

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

Sandy Eka Pratama, Enny Probosari^{*})

Program Studi Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Jl.Dr.Sutomo No.14, Semarang, Telp (024) 8453708, Email : gizifk@undip.ac.id

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 Kruskal-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

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 Kruskal-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

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.¹ 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.²

Hiperkolesterolemia merupakan salah satu faktor risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler. Tingginya kadar kolesterol LDL dapat meningkatkan risiko aterosklerosis dan penyakit kardiovaskuler. Hal ini terjadi karena kolesterol

^{*})Penulis Penanggungjawab

LDL mudah teroksidasi sehingga dapat memicu proses aterosklerosis.^{3,4} 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.^{5,6} 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.^{7,8} 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.⁹ 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.¹⁰

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.^{11,12,13} Tingkat pH dan jumlah kandungan bakteri asam laktat pada kefir susu sapi juga mempengaruhi metabolisme penurunan kolesterol LDL.^{14,15} Penelitian lain juga menyebutkan proses asimilasi kolesterol menurunkan kolesterol LDL secara tidak langsung.¹⁶

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 norvegicus*) 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 (*wheat 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 pengelompokkan 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 untukantisipasi *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

pencahayaannya 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.

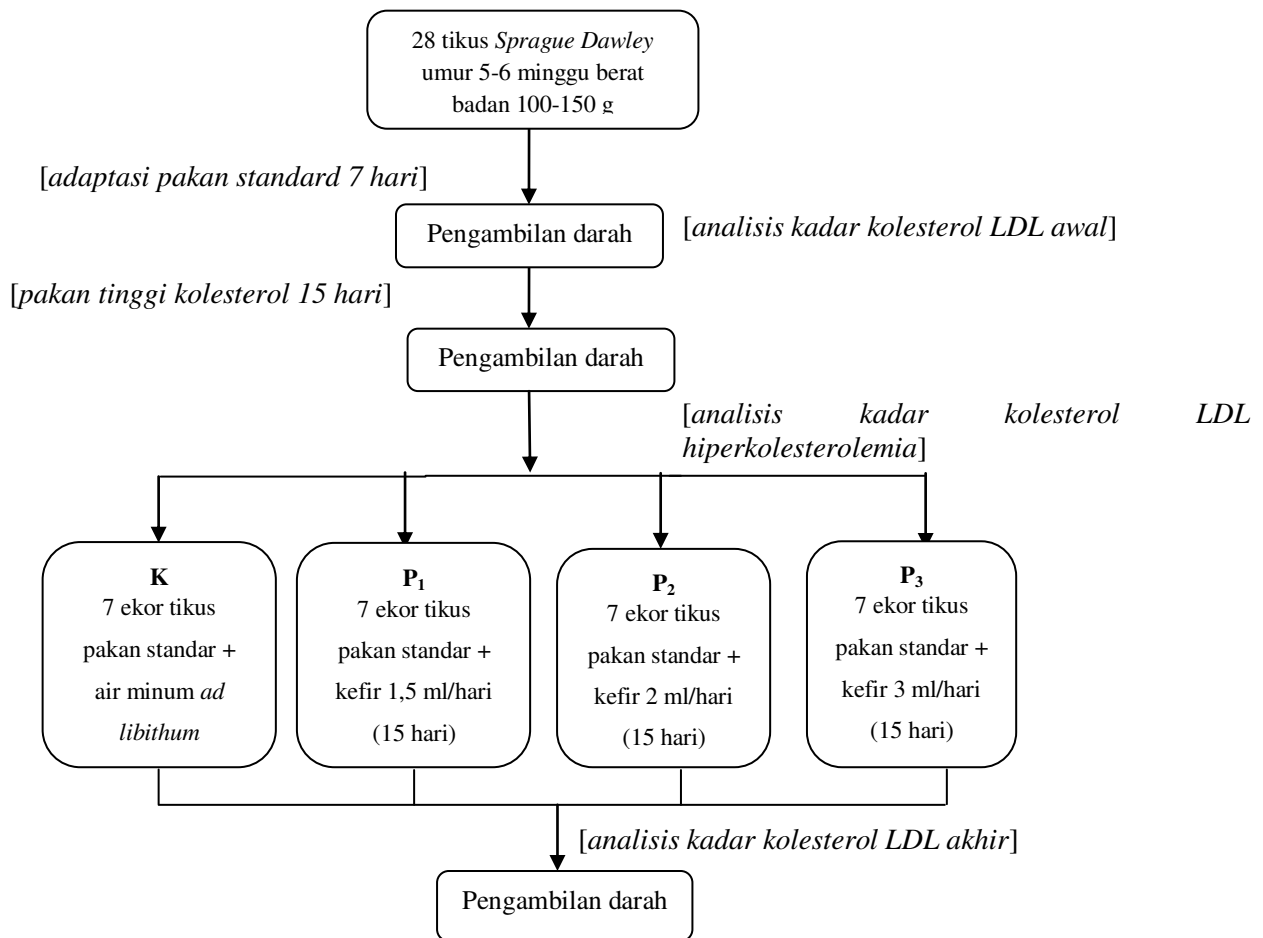
Sampel darah diambil melalui *pleksus retroorbitalis* tikus *Sprague dawley* sebanyak 2 ml dan dimasukkan ke dalam tabung kemudian darah dipusingkan dengan *centifuge* 3000 rpm selama 5 menit untuk mendapatkan serumnya. Pengukuran

kadar kolesterol LDL tikus dilakukan di Balai Besar Laboratorium Kesehatan (BBLK) Kementerian Kesehatan Jakarta ditentukan dengan metode *direct* yaitu pemeriksaan dengan metode *homogenous enzimatic* 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.



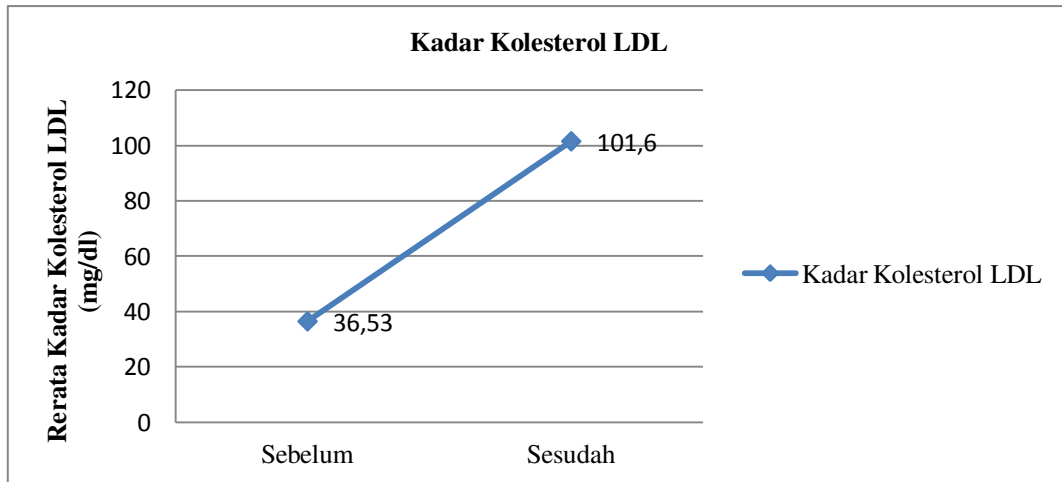
Gambar 1. Alur Kerja Penelitian

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 2. 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. 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.

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

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

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

^{a, b, c} 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.¹⁷

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.¹⁸ Kandungan asam lemak jenuh meningkatkan kadar LDL melalui mekanisme penurunan sintesis dan aktivitas reseptor LDL.¹⁹ 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.²⁰ 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.²¹

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 propionat yang merupakan asam lemak rantai pendek yang dihasilkan dari proses fermentasi bakteri asam laktat.^{11,12,22}

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.^{14,15,23}

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.¹⁵ 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 spesies *Lactobacillus* dapat mensintesis niasin.¹⁰ Niasin berfungsi dapat menurunkan mobilisasi asam lemak sehingga menurunkan pembentukan VLDL di hati. Menurunnya produksi VLDL menyebabkan penurunan konversi VLDL menjadi kolesterol LDL.²⁴

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 diabsorpsi dalam usus halus. Kalsium yang diabsorpsi dalam usus dapat mengikat asam empedu dan menekan absorpsi kembali asam empedu di dalam siklus enterohepatik.²⁵

Pada fermentasi kefir dengan bahan baku susu sapi, setelah akhir fermentasi didapatkan kandungan beta karoten yang sebelumnya tidak terdapat dalam susu sapi.²⁶ 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 α - atau β -karoten.²⁷ 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.²⁸

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 gram dibandingkan rerata asupan pakan standar P2 yaitu 30,19 gram. 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 triasilgliserol dalam IDL akan mengalami hidrolisis menjadi asam lemak bebas dan gliserol, sehingga akan terbentuk LDL yang kaya akan ester kolesterol.¹⁸

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.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mamat S. Faktor-faktor risiko yang berpengaruh terhadap kejadian penyakit jantung koroner pada kelompok usia ≤ 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. 6th edition. Philadelphia: WB Saunders co; 2001;1:1010-31.
4. Sarah de Ferranti, Ellia Neufeuld. Hyperlipidemia and cardiovascular disease. In : W. Allan W., John B.W., Christopher D, editors. Nutrition in pediatrics. 3rd 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. Usmiati 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 antihiperkolesterolemia. 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 hipokolesterolemi *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*. 25th 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*. 2nd 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 β -carotene on lipid metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Nutrition Research* 2004;24:1011–21.
-