi lemak diikuti injeksi Streptozotocin menyebabkan tikus mengalami hipertrigliseridemia, dan peningkatan LDL sehingga kondisi sindroma metabolik tercapai.

Pemberian pakan tinggi lemak selama 60 hari dan injeksi streptozotocin 40 mg/kg BB merupakan model diet paling menggambarkan patogenesis DM pada manusia. Kelompok dengan sindrom metabolik akibat pemberian pakan tinggi lemak dan injeksi STZ yaitu kelompok KN, K1, K2, dan P1. Pemberian pakan tinggi lemak akan menyebabkan resistensi insulin, sedangkan injeksi STZ mengandung sifat sitotoksik terhadap sel  $\beta$  pankreas sehingga menghasilkan hiperglikemia stabil yang merujuk pada terjadinya diabetes mellitus tipe 2. Model ini akan memberikan manifestasi klinis berupa penumpukan lemak, resistensi insulin, dan defisiensi insulin<sup>26</sup>. Resistensi insulin berhubungan dengan kejadian diabetes mellitus sebagai salah satu ciri sindrom metabolik.

Resistensi insulin pada jaringan lemak mengakibatkan ketidakmampuan insulin dalam mencegah lipolisis. Asam lemak bebas/*Free Fatty Acid* (FFA) meninggi serta sifat antilipolitik insulin terhambat ketika lipolisis terjadi. FFA meningkatkan aktivasi protein kinase di hati sehingga merangsang terjadinya reaksi glukoneogenesis dan lipogenesis. Lipogenesis menghasilkan re-esterifikasi FFA dalam bentuk VLDL<sup>27</sup>. Dalam jumlah besar, VLDL diangkut oleh trigliserida untuk diubah menjadi HDL. Melalui *Cholesterol Ester Transfer Protein* (CEPT), HDL ditukar diangkut ulang oleh kolesterol esterase dan ditukar menjadi LDL. Hal ini mengakibatkan penurunan kadar HDL<sup>28</sup>. Selain di hati, FFA juga meningkatkan aktivasi protein kinase di otot sehingga penyerapan glukosa menurun. FFA juga bersifat lipotoksik terhadap sel beta pankreas sehingga terjadi penurunan produksi insulin<sup>29</sup>.

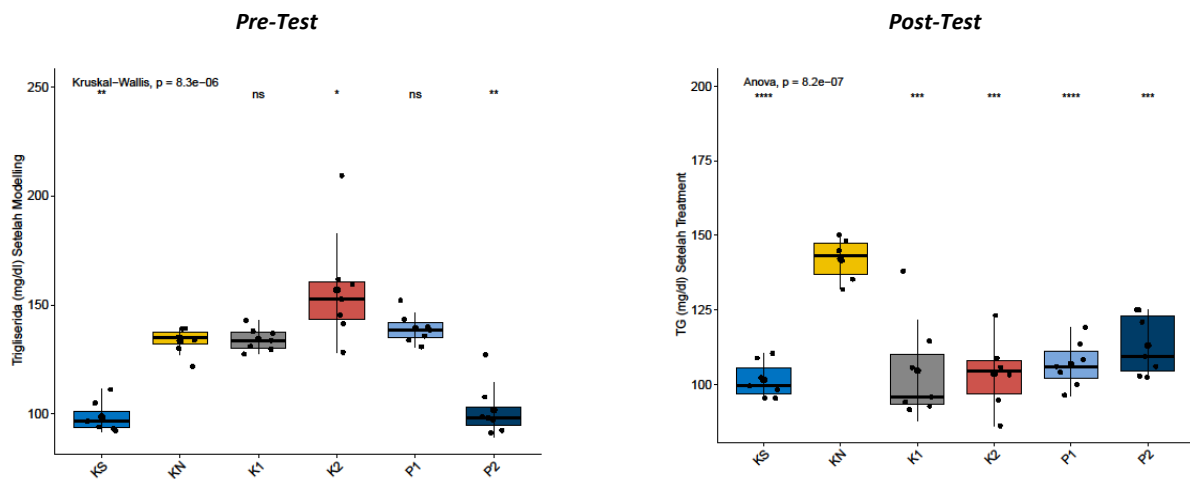
Pengukuran kadar trigliserida, kolesterol total, dan LDL setelah intervensi (*post-test*) dijalankan pada hari ke-93 penelitian. Pengukuran bertujuan dalam memahami efektifitas kefir madu terhadap kadar kolesterol total, trigliserida, dan LDL setelah tikus mengalami sindrom metabolik. Intervensi pada 6 kelompok dilakukan selama 21 hari. Hasil analisis kadar trigliserida, LDL, dan kolesterol total darah 6 kelompok bisa dilihat seperti di bawah ini:



**Gambar 4.** Kadar kolesterol total sebelum (*pre-test*) dan sesudah (*post-test*) intervensi

Berdasarkan gambar diatas menunjukkan bahwa rerata kandungan kolesterol total yang tidak berbeda nyata ( $p\text{-value}>0,05$ ) pada setiap kelompok perlakuan, selain KS. Setelah diberikan intervensi selama 21 hari menunjukkan penurunan kelompok K1, K2, P1, serta P2 secara signifikan ( $p\text{-value}<0,05$ ) hampir mendekati KS. Kelompok kefir madu randu menunjukkan hasil yang

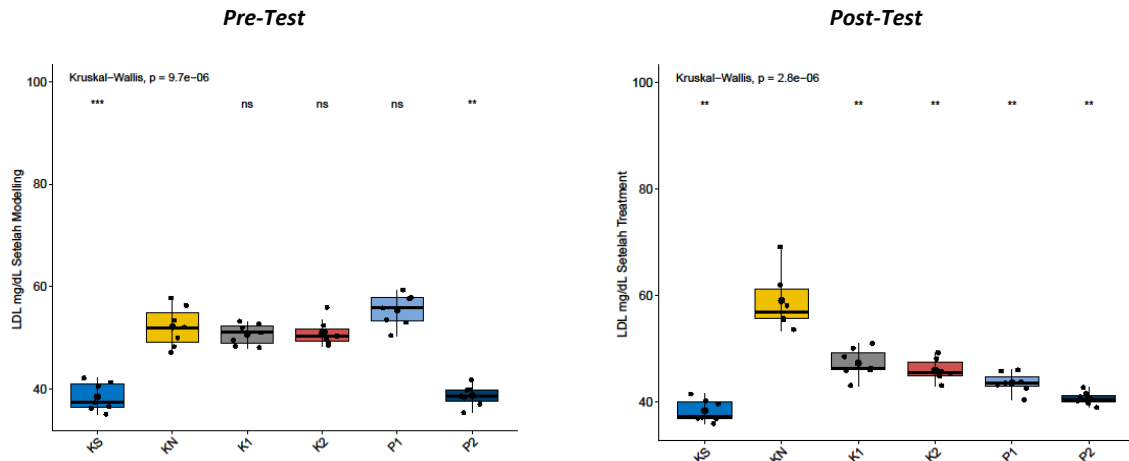
sejalan dengan kelompok kontrol positif K1 dan K2 dengan nilai rata-rata kolesterol total sebesar 117,77±7,49 mg/dl pada kelompok P1, dan 118,87±6,49 mg/dl pada kelompok P2. Pada kelompok P1, K1, dan K2 tidak terdapat perbedaan yang kadar menurut uji Duncan.



**Gambar 5.** Kadar trigliserida sebelum (*pre-test*) dan sesudah (*post-test*) intervensi

Berdasarkan data *pre-test*, kadar trigliserida yang tinggi terjadi pada kelompok KN, K1, K2, dan P1 yang juga tetap sama secara signifikan ( $p\text{-value}>0,05$ ). Kadar trigliserida kelompok P2 tidak berbeda signifikan dengan kelompok KS ( $p\text{-value}<0,05$ ). Kefir madu pada kelompok P2 mampu bertindak sebagai preventif kenaikan kadar

trigliserida. Selepas diberikan intervensi pada kurun 21 hari, menggambarkan penurunan signifikan pada kelompok K1 (104,68±16,89 mg/dl), K2 (103,64±12,58 mg/dl), dan P1 (106,82±7,79 mg/dl), serta hasil tersebut tetap sama nyata ( $p\text{-value}>0,05$ ) dengan kelompok KS (101,56±6,07 mg/dl) dan P2 (113,12±10,28 mg/dl).



Gambar 6. Kadar LDL sebelum (*pre-test*) dan sesudah (*post-test*) intervensi

Pre-test kadar LDL menunjukkan hasil yang sejalan dengan kadar trigliserida yaitu kadar terendah LDL pada kelompok KS dan P2. Kelompok KN, K1, K2, dan P1 memiliki kadar LDL yang secara statistik tidak berbeda nyata dengan  $p\text{-value} > 0,05$ . Kefir madu pada kelompok P2 mampu bertindak sebagai preventif kenaikan kadar LDL. Setelah diberikan intervensi selama 21 hari menunjukkan penurunan signifikan pada kelompok K1, K2, dan P1 ( $p\text{-value} < 0,05$ ). Kelompok kefir madu randu P1 ( $43,575 \pm 1,89$  mg/dl) menunjukkan hasil kolesterol LDL yang lebih baik daripada kelompok kontrol positif K1 ( $47,23 \pm 2,76$ ) mg/dl dan K2 ( $45,97 \pm 2,28$  mg/dl) namun berdasarkan uji statistik hasil ini tidak berbeda nyata ( $p\text{-value} > 0,05$ ).

Kefir merupakan produk fermentasi yang menjadi alternatif dalam pencegahan serta pengobatan sindroma metabolik beserta penyakit penyerta lainnya<sup>30</sup>. Penelitian Kardina *et al.*, (2023) menunjukkan adanya perbedaan kadar kolesterol total diantara ketiga kelompok percobaan yang menerima intervensi kefir susu dengan penambahan tepung sorgum. Setelah intervensi 21 hari, kelompok KS mengalami peningkatan kandungan kolesterol total serta LDL. Kondisi ini dikaitkan terhadap enzimatis, mRNA lipase pankreas, dan penyerapan lipid yang menurun seiring dengan bertambahnya usia tikus, sehingga kadar kolesterol total dan LDL naik<sup>32</sup>. Seiring bertambahnya usia, terjadi peningkatan kadar trigliserida pada kelompok KS yang dikaitkan dengan adanya degradasi lipid via beta oksidasi<sup>33</sup>. Sementara, kelompok KN mengalami peningkatan kolesterol total, LDL, dan trigliserida oleh pemberian pakan berlemak tinggi dalam waktu 60 hari diikuti dengan induksi STZ<sup>34</sup>.

Perubahan fraksi lipid berupa penurunan kadar kolesterol total, kolesterol LDL dan trigliserida terjadi pada kelompok kontrol positif (K1 dan K2). Quercetin yang diberikan pada kelompok K1 menurunkan kolesterol total dan LDL melalui mekanisme penurunan sekresi apolipoprotein B pada sel CaCo-2, penurunan aktivitas *Microsomal Triglyceride Transfer Protein* (MTP) sehingga pembentukan lipoprotein terhambat, transfer lipid ke molekul APO B, penghambatan kolesterol lewat penghambatan HMG-KoA reduktase<sup>35,36</sup>, dan modulasi microbiota pada usus sehingga kadar trigliserida turun<sup>37</sup>. Metformin pada kelompok K2 menurunkan kolesterol

dengan menjadi aktivator enzim *Adenosin-Mnophosphate-Activated-Protein* (AMPK) yang berakibat pada penghambatan enzim asetil koenzim karboksilase. Asetil koenzim karboksilase berperan dalam metabolisme lemak. Peningkatan oksidasi asam lemak serta penghambatan enzim yang berperan dalam lipogenesis adalah hasil dari mekanisme ini<sup>38</sup>. Kadar trigliserida turun berkat metformin dengan menghambat sintesis trigliserida<sup>39</sup>.

Penurunan kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida pada kelompok P1 dan P2 diinisiasi dengan diberikannya pangan fungsional kefir madu. Kadar kolesterol total yang menurun berkaitan dengan penurunan kadar trigliserida serta kadar kolesterol LDL<sup>40</sup>. Jika jumlah trigliserida melimpah, sebagian akan dialihkan ke organ hati. Hati pun mendapat modal untuk membuat kolesterol<sup>41</sup>. Sebagai pengangkut kolesterol, kadar LDL pun turut meningkat. Sehingga, apabila terjadi penurunan trigliserida, akan diikuti pula dengan rendahnya kadar kolesterol total dan LDL. Kefir berperan melalui berbagai mekanisme dalam menurunkan kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida. Studi oleh Maryusman *et al.*, (2020) menyimpulkan bahwa terdapat penurunan trigliserida dan kolesterol darah pada kelompok tikus dengan sindrom metabolik yang menerima sinbiotik kefir dari tepung pisang batu. Selain itu, hasil penelitian ini juga dilengkapi dengan studi yang melibatkan sinbiotik kefir susu kambing yang ditambahkan dengan porang glukomanan, yang menunjukkan penurunan kolesterol total dan trigliserida pada tikus yang diberi pakan HFFD<sup>17</sup>.

Kefir madu merupakan produk probiotik dengan kandungan BAL mencapai  $3,50 \times 10^{10}$  CFU/ml. Pemberian kefir madu menghasilkan penurunan kadar kolesterol total berkat kandungan probiotik di dalamnya. Probiotik dalam kefir terdiri dari BAL yang mengandung enzim *Bile Salt Hydrolase* (BSH). BSH berperan dalam dekonjugasi garam empedu. Jumlah asam empedu di hati berkurang karena dikeluarkan lewat feses saat telah terkonjugasi. Banyaknya asam empedu yang terbuang di feses meningkatkan sintesis garam empedu sehingga kadar kolesterol turun<sup>43</sup>. Selain itu, BAL juga mampu mengabsorpsi kolesterol. Absorpsi kolesterol pada sistem pencernaan mengakibatkan penurunan kadar kolesterol

darah<sup>44</sup>. *Short Chain Fatty Acids* (SCFAs) layaknya asam asetat, butirat, dan propionat juga diproduksi oleh probiotik dan bertugas dalam menghambat enzim HMG-CoA<sup>45</sup>.

Kefir mengandung asam amino yang berperan dalam penurunan ekspresi SREBP-1c sehingga *Fatty Acid Synthase* (FAS) dapat ditekan lalu lipogenesis dapat dikendalikan<sup>46</sup>. Selain itu, kefir juga menekan PPAR $\gamma$  yang merupakan regulator dalam adipogenesis (pembentukan adiposit), sehingga timbul oksidasi lipid, dan hambatan pada proses adipogenesis maupun lipogenesis pada adiposit. Penekanan pada laju lipogenesis menimbulkan penurunan penumpukan lemak dan ukuran jaringan adiposa. Selain itu, CLA dalam kefir menambah lipolisis serta beta oksidasi asam lemak sehingga trigliserida berkurang<sup>47</sup>.

Madu bunga randu yang ditambahkan dalam kefir mengandung asam askorbat, flavonoid, asam fenolat, karotenoid, serta asam amino dan protein. Kefir madu memiliki kandungan flavonoid mencapai 26 mg QE/100 g. Selain probiotik, flavonoid turut serta menghambat aktivitas enzim HMG KoA reduktase<sup>48,49</sup>. Sebagai antioksidan eksogen, flavonoid mendonorkan ion H<sup>+</sup> sehingga mengurangi stress oksidatif. Perbaikan stress oksidatif meningkatkan sensitifitas insulin dalam *uptake* glukosa. Perbaikan sensitifitas insulin mengakibatkan perbaikan pada metabolisme lipid.

Kelebihan pada penelitian ini adalah menggunakan desain preventif dan kuratif. Kedua desain ini berguna untuk mengetahui peran kefir sebagai pencegah atau sebagai pengobat sindroma metabolik terutama pada kadar lipid. Kelemahan dari penelitian ini adalah tidak menguji dosis optimal pemberian kefir madu.

## KESIMPULAN

Pemberian kefir susu kambing yang ditambah madu randu (P1) selama 21 hari menunjukkan penurunan kadar kolesterol total, kadar kolesterol LDL, dan kadar trigliserida secara signifikan seperti quercetin (K1) dan metformin (K2). Pemberian kefir susu kambing dengan ditambah madu randu bersamaan dengan pemberian HFD selama 60 hari dan induksi STZ (P2) mampu mencegah terjadinya sindroma metabolik, dan lebih optimal dalam menurunkan kadar trigliserida dan LDL dibandingkan kelompok lainnya. Hal ini menunjukkan kefir madu mampu bertindak sekaligus sebagai agen preventif dan kuratif sindroma metabolik.

## ACKNOWLEDGEMENT

Penulis mengucapkan terima kasih kepada DRTPM KEMENDIKBUD yang telah memberikan hibah dana Penelitian Dasar skema Penelitian Fundamental Reguler.

## KONFLIK KEPENTINGAN DAN SUMBER PENDANAAN

Penulis melaporkan tidak ada konflik kepentingan. Penulis sendiri yang bertanggung jawab atas isi dan penulisan artikel ini. Penelitian ini didanai oleh Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian kepada Masyarakat (DRTPM) Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan Republik

Indonesia dengan dasar skema penelitian fundamental reguler nomor kontrak 002/UN.61.4/PD-PFR/2024.

## KONTRIBUSI PENULIS

IMBI: *conceptualization, methodology, validation, supervision, writing-review, and editing*; AH: *conceptualization, methodology, validation, supervision, writing-review, and editing*; NL: *conceptualization, investigation, methodology, formal analysis, writing-original draft, writing-editing*; PAA: *conceptualization, investigation, methodology, formal analysis, writing-original draft, writing-editing*; AQM: *conceptualization, validation*; DS: *conceptualization, methodology, validation*; NH: *conceptualization, methodology, validation*.

## REFERENSI

1. Mazidi, M., Rezaie, P., Kengne, A. P., Mobarhan, M. G. & Ferns, G. A. Gut Microbiome and Metabolic Syndrome. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* **10**, S150–S157 (2016). <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.01.024>
2. International Diabetes Federation. IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. in (2023).
3. Orno, T. G. & Fauzi, A. Z. Deteksi Dini Sindrom Metabolik dengan Metode NCEP ATP-III pada Masyarakat Desa Waai Kabupaten Maluku Tengah. *Molucca Medica* **15**, 1–8 (2022). <https://doi.org/10.30598/molmed.2022.v15.i1.1>
4. Rustika, R., Driyah, S., Oemiati, R. & Hartati, N. S. Prediktor Sindrom Metabolik: Studi Kohor Prospektif Selama Enam Tahun di Bogor, Indonesia. *Media Penelit. Dan Pengemb. Kesehatan.* **29**, 215–224 (2019). <https://doi.org/10.22435/mpk.v29i3.654>
5. Xavier-Santos, D., Bedani, R., Lima, E. D. & Saad, S. M. I. Impact of Probiotics and Prebiotics Targeting Metabolic Syndrome. *J. Funct. Foods* **64**, 103666 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.103666>
6. Topolska, K., Florkiewicz, A. & Filipiak-Florkiewicz, A. Functional Food—Consumer Motivations and Expectations. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **18**, 5327 (2021). <https://doi.org/10.3390/ijerph18105327>
7. Damián, M. R. et al. Functional Foods, Nutraceuticals and Probiotics: A Focus on Human Health. *Microorganisms* **10**, 1065 (2022). <https://doi.org/10.3390/microorganisms10051065>
8. Zendeboodi, F., Khorshidian, N., Mortazavian, A. M. & da Cruz, A. G. Probiotic: Conceptualization from A New Approach. *Curr. Opin. Food Sci.* **32**, 103–123 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2020.03.009>
9. Tenorio-Jiménez, C., Martínez-Ramírez, M. J., Gil, Á. & Gómez-Llorente, C. Effects of Probiotics on Metabolic Syndrome: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Nutrients* **12**, 124 (2020). <https://doi.org/10.3390/nu12010124>
10. Khoiriyah, D., Maryusman, T. & Herlina, S. Pengaruh Sinbiotik Kefir Pisang Batu terhadap



- Kadar Kolesterol-LDL dan Kolesterol-HDL Tikus Model Sindrom Metabolik. *J. Bioteknologi dan Biosains Indones.* **7**, 280–288 (2020). <https://doi.org/10.29122/jbbi.v7i2.3781>
11. Sari, F. N. P. & Pramono, A. Pengaruh Pemberian Kefir Susu Sapi terhadap Kadar Trigliserida Tikus Jantan Sprague Dawley. *J. Nutr. Coll.* **1**, 322–326 (2012).
  12. Elbashiti, T. A. & Zabut, A. M. (PDF) Effect of Kefir Intake on Growth Performance and Some Biochemical Profiles Among Domestic Rabbits. *ResearchGate* (2024) doi:10.20959/wjpps20173-8801. DOI: 10.20959/wjpps20173-8801
  13. Martharini, D. & Indratiningsih, I. Kualitas Mikrobiologis dan Kimiawi Kefir Susu Kambing dengan Penambahan Lactobacillus acidophilus FNCC 0051 dan Tepung Kulit Pisang Kepok (Musa Paradisiaca). *Agritech* **37**, 23 (2017). <https://doi.org/10.22146/agritech.17002>
  14. Bengoa, A. A., Iraporda, C., Garrote, G. L. & Abraham, A. G. Kefir Micro-Organisms: Their Role in Grain Assembly and Health Properties of Fermented Milk. *J. Appl. Microbiol.* **126**, 686–700 (2019). <https://doi.org/10.1111/jam.14107>
  15. Hardiansyah, A. & Kusuma, H. H. Optimalisasi Kualitas Organoleptik dan Aktivitas Antioksidan Kefir Susu Kambing dengan Penambahan Madu Lokal Bunga Randu. *J. Nutr. Coll.* **11**, 278–284 (2022). <https://doi.org/10.14710/jnc.v11i4.34506>
  16. Kusuma, A. M., Asarina, Y., Rahmawati, Y. I. & Susanti, S. Efek Ekstrak Bawang Dayak (Eleutherine palmifolia (L.) Merr) dan Ubi Ungu (Ipomoea batatas L) terhadap Penurunan Kadar Kolesterol dan Trigliserida Darah pada Tikus Jantan. *J. Kefarmasian Indones.* 108–116 (2016) doi:10.22435/jki.v6i2.2925. <https://doi.org/10.22435/jki.v6i2.2925>
  17. Nurliyani, N., Harmayani, E. & Sunarti, S. Goat Milk Kefir Supplemented with Porang Glucomanna Improves Lipid Profile and Haematological Parameter in Rat Fed High Fat and High Fructose Diet. *Romanian J. Diabetes Nutr. Metab. Dis.* **25**, 11–21 (2018). doi: 10.2478/rjndmd-2018-0002
  18. WHO. *General Guideline for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine.* (WHO, Geneva, 2001).
  19. Zaki, I., Johan, A. & W, N. S. Pengaruh Pemberian Jus Mangga terhadap Profil Lipid dan Malondialdehyde pada Tikus yang Diberi Minyak Jelantah. *J. Gizi Indones. Indones. J. Nutr.* **3**, 108–115 (2015). <https://doi.org/10.14710/jgi.3.2.108-115>
  20. Lindawati, S. A., Sriyani, N. L. P., Hartawan, M. & Suranjaya, I. G. Study Mikrobiologis Kefir dengan Waktu Simpan Berbeda. *Maj. Ilm. Peternak.* **18**, (2015).
  21. Muntafiah, A., Sunarti & Nurliyani. Potensi Antihyperglikemia Kefir Berbasis Susu Kambing dan Kedelai pada Tikus Model DM Tipe 2. *Mandala Health* **8**, 612–621 (2015).
  22. Nurfadilah, S. Optimasi Suhu Inkubasi terhadap Mutu Kefir Ekstrak Bunga Rosella (Hibiscus sabdariffa L). *Farmakol. J. Farm.* **19**, 191–203 (2022). <https://doi.org/10.56730/farmakologika.v19i2.413>
  23. Maryusman, T., Dien, C. D. & Mail, S. H. Uji Efektifitas Sinbiotik Kefir Tepung Pisang Batu terhadap Kadar Glukosa Darah dan Kadar Profil Lipid Tikus Model Sindrom Metabolik. *Media Gizi Indones.* **16**, 296–305 (2021). <https://doi.org/10.20473/mgi.v16i3.296-305>
  24. Nurmasitoh, T. & Pramaningtyas, M. D. Honey Improves Lipid Profile of Diet-Induced Hypercholesterolemic Rats. *Universa Med.* **34**, 177–186 (2015). <https://doi.org/10.18051/UnivMed.2015.v34.177-186>
  25. Rahmawati, F. C., Djamiatun, K. & Suci, N. Pengaruh Yogurt Sinbiotik Pisang terhadap Kadar Glukosa dan Insulin Tikus Sindrom Metabolik. *J. Gizi Klin. Indones.* **14**, 10–18 (2017). <https://doi.org/10.22146/ijcn.19379>
  26. Chen, D. & Wang, M.-W. Development and Application of Rodent Models for Type 2 Diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* **7**, 307–317 (2005). <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2004.00392.x>
  27. Bermúdez-Cardona, J. & Velásquez-Rodríguez, C. Profile of Free Fatty Acids and Fractions of Phospholipids, Cholesterol Esters and Triglycerides in Serum of Obese Youth with and without Metabolic Syndrome. *Nutrients* **8**, 54 (2016). <https://doi.org/10.3390/nu8020054>
  28. Rajab, A. A., Nuhriawangsa, A. M. P. & Rahardjo, S. S. Efek Kombinasi Bubuk Mengkudu dan Kelor terhadap Glukosa Darah Puasa Tikus DMT2 Dislipidemia. *GIZI Indones.* **46**, 57–66 (2023). <https://doi.org/10.36457/gizindo.v46i1.765>
  29. Anggraini, D. Tinjauan Pustaka: Sindrom Metabolik. *J. Syntax Admiration* **5**, 836–851 (2024). <https://doi.org/10.46799/jsa.v5i3.1061>
  30. Pimenta, F. S. et al. Mechanisms of Action of Kefir in Chronic Cardiovascular and Metabolic Diseases. *Cell. Physiol. Biochem.* **48**, 1901–1914 (2018). <https://doi.org/10.1159/000492511>
  31. Kardina, R. N. et al. Effectiveness of Milk Kefir Administration with the Addition of Sorghum Flour Against Total Cholesterol Levels, and Blood Glucose Levels in Obesity-Induced Mice. *Bali Med. J.* **12**, 3287–3289 (2023).
  32. Parini, P., Angelin, B. & Rudling, M. Cholesterol and Lipoprotein Metabolism in Aging: Reversal of Hypercholesterolemia by Growth Hormone Treatment in Old Rats. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **19**, 832–839 (1999). <https://doi.org/10.1161/01.ATV.19.4.832>
  33. Zhao, L. et al. Evidence for Association of Mitochondrial Metabolism Alteration with Lipid Accumulation in Aging Rats. *Exp. Gerontol.* **56**, 3–12 (2014). <https://doi.org/10.1016/j.exger.2014.02.001>

34. Liu, J., Han, L., Zhu, L. & Yu, Y. Free Fatty Acids, Not Triglycerides, are Associated with Non-Alcoholic Liver Injury Progression in High Fat Diet Induced Obese Rats. *Lipids Health Dis.* **15**, 27 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0194-7>
35. Ilmi, M. B. I., Hardiansyah, A., Marjan, A. Q., Octaria, Y. C., Saputra, M. M., & Susilowati, F. (2024). Analysis of Total Lactic Acid Bacteria (LAB) and Organoleptic Quality of Goat Milk Kefir With the Addition of Kapok Honey (*Ceiba pentandra* L.). *Malaysian Journal of Medicine & Health Sciences*, 20.
36. Witosari, N. & Widayastuti, N. Pengaruh Pemberian Jus Daun Ubi Jalar (*Ipomoea batatas* (L.) Lam) terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus Wistar Jantan (*Rattus Norvegicus*) yang Diberi Pakan Tinggi Lemak. (Diponegoro University, 2014). <https://doi.org/10.14710/jnc.v3i4.6863>
37. Kuipers, E. N. *et al.* Quercetin Lowers Plasma Triglycerides Accompanied by White Adipose Tissue Browning in Diet-Induced Obese Mice. *Int. J. Mol. Sci.* **19**, 1786 (2018). <https://doi.org/10.3390/ijms19061786>
38. Dini, M. I. & Susanti, E. Effect of Purple Sweet Potato Extract Administration on Total Cholesterol Level of Diabetic and High Fat Diet Wistar Rats. *PHARMADEMICA J. Kefarmasian Dan Gizi* **2**, 9–20 (2022). <https://doi.org/10.54445/pharmademica.v2i1.20>
39. Fitriani, A. & Padmasari, S. Analisis Potensi Interaksi Obat Antidiabetik Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Inap RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta. *Maj. Farm.* **18**, 37–42 (2022). <https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v18i1.71905>
40. Pratiwi, V. N., Astuti, M. & Murdiati, A. Efek Pemberian Diet Beras Merah Dan Beras Putih Prapemasakan Terhadap Kadar Total Kolesterol, Trigliserida, Dan Berat Badan Tikus Hiperqlikemia. *J. Teknol. Pangan* **12**, 17–23 (2019). <https://doi.org/10.33005/jtp.v12i2.1285>
41. Tandra, dr H. *Kolesterol dan Trigliserida*. (Gramedia Pustaka Utama, 2024).
42. Maryusman, T., Imtihanah, S. & Firdausa, N. I. Kombinasi Diet Tinggi Serat Dan Senam Aerobik Terhadap Profil Lipid Darah Pada Pasien Dislipidemia. *GIZI Indones.* **43**, 67–76 (2020). <https://doi.org/10.36457/gizindo.v43i2.354>
43. Lee, D. K. *et al.* Lactic Acid Bacteria Affect Serum Cholesterol Levels, Harmful Fecal Enzyme Activity, and Fecal Water Content. *Lipids Health Dis.* **8**, 21 (2009). <https://doi.org/10.1186/1476-511X-8-21>
44. Yuniastuti, A. Pengaruh Pemberian Susu Fermentasi *Lactobacillus Casei* Strain Shirota Terhadap Perubahan Kadar Fraksi Lipid Serum Tikus Hiperkolesterolemi (Effect of Administration of *Lactobacillus Casei* Strain Shirota Fermented Milk on the Alteration of Serum Lipid Fraction of Hypercholesterolemic Rats). (Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro, 2004).
45. Adnan, M. L. Efek Konsumsi Kefir Terhadap Dislipidemia Terkait Sindrom Metabolik: Sebuah Tinjauan Pustaka. *Khazanah J. Mhs.* **13**, (2021). doi: 10.20885/khazanah.vol13.iss1.art4
46. Radiati, L. E., Hati, D. L., Andarini, S., Handayani, D. & Rosyidi, D. Potensi Whey Kefir Susu Kambing Sebagai Anti-Obesitas Melalui Penghambatan Sintesis Lipid dan Aktivitas Phosphoenolpyruvate Carboxykinase (PEPCK) pada Sel Model Adiposit 3T3-L1. *Indones. J. Hum. Nutr.* **9**, 207–207 (2022). doi : 10.21776/ub.ijhn.2022.009.02.9
47. Williams, L. C.L.A: *The Essential Nutrients for Cutting Cancer Risk, Reducing Body Fat, and Providing Antioxidant Properties (Woodland Health Series)*. (Woodland Pub, 1997).
48. Fitriarini, S. & Rahayuningsih, H. M. Perbedaan Pengaruh Antara Ekstrak Dan Rebusan Daun Salam (*Eugenia Polyantha*) Dalam Pencegahan Penurunan Kadar Kolesterol Hdl Pada Tikus Sprague Dawley. *Journal of Nutrition College* vol. 3 184–191 (Diponegoro University, 2014). <https://doi.org/10.14710/jnc.v3i1.4557>
49. Rusmini, H., Marlina, D. & Lestari, P. Pengaruh Flavonoid dalam Ekstrak Mentimun (*Cucumis sativus* L) terhadap Kadar Kolesterol Total Darah Mencit (*Mus musculus* L) yang Mengonsumsi Makanan Cepat Saji. *J. Ilmu Kedokt. Dan Kesehat.* **6**, 166–175 (2019). <https://doi.org/10.33024/jikk.v6i3.2087>