

**ANALISIS HUBUNGAN ASUPAN PROBIOTIK (*Lactobacillus casei*)
TERHADAP KOLESTEROL DARAH MENCIT (*Mus musculus*)
JANTAN HIPERLIPIDEMIA SEBAGAI FAKTOR
GANGGUAN KARDIOVASKULAR**

(Skripsi)

Oleh:

Alvinka Ladia Galaska Putri



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG**

2025

ABSTRAK

ANALISIS HUBUNGAN ASUPAN PROBIOTIK (*Lactobacillus casei*) TERHADAP KOLESTEROL DARAH MENCIT (*Mus musculus*) JANTAN HIPERLIPIDEMIA SEBAGAI FAKTOR GANGGUAN KARDIOVASKULAR

Oleh

ALVINKA LADIA GALASKA PUTRI

Latar Belakang: Hiperlipidemia merupakan suatu keadaan dimana terjadi peningkatan satu atau lebih dari lipid plasma, merupakan penyebab terjadinya penyakit gangguan kardiovaskular yang merupakan penyebab kematian utama di dunia. Probiotik yang mengandung *Lactobacillus casei* dapat menurunkan kadar kolesterol, baik pada hewan maupun manusia. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan asupan probiotik (*Lactobacillus casei*) terhadap kolesterol darah mencit (*Mus musculus*) jantan hiperlipidemia sebagai faktor gangguan kardiovaskular.

Metode: Penelitian ini menggunakan studi eksperimental laboratorium dalam menguji aktivitas probiotik (*Lactobacillus casei*) pada mencit sebanyak 8 kelompok

selama 42 hari. Semua kelompok diberi asupan tambahan probiotik kecuali kelompok KN dan KO. Masing-masing diberikan dosis 0,5 ml, 1 ml, dan 2 ml. Mencit diterminasi, dilakukan pengambilan darah. Data dianalisis menggunakan normalitas *Shapiro-Wilk* dilanjutkan dengan uji *One Way Anova* dan uji *Post Hoc Bonferroni*.

Hasil: Rerata kadar kolesterol pada kelompok KN (140 mg/dl); KO (214,4 mg/dl);

PN1 (124,2 mg/dl), PO1 (181,4 mg/dl) dosis 0,5 ml; PN2 (123,2 mg/dl), PO2 (173,

8) dosis 1 ml; PN3 (119,2 mg/dl), PO3 (132 mg/dl) dosis 2 ml. Hasil terdistribusi normal, homogen dan terdapat perbedaan bermakna.

Simpulan: Terdapat perubahan kadar kolesterol pada kelompok normal walaupun tidak terlalu signifikan. Pemberian asupan probiotik (*Lactobacillus casei*) pada dosis 2 ml/grBB/hari memiliki pengaruh paling baik terhadap kadar kolesterol pada mencit jantan dengan obesitas.

Kata Kunci: Hiperlipidemia, *Lactobacillus casei*, Yoghurt, Kadar kolesterol.

ABSTRACT

ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN PROBIOTIC INTAKE (*Lactobacillus casei*) AND BLOOD CHOLESTEROL IN MALE HYPERLIPIDEMIC MICE (*Mus musculus*) AS A CARDIOVASCULAR RISK FACTOR

BY

ALVINKA LADIA GALASKA PUTRI

Background: Hyperlipidemia is a condition characterized by an increase in one or more plasma lipids, which is a leading cause of cardiovascular diseases, a major cause of death worldwide. Probiotics containing *Lactobacillus casei* can lower cholesterol levels in both animals and humans. This study aims to analyze the relationship between the intake of (*Lactobacillus casei*) probiotics and blood cholesterol levels in hyperlipidemic male mice (*Mus musculus*) as a factor in cardiovascular disorders.

Methods: This study employed a laboratory experimental design to test the probiotic activity of *Lactobacillus casei* on mice divided into 8 groups over a period of 42 days. All groups received additional probiotic intake except for the control groups (KN and KO). Each group was administered doses of 0.5 ml, 1 ml, and 2 ml. Mice were euthanized, and blood samples were collected. Data were analyzed using the Shapiro-Wilk normality test, followed by *One-Way ANOVA* and *Bonferroni post hoc* test.

Result: The average cholesterol levels in the groups were as follows: KN (140 mg/dl); KO (214.4 mg/dl); PN1 (124.2 mg/dl), PO1 (181.4 mg/dl) at a dose of 0.5 ml; PN2 (123.2 mg/dl), PO2 (173.8 mg/dl) at a dose of 1 ml; and PN3 (119.2 mg/dl), PO3 (132 mg/dl) at a dose of 2 ml. The results were normally distributed, homogeneous, and there were significant differences observed.

Conclusion: There was a change in cholesterol levels in the normal group although not too significant. Probiotic intake (*Lactobacillus casei*) at a dose of 2 ml/grBW/day had the best effect on cholesterol levels in male mice with obesity.

Keyword: Hyperlipidemia, *Lactobacillus casei*, Yoghurt, Cholesterol levels

**ANALISIS HUBUNGAN ASUPAN PROBIOTIK (*Lactobacillus casei*)
TERHADAP KOLESTEROL DARAH MENCIT (*Mus musculus*)
JANTAN HIPERLIPIDEMIA SEBAGAI FAKTOR
GANGGUAN KARDIOVASKULAR**

(Skripsi)

Oleh:

Alvinka Ladia Galaska Putri



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
2025**

Judul Skripsi

: **ANALISIS HUBUNGAN ASUPAN PROBIOTIK
(*Lactobacillus casei*) TERHADAP KOLESTEROL
DARAH MENCIT (*Mus musculus*) JANTAN
HIPERLIPIDEMIA SEBAGAI FAKTOR
GANGGUAN KARDIOVASKULAR**

Nama Mahasiswa

: **Alvinka Iadja Galaska Putri**

Nomor Pokok Mahasiswa

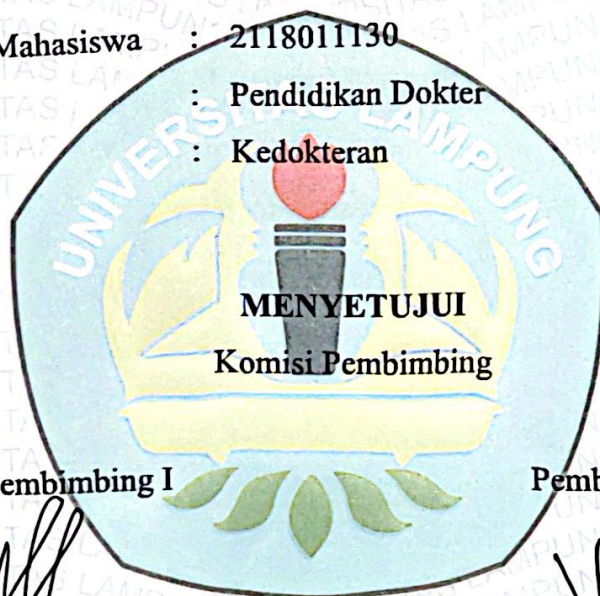
: **2118011130**

Program Studi

: **Pendidikan Dokter**

Fakultas

: **Kedokteran**



Pembimbing I

Pembimbing II

Dr. dr. Khairun Nisa Berawi, M.Kes., AIFO-K.

NIP. 197402262001122002

Ramadhana Komala, S.Gz., M.Si.

NIP. 1991032420220331006

Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.

NIP. 197601202003122001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua

: Dr. dr. Khairun Nisa Berawi,
M.Kes., AIFO-K


.....

Sekretaris

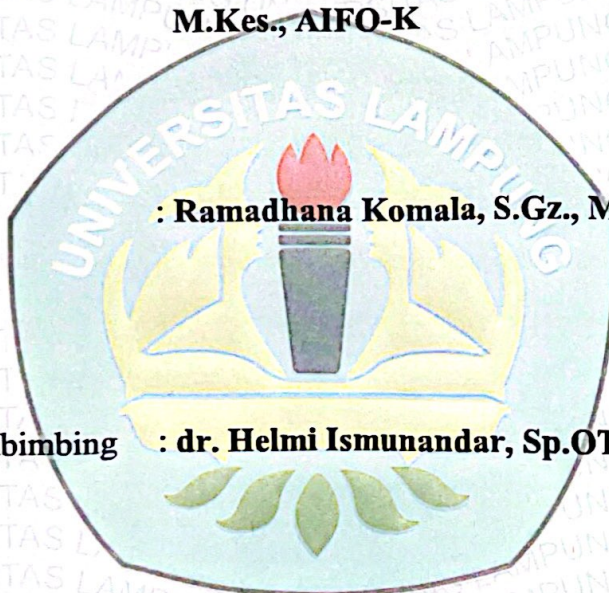
: Ramadhana Komala, S.Gz., M.Si


.....

Penguji

Bukan Pembimbing

: dr. Helmi Ismunandar, Sp.OT


.....

2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc
NIP. 197601202003122001



Tanggal Lulus Ujian : 27 Februari 2025

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul **“ANALISIS HUBUNGAN ASUPAN PROBIOTIK (*Lactobacillus casei*) TERHADAP KOLESTEROL DARAH MENCIT (*Mus musculus*) JANTAN HIPERLIPIDEMA SEBAGAI FAKTOR GANGGUAN KARDIOVASKULAR”** adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarisme.
2. Hal intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 27 Februari 2025

Pembuat Pernyataan,



Alvinka Ladia Galaska Putri

RIWAYAT HIDUP

Penulis lahir dan besar di Lampung Selatan, Lampung pada tanggal 17 April 2003. Merupakan anak pertama dari tiga bersaudara dari bapak M.Ikbal dan Dessy Agustina. Penulis mengenyam pendidikan Taman Kanan-kanak di TK Sayang Ibu dan melanjutkan sekolah dasar di SDN 1 Natar kemudian lulus pada tahun 2015. Penulis melanjutkan pendidikan di SMP Negeri 1 Natar dan lulus pada tahun 2018. Penulis lalu diterima di SMA Negeri 1 Natar dan lulus pada tahun 2021.

Penulis melanjutkan pendidikan di perguruan tinggi negeri Universitas Lampung pada Program Studi Pendidikan Dokter. Selama menjadi mahasiswa, penulis aktif dalam lembaga kemasiswaan Badan Eksekutif Mahasiswa pada tahun 2023.

*Sebuah persembahan sederhana untuk
Mama, Papa, dan Adik tercinta.*

*"Indeed, with hardship
[will be] ease."
(QS. AL-Insyirah 94:6)*

SANWACANA

Puji dan syukur senantiasa penulis ucapkan kepada Allah SWT atas berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi dengan judul “Analisis Hubungan Asupan Probiotik (*Lactobacillus casei*) terhadap kolesterol darah mencit (*Mus musculus*) Jantan Hiperlipidemia Sebagai Faktor Gangguan Kardiovaskular” disusun sebagai pemenuh syarat guna mencapai gelar sarjana di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Penyusunan skripsi ini dapat diselesaikan atas motivasi, bantuan, bimbingan, kritik serta saran yang diberikan kepada penulis oleh berbagai pihak. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini, dengan segera kerendahan hati penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M., selaku Rektor Universitas Lampung.
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
3. Dr. dr. Khairun Nisa Berawi, M.Kes., AIFO-K selaku pembimbing I yang telah meluangkan waktu dalam membantu, membimbing, dan memberikan kritik serta saran yang membangun dalam pengerjaan skripsi ini. Terima kasih atas segala ilmu yang telah diberikan kepada penulis.
4. Ramadhana Komala, S.Gz., M.Si selaku pembimbing II yang telah meluangkan waktu dalam membantu, membimbing, dan memberikan kritik serta saran yang membangun dalam pengerjaan skripsi ini. Terima kasih atas segala ilmu yang telah diberikan kepada penulis.
5. dr. Helmi Ismunandar Sp.OT selaku pembahas yang telah meluangkan waktu dan telah bersedia memberikan pembahasan serta kritik dan saran dalam pengerjaan skripsi ini. Terima kasih atas segala ilmu yang telah diberikan kepada penulis.
6. Seluruh dosen dan staff pengajar, staff dan karyawan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah mendidik penulis selama perkuliahan.
7. Dessy Agustina selaku ibu dari penulis dan M.Ikbal selaku ayah penulis yang telah senantiasa memberikan dukungan, kasih dan sayang kepada penulis. Terima kasih karena telah menjadi keluarga terbaik dalam mendidik sehingga penulis sampai ke tahap ini.

8. Azzahfira Agustina dan Azilla Atasya Putri selaku adik penulis yang telah senantiasa memberikan dukungan, kasih dan sayang kepada penulis. Terima kasih karena telah menjadi keluarga terbaik sehingga penulis sampai ke tahap ini.
9. Mezza Agustina selaku saudara penulis yang telah senantiasa memberikan dukungan, kasih dan sayang kepada penulis. Terima kasih karena telah menjadi keluarga terbaik dalam mendidik sehingga penulis sampai ke tahap ini.
10. Arie Praramadhana S.Tr.K yang telah senantiasa memberikan dukungan dan doa kepada penulis.
11. Sahabat-sahabat penulis, Aini, Nabila, Lariza, Nazla, dan Lili serta seluruh rekan rekan di Eksmikrat dan BEM FK Unila yang telah senantiasa mendukung dan menemani penulis selama masa perkuliahan.
12. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu dan memberi dukungan dalam penyusunan skripsi ini.

Semoga Allah SWT senantiasa memberikan rahmat dan balasan yang berlipat atas segala kebaikan dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini. Aamiin Yaa Rabbal 'Alamiin.

Bandar Lampung, 27 Februari 2025

Penulis

Alvinka Ladia Galaska Putri.

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI.....	i
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR.....	v
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1 Manfaat Bagi Ilmu Kedokteran	6
1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Hewan.....	6
1.4.3 Manfaat Bagi Ilmu Pangan	6
1.4.4 Manfaat Bagi Intitusi	6
1.4.5 Manfaat Bagi Peneliti Lain	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1 Hiperlipidemia.....	8
2.1.1 Definisi.....	8
2.1.2 Pembagian Hiperlipidemia.....	9
2.1.3 Hubungan Hiperlipidemia dan Obesitas	10
2.2 Kolesterol	11
2.2.1 Definisi.....	11

2.2.2	Sumber dan Fungsi	12
2.2.3	Sintesis kolesterol	12
2.2.4	Profil Lipid.....	14
2.3	Probiotik.....	19
2.3.1	Definisi Probiotik.....	19
2.3.2	Taksonomi Lactobacillus casei	20
2.3.3	Manfaat Probiotik	21
2.4	Kerangka Teori.....	25
2.5	Kerangka Konsep	26
2.6	Hipotesis.....	26
BAB III METODE PENELITIAN		27
3.1	Desain penelitian	27
3.2	Tempat dan Waktu penelitian	27
3.3	Populasi dan Sampel	27
3.3.1	Populasi.....	27
3.3.2	Sampel.....	27
3.3.3	Teknik Sampling.....	29
3.3.4	Kriteria Inklusi	29
3.3.5	Kriteria Eksklusi	29
3.4	Kelompok perlakuan	30
3.5	Variabel Penelitian	30
3.5.1	Variabel Bebas	30
3.5.2	Variabel Terikat	30
3.6	Definisi Operasional.....	30
3.7	Alat Dan Bahan	32
3.7.1	Alat.....	32
3.7.2	Bahan	32
3.8	Prosedur Penelitian.....	33
3.8.1	Persiapan Hewan Uji.....	33
3.8.2	Uji Pengaruh Probiotik	33
3.9	Alur Penelitian.....	35
3.10	Analisis Data	36

3.11 Etika Penelitian	36
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	38
4.1 Hasil Penelitian	38
4.2 Uji Normalitas Data Saphiro Wilk.....	42
4.3 Uji Homogenitas <i>Levene</i>	42
4.4 Uji <i>One-Way ANOVA</i>	42
4.5 Uji Post Hoc	43
4.6 Pembahasan Penelitian.....	45
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	50
5.1 Kesimpulan.....	50
5.2 Saran.....	50
5.2.1 Saran Bagi Penelitian.....	50
5.2.2 Saran Bagi Peneliti Lain	51
5.2.3 Saran Bagi Institusi	51
DAFTAR PUSTAKA.....	52

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Klasifikasi Hiperlipidemia menurut WHO	9
2.2 Nilai Rujukan Kadar Kolesterol.....	11
2.3 Klasifikasi kolesterol total menurut NCEP-ATP III.....	14
2.4 Literature Review Penelitian.....	22
3.1 Kelompok Perlakuan.....	30
3.2 Definisi Operasional.....	31
4.1. Rerata dan Standar Deviasi Berat Badan Mencit Pada Hari 1 dan Hari 42.....	40
4.2. Rerata Kadar Kolesterol Mencit Pada Hari 42.....	40
4.3. Uji Saphiro Wilk	422
4.4. Uji Homogenitas Levene	42
4.5. Uji One-Way ANOVA.....	433
4.6. Uji Post-Hoc.....	434

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Perbedaan Peredaran Darah Kolesterol Normal Dan Hiperlipidemia.....	10
2.2 Sintesis Kolesterol Dalam Tubuh Manusia.....	13
2.3 Skema Sintesis Kolesterol.....	15
2.4 Metabolisme LDL di Dalam Sel	17
2.5 Lactobacillus casei.	21
2.6 Kerangka Teori.....	25
2.7 Kerangka Konsep	26
3.1 Alur Penelitian	35
4.1 Grafik Rerata Kolesterol Total.....	411

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sebab umum terjadinya kematian masih disebabkan oleh penyakit kardiovaskular, khususnya di negara-negara berkembang. WHO melaporkan bahwa pada tahun 2022, 17 juta orang lebih di penjuru dunia akan meninggal karena jantungnya bermasalah. Sementara itu, angka kematian tahunan akibat penyakit kardiovaskular di Indonesia berjumlah 651.481 jiwa. Hiperlipidemia ialah satu faktor risikonya penyakit kardiovaskular. Hiperlipidemia sejatinya ialah kondisi peningkatan kadar lemak darah akibat ketidakseimbangan antara asupan lemak dan metabolisme akibat konsumsi lemak makanan berlebihan (*Institute for Health Metrics and evaluation*, 2019).

Hiperlipidemia dicirikan meningkatnya kadar satu atau lebih lipid plasma, contohnya trigliserida, ester kolesterol, dan fosfolipid, serta peningkatan konsentrasi lipoprotein plasma seperti lipoprotein densitas amat rendah (VLDL) dan lipoprotein densitas cukup rendah (LDL). Pada saat yang sama, terjadi penurunan kadar lipoprotein densitas tinggi (HDL). LDL-C merupakan parameter pengecekan lipid dimana umum digunakan karena merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskular dan mempunyai hubungan yang kuat dengan timbulnya aterosklerosis (Shattat, 2014).

Menurut data Survei Kesehatan Indonesia (SKI) tahun 2023, prevalensi gangguan kardiovaskular di Indonesia mengalami peningkatan dibandingkan 2013. Prevalensinya hipertensi dari 25,8% menjadi 34,1%, jantung koroner 1,5%, lalu gagal ginjal kronis 0,2% ke 0,38%. Prevalensi gangguan kardiovaskular saat ini menyentuh angka 877.531 pada semua umur. Pada tahun 2018, penyakit kardiovaskular di Lampung sebesar 1,2%, yaitu sekitar 32.148 orang yang mengalami penyakit jantung. Antara usia 40 dan 60 tahun, kejadian penyakit kardiovaskular akan meningkat lima kali lipat. Di Indonesia, prevalensi hiperlipidemia cukup tinggi, dimana 72,8% orang yang usianya ≥ 15 tahun punnya kadar LDL melebihi 100 mg/dL juga 28,8% berkadar kolesterol total di atas 200 mg/dL. Di Provinsi Lampung, prevalensi kadar kolesterol tinggi tahun 2018 yakni 53,2%. Ini tandanya jumlah penderita dislipidemia di Lampung cukup besar juga kerap kali ditemui di tengah masyarakat (Kemenkes, 2023).

Menurut hasil data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas), Angka kelebihan berat badan dan obesitas (21,7%) melebihi angka kekurangan gizi (12,6%) di tingkat nasional. Laki-laki memiliki prevalensi obesitas lebih rendah (16,3%) dibanding perempuan (26,9%). Menurut data Riskesdas (2013), permasalahan gizi pada penduduk dewasa Indonesia usia >18 tahun tercermin dari prevalensi individu kelebihan berat badan sebesar 13,5%. Sementara itu, data Riskesdas (2018) memperlihatkan prevalensinya status gizi lebih pada pria dewasa sebesar 12,1%, sedangkan angka obesitas sebesar 14,5%. Di Lampung, angka prevalensi obesitas sebesar 7,18% (Kemenkes, 2018).

Sebab utamanya hiperlipidemia ialah terkait pola makanan. Diet tinggi lemak sudah marak diaplikasikan guna menginduksikan metabolik sindrom (*MetS*) pada hewan percobaan. Terkhususnya, diet tinggi lemak telah banyak digunakan untuk memicu obesitas pada hewan. Pada penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa mencit yang diberi pakan tinggi lemak mengalami peningkatan berat badan yang signifikan, serta peningkatan

lemak dalam tubuh (Wong, 2016). Konsumsi makanan kaya lemak dalam jangka panjang, juga dikenal sebagai Diet Tinggi Lemak (HFD), menyebabkan distribusi lipid tidak normal dan ketidakaturan lipid darah. Hal ini membuat terganggunya mekanisme settingan BB dan menyebabkan obesitas, ini merupakan komponen kuncinya sindrom metabolik (Lee, 2012). Hal ini yang menjadikan diet tinggi lemak sebagai metode yang umum digunakan untuk menginduksi obesitas pada hewan percobaan, termasuk mencit (*Mus musculus*) (Wang dkk., 2014).

Kadar kolesterolnya darah normal bisa dicapai melalui pemodifan pola makan, seperti mengurangi asupan makanan tinggi kolesterol dan lemak jenuh. Metode lain yang mungkin dilakukan adalah dengan mengonsumsi produk probiotik. Produk susu fermentasi ialah salah satu bahan pangan probiotik. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa asupan produk susu berfermentasi bisa mengurangi kadar kolesterolnya hewan atau manusia. Caranya yakni konsumsi bakteri asam laktat (BAL). Lalu, dampaknya pada kadar kolesterolnya tikus dan manusia sudah ramai diuji, tapi mekanismenya yang terlibat dalam pengurangan kolesterol masih tak dipahami. Penurunannya kadar kolesterol, sampai saat ini, dianggap terkait dengan proses asimilasinya kolesterol juga dekonjugasinya garam empedu (Evasha dkk., 2022).

Mikrobiota usus diyakini berfungsi sebagai pengatur metabolisme utama dalam menjaga kesehatan tubuh, dan memainkan peran penting dalam reaksi biokimia. Dibandingkan dengan orang sehat, penderita hiperkolesterolemia memiliki keanekaragaman mikrobiota usus yang lebih rendah, sehingga munculah anggapan bahwa mikrobiota usus sangat berpengaruh terhadap perkembangan kondisi hiperkolesterol (Gadelha & Bezerra, 2019). *Lactobacillus*, di antara berbagai mikroba usus, telah menunjukkan pengaruh menguntungkan pada inang dengan meningkatkan keseimbangan mikroorganisme usus, sehingga diklasifikasikan sebagai probiotik. Probiotik biasanya dicerna melalui makanan fermentasi yang

ditambahkan kultur hidup aktif, seperti yogurt atau yogurt kedelai, atau dalam bentuk suplemen makanan (Divyashri dkk., 2015).

BAL, terkhususnya genera *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*, ialah komponen mikroflora normal dalam sistem pencernaannya manusia. *Lactobacillus*, sejenis probiotik, bisa berdampak positif bagi kesehatannya manusia. Probiotik menawarkan berbagai manfaat, seperti mengatasi diare, meningkatkan imun tubuh, mengurangi kadar kolesterol, mencegah kanker usus, dan mengobati dermatitis atopiknya anak (Fadhilah dkk., 2015).

Pemanfaatan *Lactobacillus* dalam susu fermentasi sudah banyak digunakan saat ini. Selain digunakan pada pembuatan susu fermentasi, *Lactobacillus* juga digunakan untuk memfermentasikan keju, *yoghurt*, dan produk-produk lainnya. Peran *Lactobacillus* antara lain sebagai proteolisis, lipolisis, dan pada metabolisme laktosa (Andarilla dkk., 2019). Proteinase dapat merubah protein menjadi polipeptida yang lebih mudah dicerna. Pada *Lactobacillus* juga memiliki lipase, berguna guna memecah trigliserida jadi asam lemak juga gliserol yang lebih sederhana. Salah satu spesies yang digunakan belakangan ini adalah *Lactobacillus casei* yang merupakan bakteri gram positif bertoleran terhadap asam, tidak memproduksi porfirin, dan dapat memfermentasi dengan sempurna dengan asam laktat sebagai hasil utama (Ardi dkk., 2017).

Mekanisme bakteri probiotik pada penurunannya kolesterol dan trigliserida ialah kapasitasnya saat proses asimilasi kolesterol juga konjugasi garam empedu. Salah satu produk probiotik yang dapat kita konsumsi secara rutin adalah *yoghurt*. Pada penelitian terdahulu menyatakan bahwa diperoleh bahwasannya dengan memberi susu fermentasi berdosisi 2 sampai 3 ml (per hari) sepanjang 14 hari bisa signifikan mengurangi kadarnya kolesterol LDL (Hardisari dan Putro, 2018).

Strain probiotik dengan efek pengurangan lipid yang potensial diisolasi dari *yogurt yak*. Model hewan untuk hiperlipidemia dievaluasi dengan menggunakan indeks darah dan tingkat ekspresi protein yang berhubungan dengan metabolisme lipid pada mencit untuk menentukan efek *Lactobacillus casei* YBJ02 (LC-YBJ02) terhadap metabolisme lipid pada mencit hiperlipidemia dan mekanisme yang mendasarinya. LC-YBJ02 pada konsentrasi yang berbeda menunjukkan efek penghambatan tertentu pada peningkatan lipid darah pada mencit. Dalam penelitian menyatakan bahwa secara khusus, konsentrasi tinggi LC-YBJ02 dapat mengurangi kolesterol, trigliserida, dan kandungan lipoprotein densitas rendah (Qian dkk., 2019).

Berdasar penjelasannya di atas, sehingganya penulis mempunyai ketertarikan guna menganalisis korelasi asupan probiotik (*Lactobacillus casei*) pada penurunannya kolesterol darah mencit (*Mus musculus*) jantan hiperlipidemia sebagai faktor gangguan kardiovaskular.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasar latar-belakangnya, berikut rumusan masalahnya, yaitu: bagaimana analisis hubungan asupan probiotik (*Lactobacillus casei*) terhadap kolesterol darah mencit (*Mus musculus*) jantan hiperlipidemia sebagai faktor gangguan kardiovaskular?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Guna menganalisis hubungannya asupan probiotik (*Lactobacillus casei*) terhadap kolesterol darah mencit (*Mus musculus*) jantan hiperlipidemia sebagai faktor gangguan kardiovaskular.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis perubahan kadar kolesterol darah mencit jantan (*Mus musculus*) hiperlipidemia setelah pemberian probiotik *Lactobacillus casei*.

2. Mengetahui dosis 0,5 ml, 1 ml, dan 2 ml pada pemberian asupan probiotik (*Lactobacillus casei*) efektif terhadap kolesterol darah mencit (*Mus musculus*) jantan hiperlipidemia sebagai faktor gangguan kardiovaskular.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Ilmu Kedokteran

Diupayakan bisa memberi wawasan terkini tentang seberapa efektif konsumsi probiotik, sehingga berkontribusi terhadap pengembangan pengetahuan farmasi dan medis dan memungkinkannya dianggap sebagai alternatif yang layak dibandingkan pengobatan konvensional.

1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Hewan

Diupayakan bisa menjadi dasar pengembangan terapi baru berbasis probiotik dalam menurunkan kadar kolesterol dan mencegah gangguan kardiovaskular pada hewan, sehingga memperbanyak opsi terapeutik dalam kedokteran hewan.

1.4.3 Manfaat Bagi Ilmu Pangan

Diupayakan bisa mendorong inovasi dalam industri pangan dengan mengembangkan produk-produk baru yang mengandung probiotik (*Lactobacillus casei*) yang efektif untuk menurunkan kadar kolesterol. Tidak hanya memenuhi permintaan konsumen akan produk kesehatan tetapi juga berkontribusi terhadap peningkatan kualitas pangan yang aman dan bergizi.

1.4.4 Manfaat Bagi Institusi

Diupayakan bisa memberi wawasan juga pedomannya peneliti lain dimana berfokus pada subjek yang berkaitan dengan judul penelitian tersebut di atas, khususnya dalam domain farmasi dan kedokteran.

1.4.5 Manfaat Bagi Peneliti Lain

Menambah informasi terkait korelasinya asupan probiotik (*Lactobacillus casei*) terhadap kolesterol darah mencit (*Mus musculus*) jantan hiperlipidemia sebagai faktor gangguan kardiovaskular.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hiperlipidemia

2.1.1 Definisi

Hiperlipidemia mengacu pada keadaan dimana ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol, yang dapat terjadi bersamaan dengan meningkatnya kadar trigliserida dalam darah atau secara independen. Hiperlipidemia, juga dikenal sebagai hiperkolesterolemia, mengacu pada kelainan pada fraksi lipid darah, yang biasa disebut dislipidemia. Dislipidemia melibatkan naiknya kadar *Low-Density Lipoprotein* (LDL) dan turunnya kadar *High-Density Lipoprotein* (HDL), lalu bila hiperlipidemia sekadar ditandai dengan peningkatan LDL, sedangkan HDL tetap tidak berubah (Putri dkk., 2020).

Hiperlipidemia mengacu pada suatu kondisi meningkatnya kadar lipid dalam darah (plasma). Hiperlipidemia terdiri dari tiga kategori: hiperkolesterolemia (peningkatan kadar kolesterol), hipertrigliserida (peningkatan kadar trigliserida), ataupun kombinasinya. Penyakit jantung koroner bisa berkembang akibat hiperlipidemia. Menurut data WHO, penyakit jantung koroner merupakan penyebab kematian utama di seluruh dunia. Begitu juga di Indonesia, data dari kementerian kesehatan Indonesia menunjukkan bahwa penyakit jantung koroner adalah penyebab utama kematian di Indonesia. Hiperlipidemia ialah

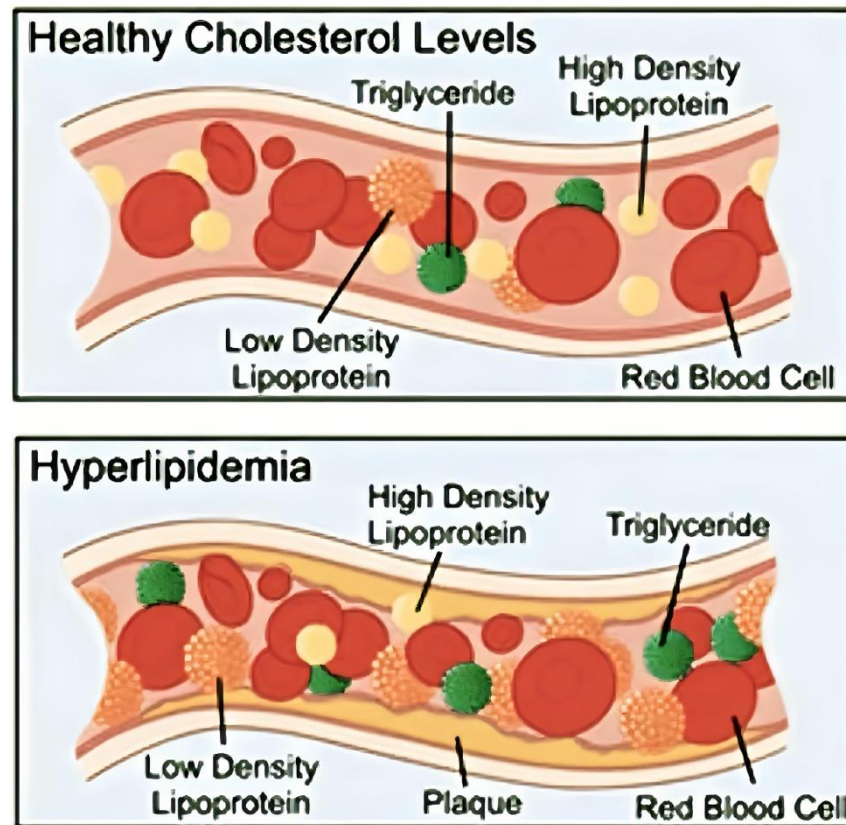
sebab utama penyakit kardiovaskular (jantung koroner) (Arsana dkk., 2015).

Tabel 2.1. Klasifikasi Hiperlipidemia

Tipe	Peningkatan Utama Dalam Plasma	
	Lipoprotein	Lipid
I	Kilomikron	Trigliserida
IIa	LDL	Kolesterol
Iib	LDL dan VLDL	Kolesterol dan Trigliserida
III	IDL	Kolesterol dan Trigliserida
IV	VLDL	Trigliserida
V	VLDL dan Kilomikron	Kolesterol dan Trigliserida

2.1.2 Pembagian Hiperlipidemia

Hiperlipidemia terbagi jadi dua bagian, yaitu primer dan sekunder. Hiperlipidemia primer, suatu kelainan lipoprotein primer, dicirikan meningkatnya kadar lipid/lemak dalam darah karena faktor genetik atau keturunan berkaitannya pada kolesterol atau trigliserida. Sebaliknya, hiperlipidemia sekunder disebabkan oleh kondisi lain yaitu diabetes melitus dan hipotiroidisme. Hiperkolesterolemia, salah satu kelainan yang paling umum, bersifat hereditas pada sekitar 5% kasus, namun penyebabnya masih belum teridentifikasi pada sebagian besar kasus. Kecuali pada tipe yang parah, terapi utama hiperlipidemia adalah dengan memodifikasi pola makan, khususnya dengan melakukan pendekatan rendah lemak dan menerapkan batasan pola makan guna mendapat BB ideal (Dard, 2017).



Gambar 2.1. Perbedaan Peredaran Darah Kolesterol Normal Dan Hiperlipidemia (Informasi kedokteran, 2017).

2.1.3 Hubungan Hiperlipidemia dan Obesitas

Hiperlipidemia ditandai dengan kadar kolesterol plasma yang melampaui batas normal. Hiperlipidemia secara signifikan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular. Ada berbagai faktor yang dapat meningkatkan risiko hiperlipidemia, namun faktor-faktor tersebut berada di luar kendali Anda. Yang termasuk di antara faktor-faktor tersebut adalah genetik, jenis kelamin, juga umurnya. Meskipun demikian, berbagai sebab risiko bisa dimodifikasi. Misalnya saja pola makan yang buruk, berat badan berlebih, dan kurangnya aktivitas fisik. Menjadi gemuk meningkatkan kemungkinan hiperlipidemia. Anak-anak dari negara dengan pendapatan rendah hingga menengah mempunyai risiko lebih besar menderita kekurangan gizi. Sekaligus, paparan makanan tinggi lemak, gula, dan garam; padat energi tetapi

tanpa zat gizi mikro biasanya tidak mahal. Pola makan ini ditambah dengan rendahnya tingkat aktivitas fisik, menyebabkan peningkatan angka obesitas pada masa kanak-kanak, sementara masalah kekurangan gizi masih belum terselesaikan. Anak-anak yang terkena obesitas mempunyai peluang lebih besar untuk menjadi orang dewasa yang obesitas (Rantung dkk., 2014).

2.2 Kolesterol

2.2.1 Definisi

Kolesterol ($C_{27}H_{45}OH$) ialah zat lilin berwarna kekuningan dimana ini dihasilkan oleh tubuhnya manusia, khususnya di hati. Meskipun kolesterol itu lemak penting, jumlah kolesterol berlebih bisa menimbulkan risiko kesehatan. Berdasar pandangan kimia, kolesterol dikategorikan sebagai alkohol steroid dalam kelompok lipid (lemak) (Anies, 2016).

Kolesterol, komponen darah berlemak, tidak perlu dicerna melalui makanan karena tubuh memproduksinya dalam jumlah tertentu. Terlalu banyak kolesterol bisa membuat masalah, terutamanya pada pembuluh darah jantung serta otak. Kolesterol dalam darah terdiri dari 80% oleh tubuh dan 20% sumber makanan. Bagi manusia sehat, kebutuhan kolesterol hariannya kurang lebih 1 gram (Dipiro dkk., 2015).

Tabel 2.2. Nilai Rujukan Kadar Kolesterol(Kurniadi dan Nurrahmi, 2014).

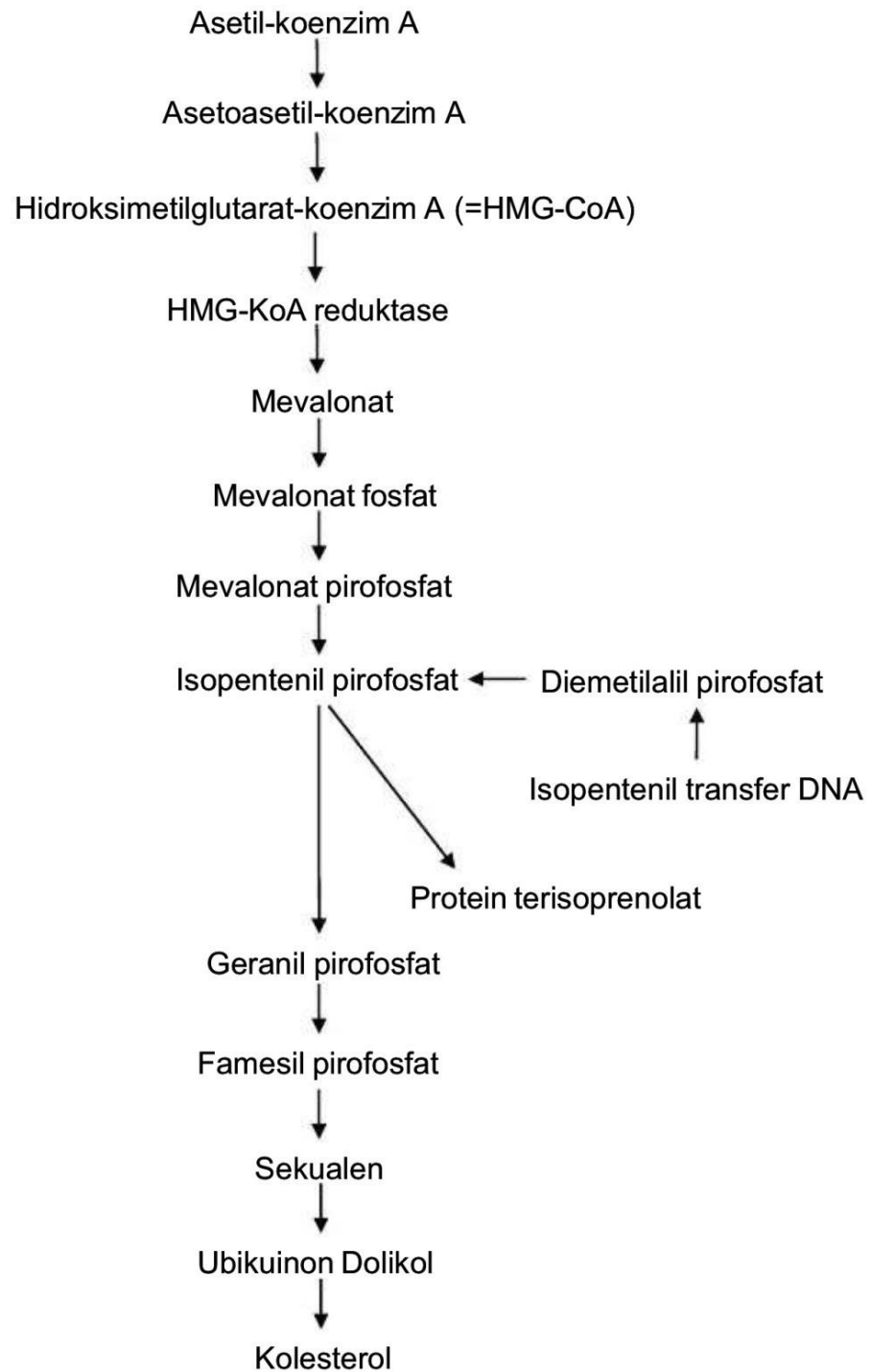
Klasifikasi	Kadar Kolesterol (mg/dl)
Normal	<200 mg/dl
Batas Resiko Tinggi	200-239 mg/dl
Resiko Tinggi	>240 mg/dl

2.2.2 Sumber dan Fungsi

Ini asalnya dari daging, telur, susu, dan ikan, jaringan otak/saraf, dan kuning telur. Fungsinya kolesterol adalah membantu pembentukan hormon testosteronnya pria lalu hormon estrogennya wanita, pembentukannya vitamin D, juga sumbernya energi (Dard, 2017).

2.2.3 Sintesis kolesterol

Kolesterol disintesis dari asetat, berasal dari nutrisi dan energi, bersama dengan produk metabolisme lain. Kolesterol sendiri berfungsi sebagai sumber energi. Bila sumber energinya terlalu lebih bisa menyebabkan peningkatan asetat sebagai zat antara, dan kandungan lemak tubuh pun meningkat. Proses terbentuknya kolesterol dari asetat sangatlah rumit, dan komponen kunci dari proses ini adalah enzim HMG-CoA reduktase. Jika sistem enzim tidak berfungsi dengan baik, membatasi asupan kolesterol akan menyebabkan kadar kolesterol darah menjadi lebih tinggi. Dalam kondisi normal, kolesterol disintesis dari makanan yang dikonsumsi dan diubahnya jadi hormon, vitamin, dan jaringan di tubuh melalui aliran darah. Selain itu, sebagian kolesterol dikembalikan ke hati guna diubahnya jadi asam empedu dan garam, sedangkan produk sintesis kolesterol disimpannya pada jaringan tubuh (Utami dkk., 2017).



Gambar 2.2. Sintesis Kolesterol Dalam Tubuh Manusia
(Deli, 2021).

2.2.4 Profil Lipid

2.2.4.1 Definisi

Ada dua macam produksi kolesterol: kolesterol HDL dan LDL. Kolesterol LDL yang melimpah dalam aliran darah dapat menyebabkan penumpukannya di pembuluh darah, mengakibatkan pembentukan gumpalan lalu menyumbat pembuluh darahnya tersebut. Kolesterol HDL membersihkan pembuluh darah dari LDL berlebih. Pemeriksaan profil lipid terdiri dari berbagai tes darah yang bertujuan untuk mengevaluasi kadar lemak dalam darah. Profil lipid memberikan gambaran tentang kadar lemak dalam darah. Profil lipid meliputi kolesterol total, trigliserida, LDL, dan HDL (Kusliyana, 2018).

Tabel 2.3. Klasifikasi kolesterol total menurut NCEP-ATP III (Khairunnisa, 2016).

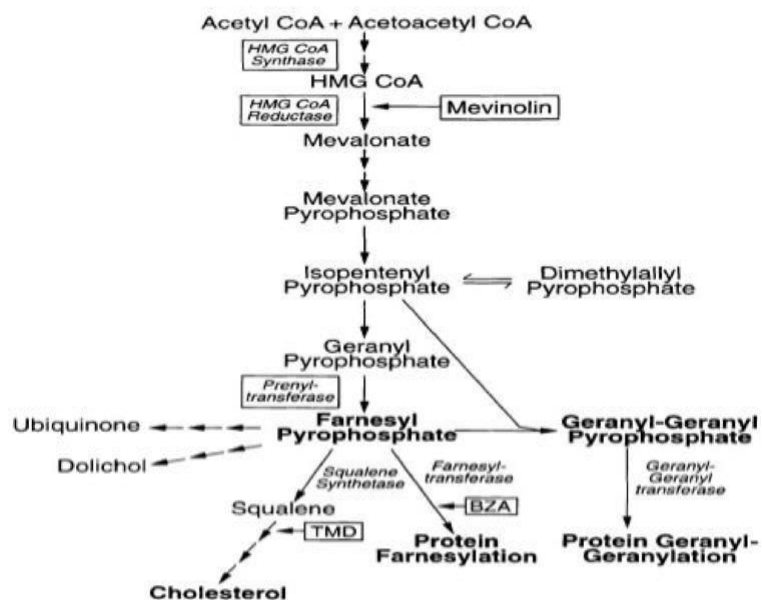
Kolesterol total	
< 200	Optimal
200-239	Diinginkan
≥ 240	Tinggi
Kolesterol LDL	
< 100	Optimal
100-129	Mendekati optimal
130-159	Diinginkan
160-189	Tinggi
≥ 190	Sangat tinggi
Kolesterol HDL	
< 40	Rendah
≥ 60	Tinggi
Trigliserida	
< 150	Optimal
150-199	Diinginkan
200-499	Tinggi
≥ 500	Sangat tinggi

2.2.4.2 Kolesterol

Kolesterol, sejenis sterol hewan, terdapat dalam plasma darah dan jaringan tubuh vertebrata. Ini hadir dalam konsentrasi

tinggi di hati, sumsum tulang belakang, dan otak. Kolesterol memainkan peran penting dalam membran sel, khususnya dalam memberikan stabilitas. Selain itu, ia berfungsi sebagai prekursor penting dalam produksi vitamin D juga segala hormon steroid seperti kortisol, kortison, dan aldosteron di kelenjar adrenal, serta hormon seks seperti progesteron, estrogen, dan testosteron. Kolesterol berperan penting dalam sinapsis otak dan sistem kekebalan tubuh (Utami dkk., 2017).

Kadar kolesterol darah dianggap normal jika di bawah 200 mg/dL; kadar 200-239 mg/dL diklasifikasikannya sebagai batas tinggi, sedangkan kadar 240 mg/dL atau lebih tinggi dianggapnya tinggi. Kolesterol merupakan ciri khas produk hewani; dengan demikian, hanya bahan makanan dari hewan dimana terdapat kolesterol (tumbuhan punya jenis sterol yang berbeda, fitosterol). Komponen kaya kolesterol antara lain kuning telur, otak, aneka daging, dan hati (Dard, 2017).

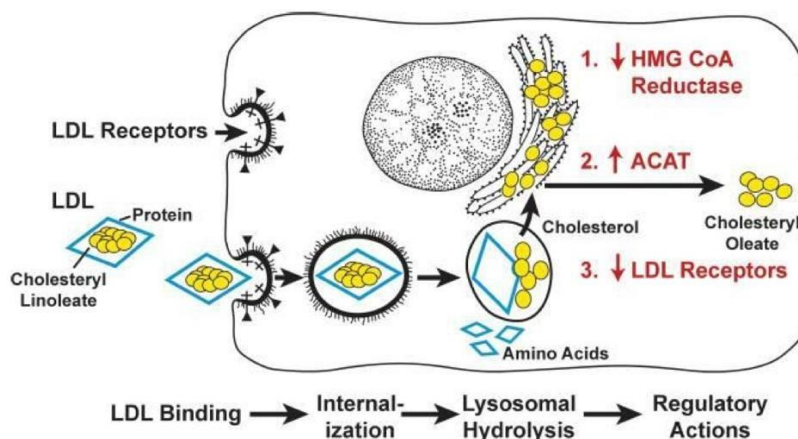


Gambar 2.3. Skema Sintesis Kolesterol (Widada, 2016).

2.2.4.3 LDL

Kolesterol LDL atau kolesterol lemak jenuh, ini menjadi ancaman sebab bisa menumpuk di pembuluh darah, menghalangi pergerakan nutrisi juga oksigen lewat aliran darah ke semua bagian tubuhnya. Karena ukurannya yang kecil, LDL dapat dengan mudah menembus dinding pembuluh darah yang telah rusak karena berbagai faktor. Penetrasi ini menyebabkan aterosklerosis, yang dapat menyebabkan stroke dan penyakit kardiovaskular lain. Itu sebabnya LDL biasa dikenalnya kolesterol jahat (Oktavianti, 2019).

Sel-sel hati menghasilkan kolesterol yang ditemukan dalam tubuh. Kemudian, LDL mendistribusikan kolesterol ke seluruh jaringan di seluruh tubuh. Agar tubuh dapat berfungsi dengan baik, kolesterol diangkut oleh LDL ke setiap sel tubuh yang membutuhkannya, termasuk sel otak, sel otot jantung, dan wilayah tubuh lainnya. Dalam tubuh manusia yang sehat, kadar LDL harus di bawah 130 mg/dL. Bila melebihi ambang batas ini, dapat menyebabkan peningkatan perlekatan kolesterol ke dinding bagian dalam pembuluh darah selama pengangkutannya oleh LDL. Jika hal ini terjadi secara kronis, kolesterol bisa menumpuk di pembuluh darah, akhirnya mengendap lalu membuat plak. Timbunan kolesterol ini juga mengurangi lumen pembuluh darah hingga kurang dari ukuran normalnya. Hal ini menaikkan resistensi perifer, dimana mengakibatkan meningkatnya tekanan darah seseorang. Selain itu, hal ini juga dapat menyebabkan penyakit pembuluh darah lainnya (Farahdina, 2015).



Gambar 2. 4. Metabolisme LDL di Dalam Sel
(Khairunnisa, 2016)

2.2.4.4 HDL

Kolesterol HDL ialah kebalikannya LD, dikenalnya juga kolesterol baik sebab bisa menghilangkan LDL berlebih di arteri balik ke hati guna diproses lalu dibuangnya. HDL mencegah kolesterol mengendap di arteri dan melindungi pembuluh darah dari proses aterosklerosis (Diana dkk., 2020). Kolesterol total terdiri dari berbagai jenis kolesterol lipid, seperti trigliserida, kolesterol LDL, dan kolesterol HDL. Risiko penyakit jantung koroner meningkat seiring dengan meningkatnya kolesterol total dalam darah; ketika kolesterol meningkat, risiko terkena penyakit jantung koroner juga meningkat (Oktavianti, 2019).

HDL, disebut kolesterol baik, adalah sejenis lipoprotein yang berfungsi untuk mengangkut LDL dari perifer kembali ke hati. Lemak pada pembuluh darah selanjutnya akan dibuang sebagai lemak empedu melalui saluran empedu. Dengan berat jenis dan kandungan protein yang tinggi, HDL tersusun dari lemak endogen dari sel hati dan membawa total lemak yang rendah. Seperti disebutkan sebelumnya, HDL bekerja menurunkan kadar LDL dalam tubuh dengan membawa LDL

kembali ke hati. LDL akan diuraikan di hati dan dikeluarkan sebagai asam empedu. Disebut juga sebagai lipoprotein, HDL berfungsi untuk menghilangkan kelebihan kolesterol dari jaringan dalam tubuh manusia.

Pada manusia, kadar HDL normal melebihi 60 mg/dL. Kadar HDL dianggap rendah jika < 35 mg/dL pada pria dan < 42 mg/dL pada wanita. Apo-A (Apolipoprotein) bertanggung jawab untuk pembentukan HDL. Konsentrasi HDL yang tinggi dalam aliran darah dikatakan dapat mencegah penumpukan lemak di pembuluh darah, karena memiliki kemampuan untuk membawa kelebihan kolesterol. Selain empedu, kolesterol yang dibawa oleh HDL ke hati berfungsi sebagai bahan baku produksi hormon dalam tubuh manusia (Kusliyana, 2018).

2.2.4.5 Triglicerida

Triglicerida juga wajib guna diwaspadai. Ini ialah lemak dalam darah juga berbagai organ di seluruh tubuh. Menaikkan kadar triglicerida darah bisa menaikkan kadar kolesterol (Oktavianti, 2019).

Triglicerida ialah berbagai lemak dalam aliran darah dan organ di seluruh tubuh. Triglicerida ialah senyawa kimia yang terbentuk dari gliserol pengikat gugusan asam lemak. Triglicerida yakni sejenis lemak terserap usus sesudah hidrolisis. Triglicerida memasuki plasma dalam dua bentuk: kilomikron yang dihasilkan dari absorpsi usus sesudah asupan lemak dari makanan, dan VLDL, yang diproduksi oleh hati dengan bantuan insulin. Lipoprotein lipase adalah enzim yang menghidrolisis triglicerida ini di jaringan luar hati, termasuk pembuluh darah, otot, dan adiposa. Hidrolisis

yang tersisa kemudian diubah menjadi LDL oleh hati. Kolesterol dalam LDL ditangkapnya oleh reseptor khusus di perifer, itulah sebabnya LDL dikenal kolesterol jahat (Utami dkk., 2017).

Trigliserida berfungsi sebagai sumber energi proses metabolisme dalam tubuh. Lipid memiliki fungsi hampir identik dengan karbohidrat (Utami et al., 2017). Kadar trigliserida lebih tinggi dari biasanya jadi sebab aterosklerosis (pengerasan arteri) karena banyak lipoprotein dengan trigliserida yang membawa lemak dalam darah, yang juga membawa kolesterol. Istilah "trigliserida" menunjukkan bahwa trigliserida terdiri dari tiga ("tri-") molekul asam lemak dimana dihubungkan ke molekul gliserol alkohol ("-gliserida"), yakni komponen utama berbagai jenis lipid (lemak). Kadar trigliserida darah dianggap normal jika di bawah 150 mg/dL dan tinggi jika melebihi 500 mg/dL (Kusliyana, 2018).

2.3 Probiotik

2.3.1 Definisi Probiotik

Probiotik adalah agen yang terdiri dari berbagai jenis mikroorganisme, termasuk bakteri dan ragi. Zat ini dapat membantu peningkatan pencernaan dan pemulihan flora usus normal. Probiotik merupakan mikroba yang dapat meningkatkan kesehatan organisme hidup dengan berbagai cara, termasuk meningkatkan proses metabolisme. Probiotik biasanya berasal dari kelompok BAL.

Food and Agriculture Organization (FAO) mendefinisikan probiotik sebagai mikroorganisme hidup dimana bisa meningkatkan kesehatan inangnya (manusia atau hewan) melalui peningkatannya keseimbangan mikroflora usus. Hanya mikroorganisme tertentu yang

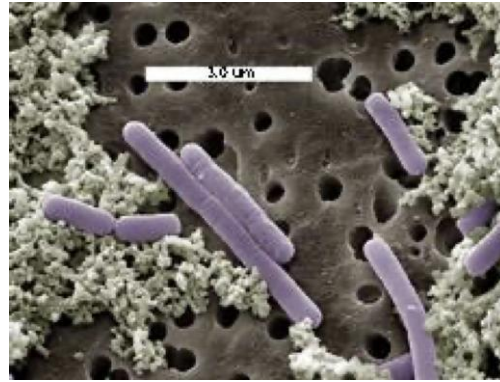
memenuhi syarat sebagai probiotik, dan terdapat berbagai kriteria untuk kandidat ideal (Wulansari dkk., 2022).

Beberapa kriteria tersebut antara lain mampu bertahan hidup di saluran cerna pada pH rendah dan bersentuhan dengan empedu, menempel pada sel epitel usus, tetap stabil terhadap mikroflora usus, dan berkembang biak dengan cepat melalui kolonisasi saluran cerna baik sementara maupun permanen. Mikroorganisme yang ada dalam probiotik dapat dimasukkan ke dalam berbagai produk, seperti minuman, produk makanan, dan obat-obatan. *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* adalah spesies yang paling umum digunakan, namun *Saccharomyces cerevisiae* digunakan sebagai ragi, dan spesies *E. coli* dan *Bacillus* kini diperkenalkan sebagai probiotik (Wulansari dkk., 2022).

2.3.2 Taksonomi *Lactobacillus casei*

Lactobacillus casei tampak sebagai bakteri berbatang pendek, baik dalam koloni tunggal atau rantai, berukuran panjang 1,5 - 5,0 mm dan lebar 0,6 - 0,7 mm. Bakteri ini bercirikan gram positif, katalase negatif, tak memiliki endospora dan kapsul, tak memiliki flagela, dan berkembang dalam kondisi anaerobik fakultatif. Seperti yang diungkapkan oleh Holt dkk. dalam Candraningtyas (2018), taksonomi *Lactobacillus casei* disusun:

Kingdom : Bacteria
 Divisi : Firmicutes
 Kelas : Bacilli
 Ordo : Lactobacillales
 Famili : Lactobacillaceae
 Genus : *Lactobacillus*
 Spesies : *Lactobacillus casei*



Gambar 2. 5. *Lactobacillus casei*
(Hanafi dkk., 2020).

2.3.3 Manfaat Probiotik

Probiotik yang ditemukan dalam minuman probiotik menawarkan banyak manfaat, baik secara nutrisi maupun terapi. Dari segi nutrisi, probiotik bisa menambah riboflavin, niasin, thiamin, vitamin B6 dan B12, asam folat, serta kalsium, zat besi, mangan, tembaga, dan fosfor bagi tubuh. Mereka juga menaikkan daya cernanya protein dan lemak. Bakteri probiotik konon dapat mencegah berbagai kondisi, termasuk intoleransi laktosa, alergi, diare, peningkatan kadar kolesterol, kanker usus besar, dan perkembangbiakan bakteri patogen sistem pencernaan (Lestaringtyas dkk., 2017).

Probiotik dapat menurunkan kadar kolesterol karena produksi enzim *Bile Salt Hydrolase* (BSH). Enzim ini memecah asam empedu menjadi asam empedu terdekonjugasi asam kolat bebas, dimana kurang bisa diserap usus halus dan dikeluarkan lewat feses sehingga mengurangi kolesterol. Probiotik efektif menurunkan asetil KoA karboksilase, enzim yang terlibat dalam laju buatan asam lemak. Oleh karena itu, memasukkan probiotik dapat membantu menurunkan kadar trigliserida. *Lactobacillus* sp. merupakan bakteri yang dapat berfungsi sebagai probiotik (Candraningtyas, 2018).

Lactobacillus yang merupakan bakteri berbentuk batang merupakan bagian dari kelompok BAL. *Lactobacillus* menunjukkan toleransi yang luar biasa terhadap garam empedu dan lingkungan asam, memiliki kemampuan untuk menghambat bakteri patogen, menunjukkan resistensi antibiotik, dan mengikat kolesterol dengan melekat pada epitel dinding pencernaan. Hal ini menjadikannya probiotik alternatif yang potensial untuk menurunkan kolesterol. Menurut berbagai penelitian, *Lactobacillus sp* menghasilkan enzim lipase yang memecahkan lemak jadi asam lemak dan trigliserida sehingga menurunkan kadar kolesterol dalam tubuh (Hardisari dkk., 2018).

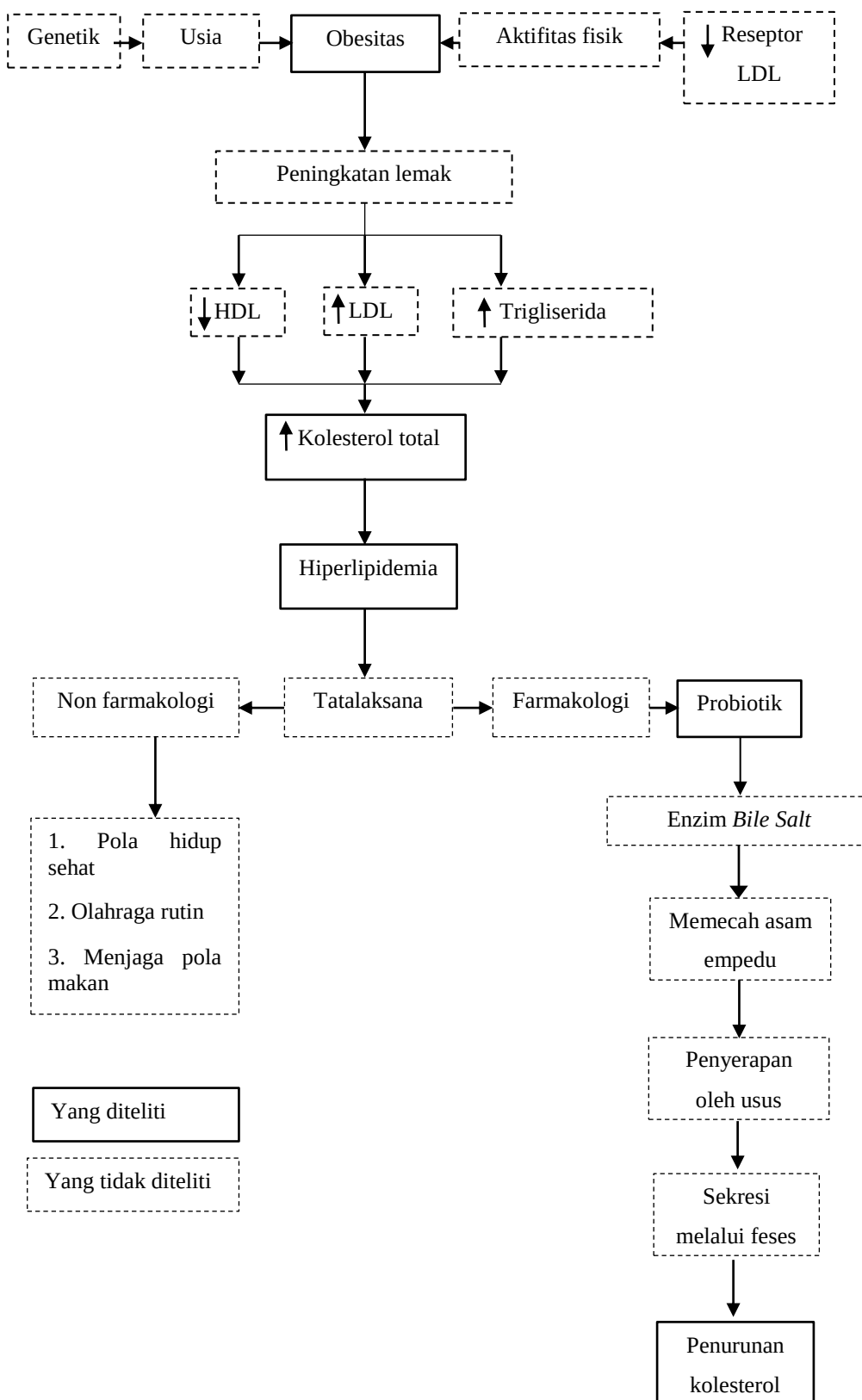
Tabel 2.4. Literature Review Penelitian

Judul, Penulis	Desain	Variabel	Hasil Penelitian
Aplikasi <i>Lactobacillus Acidophilus</i> Terhadap penurunan Kadar Kolesterol Total Darah Mencit (<i>Mus Musculus</i>) (Hasriana AT, 2014)	Eksperimental	<i>L.acidophilus</i> , kadar kolesterol total pada mencit	Meskipun L. acidophilus mengurangi kolesterol total pada hewan, perbedaan antar perlakuan tak signifikan karena interval dosis begitu dekat. Temuan riset menunjukkan bahwa L. acidophilus dapat mengurangi kolesterol.
Isolasi Dan Identifikasi Fenotipik Bakteri Asam Laktat (BAL) Indigenous Asal Air Susu Ibu (ASI) (Anindita dkk., 2021)	Eksperimental	Bakteri Asam LaktatASI	Bakteri Aam Laktat berpotensi untuk digunakan sebagai produk

				probiotik untuk menurunkan kolesterol dengan mekanisme
				Variasiyoghurt bekatul berpengaruh nyata bagi penurunannya kolesterol total mencit. Dosis P3 0,4 ml/20 gr BB menghasilkan penurunan kolesterol total paling signifikan pada tikus, 26,57%, melampaui obat simvastatin sebesar 0,1 ml/20 gram BB yang menghasilkan penurunan sebesar 25,16%.
Uji Aktivitas Antihiperkolesterolemia Pada Minuman Probiotik Yoghurt Bekatul Terhadap Mencit (<i>Mus Musculus L.</i>) (Khoirunnisa DB, 2022)	Eksperimental	Minuman probiotik Yoghurt Bekatul, Mencit (<i>Mus Musculus L.</i>)		Pengukuran antropometri BMI/U partisipan menunjukkan bahwa 6 orang berstatus gizi gemuk, sedangkan 14 orang tergolong berstatus obesitas. Pengecekan kolesterol total pertama menunjukkan 6

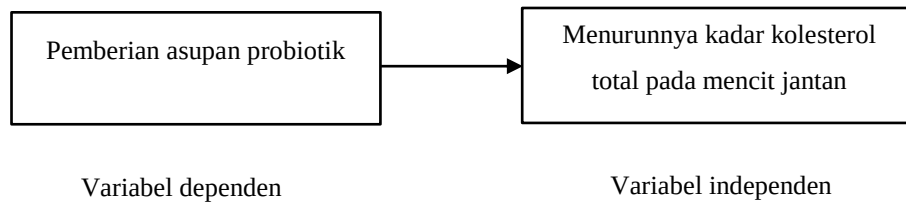
orang melebihi
ambang batas 200
mmHg/dl. Rata-
rata penurunan
kolesterol setelah
mengonsumsi
minuman
Lactobacillus strain
Shirota adalah 31,3
mmHg/dl.

2.4 Kerangka Teori



Gambar 2. 6. Kerangka Teori (Wahyu, 2020; Hardisari dan Putro, 2018; Utami dkk, 2018; Candraningtyas, 2018)

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 2.7. Kerangka Konsep

2.6 Hipotesis

H0: Tiada hubungan pemberian asupan probiotik (*Lactobacillus casei*) terhadap penurunan kolesterol darah mencit (*Mus musculus*) jantan hiperlipidemia sebagai faktor gangguan kardiovaskular.

H1: Ada hubungan pemberian asupan probiotik (*Lactobacillus casei*) terhadap penurunan kolesterol darah mencit (*Mus musculus*) jantan hiperlipidemia sebagai faktor gangguan kardiovaskular.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Desain penelitian

Studi eksperimental laboratorium ialah design penelitian yang diaplikasikan dalam menguji aktivitas probiotik (*Lactobacillus casei*) pada penurunannya kolesterol darah mencit (*Mus musculus*) jantan hiperlipidemia sebagai faktor gangguan kardiovaskular.

3.2 Tempat dan Waktu penelitian

Penelitian ini dilaksanakannya bulan Agustus hingga Oktober 2024. Laboratorium Rumah Hewan FK Universitas Lampung diperuntukkan guna memelihara tikus. Prosedurnya dijalankan di Laboratorium FK Universitas Lampung.

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

Penelitian ini menggunakan mencit putih jantan tervalidasi dan dibawa dari *animal vet laboratory* di *Mini mouse* Bandar Lampung dengan kadar kolesterol tinggi, obesitas, dan normal.

3.3.2 Sampel

Penelitian ini menggunakan tikus (*Mus musculus*) sebagai subjek uji karena siklus hidupnya yang relatif pendek, jumlah keturunan yang

tinggi per kelahiran, variasi sifat signifikan, juga karakteristik anatomi dan fisiologis yang terdokumentasi dengan baik. Tikus mempunyai umur 1-3 tahun, dan karena tingkat kesuburannya yang tinggi, mereka dapat menghasilkan sekitar satu juta keturunan hanya dalam satu tahun. Produktivitas seksual tikus berkisar antara 7 hingga 8 bulan, yang mana rata-rata 6 hingga 10 anak dilahirkan (Tolistiawaty dkk., 2014). Tikus laboratorium termasuk dalam spesies yang sama dengan tikus liar. Sedangkan *Mus musculus* merupakan jenis tikus guna kepentingan riset. Penelitian ini menggunakan tikus putih jantan dewasa yang sehat, menunjukkan perilaku dan aktivitas normal, berumur sekitar 60 hingga 90 hari, dan berat sekitar 20 hingga 40 gram (Pangestu dkk., 2023).

Selainnya itu, tikus jantan menunjukkan tingkat metabolisme obat lebih tinggi dan kondisi biologis lebih unggul dibandingkan betina. Tikus jantan terpilih berumurnya 3-4 bulan dan memiliki BB 20-30 gram, sedangkan berat badan normal dan obesitas adalah 35-45 gram. Besar sampel dihitung menggunakan rumus Frederer yang membagi 8 kelompok eksperimen. Rumusnya terdiri dari:

$$(t - 1) (n - 1) \geq 15$$

Keterangan :

t = jumlah kelompok uji

n = jumlah pengulangan pada setiap perlakuan atau jumlah sampelnya tiap kelompok

Penelitian ini dijalankan dengan lima kelompok perlakuan sehingga $t = 8$, oleh sebabnya :

$$(t - 1)(n - 1) \geq 15$$

$$(8 - 1)(n - 1) \geq 15$$

$$7(n - 1) \geq 15$$

$$7n - 7 \geq 15$$

$$7n \geq 22$$

$$n \geq 3,14$$

Berdasar pada perhitungannya itu, olehnya jumlah sampelnya yaitu tiga ekor mencit di tiap kelompok perlakuannya. Guna mencegah terjadinya *drop out*, mencit ini akan ditambah minimal 10% dari masing-masing jumlah tiap kelompok sehingganya total mencit pada tiap kelompok yakni lima ekor mencit jantan.

3.3.3 Teknik Sampling

Teknik *simple random sampling* diaplikasikan pada penelitian ini, yang melibatkan penempatan tikus secara acak ke 8 kelompok eksperimen atau pengacakan.

3.3.4 Kriteria Inklusi

1. Mencit jantan (*Mus musculus*) obesitas.
2. Umurnya 3-4 bulan.
3. BB mencit obesitas reratanya 30-50 gram (Bimandama, 2017).
4. Mencit sehat, bernaafsu makan baik, aktif, lalu bulu tak rontok.
5. Tiada kelainan anatomi yang tampak sebelum perlakuan (normal).
6. Tiada kelainan anatomis atau bekas luka.
7. Mencit dibedakan dalam kelompok berat badan normal dan berat badan berlebih.

3.3.5 Kriteria Eksklusi

1. Sampel darah mengalami lisis.
2. Mencit menunjukkan tanda-tanda sakit saat dipelihara (gerakan terbatas, bulu tidak berkilau, luka gigitan, feses encer).
3. Selama fase pemeliharaan penelitian, berat badan mengalami penurunan lebih dari 10% dibandingkan awal penelitian.
4. Mencit mati

3.4 Kelompok perlakuan

Pembagian kelompok perlakuan ditunjukkan oleh Tabel 3.1.

Tabel 3.1. Kelompok Perlakuan

Kelompok	Perlakuan
Kontrol Normal (KN)	Kelompok mencit dengan berat badan normal tanpa diberi perlakuan
Kelompok Perlakuan Normal 1 (PN1)	Kelompok mencit dengan berat badan normal dan diberi Probiotik <i>Lactobacillus casei</i> 0,5ml/20-30gBB
Kelompok Perlakuan Normal 2 (PN2)	Kelompok mencit dengan berat badan normal dan diberi Probiotik <i>Lactobacillus casei</i> 1ml/20-30gBB
Kelompok Perlakuan Normal 3 (PN3)	Kelompok mencit dengan berat badan normal dan diberi Probiotik <i>Lactobacillus casei</i> 2ml/20-30gBB
Kontrol Obesitas (KO)	Kelompok mencit dengan berat badan obesitas tanpa diberi perlakuan
Kelompok Perlakuan Obesitas 1 (PO1)	Kelompok mencit dengan berat badan obesitas dan diberikan Probiotik <i>Lactobacillus casei</i> 0,5ml/35-45gBB
Kelompok Perlakuan Obesitas 2 (PO2)	Kelompok mencit dengan berat badan obesitas dan diberikan Probiotik <i>Lactobacillus casei</i> 1ml/35-45gBB
Kelompok Perlakuan Obesitas 3 (PO3)	Kelompok mencit dengan berat badan obesitas dan diberikan Probiotik <i>Lactobacillus casei</i> 2ml/35-45gBB

3.5 Variabel Penelitian

3.5.1 Variabel Bebas

Variabel bebasnya riset ini yaitu variasi dosis probiotik (*Lactobacillus casei*).

3.5.2 Variabel Terikat

Variabel terikatnya riset ini yaitu penurunannya kadar kolesterol pada mencit jantan.

3.6 Definisi Operasional

Definisi operasional diperlihatkan oleh Tabel 3.2.

Tabel 3.2. Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Cara pengukuran	Alat ukur	Hasil	Skala
Probiotik	Jumlah	Pengukuran	Neraca	1: tidak diberikan	Ordinal
<i>Lactobacillus</i>	dosis	dosis	analitik	probiotik, kelompok	
<i>casei</i>	pemberian	probiotik	(ketelitian	kontrol dengan bb	
<i>strain</i>	probiotik	<i>Lactobacillus</i>	ian	normal	
<i>Shirota</i>	<i>Lactobacillus casei</i>	<i>casei strain</i>	0,0001	2: tidak diberikan	
	<i>Shirota strain</i>	<i>Shirota</i>	gram)	probiotik, kelompok	
		disesuaikan		kontrol dengan bb	
	<i>Shirota</i>	dengan		obesitas	
	yang	konsentrasi		3: diberikan probiotik	
	diberikan	dan jumlah		<i>Lactobacillus casei</i>	
	secara	yang		<i>strain Shirota</i> dengan	
	oral pada	dibutuhkan.		dosis 0,5ml pada mencit	
	mencit			bb normal	
	dalam			4: diberikan probiotik	
	satuan ml.			<i>Lactobacillus casei</i>	
				<i>strain Shirota</i> dengan	
				dosis 0,5ml pada mencit	
				bb obesitas	
				5: diberikan probiotik	
				<i>Lactobacillus casei</i>	
				<i>strain Shirota</i> dengan	
				dosis 1ml pada mencit	
				bb normal	
				6: diberikan probiotik	
				<i>Lactobacillus casei</i>	
				<i>strain Shirota</i> dengan	
				dosis 1ml pada mencit	
				bb obesitas	
				7 : diberikan probiotik	
				<i>Lactobacillus casei</i>	
				<i>strain Shirota</i> dengan	
				dosis 2 ml pada mencit	
				bb normal	
				8: diberikan probiotik	
				<i>Lactobacillus casei</i>	

				<i>strain Shirota</i> dengan dosis 2 ml pada mencit bb obesitas			
Kadar	Metode	Pengukuran	<i>Easy</i>	Kadar	dalam	plasma	Rasio
kolestero	yang	dilakukan	<i>Touch</i>	(Mg/dL)			
l mencit	dilakukan	setelahnya 42	<i>GCU</i>				
	untuk	hari					
	mengeval	pemeliharaan					
	uasi kadar	delapan					
	kolesterol	kelompok					
	dalam	diteliti. Rata-					
	darah	rata kolesterol					
	mencit.	darah mencit					
		jantan adalah					
		40-130 mg/dl					
		(Erni dkk.,					
		2014)					

3.7 Alat Dan Bahan

3.7.1 Alat

Alat yang digunakan yakni:

1. Timbangan hewan
2. Sonde lambung mencit
3. Kandang mencit
4. Pipet tetes
5. Tempat minum dan makan mencit
6. Alat tulis
7. Sduit
8. *Easy Touch GCU (Cholesterol)*
9. Handscoon

3.7.2 Bahan

Bahan utamanya riset ini yaitu :

1. Probiotik jenis *Lactobacillus casei* yang dijual bebas dalam bentuk minuman kemasan (*Yakult*)

2. Hewan uji.

3.8 Prosedur Penelitian

3.8.1 Persiapan Hewan Uji

Hewan uji dibagi ke 8 kelompok: Kontrol normal, Perlakuan Normal 1, Perlakuan Normal 2, Perlakuan Normal 3, Kontrol Obesitas, Perlakuan Obesitas 1, Perlakuan Obesitas 2, dan Perlakuan Obesitas 3 (Isdiyanto dkk., 2020). Semua hewan uji diaklimasi 7 hari dan dipelihara di kondisi sama. Diberi makanan pellet dan air minum. Kandangnya diberi ventilasi juga dijaga kebersihannya. Sebelum percobaan mencit harus puasa ± 18 jam tapi masih diberi minum *ad libitum*.

3.8.2 Uji Pengaruh Probiotik

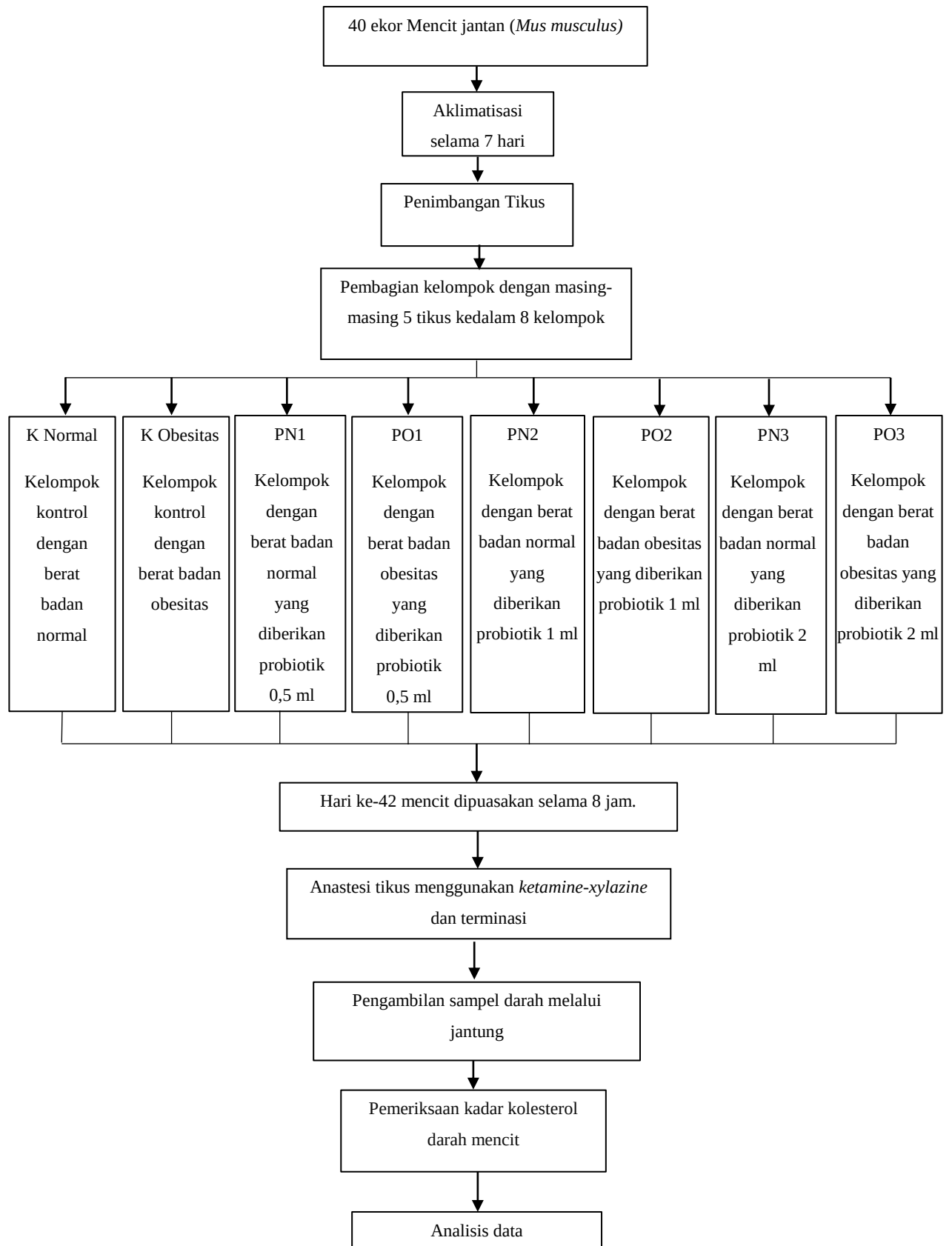
Pada prosedur awal mencit sebanyak 40 ekor ditimbang satu per satu dengan timbangan, lalu dicatat hasil berat badannya. Mencit diadaptasikannya di *animal house* FK Unila selama tujuh hari. Pada tiap kelompok dipelihara pada lokasi, waktu, dan kondisi sama. Kelompok kontrol normal dan kontrol obesitas diberi makan standar tanpa perlakuan tambahan. Untuk kelompok perlakuan dengan berat normal dan obesitas 1 diberikan probiotik *Lactobacillus casei* sebanyak 0,5ml. Kemudian kelompok perlakuan dengan berat normal dan obesitas 2 diberikan probiotik *Lactobacillus casei* sebanyak 1ml. Untuk kelompok perlakuan dengan berat normal dan obesitas 3 diberikan probiotik *Lactobacillus casei* sebanyak 2 ml. Masing-masing diberikan selama 42 hari.

Pada hari ke 42, mencit dipuasakan 8 jam lalu dibius dengan kombinasi ketamine + xylazine berdosisi 75-100 mg/kgbb dan 5-10 mg/kgbb yang diberikan intraperitoneal. Setelah dinarkosis, tikus tidak merasakan sakit saat diambil darahnya. Tikus-tikus tersebut kemudian di-eutanasia melalui dislokasi serviks. Teknik ini

melibatkan penempatan ibu jari dan telunjuk di setiap sisi leher, menekannya ke dasar tengkorak, sambil menggunakan tangan lain untuk menarik dengan cepat pangkal ekor atau kaki belakangnya. Tindakan ini menciptakan pemisahan antara tulang leher dan tengkorak (Al-Zuhroh dkk., 2021).

Setelahnya mencit mati, darahnya diambil lewat jantung dengan spuit. Kemudian meletakkan darah pada tepi samping strip. Darah meresap sampai ke ujung strip lalu berbunyi. Kemudian setelah itu menunggu sampai hasil keluar. Mencabut strip yang sudah digunakan dan membuangnya. Setelah pengukuran kadar kolesterol dilakukan, bangkai tikus dikumpulkan dan dikuburkan.

3.9 Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

3.10 Analisis Data

Data yang didapat lalu dianalisis menggunakan uji *Shapiro-Wilk* sebab jumlah sampelnya tidak melebihi 50 sampel. Ujinya ini bertujuan untuk mengevaluasi sudahkah data terdistribusinya normal. Setelah itu, uji homogenitas melalui uji *Levene* guna mengevaluasi variannya data bersifat sama atau beragam.

Apabila data yang diperoleh menunjukkan ciri-ciri berdistribusi normal dan homogen, lalu diujikan ANOVA satu arah. Bila p melebihi 0,05 berarti perbedaannya tidak signifikan, hipotesis nol (H_0) ditolak. Bila nilai $p < 0,05$ tandanya perbedaan signifikan antar kelompok, hipotesis nol (H_0) diterima. Apabila uji ANOVA menunjukkan perbedaan signifikan, lanjut ke uji Post Hoc Bonferroni.

3.11 Etika Penelitian

Penelitian ini dijalankan sesudah mengajukan dan mendapat persetujuan *Ethical clearance* oleh Tim Komisi Etik Penelitian Kesehatan FK Universitas Lampung No. 4551/UN26.18/PP.05.02.00/2024 dan patuh pada prinsip 3R:

1. *Replacement*, bahwa perlunya penggunaan hewan percobaan telah dipertimbangkan dengan cermat, berdasarkan pengalaman dan literatur sebelumnya, guna menjawab pertanyaan dan tak bisa digantikan dengan makhluk hidup lain yakni kultur sel atau jaringan.
2. *Reduction*, pemanfaatan hewan ialah sesedikit mungkin, tapi tetap mendapat hasil optimal. Pada penelitian ini sampelnya dihitung berdasar rumus $federer\ t\ (n-1) \geq 15$ dengan n ialah jumlah hewan dibutuhkan dan t ialah jumlah kelompok perlakuan.
3. *Refinement*, memperlakukan hewan uji dengan manusiawi berprinsip membebaskan hewan coba pada sejumlah kondisi:
 - a. Dalam penelitian ini, hewan percobaan diberikan makanan dan air standar secara *ad libitum*, untuk memastikan mereka bebas dari rasa lapar dan haus.

- b. Dalam penelitian tersebut, hewan percobaan ditempatkan di lingkungan yang suhunya dijaga pada 27-30°C untuk menjamin kenyamanan mereka. Selanjutnya, mereka dibagi ke sejumlah kelompok berisi lima ekor per kandang. Kandang hewan terletak jauh dari kebisingan dan aktivitasnya manusia, juga kebersihan kandangnya wajib untuk meminimalkan stres pada hewan uji.

Pembebasan rasa sakit dan penyakit melalui inisiatif kesehatan, tindakan pencegahan, program peninjauan, dan pengobatan hewan uji bila diperlukan. Prosedur pengambilannya sampel pada kesimpulan sudah dijabarkan dengan mengacu pada aksi yang manusiawi, serta anestesi dan euthanasia yang dilakukan manusiawi oleh individu yang memenuhi syarat seperti dokter, untuk mengurangi atau menghilangkan sepenuhnya penderitaan hewan percobaan.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Sejumlah konklusi berdasar hasil temuannya penelitian ini yaitu:

1. Terdapat hubungan asupan probiotik (*Lactobacillus casei*) terhadap kolesterol darah mencit (*Mus musculus*) jantan hiperlipidemia sebagai faktor gangguan kardiovaskular.
2. Terdapat perbedaan kadar kolesterol darah mencit jantan (*Mus musculus*) hiperlipidemia sesudah pemberian probiotik (*Lactobacillus casei*).
3. Dosis 0,5 ml, 1 ml, dan 2 ml pada pemberian asupan probiotik (*Lactobacillus casei*) efektif pada penurunannya kolesterol darah mencit (*Mus musculus*) jantan hiperlipidemia pada kelompok obesitas namun tidak terlalu signifikan pada kelompok normal.
4. Terdapat perbedaan kadar kolesterol pada kelompok normal berdasarkan nilai laboratorium, tetapi tidak terlalu signifikan bila diuji secara statistik.

5.2 Saran

Sejumlah saran yang bisa diberikan yaitu:

5.2.1 Saran Bagi Penelitian

Diperhatikan cara pengambilan darah untuk mengurangi kegagalan pada sampel darah yang diambil, yang dapat mempengaruhi hasil penelitian.

5.2.2 Saran Bagi Peneliti Lain

- 5.2.2.1 Disarankan penelitian lebih lanjut dapat menguji efek jangka panjang dari konsumsi probiotik ini pada berbagai model hewan dan manusia.
- 5.2.2.2 Kondisi *Animal house* pada penelitian ini masih jauh dari standar, sehingga peneliti lain diharapkan menggunakan *animal house* yang telah terstandarisasi.
- 5.2.2.3 Pengujian kadar kolesterol pada penelitian ini menggunakan *strip test* dengan hasil yang tidak selalu akurat dibandingkan dengan hasil pemeriksaan di laboratorium, sehingga peneliti lain diharapkan dapat melakukan pemeriksaan kadar kolesterol di laboratorium.
- 5.2.2.4 Penelitian ini hanya menilai hubungan pemberian probiotik dengan kadar kolesterol total, sehingga peneliti lain diharapkan dapat menilai hubungan pemberian probiotik dengan kadar profil lipid lain (trigliserida, HDL, LDL, VLDL)

5.2.3 Saran Bagi Institusi

Diupayakan penelitian ini memberi tambahan informasi juga acuannya bagi riset selanjutnya terkait dengan bidang farmasi dan kedokteran, serta dapat dijadikan referensi yang mendukung program agromedis FK Universitas Lampung.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Zuhroh TY, Santoso KP, Yunita MN, Hidajati N, Praja RN. 2021. Gambaran Nekrosis Hepar Mencit yang Diinduksi Monosodium Glutamat dan Ekstrak Methanol Biji Kopi Robusta (*Coffea Canephora*). Jurnal Medik Veteriner.4(2):213-220
- Andarilla W, Sari R, Aprimayanti P. 2019. Optimasi aktivitas bakteriosin yang dihasilkan oleh *Lactobacillus casei* dari sotong kering. Jurnal Pendidikan Informatika dan Sains.7(2);187-96.
- Anies. 2016. Kolesterol dan Penyakit Jantung Koroner. Ar-Ruzz Media: Jogjakarta.
- Anindita NS, Novalina D, Sholihah AN. 2021. Isolasi Dan Identifikasi Fenotipik Bakteri Asam Laktat (BAL) Indigenous Asal Air Susu Ibu (ASI). 5(1):18-23
- Anurogo D. 2014. Probiotik: Problematika dan Progresivitasnya. Dalam: Medicinus.27(3);46-57.
- Ardi F, Pato U, Rossi E. 2017. Evaluasi mutu susu fermentasi biji nangka dengan variasi susu skim menggunakan bakteri *Lactobacillus casei* subsp. *Casei* R-68. Jom Faperta.4(2).
- Arsana PM, dkk. 2015. Panduan pengelolaan dislipidemia di Indonesia 2015. Jakarta: PB. PERKENI.
- Bimandama MA. 2017. pengaruh pemberian ekstrak kulit pisang kepok (*Musa acuminata*) terhadap kadar kolesterol total mencit (*Mus musculus L.*) jantan galur deutschland-denken-yoken (ddY) obesitas.
- Candraningtyas OD. 2018. Pengaruh Fermentasi Bakteri *Lactobacillus casei* Terhadap Nilai Gizi Tepung Labu Kuning (*Cucurbita moschata*) Serta Uji Aktivitas Kandungan β -Karoten Sebagai Antioksidan. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Universitas Islam Indonesia Yogyakarta.

- Chitania, Nadia. 2020. Potensi Ekstrak Daun Ketepeng Cina (*Cassia Alata L.*) Terhadap Penurunan Kolesterol Darah Mencit Jantan Hiperlipidemia. Banjarmasin: Universitas sari mulia.
- Choi, SB, Lew, LC, Yeo, SK, Nair Parvathy, S., & Liong, MT (2015). Probiotik dan mekanisme penurunan kolesterol terkait BSH: skenario Jekyll dan Hyde. Tinjauan kritis dalam bioteknologi , 35 (3), 392-401.
- Dahiya DK, dkk. 2017. Gut microbiota modulation and its relationship with obesity using prebiotic fibers and probiotics: a review. *Frontiers in microbiology*. 8. 563.
- Dard SS. 2017. How I've reduced my Blood Cholesterol. BHF Customer Services : Lyndon Place.
- Deli. 2021. Sintesis Kolesterol. 4(7): 44.
- Diana F, Kusdalina K, Wahyu T, Haya M, Yunita Y. 2020. Hubungan Asupan Serat, Asupan Kolesterol dan Status Gizi dengan Kadar Kolesterol Total pada Pekerja Karet PT Batang Hari Bengkulu Pratama Desa Kembang Seri Bengkulu Tengah (Doctoral dissertation, Poltekkes Kemenkes Bengkulu).
- Dipiro J, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, & Posey LM. 2015. Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach. In AIAA Guidance, Navigation, and Control Conference.
- Divyashri G, Krishna G, Muralidhara, Prapulla SG. 2015. Probiotic attributes, antioxidant, anti-inflammatory and neuromodulatory effects of *Enterococcus faecium* CFR 3003: In vitro and in vivo evidence. *Journal of Medical Microbiology*. 64(12);1527–1540.
- Erni., A. Mu'nisa & A. Faridah., A. 2014. Pengaruh Pemberian Minyak Mandar yang ditambahkan Bubuk Daun Sukun (*Arthocarpus altilis*) terhadap Kadar Kolesterol Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Bionature* 15 (2).
- Evasha SA, Abdullah D, Zulkarnaini A. 2022. Potensi Probiotik Dadih Terhadap Kadar Kolesterol total Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus Norvegicus*). *NHJ [Internet]*. 1(11):40-6.
- Fadhilah AN, Hafsan, Nur F. 2015. Penurunan Kadar Kolesterol Oleh Bakteri Asam Laktat Asal Dangke Secara In Vitro. Prosiding Seminar Nasional Mikrobiologi Kesehatan dan Lingkungan.
- Farahdina S. 2015. Donor Darah dan Profil Lipid. Skripsi, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Lampung.

- Fitri RR. 2019. Hubungan Asupan Lemak, Kolesterol Dan Status Gizi Dengan Kadar Kolesterol Pasien Hiperkolesterolemia Rawat Jalan Di Rsud Dr. Moewardi Surakarta.
- Gadelha CJ, Bezerra AN. 2019. Effects of probiotics on the lipid profile: Systematic review. *Jornal Vascular Brasileiro*.18:1-10.
- Hanafi, Y. S. 2020. Pengaruh Jenis Starter Pada Minuman Probiotik Sirsak Gunung (*Annona montana Macf*) Terhadap Kadar Antioksidan (Doctoral dissertation, Akademi Farmasi Putra Indonesia Malang).
- Hardisari R, Putro S. 2018. The Effect of Giving Goat Milk Yoghurt With *Lactobacillus Acidophilus* and *Bifidobacterium* To Lipid Fraction Levels in Hyperlipidemic White Rats. *Journal of Health Technology*.14(2):36–40.
- Hasriana, 2014. A. T. Aplikasi *Lactobacillus Acidophilus* terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Total Darah Mencit (*Mus Musculus*). Program Studi Biologi pada Fakultas Sains dan Teknologi UIN Alauddin Makassar.
- Informasi Kedokteran. 2017. Hiperlipidemia: Endokrinologi Ilmu Penyakit Dalam. <https://www.informasikedokteran.com/2017/04/hiperlipidemia.html>
- Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). 2019. GBD Compare Data Visualization. [Online] [Diakses 31 Juli 2024]. Tersedia dari: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
- Isdadiyanto S, Sitasiwi AJ, Mardiaty SM. 2020. The lipid profile of rats (*Rattus norvegicus* L.) induced by high fat ration after exposed to ethanolic neem (*Azadirachta indica*) leaf extract. In *Journal of Physics: conference series*.1524(1): 012126
- Kemenkes RI. 2023. Survei Kesehatan Indonesia Dalam Angka. Jakarta: Kemenkes.
- Kemenkes RI. 2018. Laporan Provinsi Lampung Riskesdas 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (LPB).
- Khairunnisa L, Ngestiningsih D, Setyawati AN. 2016. Pengaruh pemberian ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*) terhadap kadar kolesterol LDL serum tikus Sprague dawley setelah pemberian paparan asap rokok. *Jurnal Kedokteran Diponegoro (Diponegoro Medical Journal)*. 5(4): 1171-1181.
- Khoirunnisa DB. 2022. Uji aktivitas Antihiperkolesterolemia pada minuman probiotik Yoghurt Bekatul terhadap Mencit (*Mus Musculus* L.) (Doctoral dissertation, UIN Sunan Gunung Djati).
- Kurniadi H, Nurrahmi. 2014. Penyakit Jantung Koroner, Kolesterol Tinggi, Diabetes Melitus, Hipertensi. Yogyakarta: Istana Media.

- Kusliyana I. 2018. Perbedaan Kadar Hdl (Hight Density Lipoprotein) Kolesterol Dengan Cara Semi-Mikro Dan Makro. In intan kusliyana.3(5):5–14.
- Lestaringtyas RD, Rizqiati H, Pramono YB. 2017. Karakteristik minuman probiotik tomat yang difermentasi *Lactobacillus fermentum* dengan lama inkubasi berbeda (Doctoral dissertation, Fakultas Peternakan Dan Pertanian Undip).
- Meilinda P. 2015. Profil Lipid Dan Gambaran Histologi Hepar Mencit Yang Diinduksi Kuning Telur Sebagai Sukber Kolesterol. Samarind: Universitas Mulawarman.
- Oktavianti. 2019. Kadar Kolesterol Total pada Lansia yang Mengkonsumsi Kopi Murni Tradisional.1–51.
- Oktipani. 2016. pengaruh buruk temu giring terhadap kadar lipid darah mencit jantan hiperlipidemia. Jakarta: Universitas Pendidikan Indonesia.
- Pangestu KWA, Aisyah R, Hardiana I. 2023. Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Bawang Putih (*Alliumsativum Linn*) Bali Pada Hewan Coba Mencit (*Mus musculus*) Jantan. Jurnal Farmasi Kryonaut.
- Prajawanti KN, Nugraha JN, Harianto. 2023. Efek multi strain probiotik terhadap kadar LDL-C Rattus Novergius hiperlipidemia. Surabaya: Universitas Airlangga.
- Putri PT, Pratiwi IR, Perwitasari M. 2020. Uji Aktivitas Antikolesterol Kombinasi Ekstrak Daun Waru (*Hibiscus Tiliaceus L*) Dan Daun Nangka (*Artocarpus Heterophyllus L .*) Terhadap Penurunan Kadar.2:1-9.
- Qian Y. 2019. Effects of lactobacillus casei YBJ02 on lipid metabolism in hyperlipidemic mice. Journal of food science, 84(12), 3793-3803.
- Rantung AA, Adrian, Max FJ. 2014. Hubungan Hiperkolesterolemia dengan Obesitas Pada Siswa SMP Eben Haezar Manado. Jurnal e-Clinic (eCl).2(2).
- Rhamadini A. 2019. Pengaruh Pemberian Probiotik terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) Ginjal Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan Model Hiperkolesterolemia yang Diinduksi Mentega Putih.
- Ritonga L, Saragih RN, Novriani E, Fachrial E. 2024. Aktivitas Lactobacillus Casei Sebagai Penurun Kadar Kolesterol Secara In Vitro. Journal Health & Science: Gorontalo Journal Health and Science Community. 8(3): 178-187.
- Riyanto S, Muwarni RH. 2016. Yoghurt kedelai hitam (black soyghurt) dapat menurunkan kadar LDL tikus hiperkolesterolemia. *Jurnal Gizi Dan*

Dietetik Indonesia (Indonesian Journal Of Nutrition And Dietetics).3(1):1-9.

- Rusdi M, Mukhriani, Paramitha, Andi T. 2018. Uji Penurunan Kolesterol Pada Mencit (*Mus musculus*) Secara In-Vivo Menggunakan Ekstrak Etanol Akar Parang Romang. Makassar: Universitas Islan Negeri Alaudin Makassar.
- Rusli R, Ipa A, Hartono R, Andini M, Hasanah BU. 2020. Pemberian *Lactobacillus Casei Strain Shirota* Pada Anak Obes Di SD Kota Makassar. Media Implementasi Riset Kesehatan. 1(2).
- Saito Y, Watanabe K, Kawakami K, Fukuchi S, Fujisawa T, Kurokawa K. 2021. Hypocholesterolemic effects of probiotics: A review of the clinical evidence. **Regenerative and Aesthetic Surgery**, 11: 156. Available at: https://www.jstage.jst.go.jp/article/ras/11/0/11_156/_html/-char/ja.
- Sangseok L, Dong KL. 2018. What is the proper way to apply the multiple comparison test?. *Korean J Anesthesiol*. 71(5) :353-360.
- Shattat GF. 2014. A Review Article on Hyperlipidemia: Types, Treatments and New Drug Targets. *Biomedical & Pharmacology Journal*. 4(2) :399-409.
- Sunaryanto R, Martius E, Marwoto B. 2014. Uji Kemampuan *Lactobacillus casei* Sebagai Agensia Probiotik. *Bioteknologi dan Biosains Indonesia*. 1(1):9–14.
- Tolistiawati I. 2014. Gambaran Kesehatan pada Mencit (*Mus musculus*) di Instalasi Hewan Coba, *Journal Vektor Penyakit*. 8(1) :27-32.
- Utami RW, Sofia SN, Murbawani EA. 2017. Lipid pada Pasien Penyakit Jantung Koroner. *J. Kedokt. Diponegoro*. 6 :1143–1155.
- Wahyu M. 2020. Pengaruh pemberian ekstrak metanol daun zaitun terhadap kadar kolesterol Ldl pada mencit galur ddy. jakarta: Uin syarif hidayatullah jakarta.
- Wang Y, dkk. 2014. High-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance are linked to angiogenesis in mouse adipose tissue. *Journal of Biological Chemistry* 289(50): 34395-34408. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.574061>
- Widada ST, Martsiningsik MA, Carolina SC. 2016. Gambaran Perbedaan Kadar Kolesterol Total Metode CHOD-PAP (Cholesterol Oxidase – Peroksidase Aminoantipirin) Sampel Serum dan Sampel Plasma EDTA. *Jurnal Teknologi Laboratorium*. 5(1) :1–4.
- Wong SK. 2016. Animal models of metabolic syndrome: a review', *Nutrition and Metabolism*. *Nutrition & Metabolism*. 13(65): 1–12.

- World Health Organization. (2022). Cardiovascular diseases (CVDs). Retrieved from [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- Wulansari NT, Padmiswari AAIM, Gandamayu IBM, Suryati NWN, Raningsih NM. 2022. Edukasi Masyarakat Tentang Potensi Minuman Probiotik Sari Buah Salak Bali (*Salacca Zalacca*) Sebagai Antibakteri Di Desa Sumerta Kelod. JAI: Jurnal Abdimas ITEKES Bali. 2(1):68-72
- Yuniastuti D, Sari R. 2023. Efektivitas Pemberian Multi Strain Probiotik *Lactobacillus rhamnosus* dan *Bifidobacterium bifidum* terhadap Penurunan Kadar LDL-C pada Tikus yang Diberi Pakan Tinggi Lemak. Jurnal Media Analis Kesehatan, 14(1): 17-21. <https://doi.org/10.32382/mak.v14i1.3256>.
- Yuniritha E, Dwiyaniti D, Chrystiana A. 2022. Yoghurt Kacang Merah (*phaseolus vulgaris* l.) Efektif Menurunkan Kadar Kolesterol Total Penderita Hiperkolesterolemia. Jurnal Sehat Mandiri, 17(2): 104-114.