PENGARUH PEMBERIAN KEFIR MADU TERHADAP KADAR TRIGLISERIDA, HDL, DAN LDL TIKUS GALUR SPRAGUE DAWLEY SINDROMA METABOLIK

SKRIPSI

Diajukan kepada

Universitas Islam Negeri Walisongo Semarang

untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam Menyelesaikan Program Strata Satu (S-1) Gizi (S.Gz)

Oleh :

NIKMATUL LUAILIYA

NIM.2007026081

PROGRAM STUDI GIZI

FAKULTAS PSIKOLOGI DAN KESEHATAN

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI WALISONGO

SEMARANG

2024

HALAMAN PENGESAHAN

Naskah skripsi berikut ini:

Judul	: Pengaruh Pemberian Kefir Madu Terhadap Kadar Trigliserida, HDL, dan LDL Tikus Galur Sprague Dawley Sindroma Metabolik
Penulis	: Nikmatul Luailiya
NIM	: 2007026081
Program Studi	: Gizi

Telah diujikan dalam sidang munaqosah oleh Dewan Penguji Fakultas Psikologi dan Kesehatan UIN Walisongo di Semarang pada tanggal 13 Desember 2024 dan dapat diterima sebagai salah satu syarat memperoleh gelar sarjana dalam Ilmu Gizi.

DEWAN PENGUJI

Dosen Penguji I	Dosen Penguji II
Zaha Fitriana Octavia, S.Gz., M.Gizi	Fitria Susilowati, M.Sc
NIP. 199210212019032015	NIP. 199004192018012002

Dosen Pembimbing I	Dosen Pembimbing II
Angga Hardiansyah, S.Gz, M.Si	Dr. Dina Sugiyanti, M.Si
NIP. 198903232019031012	NIP. 198408292011012005

HALAMAN PERNYATAAN

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Nikmatul Luailiya

NIM : 2007026081

Program Studi : Gizi

Menyatakan bahwa skripsi yang berjudul:

Pengaruh Pemberian Kefir Madu Terhadap Kadar Trigliserida, HDL, dan LDL Tikus Sprague Dawley Sindroma Metabolik

Secara keseluruhan adalah hasil penelitiannya/karya saya sendiri, kecuali bagian tertentu yang dirujuk sumbernya.

Semarang, 1 Januari 2025

Pembuat Pernyataan,

Nikmatul Luailiya

NIM. 2007026081

Scanned with CamScanner

NOTA PEMBIMBING

Hal : Persetujuan Naskah Skripsi

Kepada
Yth. Dekan Fakultas Psikologi dan Kesehatan
Fakultas Psikologi dan Kesehatan UIN Walisongo
di Semarang

Assalamu'alaikum Wr.Wb

Dengan ini diberitahukan bahwa saya telah melakukan bimbingan, arahan dan koreksi naskah skripsi dengan:

Nama	: Nikmatul Luailiya
NIM	: 2007026081
Program Studi	: Gizi
Judul Skripsi	: Pengaruh Pemberian Kefir Madu Terhadap Kadar Trigliserida, LDL, dan HDL Tikus Galur Sprague Dawley Sindroma Metabolik

Saya memandang bahwa naskah skripsi tersebut sudah dapat diajukan kepada Fakultas Psikologi dan Kesehatan UIN Walisongo untuk diujikan dalam sidang munaqosah.

Wassalamu'alaikum Wr.Wb

Semarang,

Dosen Pembimbing I

Angga Hardiansyah, S.Gz, M.Si
NIP. 198903232019031012

Scanned with CamScanner

NOTA PEMBIMBING

Hal : Persetujuan Naskah Skripsi

Kepada
Yth. Dekan Fakultas Psikologi dan Kesehatan
Fakultas Psikologi dan Kesehatan UIN Walisongo
di Semarang

Assalamu'alaikum Wr.Wb

Dengan ini diberitahukan bahwa saya telah melakukan bimbingan, arahan dan koreksi naskah skripsi dengan:

Nama	: Nikmatul Luailiya
NIM	: 2007026081
Program Studi	: Gizi
Judul Skripsi	: Pengaruh Pemberian Kefir Madu Terhadap Kadar Trigliserida, LDL, dan HDL Tikus Galur Sprague Dawley Sindroma Metabolik

Saya memandang bahwa naskah skripsi tersebut sudah dapat diajukan kepada Fakultas Psikologi dan Kesehatan UIN Walisongo untuk diujikan dalam sidang munaqosah.

Wassalamu'alaikum Wr.Wb

Semarang,

Dosen Pembimbing II

Dr. Dina Sugiyanti, M.Si
NIP. 198408292011012005

Scanned with CamScanner

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum wr.wb

Alhamdulillahi rabbil'alamin, segala puji penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang yang telah melimpahkan rahmat sehat, serta berkah nikmatNya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "Pengaruh Pemberian Kefir Madu Terhadap Kadar Trigliserida, HDL, dan LDL Tikus Galur Sprague Dawley Sindroma Metabolik" ini dengan baik dan dapat bermanfaat kepada para pembaca. Skripsi ini disusun guna memenuhi salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Strata Satu (S1) Gizi.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna dan masih terdapat kekurangan dikarenakan keterbatasan yang penulis miliki. Dalam penyusunan skripsi ini, dari proses pengajuan proposal penelitian hingga penyusunan naskah skripsi penulis banyak mendapatkan bimbingan, dukungan, dan bantuan dari berbagai pihak baik moril maupun materil, Oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang begitu besar kepada Allah SWT, atas segala rahmat yang senantiasa melimpahkan rahmat serta nikmat kemudahan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini dengan baik.

1. Allah SWT, atas segala rahmat senantiasa melimpahkan rahmat serta nikmat kemudahan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
2. Bapak Prof. Dr. Nizar, M.Ag., selaku Rektor Universitas Islam Negeri Walisongo Semarang.
3. Bapak Prof. Dr. Baidi Bukhori, M.Si., selaku Dekan Fakultas Psikologi dan Kesehatan
4. Bapak Angga Hardiansyah, S.Gz, M.Si, selaku Ketua Jurusan Program Studi Gizi, sekaligus pembimbing I yang selalu menyempatkan waktu, tenaga, dan pikirannya untuk memberikan masukan, arahan, dan semangat kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi.
5. Ibu Dr. Dina Sugiyanti, M.Si., selaku pembimbing II yang selalu menyempatkan waktu memberikan arahan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi.

6. Ibu Zana Fitriana Octavia, S.Gz, M.Gizi beserta Ibu Fitria Susilowati, S.Pd, M.Sc selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan untuk memperbaiki skripsi ini
7. Segenap Bapak dan Ibu Dosen, Tenaga Kependidikan, serta Civitas Akademika Fakultas Psikologi dan Kesehatan, UIN Walisongo Semarang yang telah mengajarkan penulis banyak hal selama perkuliahan
8. Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian Kepada Masyarakat (DRTPM) Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi (Kemendikbudristek) yang telah mendukung pendanaan penelitian ini.
9. Bapak Dr. Ibnu Malkan Bakhrul Ilmi, S.Gz, M.Si, yang telah berkolaborasi dengan baik dalam menyelesaikan penelitian ini.
10. Kedua orang tua penulis, Bapak Aliyanto dan Ibu Suliyah yang tak henti-hentinya memberikan dukungan moral, emosional, material, selama ini.
11. Kedua saudari penulis, Laila Nur ‘Aini dan Septi Safitri Munawaroh, serta kakak ipar Rahmat Amru Ubaidillah, yang telah memberikan dukungan semangat, material, dan do’a kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.
12. Rekan penelitian, Hasna Nurfiani, yang telah bersama penulis dalam berdiskusi, mempelajari banyak hal baru, beradaptasi dengan lingkungan baru, hingga mendukung penulis untuk menyelesaikan penelitian ini dan menghasilkan karya ilmiah yang besar bersama.
13. Sahabat terdekat penulis, Dwi Margi Astuti dan Fina Dwi Aryanti, yang telah bersama, menemani, menghadapi berbagai rintangan, mendengarkan, dan berbagi keluh kesah dengan penulis. Terima kasih telah selalu ada dan berani bersama-sama menyelesaikan tugas terakhir di jenjang sarjana.
14. Teman perkuliahan penulis, Khoirun Annissa Septianti, Salsa Putri Octafiyani, Sekar Ajeng Pangestika, Nur Kiki Patmawati, Duski, serta Refangga Rayyan Altrisan yang senantiasa menemani penulis dan mengukir cerita di perkuliahan bersama.
15. Kepada semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu oleh penulis namun sudah berkontribusi dalam mewujudkan skripsi ini.

Tiada kata yang patut terucap selain ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya dan doa semoga amal baik mereka, mendapat balasan berlipat ganda dari pemilik kehidupan, Allah SWT. Aamiin Allahumma Aamiin.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Semarang, 6 Desember 2024

Penulis,

Nikmatul Luailiya

NIM. 2007026081

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk kedua orang tua saya, Bapak Aliyanto dan Ibu Suliyah yang telah mendidik dan mendukung semua keputusan penulis, memberikan semua akses fasilitas yang penulis butuhkan dan inginkan, mendidik kedisiplinan dan ilmu moral kepada penulis, menyayangi penulis, mendukung materiil, serta doa restu yang tidak pernah berhenti.

MOTTO HIDUP

"*And, when you want something, all the universe conspires in helping you to achieve it*"

Paulo Coelho

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR vi
PERSEMBAHAN ix
MOTTO HIDUP ix
DAFTAR ISI x
DAFTAR TABEL xii
DAFTAR GAMBAR xiv
DAFTAR LAMPIRAN xv
ABSTRAK xvi
ABSTRACT xvii
ملخص xviii
BAB I PENDAHULUAN 1
A. Latar Belakang 1
B. Rumusan Masalah 3
C. Tujuan Penelitian 3
D. Manfaat Hasil Penelitian 4
E. Keaslian Penelitian 4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA 7
A. Landasan Teori 7
1. Kefir Susu Kambing 7
2. Madu Bunga Randu 12
a. Pengertian 12
b. Kualitas 12
c. Kandungan Gizi 13
3. Aktivitas Antilipidemik Kefir Madu 16
4. Quercetin 18
5. Metformin 21
6. High Fat Diet (HFD) 24
7. Streptozotocin (STZ) 26
8. Trigliserida 29
9. Low Density Lipoprotein (LDL) 35
10. High Density Lipoprotein (HDL) 39

11. Metode Pemeriksaan Kadar 42
12. Microplate Reader AMR-100 44
13. Sindroma Metabolik 47
14. Tikus Putih (Rattus norvegicus) Galur Sprague Dawley 55
B. Kerangka Teori 60
C. Kerangka Konsep 61
D. Hipotesis 61
BAB III METODE PENELITIAN 62
A. Jenis dan Desain Penelitian 62
B. Tempat dan Waktu Penelitian 63
C. Populasi dan Sampel Penelitian 63
D. Definisi Operasional 64
E. Prosedur Penelitian 65
F. Rancangan Penelitian 77
G. Pengolahan dan Analisis Data 78
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN 79
A. Hasil 79
B. Pembahasan 100
BAB V 111
PENUTUP 111
A. Kesimpulan 111
B. Saran 111
DAFTAR PUSTAKA 112
LAMPIRAN 129

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Keaslian Penelitian..... 4
Tabel 2 Kandungan Bakteri dalam Kefir 8
Tabel 3 Kandungan Yeast dalam Kefir..... 8
Tabel 4 Perbandingan Kandungan Gizi Kefir Susu Kambing dengan Kefir Madu 9
Tabel 5 Syarat Mutu Madu 13
Tabel 6 Hasil Analisis Madu Bunga Randu..... 14
Tabel 7 Klasifikasi Kadar Trigliserida..... 35
Tabel 8 Klasifikasi Kadar LDL..... 38
Tabel 9 Klasifikasi Kadar HDL 41
Tabel 10 Kriteria Sindroma Metabolik Berdasarkan NCEP : ATP III 47
Tabel 11 Parameter Normal Tikus..... 58
Tabel 12 Rancangan Penelitian..... 62
Tabel 13 Definisi Operasional 64
Tabel 14 Modelling Sindrom Metabolik pada Tikus..... 71
Tabel 15 Distribusi Reagen Pengujian Trigliserida 74
Tabel 16 Data Pengukuran Variabel Penentu Sindroma Metabolik 80
Tabel 17 Hasil pretest dan posttest kadar trigliserida tikus 81
Tabel 18 Hasil Pretest Posttest kadar HDL pada Tikus..... 82
Tabel 19 Tabel Persentase Penurunan Kadar LDL Pretest Posttest..... 83
Tabel 20 Hasil Uji Homogenitas Kadar Trigliserida Pretest 85
Tabel 21 Hasil Uji Normalitas Kadar Trigliserida Pretest..... 85
Tabel 22 Hasil Uji One Way ANOVA Kadar Trigliserida Pretest..... 86
Tabel 23 Hasil Uji Homogenitas Kadar Trigliserida Posttest..... 87
Tabel 24 Hasil Uji Normalitas Kadar Trigliserida Posttest 87
Tabel 25 Hasil Uji One Way ANOVA dan Post Hoc DMRT Kadar Trigliserida Posttest 88
Tabel 26 Hasil Uji Wilcoxon Kadar Trigliserida Pretest Posttest..... 89
Tabel 27 Hasil Uji Homogenitas Kadar HDL Pretest..... 90
Tabel 28 Hasil Uji Normalitas Kadar HDL Pretest 90
Tabel 29 Hasil Uji One Way ANOVA dan Post Hoc DMRT Kadar HDL Pretest91

Tabel 30 Hasil Uji Homogenitas Kadar HDL Posttest 92
Tabel 31 Hasil Uji Normalitas Kadar HDL Posttest 92
Tabel 32 Hasil Uji Kruskal Wallis Kadar HDL Posttest 93
Tabel 33 Hasil Uji Post Hoc Mann Whitney Kadar HDL Posttest 93
Tabel 34 Hasil Uji Wilcoxon Kadar HDL Pretest Posttest 94
Tabel 35 Hasil Uji Homogenitas Kadar LDL Pretest 95
Tabel 36 Hasil Uji Normalitas Kadar LDL Pretest 95
Tabel 37 Hasil Uji One Way ANOVA Kadar LDL Pretest 96
Tabel 38 Hasil Uji Homogenitas Kadar LDL Posttest 97
Tabel 39 Hasil Uji Normalitas Kadar LDL Posttest 97
Tabel 40 Hasil Uji One Way ANOVA dan Post Hoc DMRT Kadar LDL Posttest 98
Tabel 41 Hasil Uji Wilcoxon Kadar LDL Pretest Posttest 99
Tabel 42 Kadar Trigliserida Pretest 133
Tabel 43 Kadar Trigliserida Posttest 135

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Struktur Quercetin 19
Gambar 2 Struktur Metformin 22
Gambar 3 Struktur Streptozotocin 27
Gambar 4 Mekanisme Kerja Streptozotocin 28
Gambar 5 Struktur Trigliserida 30
Gambar 6 Struktur Lipoprotein 31
Gambar 7 Metabolisme Endogen dan Eksogen Trigliserida 33
Gambar 8 Metabolisme LDL 36
Gambar 9 Metabolisme HDL 40
Gambar 10 Microplate Reader AMR-100 45
Gambar 11 Bagian Microplate Reader Tampak Depan 45
Gambar 12 Bagian Microplate Reader Tampak Belakang 46
Gambar 13 Tikus Sprague Dawley 56
Gambar 14 Kerangka Teori 60
Gambar 15 Kerangka Konsep 61
Gambar 16 Rancangan Penelitian 77
Gambar 17 Diagram Alur Perjalanan Tikus 79
Gambar 18 Diagram Batang Kadar Trigliserida Pretest Posttest 81
Gambar 19 Diagram Batang Perbandingan Kadar HDL Pretest dan Posttest 83
Gambar 20 Diagram Batang Perbandingan Kadar Pretest dan Posttest LDL 84
Gambar 21 Mekanisme Peningkatan LDL dan Penurunan HDL 101
Gambar 22 Aktivitas Antilipidemik Kefir 109

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Keterangan Layak Etik 129
Lampiran 2. Surat Penerimaan Sampel 130
Lampiran 3 Timeline Penelitian 131
Lampiran 4 Kadar Trigliserida 133
Lampiran 5 Kadar HDL 136
Lampiran 6 Kadar LDL 139
Lampiran 7 Hasil Uji Statistik Kadar Trigliserida 142
Lampiran 8 Hasil Uji Statistik Kadar HDL 145
Lampiran 9 Hasil Uji Statistik Kadar LDL 151
Lampiran 10 Dokumentasi Penelitian 154

ABSTRAK

Latar Belakang: Sindroma metabolik merupakan gejala perubahan metabolik tubuh yang terjadi secara bersamaan dan dapat diperbaiki melalui produk pangan fungsional. Salah satu pangan fungsional adalah kefir madu.

Tujuan: Mengetahui pengaruh kefir madu terhadap kadar trigliserida, kadar *High Density Lipoprotein* (HDL), dan kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) tikus Sprague Dawley sindroma metabolik

Metode: Penelitian ini termasuk penelitian *true experimental* dengan *pre-post test with control group design* terhadap 42 ekor tikus Sprague Dawley jantan yang dibagi menjadi 6 kelompok secara acak yaitu Kontrol Sehat (KS), Kontrol Sakit (KN), Kelompok Quercetin (K1), Kelompok Metformin (K2), Kelompok Kefir Kuratif (P1), dan Kelompok Kefir Preventif (P2). Kelompok KN, K1, K2, P1, dan P2 diinduksi sindroma metabolik selama 60 hari. Kelompok P1 diberikan kefir madu 1,8 ml/200 gr BB setelah induksi sindroma metabolik. Kelompok P2 diberikan kefir madu 1,8 ml/200 gr BB bersamaan saat induksi sindroma metabolik. Intervensi masing-masing kelompok selama 21 hari. Kolesterol HDL dan LDL diukur menggunakan metode *Cholesterol Oxidase Para Amino Phenazon* (CHOD-PAP), sementara kadar trigliserida diukur menggunakan metode *Gliseril Phospo Para Amino Phenazon* (GPO-PAP). Data hasil penelitian diolah menggunakan uji *One Way* ANOVA dilanjutkan uji Duncan

Hasil: Setelah intervensi, Tikus P1 memiliki kadar Trigliserida 106,82 mg/dl, kadar HDL 35,11 mg/dl, kadar LDL 43,57 mg/dl. Kadar trigliserida, HDL, dan LDL tikus P1 tidak berbeda nyata dengan K1 dan K2 (*p-value*>0,05)

Kesimpulan: Kefir madu memperbaiki kadar trigliserida, HDL, dan LDL tikus Sprague Dawley sindroma metabolik seperti quercetin dan metformin.

Kata Kunci: kefir madu, sindroma metabolik, LDL, HDL, trigliserida.

ABSTRACT

Background: *Metabolic syndrome is a symptom of metabolic changes in the body that occur simultaneously and can be cured use functional foods. One of the functional foods is honey kefir.*

Objectives: *Determine the effect of honey kefir on triglyceride levels, High Density Lipoprotein (HDL) levels, and Low Density Lipoprotein (LDL) levels in Sprague Dawley rats with metabolic syndrome.*

Methods: *This study is a true experimental research with pre-post test with control group design on 42 male Sprague Dawley rats which were randomly divided into 6 groups, namely Healthy Control (KS), Sick Control (KN), Quercetin Group (K1), Metformin Group (K2), Curative Kefir Group (P1), and Preventive Kefir Group (P2). Groups KN, K1, K2, P1, and P2 were induced with metabolic syndrome for 60 days. Group P2 was given 1.8 ml/200 gr BW honey kefir at the same time as the induction of metabolic syndrome. The intervention of each group was for 21 days. HDL and LDL levels were measured using the Cholesterol Oxidase Para Amino Phenazone (CHOD-PAP) method, while triglyceride levels were measured using the Glyceryl Phospo Para Amino Phenazone (GPO-PAP) method. Analysis data were processed using One Way ANOVA test and followed by Duncan test.*

Results: *After intervention, P1 rats had triglyceride levels of 106.82 mg/dl, HDL levels of 35.11 mg/dl, LDL levels of 43.57 mg/dl. Triglyceride, HDL, and LDL levels of P1 rats were not significantly different from K1 and K2 (p-value>0,05).*

Conclusions: *Honey kefir improves triglyceride, HDL, and LDL levels in Sprague Dawley rats with metabolic syndrome like quercetin and metformin.*

Keywords: *honey kefir, metabolic syndrome, LDL, HDL, triglycerides.*

ملخص

خلفية البحث: تعد متلازمة الأيض مجموعة من التغيرات الأيضية التي تحدث بشكل متزامن ويمكن معالجتها باستخدام المنتجات الأغذية الوظيفية. أحد هذه المنتجات الغذائية الوظيفية هو كفير العسل.

الهدف: يهدف هذا البحث إلى معرفة تأثير كفير العسل على مستوى الدهون الثلاثية، ومستوى البروتين الدهني عالي الكثافة (HDL)، ومستوى البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL) لدى فئران Sprague Dawley المصابة بمتلازمة الأيض

المنهجية: يتبع هذا البحث منهجية تجريبية حقيقية (true experimental) باستخدام تصميم الاختبار القبلي والبعدي مع مجموعة ضابطة. تم استخدام 42 فأرًا من ذكور Sprague Dawley مقسمة عشوائيًا إلى ست مجموعات: المجموعة الضابطة الصحية (KS)، المجموعة الضابطة المريضة (KN)، مجموعة الكيرسيتين (K1)، مجموعة الميتفورمين (K2)، مجموعة الكفير العلاجي (P1)، ومجموعة الكفير الوقائي (P2). تم إحداث متلازمة الأيض في المجموعات KN وK1 وK2 وP1 وP2 لمدة 60 يومًا. تم إعطاء مجموعة P1 كفير العسل بجرعة 1.8 مل/200 غرام من وزن الجسم بعد إحداث متلازمة الأيض. أما مجموعة P2 فقد تم إعطاؤها كفير العسل بجرعة 1.8 مل/200 غرام من وزن الجسم بالتزامن مع إحداث متلازمة الأيض. استمرت التدخلات في جميع المجموعات لمدة 21 يومًا. تم قياس مستوى البروتين الدهني عالي الكثافة (HDL) ومستوى البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL) باستخدام طريقة Cholesterol Oxidase Para Amino Phenazon (CHOD-PAP)، بينما تم قياس مستويات الدهون الثلاثية باستخدام طريقة Glyceril Phospo Para Amino Phenazon (GPO-PAP). تم تحليل البيانات باستخدام اختبار One Way ANOVA تلاه اختبار Duncan.

النتائج: أظهرت النتائج بعد التدخل أن الفئران في المجموعة P1 سجلت مستويات الدهون الثلاثية عند 106.82 ملغ/دل، ومستويات HDL عند 35.11 ملغ/دل، ومستويات LDL عند 43.57 ملغ/دل. لم تُظهر هذه المستويات اختلافًا معنويًا مقارنة بالمجموعتين K1 و K2 (p-value>0.05).

الاستنتاج :تبين أن كفير العسل يحسن مستويات الدهون الثلاثية، وHDL، وLDL لدى فئران Sprague Dawley المصابة بمتلازمة الأيض بشكل مشابه لتأثير الكيرسيتين والميتفورمين.

الكلمات المفتاحية: كفير العسل، متلازمة الأيض، البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL)، البروتين الدهني عالي الكثافة (HDL)، الدهون الثلاثية.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Sindroma metabolik didefinisikan sebagai sekelompok gejala perubahan metabolik tubuh yang terjadi secara bersamaan yang terdiri dari obesitas sentral, dislipidemia, resistensi insulin, dan ketidakstabilan tekanan darah (Mazidi *et al.,* 2016). Kriteria sindroma metabolik pada usia dewasa menurut *National Cholesterol Educational Program/Adult Treatment Program III* (NCEP/ATP III) 2001 diantaranya memiliki 3 dari 5 tanda gangguan sindroma metabolik, yaitu : lingkar pinggang tinggi (laki-laki >90 cm, perempuan >80 cm), hipertrigliseridemia (trigliserida >150 mg/dl), kolesterol HDL rendah (<40 mg/dl pada laki-laki, dan <50 mg/dl pada perempuan), tekanan darah tinggi (sistolik >130 mmHg dan diastolic >85 mmHg), serta peningkatan glukosa puasa (>110 mg/dl).

Penderita sindroma metabolik usia dewasa terus meningkat dengan prevalensi di seluruh dunia mencapai 20-25% (Mazidi *et al.,* 2016). Sementara, prevalensi di Indonesia mencapai 21,66% dengan prevalensi komponen sindroma metabolik berupa kolesterol HDL rendah (66,41%), hipertensi (64,45%), obesitas sentral (43,21%), dan resistensi insulin (0,82%). Menurut pembagian daerah, sindroma metabolik di Indonesia dengan signifikan tertinggi ditemukan di Jakarta (37,5%), Nusa Tenggara Barat (29,89%), Sumatra Barat (29,85%), dan Jawa Timur (19,54%) (Herningtyas & Ng, 2019).

Penyebab utama sindroma metabolik adalah obesitas sentral atau obesitas abdomen. Individu dengan lingkar pinggang di atas normal mengalami peningkatan kadar kolesterol total (Manik *et al.,* 2019). Abnormalitas kadar lipid ini diinisiasi oleh adanya resistensi insulin akibat obesitas abdomen. Resistensi insulin yang terjadi pada jaringan lemak memicu adanya lipolisis sehingga asam lemak bebas meningkat (Anggraini,

2024). Individu dengan sindroma metabolik memicu terjadinya penyakit tidak menular utamanya kardiovaskuler aterosklerostik *(*Tune *et al.*, 2017).

Penatalaksanaan sindroma metabolik dilakukan dengan pengobatan farmakologis dan non farmakologis. Perbaikan secara non farmakologis mengandalkan perubahan pada gaya hidup diantaranya diet sehat, berhenti merokok, aktivitas fisik cukup, dan penurunan berat badan (Putri & Situngkir, 2022). Pendekatan non farmakologis lainnya bisa dengan mengkonsumsi pangan fungsional. Pangan fungsional merupakan makanan atau bahan pangan yang bermanfaat bagi kesehatan di samping fungsi gizi dasar pangan tersebut (Kusumayanti *et al.,* 2018). Salah satu pangan fungsional dengan keunggulan sebagai antilipidemik adalah kefir.

Kefir merupakan olahan fermentasi susu pasteurisasi kaya antioksidan menggunakan *starter* berupa butir atau biji kefir (*kefir grain/kefir granule*) (Sulmiyati *et al.,* 2018). Susu kambing memiliki potensi untuk dijadikan kefir karena tingginya kandungan gizi dan peran dalam kesehatan. Kefir memiliki berbagai manfaat kesehatan sebagai antikarsinogenik, antibakteri, antialergi, antilipidemik, antidiabetik, serta immunomodulator. Sebagai antilipidemik, kefir memainkan berbagai mekanisme dalam menurunkan kadar kolesterol, trigliserida, dan LDL serta menaikkan kadar HDL (Guven, 2021).

Kefir susu kambing memiliki rasa masam. Penurunan rasa masam sekaligus peningkatan kualitas gizi pada kefir susu kambing dilakukan dengan penambahan madu bunga randu. Kandungan pada madu adalah monosakarida (80%), disakarida, air, protein, enzim, hingga polifenol. Salah satu senyawa polifenol yaitu flavonoid pada madu berperan sebagai antioksidan yang mempunyai peran dalam sintesis kolesterol dan penurunan stress oksidatif (Muntafiah *et al.,* 2017). Kefir susu kambing dengan penambahan madu bunga randu 25% (kefir madu) mengandung 90,30% air, 2,37% karbohidrat, 2,51% protein, 3,24% lemak, 1,5% abu, 26 mg QE/100 g flavonoid, dan 3,50 x 10^{10} CFU/ml bakteri asam laktat (Saputra, 2023; Saputri, 2023).

Penelitian mengenai efektifitas kefir dalam memperbaiki profil lipid telah banyak diketahui. Pemberian sinbiotik kefir pisang batu selama 3 minggu terbukti menurunkan kadar LDL dan meningkatkan kadar HDL pada tikus sindroma metabolik (Khoiriyah *et al.,* 2020a). Penelitian lainnya menunjukkan kefir susu dengan penambahan tepung sorgum efektif menurunkan kadar kolesterol total pada mencit obesitas (Kardina *et al.*, 2023). Serta penelitian yang dilakukan oleh Nurliyani *et al.,* (2018) menyatakan bahwa pemberian 3,6 ml/200gr BB kefir susu kambing suplementasi porang glucomannan selama 4 minggu menurunkan kadar trigliserida, kolesterol, MDA, LDL, dan meningkatkan kadar HDL pada tikus Sprague Dawley sindroma metabolik. Kefir madu diharapkan dapat menjadi salah satu alternatif pengobatan sindroma metabolik baik untuk pencegahan (preventif) maupun penyembuhan (kuratif). Untuk itu, perlu dilakukan penelitian mengenai kefir madu. Penelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh pemberian kefir madu terhadap sindroma metabolik khususnya pada penurunan kadar trigliserida, penurunan kadar LDL, dan peningkatan kadar HDL tikus Sprague Dawley.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka peneliti merumuskan masalah sebagai berikut:

1. Apakah pemberian kefir madu berpengaruh terhadap kadar Trigliserida pada tikus Sprague Dawley sindroma metabolik?
2. Apakah pemberian kefir madu berpengaruh terhadap kadar HDL pada tikus Sprague Dawley sindroma metabolik?
3. Apakah pemberian kefir madu berpengaruh terhadap kadar LDL pada tikus Sprague Dawley sindroma metabolik?

C. Tujuan Penelitian

Adapun tujuan penelitian yang ingin dicapai dalam penelitian ini sebagai berikut:

1. Mengetahui pengaruh kefir madu terhadap kadar trigliserida tikus Sprague Dawley sindroma metabolik.

2. Mengetahui pengaruh kefir madu terhadap kadar HDL tikus Sprague Dawley sindroma metabolik.
3. Mengetahui pengaruh kefir madu terhadap kadar LDL tikus Sprague Dawley sindroma metabolik.

D. Manfaat Hasil Penelitian

1. Bagi Masyarakat Umum

   Hasil penelitian ini diharapkan mampu menyediakan informasi dan pengetahuan terkait manfaat kefir madu dan kaitannya terhadap perbaikan kadar lipid khususnya trigliserida, LDL, dan HDL sehingga minat masyarakat untuk mengonsumsi kefir madu meningkat.

2. Bagi Peneliti

   Hasil penelitian ini diharapkan mampu menjadi bahan referensi untuk penelitian selanjutnya yang berkaitan dengan pangan dan klinis.

3. Bagi Pengusaha

   Hasil penelitian ini diharapkan mampu menjadi inovasi pangan yang dapat diterapkan oleh pengusaha kefir sehingga dapat meningkatkan nilai jual produk.

E. Keaslian Penelitian

Penelitian tentang kefir dan hubungannya dengan kadar LDL, HDL, dan trigliserida pada tikus telah dilakukan sebelumnya, tetapi sejauh penelusuran yang telah dilakukan peneliti, belum ada penelitian mengenai kefir madu yang dikaitkan dengan pengaruhnya dalam kadar trigliserida, LDL, dan HDL pada tikus. Beberapa penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya antara lain dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1 Keaslian Penelitian

Peneliti	Judul Penelitian	Metode Penelitian	Variabel	Hasil
Taufik Maryusman, Christine Diane Dien, Santi Herlina Mail (2021)	Uji Efektivitas Sinbiotik Kefir Tepung Pisang Batu Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Kadar Profil	*True experimental* dengan *pre-post test with control group design.*	Kefir tepung pisang batu (dosis 1,8 ml/200 gtikus dan dosis 3,6 ml/200	Pemberian sinbiotik kefir tepung pisang batu dengan dosis 1.8 ml/200g tikus/hari dan 3.6 ml/200 g tikus/hari dapat

Peneliti	Judul Penelitian	Metode Penelitian	Variabel	Hasil
	Lipid Tikus Model Sindrom Metabolik		gtikus), kadar glukosa darah, kadar profil lipid.	menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki kadar profil lipid secara signifikan ($p \leq 0,05$)
Maria Ulfah, Nur Asni Setiani, dan Tria Yuganingsih (2018)	Pengaruh Pemberian Kefir dengan Penambahan Ekstrak Buah Stroberi (*Fungaria X Ananassa Dchesne*) dan Daging Buah Asam Jawa (*Tamarindus indica L*) Terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Tikus Wistar Jantan	*True experimental* dengan *pre-post test with control group design.*	fermentasi kefir, fermentasi kefir +ekstrak stroberi 1000 mg/KgBB, fermentasi kefir+ekstrak asam jawa 1000 mg/KgBB, kadar kolesterol	Pemberian kefir, kefir ekstrak stroberi, dan kefir ekstrak asam jawa memiliki pengaruh terhadap penurunan kadar kolesterol darah tikus putih Wistar jantan yang diinduksi pakan hiperkolesterolemik dan propiltiourasil secara bermakna ($p<0,05$).
Dina Khoiriyah, Taufik Maryusman, dan Santi Herlina (2020)	Pengaruh Sinbiotik Kefir Pisang Batu Terhadap Kadar Kolesterol-LDL dan Kolesterol-HDL Tikus Model Sindrom Metabolik	*True experimental* dengan *pre-post test with control group design.*	Kefir pisang batu (dosis 1,8 mL/200 g BB dan dosis 3,6 mL/200 g BB), kadar kolesterol LDL, dan kadar kolesterol HDL	Pemberian sinbiotik kefir pisang batu dengan dosis 1.8 ml/200g tikus/hari dan 3.6 ml/200 g tikus/hari dapat menurunkan kadar kolesterol LDL dan menaikkan kadar kolesterol HDL secara signifikan ($p \leq 0,05$)
Rizki Numalya Kardina, dkk (2023)	*Effectiveness of Milk Kefir Administration with the Addition of Sorghum Flour Against Total Cholesterol Levels, and Blood Glucose Levels in Obesity-Induced Mice*	*True experimental* dengan *pre-post test with control group design.*	Kefir dengan penambahan tepung sorgum, kadar kolesterol, dan kadar glukosa darah	Terdapat perbedaan kadar glukosa dan kadar kolesterol pada 3 kelompok perlakuan (kontrol grup negative, kontrol grup positif, dan kelompok perlakuan) dengan ($p \leq 0,05$)
Nurliyani, Eni	*Goat Milk Kefir*	*True experimental*	Kefir susu kambing	Kefir susu kambing dengan

Peneliti	Judul Penelitian	Metode Penelitian	Variabel	Hasil
Harmayani, dan Sunarti (2018)	*Supplemented with Porang Glucomannan Improves Lipid Profile and Haematological Parameter in Rat Fed High Fat and High Fructose Diet*	dengan *pre-post test with control group design.*	dengan suplementasi porang glucomannan, profil lipid, dan dan hematologi tikus	suplementasi porang glucomannan menurunkan kadar trigliserida dan kolesterol serta neutrophils dan menaikkan kadar limfosit dengan ($p \leq 0,05$)
Angga Hardiansyah, dkk (2023)	Pengaruh Penambahan Madu Bunga Randu (Cheiba pentandra L.) Terhadap Aktivitas Antioksidan, Kadar Total Flavonoid, Total Fenolik, dan Laktosa pada Kefir Susu Kambing	Spektrofotometri	Penambahan madu bunga randu, aktivitas antioksidan, kadar total flavonoid, total fenolik, dan laktosa	Kefir susu kambing yang ditambahkan madu bunga randu mengalami peningkatan kualitas. Sampel P4 merupakan sampel dengan kualitas terbaik yang berpotensi sebagai pangan fungsional (25%).

Pada tabel keaslian penelitian terdapat perbedaan penelitian yang akan dilakukan peneliti dengan penelitian sebelumnya. Hal tersebut terletak pada variabel dan sampel yang akan diujikan. Variabel bebas yang akan diteliti yaitu kefir madu, sedangkan variabel terikat yang akan diteliti adalah kadar trigliserida, kadar HDL, dan kadar LDL pada tikus. Sampel yang akan diujikan adalah kefir madu. Pengujian kadar Trigliserida dengan metode GPO PAP. Sementara, pengujian kadar LDL dan HDL menggunakan metode CHOD PAP.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

1. Kefir Susu Kambing

a. Pengertian

Kefir merupakan produk olahan susu fermentasi kaya antioksidan yang menggunakan kefir *grains* atau biji kefir dalam pembuatannya. Biji kefir mengandung kumpulan bakteri asam laktat, asam asetat, dan beberapa jenis ragi/khamir non patogen (Sulmiyati *et al.*, 2018). Jenis mikroorganisme yang terdapat dalam bibit kefir meliputi *Lactobacillus kefiranofaciens, Lacticaseibacillus paracasei,* dan *Lactiplantibacillus plantarum* (Guven, 2021).

Kefir berasal dari bahasa Slavia *'keif'* yang berarti 'hidup sehat' dan 'sejahtera' (Adnan, 2021). Berbeda dengan hasil fermentasi lainnya, kefir memiliki kandungan bakteri probiotik kompleks antara lain bakteri asam laktat spesifik, bakteri asam asetat, bakteri fermentasi laktosa dan non laktosa yang saling bersimbiosis. Selain itu, kefir menggunakan bibit kefir dengan kandungan cukup banyak khamir dalam proses fermentasi nya dibanding dengan olahan susu lainnya (Raras, 2022).

Kefir susu kambing dibuat dengan menambahkan bibit kefir ke dalam susu kambing. Susu kambing memiliki karakteristik unik dengan berbagai peran dalam kesehatan. Gumpalan lemak pada susu kambing memiliki diameter kecil dan distribusi ukuran butirannya mempunyai proporsi partikel yang lebih kecil jika dibandingkan dengan susu sapi. Susu kambing lebih mudah dicerna karena diameter gumpalan lemak kecil, kandungan kasein rendah, *curd* lembut, serta kaya akan *short-medium-chain fatty acids*. Selain mudah dicerna, susu kambing memiliki komposisi asam lemak, protein, dan kandungan komponen bioaktif yang memberi khasiat untuk mengobati, salah satunya adanya oligosakarida yang memiliki

efek menguntungkan pada gangguan malabsorpsi dan penyakit radang usus (Nurliyani *et al.,* 2018).

Komposisi mikroba dalam biji kefir terdiri dari homofermentative maupun heterofermentative dari spesies *Lactobacillus, Lactococcus, Streptococcus, Acetobacter,* serta spesies *Candida* dan *Saccharomyces yeast*. Bakteri dan yeast dalam kefir seperti tercantum dalam tabel di bawah ini :

Tabel 2 Kandungan Bakteri dalam Kefir

Lactobacillus	***Lactococcus***
Lactobacillus kefir	*Lactococcus lactis subsp.lactis*
Lactobacillus delbrueckii	*Lactococcus lactis subsp.cremoris*
Lactobacillus kefiranofaciens	***Acetic acid bacteria***
Lactobacillus rhamnosus	*Acetobacter spp*
Lactobacillus kefirgranum	*Acetobacter pasteurianus*
Lactobacillus casei	***Enterococcus***
Lactobacillus parakefir	*Enterococcus durans*
Lactobacillus paracasei	***Streptococcus***
Lactobacillus brevis	*Streptococcus thermophilus*
Lactobacillus fructivorans	***Leuconostocs***
Lactobacillus plantarum	*Leuconostoc spp*
Lactobacillus hilgardii	*Leuconostoc mesenteroides*
Lactobacillus helveticus	***Bakteri Lain***
Lactobacillus fermentum	*Bacillus spp*
Lactobacillus acidophilus	*Bacillus subtilis*
Lactobacillus viridescens	*Micrococcus spp*
	Escherichia coli

Sumber : (Guven, 2021)

Tabel 3 Kandungan *Yeast* dalam Kefir

Saccharomyces spp.	*Candida friedrichii*
Saccharomyces exiguus	*Candida pseudotropicalis*
Saccharomyces cerevisiae	*Candida tenuis*
Saccharomyces unisporus	*Candida inconspicua*
Saccharomyces dairensis	*Candida maris*
Saccharomyces turicensis	*Candida lambica*
Kluyveromyces marxianus	*Candida tannotelerans*
Torulaspora delbrueckii	*Candida valida*
Brettanomyces anomalus	*Candida kefyr*
Issatchenkia accidentalis	*Candida holmii*
Pichia fermentans	

Sumber : (Guven, 2021)

Kandungan mikrobia dalam bibit kefir dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti level mikroorganisme didalamnya, rasio perbedaan tipe mikroorganisme, suhu inkubasi, higenie sanitasi, dan

pengaplikasian durasi dari produksi dan masa penyimpanan bibit (Guven, 2021). Bibit kefir berwarna kekuningan dengan diameter 0,3 cm dan berbentuk seperti bunga kol. Bakteri maupun yeast yang ada dalam kefir dibalut oleh matriks polisakarida yang mengandung glukogalaktan (Raras, 2022).

Terdapat perbedaan dalam jenis pembentukan kefir. Kefir bisa dibentuk melalui proses fermentasi lapisan padatan (*curd*) dan lapisan bening (*whey*). Proses fermentasi bening (*whey*) menghasilkan kefir yang disebut kefir *whey*. Sementara, kefir prima merupakan sebutan untuk kefir hasil fermentasi lapisan padatan (*curd*). Kefir yang diperoleh dari dua fermentasi (*curd* dan *whey*) dikenal dengan kefir optima. Kefir susu kambing termasuk ke dalam jenis kefir optima (Julianto & Rossi, 2016).

b. Kandungan Gizi

Komposisi kimia kefir memiliki perbedaan antara satu sama lain. Perbedaan ini bergantung pada beberapa faktor. Faktor yang mempengaruhi antara lain jenis susu yang digunakan, lama waktu fermentasi, komposisi bibit kefir, serta proses teknologi yang menyertai. Dibandingkan dengan susu segar, kefir lebih unggul dalam daya simpan, kandungan gizi (vitamin dan mineral), dan mutu sensori (Hardiansyah, 2020).

Kefir madu merupakan kefir susu kambing dengan penambahan madu bunga randu 25%. Hal ini bertujuan untuk mengurangi aroma prengus (*goaty*) dan menambah kandungan gizi sebagai salah satu pangan fungsional (Saputri, 2023). Perbandingan kandungan kefir susu kambing dengan kefir madu seperti pada tabel dibawah ini:

Tabel 4 Perbandingan Kandungan Gizi Kefir Susu Kambing dengan Kefir Madu

Zat Gizi	Kefir Susu Kambing	Kefir Madu
Air	86,25%	90,30%
Karbohidrat	6,42%	2,37%
Protein	3,32%	2,51%

Zat Gizi	Kefir Susu Kambing	Kefir Madu
Lemak	3,53%	3,24%
Abu	0,5%	1,5%
Laktosa	3,4384%	2,4672%
Flavonoid	11,1 mg QE/100 g	26 mg QE/100 g
Fenolik	34 mg GAE/100 g	59,1 mg GAE/100 g
Bakteri Asam Laktat	2,12 x 10^{10} CFU/ml	3,50 x 10^{10} CFU/ml
Kadar Gula Total	3,48%	4,56%

Sumber : (Khodijah, 2023; Saputra, 2023; Saputri, 2023)

Kefir madu memiliki kandungan air, abu, flavonoid, fenolik, bakteri asam laktat, dan gula total lebih tinggi dibandingkan dengan kefir susu kambing. Kefir madu memiliki kandungan flavonoid yang tinggi (0,026%). Hal ini dikarenakan suatu pangan dikategorikan tinggi flavonoid apabila mengandung total flavonoid lebih dari 0,015% *(*Neshatdoust *et al.,* 2016). Sementara, kandungan karbohidrat, protein, lemak, dan laktosa kefir susu kambing lebih unggul dibandingkan dengan kefir madu.

Perbedaan kandungan zat gizi ini dikarenakan adanya perlakuan penambahan madu bunga randu pada kefir madu. Selain itu, kefir juga mengandung senyawa metabolit seperti asam sitrat, piruvat, propionat, butirat, asetat, dan orotat yang merupakan hasil ekskresi bakteri laktobasilus, laktokokus, maupun lainnya (Raras, 2022).

c. Manfaat

Kefir dikenal sebagai pangan fungsional dikarenakan kandungannya yang memiliki fungsi fisiologis bagi kesehatan. Kefir memiliki berbagai manfaat sebagai antikarsinogenik, antibakteri, antialergi, antilipidemik, antidiabetik, serta immunomodulator. Sebagai antilipidemik, kandungan probiotik dalam kefir yang berperan dalam berbagai mekanisme untuk menurunkan kadar kolesterol, trigliserida, dan LDL serta menaikkan kadar HDL (Guven, 2021).

Mikroba dalam kefir mampu mencegah terjadinya invasi mikroba patogen serta melawan efek sitotoksik dari toksin mikroba

patogen. Bakteri dalam kefir mampu melawan bakteri *Candica albicans* dan *Streptococcus pyogenesis* sehingga kefir mampunyai sifat antimikroba. Studi lain menduga bahwa kefir mampu bertindak sebagai antiproliferatif pada sel tumor sehingga pada masa depan dapat menjadi minuman fungsional antitumor. Penelitian yang dilakukan pada tikus model artritis menyatakan bahwa kefir memiliki fungsi antiinflamasi. Bakteri *Lactobacillus* pada kefir mampu memperbaiki gejala alergi pada manusia (Raras, 2022).

Probiotik dalam kefir berperan dalam memperbaiki sistem mikroflora usus dan mencegah pertumbuhan patogen dalam usus. Kefir juga mampu mencegah risiko terjangkit kanker kolon, menghambat pertumbuhan sel tumor, mencegah infeksi saluran urin, hingga pembentuk imun tubuh (Julianto & Rossi, 2016).

Bahan dasar kefir terbuat dari susu. Susu dalam Al-Qur'an seperti yang digambarkan dalam QS. An-Nahl ayat 66, sebagaimana berikut :

وَاِنَّ لَكُمْ فِى الْاَنْعَامِ لَعِبْرَةً ۗ نُسْقِيْكُمْ مِّمَّا فِيْ بُطُوْنِهٖ مِنْۢ بَيْنِ فَرْثٍ وَّدَمٍ لَّبَنًا خَالِصًا سَآئِغًا لِّلشّٰرِبِيْنَ

Artinya :

Dan sesungguhnya pada binatang ternak itu benar-benar terdapat pelajaran bagi kamu. Kami memberimu minum dari pada apa yang berada dalam perutnya (berupa) susu yang bersih antara tahi dan darah, yang mudah ditelan bagi orang-orang yang meminumnya.

Menurut Tafsir Quraish Shihab, sesungguhnya dalam binatang ternak seperti unta, sapi, kambing, dan sebagainya terdapat belajaran berharga untuk direnungkan. Allah memberikan kepada manusia sebagian yang ada dalam perut binatang-binatang itu, dari sisa-sisa makanan dan darah, susu murni beraroma yang mudah ditelan bagi orang-orang yang meminumnya.

Pada buah dada binatang yang menyusui, terdapat kelenjar yang berfugsi untuk memproduksi air susu. Kelenjar tersebut

mendapatkan suplai berupa darah dan zat zat sari makanan yang terlah dicerna tubuh melalui urat nadi arteri. Kelenjar ini akan menyaring suplai yang masuk dan mengeluarkan enzim-enzim yang mengubahnya menjadi susu yang warna dan aromanya berbeda dengan zat aslinya.

2. Madu Bunga Randu

a. Pengertian

Madu adalah cairan alami berasa manis yang diproduksi lebah madu (*Apis sp*) dari sari bunga tanaman (*floral nectar*) atau bagian lain dari tanaman (ekstra floral). Berdasarkan sumber bunga (nectar), madu dibedakan menjadi dua yaitu madu monofloral dan multifloral. Madu monofloral adalah madu yang dihasilkan dari satu jenis nektar. Sedangkan, madu multifloral adalah madu yang dihasilkan dari berjenis-jenis tanaman (Jaya, 2017).

Madu randu adalah madu yang diperoleh dari lebah yang mengkonsumsi nektar dari tanaman bunga randu (*Cheiba petandra*) sehingga tergolong monofloral. Madu randu secara berkala diproduksi di Indonesia. Ciri fisik madu randu adalah berwarna coklat muda dan bening, rasa manis dengan sedikit asam. Kandungan air pada madu bunga randu terpengaruhi oleh musim saat pemanenan yaitu jika dipanen pada musim kemarau kadar air lebih sedikit dibandingkan dengan musim hujan. Kandungan antioksidan pada madu semakin melimpah disaat warna madu semakin tua, namun hal ini berkebalikan dengan kandungan fenolatnya. Madu randu diketahui mempunyai berbagai manfaat Kesehatan (Kusumawati *et al.*, 2018).

b. Kualitas

Kualitas madu diketahui lewat kandungan kadar air, keasaman, dan gula total. Ketiga faktor ini berkaitan dengan stabilitas dan ketahanan madu dari kontaminan (mikroba pembusukan atau fermentasi) saat penyimpanan. Kontaminasi mikroba pada madu diperhatikan karena

berkorelasi dengan kualitas madu. Kadar air pada madu yag berkualitas adalah 17-21% (Fatma *et al.*, 2017).

Rendahnya kualitas madu ditunjukkan dengan tinggi nya kadar air dan keasaman pada madu. Kadar keasamaan dan gula total madu mampu mendeteksi kualitas madu lewat aktivitas fermentasi yeast osmofilik *Zygosaccharomyces* yang mampu merusak madu. Akibat fermentasi yang terjadi ini adalah menurunnya kadar gula dan naiknya keasaman. Keasaman yang terjadi pada madu merupakan indikasi dari degradasi gula menjadi alcohol dan karbon dioksida (Fatma *et al.*, 2017).

Berikut ini syarat mutu madu berdasarkan SNI, (2018) adalah sebagai berikut :

Tabel 5 Syarat Mutu Madu

No.	Jenis Uji	Satuan	Syarat Mutu
A.	**Uji Organolepik**		
1.	Bau	Khas madu	Khas madu
2.	Rasa	Khas madu	Khas madu
B.	**Uji Laboratoris**		
1.	Aktivitas enzim diastase	DN	Min 3
2.	Hidroksimetilfurfural (HMF)	mg/kg	Maks 40
3.	Kadar air	% b/b	Maks 22
4.	Gula pereduksi (dihitung sebagai glukosa)	% b/b	Min 65
5.	Sukrosa	% b/b	Maks 5
6.	Keasaman	ml NaOH/kg	Maks 50
7.	Padatan tak larut dalam air	% b/b	Maks 0,5
8.	Abu	% b/b	Maks 0,5
9.	Cemaran logam		
	Timbal (Pb)	mg/kg	Maks 1,0
	Cadmium (Cd)	mg/kg	Maks 0,2
	Merkuri (Hg)	mg/kg	Maks 0,03
10.	Cemaran arsen (As)	mg/kg	Maks 1,0
11.	Kloramfenikol	mg/kg	Tidak terdekteksi

Sumber : (SNI, 2018, p. 5)

c. Kandungan Gizi

Madu memiliki kandungan gizi yang kompleks yaitu setidaknya terdiri dari 181-200 zat yang berbeda. Madu terdiri atas

75-80% monosakarida (fruktosa 38,2% dan glukosa 31,3%), disakarida (1,31% sukrosa, laktosa 7,11%, dan maltose 7,31%), dan air (15-23%) (Bogdanov *et al.*, 2004, p. 5). Sementara, protein, enzim (invertase, diastase, katalase, glukosa oksidase, fostafase, dan protease), asam amino, asam organik, vitamin (B1, B2, B3, C, A, E), mineral (Na, Ca, K, Mg, Cl, Fe, dan Zn), dan senyawa polifenol yang jumlahnya lebih dari 150 senyawa menempati sebagian kecil persentase kandungan pada madu (Bogdanov *et al.*, 2004; Vorlov & Piidal, 2005).

Madu merupakan produk tinggi antioksidan karena tingginya kandungan polifenol (Pebiningrum *et al.*, 2017). Polifenol dalam madu berkaitan dengan aktivitas antioksidan. Salah satu jenis antioksidan yang terkandung adalah fenolat. Komponen fenolat terdiri dari pemerangkap radikal peroksil karena adanya cincin aromatik dengan gugus hidroksil yang mengandung hidrogen. Fenolat yang utama dalam madu randu adalah asam klorogenat dan asam kafeat. Asam kafeat mampu mencegah stress foto-oksidatif pada kulit (Chayati & Miladiyah, n.d.). Selain itu, madu bunga randu juga memiliki fenolat berupa flavonoid yang mampu berfungsi sebagai antimikroba. Semakin tinggi kadar fenolat pada madu, maka kadar pH akan semakin rendah atau madu semakin berasa asam (Chayati, 2012).

Hasil analisis madu bunga randu disebutkan dalam tabel di bawah ini;

Tabel 6 Hasil Analisis Madu Bunga Randu

No	Parameter	Persyaratan SII-86	Kandungan
1	Kadar Air	Maks.25%	21,68%
2	Keasamaan	Maks 40 ml NaOH 1N/kg	8,94 ml NaOH 1N/kg
3	Enzim Diastase	Min. 3 DN	15,52 DN
4	Hidroksi Metil Furfural (HMF)	Maks. 40 mg/kg	0,23 mg/kg
5	Kadar abu	Maks. 0.5%	0,30%
6	Gula Pereduksi	Min. 50%	67,82%

No	Parameter	Persyaratan SII-86	Kandungan
7	Sukrosa	Maks. 10%	2,80%
8	Padatan tak larut	Maks. 0,5%	0,03%
9	Asam Benzoate		-
10	Zn		1,03 ppm
11	Pb		-
12	Cu		0,25 ppm

Sumber : (Lovita, 2019)

d. Manfaat

Antioksidan tinggi pada madu berfungsi sebagai antikanker, pencegah jantung koroner, radang, proses degenerasi saraf, dan penuaan. Selain itu, madu memiliki efek farmakologis diantaranya sebagai antibakteri, antimutagenik, antitumor, antiinflamasi, vasolidator, dan penurun kadar kolesterol (Chayati & Miladiyah, n.d., p. 12). Sebagai pencegah jantung koroner, madu memiliki tiga peran utama didalamnya yaitu : (A) meningkatkan vasodilatasi koroner, (B), penurunan kemampuan trombosit darah untuk membeku, (C) mencegah oksidasi LDL (Khalil & Sulaiman, 2010, p. 316).

Manfaat madu juga dijelaskan dalam Al-Qur'an surah An-Nahl ayat 69, yang berbunyi :

ثُمَّ كُلِيْ مِنْ كُلِّ الثَّمَرٰتِ فَاسْلُكِيْ سُبُلَ رَبِّكِ ذُلُلًاۗ يَخْرُجُ مِنْۢ بُطُوْنِهَا شَرَابٌ مُّخْتَلِفٌ اَلْوَانُهٗ فِيْهِ شِفَاۤءٌ لِّلنَّاسِۗ اِنَّ فِيْ

ذٰلِكَ لَاٰيَةً لِّقَوْمٍ يَّتَفَكَّرُوْنَ

Artinya :

"Dari perut lebah itu keluar minuman (madu) yang bermacam-macam warnanya, di dalamnya terdapat obat yang menyembuhkan bagi manusia. Sesungguhnya pada demikian itu benar-benar terdapat tanda (kebesaran Tuhan) bagi orang-orang yang memikirkan.

Ayat ini menjelaskan bahwa madu memiliki manfaat untuk manusia sebagai obat. Pernyataan ini sudah dibuktikan melalui empiris maupun kajian ilmiah. Manfaat yang dirasakan dari

mengonsumsi madu antara lain penurunan risiko penyakit kardiovaskular, gangguan pendengaran, gangguan pernafasan, kelelahan, influenza, rambut rontok, infeksi saluran kemih, infertilitas, serta suplemen penambah berat badan (Kamil *et al.*, 2015, p. 35).

3. Aktivitas Antilipidemik Kefir Madu

Beberapa penelitian mengungkapkan peran kefir sebagai antilipidemik lewat perbaikan modulasi metabolisme lipid dalam tubuh lewat berbagai mekanisme. Studi dari Liu *et al* (2006) mengungkap efek mengonsumsi kefir dari susu atau susu kedelai bisa menurunkan kadar kolesterol, non-HDL, dan trigliserol, serta meningkatkan kadar HDL. Selain mampu memperbaiki profil lipid darah, kefir juga memengaruhi perkembangan obesitas (Adnan, 2021). Berbagai mekanisme kefir sebagai antilipidemik adalah sebagai berikut:

a. Menurunkan stress oksidatif

Flavonoid merupakan antioksidan eksogen yang berfungsi dalam mencegah kerusakan sel akibat stress oksidatif. Stres oksidatif merupakan ketidakseimbangan antara produksi ROS dengan antioksidan yang disebabkan oleh efek merusak ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang melebihi kemampuan sistem pertahanan antioksidan (Ardiaria, 2019).

Peroksida lipid merupakan produk reaksi antara ROS dengan asam lemak tak jenuh ganda. Peroksida lipid diawali dengan adanya kadar LDL serta komponen asam lemak tidak jenuh ganda yang tinggi dalam ester lipid serta kolesterol. Radikal bebas yang terus meningkat mempengaruhi peningkatan produk peroksida lipid yang menghasilkan stress oksidatif (Rahayu & Kumala, 2021). Stres oksidatif plasma berkorelasi positif dengan peningkatan trigliserida plasma dan berkorelasi terbalik dengan rendahnya kadar HDL (Bonomini *et al.*, 2015).

Flavonoid memiliki gugus hidroksil yang mampu mendonorkan ion hidrogen sehingga dapat menetralkan efek toksik radikal bebas serta sebagai antioksidan tidak langsung dengan meningkatkan ekspresi gen antioksidan endogen lewat aktivasi *Nuclear factor erythroid 2-related factor* (Nrf2) yang berperan dalam sintesis enzim antioksidan endogen seperti SOD. Adanya kemampuan ini mampu mengurangi stress oksidatif yang terjadi (Muhajirin *et al.,* 2019).

b. Menghambat aktivitas lipogenesis

Lipogenesis diartikan sebagai proses deposisi lemak yang meliputi proses sintesis asam lemak kemudian sintesis trigliserida yang terjadi di hati tepatnya pada daerah sitoplasma, mitokondria, dan jaringan adiposa. Lipogenesis distimulasi oleh insulin melalui pengambilan glukosa pada jaringan adiposa melalui transporter glukosa menuju membran plasma, aktivasi enzim lipogenik dan glikolitik dan penghambatan liposis., serta menyebabkan SREBP-1c (Saponaro *et al.,* 2015). 3 molekul yang terlibat antara lain C/EPBα-β, PPARγ (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Y)*, dan SREBP-1c (*Sterol Regulatory Element Binding Protein-1c*) (Radiati *et al.,* 2022).

Kefir kaya akan asam amino yang secara signifikan mengurangi ekspresi SREBP-1c sehingga FAS (*fatty acid synthase*) dapat ditekan lalu lipogenesis dapat dikendalikan (Radiati *et al.,* 2022). Selain itu, kefir juga menekan PPARγ yang merupakan regulator dalam adipogenesis (pembentukan adiposit), sehingga timbul oksidasi lipid, dan hambatan pada proses adipogenesis maupun lipogenesis pada adiposit. Penekanan pada laju lipogenesis berdampak pada penurunan akumulasi lemak di jaringan adiposa dan ukuran adiposa untuk menyimpan lemak (Adnan, 2021).

c. Menurunkan sintesis kolesterol

Bakteri probiotik dalam kefir memproduksi *Short Chain Fatty Acids* (SCFAs) seperti asam asetat, butirat, dan propionat yang bertugas dalam menghambat enzim HMG-CoA (*3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme-A*) (Adnan, 2021). Selain probiotik, kandungan flavonoid juga bertindak sebagai inhibitor enzim ini (Artha *et al.*, 2017).

d. Membantu konversi kolesterol menjadi asam empedu

Sebagian kolesterol yang mencapai organ hati akan diubah menjadi asam empedu, yang sebagian dikeluarkan melalui feses, atau sebagian diabsorpsi oleh usus yang bertindak seperti detergen dan membantu proses penyerapan lemak dari makanan (Utami, 2022). Salah satu jenis SCFAs, yaitu asetat berfungsi dalam pengekspresian *cholesterol 7α-hydroxylase* (CYP7A1) yang berperan dalam meningkatkan konversi kolesterol menjadi asam empedu di hati (Artha *et al.*, 2017).

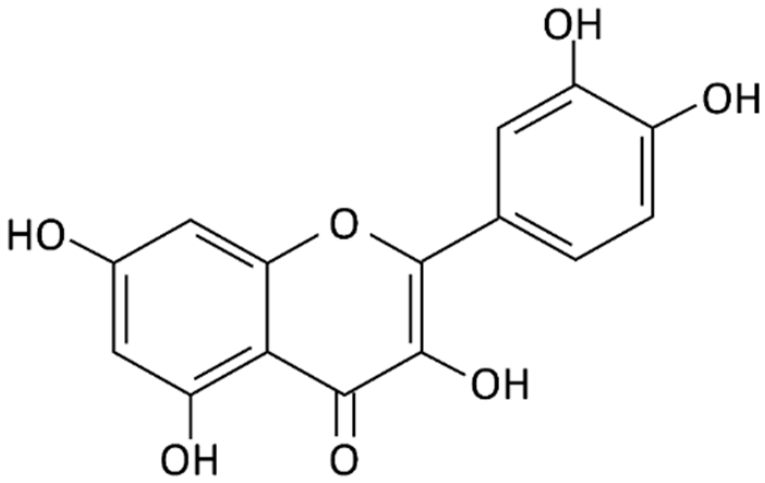
Probiotik dalam kefir juga mampu memproduksi enzim *Bile Salt Hydrolase* (BSH). Enzim BSH berfungsi dalam mengkatalis reaksi hidrolisis asam empedu terkonjugasi sehingga menghasilkan asam empedu bebas dan asam amino. Enzim BSH berperan memisahkan glisin atau taurin dari garam empedu terkonjugasi sehingga dihasilkan garam empedu bebas atau terdekonjugasi. Hal ini berakibat pada sulitnya absorpsi asam empedu, sehingga asam empedu yang dieksresikan melalui feses meningkat. Kondisi ini berdampak pada naiknya kebutuhan kolesterol dalam tubuh sehingga kolesterol dalam darah menurun (Lestari, 2017).

4. Quercetin

a. Definisi

Quercetin atau dikenal dengan nama lain 3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone merupakan salah satu senyawa dari golongan

flavanol dari flavonoid yang banyak terkandung dalam buah dan sayur seperti bawang, molokheya, brokoli, kangkong, teh hitam, jeruk, blueberry, dan apel (Kawabata *et al.,* 2015). Quercetin merupakan salah satu flavonoid yang menarik dikarenakan ketersediaannya pada bahan makanan yang melimpah (Xiao *et al.*, 2018). Quercetin memiliki sifat farmakologis diantaranya sebagai anti-inflamasi, antikanker, antidiabetes, neuroprotektif, kardioprotektif, profilaksis osteoporosis dan anti-alergi (Xu *et al.*, 2015).



Gambar 1 Struktur Quercetin

Sumber : (Kartika *et al.*, 2021)

Menurut eksperimen sitologi, quercetin secara spesifik mampu menurunkan kadar gula darah, menghambat oksidasi LDL, meningkatkan ekspresi GLUT4, dan memperkuat penyerapan glukosa pada permukaan tulang. Quercetin berwarna kuning apabila diekstraksi dengan etanol atau methanol dan tidak larut dalam eter yang tidak memiliki gugus karbohidrat dalam susunannya yang terdiri dari tiga cincin dan lima gugus hidroksil.

b. Efek antilipidemik quercetin

Pemberian quercetin pada hewan coba memberikan penurunan kadar glukosa dibandingkan pada kelompok kontrol maupun dan tidak mengalami penurunan maupun peningkatan kadar insulin. Hewan coba yang menerima 0,08% quercetin menunjukkan perbaikan dalam kenaikan plasma adiponektin, kolesterol HDL, penurunan pada kadar kolesterol total dan plasma triasilgliserol, dan peningkatan enzim liver yang memiliki fungsi pada proses detoksifikasi secara signifikan (Chen & Wang, 2005).

Quercetin memiliki sifat langsung dalam menangkap radikal bebas, menghambat peroksidasi lipid, dan menurunkan aktivitas atau ekspresi beberapa enzim penting yang terlibat dalam produksi spesies oksidan, misalnya induksi *nitric oxide synthase* dan *xanthine oxidase*. Selain itu, quercetin juga mampu melemahkan ekspresi dari sitokin pro-inflamasi, menghalangi NF-κB, siklooksigenase, dan lipoksigenasi. Sifat antioksidan dan anti-inflamasi ini menjadikan quercetin sebagai peningkat kesehatan kardiovaskular (Sahebkar, 2017).

Pemberian quercetin mampu menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, dan asam lemak bebas dalam serum, LDL, serta menaikkan kadar HDL (Russo *et al.,* 2012). Penelitian yang dilakukan pada hewan coba menyimpulkan bahwa pemberian qurcetin mampu memodulasi kadar lipoprotein yang beredar (Sahebkar, 2017). Perbaikan kadar trigliserida dalam darah diinisiasi oleh perangsangan jalur lipolitik yang melibatkan plasma lipoprotein lipase. Quercetin juga mampu menurunkan aktivitas dan tingkat mRNA beberapa enzim yang terlibat dalam sintesis asam lemak (Roman Junior *et al.*, 2015). Selain itu, quercetin juga mengurangi penyerapan kolesterol dengan cara yang bergantung

pada dosis dan menurunkan penyerapan kolesterol dengan mempengaruhi sel epitel usus (Nekohashi *et al.*, 2014).

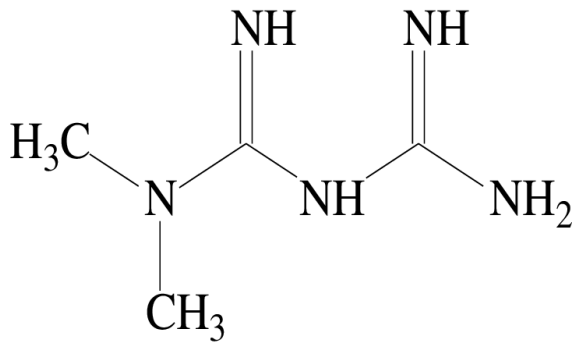
c. Dosis

Tikus diabetes yang diinduksi oleh STZ dan menerima quercetin 10 dan 15 mg/kg selama 10 hari mampu menurunkan glukosa darah, trigliserida, dan kolesterol (Vessal *et al.,* 2003). 15 mg/kg quercetin selama 4 minggu pada tikus diabetes dengan induksi STZ mampu menurunkan peroksidasi lipid, kadar gula darah, dan enzim liver lewat peningkatan aktivitas antioksidan (Abdelmoaty *et al.*, 2010). Penelitian lain menunjukkan bahwa pemberian quercetin 15 mg/kg pada tikus dengan induksi diet hiperkolesterolemia mampu menurunkan enzim hepatik, trigliserida, dan kolesterol dengan perannya sebagai antioksidan (Mariee *et al.*, 2012).

5. Metformin

a. Definisi

Metformin (N,N-*dimethylbiguanide*) merupakan obat yang digunakan untuk menangani diabetes mellitus tipe 2. Metformin sebagai obat antidiabetes memiliki efek samping berupa gangguan gastrointestinal seperti diare, mual, muntah, dan perut kembung (Widiasari & Hervani, 2023). Metformin mengaktivasi jalur sinyal intraseluler dalam merespon perubahan energi seluler pada otot skeletal, yang dapat menambah penyerapan glukosa (Diniz Vilela *et al.*, 2016).



Gambar 2 Struktur Metformin

Sumber : (Judeh *et al.,* 2020)

Beberapa penelitian mengatakan bahwa efek utama metformin adalah dengan menghambat kompleks mitokondial 1 (NACH : *ubiquinone oxidoreductase*). Kompleks mitokondrial 1 berkontribusi terhadap produksi ROS. Penghambatan terhadap kompleks ini terbukti mampu menurunkan produksi dari spesies reaktif, karena terdapat pengurangan pengangkutan elektron dari NADH plus H^+. Oleh karena itu, efek metformin dalam mengurangi ROS mitokondria endogen terbukti (Diniz Vilela *et al.,* 2016). Selain itu, metformin juga berperan dalam meningkatkan sensitifitas terhadap insulin dan menurunkan produksi glukosa yang ada dalam hati (Widiasari & Hervani, 2023). Selain sebagai antihiperglikemik, metformin juga mampu menurunkan risiko kanker dan penyakit kardiovaskular (CVD) (Xu *et al.,* 2015).

b. Peran Metformin sebagai Antilipidemik

Metformin menginduksi perubahan besar pada serum lipid. Metformin dilaporkan mampu menurunkan kadar kolesterol LDL dan kolesterol total (Xu *et al.,* 2015). Metformin dapat meningkatkan kadar adiponektin secara bermakna. Metformin bekerja pada jaringan adiposa melalui aktivasi enzim AMPK (Adenosin Monophospat Protein Kinase) lewat jalur LKB-1.

Metformin berperan dalam mengaktivasi jalur LKB-1 dengan menurunkan konsentrasi ATP sel sehingga ratio AMP/ATP meningkat. Peningkatan jalur LKB-1 membuat enzim AMPK teraktivasi. Aktivasi enzim AMPK berhubungan pada terhambatnya sekresi dan ekspresi dari sitokin proinflamasi TNF-α dan Interleukin-6 (IL-6). TNF-α dan IL-6 bekerja saling menghambat dengan adiponektin. Sehingga, penurunan produksi dan ekspresi TNF-α dan IL-6 akan meningkatkan produksi adiponektin (Manaf *et al.*, n.d.).

Peningkatan adiponektin berkorelasi sedang dengan penurunan kadar trigliserida. Pada jaringan adiposa, adiponektin akan mengaktivasi enzim AMPK sehingga akan menghambat sintesis asam lemak dan menekan lipolisis, akibatnya sintesis trigliserida menurun. Sementara, pada organ hati, adiponektin yang mengaktivasi enzim AMPK yang akan menghambat fosforilasi dari Asetil Co-A Carboxilase (ACC) yang mengkatalisis lipogenesis, sehingga akan menurunkan produksi asam lemak dan meningkatkan oksidasi asam lemak (Zhou *et al.*, 2001). Disamping itu, enzim AMPK akan mengurangi ekspresi SREBP-1 (*Sterol Regulatory Element Binding Protein-1*) yang berakibat pada penurunan ekspresi enzim-enzim lipogenik yang berperan dalam proses sintesis trigliserida dan perlemakan hati (Ruan *et al.*, 2002 Zhou *et al.*, 2001).

Pada hewan coba, pemberian adiponektin akan menurunkan ekspresi protein yang berkaitan dengan transport asam lemak, sehingga influx asam lemak ke dalam sel hati menurun dan produksi trigliserida ikut rendah (Yamauchi *et al.*, 2001).

c. Dosis Metformin pada Tikus

Metformin diberikan dalam berbagai dosis. Metformin 87,8 mg/kgBB dengan pemberian 1 mL/kgBB selama 30 hari mampu

menurunkan gula darah puasa pada tikus diabetes tipe 2 (Kurniati *et al.,* 2023). Metformin dengan dosis 4,5 mg/100 g BB mampu menurunkan kadar trigliserida tikus sindrom metabolik (Mujayanah *et al.,* 2023).

Pada manusia, metformin diberikan dengan dosis rendah yaitu berkisar 500-850 mg untuk menghindari atau menimimalkan keluhan efek samping gangguan pada gastrointestinal (Riwu *et al.*, 2015, p. 155). Penggunaan dosis metformin sebanyak 63 mg/kgBB pada tikus didasarkan atas konversi dosis 700 mg pada manusia dengan berat 70 kg, sehingga didapatkan dosis metformin pada tikus 63 mg/kgBB. Hal ini sama seperti penelitian yang dilakukan oleh Prasetyo *et al.,* (2016) yang menghasilkan penurunan glukosa darah selama 7 hari pemberian metformin dengan dosis 63 mg/kgBB.

6. High Fat Diet (HFD)

a. Pengertian

Konsumsi lemak jenuh dan kolesterol tinggi dapat memicu terjadinya sindrom metabolik (Tsalissavrina *et al.,* 2006). *High fat diet* atau diet tinggi lemak dapat mengakibatkan peningkatan ukuran sel lemak (hipertropi) dan jumlah sel lemak (hiperplasia) yang menyebabkan adanya penumpukan lemak visceral (Mawarti *et al.,* 2012). Penumpukan lemak viseral berhubungan dengan terjadinya obesitas sentral. Secara metabolik, lemak viseral bersifat lebih aktif dibandingkan dengan lemak perifer (Rohman, 2007) .

b. Mekanisme perusakan HFD pada sistem organ

Penumpukan lemak pada kondisi obesitas memicu peningkatan *free fatty acid* dari hasil lipolisis. Peningkatan *free fatty acid* berimplikasi pada peningkatan glukoneogenesis, peningkatan produksi glukosa, dan penurunan ekstraksi insulin, sehingga terjadi hiperinsulinemia. Sementara, di otot akan terjadi penurunan pemakaian glukosa dan penurunan sekresi insulin. Pada

sel lemak akan terjadi pengeluaran sitokin (adipositokin) seperti hal nya angiotensin, TNF α, resistin, dan leptin. Adanya TNF α menghambat aktivitas tirosin kinase pada reseptor insulin dan menurunkan ekspresi GLUT-4 di sel lemak dan sel otot (Rohman, 2007).

Peningkatan aktivitas chanel Na-K ATP-ase dipicu oleh adanya kondisi hiperinsulinemia. Peningkatan aktivitas ini membawa peningkatan kontraksi otot polos pembuluh darah, Selain itu, kondisi resistensi insulin menyebabkan peningkatan liposisis yang membawa pada kondisi meningkatnya *free fatty acid* dalam plasma yang akan meningkatkan *uptake free fatty acid* ke dalam liver. Kondisi hiperinsulinemia juga membawa pada kenaikan ekspresi sterol regulation element binding protein (SREBP-1) yang berfungsi sebagai faktor transkripsi aktivasi gen lipogenesis di liver (Rohman, 2007).

Peningkatan SREBP-1 ini memicu adanya hipertrofi adiposit dan pembentukan adiposit baru yang memicu terjadinya hiperplasi adiposit dan mengakibatkan peningkatan *free fatty acid* (Mawarti et al., 2012). Meningkatnya *free fatty acid* serta *hepatic lipase* akan menyebabkan tinggi nya peningkatan VLDL dan LDL, dan menyebabkan peningkatan katabolisme HDL sehingga HDL menjadi rendah (Rohman, 2007).

Penelitian yang dilakukan oleh Sa'adah (2016) menyatakan bahwa diet tinggi lemak mampu mempengaruhi kadar kolesterol total serum darah. Setelah diberikan diet tinggi lemak, kadar kolesterol total tikus hiperlipidemia meningkat sangat signifikan hingga mencapai 240,56-245,63 mg/dL. Pemberian diet tinggi lemak selama 30 hari menyebabkan peningkatan pada kadar kolesterol tikus melebihi 200 mg/dl sehingga tikus dinyatakan dalam kondisi hiperlipidemia (Sa'adah, 2016).

c. Karakteristik Model Hewan HFD

Hewan coba (tikus) dapat diinduksi menjadi obesitas dengan meningkatkan asupan lemak (40-60% dari total kalori). Kebutuhan kalori harian tikus berkisar 10-15 kcal/hari. Peningkatan proporsi lemak pada pakan tikus (<85% total kalori), karbohidrat, garam, dan kolesterol dapat menginduksi model hewan untuk penelitian obesitas, resistensi insulin, hipertensi, aterosklerosis, dan dislipidemia (Brito-Casillas *et al.,* 2016).

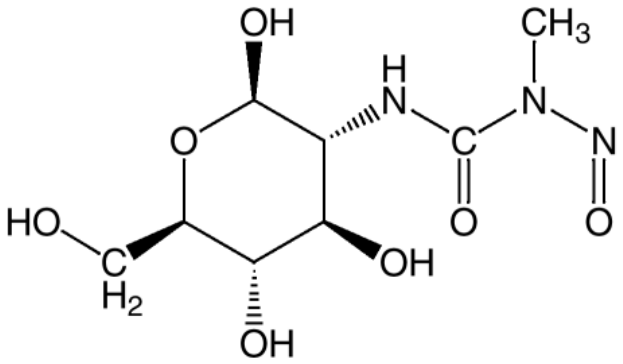
Karakteristik model hewan diet tinggi lemak adalah obesitas, toleransi glukosa terganggu, dan resistensi insulin. Diet tinggi lemak pada hewan coba lebih efektif pada tikus jenis Sprague-Dawley dibanding tikus strain lainnya. Pada diet dengan durasi lama, ditemukan adanya hipeinsulinemia dan hiperlipidemia (King, 2012).

Pertimbangan yang harus diperhitungkan dalam menerapkan diet tinggi lemak pada tikus adalah dalam pemilihan usia tikus. Tikus usia 6-8 minggu dinilai lebih efektif untuk dikembangkan menjadi tikus diabetes (Reuter, 2007). Derajat hiperglikemia bergantung pada jumlah lemak, tipe lemak, dan durasi diet. Kekurangan metode ini adalah memerlukan waktu relatif panjang (>10 minggu) untuk menginduksi model ini (Reuter, 2007).

7. Streptozotocin (STZ)

a. Pengertian

Streptozotocin (STZ) atau 2-deoksi-2-(3-metil-nitrosourea)-1-D-glukopiranosa merupakan salah satu senyawa alami yang bisa dijumpai pada bakteri *Streptomyces achromogenes* dan memiliki efek terhadap antibakteri spektrum luas. Molekul STZ memiliki berat 265 g/mol dengan struktur yang terdiri atas gugus nitrosourea dengan gugus metil yang terikat pada ujung yang satu dan molekul glukosa yang terikat dengan ujung yang lain (Eleazu *et al.*, 2013).



Gambar 3 Struktur Streptozotocin
Sumber : (Mawlieh *et al.,* 2020)

STZ awalnya dikenal sebagai obat kemoterapi untuk mengobati kanker pankreas. Pada tahun 1963, STZ diketahui bersifat diabetogenik. Sejak saat itu, STZ digunakan sebagai salah satu obat yang berfungsi menginduksi DM pada hewan coba. Hewan coba yang biasa diinjeksi oleh STZ antara lain tikus, mencit, monyet, hamster, dan kelinci.

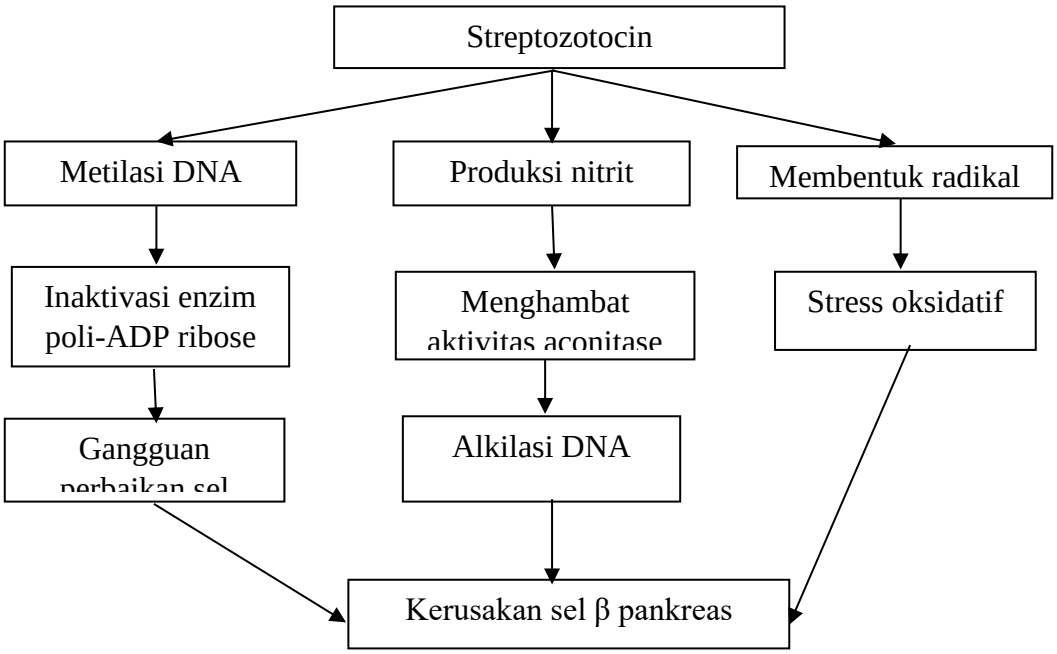
b. Cara Kerja Streptozotocin

STZ mengandung sifat sitotoksik terhadap sel β pankreas yang efeknya bisa terlihat setelah 72 jam pasca pemberian STZ. Efek ini juga bergantung pada dosis yang diberikan. Selain sel β pankreas, STZ juga merusak jantung, jaringan lemak, meningkatkan stress oksidatif, inflamasi, serta disfungsi endotel (Valentovic *et al.,* 2006).

Gugus metilnitrosourea STZ merusak sel dengan menyebabkan metilase DNA, terutama pada posisi O^6 guanin. Kerusakan DNA ini berujung pada nekrosis sel β pankreas melalui deplesi simpanan energi seluler. Adanya usaha memperbaiki DNA melalui aktivasi poli ADP ribose polymerase (PARB) menyebabkan berkurangnya NAD^+ seluler *(Eleazu et al.,* 2013).

STZ merusak sel melalui tiga jalur (Eleazu *et al.*, 2013) yaitu:

1. Metilasi DNA melalui pembentukan ion carbium (CH_2^+) sehingga menyebabkan aktivasi enzim nuclear poli adp-riobosa sintase yang berperan pada mekanisme perbaikan sel
2. Produksi nitrit oksida
3. Pembentukan radikal bebas seperti hidrogen peroksida



Gambar 4 Mekanisme Kerja Streptozotocin

c. Injeksi Streptozotocin pada Hewan Coba

Streptozotocin (STZ) diinjeksikan pada hewan coba dengan dosis 35-65 mg/kg BB tikus dan 100-200 mg/kg BB pada mencit. Beberapa tingkatan dosis STZ yang digunakan seperti injeksi tunggal STZ dosis tinggi (>65 mg/kgBB), injeksi berulang dosis rendah (<35 mg/kgBB), atau kombinasi injeksi STZ dengan diet rendah lemak. Injeksi STZ dosis tinggi (>65 mg/kgBB) menyebebkan kerusakan massif pada pankreas sehingga lebih menghasilkan pada DM tipe 1. Sedangkan, injeksi STZ dosis menengah (40-55 mg/kgBB) menyebabkan gangguan sekresi insulin parsial seperti DM tipe 2. Injeksi STZ dosis rendah (<35

mg/kgBB) pada tikus diet normal tidak menunjukkan gambaran hiperglikemia (Srinivasan & Poduri, 2007).

d. Model diet tinggi lemak – streptozotocin

Model diet tinggi lemak dan STZ dinilai sangat berguna dan mudah dilakukan. Model ini dilakukan dengan cara memberikan diet tinggi lemak selama periode waktu tertentu, dan ketika dewasa tikus diinjeksi STZ. Model ini sangat mirip dengan untuk menggambarkan pathogenesis DM pada manusia. Dasar pemikiran model ini adalah pemberian diet tinggi lemak akan menyebabkan resistensi insulin dan streptozotocin dosis rendah akan merusak sebagai sel β pankreas sehingga menghasilkan hiperglikemia stabil. Model ini akan memberikan manifestasi klinis berupa defisiensi insulin dan resistensi insulin (Chen & Wang, 2005).

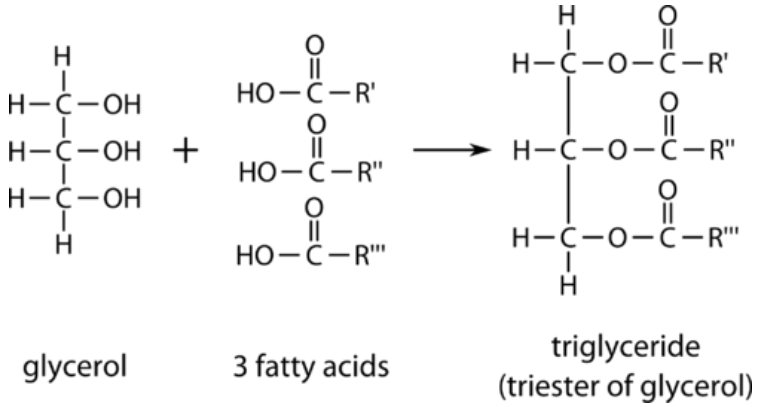
Model diet tinggi lemak dan STZ rendah rendah dipengaruhi oleh durasi diet tinggi lemak, dosis STZ yang digunakan, dan usia tikus. Secara umum, model diet ini dilakukan dengan memberikan diet tinggi lemak yang mengandung 40-50% kalori dalam bentuk lemak selama 4-8 minggu dan dosis yang digunakan adalah 20-50 mg/kgBB. Model diet ini sangat sensitif terhadap dua obat antidiabetes yang digunakan untuk terapi DM tipe 2 sehingga model ini sangat praktis untuk skrining obat antihiperglikemik baru. Diet model ini menginduksi diabetes dengan tingkat keberhasilan tinggi dibandingkan model lainnya dan merupakan pendekatan terbaik untuk menginduksi DM tipe 2 (Husnah *et al.*, 2022). Penelitian yang dilakukan oleh (Nadif, 2016) menyatakan lama pemberian HFD selama 2 bulan dan induksi STZ peroral menyebabkan peningkatan kolesterol total dan kadar trigliserida.

8. Trigliserida

a. Pengertian

Trigliserida merupakan lemak makanan yang umumnya terdiri dari gliserol-3-fosfat oksidase. Trigliserida dibentuk oleh esterifikasi

gliserol dan tiga asam lemak yang dibawa oleh lipoprotein serum (H & Febiola, 2017). Trigliserida merupakan simpanan lemak dalam tubuh yang berfungsi sebagai sumber energi. Ketika tubuh membutuhkan energi, trigliserida akan dipecah oleh enzim lipase dalam sel lemak menjadi asam lemak dan gliserol yang kemudian dilepaskan ke dalam pembuluh darah (Mamay *et al.*, 2023).



Gambar 5 Struktur Trigliserida
Sumber : (Libretext, 2024)

Konsumsi makanan tinggi lemak menaikkan kadar trigliserida dalam tubuh. Kelebihan kadar trigliserida (hipertrigliseridemia) merupakan salah satu ciri dislipidemia yang dihubungkan dengan abnormalitas metabolisme lipid, transportasi lipid plasma, dan gangguan sintesis serta degradasi lipoprotein plasma. Kadar trigliserida yang tinggi juga menjadi sebab adanya aterosklerosis. Trigliserida yang terbungkus dalam lipoprotein akan dibawa oleh VLDL dan LDL ke seluruh tubuh, termasuk ke dalam sel endotel arteri. Dalam sel endotel arteri, oksidasi trigliserida menyebabkan pembentukan radikal bebas yang merusak sel endotel (Agung, 2021).

b. Metabolisme Trigliserida

Metabolisme trigliserida dibagi menjadi 2 jalur :

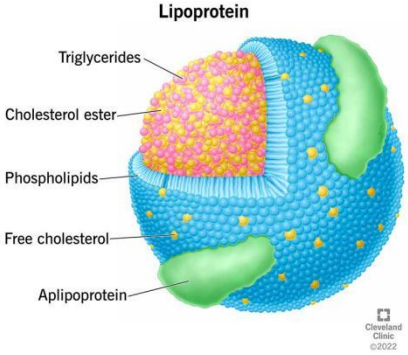
1) Jalur eksogen

Lemak yang berasal dari makanan terdiri atas trigliserida dan kolesterol. Kedua unsur ini akan diserap oleh usus dan

masuk dalam darah. 90% trigliserida disintesis melalui jalur eksogen yaitu yang berasal dari makanan (Lowe, 2002). Trigliserida diserap sebagai asam lemak bebas yang kemudian diubah menjadi trigliserida kembali dalam usus halus (Winarni, 2017).

Lemak bersifat tidak larut dalam air, sehingga juga tidak larut dalam plasma. Agar bisa dibawa masuk dalam peredaran darah, lemak berikatan dengan protein tertentu dan membentuk makromolekul larut air. Trigliserida dan kolesterol dalam makanan bersama fosfolipid dan apolipoprotein membentuk partikel besar lipoprotein yang disebut kilomikron (Winarni, 2017).

Lipoprotein merupakan kumpulan dari protein yang berfungsi sebagai pengangkut lipid hidrofobik seperti trigliserida, fosfolipid, dan kolesterol yang terbentuk di usus halus dan hati. Struktur inti lipoprotein bersifat hidrofobik, namun struktur luarnya hidrofilik. Lipoprotein berperan dalam mengangkut lemak hidrofobik dalam darah yang tersusun atas trigliserida, ester kolesterol dan kolesterol bebas serta fosfolipid sebagai kulit luarnya karena bersifat hidrofilik. Selain itu, juga terdapat protein hidrofilik atau apolipoprotein (Morgana, 2022).



Gambar 6 Struktur Lipoprotein

Sumber : (Cleveland Clinic, 2022)

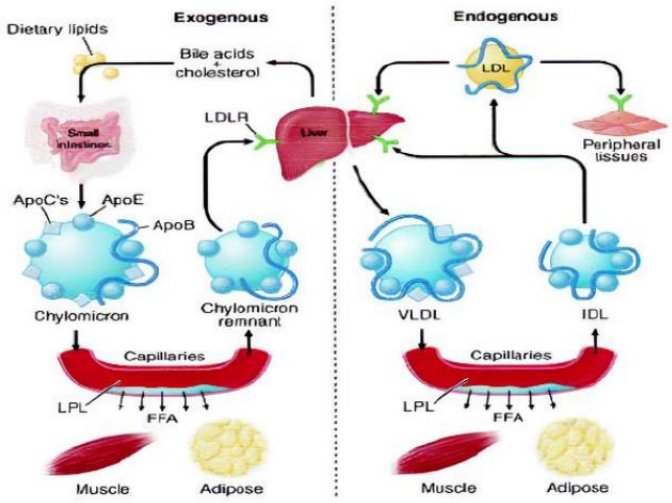
Trigliserida dalam kilomikron akan diurai oleh enzim lipoprotein lipase dari endotel dan menghasilkan asam lemak bebas dan kilomikron remnant. Di dalam jaringan lemak (adiposa), asam lemak bebas disimpan menjadi trigliserida kembali. Jika jumlah trigliserida melimpah, sebagian akan dialihkan ke organ hati untuk menjadi bahan pembentukan trigliserida hati. Jika tubuh memerlukan energi dari lemak, simpanan trigliserida dipecah menjadi asam lemak dan gliserol dan ditansfer ke berbagai sel untuk dioksidasi menjadi energi. Proses pemecahan lemak jaringan ini dinamakan lipolisis (Winarni, 2017).

Kilomikron remnant hasil penguraian oleh enzim lipoprotein lipase akan dimetabolisme dalam hati dan menghasilkan kolesterol bebas. Sebagian kolesterol ini diubah menjadi asam empedu yang membantu proses pencernaan lemak. Sebagian lagi, kolesterol ini dikeluarkan melalui saluran empedu tanpa dimetabolisme menjadi asam empedu kemudian organ hati akan mendistribusikan kolesterol ke jaringan tubuh lainnya lewat jalur endogen. Kilomikron yang tersisa (lemaknya telah diambil), dibuang organ hati ke aliran darah (Adam, 2009).

2) Jalur endogen

Trigliserida setelah diserap oleh usus mengalami hidrolisis dan masuk ke dalam plasma menjadi VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) yang dibentuk oleh hati dengan bantuan insulin (H & Febiola, 2017). VLDL akan mengalami hidrolisis dalam sirkulasi oleh lipoprotein lipase yang juga menghidrolisis kilomikron menjadi IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*). Partikel IDL diambil oleh hati dan mengalami pemecahan menjadi produk akhir yaitu LDL. LDL akan diambil oleh reseptor LDL di hati dan akhirnya

mengalami katabolisme. LDL bertugas dalam menghantar kolesterol ke dalam tubuh.



Gambar 7 Metabolisme Endogen dan Eksogen Trigliserida

c. Faktor-Faktor yang Dapat Mempengaruhi Kadar Trigliserida

Kadar trigliserida dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya jenis kelamin, usia, aktivitas fisik, serta asupan (Watuseke et al., 2016a).

1) Jenis kelamin

Konsentrasi trigliserida meningkat pada wanita dan menurun pada pria seiring bertambahnya usia. Wanita *premenopause* memiliki konsentrasi trigliserida yang rendah dibandingkan dengan pria dan wanita *postmenopause*. Hal ini dikarenakan adanya penurunan hormon estrogen setelah menopause (L. Zhang *et al.*, 2019). Terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa wanita sangat sensitive terhadap efek aterogenik trigliserida. Selain efek aterogenik langsung, efek metabolik hipertrigliseridemia mendorong dan membantu perkembangan aterosklerosis. Ketika konsentrasi trigliserida meningkat, partikel LDL menjadi lebih aterogenik (Acartürk *et al.*, 2004).

2) Usia

Nilai trigliserida meningkat seiring dengan bertambahnya usia, terlebih pada wanita (Acartürk *et al.*, 2004; P. Zhang *et al.*, 2020). Peningkatan kadar trigliserida dimulai ketika usia 20 tahun hingga 40 tahun. Hal ini seperti hasil penelitian yang dilakukan oleh Watuseke (*et al.*, 2016b) yang menyatakan bahwa kadar trigliserida tertinggi terjadi pada kelompok usia 31-40 tahun.

3) Aktivitas fisik

Aktivitas fisik dikenal sebagai faktor protektif progesifitas penyakit jantung. Kadar trigliserida serum rendah, rasio trigliserida rendah dibandingkan kolesterol HDL, serta konsentrasi kolesterol HDL lebih tinggi diketahui terjadi pada individu dengan tingkat aktivitas fisik baik. Lebih jauh, terdapat hubungan yang jelas antara pengeluaran energi melalui aktifitas fisik dengan parameter lipid (Rassem *et al.*, 2016) .

4) Asupan

Kadar trigliserida dalam darah dipengaruhi salah satunya oleh asupan. Asupan lemak dan karbohidrat yang tinggi mampu meningkatkan kadar trigliserida dalam darah. Tingginya kadar trigliserida dalam darah bisa diatasi dengan pengaturan asupan. Asupan yang baik seperti konsumsi sayur dan buah yang kaya vitamin dan serat dapat menurunkan kadar trigliserida dalam darah (Watuseke et al., 2016a).

d. Parameter Kadar

Peningkatan pada kadar trigliserida disebut juga dengan hipertrigliseridemia. PERKENI (2019) telah mengeluarkan klasifikasi kadar lipid plasma utamanya trigliserida, sebagaimana berikut :

Tabel 7 Klasifikasi Kadar Trigliserida

Trigliserida (mg/dl)	
• Normal	<150
• Sedikit tinggi (borderline)	150-199
• Tinggi	200-499
• Sangat tinggi	≥500

Sumber : (PERKENI, 2019)

9. Low Density Lipoprotein (LDL)

a. Pengertian

Low Density Lipoprotein (LDL) merupakan jenis kolesterol yang berperan sebagai kunci perkembangan aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular. LDL merupakan salah satu faktor risiko terjadinya PJK (Penyakit Jantung Koroner). Kadar LDL tinggi (>160 mg/dl) menyebabkan terbentuknya plak atau penyumbatan dalam pembuluh darah. Apabila kondisi ini berlangsung dalam jangka waktu panjang, jantung akan merespons berupa nyeri dada (Miranda *et al.,* 2023).

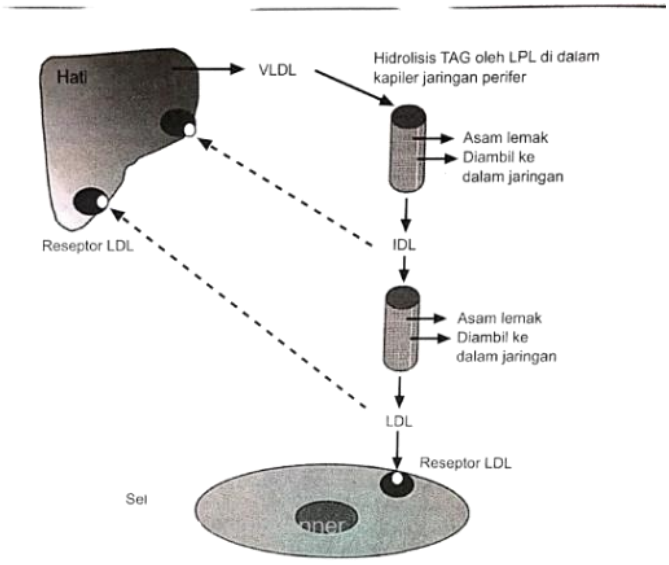
LDL mengandung beberapa subkelas partikel dengan perbedaan ukuran dan densitas, seperti LDL besar yang mudah terapung, LDL sedang, atau LDL kecil. LDL kecil (sdLDL) berkaitan dengan potensi aterokslerosis dibanding dengan subsfraksi LDL yang lain. Selain itu, LDL kecil (sdLDL) lebih dikenal dapat memprediksi penyakit kardiovaskuler dibanding kadar total LDL (Ivanova *et al.,* 2017).

b. Metabolisme

LDL dibentuk dalam sirkulasi VLDL yang dieksresikan oleh hati. Triasilgliserol (TAG) dilepaskan dari partikel VLDL oleh enzim lipoprotein lipase (LPL). Pelepasan TAG dari VLDL menciptakan partikel lebih kecil dan kaya kandungan kolesterol, atau disebut *Intermediate Density Lipoprotein* (LDL). IDL dapat dibuang dari sirkulasi oleh hati, atau diubah menjadi *Low Density Lipoprotein* (LDL) oleh enzim LPL (Lanham-New *et al.,* 2013).

Fungsi LDL adalah pengangkut kolesterol ke jaringan perifer untuk pembentukan sel dan sintesis hormon steroid. LDL yang dibentuk oleh VLDL dan IDL ditangkap oleh reseptor spesifik berupa reseptor LDL atau dikenal dengan apoB/E. Ketika kadar kolesterol dalam sel tinggi, reseptor LDL berkurang (regulasi-turun) yang bertujuan untuk meminimalisir penyerapan kolesterol. Dalam keadaan tersebut, partikel LDL tetap berada pada sirkulasi. Sehingga, kadar LDL dalam sirkulasi ditentukan oleh laju pembentukan VLDL dan konversinya menjadi LDL, serta densitas reseptor LDL pada membran sel.

Konsentrasi LDL dalam darah ditentukan utamanya oleh densitas reseptor LDL hepatik karena sebagian besar reseptor LDL bertempat di hati. Kolesterol yang diangkut oleh LDL disintesis secara endogen dalam hati (Lanham-New *et al.*, 2013).



Gambar 8 Metabolisme LDL
Sumber : (Lanham-New *et al.*, 2013)

c. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kadar LDL

1) Jenis Kelamin

Hormon seks endogen penting bagi sistem metabolik laki-laki maupun perempuan. Sebelum menopause, Perempuan

terlindungi dari penyakit kardiovakular aterosklerostik (ASCVD) dibanding laki-laki. Perempuan obesitas memiliki komplikasi kardiovaskuler yang lebih sedikit dibandingkan dengan laki-laki obesitas. Estrogen endogen memiliki mekanisme dalam mengurangi ASCVD, karena penurunan estrogen meningkatkan kelainan metabolisme glukosa maupun lipid (Palmisano *et al.*, 2018).

Estrogen memiliki fungsi dalam melindungi berbagai sistem organ termasuk melindungi dari risiko kardiovaskuler. Perlindungan ini antara lain dalam regulasi metabolisme lipid dalam liver atau kadar lipoprotein serum. Perpindahan utama dari lipid antara jaringan memunculkan asam lemak bebas dari jaringan adiposa atau dalam bentuk pembawa lipoprotein yang dibuat oleh hati maupun usus (kilomikron dan VLDL untuk trigliserida, LDL, atau HDL untuk kolesterol) (Palmisano *et al.*, 2018).

2) Usia

Kadar kolesterol LDL berhubungan dengan usia dengan usia >18 sampai <56 tahun dan berhubungan negatif dengan wanita dengan usia >57 tahun. Kadar LDL meningkat pada laki-laki usia >18 tahun sampai <33 tahun. Kadar lipid mencapai titik jenuh pada usia >34 sampai <56 tahun dan berkurang di usia >57 tahun. Fluktuasi penurunan dan peningkatan kadar lipid muncul dengan fase pada masing-masing usia pada masing-masing jenis kelamin (P. Zhang *et al.*, 2020).

3) Aktivitas Fisik

Kadar LDL merupakan parameter dasar penentuan pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi. Kadar LDL optimal bisa didapatkan melalui pendekatan muldisiplin salah satunya dengan aktifitas fisik. Aktivitas fisik yang tertaur seperti aerobic terbukti membawa perubahan pada metabolisme lipid. *Sedentary lifestyle*

menyebabkan penghambatan pada metabolisme, seperti: mengurangi toleransi glukosa, resistensi insulin, pengurangan pembersihan lipid, deposisi lipid visceral, mengurangi kadar sirkulasi LDL dan inflamasi sistemik. Secara khusus, akumulasi lemak pada hati menstimulasi de novo lipogenesis dan meningkatkan sintesis dari partikel lipid aterogenik. Penelitian menyebutkan bahwa pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi yang melakukan aktifitas fisik berkala, mengalami penurunan dampak pada risiko penyakit jantung iskemik (Perrone *et al.*, 2021).

4) Asupan

Konsumsi makanan tinggi lemak dan kolesterol akan menghentikan pengambilan LDL yang dapat meningkatkan kadar kolesterol total. Orang yang berisiko tinggi memiliki kadar LDL tinggi adalah orang yang banyak mengonsumsi makanan dengan kadar lemak jenuh tinggi. Lemak jenuh (ditemukan dalam daging, mentega, keju, dan krim) akan meningkatkan kadar kolesterol LDL dalam darah(Papageorgiou et al., 2016) (Yoeantafara & Martini, 2017).

d. Parameter Kadar

PERKENI (2019) telah mengeluarkan klasifikasi kadar lipid plasma pada kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL), sebagaimana berikut :

Tabel 8 Klasifikasi Kadar LDL

Kolesterol LDL (mg/dl)	
• Optimal	<100
• Mendekati optimal	100-129
• Sedikit tinggi (*borderline*)	130-159
• Tinggi	160-189
• Sangat tinggi	≥190

Sumber : (PERKENI, 2019)

10. High Density Lipoprotein (HDL)

a. Pengertian

High Density Lipoprotein (HDL) merupakan *lipoprotein* yang mengandung 2 komponen inti dasar yaitu agregat ester kolesterol trigliserida dan lapisan permukaan fosfolipid yang mengandung apolipoprotein dan beberapa molekul kolesterol tidak teresterifikasi. Beberapa penelitian menyebutkan hubungan terbalik antara kadar HDL dan risiko CHD. Dengan demikian, banyak model terapi yang bertujuan untuk membuktikan peningkatan HDL mampu mengurangi kejadian aterosklerostik (Papageorgiou *et al.,* 2016).

b. Metabolisme

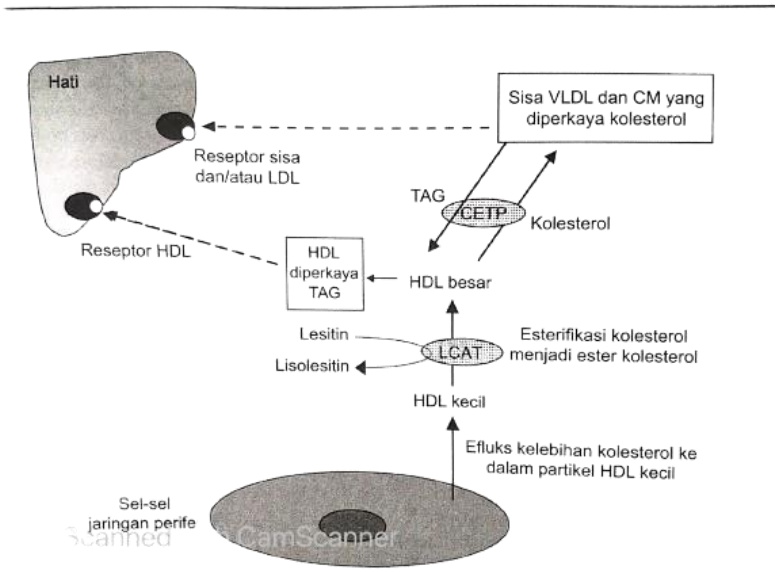
Hati dan usus merupakan tempat pembentukan prekursor HDL. HDL terdiri atas sedikit kolesterol dan fosfolipid yang menyatu dengan protein transpor dan apolipoprotein A1 (apo A1). Fungsi utama HDL sebagai mengakut kolesterol dari jaringan perifer menuju hati untuk dioksidasi dan dibuang. Meskipun sel perifer mampu menyintesis kolesterol, namun sel perifer tidak mampu mengoksidasinya. Sehingga, kelebihan kolesterol dibuang oleh sel menuju hati untuk dioksidasi dan dieksresi lewat transport balik kolesterol.

Kelebihan kolesterol akan disintesis oleh sel dalam bentuk kolesterol bebas tidak teresterifikasi. Hal ini pada awalnya akan diambil oleh HDL prekursor. Asam lemak (biasanya asam linoleat) dilepaskan dari lesitin dan dikirim ke kolesterol dalam HDL melalui aksi kolesterol lesitin asil transferase (*lecithin cholesterol acyl transferase*, LCAT) dan membentuk ester kolesterol stabil dan hidrofobik yang berpindah ke inti HDL hidrofobik.

HDL kaya kolesterol akan dibuang secara langsung oleh hati melalui aksi reseptor putatif (masih dugaan) yang belum terisolasi. Jalur alternatif yang lebih tampak adalah pemindahan kolesterol dari HDL ke VLDL, CM, dan partikel kaya TAG. Transfer timbal

balik TAG dan ester kolesterol antaran HDL dan partikel kaya TAG dikatalisis oleh aksi protein transfer ester kolesterol (*cholesterol ester transfer protein*, CETP).

Ester kolesterol yang ditransfer ke partikel VLDL dan kilomikron dibuang dengan cepat oleh hati saat partikel ini diambil oleh reseptor hepatik. Mekanisme ini efektif untuk mengembalikan kelebihan kolesterol ke hati untuk dieksresi karena sisa partikel VLDL dan kilomikron dibuang oleh hati melalui reseptor sisa keluaran-tinggi dan oleh reseptor HDL. Partikel HDL menggunakan partikel kaya TAG sebagai alat angkut untuk mentransfer kelebihan kolesterol yang dibuang dari sel menuju hati untuk dikonversi menjadi asam empedu.



Gambar 9 Metabolisme HDL
Sumber : (Lanham-New *et al.*, 2013)

c. Faktor

1) Jenis Kelamin

Laki-laki memiliki risiko aterosklerosis sebesar 2-3 kali lebih besar dibandingkan perempuan. Akan tetapi, perempuan pasca *menopause* memiliki risiko sama dengan laki-laki (Geru,

2018a). Hormon estrogen pada wanita berperan dalam meningkatkan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL). Sehingga, pada wanita menopause akan terjadi penurunan hormon estrogen yang diikuti dengan penurunan kadar HDL jika tidak diikuti dengan gaya hidup sehat (Sari & Susanti, 2016).

2) Usia

Peningkatan usia berhubungan dengan penurunan kadar HDL yang disebabkan penurunan daya kinerja organ tubuh (Geru, 2018b).

3) Aktifitas Fisik

Aktifitas fisik yang rendah dapat menyebabkan dampak buruk bagi kesehatan. Kurangnya aktifitas fisik dapat meningkatkan kadar LDL dan menurunkan kadar HDL (Geru, 2018b).

4) Asupan

Asupan makan yang buruk seperti gaya hidup dan pola makan yang tidak sehat seperti minum alkohol berlebihan, minum kopi berlebihan, merokok, banyak mengonsumsi makanan yang mengandung lemak jenuh, sedikit mengkonsumsi makanan kaya serat dari sayuran dan buah-buahan (Geru, 2018b).

d. Parameter Kadar

PERKENI (2019) telah mengeluarkan klasifikasi kadar lipid plasma pada kadar *High Density Lipoprotein* (HDL), sebagaimana berikut :

Tabel 9 Klasifikasi Kadar HDL

Kolesterol HDL (mg/dl)	
• Rendah	<40
• Tinggi	≥60

Sumber : (PERKENI, 2019)

11. Metode Pemeriksaan Kadar

a. CHOD PAP (*Cholesterol Hydrolisis and Oxidation Determination from Hydrogen Peroxide and Aminophenazone*)

CHOD PAP merupakan metode pemeriksaan kadar LDL, HDL, dan kolesterol total (Zuhro *et al.*, 2022). Kolesterol akan direaksikan dengan enzim tertentu sebagai biokatalisator sehingga muncul reaksi spesifik.

1) Prinsip

Metode yang diwajibkan menurut peraturan WHO adalah metode kalorimetri berupa *Cholesterol Oxidase Deaminase Peroksidase Aminoantipyrin* (CHOD-PAP). Prinsip pemeriksaan ini adalah pemecahan kolesterol ester menjadi asam lemak dan kolesterol atas bantuan kolesterol esterase. Kolesterol yang dihasilkan diubah menjadi hidrogen peroksida dan Cholesterol-3-one oleh enzim kolesterol oksidase. Hasil reaksi berupa peroksida selanjutnya bereaksi dengan 4-aminoantiphyrine dan fenol membentuk quinoneimine sehingga muncul warna merah muda. Dengan panjang gelombang 500 nm, kadar kolesterol akan terbaca sesuai intensitas warna yang terbentuk(Kristiningrum, 2018) (Fitri *et al.*, 2024).

2) Sampel Darah

Serum merupakan bagian darah yang sering digunakan dalam pemeriksaan dengan menggunakan metode CHOD PAP. Kadar kolesterol dalam serum lebih stabil dibandingkan pada plasma. Protein dalam serum membantu mencegah degradasi kolesterol. Serum tidak memiliki faktor pembekuan dan sel darah (Fitri *et al.*, 2024).

3) Waktu dan Suhu Penyimpanan Sampel

Lamanya penyimpanan sampel berhubungan dengan rendahnya kadar kolesterol total saat pemeriksaan karena

ketidakseimbangan susunan enzim lipase serum. Enzim lipase serum bertugas dalam mengubah lemak dan ester yang terbentuk menjadi asam lemak rantai panjang dan gliserol. Kandungan air yang rendah mencegah enzim lipase serum dalam memetabolisme lemak. Kehilangan kandungan air dalam jumlah banyak dialami oleh serum yang disimpan dalam jangka waktu lama. Dengan demikian, penyimpanan serum dalam jangka waktu lama perlu dihindari. Sementara, serum harus dianalisis paling lambat 2 jam setelah pengambilan darah untuk menghindari faktor pengaruh suhu (Fitri *et al.*, 2024).

4) Waktu dan kecepatan sentrifugasi

Lama waktu sentrifugasi berpengaruh terhadap kadar kolesterol yang dihasilkan. Penurunan kadar kolesterol berbanding dengan lama waktu sentrifugasi. Proses sentrifugasi singkat menghasilkan pemisahan tidak maksimal antara serum dan zat-zat didalamnya dengan sel darah. Sementara, proses sentrifugasi lama akan menghancurkan komponen lipoprotein yang terkandung sehingga serum mengalami hemolisis. Menurut WHO, waktu sentrifugasi optimal adalah 15 menit (Fitri *et al.*, 2024).

b. *Point of Care Test* (POCT)

Prinsip pemeriksaan kadar trigliserida menggunakan metode POCT adalah hydrogen peroksida dalam darah bereaksi dengan phenol dan 4-Amino phenazone dalam strip mengubah enzim peroksida menjadi quinominin. Reaksi ini menimbulkan arus listrik yang besarnya setara dengan kadar bahan kimia dalam darah (Kristiningrum, 2018).

Metode POCT memiliki keunggulan diantaranya alat yang mudah dibawa kemana-mana, mudah dioperasikan, murah, cepat, alat kecil, dan lebih “pintar”. Namun, metode ini memiliki beberapa kelemahan diantaranya proses QC yang kurang baik sehingga akurasi dan presisi masih belum sebaik hasil dari metode CHOD PAP.

Ditambah, hasil yang tercetak belum bisa terintegrasi dengan sistem informasi laboratorium sehingga data mudah tertukar dan tidak teridentifikasi (Kristiningrum, 2018).

c. GPO-PAP (*Gliseril Phospo Para Amino Phenazone*)

Metode ini menentukan kadar trigliserida dengan pemisahan enzimatis oleh lipoprotein lipase menjadi gliserol dan asam bebas. Konsentrasi warna yang terbentuk diukur menggunakan spektrofotometer. Quinonimine merupakan indikator yang terbentuk antara 4-aminoantipirin dan 4-klorofenol dengan hidrogen peroksida (Nofianti *et al.*, 2015).

Reaksi yang terjadi adalah :

Trigliserida Lipase $\longrightarrow$ Gliserol + Asam Lemak Bebas

Gliserol + ATP $\xrightarrow{GK}$ Gliserol 3 phospate + ADP

Gliserol 3 phosphate + O_2 $\xleftrightarrow{GPO}$ Dihydroxyacetone phosphate + H_2O_2

2 H_2O_2 + Fenol + PAP $\xrightarrow{POD}$ Quinoneimine (pink) + H_2O

d. Ultrasentrifugasi

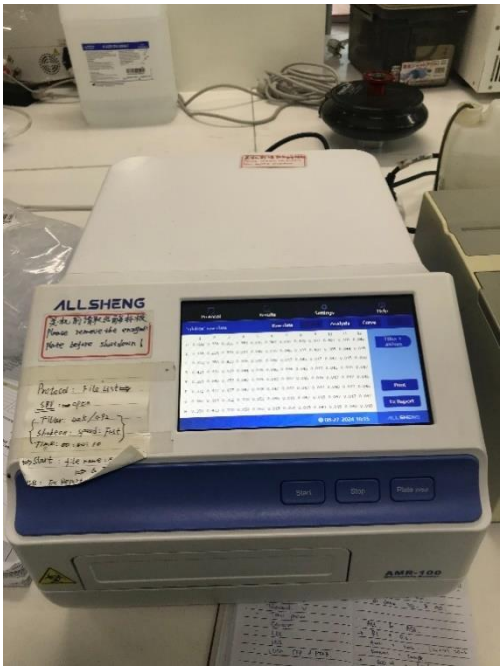
Metode ultrasentrifugasi merupakan metode dengan prinsip pemisahan partikel lipoprotein dengan ukuran dan kepadatan yang berbeda, berdasarkan prinsip mengapung dalam larutan garam. Ultrasentrifugasi memerlukan biaya mahal untuk penanganan serum lipemik, waktu yang lama, dan volume sampel darah yang relatif banyak.

12. Microplate Reader AMR-100

a. Definisi

Microplate reader merupakan alat yang berfungsi dalam menganalisis senyawa aktif atau mikroba berdasarkan kekeruhan. Microplate reader berfungsi sama dengan spektrofotometer. Perbedaan antara keduanya adalah ukuran microplate reader lebih kecil dibandingkan spektrofotometer (Rini, 2017).

Microplate reader AMR-100 merupakan instrumen professional untuk mengukur EIA, mengukur konsentrasi, absorbansi, positif atau negative antibody dan antigen dalam sampel dengan cara mengukur warna dari *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Alat ini digunakan secara luas untuk tes klinik, agrikultur, serta riset makanan dan lingkungan (Allsheng, n.d) .

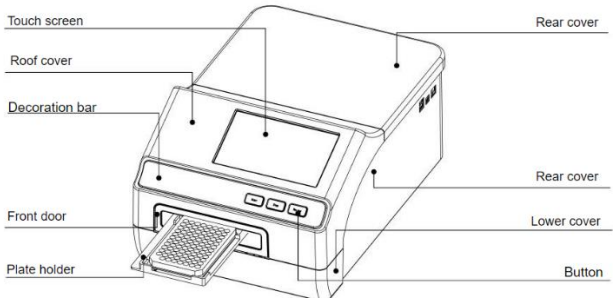


Gambar 10 Microplate Reader AMR-100

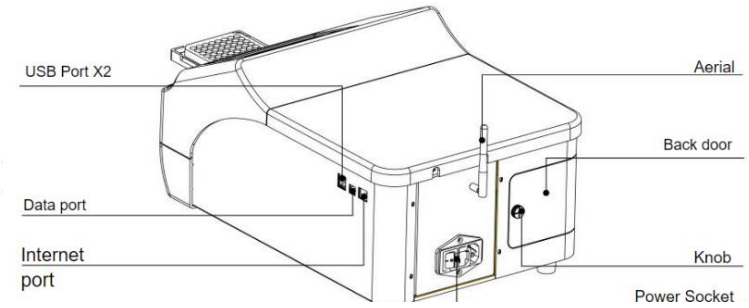
Sumber : Dokumentasi Pribadi, 2024

b. Struktur Instrumen

Struktur instrument dalam microplate reader AMR-100 adalah sebagai berikut (Allsheng, n.d.):



Gambar 11 Bagian Microplate Reader Tampak Depan



Gambar 12 Bagian Microplate Reader Tampak Belakang

Struktur instrument tersebut terdiri dari :

1) External Button: menghidupkan dan mematikan alat, serta memasukkan atau mengeluarkan plate
2) Plate holder: menahan microplate
3) USB port: penghubung keyboard atau mouse
4) Data port: penghubung ke PC
5) Aerial: penghubungan ke sistem android untuk mengontrol instrumen alat
6) Back door: dapat dibuka untuk mengganti sumber cahaya serta filter optic
7) Knob: pembuka back door

c. Kelebihan

Kemudahan dalam menggunakan microplate reader AMR-100 diantaranya (Allsheng, n.d., p. 10; ThermoFisher Scientific, n.d.) :

1) Mudah digunakan dengan layar sentuh 7 inch beserta 3 kunci luar
2) Dapat digunakan secara individu langsung pada alat atau dihubungkan dengan PC atau PAD untuk mengontrol dan mengirim data
3) 8 posisi roda filter optik, dilengkapi dengan 4 standar filter optik dan terdapat filter pilihan

4) 8 saluran optik vertikal, sistem pengukuran serat mode tunggal disperse nol, fungsi posisi pelat otomatis
5) Tata letak sebanyak 96-kolom membantu menandai blanko, sampel, kontrol positif atau negative, kontrol kualitatif atau berbagai kontrol lainnya
6) Terdapat banyak pilihan test pada *plate* tunggal
7) Fungsi pencampuran plate, waktu, dan kecepatan bisa diatur
8) Hemat energi
9) Hasil pengukuran dapat dikirim dalam file "MS Excel"
10) Memiliki rentang panjang gelombang 340-850 nm, sehingga memungkinkan berbagai macam aplikasi mulai dari studi kinetic hingga pengujian Lowry
11) Pengukuran cepat dan akurat dengan pembacaan pelat lengkap 96-kolom dalam waktu kurang dari 7 detik.

13. Sindroma Metabolik

a. Definisi

Sindroma metabolik merupakan sekelompok gejala dari kelainan metabolik tubuh yang terjadi secara bersamaan yang terdiri dari obesitas sentral, dislipidemia, resistensi insulin, dan ketidakstabilan tekanan darah (Mazidi *et al.,* 2016). *National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel* III (NCEP: ATP III) 2003 menyatakan bahwa seseorang dikatakan menderita sindroma metabolik jika memenuhi 3 kriteria sebagai berikut:

Tabel 10 Kriteria Sindroma Metabolik Berdasarkan NCEP : ATP III

No	Komponen	Kriteria
1	Obesitas Abdomen:	Ukuran Lingkar Pinggang Laki – laki = >90 cm Perempuan = >80 cm

No	Komponen	Kriteria
2	Kadar Trigliserida	>150 mg/dl
3	Kadar Kolesterol HDL	Laki-laki = <40 mg/dl Perempuan = <50 mg/dl
4	Tekanan Darah	>130/>85 mmHg
5	Gula Darah Puasa	>110 mg/dl

Sumber : (NCEP:ATP, 2003)

b. Penyebab

1) Gaya Hidup

Gaya hidup merupakan faktor dasar seseorang terjangkit sindroma metabolik. Gaya hidup tidak sehat berkaitan dengan perkembangan berbagai penyakit kronis yang berujung pada sindroma metabolik. Perilaku sedentary lifestyle saat ini sedang marak terjadi di masyarakat yang menjadi penguat risiko sindroma metabolik (Novendy *et al.,* 2024).

Maraknya penggunaan alat eletronik serta *screening time* berhubungan dengan risiko diabetes, sementara sumber daya komunitas yang mendukung aktivitas fisik berkorelasi negative dengan obesitas. Aktivitas ringan seperti aerobic, jalan kaki, dan lari telah terbukti mampu mencegah sindroma metabolik. Risiko semakin menurun apabila seseorang juga mengatur konsumsi makan seperti lebih memilih makanan sehat, rendah lemak jenuh, serta rendah gula dan garam (Mendrick *et al.*, 2018).

2) Diet

Konsumsi makanan tinggi lemak jenuh, tinggi gula dan tinggi garam terbukti berkorelasi positif dengan sindroma metabolik. Selain itu, prevalensi sindroma metabolik juga meningkat pada seseorang yang aktif mengonsumsi soda. Sementara, konsumsi makanan sumber vitamin dan mineral tinggi seperti sayur dan buah terbukti mencegah sindroma metabolik (Rus *et al.,* 2023).

3) Merokok

Faktor utama terjadinya sindroma metabolik adalah kebiasan merokok dan diet yang salah. Risiko perokok menderita sindroma metabolik sebesar 1,07-1,66 kali lebih besar dibanding non perokok. Hal ini dikarenakan kandungan dalam rokok mampu meningkatkan peradangan dan thrombosis sehingga berakibat pada timbulnya stress oksidatif, aktivitas prothombotic, agregasi trombosit, aktivasi leukosit, peroksidasi lipid, serta proliferasi otot polos (Rus *et al.,* 2023). Kandungan nikotin berpengaruh pada meningkatnya tekanan darah, denyut jantung, dan curah jantung sehingga berkorelasi positif dengan system kardiovaskular (Al Shehri *et al.,* 2022).

4) Alkohol

Konsumsi alcohol berat (>20 kali/bulan) dilaporkan berhubungan dengan penurunan kadar HDL, peningkatan trigliserida, peningkatan lingkar pinggang, hyperinsulinemia, dan peningkatan risiko sindroma metabolik (Mohamed *et al.*, 2023).

5) Gangguan tidur

Gangguan tidur (kurang tidur, kualitas tidur buruk, insomnia, *sleep apnea* konstruktif) merangsang produksi kortisol oleh korteks adrenal sehingga memicu peningkatan asupan kalori dan penumpukan lemak pada anak-anak (Codazzi *et al.,* 2024). Sleep apnea secara spesifik berpengaruh terhadap system kardiovaskular, sindroma metabolik, hipertensi, resistensi insulin, dan dislipidemia (Nilsson *et al.*, 2019).

6) Stress

Peningkatan sindroma metabolik sebesar 78,69% dialami penderita stress dibandingkan mereka yang tidak mengalami

stress. Stress memicu tingginya kadar trigliserida, lingkar pinggang, dan IMT (Mendrick *et al.*, 2018).

7) Genetik

Genetik dalam kaitannya dengan sindroma metabolik terjadi pada jaringan adiposa, jalur sinyal insulin, dan dalam regulasi individual dari sindroma ini. Meskipun tidak ada genetic umum yang dijelaskan berkaitan dengan sindroma metabolik, ada beberapa varian genetic yang terlibat dalam proses pathogenesis sindroma metabolik terkait dengan metabolism glukosa atau metabolism lipid. Keluarga dengan sindroma metabolik dilaporkan meningkatkan risiko terjangkit sebesar 42,63% dibandingkan dengan keluarga yang tidak ada riwayat sindroma metabolik (Anggraini, 2024, p. 841).

c. Patogenesis

Patogenesis merupakan kemampuan dalam menghasilkan penyakit dengan gejala klinis yang jelas (Darmawan, 2016). Pathogenesis sindroma metabolik diawali dengan kejadian obesitas. Obesitas abdominal (lingkar pinggang besar, penimbunan lemak dalam hati, pankreas, dan otot rangka) memiliki dampak signifikan terhadap sindroma metabolik. Obesitas dan resistensi insulin, aktivasi hormonal dan jaringan adiposa, serta inflamasi kronis berkaitan erat dengan kejadian sindroma metabolik (Codazzi *et al.*, 2024).

1) Resistensi Insulin

Insulin adalah salah satu jenis hormon yang diproduksi tubuh lewat pankreas saat seseorang sedang makan yang berfungsi dalam membantu gula darah (glukosa) diserap sel tubuh untuk diubah menjadi energi (Semarawima, 2017). Adanya obesitas, kurangnya aktivitas tubuh, stress berlebih, dan *intake* makanan berlebihan menjadi faktor timbulnya resistensi insulin. Resistensi insulin berakibat pada kurangnya

kemampuan insulin dalam menstimulasi pengambilan glukosa sehingga penggunaan glukosa oleh jaringan otot, hati, dan adiposa berkurang (Anggraini *et al.*, 2023). Resistensi berhubungan dengan kejadian diabetes mellitus sebagai salah satu ciri sindroma metabolik (Haris & Tambunan, 2016).

Resistensi insulin pada jaringan lemak berakibat pada insulin yang tidak mampu efektif mencegah lipolisis sehingga asam lemak bebas (FFA) meningkat dan menghambat antilipolitik insulin (Anggraini, 2024). FFA meningkatkan aktivasi protein kinase di hati sehingga merangsang terbentuknya reaksi gluconeogenesis dan lipogenesis. FFA juga menghambat aktivasi protein kinase di otot sehingga penyerapan glukosa menurun. Selain itu, FFA juga bersifat lipotoksik terhadap sel beta pankreas sehingga menyebabkan penurunan produksi insulin (Anggraini, 2024).

Peningkatan asam lemak bebas di hati akan mengakibatkan meningkatnya sekresi VLDL dan apolipoprotein seperti apoB. Dalam jumlah besar, VLDL akan diangkut oleh trigliserida untuk diubah menjadi HDL lalu diangkut ulang oleh kolesterol ester melalui *Cholesterol Ester Transfer Protein* (CEPT) yang nantinya akan ditukar menjadi LDL. Hal ini mengakibatkan peningkatan kadar kolesterol total, trigliserida, dan LDL, serta penurunan kadar HDL (Rajab *et al.*, 2023).

2) Aktivasi Hormonal dan Jaringan Adiposa

Jaringan adiposa dalam tubuh terbagi menjadi dua yaitu jaringan adiposa putih dan jaringan adiposa cokelat. Jaringan adiposa putih bertugas dalam menyimpan energi sedangkan jaringan adiposa cokelat bertugas dalam menghasilkan panas (thermogenesis) yang berfungsi untuk meningkatkan konsumsi energi (Radhina, 2021). Jaringan adiposa

melepaskan molekul berupa adipokin pada jalur eksogen. Molekul adipokin berfungsi dalam mengatur berbagai aktivitas metabolisme tubuh, sensivitas insulin, dan keseimbangan gula darah. Jenis molekul adipokin mencapai 10 hormon diantaranya hormon leptin dan hormon adiponectin (Anggraini, 2024).

Tingginya hormon leptin pada tubuh berkorelasi terhadap kelebihan berat badan dan lemak. Hal ini disebabkan fungsi hormon leptin sendiri yaitu untuk pengaturan asupan makan, pengeluaran energi, serta kontrol terhadap gula darah dan insulin. Selain sebagai kontrol obesitas, hormon ini berkaitan dengan tingginya risiko penyakit jantung. Sehingga, hormon leptin menjadi kunci penyakit obesitas, sindroma metabolik, dan kardiovaskular (Anggraini, 2024).

Hormon adiponektin berlawanan fungsi dengan hormon leptin. Adiponektin bersifat antiinflamasi dan antiaterogenik. Sifat antiaterogenik berperan dalam pengurangan reaktivitas pembuluh darah, proliferasi otot polos, dan peningkatan stabilitas plak. Hal ini menjadikan hormon adiponektin mencegah diabetes, hipertensi, dan serangan jantung (Anggraini, 2024).

Jaringan adiposa memproduksi peptide angiotensin II (Ang II). Ang II dalam plasma meningkat apabila tubuh seseorang mengalami obesitas dan resistensi insulin. Hal ini dikarenakan, Ang II mampu mengaktifkan nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oksidase, yang berperan sebagai peningkat produksi spesies oksigen reaktif (Anggraini, 2024).

3) Inflamasi Kronis

Sindroma metabolik menghasilkan kondisi proinflamasi dengan gejala peningkatan sitokin proinflamasi (IL-6, C-

reactive protein (CRP), dan TNF-α)). Sitokin memberi dampak pada berbagai jarang serta menginduksi efek metabolik yang berujung pada obesitas (Anggraini, 2024).

IL-6 merupakan jenis sitokin yang kadarnya meningkat seiring dengan resistensi insulin dan obesitas. IL-6 pada hati meningkatkan prosuksi reaktan fase akut, termasuk CRP. Kadar CRP yang tinggi berhubungan dengan penyakit jantung, diabetes tipe 2, dan sindroma metabolik (Anggraini, 2024).

Sitokin yang dihasilkan lewat jaringan adiposa salah satunya TNFα menyebabkan kerusakan sinyal insulin di adiposity dan hepatosit melalui mekanisme serin fosforilasi dan inaktivasi reseptor insulin sehingga menyebabkan turunnya efek metabolik insulin. Selain itu, TNFα berkaitan dengan resistensi insulin dalam perannya merangsang lipolisis di hati, sehingga mengakibatkan naiknya kadar FFA (Anggraini, 2024).

d. Terapi

Pengelolaan sindroma metabolik dilakukan dengan pengendalian terhadap kadar lipid dan faktor metabolic lain, seperti hipertensi, diabetes, obesitas, dan lain-lain. Terapi untuk pasien sindroma metabolik dilakukan secara farmakologis maupun non farmakologis. Terapi non farmakologis sindroma metabolik dilakukan dengan perubahan gaya hidup seperti olahraga, nutrisi, dan berhenti merokok (Laluyan *et al.*, 2024).

1) Terapi Non Farmakologis

a) Mengurangi asupan makanan tinggi lemak jenuh

Makanan dengan kandungan tinggi kolesterol berpengaruh terhadap peningkatan kadar kolesterol dan LDL dalam darah. Makanan tinggi kolesterol dapat bersumber pada produk hewani seperti daging dan susu.

Untuk menjaga kadar kolesterol tetap normal, sebaiknya makanan jenis ini dikurangi.

Pengaruh lemak jenuh terhadap kolesterol total telah banyak dikaji. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa peningkatan 1% kalori dari lemak jenuh akan disertai dengan peningkatan LDL serum sebesar 2%. Sebaliknya, penurunan 1% asupan lemak jenuh dapat menurunkan 2% kadar LDL serum (Laluyan *et al.,* 2024).

b) Diet sehat

Rekomendasi makanan seperti sayur sayuran >3 kali/hari, buah-buahan >2 kali/hari, dan mengonsumsi makanan rendah lemak dapat menurunkan kadar kolesterol total dalam darah. Diet sehat yang bisa diterapkan seperti mulai mengonsumsi oatmeal, kacang-kacangan, jeruk, strawberry dan apel.

Produk susu fermentasi seperti kefir bisa digunakan untuk terapi non farmakologi sindroma metabolik lebih spesifik untuk terapi hiperlipidemia. Dalam probiotik seperti kefir terkandung berbagai bakteri yang berperan dalam penurunan kadar lipid (Laluyan *et al.,* 2024).

c) Penurunan berat badan

Penyebab utama sindroma metabolic adalah obesitas sentral. Sementara, penyebab lain sindroma metabolik ini adalah dislipidemia aterogenik, tekanan darah dan glukosa plasma meningkat. Penimbunan lemak berlebih pada area abdomen disebabkan konsumsi lemak berlebihan merupakan sebab obesitas abdomen. Rasio lingkar pinggang-pinggul berhubungan signifikan dengan kadar kolesterol terutama pada wanita (Marfu'ah, 2020). Sehingga, berat badan berlebih menyebabkan sindroma metabolik. Upaya penurunan berat badan bisa

diatasi salah satu nya dengan berolahraga (Rahma *et al.*, 2021).

d) Meningkatkan aktivitas fisik

Kurangnya aktivitas fisik disertai asupan kalori berlebih menyebabkan sindrom metabolik. Seseorang dengan aktivitas fisik rendah berisiko 2 kali lebih besar dibandingkan dengan seseorang yang beraktivitas fisik baik. Seseorang dengan aktivitas fisik yang baik, sensitivitas insullinya meningkat dan kemampuan mengatur nya juga meningkat. Berkebalikan, seseorang dengan aktivitas fisik yang rendah menurunkan sensitivitas insulin. Terlebih, otot seseorang yang terlatih berkat Latihan fisik memiliki persediaan darah yang lebih baik, dikarenakan glukosa dalam darah digunakan secara efektif. Sehingga, hati menjadi efisien dalam memproduksi glikogen dari glukosa yang ada dalam darah (Blaha & Tota-Maharaj, 2012).

14. Tikus Putih (Rattus norvegicus) Galur Sprague Dawley

a. Pengertian

Tikus putih merupakan hewan coba yang umum digunakan. Terdapat tiga galur yang biasa digunakan dalam penelitian yaitu galur Sprague Dawley, galur Wistar, dan galur Long evans . Tikus banyak digunakan sebagai hewan percobaan karena siklus hidupnya pendek, biaya perawatan murah, perawatan mudah, dan tersedia database untuk menginterpretasi data yang relevan untuk manusia. Tikus sebagai hewan coba berkontribusi dalam memahami fungsi gen, etiologi dan mekanisme penyakit, uji efektifitas, serta keamanan obat atau bahan kimia (Rosidah *et al.*, 2020). Tikus banyak digunakan sebagai hewan coba pada penelitian biomedik antara lain bidang toksikologi, gerontology,

kardiologi, kedokteran gigi, imunologi, reproduksi, neurosains, dan parasitologi (Rosidah *et al.*, 2020).

Tikus (*Rattus norvegiacus*) strain Sprague Dawley merupakan tikus yang dibuat oleh Tuan Robert Worthington Dawley (1897-1949) pada tahun 1925. Penamaan tikus ini merupakan gabungan nama istrinya (Sprague) dan namanya sendiri (Dawley). Dibandingkan dengan tikus Wistar, tikus Sprague Dawley memiliki hepatosit yang lebih sensitive (Garg et al., 2017). Secara morfologi, tikus ini memiliki tubuh lebih besar, kepala lebih panjang dan ramping daripada tikus Wistar, ekor lebih panjang atau sama dengan tubuhnya, berat rata-rata 250-520 gram, sistem reproduksi stabil, dan penanganan mudah.

Sebagai hewan penelitian, tikus harus memenuhi beberapa syarat. Persyaratan tersebut antara lain memiliki kesamaan galur, dipilih jenis kelamin tertentu, rentang usia tidak jauh berbeda, berat badan merata, fisik yang sehat dengan ciri mata cerah dan aktivitas motorik bagus. Tikus yang digunakan dalam penelitian uji coba produk berperan sebagai penentu efektifitas produk terhadap penyakit tertentu (Rosidah *et al.*, 2020).

Gambar 13 Tikus Sprague Dawley
Sumber : Dokumentasi Pribadi, 2024

b. Klasifikasi

Klasifikasi tikus putih (Islamiah, 2016) adalah sebagai berikut :

Kingdom : Animalia

Filum : Chordata

Subfilum : Vertebratae (craniate)

Kelas : Mammalia

Subkelas : Theria

Infrakelas : Eutheria

Ordo : Rodentia

Subordo : Myomorpha

Family : Muridae

Genus : *Rattus*

Species : *Rattus norvegicus*

c. Ciri Khusus Tikus

Tikus merupakan hewan berkelompok dan sering beraktifitas di malam hari (nokturnal). Tikus dengan genus *Rattus* dan ordo Rodentia memiliki ciri-ciri fisik umum berupa:

1. Bola mata menonjol keluar dengan orbit sedikit
2. Kelopak mata berkembang dan bulu mata halus serta pendek
3. Telinga bulat dan tegak
4. Moncong runcing dengan kumis panjang
5. Sepasang gigi seri depan
6. Panjang ekor 85% dari tubuh dan tidak ditumbuhi bulu
7. Ekor tikus betina lebih panjang dibandingkan dengan ekor tikus jantan
8. Bulu menutupi seluruh permukaan tubuh terkecuali ekor, hidung, bibir, permukaan palmar, dan plantar kaki
9. Tungkai kaki depan dan belakang memiliki lima jari dan bercakar panjang.

Tikus laboratorium dan tikus liar memiliki perbedaan. Tikus laboratorium memiliki kelenjar adrenal dan preputial yang lebih kecil, kematangan seksual lebih awal, tidak mempunyai musim siklus reproduksi, kesuburan baik, dan umur yang lebih pendek daripada tikus liar.

Tikus *Rattus norvegicus* merupakan salah satu spesies paling sukses di dunia karena tingginya kemampuan adaptasi pada berbagai kondisi iklim dan kebiasaan makan yang didukung oleh indra penciuman, pendengaran, dan sentuhan. Tikus *Rattus norvegicus* memiliki karakteristik sebagaimana berikut;

Tabel 11 Parameter Normal Tikus

Karakteristik	Parameter Normal
Berat badan	Jantan 300-500 g, Betina 200-300 g
Panjang badan	18-25 cm
Suhu Tubuh	37^{o}C
Konsumsi air harian	20 ml
Konsumsi makanan harian	20 gram
Rentang Hidup	2,5 – 3,4 tahun
Volume Darah	54,3 ml/kg
Tekanan Darah	105-114 mmHg
Sistolik	116-145 mmHg
Diastolik	76-97 mmHg
Detak Jantung	250-450/menit
Laju Pernafasan	70-115/menit
Volume tidal	0,2-0,3 ml/100 g
Volume Urine	5,5 – 6,2 ml/24 jam/100 g
BUN	<20 mmol/L
Profil Lipid	
LDL	<50 mg/dl
HDL	<35 mg/dl
Trigliserida	20-114 mg/dl
Kolesterol Total	144.76-115.83 mg/dl

Sumber : (Ihedioha *et al.*, 2013, p. 93; Syamsudin;, 2020, p. 22)

d. Perlakuan Tikus dalam Penelitian

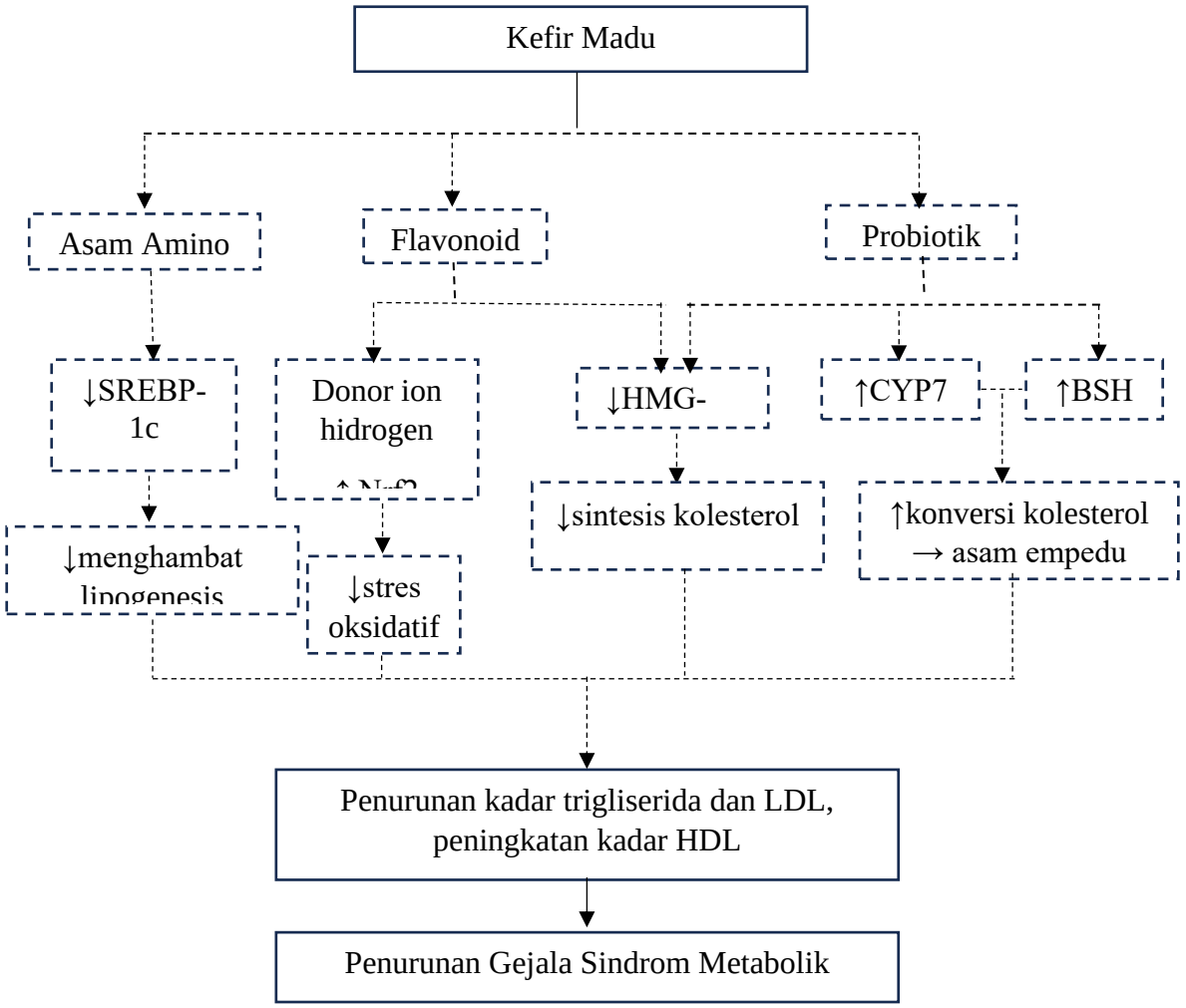
Tikus sebagai hewan coba akan diberikan beberapa perlakuan. Sebelum penelitian, tikus akan diadaptasi (diaklimatisasi) selama 1 minggu atau 7 hari untuk menyesuaikan dengan lingkungan baru (Prameswari & Widjanarko, 2014). Selama adaptasi, tikus diberikan makanan dan minuman secara ad libitum. Tikus ditempatkan pada kandang dengan pertukaran udara

baik, pencahayaan cukup (12 jam terang dan 12 jam gelap), serta dengan temperatur suhu ruang (Nurmasitoh & Pramaningtyas, 2015).

Selama penelitian, tikus ditempatkan pada kandang dengan sistem individually ventilated cages dengan suhu 22 ($\pm 3^0$C) dan kelembapan berkisar 50-6%. Tikus akan diberikan pakan berupa rodensia standar dengan crude protein 18% serta air *ad libitum*. Pengambilan sampel darah pada tikus melalui tiga cara yaitu melalui vena ekor (Tubagus, 2015), vena mata (Winarsi et al., 2013), dan jantung tikus (Watuseke *et al.*, 2016a).

B. Kerangka Teori

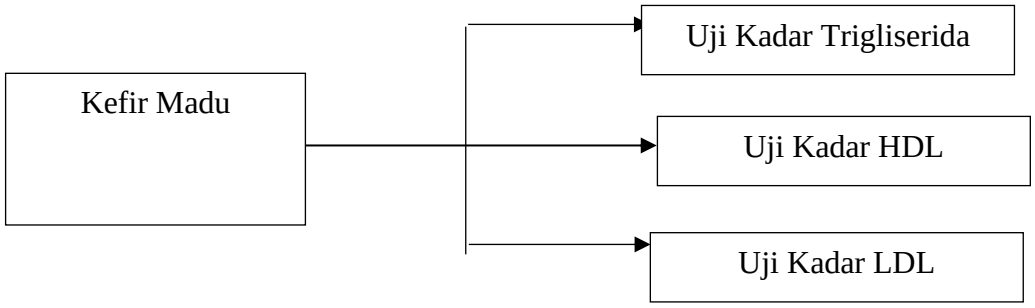
Kerangka teori digunakan untuk mendeskripsikan teori-teori yang digunakan untuk membantu mengkaji penelitian yang sedang diteliti. Berdasarkan penelitian terdahulu, landasan teori, serta masalah yang dikemukakan, sebagai dasar penegakan hipotesis, maka digambarkan model kerangka teori. Penelitian ini bertujuan mencari pengaruh antara variabel *independent* (bebas) dengan variabel *dependent* (terikat). Variabel *independent* (bebas) adalah metode pemberian kefir madu (X) dan variabel *dependent* (terikat) adalah kadar trigliserida, kadar LDL, dan HDL (Y). Kerangka teori dalam penelitian ini adalah:



Gambar 14 Kerangka Teori

C. Kerangka Konsep

Kerangka konsep merupakan uraian tentang hubungan atau keterikatan antara variabel satu dengan variabel yang lain dari penelitian yang akan dilakukan.



Gambar 15 Kerangka Konsep

D. Hipotesis

Berdasarkan uraian di atas, hipotesis penelitian yang didapatkan adalah sebagai berikut:

1. Hipotesis Nol (H0)
   a. Tidak terdapat pengaruh pemberian kefir madu terhadap kadar trigliserida pada tikus Sprague Dawley model sindroma metabolik
   b. Tidak terdapat pengaruh pemberian kefir madu terhadap kadar HDL pada tikus Sprague Dawley model sindroma metabolik
   c. Tidak terdapat pengaruh pemberian kefir madu terhadap kadar LDL pada tikus Sprague Dawley model sindroma metabolik
2. Hipotesis Kerja (H1)
   a. Terdapat pengaruh pemberian kefir madu terhadap kadar trigliserida pada tikus Sprague Dawley model sindroma metabolik.
   b. Terdapat pengaruh pemberian kefir madu terhadap kadar HDL pada tikus Sprague Dawley model sindroma metabolik.
   c. Terdapat pengaruh pemberian kefir madu terhadap kadar LDL pada tikus Sprague Dawley model sindroma metabolik.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Jenis dan Desain Penelitian

Penelitian ini termasuk dalam jenis penelitian eksperimental dengan rancangan *randomized controlled pre-post test design* yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian kefir susu kambing dengan penambahan madu bunga randu (kefir madu) terhadap kadar Trigliserida tikus *Sprague Dawley*. Kefir madu yang dipilih untuk dilakukan pengujian menggunakan formula terbaik yang telah dilakukan oleh Hardiansyah (2023). Formula tersebut berupa kefir susu kambing yang ditambahkan madu bunga randu (kefir madu) dengan perbandingan susu kambing 750 ml dan madu bunga randu 250 ml.

Penelitian ini menggunakan hewan coba yang dibagi secara acak menjadi 6 kelompok, yaitu kelompok kontrol tikus sehat (KS), kelompok kontrol tikus sakit (KN), kelompok kontrol tikus diabetes 1 (K1), kelompok kontrol diabetes 2 (K2), kelompok perlakuan 1 (P1), dan kelompok perlakuan 2 (P2). Berikut adalah perlakuan pada sampel:

Tabel 12 Rancangan Penelitian

Kelompok	**Kode**	***Modelling***	**Perlakuan**
Kontrol Sehat	KS	-	Pakan standar + Air aquades
Kontrol Sakit	KN	HFD + STZ 40 ml/200 g BB	Pakan standar + Air aquades
Kontrol Tikus Diabetes	K1	HFD + STZ 40 ml/200 g BB	Pakan standar + Air aquades + Quercetin 15mg/KgBB
Kontrol Tikus Diabetes	K2	HFD + STZ 40 ml/200 g BB	Pakan standar + Air aquades + Metformin 62,5 mg/KgBB
Kelompok Perlakuan I (Preventif)	P1	HFD + STZ 40 ml/200 g BB	Pakan standar + Air aquades + Kefir 1,8 ml/200 g BB
Kelompok Perlakuan II (Kuratif)	P2	HFD + STZ 40 ml/200 g BB+ kefir madu 1,8 ml/200 g BB	Pakan standar + Air aquades + Kefir 1,8 ml/200 g BB

B. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Juli-Oktober 2024 di iRATco Veterinary Laboratory, Bogor. *Timeline* penelitian terlampir

C. Populasi dan Sampel Penelitian

1. Populasi

   Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh hewan coba yaitu tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* jantan.

2. Sampel penelitian dan besar sampel

   Penelitian ini menggunakan 6 kelompok tikus. Penentuan jumlah tikus masing-masing kelompok mengacu pada anjuran WHO (2001) yaitu minimal lima ekor tikus. Penelitian ini menggunakan tujuh ekor ditiap kelompok. Penambahan 2 ekor tikus digunakan untuk mengantisipasi adanya drop out (Zaki *et al.,* 2015). Dengan demikian, total jumlah sampel yang digunakan untuk 6 kelompok adalah 42 ekor tikus.

3. Teknik Sampling

   Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *simple random sampling* setelah dilakukan pemilihan kriteria inklusi dan eksklusi. Pemilihan sampel ini dilakukan secara acak pada empat puluh dua tikus yang memenuhi kriteria inklusi tanpa memperhatikan strata dalam populasi tersebut (Sujarweni, 2023). Selanjutnya, tikus akan dimasukkan dalam setiap kelompok berisi 7 hewan coba, yang dialokasikan secara random.

   a) Kriteria Inklusi
      1) Jenis tikus : Sprague Dawley
      2) Berat tikus : 150-200 gram
      3) Usia tikus : 8-10 minggu
      4) Jenis kelamin : Jantan

   b) Kriteria Eksklusi
      1) Tikus mati selama perlakuan

D. Definisi Operasional

Definisi operasional digunakan untuk mendefinisikan berbagai variabel yang akan diteliti secara operasional di lapangan. Definisi operasional pada penelitian ini digambarkan dalam tabel dibawah ini.

Tabel 13 Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat dan Cara Ukur	Skala Ukur	Hasil Ukur
		Variabel Bebas (*Independent*)		
Pemberian kefir madu	Pemberian kefir madu dengan dosis 1,8 ml/200 gr BB tikus dengan sonde lambing	Pengukuran dosis manual dengan conical tube 15 ml	Rasio	Dosis kefir madu (1,8 ml/200 gr BB tikus)
		Variabel Terikat (*Dependent*)		
Trigliserida	Trigliserida ialah serum (atau plasma) yang diambil dari vena retroorbitalis tikus dan diukur menggunakan GPO-PAP	Pengukuran kadar dilakukan menggunakan microplate reader dengan metode fotometrik dan enzimatik GPO-PAP	Rasio	Kadar Trigliserida dalam satuan mg/dl (kadar normal : >114 mg/dl) Sumber : (Rahmawati et al., 2017)
HDL	HDL ialah serum (atau plasma) yang diambil dari vena retroorbitalis tikus dan diukur menggunakan CHOD-PAP	Pengukuran kadar dilakukan menggunakan microplate reader dengan metode fotometrik dan enzimatik CHOD-PAP	Rasio	Kadar HDL dalam satuan mg/dl (kadar normal : >35 mg/dl) Sumber : (Rahmawati et al., 2017)
LDL	HDL ialah serum (atau plasma) yang diambil dari vena retroorbitalis tikus dan diukur menggunakan CHOD-PAP	Pengukuran kadar dilakukan menggunakan microplate reader dengan metode fotometrik dan enzimatik CHOD-PAP	Rasio	Kadar LDL dalam satuan mg/dl (kadar normal: >50 mg/dl)

E. Prosedur Penelitian

1. Tahap Persiapan

a) Persiapan alat bahan

1) Aklimatisasi tikus

a. Kandang tikus
b. Pakan standar crude 18%
c. air PAM *ad libitum*
d. Wadah minum tempel kandang
e. Serbuk kayu
f. Wadah makan tikus tempel kandang

2) Pembuatan kefir madu

a. Hot plate
b. Thermometer makanan
c. Timbangan analitik
d. Pengaduk
e. Beaker glass 1000 ml
f. Beaker glass 200 ml
g. Gelas ukur 5 ml
h. Wadah bertutup 300 ml
i. Alumunium foil
j. Tube 15 ml
k. Saringan makanan
l. Kain lap
m. Susu kambing
n. Biji kefir
o. Madu bunga randu

3) Pembuatan streptozotocin

a. Tube 15 ml
b. Pipet
c. Tips
d. Kertas lakmus pH
e. Citrat buffer pH 4-5
f. Streptozotocin (Bioworld 1 gr)

4) Pembuatan quercetin

a) Quercetin
b) Larutan DMSO
c) Larutan PBS

5) Pembuatan metformin
   a) Metformin
   b) Aquades
6) Injeksi streptozotocin
   a) syringe
   b) beaker glass 100 ml
   c) larutan streptozotocin
7) Pemberian kefir madu, metformin, dan quercetin
   a. Alat sonde lambung
   b. Kefir madu
   c. Larutan metformin
   d. Larutan quercetin
8) Pengambilan darah
   a. Pipet mikrohematokrit
   b. Tabung vacutainer
   c. Tisue
9) Pengujian trigliserida, LDL, dan HDL
   a. Centrifuge
   b. Tabung centrifuge
   c. Mikropipet 200 µl
   d. Mikropipet 1000 µl
   e. Blue tip
   f. Yellow tip
   g. Plate
   h. Microplate reader
   i. Reagen trigliserida, LDL, HDL
   j. Larutan standar trigliserida, LDL, dan HDL

b) Pembuatan *ethical clearance* dan surat penelitian
c) Persiapan hewan coba
d) Perhitungan dosis
   1) Dosis kefir madu

Perhitungan dosis kefir madu berdasarkan tabel rasio luas permukaan tubuh pada hewan coba, sehingga dosis pada tikus dengan berat 200gram adalah 0,018 kali dari dosis pada manusia dengan berat 70 kg. Pada penelitian ini, digunakan dosis pada manusia 100 ml (Rahmawati *et al.*, 2017, p. 12). dengan berat 70 kg. Sehingga, didapatkan dosis 1,8 ml/200gram BB tikus.

2) Streptozotocin

Dosis streptozotocin yang digunakan pada tikus adalah 40 mg/kgBB secara berulang (Sevanti *et al.*, 2021).

Dosis pemberian streptozotocin per tikus

= 40 mg/1000 gr

= 0,04 mg/gr

Dosis pemberian streptozotocin untuk 1 ekor tikus dengan berat 200 gr

= 0,04 mg/gr x 200 gr

= 8 mg

Total kebutuhan streptozotocin

= dosis x jumlah ekor

= 8 mg x 35 ekor

= 280 mg

Stok streptozotocin (100 mg/ml)

= kebutuhan STZ / stok STZ

= 280 mg x 1 ml/100

= 2,8 ml

Volume injeksi

= 0,5 ml x 35 ekor

= 17,5 ml

3) Metformin

Dosis metformin yang digunakan adalah 62,5 mg/kgBB tikus (Shareef *et al.*, 2013, p. 217).

Dosis metformin per tikus

= 62,5 mg/1000 gr

= 0,0625 mg/gr

Untuk 1 ekor tikus dengan berat 200 gram

= 0,0625 mg/g x 200 gr

= 12,5 mg

Konsentrasi larutan intervensi

= [12,5 mg/1 ml] x [1000 ml/1 L]

= 12500 mg/L (ppm)

Perhitungan pertablet

= [500 mg (klaim produk) / 12500 mg/l] x [1000 ml/1L]

= 40 ml

Kebutuhan volume total intervensi

= kapasitas pemberian x jumlah ekor x lama intervensi

= 1,5 ml x 7 x 21

= 220,5 ml

Kebutuhan metformin

= [220,5 ml/40 ml] x [0,6 (rataan mg ril tablet)/0,5 (mg metformin sesuai klaim)

= 5,51 x 1,2

= 6,61 g

4) Quercetin

Dosis quercetin yang digunakan sebesar 15 mg/kgBB (Edremitlioglu *et al.*, 2012, p. 50).

Dosis quercetin 15 mg/KgBB tikus

= 15 mg/kg

= 15 mg/1000 g

= 0,015 mg/g

Untuk 1 ekor tikus dengan berat 200 gram

= 0,015 mg/g x 200 mg

= 3 mg

Kelarutan Quercetin dalam DMSO sebesar 1 mg/ml dan DMSO harus diencerkan dalam PBS dengan perbandingan 1:4.

Volume total larutan intervensi

= kapasitas pemberian x jumlah ekor x lama intervensi

= 1,5 ml x 7 ekor x 21 hari

= 220,5 ml

Perbandingan DMSO dengan PBS 1:4

Volume DMSO

= total volume intervensi x [perbandingan DMSO dengan PBS]

= 220,5 ml x [1 ml/(1+4) ml]

= 44,1 ml DMSO

Volume PBS

= Volume total intervensi – volume DMSO

= 220,5 ml – 44,1 ml

= 176,4 ml PBS

Total Quercetin selama intervensi

= kebutuhan per ekor x jumlah tikus x hari intervensi

= 3 mg x 7 x 21

= 441 mg

Karena kelarutan Quercetin dalam DMSO sebesar 1 mg/ml, maka total larutan quercetin yang dibutuhkan

= kebutuhan quercetin (mg) + larutan DMSO + larutan PBS

= 441 mg + 44,1 ml + 176 ml

e) Pembuatan Kefir Madu

1) Mempasteurisasi susu kambing pada suhu 72℃ selama 15 detik. Setelah itu, mendinginkannya hingga suhu ruang (±27℃).
2) Menambahkan biji kefir dengan perbandingan 1000 ml : 50 gram bibit kefir
3) Menambahkan madu bunga randu sesuai dengan formulasi yang ditetapkan (750 ml susu kambing : 250 ml madu).

4) Memfermentasi kefir madu pada suhu ruang (±25-27℃) selama 24 jam.
5) Setelah 24 jam, menyaring biji kefir dari produk akhir kefir yang akan digunakan sebagai bahan penelitian

f) Pembuatan Streptozotocin
1) Melarutkan 3,5 ml STZ dengan citrate buffer sampai 17,5 ml (volume injeksi)
2) Menuangkan serbuk STZ ke tube 15 ml
3) Menambahkan citrate buffer 10 ml
4) Menghomogenkan hingga larut hingga mencapai konsentrasi larutan STZ dalam tube 15 ml adalah 1 gr/10 ml atau 100 mg/ml

g) Pembuatan Metformin
1) Melarutkan 6,61gram metformin ke dalam 220 ml aquades
2) Mendistribusikan ke dalam 30 botol kecil kedap cahaya dengan volume 7,5 ml tiap botol dan dialiquote disimpan dalam lemari es suhu -20^{o}C

h) Pembuatan Quercetin
1) Melarutkan 315 mg quercetin ke dalam 220,5 ml larutan DMSO
2) Mendistribusikan larutan ke dalam 30 botol kecil kedap cahaya dengan volume 7,5 ml tiap botol dan dialiquote
3) Menyimpan botol ke dalam lemari es suhu -20^{o}C

2. Tahap Adaptasi

Sebelum tikus diberi perlakuan, tikus diaklimatisasi agar meminimalisir terjadinya stress pada hari ke-1 sampai ke-7. Tikus ditempatkan pada kandang dengan sistem *individually ventilated cages* dengan suhu 22 (±3^{0}C) dan kelembapan berkisar 50-6%. Tikus akan diberikan pakan berupa rodensia standar dengan crude protein 18% serta air *ad libitum*. tikus ditempatkan pada kandang dengan sistem *individually ventilated cages* dengan suhu 22 (±3^{0}C) dan kelembapan berkisar 50-6%. Tikus akan

diberikan pakan berupa rodensia standar dengan crude protein 18% serta air *ad libitum*. Tikus akan ditimbang berat badannya selama 3 hari sekali.

3. Tahap Perlakuan

a) Modelling

Tikus yang telah selesai masa aklimatisasi akan dibentuk menjadi sindrom metabolik. Tikus sejumlah 42 ekor dibagi menjadi 6 kelompok uji dan tiap kelompoknya terdapat 7 ekor. *Modelling* tikus ditiap kelompok sebagai berikut :

Tabel 14 Modelling Sindrom Metabolik pada Tikus

No	Kelompok Uji	Modelling
1	KS	-
2	KN	HFD + STZ 40 ml/200 g BB
3	K1	HFD + STZ 40 ml/200 g BB
4	K2	HFD + STZ 40 ml/200 g BB
5	P1	HFD + STZ 40 ml/200 g BB
6	P2	HFD + STZ 40 ml/200 g BB + Kefir madu 1,8 ml/200 g BB

Lima kelompok tikus (KN, K1, K2, P1, P2) diberikan pakan HFD secara *ad libitum* selama 30 hari (Musa *et al.,* 2022, p. 73). Setelah 30 hari pemberian HFD, tikus akan diinjeksikan dengan Streptozotocin 40 mg/kgBB secara berulang hingga tikus mencapai hiperglikemia. Pemberian pakan HFD dan injeksi streptozotocin menyebabkan tikus mengalami hiperkolesterolemia, penambahan berat badan, hiperglikemia, dan hipertrigliserida (sindrom metabolik) (Dewantari et al., 2020). Injeksi streptozotocin dilakukan setelah tikus dipuasakan selama 12 jam.

Kefir madu 1,8 ml/200 gram BB tikus diberikan kepada kelompok P2 bersamaan dengan pemberian HFD. Kelompok P2 merupakan kelompok preventif. Tujuan pemberian kefir madu bersamaan dengan HFD dan STZ adalah sebagai uji preventif. Uji preventif ini dilakukan untuk mengetahui efektifitas kefir madu dalam

mencegah kenaikan kadar trigliserida dan LDL serta penurunan kadar HDL pada tikus sindrom metabolik

Injeksi streptozotocin menggunakan jarum suntik yang berujung runcing. Saat injeksi, tikus diposisikan menghadap kearah frontal hingga terlihat bagian abdomen. Kepala tikus diposisikan lebih rendah daripada abdomen. Tikus dipegang dengan menjepit bagian tekuk menggunakan bagian ibu jari dan jari telunjuk, serta ekornya dijepit diantara jari manis dan kelingking. Posisi jarum suntik sepuluh derajat dari abdomen berlawanan arah dengan kepala (arah jarum ke bagian perut). Lokasi suntikan berada pada bagian tengah abdomen, pada daerah sedikit menepi dari garis tengah agar jarum suntik tidak terkena kandung kemih dan tidak terlalu tinggi agar tidak terkena hati. Suntikkan berada pada bawah kulit dengan sebelumnya lokasi suntikan dibersihkan dengan alkohol 70%. Pasca 7 hari diberikan streptozotocin, tikus akan diambil darah melalui sinus orbitalis (Yustisiani *et al.*, 2013).

b) Intervensi

Kelompok kontrol terdiri dari kelompok KS, KN, K1, dan K2. Kelompok PI-PII merupakan kelompok uji yang diberikan kefir madu. Perlakuan tiap kelompok sebagai berikut :

A. KS : kontrol sehat, diberi pakan standar dan air secara *ad libitum* selama penelitian.
B. KN : kontrol sakit, diberi pakan standar dan air secara *ad libitum* selama penelitian, pakan HFD selama 30 hari, dan injeksi STZ 40 mg/kgBB berulang.
C. K1 : kontrol tikus diabetes, diberi pakan standar dan air secara *ad libitum* selama penelitian, pakan HFD selama 30 hari, injeksi STZ 40 mg/kgBB berulang, serta quercetin selama 21 hari.
D. K2 : kontrol tikus diabetes, diberi pakan standar dan air secara *ad libitum* selama penelitian, pakan HFD selama 30 hari, injeksi STZ 40 mg/kgBB berulang, serta metformin selama 21 hari.

E. P1 : kontrol tikus diabetes, diberi pakan standar dan air secara *ad libitum* selama penelitian, pakan HFD selama 30 hari, injeksi STZ 40 mg/kgBB berulang, serta kefir madu 1,8 ml/200 gr BB tikus selama 21 hari.

F. P2 : kontrol tikus diabetes, diberi pakan standar dan air secara *ad libitum* selama penelitian, pakan HFD dan kefir madu 1,8 ml/200 gr BB tikus secara bersamaan selama 30 hari, injeksi STZ 40 mg/kgBB berulang, serta kefir madu 1,8 ml/200 gr BB tikus selama 21 hari.

c) Pengambilan Sampel Darah

Tikus pada kelompok KN, KS, K1, K2, P1, dan P2 akan diambil sampel darah sebanyak 2 kali yaitu saat *pretest* (setelah diberikan pakan HFD dan STZ) serta *postest* (setelah diberikan bahan uji). Pengambilan sampel plasma darah dilakukan melalui sinus orbitalis tikus sebesar ± 1,5 ml-2 ml. Prosedur pengambilan darah sebagai berikut :

1) Mikrohematokrit digoreskan pada media canthus mata dibawah bola mara ke arah *foramen opticus*.
2) Mikrohematokrit diputar sampai melukai *plexus*.
3) Darah yang keluar di masukkan dalam tabung vacutainer yang telah diberi EDTA 20% sebagai antikoagulan untuk tujuan pengambilan plasma
4) Tabung vacutainer disentrifuse dengan kecepatan 3000 rpm selama 15 menit

4. Pengukuran Kadar Trigliserida

a) Prinsip

Penentuan kadar trigliserida setelah reaksi enzimatik dengan *lipoprotein lipase*. Indicator *quinonimine* terbentuk dari reaksi antara *4-aminoantipyrine* dan *4-klorofenol* oleh *hydrogen peroxidase* dikatalisis oleh *enzim peroxidase*. Intensitas warna dibaca absorbansinya, sampel dan standar terhadap blanko dalam 60 menit dengan fotometer pada panjang gelombang 505 nm.

b) Reaksi Kimia

Trigliserida Lipase $\longrightarrow$ Gliserol + Asam Lemak Bebas

Gliserol + ATP $\xleftrightarrow{GK}$ Gliserol 3 phospate + ADP

Gliserol 3 phosphate + $O_2 \xleftrightarrow{GPO}$ Dihydroxyacetone phosphate + H_2O_2

2 H_2O_2 + Fenol + PAP $\xrightarrow{POD}$ Quinoneimine (pink) + H_2O

c) Prosedur Kerja

1) Menyiapkan plate, reagen standar, reagen trigliserida, dan sampel
2) Memasukkan reagen trigliserida sebanyak 300 µL ke dalam microplate 96 well
3) Memasukkan sampel darah sebanyak 3 µL ke dalam microplate 96 well selain *tube* blanko dan *tube* standar
4) Memasukkan reagen standar sebanyak 3 µL ke *tube* standar dalam microplate 96 well
5) Menghomogenkan reagen standar, reagen trigliserida, dan sampel
6) Inkubasi microplate 96 well dalam suhu 37^{o}C selama 5 menit
7) Memasukkan microplate 96 well ke dalam alat microplate reader
8) Mencatat besaran absorbansi yang dihasilkan pada panjang gelombang 500 nm

Tabel 15 Distribusi Reagen Pengujian Trigliserida

Bahan	**Blanko (µL)**	**Standar (µL)**	**Sampel (µL)**
Reagen trigliserida	300	300	300
Reagen Standar	-	3	-
Sampel Darah	-	-	3

d) Perhitungan

Trigliserida(mg/dl) = $\frac{\Delta A\ sampel}{\Delta A\ standart}$ x konsentrasi standart (mg/dl)

5. Pengukuran Kadar HDL

a) Prinsip

Metode CHOD PAP merupakan metode kolorimetri. Hidrolisis kolesterol esterase mengesterifikasi kolesterol menjadi kolesterol bebas. Kolesterol bebas dioksidasi membentuk hydrogen peroksida yang selajutnya bereaksi dengan fenol & 4-aminoantipirin melalui aksi katalitik peroksidase untuk membentuk kompleks quinonimine berwarna merah. Intensitas warna yang terentuk berbanding lurus dengan jumlah kolesterol yang ada dalam sampel. Selanjutnya, kadar diukur dengan fotometer pada rentang panjang gelombang 480-550 nm.

b) Reaksi Kimia

Kolesterol ester $\xrightarrow{CE}$ Kolesterol + Asam Lemak Bebas

Kolesterol + O_2 $\xrightarrow{CO}$ Kolesterol 4 one 3 + H_2O_2

c) Prosedur Kerja

1) Memasukkan sampel dan calibrator sebanyak 4 µL ke dalam microplate 96 well sesuai kode sampel dan kalibrator
2) Menambahkan reagen R1 sebanyak 300 µL ke dalam microplate 96 well
3) Menghomogenkan
4) Inkubasi microplate 96 well dalam suhu 37^{o}C selama 5 menit
5) Menambahkan R2 sebanyak 100 µL
6) Memasukkan microplate 96 well ke dalam alat microplate reader
7) Mencatat besaran absorbansi yang dihasilkan pada panjang gelombang 546 nm (data A1)
8) Setelah 5 menit, hasil dibaca kembali (data A2)

e) Rumus Perhitungan

HDL (mg/dl) = $\frac{A2-A1\ sampel}{A2-A1\ calibrator}$ x calibrator

6. Pengukuran Kadar LDL

a) Prinsip

Metode CHOD PAP merupakan metode kolorimetri. Hidrolisis kolesterol esterase mengesterifikasi kolesterol menjadi kolesterol bebas. Kolesterol bebas dioksidasi membentuk hydrogen peroksida yang selajutnya bereaksi dengan fenol & 4-aminoantipirin melalui aksi katalitik peroksidase untuk membentuk kompleks quinonimine berwarna merah. Intensitas warna yang terentuk berbanding lurus dengan jumlah kolesterol yang ada dalam sampel. Selanjutnya, kadar diukur dengan fotometer pada rentang panjang gelombang tertentu.

b) Reaksi Kimia

Kolesterol ester $\xrightarrow{CE}$ Kolesterol + Asam Lemak Bebas

Kolesterol + O_2 $\xrightarrow{CO}$ Kolesterol 4 one 3 + H_2O_2

c) Prosedur Kerja

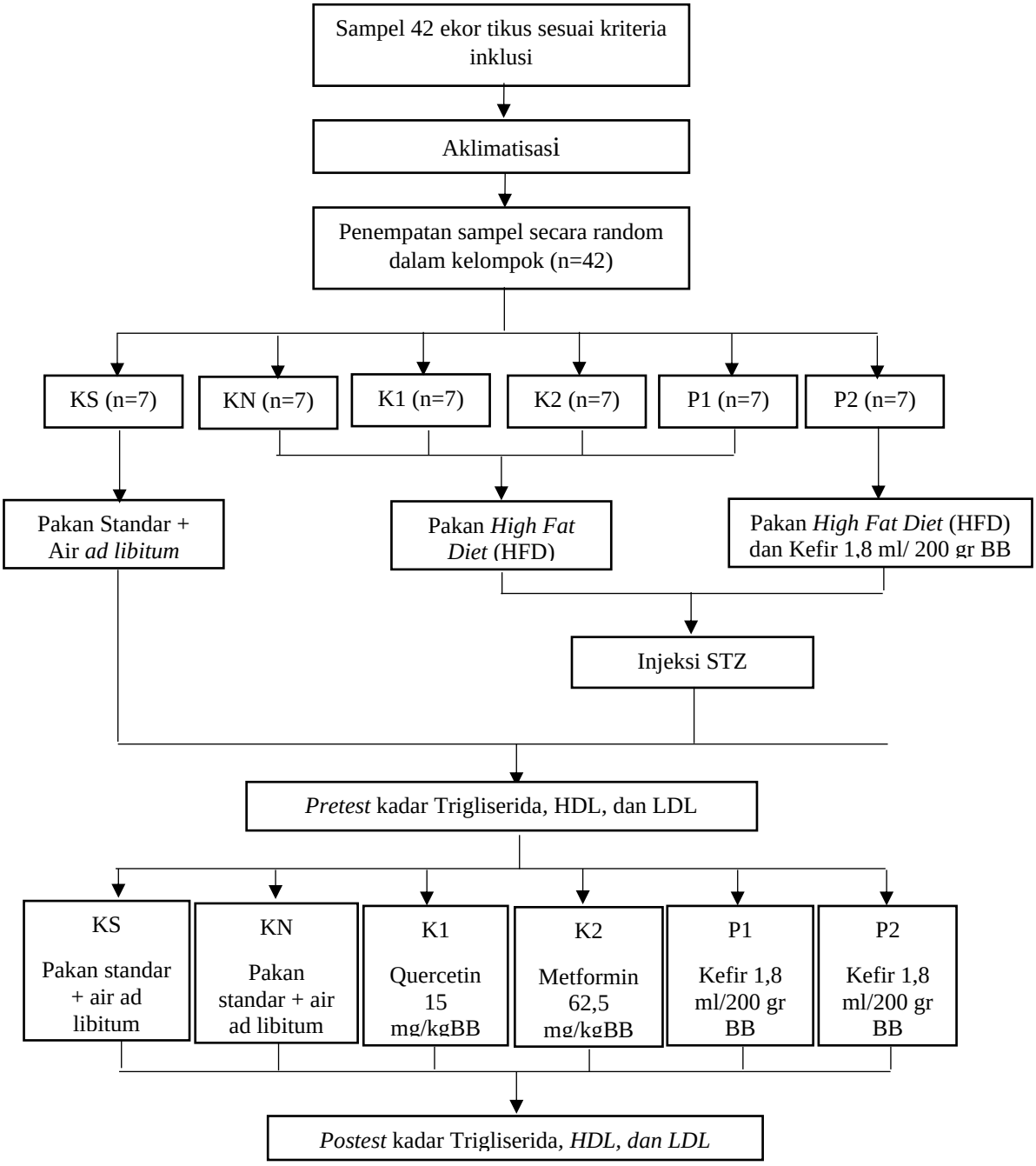
1) Memasukkan sampel sebanyak 4 µL ke dalam microplate 96 well sesuai kode sampel
2) Menambahkan reagen R1 sebanyak 300 µL ke dalam microplate 96 well
3) Menghomogenkan, Inkubasi microplate 96 well dalam suhu 37^{o}C selama 5 menit
4) Menambahkan R2 sebanyak 100 µL
5) Menghomogenkan, Inkubasi microplate 96 well dalam suhu 37^{o}C selama 5 menit
6) Memasukkan microplate 96 well ke dalam alat microplate reader
9) Mencatat besaran absorbansi yang dihasilkan pada panjang gelombang 600 nm

d) Rumus Perhitungan

LDL (mg/dl) = $\frac{A\ sampel}{A\ standart}$ x C standard

F. Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian ini seperti berikut :



Gambar 16 Rancangan Penelitian

G. Pengolahan dan Analisis Data

Jumlah kelompok penelitian adalah 6 kelompok dan tidak berpasangan. Dilakukan uji normalitas (uji Shapiro-Wilk) untuk memeriksa distribusi data pretest dan postest serta uji Lavene's digunakan untuk mengetahui homogenitas data. Setelahnya, dilakukan uji *One Way Anova* (uji parametric), jika data tidak berdistribusi normal, maka diganti menjadi uji Kruskal Wallis. Apabila hasil signifikan, maka diteruskan dengan uji *Post Hoc DMRT* jika uji *One Way ANOVA*, dan uji *Post Hoc Mann Whitney* jika uji *Kruskal Wallis*.

Data pretest dan postest diuji menggunakan *Paired Sample T Test* yang bertujuan untuk mengetahui hubungan antar kelompok perlakuan pada waktu berbeda, apakah ada perbedaan yang signifikan atau tidak terdapat perbedaan. Jika data tidak berdistribusi normal, maka menggunakan alternatif uji *Wilcoxon*.

BAB IV

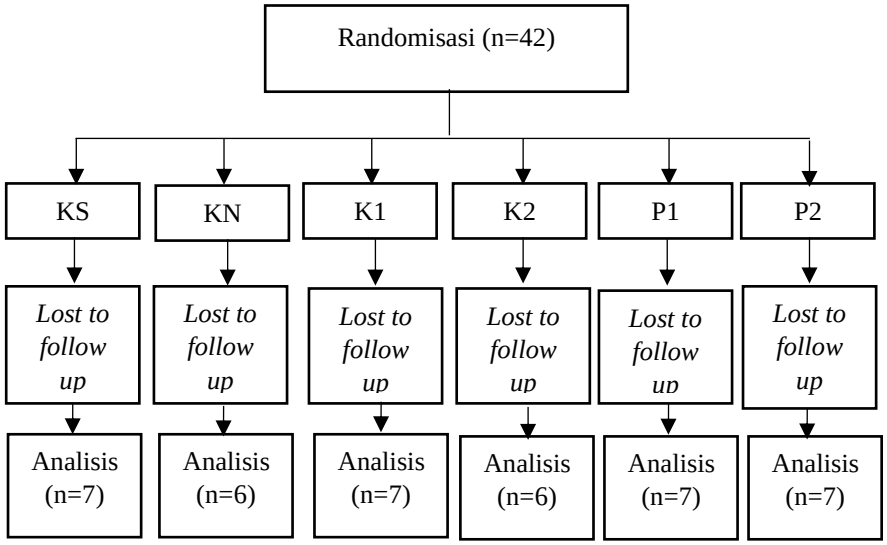
HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil

1. Deskripsi Subjek

a) Sampel

Hasil dari penelitian ini terdapat 2 ekor tikus yang mati (*drop out*) selama penelitian yaitu kelompok kontrol negatif (KN) sebanyak 1 ekor tikus dan kelompok kontrol diabetes (K2) sebanyak 1 ekor tikus. Perjalanan tikus dari awal hingga akhir penelitian digambarkan seperti diagram dibawah ini:



Gambar 17 Diagram Alur Perjalanan Tikus

Dua kelompok dengan sampel yang mati (*drop out*) ialah kelompok kontrol negatif (KN) dan kelompok kontrol diabetes 2 (K2). Kelompok KN dan kelompok K2 merupakan kelompok yang diberikan pakan tinggi lemak dan injeksi streptozotocin. Penyebab tikus mati dikarenakan adanya injeksi STZ 40 mg/kgBB ditambah dengan kondisi tikus yang sebelumnya sudah sakit oleh adanya pemberian pakan tinggi lemak. STZ juga memiliki efek hipoglikemik bersifat sitotoksik yang mengakibatkan kematian pada tikus (Rajab

et al., 2023). Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa injeksi STZ 40 mg/kgBB meningkatkan kematian pada tikus hingga 27 persen dari total sampel yang digunakan (Harijanto & Dewajanti, 2017).

b) Data pengukuran variabel penentu sindrom metabolik

Pengukuran variabel penentu sindroma metabolik berupa biokimia darah yaitu glukosa darah puasa, trigliserida, dan HDL dilakukan pada hari ke-73 penelitian saat pengambilan data *pretest*. Variabel penentu sindroma metabolik yang diukur oleh kelompok peneliti adalah kadar kolesterol HDL, kadar glukosa darah puasa, dan kadar trigliserida.

Tabel 16 Rerata Data Pengukuran Variabel Penentu Sindroma Metabolik

Kelompok	Glukosa Darah Puasa (mg/dl)	Trigliserida (mg/dl)	Kolesterol HDL (mg/dl)
KS	109,71 ± 5,14	98,63 ± 6,95	41,61 ± 2,51
KN	119,05 ± 4,28	133,40 ± 6,66	26,06 ± 2,55
K1	134,73 ± 10,05	134,23 ± 5,41	27,89 ± 3,25
K2	128,00 ± 5,04	148,13 ± 12,49	26,85 ± 1,76
P1	132,83 ± 6,55	139,17 ± 7,01	27,27 ± 1,61
P2	137,96 ± 15,24	113,12 ± 10,28	27,89 ± 3,01

Sumber : Data primer, 2024

Nilai normal kadar glukosa darah puasa tikus sebesar 50-109 mg/dl, nilai normal kadar trigliserida puasa tikus 20-114 mg/dl, dan nilai normal kadar HDL puasa tikus lebih dari 35 mg/dl (Hasanah, 2019). Pemberian pakan tinggi lemak dan injeksi Streptozotocin menyebabkan tikus mengalami hiperglikemia, hipertrigliseridemia, dan penurunan HDL sehingga kondisi sindroma metabolik tercapai. Berdasarkan kriteria tersebut, maka hewan coba pada kelompok yang diberi injeksi STZ 40 mg/kgBB berulang dan pakan HFD (KN, K1, K2, dan P1) mengalami sindroma metabolik. Sementara, kelompok kontrol sehat (KS) dan kelompok intervensi kefir 1,8 ml/200 gr BB preventif (P2) tidak mengalami sindroma metabolik.

2. Hasil Analisis Data

A. Analisis Univariat

1) Kadar Trigliserida *Pretest* dan *Posttest*

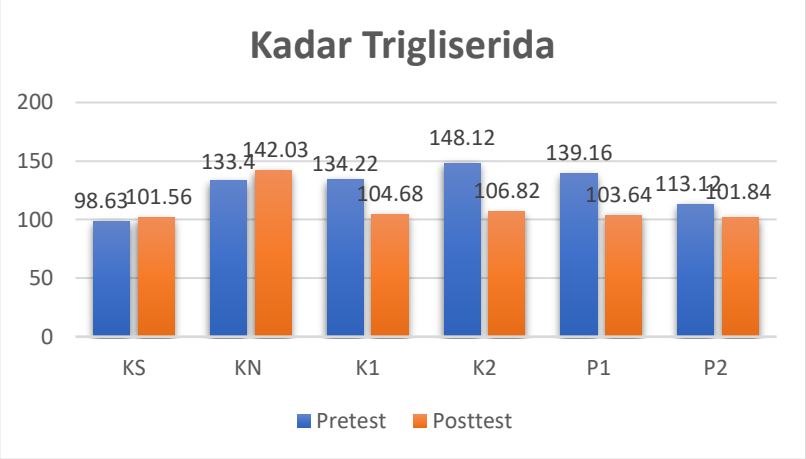
Pengukuran kadar trigliserida *pretest* dilakukan pada hari ke-72 dan pengukuran kadar trigliserida *posttest* dilakukan pada hari ke-93 penelitian menggunakan metode GPO-PAP. Data kadar trigliserida darah 6 kelompok yaitu kelompok kontrol dan perlakuan *pretest* dan *posttest* dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 17 Hasil *pretest* dan *posttest* kadar trigliserida tikus

Kelompok	Kadar Trigliserida		Persentase Penurunan
	Pretest **(mg/dl)**	***Posttest*** **(mg/dl)**	
KS	98,63	101,56	-3%
KN	133,40	142,03	-6%
K1	134,22	104,68	28%
K2	148,12	106,82	39%
P1	139,16	103,64	34%
P2	113,12	101,84	10%

Sumber : Data primer, 2024

Berikut ini merupakan diagram batang perbandingan rerata hasil pengukuran trigliserida *pretest* dan *posttest* setiap kelompok:



Gambar 18 Diagram Batang Kadar Trigliserida *Pretest Posttest*

Berdasarkan tabel hasil penurunan dan diagram batang dapat terdapat penurunan kadar trigliserida setelah diberikan kefir

madu. Nilai yang paling mendekati kelompok normal atau sehat (KS) adalah kelompok intervensi kefir 1,8 ml/200 gr BB preventif (P2), kemudian kelompok intervensi kefir 1,8 ml/200 gr BB kuratif (P1), dan terakhir kelompok K1 yang merupakan kelompok kontrol diabetes dengan pemberian quercetin 15 mg/kgBB.

2) Kadar HDL *Pretest* dan *Posttest*

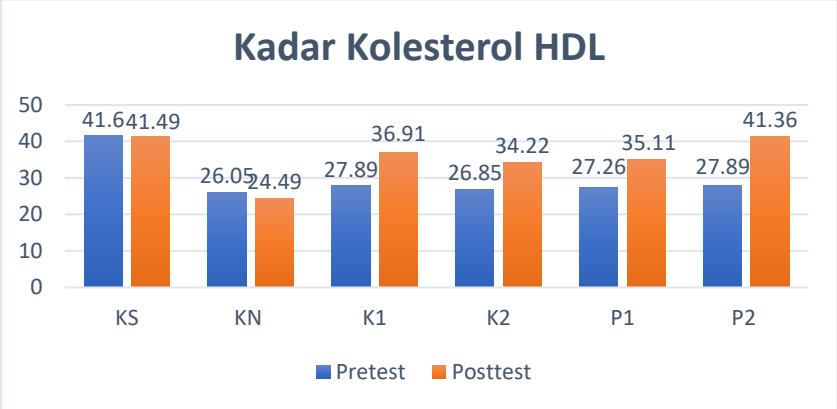
Pengukuran kadar HDL *pretest* dilakukan pada hari ke-72 dan pengukuran kadar HDL *posttest* dilakukan pada hari ke-93 penelitian menggunakan metode CHOD-PAP. Data kadar HDL darah 6 kelompok yaitu kelompok kontrol dan perlakuan *pretest* dan *posttest* dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 18 Hasil *Pretest Posttest* kadar HDL pada Tikus

Kelompok	**Kadar HDL**		**Persentase Peningkatan**
	Pretest (mg/dl)	***Posttest (mg/dl)***	
KS	41,6	41,49	0%
KN	26,05	24,49	-6%
K1	27,89	36,91	32%
K2	26,85	34,22	27%
P1	27,26	35,11	29%
P2	27,89	41,36	48%

Sumber : Data primer, 2024

Berikut ini merupakan diagram batang perbandingan rerata hasil pengukuran HDL *pretest* dan *posttest* setiap kelompok:



Gambar 19 Diagram Batang Perbandingan Kadar HDL *Pretest* dan *Posttest*

Berdasarkan tabel hasil penurunan dan diagram batang dapat terdapat kenaikan kadar HDL setelah diberikan kefir madu. Nilai yang paling mendekati kelompok normal atau sehat (KS) adalah kelompok intervensi kefir madu 1,8 ml/200 gr BB preventif (P2), kemudian kelompok intervensi quercetin 15 mg/kgBB (K1), dan terakhir kelompok intervensi kefir madu 1,8 ml/200 gr BB kuratif (P1).

3) Kadar LDL *Pretest* dan *Posttest*

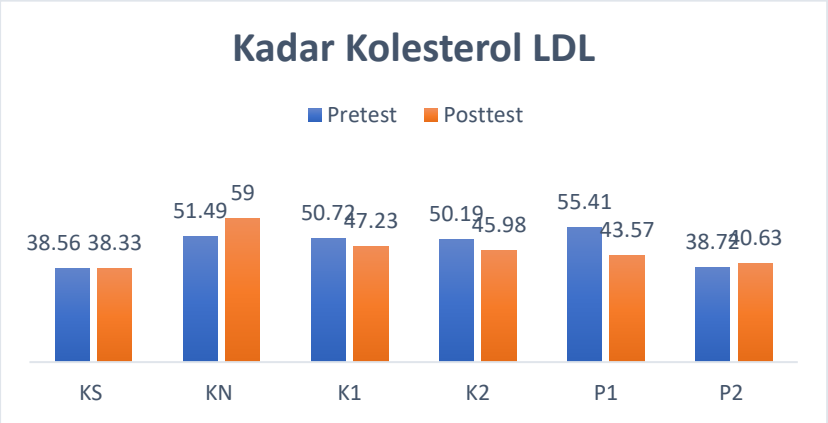
Pengukuran kadar LDL *pretest* dilakukan pada hari ke-72 dan pengukuran kadar LDL *posttest* dilakukan pada hari ke-93 penelitian menggunakan metode CHOD-PAP. Data kadar LDL darah 6 kelompok yaitu kelompok kontrol dan perlakuan *pretest* dan *posttest* dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 19 Tabel Persentase Penurunan Kadar LDL *Pretest* *Posttest*

Kelompok	**Kadar Kolesterol LDL**		**Persentase Penurunan**
	***Pretest* (mg/dl)**	***Posttest* (mg/dl)**	
KS	38,56	38,33	1%
KN	51,49	59,00	-13%
K1	50,72	47,23	7%
K2	50,19	45,98	9%
P1	55,41	43,57	27%
P2	38,72	40,63	-5%

Sumber : Data primer, 2024

Berikut ini merupakan diagram batang perbandingan rerata hasil pengukuran LDL *pretest* dan *posttest* setiap kelompok:



Gambar 20 Diagram Batang Perbandingan Kadar Pretest dan Posttest LDL

Berdasarkan tabel hasil penurunan dan diagram batang dapat terdapat penurunan kadar LDL setelah diberikan kefir madu. Nilai yang paling mendekati kelompok normal atau sehat (KS) adalah kelompok intervensi kefir madu 1,8 ml/200 gr BB preventif (P2), kemudian kelompok intervensi kefir madu 1,8 ml/200 gr BB kuratif (P1), dan terakhir kelompok K2 yang diberikan metformin 62,5 mg/KgBB.

B. Analisis Bivariat

1) Data Kadar Trigliserida *Pretest*

a) Uji homogenitas

Uji homogenitas merupakan uji syarat untuk melakukan uji One Way ANOVA. Data dinyatakan homogen apabila hasil uji *Homogenity of Variances* (*Lavene's Test of Variances*) menunjukkan nilai p>0,05. Pada hasil uji homogenitas kadar trigliserida *pretest* didapatkan bahwa p>0,05 sehingga data penelitian disimpulkan homogen atau memiliki varians yang sama.

Tabel 20 Hasil Uji Homogenitas Kadar Trigliserida *Pretest*

Uji Homogenitas Varians				
	Statistik *Levene*	**Derajat kebebasan 1 (df1)**	**Derajat kebebasan 2 (df2)**	**Sig**
Kadar Trigliserida *Pretest*	2.138	5	34	0,084

b) Uji normalitas

Uji normalitas digunakan untuk mengetahui distribusi data penelitian. Uji normalitas yang digunakan adalah uji normalitas Shapiro-Wilk karena jumlah sampel kurang dari 50 buah.

Tabel 21 Hasil Uji Normalitas Kadar Trigliserida *Pretest*

Kelompok	**n**	**Nilai p**
KS	7	0,116
KN	6	0,204
K1 (Quercetin 15 mg/KgBB)	7	0,845
K2 (Metformin 62,5 mg/KgBB)	6	0,729
P1 (Kuratif Kefir madu 1,8 ml/200 gr BB)	7	0,708
P2 (Preventif Kefir madu 1,8 ml/200 gr BB)	7	0,086

Hasil uji Shapiro Wilk dapat disimpulkan bahwa persebaran data normal pada pada seluruh karena memenuhi kriteria p>0,05.

c) Uji *One Way* ANOVA dan *Post Hoc* DMRT

Uji *One Way* ANOVA merupakan uji yang bertujuan untuk mengetahui signifikansi perbedaan rerata antar kelompok. Uji One Way ANOVA dilakukan karena data terdistribusi normal dan varians data sama (homogen).

Hasil uji *One Way* ANOVA menunjukkan nilai signifikansi p<0,05 yang memiliki arti terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok KS, KN, K1, K2, P1, dan P2. Karena perbedaan yang signifikan, uji *One Way* ANOVA yang dilakukan diteruskan dengan melakukan uji *Duncan*

Multiple Range Test (DMRT) untuk mengevaluasi perbedaan signifikan antara kelompok-kelompok dalam uji *One Way* ANOVA.

Tabel 22 Hasil Uji *One Way* ANOVA Kadar Trigliserida *Pretest*

		n	**Rerata ± SD (mg/dl)**	**Nilai p**
Kadar Trigliserida Pretest	KS	7	98,63 ± 6,95[a]	0,000
	KN	6	133,40 ± 6,66[c]	
	K1	7	134,22 ± 5,41[c]	
	K2	6	148,12 ± 12,49[d]	
	P1	7	139,16 ± 7,01[cd]	
	P2	7	113,12 ± 10,28[b]	

Rata-rata untuk kelompok dalam subset homogen ditampilkan

a : menggunakan ukuran sampel rata-rata harmonik = 6,632

b : ukuran kelompok tidak sama. Rata-rata harmonic ukuran kelompok digunakan. Tingkat kesalahan tipe I tidak dijamin.

Berdasarkan uji DMRT, didapatkan hasil terdapat perbedaan kadar trigliserida *pretest* antar kelompok yaitu pada Kelompok kontrol sehat (KS) dengan kelompok sindroma metabolik (KN, K1, K2, P1), kelompok kontrol sehat (KS) dengan kelompok intervensi kefir madu 1,8 ml/200 gr BB preventif (P2), kelompok kontrol sakit (KN) dengan kelompok intervensi metformin 62,5 kg/BB (K2), dan kelompok kontrol sakit (KN) dengan kelompok intervensi kefir madu 1,8 ml/200 gr BB preventif (P2).

Terdapat perbedaan kadar trigliserida *pretest* antar kelompok intervensi quercetin 15 mg/kgBB (K1) dengan kontrol intervensi metformin 62,5 mg/kgBB (K2), kontrol intervensi quercetin 15 mg/kgBB (K1) dengan kelompok intervensi kefir madu 1,8 ml/200 gr BB preventif (P2). Terdapat perbedaan kadar trigliserida *pretest* antar kelompok intervensi metformin 62,5 mg/kgBB (K2) dengan kelompok intervensi kefir madu 1,8 ml/200 gr BB preventif (P2). Serta terdapat perbedaan kadar trigliserida *pretest* antar kelompok

intervensi kefir madu 1,8 ml/200 gr BB kuratif (P1) dengan kelompok intervensi kefir madu 1,8 ml/200 gr BB preventif (P2).

2) Data Kadar Trigliserida *Posttest*

a) Uji homogenitas

Uji homogenitas merupakan uji syarat untuk melakukan uji One Way ANOVA. Data dinyatakan homogen apabila hasil uji *Homogenity of Variances* (*Lavene's Test of Variances*) menunjukkan nilai p>0,05. Pada hasil uji homogenitas kadar trigliserida *posttest* didapatkan bahwa p>0,05 sehingga data penelitian disimpulkan homogen atau memiliki varians yang sama.

Tabel 23 Hasil Uji Homogenitas Kadar Trigliserida *Posttest*

Uji Homogenitas Varians				
	Statistik *Levene*	**Derajat kebebasan 1 (df1)**	**Derajat kebebasan 2 (df2)**	**Sig**
Kadar Trigliserida *Posttest*	1,307	5	34	0,284

b) Uji normalitas

Uji normalitas digunakan untuk mengetahui distribusi data penelitian. Uji normalitas yang digunakan adalah uji normalitas Shapiro-Wilk karena jumlah sampel kurang dari 50 buah.

Tabel 24 Hasil Uji Normalitas Kadar Trigliserida *Posttest*

Kelompok	**n**	**Nilai p**
KS	7	0,248
KN	6	0,622
K1 (Quercetin 15 mg/KgBB)	7	0,092
K2 (Metformin 62,5 mg/KgBB)	6	0,970
P1 (Kuratif Kefir madu 1,8 ml/200 gr BB)	7	0,987
P2 (Preventif Kefir madu 1,8 ml/200 gr BB)	7	0,095

Hasil uji Shapiro Wilk dapat disimpulkan bahwa persebaran data normal pada seluruh kelompok karena memenuhi kriteria p>0,05.

d) Uji *One Way* ANOVA dan *Post Hoc* DMRT

Uji *One Way* ANOVA merupakan uji yang bertujuan untuk mengetahui signifikansi perbedaan rerata antar kelompok. Uji *One Way* ANOVA dilakukan karena data terdistribusi normal dan varians data sama (homogen).

Hasil uji *One Way* ANOVA menunjukkan nilai signifikansi p<0,05 yang memiliki arti terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok KS, KN, K1, K2, P1, dan P2. Karena perbedaan yang signifikan, uji *One Way* ANOVA yang dilakukan diteruskan dengan melakukan uji *Duncan Multiple Range Test* (DMRT) untuk mengevaluasi perbedaan signifikan antara kelompok-kelompok dalam uji *One Way* ANOVA.

Tabel 25 Hasil Uji *One Way* ANOVA dan *Post Hoc* DMRT Kadar Trigliserida *Posttest*

		N	**Rerata ± SD (mg/dl)**	**Nilai p**
Kadar Trigliserida *Posttest*	KS	7	101,56 ± 6,07[a]	0,000
	KN	6	142,03 ± 7,21[b]	
	K1	7	104,68 ± 16,89[a]	
	K2	6	103,64 ± 12,58[a]	
	P1	7	106,82 ± 7,79[a]	
	P2	7	101,84 ± 12,36[a]	

Rata-rata untuk kelompok dalam subset homogen ditampilkan

a : menggunakan ukuran sampel rata-rata harmonik = 6,632

b : ukuran kelompok tidak sama. Rata-rata harmonic ukuran kelompok digunakan. Tingkat kesalahan tipe I tidak dijamin.

Berdasarkan uji DMRT, didapatkan hasil tidak terdapat perbedaan kadar trigliserida *posttest* antar kelompok kontrol sehat (KS) dengan kelompok yang diberi perlakuan (K1, K2, P1, dan P2). Perbedaan yang signifikan antara kelompok

kontrol sakit (KN) dengan kelompok perlakuan (K1, K2, P1, dan P2) menunjukkan terdapat pengaruh perlakuan yang diberikan terhadap kadar trigliserida *posttest*.

3) Uji *Pretest Posttest* Kadar Trigliserida

a) Uji *Wilcoxon*

Uji *Wilcoxon* merupakan uji statistik yang bertujuan untuk menguji dua pengamatan pada situasi sebelum (*pre*) dan sesudah (*post*). Uji ini merupakan alternatif dari Uji T berpasangan, dikarenakan data berdistribusi tidak normal.

Tabel 26 Hasil Uji Wilcoxon Kadar Trigliserida *Pretest Posttest*

Kelompok	Sig.2 (*tailed)*	Perbedaan
KS	0,063	Tidak signifikan
KN	0,075	Tidak signifikan
K1	0,028	Signifikan
K2	0,028	Signifikan
P1	0,018	Signifikan
P2	0,176	Tidak signifikan

Hasil uji yang dilakukan menunjukkan bahwa terdapat perbedaan secara signifikan antara hasil *pretest posttest* kelompok sindroma metabolik dengan pemberian quercetin 15 mg/KgBB (K1), kelompok sindroma metabolik dengan pemberian metformin 62,5 mg/KgBB (K2), dan kelompok sindroma metabolik dengan pemberian kefir madu 1,8 ml/200 gr BB kuratif (P1). Sementara, tidak terdapat perbedaan signifikan antara kelompok kontrol sehat (KS), kontrol sakit (KN), serta kelompok intervensi kefir madu 1,8 ml/200 gr BB preventif (P2).

4) Uji Pretest Kadar HDL.

a) Uji Homogenitas

Uji homogenitas merupakan uji syarat untuk melakukan uji *One Way* ANOVA. Data dinyatakan homogen apabila hasil uji *Homogenity of Variances* (*Lavene's Test of Variances*) menunjukkan nilai p>0,05. Pada hasil uji homogenitas kadar HDL *pretest* didapatkan bahwa p>0,05 sehingga data penelitian disimpulkan homogen atau memiliki varians yang sama.

Tabel 27 Hasil Uji Homogenitas Kadar HDL *Pretest*

Uji Homogenitas Varians				
	Statistik *Levene*	**Derajat kebebasan 1 (df1)**	**Derajat kebebasan 2 (df2)**	**Sig**
Kadar HDL Pre*test*	0,64	5	34	0,671

b) Uji Normalitas

Uji normalitas digunakan untuk mengetahui distribusi data penelitian. Uji normalitas yang digunakan adalah uji normalitas Shapiro-Wilk karena jumlah sampel kurang dari 50 buah.

Tabel 28 Hasil Uji Normalitas Kadar HDL *Pretest*

Kelompok	**n**	**Nilai p**
KS	7	0,09
KN	6	0,228
K1 (Quercetin 15 mg/KgBB)	7	0,135
K2 (Metformin 62,5 mg/KgBB)	6	0,316
P1 (Kuratif Kefir madu 1,8 ml/200 gr BB)	7	0,155
P2 (Preventif Kefir madu 1,8 ml/200 gr BB)	7	0,359

Hasil uji Shapiro Wilk dapat disimpulkan bahwa persebaran data normal pada pada seluruh kelompok karena memenuhi kriteria p>0,05.

c) Uji *One Way* ANOVA dan *Post Hoc* DMRT

Uji *One Way* ANOVA merupakan uji yang bertujuan untuk mengetahui signifikansi perbedaan rerata antar kelompok. Uji *One Way* ANOVA dilakukan karena data terdistribusi normal dan varians data sama (homogen).

Hasil uji *One Way* ANOVA menunjukkan nilai signifikansi p<0,05 yang memiliki arti terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok KS, KN, K1, K2, P1, dan P2. Karena perbedaan yang signifikan, uji *One Way* ANOVA yang dilakukan diteruskan dengan melakukan uji *Duncan Multiple Range Test* (DMRT) untuk mengevaluasi perbedaan signifikan antara kelompok-kelompok dalam uji *One Way* ANOVA.

Tabel 29 Hasil Uji *One Way* ANOVA dan *Post Hoc* DMRT Kadar HDL *Pretest*

			N	**Rerata ± SD (mg/dl)**	**Nilai p**
Kadar HDL *Prettest*		KS	7	41,60 ± 2,51[a]	0,000
		KN	6	26,05 ± 2,55[b]	
		K1	7	27,89 ± 3,25[b]	
		K2	6	26,85 ± 1,76[b]	
		P1	7	27,26 ± 1,61[b]	
		P2	7	27,89 ± 3,01[b]	

Rata-rata untuk kelompok dalam subset homogen ditampilkan

a : menggunakan ukuran sampel rata-rata harmonik = 6,632

b : ukuran kelompok tidak sama. Rata-rata harmonic ukuran kelompok digunakan. Tingkat kesalahan tipe I tidak dijamin.

Berdasarkan uji DMRT, didapatkan hasil terdapat perbedaan kadar HDL *prettest* antar kelompok kontrol sehat (KS) dan kelompok yang diberi perlakuan (KN, K1, K2, P1, dan P2). Perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol sehat (KS) dengan kelompok perlakuan (KN, K1, K2, P1, dan P2) menunjukkan terdapat pengaruh perlakuan berupa induksi sindroma metabolik yang diberikan terhadap kadar HDL *pretest*.

5) Uji *Posttest* Kadar HDL

a. Uji Homogenitas

Uji homogenitas merupakan uji syarat untuk melakukan uji *One Way* ANOVA. Data dinyatakan homogen apabila hasil uji *Homogenity of Variances* (*Lavene's Test of Variances*) menunjukkan nilai p>0,05. Pada hasil uji homogenitas kadar HDL *posttest* didapatkan bahwa p<0,05 sehingga data penelitian disimpulkan tidak homogen atau varians data tidak sama.

Tabel 30 Hasil Uji Homogenitas Kadar HDL *Posttest*

Uji Homogenitas Varians				
	Statistik *Levene*	**Derajat kebebasan 1 (df1)**	**Derajat kebebasan 2 (df2)**	**Sig**
Kadar HDL *Posttest*	6,522	5	34	0,000

b. Uji Normalitas

Uji normalitas digunakan untuk mengetahui distribusi data penelitian. Uji normalitas yang digunakan adalah uji normalitas Shapiro-Wilk karena jumlah sampel kurang dari 50 buah.

Tabel 31 Hasil Uji Normalitas Kadar HDL *Posttest*

Kelompok	**n**	**Nilai p**
KS	7	0,019
KN	6	0,587
K1 (Quercetin 15 mg/KgBB)	7	0,009
K2 (Metformin 62,5 mg/KgBB)	6	0,031
P1 (Kuratif Kefir madu 1,8 ml/200 gr BB)	7	0,189
P2 (Preventif Kefir madu 1,8 ml/200 gr BB)	7	0,146

Hasil uji Shapiro Wilk dapat disimpulkan bahwa persebaran data tidak normal pada pada kelompok KS, K1, dan K2 dikarenakan tidak memenuhi kriteria p>0,05. Sementara,

data terdistribusi normal (p>0,05) pada kelompok KN, P1, dan P2.

c. Uji *Kruskal Wallis*

Uji *Kruskal Wallis* merupakan uji alternatif jika syarat dilakukan uji *one way ANOVA* tidak terpenuhi. Uji *Kruskal Wallis* bertujuan untuk membandingkan signifikansi variabel antar kelompok.

Hasil uji *Kruskal Wallis* menunjukkan nilai signifikansi p<0,05 yang memiliki arti terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok KS, KN, K1, K2, P1, dan P2.

Tabel 32 Hasil *Uji Kruskal Wallis* Kadar HDL *Posttest*

			n	**Rerata ± SD (mg/dl)**	**Nilai p**
Kadar *Posttest*	HDL	KS	7	41,49 ± 2,57	0,000
		KN	6	24,49 ± 4,72	
		K1	7	36,91 ± 3,08	
		K2	6	34,22 ± 0,22	
		P1	7	35,11 ± 2,24	
		P2	7	41,36 ± 1,21	

d. Uji *Post Hoc Mann Whitney***.**

Uji *post hoc* dilakukan untuk menganalisis kelompok mana saja yang memiliki perbedaan secara statistik. Uji *post hoc Mann Whitney* dipilih dengan alasan melihat perbedaan yang bermakna antar kelompok perlakuan setelah dilakukan uji *Kruskal Wallis*.

Tabel 33 Hasil Uji *Post Hoc Mann Whitney* Kadar HDL *Posttest*

Kelompok	**Sig**	**Perbedaan**
Kelompok KS dan KN	0,001	Signifikan
Kelompok KS dan K1	0,017	Signifikan
Kelompok KS dan K2	0,001	Signifikan
Kelompok KS dan P1	0,001	Signifikan
Kelompok KS dan P2	0,805	Tidak Signifikan
Kelompok KN dan K1	0,001	Signifikan
Kelompok KN dan K2	0,002	Signifikan
Kelompok KN dan P1	0,001	Signifikan
Kelompok KN dan P2	0,001	Signifikan

Kelompok	Sig	Perbedaan
Kelompok K1 dan K2	0,001	Signifikan
Kelompok K1 dan P1	0,097	Tidak Signifikan
Kelompok K1 dan P2	0,017	Signifikan
Kelompok K2 dan P1	0,295	Tidak Signifikan
Kelompok K2 dan P2	0,001	Signifikan
Kelompok P1 dan P2	0,001	Signifikan

Dari tabel diatas menggambarkan bahwa terdapat perbedaan signifikan ($p<0,05$) antara kelompok kontrol sehat (KS) dengan kelompok kontrol sakit (KN), kelompok intervensi quercetin 15mg/kgBB (K1), kelompok intervensi metformin 62,5 mg/kgBB (K2), dan kelompok intervensi kefir 1,8 ml/200 g BB kuratif (P1). Namun, tidak terdapat perbedaan signifikan antara kelompok kontrol sehat (KS) dan kelompok intervensi kefir 1,8 ml/200 g BB preventif (P2).

6) Uji *Pretest Posttest* Kadar HDL

a) Uji *Wilcoxon*

Uji *Wilcoxon* merupakan uji statistik yang bertujuan untuk menguji dua pengamatan pada situasi sebelum (*pre*) dan sesudah (*post*). Uji ini merupakan alternatif dari Uji T berpasangan, dikarenakan data berdistribusi tidak normal.

Tabel 34 Hasil Uji *Wilcoxon* Kadar HDL *Pretest Posttest*

Kelompok	Sig.2 (tailed)	Perbedaan
KS	0,866	Tidak signifikan
KN	0,173	Tidak Signifikan
K1	0,018	Signifikan
K2	0,027	Signifikan
P1	0,018	Signifikan
P2	0,018	Signifikan

Hasil uji yang dilakukan menunjukkan bahwa terdapat perbedaan secara signifikan antara hasil *pretest posttest* pada kelompok intervensi quercetin 15 mg/KgBB (K1), metformin 62,5 mg/KgBB (K2), kefir 1,8 ml/200 g BB kuratif (P1), dan kefir 1,8 ml/200 g BB preventif (P2).

7) Uji *Pretest* Kadar LDL

a) Uji Homogenitas

Uji homogenitas merupakan uji syarat untuk melakukan uji *One Way* ANOVA. Data dinyatakan homogen apabila hasil uji *Homogenity of Variances* (*Lavene's Test of Variances*) menunjukkan nilai p>0,05. Pada hasil uji homogenitas kadar LDL *pretest* didapatkan bahwa p>0,05 sehingga data penelitian disimpulkan homogen atau memiliki varians yang sama.

Tabel 35 Hasil Uji Homogenitas Kadar LDL *Pretest*

Uji Homogenitas Varians				
	Statistik *Levene*	**Derajat kebebasan 1 (df1)**	**Derajat kebebasan 2 (df2)**	**Sig**
Kadar LDL *Pretest*	1,967	5	34	0,109

b) Uji Normalitas

Uji normalitas digunakan untuk mengetahui distribusi data penelitian. Uji normalitas yang digunakan adalah uji normalitas Shapiro-Wilk karena jumlah sampel kurang dari 50 buah.

Tabel 36 Hasil Uji Normalitas Kadar LDL *Pretest*

Kelompok	**n**	**Nilai p**
KS	7	0,323
KN	6	0,764
K1 (Quercetin 15 mg/KgBB)	7	0,43
K2 (Metformin 62,5 mg/KgBB)	6	0,949
P1 (Kuratif Kefir madu 1,8 ml/200 gr BB)	7	0,692
P2 (Preventif Kefir madu 1,8 ml/200 gr BB)	7	0,974

Hasil uji Shapiro Wilk dapat disimpulkan bahwa persebaran data normal pada pada seluruh kelompok karena memenuhi kriteria p>0,05.

c) Uji *One Way* ANOVA dan *Post Hoc* DMRT

Uji *One Way* ANOVA merupakan uji yang bertujuan untuk mengetahui signifikansi perbedaan rerata antar kelompok. Uji *One Way* ANOVA dilakukan karena data terdistribusi normal dan varians data sama (homogen).

Hasil uji *One Way* ANOVA menunjukkan nilai signifikansi p<0,05 yang memiliki arti terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok KS, KN, K1, K2, P1, dan P2. Karena perbedaan yang signifikan, uji *One Way* ANOVA yang dilakukan diteruskan dengan melakukan uji *Duncan Multiple Range Test* (DMRT) untuk mengevaluasi perbedaan signifikan antara kelompok-kelompok dalam uji *One Way* ANOVA.

Tabel 37 Hasil Uji *One Way* ANOVA Kadar LDL *Pretest*

			n	**Rerata ± SD (mg/dl)**	**Nilai p**
Kadar *Pretest*	LDL	KS	7	38,56 ± 2,78[a]	0,000
		KN	6	51,49 ± 3,83[b]	
		K1	7	50,72 ± 2,04[b]	
		K2	6	50,19 ± 1,41[b]	
		P1	7	55,41 ± 3,20[c]	
		P2	7	38,72 ± 2,03[a]	

Rata-rata untuk kelompok dalam subset homogen ditampilkan

a : menggunakan ukuran sampel rata-rata harmonik = 6,632

b : ukuran kelompok tidak sama. Rata-rata harmonic ukuran kelompok digunakan. Tingkat kesalahan tipe I tidak dijamin.

Berdasarkan uji DMRT, didapatkan hasil terdapat perbedaan kadar LDL *prettest* antar kelompok kontrol sehat (KS) dan kelompok yang mengalami sindroma metabolik (KN, K1, K2, dan P1). Tidak terdapat perbedaan antara kelompok kontrol sehat (KS) dengan kelompok preventif yang diberikan kefir madu 1,8 ml/200 gr BB bersamaan dengan induksi sindroma metabolik (P2) menunjukkan kefir madu mampu mencegah peningkatan kadar LDL.

8) Uji *Posttest* Kadar LDL

a) Uji Homogenitas

Uji homogenitas merupakan uji syarat untuk melakukan uji *One Way* ANOVA. Data dinyatakan homogen apabila hasil uji *Homogenity of Variances* (*Lavene's Test of Variances*) menunjukkan nilai p>0,05. Pada hasil uji homogenitas kadar LDL *posttest* didapatkan bahwa p<0,05 sehingga data penelitian disimpulkan tidak homogen atau memiliki varians yang berbeda.

Tabel 38 Hasil Uji Homogenitas Kadar LDL *Posttest*

Uji Homogenitas Varians				
	Statistik *Levene*	**Derajat kebebasan 1 (df1)**	**Derajat kebebasan 2 (df2)**	**Sig**
Kadar LDL *Posttest*	3,773	5	34	0,008

b) Uji Normalitas

Uji normalitas digunakan untuk mengetahui distribusi data penelitian. Uji normalitas yang digunakan adalah uji normalitas Shapiro-Wilk karena jumlah sampel kurang dari 50 buah.

Tabel 39 Hasil Uji Normalitas Kadar LDL *Posttest*

Kelompok	**n**	**Nilai p**
KS	7	0,28
KN	6	0,276
K1 (Quercetin 15 mg/KgBB)	7	0,688
K2 (Metformin 62,5 mg/KgBB)	6	0,829
P1 (Kuratif Kefir madu 1,8 ml/200 gr BB)	7	0,646
P2 (Preventif Kefir madu 1,8 ml/200 gr BB)	7	0,983

Hasil uji Shapiro Wilk dapat disimpulkan bahwa persebaran data seluruh kelompok normal dikarenakan memenuhi kriteria p>0,05.

c) Uji *One Way* ANOVA dan *Post Hoc* DMRT

Uji *One Way* ANOVA merupakan uji yang bertujuan untuk mengetahui signifikansi perbedaan rerata antar kelompok. Uji *One Way* ANOVA dilakukan karena data terdistribusi normal dan varians data sama (homogen).

Hasil uji *One Way* ANOVA menunjukkan nilai signifikansi p<0,05 yang memiliki arti terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok KS, KN, K1, K2, P1, dan P2. Karena perbedaan yang signifikan, uji *One Way* ANOVA yang dilakukan diteruskan dengan melakukan uji *Duncan Multiple Range Test* (DMRT) untuk mengevaluasi perbedaan signifikan antara kelompok-kelompok dalam uji *One Way* ANOVA.

Tabel 40 Hasil Uji *One Way* ANOVA dan *Post Hoc* DMRT Kadar LDL *Posttest*

			n	**Rerata ± SD (mg/dl)**	**Nilai p**
Kadar LDL *Posttest*		KS	7	$38,33 \pm 2,08^{a}$	0,000
		KN	6	$59,00 \pm 5,73^{e}$	
		K1	7	$47,23 \pm 2,76^{d}$	
		K2	6	$45,98 \pm 2,28^{cd}$	
		P1	7	$43,57 \pm 1,89^{bc}$	
		P2	7	$40,63 \pm 1,22^{ab}$	

Rata-rata untuk kelompok dalam subset homogen ditampilkan

a : menggunakan ukuran sampel rata-rata harmonik = 6,632

b : ukuran kelompok tidak sama. Rata-rata harmonic ukuran kelompok digunakan. Tingkat kesalahan tipe I tidak dijamin.

Berdasarkan uji DMRT, didapatkan hasil terdapat perbedaan kadar LDL *posttest* antar kelompok kontrol sehat (KS) dan kelompok yang mengalami sindroma metabolik (KN, K1, K2, dan P1). Tidak terdapat perbedaan antara kelompok kontrol sehat (KS) dengan kelompok preventif yang diberikan kefir madu 1,8 ml/200 gr BB bersamaan dengan induksi sindroma metabolik (P2) menunjukkan pemberian kefir madu mampu memberikan pencapaian kadar LDL sama seperti kelompok kontrol sehat (KS).

Tidak terdapat perbedaan kadar LDL *posttest* pada kelompok intervensi kefir 1,8 ml/200 gr BB kuratif (P1) dan dengan kelompok intervensi kefir 1,8 ml/200 gr BB preventif (P2). Selain itu, tidak terdapat perbedaan kadar LDL *posttest* pada kelompok intervensi kefir 1,8 ml/200 gr BB kuratif (P1) dengan kelompok intervensi metformin 62,5 mg/kgBB (k2).

9) Uji *Pretest Posttest* Kadar LDL

a) Uji *Wilcoxon*

Uji *Wilcoxon* merupakan uji statistik yang bertujuan untuk menguji dua pengamatan pada situasi sebelum (*pre*) dan sesudah (*post*). Uji ini merupakan alternatif dari Uji T berpasangan, dikarenakan data berdistribusi tidak normal.

Tabel 41 Hasil Uji *Wilcoxon* Kadar LDL *Pretest Posttest*

Kelompok	**Sig.2 (*tailed*)**	**Perbedaan**
KS	0,612	Tidak signifikan
KN	0,028	Signifikan
K1	0,018	Signifikan
K2	0,028	Signifikan
P1	0,018	Signifikan
P2	0,091	Tidak Signifikan

Hasil uji yang dilakukan menunjukkan bahwa terdapat perbedaan secara signifikan antara hasil *pretest posttest* kelompok kontrol sakit (KN), kelompok intervensi quercetin 15 mg/kgBB (K1), kelompok intervensi metformin 62,5 mg/kgBB (K2), kelompok intervensi kefir madu 1,8 ml/200 gr BB kuratif (P1). Sementara, tidak terdapat perbedaan signifikan antara kelompok kontrol sehat (KS) dan kelompok intervensi kefir madu 1,8 ml/200 gr preventif (P2).

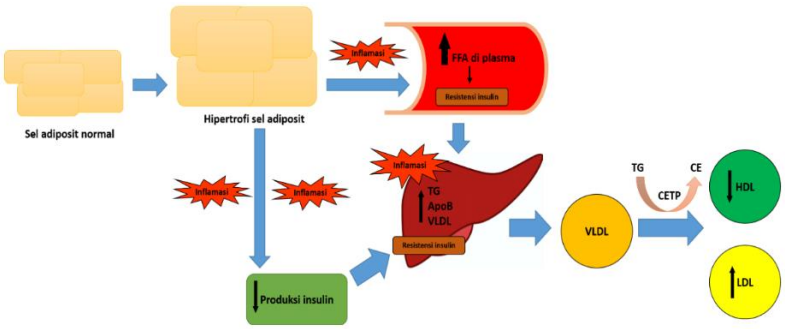
B. Pembahasan

1. Pencapaian Kondisi Sindroma Metabolik.

Berdasarkan kriteria sindroma metabolik menurut penelitian Rahmawati *et al.,* (2017), hasil pengukuran penentu sindroma metabolik pada hewan coba meliputi hipertrigliseridemia, hiperglikemia, dan penurunan kadar HDL. Menurut tabel 14 dapat disimpulkan bahwa kelompok KN, K1, K2, dan P1 mengalami kondisi sindroma metabolik. Hal ini menjadikan hewan coba telah memenuhi syarat penelitian sebagai tikus Sprague Dawley sindroma metabolik.

Pemberian pakan tinggi lemak atau *High Fat Diet* (HFD) selama 66 hari dari hari ke-8 hingga hari ke-73 disertai injeksi Streptozotosin 40 mg/KgBB berulang terbukti mampu menaikkan kadar glukosa darah puasa tikus, kadar trigliserida tikus, serta menurunkan kadar HDL tikus. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Nadif, (2016) yaitu pemberian HFD selama 2 bulan dan induksi STZ peroral menyebabkan peningkatan kolesterol total dan kadar trigliserida.

Model diet tinggi lemak dan STZ dinilai sangat berguna dan mudah dilakukan. Model ini dilakukan dengan cara memberikan diet tinggi lemak selama periode waktu tertentu, dan ketika dewasa tikus diinjeksi STZ. Model ini sangat mirip dengan untuk menggambarkan patogenesis DM pada manusia. Dasar pemikiran model ini adalah pemberian diet tinggi lemak akan menyebabkan resistensi insulin dan streptozotocin dosis rendah akan merusak sebagai sel β pankreas sehingga menghasilkan hiperglikemia stabil. Model ini akan memberikan manifestasi klinis berupa penimbunan lemak, defisiensi insulin dan resistensi insulin (D. Chen & Wang, 2005).



Gambar 21 Mekanisme Peningkatan LDL dan Penurunan HDL

High fat diet atau diet tinggi lemak dapat mengakibatkan peningkatan penyimpanan lemak pada sel adiposit dari bentuk FFA ke bentuk TG. Peristiwa ini meningkatkan ukuran sel lemak (hipertropi) dan jumlah sel lemak (hiperplasia) (Mawarti *et al.*, 2012). Ketika sel adiposit tidak mampu menampung trigliserida, terjadi peningkatan pelepasan FFA dari jaringan adiposa ke plasma.

Peningkatan kadar FFA pada plasma memicu penyimpanan FFA dalam hepar. FFA dalam hepar menstimulasi aktivitas sintesis trigliserida. Peningkatan kadar trigliserida di hepar berdampak pada peningkatan sintesis dari apolipoprotein B (ApoB) yang mengandung lipoprotein termasuk VLDL. VLDL dan TG yang terbentuk di hepar kemudian akan ditukar dengan *cholesteryl ester* (CE) oleh *cholesteryl ester transport protein* (CETP). Hal ini mengakibatkan timbulnya TG yang kaya LDL dan HDL berdensitas kecil. HDL berdensitas kecil menyebabkan fungsi HDL untuk ekspresi adiponektin pada sel adiposa dan sebagai antiinflamasi tidak optimal.

Hipertrofi sel adiposit berakibat pada kondisi hipoksia dimana terjadi penurunan pengiriman oksigen dari sel adiposit. Hipoksia yang terjadi mengakibatkan inflamasi dengan menaikkan sitokin proinflamasi. Peningkatan sitokin proinflamasi dari sel adiposit dapat menginduksi resistensi insulin pada sistemik dan hepar. Selain karena peningkatan sitokin proinflamasi, resistensi insulin dapat diakibatkan

oleh peningkatan kadar FFA yang dapat menghambat aktivitas persinyalan insulin.

Defisiensi insulin dan resistensi insulin merupakan penyebab terjadinya diabetes mellitus. Diabetes mellitus mengakibatkan perubahan metabolisme glukosa yaitu gangguan *uptake* glukosa ke intra sel sehingga terjadi hiperglikemia yang kemudian akan berakibat pada abnormalitas metabolisme lipid. Defisiensi insulin juga merupakan penyebab dari penurunan masuknya asam lemak dari darah ke dalam sel jaringan adiposa, sehingga kadar trigliserida meningkat (Nadif, 2016).

Kondisi resistensi insulin menyebabkan peningkatan liposisis yang membawa pada kondisi meningkatnya *free fatty acid* dalam plasma yang akan meningkatkan *uptake free fatty acid* ke dalam liver. Peningkatan penyerapan FFA dalam liver mengakibatkan kenaikan sintesis trigliserida. FFA dalam liver juga mengkibatkan produksi VLDL dalam liver akibat penurunan aktivitas LPL. Kondisi hiperinsulinemia juga membawa pada kenaikan ekspresi *sterol regulation element binding protein* (SREBP-1) yang berfungsi sebagai faktor transkripsi aktivasi gen lipogenesis di liver (Rohman, 2007).

Peningkatan SREBP-1 ini memicu adanya hipertrofi adiposit dan pembentukan adiposit baru yang memicu terjadinya hiperplasi adiposit dan mengakibatkan peningkatan *free fatty acid* (Mawarti *et al.*, 2012). Meningkatnya *free fatty acid* serta *hepatic lipase* akan menyebabkan tinggi nya peningkatan VLDL dan LDL, dan menyebabkan peningkatan katabolisme HDL sehingga HDL menjadi rendah (Rohman, 2007).

2. Pengaruh Kefir Madu Terhadap Kadar Trigliserida Tikus Sprague Dawley Sindroma Metabolik .

Kefir madu terbukti sebagai agen pencegah sindroma metabolik dengan mencegah kenaikan kadar trigliserida dalam darah. Hal ini terbukti dengan hasil uji *one way* ANOVA ($p<0,001$) pada kadar trigliserida *pretest*. Hasil uji ini dilanjutkan dengan *post hoc* DMRT.

Ditemukan bahwa terdapat perbedaan antara kadar trigliserida *pretest* kelompok intervensi kefir madu 1,8 ml/200 gr BB preventif (P2) dengan kelompok sindroma metabolik (KN, K1, K2, dan P1).

Kefir madu dapat memperbaiki kadar trigliserida darah pada tikus sindroma metabolik. Hal ini terbukti dengan hasil uji *one way* ANOVA ($p<0,001$) pada kadar trigliserida *posttest*. Hasil uji ini dilanjutkan dengan *post hoc* DMRT. Hasil uji *post hoc* kelompok yang diberi kefir madu (P1 dan P2) menyatakan bahwa kadar trigliserida sama dengan kelompok normal dan kelompok perlakuan yang diberi obat (K1 dan K2). Hal ini sesuai dengan teori Nurliyani *et al.,* (2018) bahwa kefir susu kambing mampu menurunkan kadar trigliserida pada tikus dengan pemberian pakan tinggi lemak/pakan tinggi fruktosa.

Hasil uji *Wilcoxon* pada kadar *pretest* dan *posttest* trigliserida darah menyatakan bahwa terdapat perbedaan signifikan ($p=0,0018$) pada kelompok intervensi kefir madu 1,8 ml/200 gr BB kuratif (P1). Namun, tidak terdapat perbedaan signifikan ($p=0,176$) pada kelompok intervensi kefir madu 1,8 ml/200 gr BB preventif (P2). Hal ini dikarenakan kadar trigliserida pada kelompok preventif (P2) pada saat *pretest* sudah normal sehingga tidak ada penurunan signifikan.

Kefir madu optimal digunakan sebagai pencegah kenaikan kadar trigliserida. Kadar trigliserida darah kelompok intervensi kefir madu 1,8 ml/200 gr BB preventif (P2) paling mendekati normal dengan kelompok sehat (KS). Kadar terbaik mendekati normal selanjutnya ditemukan pada kelompok intervensi kefir madu 1,8 ml/200 gr BB kuratif (P1). Sehingga, kefir madu terbukti memperbaiki kadar trigliserida darah lebih baik dari obat quercetin dan metformin.

Quercetin dan metformin bekerja dalam memperbaiki kadar trigliserida dalam darah. Melalui mekanisme peningkatan penyerapan asam lemak yang berasal dari trigliserida oleh jaringan adiposa putih mengakibatkan penurunan trigliserida oleh quercetin (Kuipers *et al.*, 2018). Sementara, metformin bertugas dalam menghambat sintesis

trigliserida sehingga kadar trigliserida turun (A. Fitriani & Padmasari, 2022).

Pada kelompok kontrol terjadi peningkatan kadar trigliserida. Peningkatan ini merupakan sebab dari pertambahan usia pada kelompok KS yang dikaitkan dengan adanya degradasi lipid via beta oksidasi (Zhao *et al.*, 2014). Sementara, peningkatan kadar dari kelompok KN disebabkan oleh pemberian pakan tinggi lemak tanpa intervensi lanjutan (Liu *et al.*, 2016).

3. Pengaruh Kefir Madu Terhadap Kadar HDL Tikus Sprague Dawley Sindroma Metabolik .

Hasil uji *one way* ANOVA ($p<0,001$) didapatkan pada kadar HDL *pretest*. Hasil uji ini dilanjutkan dengan *post hoc* DMRT. Ditemukan bahwa tidak terdapat perbedaan antara kadar HDL *pretest* kelompok intervensi kefir madu 1,8 ml preventif (P2) dengan kelompok sindroma metabolik (KN, K1, K2, dan P1). Kadar HDL berkaitan dengan kadar kolesterol total (Firdiansyah *et al.*, 2014). Pada penelitian ini, kefir madu tidak mampu mencegah kenaikan kolesterol total ($p>0,05$). Tinggi nya kandungan kolesterol total menyebabkan bekerja nya HDL dalam mengangkut kelebihan kolesterol dari pembuluh darah menuju hati untuk selanjutnya diubah menjadi empedu. Jika kolesterol menurun, maka HDL tidak perlu membuang kelebihan kolesterol. Sehingga, kadarnya bisa meningkat (Arulisia, 2018). Hal ini terbukti, peningkatan HDL terjadi setelah induksi sindroma metabolik berhenti.

Kefir madu dapat memperbaiki kadar HDL darah pada tikus sindroma metabolik. Hal ini terbukti dengan hasil uji *Kruskal Wallis* ($p<0,001$) pada kadar HDL *posttest*. Hasil uji ini dilanjutkan dengan *post hoc Mann Whitney*. Hasil uji *post hoc* kelompok yang diberi kefir madu setelah sindroma metabolik (P1) menyatakan bahwa kadar HDL tidak berbeda signifikan dengan kelompok yang diberi obat (K1 dan K2). Hasil ini menunjukkan kefir madu mampu menaikkan kadar HDL

sama seperti obat quercetin maupun metformin. Sementara, kadar kelompok intervensi 1,8 ml/200 gr BB preventif (P2) juga tidak berbeda signifikan dengan kelompok kontrol sehat (KS). Hasil penelitian ini didukung penelitian yang dilakukan oleh Khoiriyah *et al.*, (2020) yang menyatakan bahwa pemberian sinbiotik kefir tepung pisang batu terbukti menaikkan kadar HDL darah.

Quercetin dan metformin bekerja dalam memperbaiki kadar HDL dalam darah. Melalui mekanisme peningkatan produksi apolipoprotein A-1.10, quercetin mampu meningkatkan kadar HDL *(*S. D. Kartika *et al.*, 2021). Sementara, metformin bertugas dalam menghambat sintesis trigliserida dan kolesterol lewat aktivasi AMP-*activated protein kinase* (AMPK) yang mempengaruhi proses lipogenesis, melalui reduksi ekspresi SREBP-1, dan supresi gluconeogenesis hepatik. Efek reduksi ekspresi SREBP-1 adalah penurunan sintesis asam lemak sehingga kadar HDL meningkat (Dinanti *et al.*, 2023). Pada kelompok KN terjadi penurunan kadar HDL karena induksi sindroma metabolik.

4. Pengaruh Kefir Madu Terhadap Kadar LDL Tikus Sprague Dawley Sindroma Metabolik.

Kefir madu terbukti sebagai agen pencegah kenaikan kadar LDL dalam darah. Kadar normal LDL dalam darah adalah >50 mg/dl (Steinberg & Witztum, 2009). Peran kefir dalam melindungi kenaikan kadar LDL terlihat dari uji *one way* ANOVA ($p<0,001$) pada kadar LDL *pretest*. Hasil uji ini dilanjutkan dengan *post hoc* DMRT. Ditemukan bahwa terdapat perbedaan antara kadar LDL *pretest* kelompok intervensi kefir madu 1,8 ml/200 gr BB preventif (P2) dengan kelompok sindroma metabolik (KN, K1, K2, dan P1) serta tidak adanya perbedaan kadar LDL pada kelompok intervensi kefir madu 1,8 ml/200 gr BB preventif (P2) P2 dengan kontrol sehat (KS).

Kefir madu dapat memperbaiki kadar LDL darah pada tikus sindroma metabolik. Hal ini terbukti dengan hasil uji *one way* ANOVA

(p<0,001) pada kadar LDL *posttest*. Hasil uji ini dilanjutkan dengan *post hoc* DMRT. Hasil uji *post hoc* kadar LDL kelompok yang diberi kefir madu (P1 dan P2) lebih mendekati kelompok sehat daripada kelompok perlakuan yang diberi obat (K1 dan K2). Dapat ditarik kesimpulan, bahwa kefir madu dapat memperbaiki kadar LDL lebih baik daripada obat quercetin maupun metformin. Penemuan penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Khoiriyah *et al.*, (2020) yang menyatakan bahwa pemberian sinbiotik kefir berpengaruh menurunkan kadar LDL tikus.

Hasil uji *Wilcoxon* pada kadar *pretest* dan *posttest* LDL darah menyatakan bahwa terdapat perbedaan signifikan (p=0,018) pada kelompok P1. Namun, tidak terdapat perbedaan signifikan (p=0,091) pada kelompok P2. Hal ini dikarenakan kadar LDL kelompok P2 pada saat *pretest* sudah normal sehingga tidak ada penurunan signifikan. Kefir madu optimal digunakan sebagai pencegah kenaikan kadar LDL. Kadar LDL darah kelompok P2 paling mendekati normal dengan kelompok sehat (KS).

Quercetin dan metformin bekerja dalam memperbaiki kadar LDL dalam darah. Quercetin yang diberikan pada kelompok K1 menurunkan kolesterol LDL melalui penghambatan sekresi apolipoprotein B pada sel CaCo-2, menurunkan aktivitas *microsomal triglyceride transfer protein* (MTP) yang berperan dalam pembentukan lipoprotein, mengkatalisa perpindahan lipid ke molekul APO B, serta menghambat aktivitas enzim HMG-KoA reduktase yang berperan dalam pembentukan kolesterol (Perdido, 2011; Witosari & Widyastuti, 2014). Sementara, metformin bertugas dalam menghambat sintesis trigliserida dan kolesterol lewat aktivasi AMP-activated protein kinase (AMPK) yang mempengaruhi proses lipogenesis, melalui reduksi ekspresi SREBP-1, dan supresi gluconeogenesis hepatic. Efek reduksi ekspresi SREBP-1 adalah penurunan sintesis asam lemak sehingga kadar LDL

menurun (Dinanti *et al.*, 2023). Pada kelompok KN terjadi peningkatan kadar LDL karena induksi sindroma metabolik.

5. Mekanisme Kefir Madu dalam Menurunkan Trigliserida, Kolesterol LDL, dan Meningkatkan HDL Tikus Sindroma Metabolik

Kefir madu terbukti sebagai agen pencegah kenaikan kadar trigliserida serta LDL darah. Kelompok preventif (P2) merupakan kelompok yang diberikan kefir 1,8 ml/200 gr BB tikus bersamaan dengan *modeling* sindroma metabolik (pakan tinggi lemak + injeksi Streptozotocin 40 mg/KgBB berulang). Kelompok preventif ini bertujuan untuk mencegah terjadinya sindroma metabolik pada tikus percobaan. Desain penelitian ini seperti yang dilakukan oleh Winarsih *et al.,* (2017) yaitu dengan memberikan vaksin bersamaan dengan pemberian pakan tinggi lemak untuk mencegah adanya kenaikan kadar *Tumor Necrosis Factor*-α (TNF-α) pada tikus sindroma metabolik.

Signifikansi perbedaan rerata *pretest posttest* pada kelompok yang diberikan kefir madu saat intervensi, dapat ditarik simpulan bahwa pemberian kefir madu berpengaruh sebagai agen kuratif dalam memperbaiki kadar trigliserida tikus, kadar LDL tikus, dan kadar HDL tikus Sprague Dawley model sindroma metabolik.

Berdasarkan pertimbangan besar rerata kadar trigliserida, LDL, dan HDL terdekat dengan kelompok normal, maka pada penelitian ini didapatkan bahwa kelompok P2 atau kelompok intervensi 1,8 ml/200 gr BB preventif merupakan model yang paling optimal dibandingkan dengan kelompok P1 atau kelompok intervensi 1,8 ml/200 gr BB kuratif untuk menurunkan kadar trigliserida, meningkatkan kadar HDL, dan menurunkan kadar LDL dalam darah.

Kefir memiliki kandungan flavonoid, probiotik, dan asam amino yang berperan dalam regulasi profil lipid dalam darah (Bourrie *et al.*, 2020). Flavonoid merupakan antioksidan eksogen yang berfungsi dalam mencegah kerusakan sel akibat stress oksidatif. Flavonoid

memiliki gugus hidroksil yang mampu mendonorkan ion hidrogen sehingga dapat menetralkan efek toksik radikal bebas. Adanya kemampuan ini mampu mengurangi stress oksidatif yang terjadi (Muhajirin *et al.,* 2019). Penanda stress oksidatif adalah MDA. Jika stress oksidatif berkurang, maka kadar MDA rendah. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Anitasari *et al.,* (2017) penurunan MDA berkorelasi positif dengan penurunan kadar trigliserida dan LDL serta berkorelasi negatif dengan HDL.

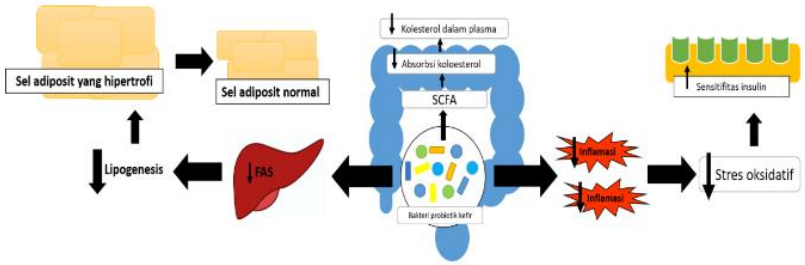
Kefir kaya akan asam amino yang secara signifikan mengurangi ekspresi SREBP-1c sehingga FAS (*fatty acid synthase*) dapat ditekan lalu lipogenesis dapat dikendalikan (Radiati *et al.,* 2022). Lipogenesis merupakan proses diubahnya asetil-KoA menjadi asam lemak dan trigliserida. Penekanan terhadap sintesis asam lemak menyebabkan penurunan kadar LDL. Hal ini dikarenakan jumlah kolesterol yang sedikit, sehingga LDL tidak perlu mengangkut banyak kolesterol (M. Fitriani & Hariaji, 2023). Penurunan kadar kolesterol juga berpengaruh terhadap peningkatan kadar HDL. Jika kolesterol menurun, maka HDL tidak perlu membuang kelebihan kolesterol yang dibawa oleh LDL. Sehingga, kadarnya bisa meningkat (Arulisia, 2018).

Kefir menekan PPARγ sehingga timbul oksidasi lipid dan hambatan pada proses adipogenesis maupun lipogenesis pada adiposit. Selain berdampak pada kadar asam lemak dan trigliserida, penekanan pada laju lipogenesis berdampak pada penurunan akumulasi lemak di jaringan adiposa sehingga ukuran adiposa untuk menyimpan lemak berkurang (Adnan, 2021, p. 34).

Bakteri probiotik dalam kefir memproduksi *Short Chain Fatty Acids* (SCFAs) seperti asam asetat, butirat, dan propionat yang bertugas dalam menghambat enzim HMG-CoA (*3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme-A*) (Adnan, 2021). Penghambatan terhadap enzim HMG-CoA berdampak pada penurunan sintesis kolesterol, sehingga kadar kolesterol total pada plasma menurun (Wahyuningrum & Zubaidah,

2016). Penurunan sintesis kolesterol menurunkan absorpsi kolesterol. Penurunan sintesis kolesterol mencegah pembentukan trigliserida di hati (Rosilawati & Mustikaningrum, 2023). Penurunan sintesis kolesterol juga berhubungan dengan penurunan kadar LDL dan peningkatan kadar HDL. Selain probiotik, flavonoid juga bertindak sebagai inhibitor enzim ini (Artha *et al.*, 2017).

Salah satu jenis SCFAs, yaitu asetat berfungsi dalam pengekspresian *cholesterol 7α-hydroxylase* (CYP7A1) yang berperan dalam meningkatkan konversi kolesterol menjadi asam empedu di hati (Adnan, 2021). Asam empedu sebagian akan dikeluarkan oleh usus dan membantu proses penyerapan lemak dari makanan (Utami, 2022). Probiotik juga menurunkan pH (menaikkan ion H^+) sehingga kemampuan mengikat lipid menurun ditandai dengan rendahnya kadar LDL (Suryo *et al.*, 2012).



Gambar 22 Aktivitas Antilipidemik Kefir
Sumber : (Adnan, 2021)

Bakteri probiotik dalam kefir meningkatkan populasi bakteri Lactobacili/Lactococcus, dan Bifidobacterium yang menstimulasi produksi SCFAs, menurunkan rasio Firmicutes/Bacteroidetes dan jumlah bakteri Pteobacteria yang berperan pada produksi LPS untuk stimulasi pelepasan sitokin proinflamasi. Penurunan kadar sitokin proinflamasi berdampak pada perbaikan kerja sel β pankreas untuk menghasilkan insulin. Penurunan kadar sitokin proinflamasi juga mampu menurunkan kerusakan akibat stress oksidatif. Sehingga, penurunan sitokin proinflamasi mempengaruhi perbaikan sensitivitas

insulin dan glukosa dapat masuk dari plasma ke jaringan dan kadar glukosa dalam plasma turun. Perbaikan sensitivitas insulin dan dan aktivitas perbaikan insulin oleh sel β pankreas memungkinkan perbaikan kadar trigliserida, LDL, dan HDL (Adnan, 2021) .

Probiotik dalam kefir memproduksi enzim *Bile Salt Hydrolase* (BSH). Enzim BSH berfungsi dalam mengkatalis reaksi hidrolisis asam empedu terkonjugasi sehingga menghasilkan asam empedu bebas dan asam amino. Enzim BSH berperan memisahkan glisin atau taurin dari garam empedu terkonjugasi sehingga dihasilkan garam empedu bebas atau terdekonjugasi. Hal ini berakibat pada sulitnya absorpsi asam empedu, sehingga asam empedu yang dieksresikan melalui feses meningkat. Kondisi ini berdampak pada naiknya kebutuhan kolesterol dalam tubuh sehingga kolesterol dalam darah menurun (Lestari, *et al.*, 2015). Penurunan kadar kolesterol dalam darah berhubungan dengan penurunan kadar trigliserida maupun LDL, serta peningkatan kadar HDL dalam darah.

BAB V

PENUTUP

A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian uji laboratorium pada tikus Sprague Dawley sindroma metabolik dapat disimpulkan bahwa:

1. Kefir madu berpengaruh secara nyata terhadap kadar trigliserida tikus Sprague Dawley sindroma metabolik.
2. Kefir madu berpengaruh secara nyata terhadap kadar HDL tikus Sprague Dawley sindroma metabolik.
3. Kefir madu berpengaruh secara nyata terhadap kadar LDL tikus Sprague Dawley sindroma metabolik.

B. Saran

Berdasarkan penelitian dan pembahasan, saran untuk penelitian selanjutnya adalah melakukan penelitian kefir madu berdasarkan perbedaan dosis pemberian agar ditemukan dosis optimal untuk mencegah sekaligus mengobati sindroma metabolik.

DAFTAR PUSTAKA

Abdelmoaty, M. A., Ibrahim, M. A., Ahmed, N. S., & Abdelaziz, M. A. (2010). Confirmatory studies on the antioxidant and antidiabetic effect of quercetin in rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry: IJCB*, *25*(2), 188–192. https://doi.org/10.1007/s12291-010-0034-x

Acartürk, E., Çaylı, M., Akpınar, O., Attila, G., & Demir, M. (2004). Relation between age and gender differences in plasma triglyceride concentrations and coronary artery disease in Southern Turkey. *Clinica Chimica Acta*, *339*(1), 123–128. https://doi.org/10.1016/j.cccn.2003.10.001

Adam, J. (2009). *Ilmu Penyakit Dalam*. Internal Publishing.

Adnan, M. L. (2021). Efek Konsumsi Kefir Terhadap Dislipidemia Terkait Sindrom Metabolik: Sebuah Tinjauan Pustaka. *Khazanah: Jurnal Mahasiswa*, *13*(1), Article 1. https://doi.org/10.20885/khazanah.vol13.iss1.art4

Agung, L. R. (2021). Pengaruh Daun Salam (Syzygium polyanthum) Terhadap Kadar Trigliserida Dan Kolesterol Total Darah Pada Penderita Dislipidemia. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, *10*(2), Article 2. https://doi.org/10.35816/jiskh.v10i2.617

Al Shehri, H. A., Al Asmari, A. K., Khan, H. A., Al Omani, S., Kadasah, S. G., Horaib, G. B., Al Buraidi, A., Al Sharif, A. A., Mohammed, F. S., Abbasmanthiri, R., & Osman, N. M. (2022). Association between preventable risk factors and metabolic syndrome. *Open Medicine (Warsaw, Poland)*, *17*(1), 341–352. https://doi.org/10.1515/med-2021-0397

Allsheng. (n.d.). *Chapter 1 Brief Introduction—Allsheng AMR-100 Operation Manual [Page 7]*. ManualsLib. Retrieved October 10, 2024, from https://www.manualslib.com/manual/1562002/Allsheng-Amr-100.html

Anggraini, D. (2024). Tinjauan Pustaka: Sindrom Metabolik. *Jurnal Syntax Admiration*, *5*, 836–851. https://doi.org/10.46799/jsa.v5i3.1061

Anggraini, D., Amran, R., & Adelin, P. (2023). Deteksi Dini Hiperglikemia pada Lansia Binaan Puskesmas Guguak Kabupaten 50 Kota. *Jurnal Pengabdian Masyarakat Kesehatan(JURABDIKES)*, *1*(1), Article 1.

Anitasari, S., Muryawan, M. H., Rahardjani, G. H. K. B., & Widajat, R. R. (2017). Hubungan Dislipidemia Dengan Kadar Malondialdehyde (MDA) Pada Sindroma Nefrotik Sensitif Steroid Relaps. *Medica Hospitalia : Journal of Clinical Medicine*, *4*(2). https://doi.org/10.36408/mhjcm.v4i2.318

Ardiaria, M. (2019). Disfungsi Mitokondria dan Stress Oksidatif. *Journal of Nutrition and Health*, *7*, 50.

Artha, C., Mustika, A., & Sulistyawati, S. W. (2017). *Pengaruh Ekstrak Daun Singawalang terhadap Kadar LDL Tikus Putih Jantan Hiperkolesterolemia*. *5*(2).

Arulisia, I. (2018). *Perbedaan Kadar Hdl Kolesterol Dengan Variasi Lama Inkubasi* [Undergraduate, Universitas Muhammadiyah Semarang]. http://repository.unimus.ac.id/3196/

Blaha, M. J., & Tota-Maharaj, R. (2012). *Metabolic Syndrome: From Risk Factors to Management*. SEEd.

Bogdanov, S., Ruoff, K., & Persano Oddo, L. (2004). Physico-chemical methods for the characterisation of unifloral honeys: A review. *Apidologie*, *35*(Suppl. 1), S4–S17. https://doi.org/10.1051/apido:2004047

Bonomini, F., Rodella, L. F., & Rezzani, R. (2015). Metabolic Syndrome, Aging and Involvement of Oxidative Stress. *Aging and Disease*, *6*(2), 109. https://doi.org/10.14336/AD.2014.0305

Bourrie, B. C. T., Richard, C., & Willing, B. P. (2020). Kefir in the Prevention and Treatment of Obesity and Metabolic Disorders. *Current Nutrition Reports*, *9*(3), 184–192. https://doi.org/10.1007/s13668-020-00315-3

Brito-Casillas, Y., Melián, C., & Wägner, A. M. (2016). Study of the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus through animal models. *Endocrinologia Y Nutricion: Organo De La Sociedad Espanola De Endocrinologia Y Nutricion*, *63*(7), 345–353. https://doi.org/10.1016/j.endonu.2016.03.011

Chayati, I. (2012). Sifat Fisikokimia Madu Monoflora dari Daerah Istimewa Yogyakarta dan Jawa Tengah. *agriTECH*, *28*(1), Article 1. https://doi.org/10.22146/agritech.9779

Chayati, I., & Miladiyah, I. (n.d.). *Study of Phenolic Compounts, Total Phenolic, and Antioxidant Activities of*. *6*(1).

Chen, D., & Wang, M. (2005). Development and application of rodent models for type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, *7*(4), 307–317. https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2004.00392.x

Cleveland Clinic. (2022). *Lipoproteins: What They Are, Function & Importance*. Cleveland Clinic. https://my.clevelandclinic.org/health/articles/23229-lipoprotein

Codazzi, V., Frontino, G., Galimberti, L., Giustina, A., & Petrelli, A. (2024). Mechanisms and risk factors of metabolic syndrome in children and adolescents. *Endocrine*, *84*(1), 16–28. https://doi.org/10.1007/s12020-023-03642-x

Dewantari, S., Hairrudin, H., & Sakinah, E. (2020). Analog Rice Reduces Weight and Total Cholesterol Levels in Overweight and Hypercholesterolemic Rats. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, *31*, 7. https://doi.org/10.21776/ub.jkb.2020.031.01.2

Dinanti, F. K., Mulyani, S. P., & Chodidjah - -. (2023). Pengaruh Kombinasi Metformin dan Ekstrak Kunyit terhadap Kadar High Density Lipoprotein, Interleukin-6 dan Tumor Necrosis Factor-a. *Jurnal Kesehatan Andalas*, *11*(3), Article 3. https://doi.org/10.25077/jka.v11i3.2074

Diniz Vilela, D., Gomes Peixoto, L., Teixeira, R. R., Belele Baptista, N., Carvalho Caixeta, D., Vieira de Souza, A., Machado, H. L., Pereira, M. N., Sabino-Silva, R., & Espindola, F. S. (2016). The Role of Metformin in Controlling Oxidative Stress in Muscle of Diabetic Rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2016*(1), 6978625. https://doi.org/10.1155/2016/6978625

dr. Armaidi Darmawan, M. E. (2016). Epidemiologi Penyakit Menular Dan Penyakit Tidak Menular. *Jambi Medical Journal : Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, *4*(2), Article 2. https://doi.org/10.22437/jmj.v4i2.3593

Edremitlioglu, M., Andic, M. F., & Korkut, O. (2012). Quercetin, a Powerful Antioxidant Bioflavonoid, Prevents Oxidative Damage in Different Tissues of Long-Term Diabetic Rats. *Balkan Medical Journal*, *29*(1), 49–55. https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2011.002

Eleazu, C. O., Eleazu, K. C., Chukwuma, S., & Essien, U. N. (2013). Review of the mechanism of cell death resulting from streptozotocin challenge in experimental animals, its practical use and potential risk to humans. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, *12*(1), 60. https://doi.org/10.1186/2251-6581-12-60

Fatma, I. I., Haryanti, S., & Suedy, S. W. A. (2017). Uji Kualitas Madu Pada Beberapa Wilayah Budidaya Lebah Madu Di Kabupaten Pati. *Jurnal Akademika Biologi*, *6*(2), Article 2.

Firdiansyah, M. H., dr. Retno Suryaningsih, S. P., & dr. Safari Wahyu Jatmiko. (2014). *Hubungan Antara Rasio Kadar Kolesterol Total Terhadap High-Density Lipoprotein (HDL) Dengan Kejadian Penyakit Jantung Koroner Di RSUD Dr. Moewardi* [S1, Universitas Muhammadiyah Surakarta]. https://doi.org/10/Lampiran.pdf

Fitri, B. A., Setiawan, W. A., Rismiyati, R., Loga, S., & Aini, S. R. (2024). Review Article: Pemeriksaan Kolesterol Total. *Innovative: Journal Of Social Science Research*, *4*(4), Article 4. https://doi.org/10.31004/innovative.v4i4.14632

Fitriani, A., & Padmasari, S. (2022). Analisis Potensi Interaksi Obat Antidiabetik Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Inap RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta. *Majalah Farmaseutik, 18*(1), Article 1. https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v18i1.71905

Fitriani, M., & Hariaji, I. (2023). Jus Buah Pare Efektif Menurunkan Kadar LDL Pada Tikus Galur Wistar Yang Diinduksi Pakan Tinggi Lemak. *JURNAL PANDU HUSADA*, *4*(3), Article 3. https://doi.org/10.30596/jph.v4i3.16562

Garg, R., Heinzle, E., & Noor, F. (2017). Hepatocytes of Wistar and Sprague Dawley rats differ significantly in their central metabolism. *Journal of Cellular Biochemistry*, *119*. https://doi.org/10.1002/jcb.26255

Geru, Y. L. (2018a). *Perbedaan Kadar Kolesterol High Density Lipoprotein (Hdl) Pada Serum Segera Dan Tunda 4 Jam* [Undergraduate, Universitas Muhammadiyah Semarang]. Http://Repository.Unimus.Ac.Id/2755/

Geru, Y. L. (2018b). *Perbedaan Kadar Kolesterol High Density Lipoprotein (Hdl) Pada Serum Segera Dan Tunda 4 Jam* [Undergraduate, Universitas Muhammadiyah Semarang]. http://repository.unimus.ac.id/2755/

Guven, A. (2021). *The Importance of Kefir in Healthy Nutrition: Antioxidant and Hypocholesterol Effect*. 1–13.

H, H., & Febiola, W. (2017). Hubungan Indeks Massa Tubuh (Imt) Terhadap Kadar Trigliserida Pada Wanita Usia 40-60 Tahun. *Jurnal Sains Dan Teknologi Laboratorium Medik*, *2*(1), Article 1. https://doi.org/10.52071/jstlm.v2i1.13

Hardiansyah, A. (2020). Identifikasi Nilai Gizi Dan Potensi Manfaat Kefir Susu Kambing Kaligesing. *Journal of Nutrition College*, *9*(3), Article 3.

Harijanto, E. A., & Dewajanti, A. M. (2017). *Optimalisasi Pemberian Streptozotocin Beberapa Dosis terhadap Peningkatan Kadar Gula Darah Tikus Sprague dawley*. *23*(63).

Haris, S., & Tambunan, T. (2016). Hipertensi pada Sindrom Metabolik. *Sari Pediatri*, *11*(4), 257. https://doi.org/10.14238/sp11.4.2009.257-63

Hasanah, N. (2019). Aethanol Extract Of Syzygium Polianthum (EEDS) To Decreases Blood Glucose Level in sprague Dawley Rat With DM. *International Nursing Conference on Chronic Diseases Management*, 251–255.

Herningtyas, E. H., & Ng, T. S. (2019). Prevalence and distribution of metabolic syndrome and its components among provinces and ethnic groups in Indonesia. *BMC Public Health*, *19*(1), 377. https://doi.org/10.1186/s12889-019-6711-7

Husnah, R., Fitriani, F., & Lestari, A. M. (2022). Faktor – Faktor Yang Mempengaruhi Perilaku Gizi Ibu Hamil. *JUBIDA- Jurnal Kebidanan*, *1*(1), Article 1. https://doi.org/10.58794/jubida.v1i1.91

Ihedioha, J. I., Noel-Uneke, O. A., & Ihedioha, T. E. (2013). Reference values for the serum lipid profile of albino rats (Rattus norvegicus) of varied ages and sexes. *Comparative Clinical Pathology*, *22*(1), 93–99. https://doi.org/10.1007/s00580-011-1372-7

Islamiah, A. R. (2016). *Uji Toksisitas Akut Gelatin Babi Pada Tikus Betina Galur Sprague Dawley* [bachelorThesis, FKIK UIN Jakarta]. https://repository.uinjkt.ac.id/dspace/handle/123456789/32969

Ivanova, E. A., Myasoedova, V. A., Melnichenko, A. A., Grechko, A. V., & Orekhov, A. N. (2017). Small Dense Low-Density Lipoprotein as Biomarker for Atherosclerotic Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2017*(1), 1273042. https://doi.org/10.1155/2017/1273042

Jaya, F. (2017). *Produk-Produk Lebah Madu dan Hasil Olahannya*. Universitas Brawijaya Press.

Judeh, A., Sarief, A., Umar, Y., Omar, A., & Haque, S. (2020). Development, Computational Studies And Validation Of Spectrophotometric Method Of Metformin Hydrochloride In Pharmaceutical Formulations. *Journal of the Chilean Chemical Society*, *65*, 4895–4899. https://doi.org/10.4067/s0717-97072020000204895

Julianto, B., & Rossi, E. (2016). *Karakteristik Kimiawi Dan Mikrobiologi Kefir Susu Sapi Dengan Penambahan Susu Kedelai*. *3*(1).

Kamil, M. I., Prawiradilaga, R. R. S., & Sumantri, A. F. (2015). Pengaruh Pemberian Madu Randu terhadap Peningkatan Status Gizi pada Petugas Kebersihan di Universitas Islam Bandung. *Prosiding Pendidikan Dokter*, *0*, Article 0. https://doi.org/10.29313/kedokteran.v0i0.1209

Kardina, R. N., Setiarsih, D., Santoso, A. P. R., Raharjeng, S. H., Putri, P. H., & Lestari, I. D. (2023). Effectiveness of milk kefir administration with the addition of sorghum flour against total cholesterol levels, and blood glucose levels in obesity-induced mice. *Bali Medical Journal*, *12*(3), Article 3. https://doi.org/10.15562/bmj.v12i3.4463

Kartika, S. D., Hariaji, I., & Irma, F. A. (2021). *Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Pepaya (Carica Papaya Linn) Terhadap Kadar Hdl Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (Rattus Norvegicus) Yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak*. *5*(3).

Kawabata, K., Mukai, R., & Ishisaka, A. (2015). Quercetin and related polyphenols: New insights and implications for their bioactivity and bioavailability. *Food & Function*, *6*(5), 1399–1417. https://doi.org/10.1039/c4fo01178c

Khalil, M. I., & Sulaiman, S. A. (2010). The Potential Role of Honey and its Polyphenols in Preventing Heart Diseases: A Review. *African Journal of Traditional, Complementary, and Alternative Medicines*, *7*(4), 315–321.

Khodijah. (2003). *Analisis Viskositas, Keasaman, Kadar Gula Total, dan Laktosa pada Kefir Susu Kambing dengan Penambahan Madu Bunga Randu*.

Khoiriyah, D., Maryusman, T., & Herlina, S. (2020a). Pengaruh Sinbiotik Kefir Pisang Batu terhadap Kadar Kolesterol-LDL dan Kolesterol-HDL Tikus Model Sindrom Metabolik. *Jurnal Bioteknologi Dan Biosains Indonesia*, *7*(2), Article 2. https://doi.org/10.29122/jbbi.v7i2.3781

Khoiriyah, D., Maryusman, T., & Herlina, S. (2020b). Pengaruh Sinbiotik Kefir Pisang Batu Terhadap Kadar Kolesterol-Ldl Dan Kolesterol-Hdl Tikus Model Sindrom Metabolik. *Jurnal Bioteknologi Dan Biosains Indonesia*, *7*(2), Article 2. https://doi.org/10.29122/jbbi.v7i2.3781

King, A. J. F. (2012). The use of animal models in diabetes research. *British Journal of Pharmacology*, *166*(3), 877–894. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01911.x

Kristiningrum, Y. W. (2018). *Perbedaan Kadar Kolesterol Total Metode POCT dan CHOD-PAP* [Undergraduate, Universitas Muhammadiyah Semarang]. http://repository.unimus.ac.id/2371/

Kuipers, E. N., Dam, A. D. van, Held, N. M., Mol, I. M., Houtkooper, R. H., Rensen, P. C. N., & Boon, M. R. (2018). Quercetin Lowers Plasma Triglycerides Accompanied by White Adipose Tissue Browning in Diet-Induced Obese Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(6), 1786. https://doi.org/10.3390/ijms19061786

Kurniati, N. F., Sukaeningsih, D., & Fadhilah, Z. H. (2023). Aktivitas Obat Golongan SGLT-2i dan GLP-1RA serta SGLT-2i dan DPP-4i dengan atau tanpa Metfomin pada Tikus Diabetes tipe 2 dengan Model Kerusakan Sel Beta Pankreas dan Resistensi Insulin: Comparing Drug Classes SGLT-2i and GLP-1 as well as SGLT-2i and DPP-4i with or without Metfomin in Type 2 Diabetic Rats with Pancreatic Beta Cell Damage and Insulin Resistance. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, *5*(5), Article 5. https://doi.org/10.25026/jsk.v5i5.1964

Kusumawati, N., Estikomah, S. A., & Amal, S. (2018). Uji Efektivitas Air Perasan Jeruk Nipis (Citrus aurantifolia) dan Madu Randu dalam Menghambat Pertumbuhan Bakteri Propionibacterium acnes. *Pharmasipha :*

Pharmaceutical Journal of Islamic Pharmacy, *2*(2), Article 2. https://doi.org/10.21111/pharmasipha.v2i2.3041

Kusumayanti, H., Hanindito, S. B., & Mahendrajaya, R. T. (2018). Pangan Fungsional Dari Tanaman Lokal Indonesia. *METANA*, *12*(1), 26–30. https://doi.org/10.14710/jis.%v.%i.%Y.21-31

Laluyan, K. A., Nangoy, E., & Posangi, J. (2024). Pengaruh Evolocumab terhadap Pasien Dislipidemia dengan Intoleransi Statin. *E-CliniC*, *12*(1), Article 1. https://doi.org/10.35790/ecl.v12i1.45494

Lanham-New, S. A., Macdonald, I. A., & Roche, H. M. (2013). *Nutrition and Metabolism* (2nd ed.). Blackwell Publishing Limited.

Lestari, E. T. (2017). *Perbedaan Kadar Trigliserida Serum Dari Darah Yang Dibekukan Sebelum Dicentrifuge Dan Langsung Dicentrifuge* [Undergraduate, Universitas Muhammadiyah Semarang]. http://repository.unimus.ac.id/1150/

Lestari, Lily Arsanti, Helmyati, & Siti. (2015). *Peran Probiotik di Bidang Gizi dan Kesehatan*. Gadjah Mada University Press.

Libretext. (2024). *Introductory Chemistry*.

Liu, J., Han, L., Zhu, L., & Yu, Y. (2016). Free Fatty Acids, Not Triglycerides, are Associated with Non-Alcoholic Liver Injury Progression in High Fat Diet Induced Obese Rats. *Lipids in Health and Disease*, *15*(1), 27. https://doi.org/10.1186/s12944-016-0194-7

Lovita, M. E. (2019). *Pengaruh Penambahan Madu Randu (Ceiba pentandra) terhadap Kandungan Mikrobiologi Sampo* [Sarjana, Universitas Brawijaya]. https://repository.ub.ac.id/id/eprint/176087/

Lowe, M. E. (2002). The triglyceride lipases of the pancreas. *Journal of Lipid Research*, *43*(12), 2007–2016. https://doi.org/10.1194/jlr.r200012-jlr200

Mamay, M., Mar'atiningsih, L., Awaludin, A. A., & Rizkina, R. (2023). Studi Korelasi Kadar Glukosa Puasa dengan Trigliserida pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2. *Student Scientific Creativity Journal*, *1*(1), 248–256. https://doi.org/10.55606/sscj-amik.v1i1.1122

Manaf, A., Karimi, J., Deswita, S., Syahbuddin, S., & Decroli, E. (n.d.). *Effect Of Metformin Therapy On Plasma Adiponectin In Obesity With Prediabetes Patients*.

Manik, R. R., Widyastuti, N., & Nissa, C. (2019). Lingkar pinggang dan lingkar leher dengan kadar kolesterol total pada wanita usia subur obesitas. *Jurnal Gizi Klinik Indonesia*, *15*(3), Article 3. https://doi.org/10.22146/ijcn.38171

marfu'ah, nurul. (2020). Rasio Lingkar Pinggang-Pinggul dan Kaitannya dengan Kadar Kolesterol Total pada Wanita Dewasa. *Rasio Lingkar Pinggang-Pinggul dan Kaitannya dengan Kadar Kolesterol Total pada Wanita Dewasa*, *4*(1), Article 1.

Mariee, A. D., Abd-Allah, G. M., & El-Beshbishy, H. A. (2012). Protective effect of dietary flavonoid quercetin against lipemic-oxidative hepatic injury in hypercholesterolemic rats. *Pharmaceutical Biology*, *50*(8), 1019–1025. https://doi.org/10.3109/13880209.2012.655424

Mawarti, H., Ratnawati, R., & Lyrawati, D. (2012). Epigallocatechin Gallate Menghambat Resistensi Insulin pada Tikus dengan Diet Tinggi Lemak. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, *27*(1), Article 1. https://doi.org/10.21776/ub.jkb.2012.027.01.8

Mawlieh, B., Shastry, S., & Chand, S. (2020). Evaluation of Anti-diabetic Activity of two marketed Herbal Formulations. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, *13*, 664–668. https://doi.org/10.5958/0974-360X.2020.00127.4

Mazidi, M., Rezaie, P., Kengne, A. P., Mobarhan, M. G., & Ferns, G. A. (2016). Gut Microbiome and Metabolic Syndrome. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, *10*(2, Supplement 1), S150–S157. https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.01.024

Mendrick, D. L., Diehl, A. M., Topor, L. S., Dietert, R. R., Will, Y., La Merrill, M. A., Bouret, S., Varma, V., Hastings, K. L., Schug, T. T., Emeigh Hart, S. G., & Burleson, F. G. (2018). Metabolic Syndrome and Associated Diseases: From the Bench to the Clinic. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, *162*(1), 36–42. https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx233

Miranda, T., Kamil, I., & Ratnasari, F. (2023). Hubungan Tekanan Darah Dan Kadar Low Density Lipoprotein (Ldl) Dengan Kejadian Penyakit Jantung Koroner (Pjk) Di Rs An-Nisa Tangerang. *Bioedutech: Jurnal Biologi, Pendidikan Biologi, Dan Teknologi Kesehatan*, *2*(1), Article 1. https://doi.org/10.572349/biedutech.v2i2.1334

Mohamed, S. M., Shalaby, M. A., El-Shiekh, R. A., El-Banna, H. A., Emam, S. R., & Bakr, A. F. (2023). Metabolic syndrome: Risk factors, diagnosis, pathogenesis, and management with natural approaches. *Food Chemistry Advances*, *3*, 100335. https://doi.org/10.1016/j.focha.2023.100335

Morgana, A. R. (2022). *Perbedaan Kadar Low Density Lipoprotein (Ldl) Dengan Berbagai Variasi Kecepatan Sentrifugasi Selama 10 Menit* [Skripsi, Poltekkes Kemenkes Yogyakarta]. http://poltekkesjogja.ac.id

Muhajirin, R. N. F., Fauziyah, A., & Marjan, A. Q. (2019). Konsentrasi Malondialdehid Pada Tikus Diabetik Yang Diberi Pakan Berbahan Sagu (Metroxylon sagu) dan Moringa oleifera. *Jurnal Bioteknologi Dan Biosains Indonesia*, *6*(2), Article 2. https://doi.org/10.29122/jbbi.v6i2.3630

Mujayanah, A. R., Sari, Y., & Listyawati, S. (2023). Potensi Teh Daun Bambu Tali Terhadap Perubahan Indeks Massa Tubuh Dan Kadar Trigliserida Tikus Sindrom Metabolik. *GIZI INDONESIA*, *46*(2), Article 2. https://doi.org/10.36457/gizindo.v46i2.889

Muntafiah, A., Yulianti, D., Cahyaningtyas, A. H., & Damayanti, H. I. (2017). Pengaruh Ekstrak Jahe Merah (Zingiber officinale) dan Madu Terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus Model Diabetes Melitus. *Scripta Biologica*, *4*(1), Article 1.

Musa, I. M., Bukhari, A., Idris, I., Yustisia, I., Natzir, R., Aminuddin, A., & Hardjo, M. (2022). Penurunan hs-CRP Tikus Sprague dawley Jantan Setelah Pemberian Madu Hutan Apis Dorsata. *Indonesian Journal of Human Nutrition*, *9*(1), Article 1. https://doi.org/10.21776/ub.ijhn.2022.009.01.7

Nadif, M. R. (2016). *Pengaruh pemberian ekstrak etanol 80% biji jinten hitam (Nigella sativa Linn.) Indonesia terhadap kadar trigliserida dan kolesterol total darah tikus (Rattus norvegicus) model diabetes tipe 2* [Undergraduate, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim]. http://etheses.uin-malang.ac.id/13269/

NCEP:ATP. (2003). *ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference*.

Nekohashi, M., Ogawa, M., Ogihara, T., Nakazawa, K., Kato, H., Misaka, T., Abe, K., & Kobayashi, S. (2014). Luteolin and Quercetin Affect the Cholesterol Absorption Mediated by Epithelial Cholesterol Transporter Niemann–Pick C1-Like 1 in Caco-2 Cells and Rats. *PLoS ONE*, *9*(5), e97901. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097901

Neshatdoust, S., Saunders, C., Castle, S. M., Vauzour, D., Williams, C., Butler, L., Lovegrove, J. A., & Spencer, J. P. E. (2016). High-flavonoid intake induces cognitive improvements linked to changes in serum brain-derived neurotrophic factor: Two randomised, controlled trials. *Nutrition and Healthy Aging*, *4*(1), 81–93. https://doi.org/10.3233/NHA-1615

Nilsson, P. M., Tuomilehto, J., & Rydén, L. (2019). The metabolic syndrome – What is it and how should it be managed? *European Journal of Preventive Cardiology*, *26*(2_suppl), 33–46. https://doi.org/10.1177/2047487319886404

Nofianti, T., Windiarti, D., & Prasetyo, Y. (2015). Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Krop Kubis Putih (Brassica Oleracea L. Var. Capitata) Terhadap Kadar

Kolesterol Total Dan Trigliserida Serum Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-Ilmu Keperawatan, Analis Kesehatan Dan Farmasi*, *14*(1), Article 1.

Novendy, Hartanto, Naibaho, E. M., & Anggraini, J. (2024). Pencegahan Sindroma Metabolik Padatenaga Pendidik Melalui Edukasi. *Jurnal Serina Abdimas*, *2*(1), Article 1. https://doi.org/10.24912/jsa.v2i1.29188

Nurliyani, N., Harmayani, E., & Sunarti, S. (2018). Goat Milk Kefir Supplemented with Porang Glucomanna Improves Lipid Profile and Haematological Parameter in Rat Fed High Fat and High Fructose Diet. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*, *25*(1), Article 1.

Nurmasitoh, T., & Pramaningtyas, M. D. (2015). Honey Improves Lipid Profile of Diet-Induced Hypercholesterolemic Rats. *Universa Medicina*, *34*(3), Article 3. https://doi.org/10.18051/UnivMed.2015.v34.177-186

Palmisano, B. T., Zhu, L., Eckel, R. H., & Stafford, J. M. (2018). Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism. *Molecular Metabolism*, *15*, 45–55. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.05.008

Papageorgiou, N., Zacharia, E., Androulakis, E., Briasoulis, A., Charakida, M., & Tousoulis, D. (2016). HDL as a prognostic biomarker for coronary atherosclerosis: The role of inflammation. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, *20*(8), 907–921. https://doi.org/10.1517/14728222.2016.1152264

Pebiningrum, A., Kusnadi, J., & Rif'ah, H. I. (2017). Pengaruh Varietas Jahe (Zingiber Officinale) Dan Penambahan Madu Terhadap Aktivitas Antioksidan Minuman Fermentasi Kombucha Jahe. *Journal of Food and Life Sciences*, *1*(2), Article 2. https://doi.org/10.21776/ub.jfls.2017.001.02.01

Perdido. (2011). *Efek Pemberian Jus Avokad (Persea Americanana P.Mill) Terhadap Kadar Kolesterol HDL dan LDL Tikus Putih (Rattus Norvegicus)*. https://digilib.uns.ac.id/dokumen/18537/Efek-pemberian-jus-avokad-Persea-Americanana-PMill-erhadap-kadar-kolesterol-HDL-Dan-LDI-Tikus-Putih-Rattus-Norvegicus

PERKENI. (2019). *Pengelolaan Dislipidemia di Indonesia 2019*. PB Perkeni.

Perrone, M. A., Feola, A., Pieri, M., Donatucci, B., Salimei, C., Lombardo, M., Perrone, A., & Parisi, A. (2021). The Effects of Reduced Physical Activity on the Lipid Profile in Patients with High Cardiovascular Risk during COVID-19 Lockdown. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(16), Article 16. https://doi.org/10.3390/ijerph18168858

Prameswari, O. M., & Widjanarko, S. B. (2014). Uji Efek Ekstrak Air Daun Pandan Wangi Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Dan Histopatologi Tikus Diabetes Mellitus [IN PRESS 2014]. *Jurnal Pangan Dan Agroindustri*, *2*(2), Article 2.

Prasetyo, A., Denashurya, T. G., Putri, W. S., & Ilmiawan, M. I. (2016). Perbandingan Efek Hipogleikemik Infusa Daun Kembang Bulan (Tithonia diversifolia (Hamsley) A. Gray) dan Metformin pada Tikus yang Diinduksi Aloksan. *CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT*, *43*(2).

Putri, E. C., & Situngkir, D. (2022). Edukasi Mengenai Hiperlipidemia dan Hiperglikemia Serta Cara Mengatasinya pada Pekerja Bongkar Muat. *Jurnal Abdi Masyarakat Indonesia*, *2*(3), Article 3. https://doi.org/10.54082/jamsi.332

Radhina, A. (2021). Proses Pencokelatan Jaringan Adiposa. *Indonesian Journal of Health Science*, *1*(2), Article 2. https://doi.org/10.54957/ijhs.v1i2.104

Radiati, L. E., Hati, D. L., Andarini, S., Handayani, D., & Rosyidi, D. (2022). Potensi Whey Kefir Susu Kambing Sebagai Anti-Obesitas Melalui Penghambatan Sintesis Lipid dan Aktivitas Phosphoenolpyruvate Carboxykinase (PEPCK) pada Sel Model Adiposit 3T3-L1. *Indonesian Journal of Human Nutrition*, *9*(2), Article 2. https://doi.org/10.21776/ub.ijhn.2022.009.02.9

Rahayu, I. N., & Kumala, A. R. (2021). Penurunan Kadar Mda Tikus Putih Jantan Dengan Pemberian Diet Tinggi Lemak Dan Ekstrak Biji Mahoni: *Surabaya Biomedical Journal*, *1*(1). https://doi.org/10.30649/sbj.v1i1.7

Rahma, A., Claudia, D., Yulianto, F. A., & Romadhona, N. (2021). Systematical Review: Pengaruh Olahraga Sepeda terhadap Penurunan Berat Badan Pada Dewasa Muda. *Jurnal Integrasi Kesehatan & Sains*, *3*(1), 117–123. https://doi.org/10.29313/jiks.v3i1.7427

Rahmawati, F. C., Djamiatun, K., & Suci, N. (2017). Pengaruh yogurt sinbiotik pisang terhadap kadar glukosa dan insulin tikus sindrom metabolik. *Jurnal Gizi Klinik Indonesia*, *14*(1), Article 1. https://doi.org/10.22146/ijcn.19379

Rajab, A. A., Nuhriawangsa, A. M. P., & Rahardjo, S. S. (2023). Efek Kombinasi Bubuk Mengkudu Dan Kelor Terhadap Glukosa Darah Puasa Tikus Dmt2 Dislipidemia. *GIZI INDONESIA*, *46*(1), Article 1. https://doi.org/10.36457/gizindo.v46i1.765

Raras, T. Y. M. (2022). Tinjauan Literatur: Kefir: Mikrobiologi, Senyawa Bioaktif, Dan Manfaatnya Pada Penyakit Noninfeksi. *Majalah Kesehatan*, *9*(4), 263–280. https://doi.org/10.21776/majalahkesehatan.2022.009.04.7

Reuter, T. Y. (2007). Diet-induced models for obesity and type 2 diabetes. *Drug Discovery Today: Disease Models*, *4*(1), 3–8. https://doi.org/10.1016/j.ddmod.2007.09.004

Rini, P. I. (2017). *Tugas Makalah Analisis Instrument Microplate Reader Atau Elisa Plate Reader*.

Riwu, M., Subarnas, A., Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, Lestari, K., & Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia. (2015). Korelasi Faktor Usia, Cara Minum, dan Dosis Obat Metformin terhadap Risiko Efek Smping pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, *4*(3), 151–161. https://doi.org/10.15416/ijcp.2015.4.3.151

Rohman, M. S. (2007). *Patogenesis dan Terapi Sindroma Metabolik*. *28*(2).

Roman Junior, W. A., Piato, A. L., Conterato, G. M. M., Wildner, S. M., Marcon, M., Mocelin, R., Emanuelli, M. P., Emanuelli, T., Nepel, A., Barison, A., & Santos, C. A. M. (2015). Hypolipidemic effects of Solidago chilensis hydroalcoholic extract and its major isolated constituent quercetrin in cholesterol-fed rats. *Pharmaceutical Biology*, *53*(10), 1488–1495. https://doi.org/10.3109/13880209.2014.989622

Rosidah, I., Ningsih, S., Novlita, T., Efendi, J., & Agustini, K. (2020). PROFIL HEMATOLOGI TIKUS (Rattus norvegicus) GALUR SPRAGUE-DAWLEY JANTAN UMUR 7 DAN 10 MINGGU. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia (JBBI)*, *7*. https://doi.org/10.29122/jbbi.v7i1.3568

Rosilawati, D. H., & Mustikaningrum, F. (2023). Pengaruh Pemberian Beras Analog Umbi Gembili (Dioscorea esculenta) Terhadap Kadar Trigliserida Pada Tikus Diabetes Melitus Tipe 2. *Health Information : Jurnal Penelitian*, e1158–e1158.

Ruan, H., Hacohen, N., Golub, T. R., Van Parijs, L., & Lodish, H. F. (2002). Tumor necrosis factor-alpha suppresses adipocyte-specific genes and activates expression of preadipocyte genes in 3T3-L1 adipocytes: Nuclear factor-kappaB activation by TNF-alpha is obligatory. *Diabetes*, *51*(5), 1319–1336. https://doi.org/10.2337/diabetes.51.5.1319

Rus, M., Crisan, S., Andronie-Cioara, F. L., Indries, M., Marian, P., Pobirci, O. L., & Ardelean, A. I. (2023). Prevalence and Risk Factors of Metabolic Syndrome: A Prospective Study on Cardiovascular Health. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, *59*(10), 1711. https://doi.org/10.3390/medicina59101711

Russo, M., Spagnuolo, C., Tedesco, I., Bilotto, S., & Russo, G. L. (2012). The flavonoid quercetin in disease prevention and therapy: Facts and fancies.

Biochemical Pharmacology, *83*(1), 6–15. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.08.010

Sa'adah, N. N. (2016). *Profil Lipid Dan Indeks Aterogenik Tikus Putih (Rattus norvegicus Berkenhout, 1769) Hiperlipidemia Dengan Asupan Pelet Nasi Dan Bekatul Beras Hitam (Oryza sativa L.) "CEMPO IRENG."* https://www.academia.edu/31795535/Profil_Lipid_Dan_Indeks_Aterogenik_Tikus_Putih_Rattus_Norvegicus_Berkenhout_1769_Hiperlipidemia_Dengan_Asupan_Pelet_Nasi_Dan_Bekatul_Beras_Hitam_Oryza_Sativa_L_Cempo_Ireng_

Sahebkar, A. (2017). Effects of quercetin supplementation on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *57*(4), 666–676. https://doi.org/10.1080/10408398.2014.948609

Saponaro, C., Gaggini, M., Carli, F., & Gastaldelli, A. (2015). The Subtle Balance between Lipolysis and Lipogenesis: A Critical Point in Metabolic Homeostasis. *Nutrients*, *7*(11), Article 11. https://doi.org/10.3390/nu7115475

Saputra, M. M. (2023). *Analisis Total Bakteri Asam Laktat (BAL), Organoleptik, dan Daya Simpan Kefir Susu Kambing dengan Penambahan Madu Bunga Randu*.

Saputri, K. A. (2023). *Analisis Kandungan Zat Gizi, Total Flavonoid, dan Fenolik pada Kefir Susu Kambing dengan Penambahan Madu Bunga Randu*.

Sari, Y. K., & Susanti, E. T. (2016). Hubungan Jenis Kelamin dengan Kejadian Hipertensi pada Lansia di Puskesmas Nglegok Kabupaten Blitar. *Jurnal Ners dan Kebidanan (Journal of Ners and Midwifery)*, *3*(3), 262–265. https://doi.org/10.26699/jnk.v3i3.ART.p262-265

Semarawima, G. (2017). Status Hiperosmolar Hiperglikemik. *Medicina*, *48*(1), Article 1. https://doi.org/10.15562/medicina.v48i1.25

Sevanti, F. P., apt. Dra. Diana Lyrawati, M. K., & apt. Oktavia Eka Puspita, M. S. (2021). *Uji Efektivitas Sistem Penghantaran Polymeric- Lipid Nanoparticle Ekstrak Kayu Manis (Cinnamomum Burmannii) Terhadap Kadar Kolesterol Pada Tikus Wistar Jantan Model Diabetes* [Sarjana, Universitas Brawijaya]. https://repository.ub.ac.id/id/eprint/188949/

Shareef, S., I, S., Mishra, S., & Y, V. (2013). Evaluation of hypoglycemic effect of Lagerstroemia speciosa (Banaba) Leaf extract in Alloxan induced diabetic rabbits. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*, *2*, 217. https://doi.org/10.5958/j.2319-5886.2.2.033

SNI. (2018). *Madu*. Badan Standardisasi Nasional. https://www.academia.edu/40684668/SNI_8664_2018_Standar_Nasional_Indonesia_Badan_Standardisasi_Nasional_Madu

Srinivasan, K., & Poduri, R. (2007). Animal models in type 2 diabetes research: An overview K. *The Indian Journal of Medical Research*, *125*, 451–472.

Steinberg, D., & Witztum, J. L. (2009). Inhibition of PCSK9: A powerful weapon for achieving ideal LDL cholesterol levels. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(24), 9546–9547. https://doi.org/10.1073/pnas.0904560106

Sujarweni, W. (2023). *Metodologi Penelitian*. PUSTAKA BARU PRESS.

Sulmiyati, S., Said, N. S., Fahrodi, D. U., Malaka, R., & Fatma, F. (2018). Perbandingan Kualitas Fisiokimia Kefir Susu Kambing dengan Kefir Susu Sapi (Comparison Of Physiochemical Quality Of Goat Milk Kefir With Cow Milk Kefir). *Jurnal Veteriner*, *19*(2), 263. https://doi.org/10.19087/jveteriner.2018.19.2.263

Suryo, H., Yudiarti, T., & Isroli, I. (2012). Pengaruh Pemberian Probiotik Sebagai Aditif Pakan Terhadap Kadar Kolesterol, High Density Lipoprotein (Hdl) Dan Low Density Lipoprotein (Ldl) Dalam Darah Ayam Kampung. *Animal Agriculture Journal*, *1*(2), Article 2.

Syamsudin;, I. G. L. B. T. S. S. Z. (2020). *Permodelan Dislipidemia Tikus Putih (Rattus novergicus) Jantan Galur Wistar dan Studi Pustaka Tentang Aktivitas Antidislipidemia Ekstrak Kasar Rumput Laut Cokelat (Sargassum crassifolium)* (Jakarta). Fakultas Farmasi Universitas Pancasila. //perpus.univpancasila.ac.id/index.php?p=show_detail&id=133768&keywords=I+Gusti+Lanang+Bagus+Tri+Sutrisna

ThermoFisher Scientific. (n.d.). *Guide to microplate readers*.

Tsalissavrina, I., Wahono, D., & Handayani, D. (2006). Pengaruh Pemberian Diet Tinggi Karbohidrat Dibandingkan Diet Tinggi Lemak Terhadap Kadar Trigliserida Dan Hdl Darah Pada Rattus novergicus galur wistar. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, *22*, 80–89. https://doi.org/10.21776/ub.jkb.2006.022.02.5

Tubagus, T. A. (2015). Kadar Kolesterol Plasma Tikus Wistar pada Pemberiak Ekstrak Etanol dan Heksana dari Daun Gedi Merah (Abelmoschus manihot L.). *Jurnal MIPA*, *4*(1), Article 1. https://doi.org/10.35799/jm.4.1.2015.6907

Tune, J. D., Goodwill, A. G., Sassoon, D. J., & Mather, K. J. (2017). Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. *Translational Research*, *183*, 57–70. https://doi.org/10.1016/j.trsl.2017.01.001

Utami, N. M. N. D. (2022). *Gambaran Kadar Kolesterol Total Pada Wanita Menopause Di Banjar Yeh Mecebur Kecamatan Mendoyo Kabupaten Jembrana Tahun 2022* [Diploma, Poltekkes Kemenkes Denpasar Jurusan Teknologi Laboratorium Medis 2022]. http://repository.poltekkes-denpasar.ac.id/9482/

Valentovic, M. A., Alejandro, N., Betts Carpenter, A., Brown, P. I., & Ramos, K. (2006). Streptozotocin (STZ) diabetes enhances benzo(alpha)pyrene induced renal injury in Sprague Dawley rats. *Toxicology Letters*, *164*(3), 214–220. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2005.12.009

Vessal, M., Hemmati, M., & Vasei, M. (2003). Antidiabetic effects of quercetin in streptozocin-induced diabetic rats. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, *135*(3), 357–364. https://doi.org/10.1016/S1532-0456(03)00140-6

Vorlov, L., & Piidal, A. (2005). *2002 Invertase And Diastase Activity In Honeys Of Czech Provenience*. Https://Www.Semanticscholar.Org/Paper/2002-Invertase-And-Diastase-Activity-In-Honeys-Of-Vorlov-Piidal/288f7679415c7c89affcb324de0c734379d0f21a

Wahyuningrum, I., & Zubaidah, E. (2016). Pengaruh Angkak Dengan Penambahan Bekatul Terhadap Penurunan Profil Lipid Tikus Wistar Jantan Hiperkolesterolemia [IN PRESS JANUARI 2016]. *Jurnal Pangan Dan Agroindustri*, *4*(1), Article 1. https://jpa.ub.ac.id/index.php/jpa/article/view/313

Watuseke, A. E., Polii, H., & Wowor, P. M. (2016a). Gambaran kadar lipid trigliserida pada pasien usia produktif di Puskesmas Bahu Kecamatan Malalayang Kota Manado periode November 2014 â€“ Desember 2014. *eBiomedik*, *4*(2), Article 2. https://doi.org/10.35790/ebm.v4i2.13913

Watuseke, A. E., Polii, H., & Wowor, P. M. (2016b). Gambaran kadar lipid trigliserida pada pasien usia produktif di Puskesmas Bahu Kecamatan Malalayang Kota Manado periode November 2014 â€“ Desember 2014. *eBiomedik*, *4*(2), Article 2. https://doi.org/10.35790/ebm.v4i2.13913

Widiasari, S., & Hervani, R. (2023). Pengaruh Pemberian Susu Kedelai (Glycine Max) Terhadap Gula Darah Tikus Yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Omicron ADPERTISI*, *2*(2), Article 2.

Winarni, A. D. A. (2017). *Perbedaan Kadar Trigliserida Sampel Serum Dan Plasma Edta Metode Enzimatik* [Undergraduate, Universitas Muhammadiyah Semarang]. http://repository.unimus.ac.id/942/

Winarsi, H., Sasongko, N. D., Purwanto, A., & Nuraeni, I. (2013). Ekstrak Daun Kapulaga Menurunkan Indeks Atherogenik dan Kadar Gula Darah Tikus Diabetes Induksi Alloxan. *agriTECH*, *33*(3), Article 3. https://doi.org/10.22146/agritech.9548

Winarsih, S., Santoso, P. A., & Derisna, A. A. (2017). Pengaruh Vaksin Heat Killed Salmonella Typhimurium Terhadap Kadar Tumor Necrosis Factor Alpha (Tnf-Î±) Serum Pada Tikus Wistar Jantan Yang Diberi Diet Tinggi Lemak. *Journal of Food and Life Sciences*, *1*(2). https://doi.org/10.21776/ub.jfls.2017.001.02.04

Witosari, N., & Widyastuti, N. (2014). *Pengaruh Pemberian Jus Daun Ubi Jalar (Ipomoea batatas (L.) Lam) terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus Wistar Jantan (Rattus Norvegicus) yang Diberi Pakan Tinggi Lemak* [Other, Diponegoro University]. http://expocpnsbumn.blogspot.com/

Xiao, L., Luo, G., Tang, Y., & Yao, P. (2018). Quercetin and iron metabolism: What we know and what we need to know. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, *114*, 190–203. https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.02.022

Xu, T., Brandmaier, S., Messias, A. C., Herder, C., Draisma, H. H. M., Demirkan, A., Yu, Z., Ried, J. S., Haller, T., Heier, M., Campillos, M., Fobo, G., Stark, R., Holzapfel, C., Adam, J., Chi, S., Rotter, M., Panni, T., Quante, A. S., … Wang-Sattler, R. (2015). Effects of Metformin on Metabolite Profiles and LDL Cholesterol in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, *38*(10), 1858–1867. https://doi.org/10.2337/dc15-0658

Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Terauchi, Y., Kubota, N., Hara, K., Mori, Y., Ide, T., Murakami, K., Tsuboyama-Kasaoka, N., Ezaki, O., Akanuma, Y., Gavrilova, O., Vinson, C., Reitman, M. L., Kagechika, H., Shudo, K., Yoda, M., Nakano, Y., … Kadowaki, T. (2001). The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nature Medicine*, *7*(8), 941–946. https://doi.org/10.1038/90984

Yoeantafara, A., & Martini, S. (2017). Pengaruh Pola Makan Terhadap Kadar Kolesteroltotal. *Jurnal MKMI*, *13*(4), Article 4.

Yustisiani, A., Andari, D., & Isbandiyah. (2013). Pengaruh Pemberian Kopi Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Pada Tikus Putih Strain Wistar Diabetes Mellitus Tipe 2. *Saintika Medika*, *9*(1), Article 1. https://doi.org/10.22219/sm.v9i1.4124

Zaki, I., Johan, A., & W, N. S. (2015). Pengaruh pemberian jus mangga terhadap profil lipid dan malondialdehyde pada tikus yang diberi minyak jelantah. *Jurnal Gizi Indonesia (The Indonesian Journal of Nutrition)*, *3*(2), 108–115.

Zhang, L., Wan, Q., Zhou, Y., Xu, J., Yan, C., Ma, Y., Xu, M., He, R., Li, Y., Zhong, X., Cheng, G., & Lu, Y. (2019). Age-related and gender-stratified differences in the association between high triglyceride and risk of hyperuricemia. *Lipids in Health and Disease*, *18*(1), 147. https://doi.org/10.1186/s12944-019-1077-5

Zhang, P., Su, Q., Ye, X., Guan, P., Chen, C., Hang, Y., Dong, J., Xu, Z., & Hu, W. (2020). Trends in LDL-C and Non-HDL-C Levels with Age. *Aging and Disease*, *11*(5), 1046–1057. https://doi.org/10.14336/AD.2019.1025

Zhao, L., Zou, X., Feng, Z., Luo, C., Liu, J., Li, H., Chang, L., Wang, H., Li, Y., Long, J., Gao, F., & Liu, J. (2014). Evidence for Association of Mitochondrial Metabolism Alteration with Lipid Accumulation in Aging Rats. *Experimental Gerontology*, *56*, 3–12. https://doi.org/10.1016/j.exger.2014.02.001

Zhou, G., Myers, R., Li, Y., Chen, Y., Shen, X., Fenyk-Melody, J., Wu, M., Ventre, J., Doebber, T., Fujii, N., Musi, N., Hirshman, M. F., Goodyear, L. J., & Moller, D. E. (2001). Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *The Journal of Clinical Investigation*, *108*(8), 1167–1174. https://doi.org/10.1172/JCI13505

Zuhro, V. A., Restuti, A. N., Yulianti, A., & Lironika, A. (2022). Efek Tepung Ubi Jalar Ungu Terhdap Kadar LowDensity Lipoprotein (LDL) Tikus Putih Jantan Galur Wistar Model Obesitas. *ARTERI : Jurnal Ilmu Kesehatan*, *4*(1), Article 1. https://doi.org/10.37148/arteri.v4i1.258

LAMPIRAN

Lampiran 1. Keterangan Layak Etik

UNIVERSITAS PRIMA INDONESIA
KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN (KEPK)

KETERANGAN LAYAK ETIK

Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) KEPK UNIVERSITAS PRIMA INDONESIA
Nomor Registrasi Pada KEPPKN : 1271012S Terdaftar/Terakreditasi
Jl. Belanga No.1 Simp. Ayahanda Medan, sekretariatkepk@unprimdn.ac.id.081269906112

Surat Pernyataan Layak Etik Penelitian Kesehatan

Nomor : 041/KEPK/UNPRI/VII/2024

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The research protocol proposed by

Peneliti Utama : Dr. Ibnu Malkan Bakhrul Ilmi, S.Gz., M.Si

Nama Institusi : Universitas Pembangunan Nasional "Veteran" Jakarta
Name Of The Institution

Dengan Judul :
Title

" PENGEMBANGAN PANGAN FUNGSIONAL KEFIR SUSU KAMBING DENGAN PENAMBAHAN MADU RANDU UNTUK MENDUKUNG PROGRAM DIABETES CEGAH DENGAN CERDIK KELOLA DENGAN PATUH "

" Development Of Functional Food Goat's Milk Kefir With The Addition Of Randu Honey To Support Diabetes Program Prevents Smartly Managed Compliantly "

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah, 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion/Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Concent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicators of each standard.

Pernyataan Layak Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 15 Juli 2024 sampai dengan tanggal 15 Juli 2025.
This declaration of ethics applies during the period July 15, 2024 until July 15, 2025.

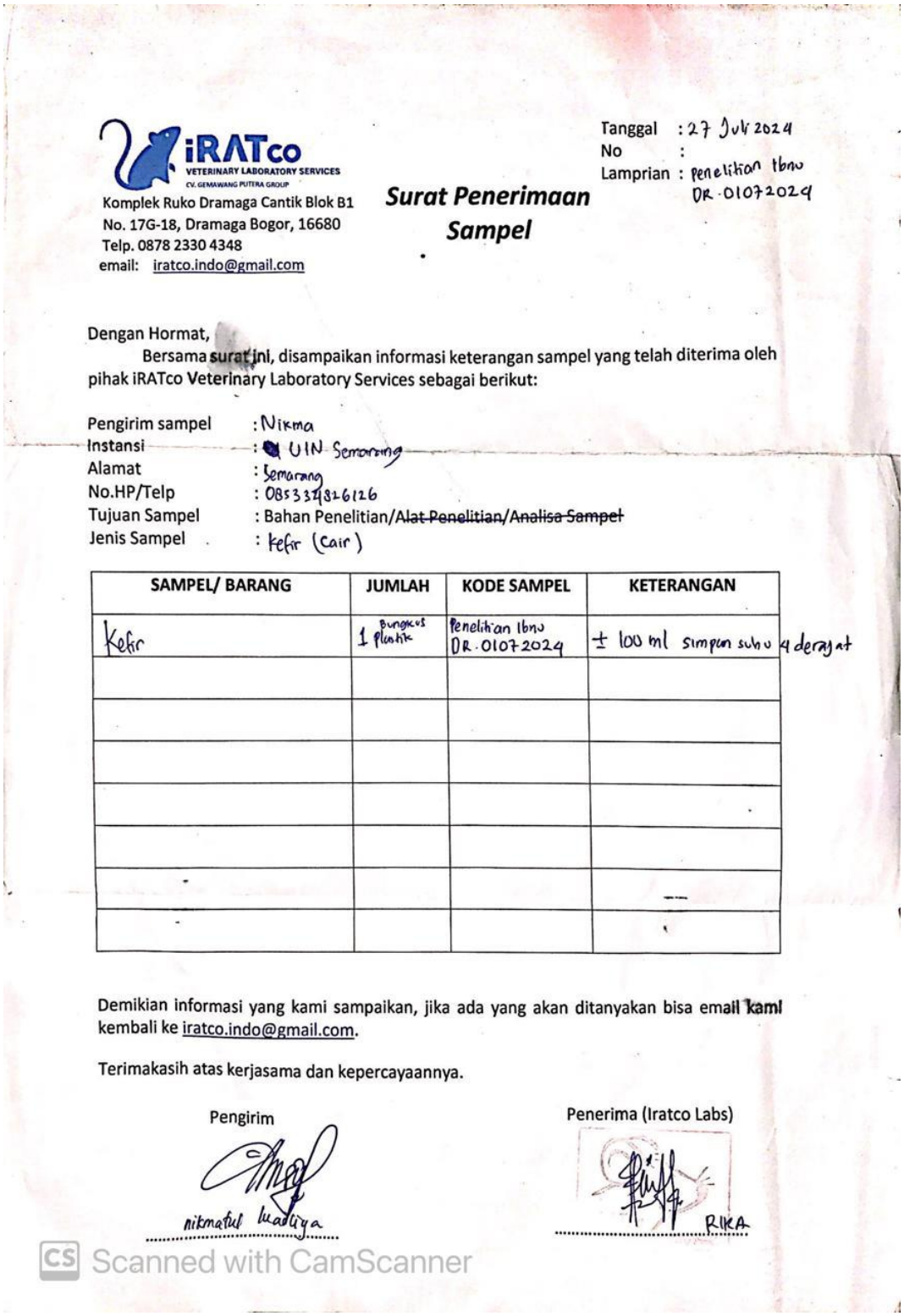
July 15, 2024
Professor and Chairperson,

UNIVERSITAS PRIMA INDONESIA KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN UNPRI

DR.dr. Yolanda Eliza Putri Lubis., M.K.M

Dipindai dengan CamScanner

Lampiran 2. Surat Penerimaan Sampel



iRATco
VETERINARY LABORATORY SERVICES
CV. GEMAWANG PUTERA GROUP
Komplek Ruko Dramaga Cantik Blok B1
No. 17G-18, Dramaga Bogor, 16680
Telp. 0878 2330 4348
email: iratco.indo@gmail.com

Tanggal : 27 Juli 2024
No :
Lamprian : penelitian Ibnu DR-01072024

Surat Penerimaan Sampel

Dengan Hormat,

Bersama surat ini, disampaikan informasi keterangan sampel yang telah diterima oleh pihak iRATco Veterinary Laboratory Services sebagai berikut:

Pengirim sampel : Nikma
Instansi : UIN Semarang
Alamat : Semarang
No.HP/Telp : 085331826126
Tujuan Sampel : Bahan Penelitian/~~Alat Penelitian~~/~~Analisa Sampel~~
Jenis Sampel : kefir (cair)

SAMPEL/ BARANG	JUMLAH	KODE SAMPEL	KETERANGAN
Kefir	1 bungkus plastik	Penelitian Ibnu DR-01072024	± 100 ml simpan suhu 4 derajat

Demikian informasi yang kami sampaikan, jika ada yang akan ditanyakan bisa email kami kembali ke iratco.indo@gmail.com.

Terimakasih atas kerjasama dan kepercayaannya.

Pengirim

nikmatul luaziya

Penerima (Iratco Labs)

RIKA

Scanned with CamScanner

Lampiran 3 *Timeline* Penelitian

JULI																													
Tanggal	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**	**20**	**21**	**22**	**23**	**24**	**25**	**26**	**27**	**28**	**29**	**30**	**31**
Hari Ke-													**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**
Aklimatisasi tikus																															
Modelling (HFD+kefir P2), KN, K1, K2, dan p1																															

AGUSTUS																															
Progress	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**	**20**	**21**	**22**	**23**	**24**	**25**	**26**	**27**	**28**	**29**	**30**	**31**
Hari ke-	**20**	**21**	**22**	**23**	**24**	**25**	**26**	**27**	**28**	**29**	**30**	**31**	**32**	**33**	**34**	**35**	**36**	**37**	**38**	**39**	**40**	**41**	**42**	**43**	**44**	**45**	**46**	**47**	**48**	**49**	**50**
Modelling (HFD+kefir P2)																															
Injeksi STZ ke-1																															
Pretest GDP ke-1																															
Injeksi STZ ke-2																															

SEPTEMBER																													
Progress	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Hari ke-	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
Pretest GDP ke-2																														
Injeksi STZ ke-3																														
Pretest GDP ke-3																														
Pretest GDP ke-4																														
Pretest																														
Intervensi																														

OKTOBER																														
Tanggal	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Hari ke-	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111
Intervensi																					-										
Posttest											-																				

Lampiran 4 Kadar Trigliserida

a. Cara Perhitungan Kadar

Trigliserida KS 1 (mg/dl) = $\frac{\Delta A\ sampel}{\Delta A\ standart}$ x konsentrasi standart (mg/dl)

$= \frac{0,252}{0,48}$ x 200

= 105 mg/dl

Trigliserida KS 1 (mmol/L) = $\frac{\Delta A\ sampel}{\Delta A\ standart}$ x konsentrasi standart (mmol/L)

$= \frac{0,252}{0,48}$ x 2,26

= 1,187 mmol/L

b. Kadar Trigliserida *Pretest*

Tabel 42 Kadar Trigliserida *Pretest*

No	Kelompok	Absorbansi		Kadar	
		Sampel	Standar	AS/AC*200 (mg/dl)	AS/AC*2.26 (mmol/L)
1	KS 1	0,252	0,48	105,000	1,187
2	KS 2	0,267	0,48	111,250	1,257
3	KS 3	0,226	0,48	94,167	1,064
4	KS 4	0,224	0,48	93,333	1,055
5	KS 5	0,222	0,48	92,500	1,045
6	KS 6	0,232	0,48	96,667	1,092
7	KS 7	0,234	0,48	97,500	1,102
8	KN 1	0,292	0,48	121,667	1,375
9	KN 2	0,324	0,48	135,000	1,526
10	KN 3	0,312	0,48	130,000	1,469
11	KN 4	0,321	0,48	133,750	1,511
12	KN 5	0,325	0,48	135,417	1,530
13	KN 6	0,334	0,48	139,167	1,573
14	KN 7	0,334	0,48	139,167	1,573
15	K1.1	0,343	0,48	142,917	1,615
16	K1.2	0,311	0,48	129,583	1,464

No	Kelompok	Absorbansi		Kadar	
		Sampel	Standar	AS/AC*200 (mg/dl)	AS/AC*2.26 (mmol/L)
17	K1.3	0,314	0,48	130,833	1,478
18	K1.4	0,306	0,48	127,500	1,441
19	K1.5	0,331	0,48	137,917	1,558
20	K1.6	0,329	0,48	137,083	1,549
21	K1.7	0,321	0,48	133,750	1,511
22	K2.1	0,308	0,48	128,333	1,450
23	K2.2	0,366	0,48	152,500	1,723
24	K2.3	0,383	0,48	159,583	1,803
25	K2.4	0,502	0,48	209,167	2,364
26	K2.5	0,339	0,48	141,250	1,596
27	K2.6	0,388	0,48	161,667	1,827
28	K2.7	0,349	0,48	145,417	1,643
29	P1 .1	0,321	0,48	133,750	1,511
30	P1 .2	0,344	0,48	143,333	1,620
31	P1 .3	0,332	0,48	138,333	1,563
32	P1 .4	0,336	0,48	140,000	1,582
33	P1 .5	0,314	0,48	130,833	1,478
34	P1 .6	0,326	0,48	135,833	1,535
35	P1 .7	0,365	0,48	152,083	1,719
36	P2.1	0,253	0,494	102,429	1,157
37	P2.2	0,262	0,494	106,073	1,199
38	P2.3	0,309	0,494	125,101	1,414
39	P2.4	0,299	0,494	121,053	1,368
40	P2.5	0,254	0,494	102,834	1,162
41	P2.6	0,309	0,494	125,101	1,414
42	P2.7	0,27	0,494	109,312	1,235

c. Kadar Trigliserida *Posttest*

Tabel 43 Kadar Trigliserida *Posttest*

No	Kelompok	Absorbansi		Kadar	
		Sampel	Standar	AS/AC*200 (mg/dl)	AS/AC*2.26 (mmol/L)
1	KS 1	0,269	0,494	108,907	1,231
2	KS 2	0,273	0,494	110,526	1,249
3	KS 3	0,253	0,494	102,429	1,157
4	KS 4	0,236	0,494	95,547	1,080
5	KS 5	0,243	0,494	98,381	1,112
6	KS 6	0,246	0,494	99,595	1,125
7	KS 7	0,236	0,494	95,547	1,080
8	KN 1	0,334	0,494	135,223	1,528
9	KN 2	0,35	0,494	141,700	1,601
10	KN 3	0,371	0,494	150,202	1,697
11	KN 4	NA	NA	NA	NA
12	KN 5	0,358	0,494	144,939	1,638
13	KN 6	0,366	0,494	148,178	1,674
14	KN 7	0,326	0,494	131,984	1,491
15	K1.1	0,233	0,494	94,332	1,066
16	K1.2	0,229	0,494	92,713	1,048
17	K1.3	0,226	0,494	91,498	1,034
18	K1.4	0,341	0,494	138,057	1,560
19	K1.5	0,261	0,494	105,668	1,194
20	K1.6	0,237	0,494	95,951	1,084
21	K1.7	0,283	0,494	114,575	1,295
22	K2.1	0,213	0,494	86,235	0,974
23	K2.2	0,234	0,494	94,737	1,071
24	K2.3	0,255	0,494	103,239	1,167
25	K2.4	NA	NA	NA	NA
26	K2.5	0,261	0,494	105,668	1,194
27	K2.6	0,304	0,494	123,077	1,391
28	K2.7	0,269	0,494	108,907	1,231
29	P1 .1	0,238	0,494	96,356	1,089
30	P1 .2	0,257	0,494	104,049	1,176
31	P1 .3	0,294	0,494	119,028	1,345

No	Kelompok	Absorbansi		Kadar	
		Sampel	Standar	AS/AC*200 (mg/dl)	AS/AC*2.26 (mmol/L)
32	P1 .4	0,268	0,494	108,502	1,226
33	P1 .5	0,247	0,494	100,000	1,130
34	P1 .6	0,281	0,494	113,765	1,286
35	P1 .7	0,262	0,494	106,073	1,199
36	P2.1	0,233	0,48	97,083	1,097
37	P2.2	0,222	0,48	92,500	1,045
38	P2.3	0,259	0,48	107,917	1,219
39	P2.4	0,236	0,48	98,333	1,111
40	P2.5	0,305	0,48	127,083	1,436
41	P2.6	0,237	0,48	98,750	1,116
42	P2.7	0,219	0,48	91,250	1,031

Lampiran 5 Kadar HDL

a. Cara Perhitungan Kadar

HDL KS 1 (mg/dl) = $\frac{\Delta A\ sampel}{\Delta A\ standart}$ x konsentrasi standart (mg/dl)

= $\frac{0,101}{0,126}$ x 50

= 40,07 mg/dl

HDL KS 1 (mmol/L) = $\frac{\Delta A\ sampel}{\Delta A\ standart}$ x konsentrasi standart (mmol/L)

= $\frac{0,101}{0,126}$ x 1,3

= 1,042 mmol/L

b. Kadar HDL *Pretest*

No	Kelompok	Absorbansi		Kadar	
		Sampel	Standar	AS/AC*50 (mg/dl)	AS/AC*1.3 (mmol/L)
1	KS 1	0,101	0,126	40,079	1,042
2	KS 2	0,101	0,126	40,079	1,042

No	Kelompok	Absorbansi		Kadar	
		Sampel	Standar	AS/AC*50 (mg/dl)	AS/AC*1.3 (mmol/L)
3	KS 3	0,108	0,126	42,857	1,114
4	KS 4	0,117	0,126	46,429	1,207
5	KS 5	0,107	0,126	42,460	1,104
6	KS 6	0,099	0,126	39,286	1,021
7	KS 7	0,101	0,126	40,079	1,042
8	KN 1	0,072	0,126	28,571	0,743
9	KN 2	0,067	0,126	26,587	0,691
10	KN 3	0,054	0,126	21,429	0,557
11	KN 4	0,079	0,126	31,349	0,815
12	KN 5	0,065	0,126	25,794	0,671
13	KN 6	0,065	0,126	25,794	0,671
14	KN 7	0,071	0,126	28,175	0,733
15	K1.1	0,087	0,126	34,524	0,898
16	K1.2	0,071	0,126	28,175	0,733
17	K1.3	0,072	0,126	28,571	0,743
18	K1.4	0,062	0,126	24,603	0,640
19	K1.5	0,069	0,126	27,381	0,712
20	K1.6	0,064	0,126	25,397	0,660
21	K1.7	0,067	0,126	26,587	0,691
22	K2.1	0,075	0,126	29,762	0,774
23	K2.2	0,063	0,126	25,000	0,650
24	K2.3	0,068	0,126	26,984	0,702
25	K2.4	0,062	0,126	24,603	0,640
26	K2.5	0,069	0,126	27,381	0,712
27	K2.6	0,063	0,126	25,000	0,650
28	K2.7	0,068	0,126	26,984	0,702
29	P1 .1	0,061	0,126	24,206	0,629
30	P1 .2	0,071	0,126	28,175	0,733
31	P1 .3	0,071	0,126	28,175	0,733
32	P1 .4	0,067	0,126	26,587	0,691
33	P1 .5	0,067	0,126	26,587	0,691
34	P1 .6	0,073	0,126	28,968	0,753
35	P1 .7	0,071	0,126	28,175	0,733

No	Kelompok	Absorbansi		Kadar	
		Sampel	Standar	AS/AC*50 (mg/dl)	AS/AC*1.3 (mmol/L)
36	P2.1	0,072	0,126	28,571	0,743
37	P2.2	0,065	0,126	25,794	0,671
38	P2.3	0,064	0,126	25,397	0,660
39	P2.4	0,070	0,126	27,778	0,722
40	P2.5	0,080	0,126	31,746	0,825
41	P2.6	0,080	0,126	31,746	0,825
42	P2.7	0,061	0,126	24,206	0,629

c. Kadar HDL *Posttest*

No	Kelompok	Absorbansi		Kadar	
		Sampel	Standar	AS/AC*50 (mg/dl)	AS/AC*1.3 (mmol/L)
1	KS 1	0,170	0,215	39,535	1,028
2	KS 2	0,169	0,215	39,302	1,022
3	KS 3	0,179	0,215	41,628	1,082
4	KS 4	0,202	0,215	46,977	1,221
5	KS 5	0,178	0,215	41,395	1,076
6	KS 6	0,175	0,215	40,698	1,058
7	KS 7	0,176	0,215	40,930	1,064
8	KN 1	0,111	0,215	25,817	0,671
9	KN 2	0,111	0,215	25,876	0,673
10	KN 3	0,090	0,215	20,945	0,545
11	KN 4	NA	NA	NA	NA
12	KN 5	0,120	0,215	27,954	0,727
13	KN 6	0,106	0,215	24,649	0,641
14	KN 7	0,094	0,215	21,750	0,566
15	K1.1	0,187	0,215	43,488	1,131
16	K1.2	0,163	0,215	37,907	0,986
17	K1.3	0,151	0,215	35,116	0,913
18	K1.4	0,156	0,215	36,279	0,943
19	K1.5	0,153	0,215	35,581	0,925
20	K1.6	0,152	0,215	35,349	0,919
21	K1.7	0,149	0,215	34,651	0,901

No	Kelompok	Absorbansi		Kadar	
		Sampel	Standar	AS/AC*50 (mg/dl)	AS/AC*1.3 (mmol/L)
22	K2.1	0,147	0,215	34,186	0,889
23	K2.2	0,147	0,215	34,186	0,889
24	K2.3	0,147	0,215	34,186	0,889
25	K2.4	NA	NA	NA	NA
26	K2.5	0,149	0,215	34,651	0,901
27	K2.6	0,146	0,215	33,953	0,883
28	K2.7	0,147	0,215	34,186	0,889
29	P1 .1	0,170	0,215	39,535	1,028
30	P1 .2	0,155	0,215	36,047	0,937
31	P1 .3	0,146	0,215	33,953	0,883
32	P1 .4	0,139	0,215	32,326	0,840
33	P1 .5	0,149	0,215	34,651	0,901
34	P1 .6	0,149	0,215	34,651	0,901
35	P1 .7	0,149	0,215	34,651	0,901
36	P2.1	0,176	0,215	40,930	1,064
37	P2.2	0,173	0,215	40,233	1,046
38	P2.3	0,176	0,215	40,930	1,064
39	P2.4	0,173	0,215	40,233	1,046
40	P2.5	0,183	0,215	42,558	1,107
41	P2.6	0,187	0,215	43,488	1,131
42	P2.7	0,177	0,215	41,163	1,070

Lampiran 6 Kadar LDL

a. Cara Perhitungan Sampel

LDL KS 1 (mg/dl) = $\frac{\Delta A\ sampel}{\Delta A\ standart}$ x konsentrasi standart (mg/dl)

= $\frac{0,093}{0,128}$ x 50

= 36,32 mg/dl

LDL KS 1 (mmol/L) = $\frac{\Delta A\ sampel}{\Delta A\ standart}$ x konsentrasi standart (mmol/L)

= $\frac{0,093}{0,128}$ x 1,3

= 0,945 mmol/L

b. Kadar LDL *Pretest*

No	Kelompok	Absorbansi		Kadar	
		Sampel	Standar	AS/AC*50 (mg/dl)	AS/AC*1.3 (mmol/L)
1	KS 1	0,093	0,128	36,328	0,945
2	KS 2	0,090	0,128	35,156	0,914
3	KS 3	0,096	0,128	37,500	0,975
4	KS 4	0,094	0,128	36,719	0,955
5	KS 5	0,106	0,128	41,406	1,077
6	KS 6	0,108	0,128	42,188	1,097
7	KS 7	0,104	0,128	40,625	1,056
8	KN 1	0,133	0,128	51,953	1,351
9	KN 2	0,124	0,128	48,438	1,259
10	KN 3	0,148	0,128	57,813	1,503
11	KN 4	0,144	0,128	56,250	1,463
12	KN 5	0,121	0,128	47,266	1,229
13	KN 6	0,128	0,128	50,000	1,300
14	KN 7	0,137	0,128	53,516	1,391
15	K1.1	0,124	0,128	48,438	1,259
16	K1.2	0,123	0,128	48,047	1,249
17	K1.3	0,136	0,128	53,125	1,381
18	K1.4	0,127	0,128	49,609	1,290
19	K1.5	0,133	0,128	51,953	1,351
20	K1.6	0,131	0,128	51,172	1,330
21	K1.7	0,135	0,128	52,734	1,371
22	K2.1	0,126	0,128	49,219	1,280
23	K2.2	0,127	0,128	49,609	1,290
24	K2.3	0,129	0,128	50,391	1,310
25	K2.4	0,143	0,128	55,859	1,452
26	K2.5	0,124	0,128	48,438	1,259
27	K2.6	0,134	0,128	52,344	1,361
28	K2.7	0,131	0,128	51,172	1,330
29	P1 .1	0,129	0,128	50,391	1,310
30	P1 .2	0,137	0,128	53,516	1,391
31	P1 .3	0,148	0,128	57,813	1,503
32	P1 .4	0,148	0,128	57,813	1,503
33	P1 .5	0,152	0,128	59,375	1,544

No	Kelompok	Absorbansi		Kadar	
		Sampel	Standar	AS/AC*50 (mg/dl)	AS/AC*1.3 (mmol/L)
34	P1 .6	0,136	0,128	53,125	1,381
35	P1 .7	0,143	0,128	55,859	1,452
36	P2.1	0,107	0,128	41,797	1,087
37	P2.2	0,095	0,128	37,109	0,965
38	P2.3	0,091	0,128	35,547	0,924
39	P2.4	0,102	0,128	39,844	1,036
40	P2.5	0,098	0,128	38,281	0,995
41	P2.6	0,099	0,128	38,672	1,005
42	P2.7	0,102	0,128	39,844	1,036

c. Kadar LDL *Posttest*

No	Kelompok	Absorbansi		Kadar	
		Sampel	Standar	AS/AC*50 (mg/dl)	AS/AC*1.3 (mmol/L)
1	KS 1	0,147	0,199	36,935	0,960
2	KS 2	0,143	0,199	35,930	0,934
3	KS 3	0,148	0,199	37,186	0,967
4	KS 4	0,147	0,199	36,935	0,960
5	KS 5	0,158	0,199	39,698	1,032
6	KS 6	0,165	0,199	41,457	1,078
7	KS 7	0,160	0,199	40,201	1,045
8	KN 1	0,213	0,199	53,518	1,391
9	KN 2	0,222	0,199	55,779	1,450
10	KN 3	0,275	0,199	69,095	1,796
11	KN 4	NA	NA	NA	NA
12	KN 5	0,247	0,199	62,060	1,614
13	KN 6	0,231	0,199	58,040	1,509
14	KN 7	0,221	0,199	55,528	1,444
15	K1.1	0,183	0,199	45,980	1,195
16	K1.2	0,184	0,199	46,231	1,202
17	K1.3	0,171	0,199	42,965	1,117
18	K1.4	0,193	0,199	48,492	1,261
19	K1.5	0,199	0,199	50,000	1,300

No	Kelompok	Absorbansi		Kadar	
		Sampel	Standar	AS/AC*50 (mg/dl)	AS/AC*1.3 (mmol/L)
20	K1.6	0,203	0,199	51,005	1,326
21	K1.7	0,183	0,199	45,980	1,195
22	K2.1	0,182	0,199	45,729	1,189
23	K2.2	0,178	0,199	44,724	1,163
24	K2.3	0,180	0,199	45,226	1,176
25	K2.4	NA	NA	NA	NA
26	K2.5	0,171	0,199	42,965	1,117
27	K2.6	0,191	0,199	47,990	1,248
28	K2.7	0,196	0,199	49,246	1,280
29	P1 .1	0,173	0,199	43,467	1,130
30	P1 .2	0,182	0,199	45,729	1,189
31	P1 .3	0,169	0,199	42,462	1,104
32	P1 .4	0,161	0,199	40,452	1,052
33	P1 .5	0,183	0,199	45,980	1,195
34	P1 .6	0,174	0,199	43,719	1,137
35	P1 .7	0,172	0,199	43,216	1,124
36	P2.1	0,158	0,199	39,698	1,032
37	P2.2	0,155	0,199	38,945	1,013
38	P2.3	0,163	0,199	40,955	1,065
39	P2.4	0,170	0,199	42,714	1,111
40	P2.5	0,161	0,199	40,452	1,052
41	P2.6	0,160	0,199	40,201	1,045
42	P2.7	0,165	0,199	41,457	1,078

Lampiran 7 Hasil Uji Statistik Kadar Trigliserida

a. Pretest

1. Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

TGPRE

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.138	5	34	.084

2. Uji Normalitas

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
KEL	Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
TGPRE	1	.279	7	.107	.847	7	.116
	2	.261	6	.200*	.864	6	.204
	3	.163	7	.200*	.963	7	.845
	4	.154	6	.200*	.949	6	.729
	5	.167	7	.200*	.948	7	.708
	6	.216	7	.200*	.833	7	.086

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

a. Lilliefors Significance Correction

3. Uji *One Way* ANOVA

ANOVA

TGPRE

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	11305.006	5	2261.001	32.049	.000
Within Groups	2398.646	34	70.548		
Total	13703.653	39			

4. Uji *Post Hoc* DMRT

TGPRE

Duncan[a,b]

		Subset for alpha = 0.05			
KEL	N	1	2	3	4
1	7	98.6310			
6	7		113.1290		
2	6			133.4030	
3	7			134.2261	
5	7			139.1664	139.1664
4	6				148.1250
Sig.		1.000	1.000	.247	.060

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 6.632.

b. The group sizes are unequal. The harmonic mean of the group sizes is used. Type I error levels are not guaranteed.

b. Posttest

1) Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

TGPOSTT

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.307	5	34	.284

2) Uji Normalitas

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
KEL	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
trans_tgpost	1	.191	7	.200*	.885	7	.248
	2	.161	6	.200*	.935	6	.622
	3	.267	7	.141	.836	7	.092
	4	.174	6	.200*	.984	6	.970
	5	.117	7	.200*	.987	7	.987
	6	.301	7	.054	.838	7	.095

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

a. Lilliefors Significance Correction

3) Uji One Way ANOVA

ANOVA

TGPOSTT

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	7621.602	5	1524.320	12.139	.000
Within Groups	4269.321	34	125.568		
Total	11890.924	39			

4) Uji Post Hoc DMRT

TGPOSTT

Duncan[a,b]

KEL	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
1	7	101.5617	
6	7	101.8451	
4	6	103.6438	
3	7	104.6849	
5	7	106.8247	
2	6		142.0377
Sig.		.454	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 6.632.

b. The group sizes are unequal. The harmonic mean of the group sizes is used. Type I error levels are not guaranteed.

c. *Pretest Posttest*

1. Uji Wilcoxon

Test Statistics[a]

	TG1POST - TG1PRE	TG2POST - TG2PRO	TG3POST - TG3PRE	TG4POST - TG4PRE	TG5POST - TG5PRE	TG6POST - TG6PRE
Z	-1.859[b]	-1.782[b]	-2.197[c]	-2.201[c]	-2.366[c]	-1.352[c]
Asymp. Sig. (2-tailed)	.063	.075	.028	.028	.018	.176

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on negative ranks.

c. Based on positive ranks.

Lampiran 8 Hasil Uji Statistik Kadar HDL

a. Pretest

1. Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

prehdl

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.640	5	34	.671

2. Uji Normalitas

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
KEL	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
prehdl	1	.300	7	.056	.835	7	.090
	2	.292	6	.120	.870	6	.228
	3	.274	7	.120	.854	7	.135
	4	.216	6	.200*	.890	6	.316
	5	.284	7	.091	.861	7	.155
	6	.186	7	.200*	.904	7	.359

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

a. Lilliefors Significance Correction

3. Uji *One Way* ANOVA

ANOVA

prehdl

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1208.272	5	241.654	37.380	.000
Within Groups	219.806	34	6.465		
Total	1428.078	39			

4. Uji Post hoc DMRT

prehdl

Duncan[a,b]

		Subset for alpha = 0.05	
KEL	N	1	2
2	6	26.0583	
4	6	26.8518	
5	7	27.2676	
3	7	27.8911	
6	7	27.8911	
1	7		41.6099
Sig.		.251	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 6.632.

b. The group sizes are unequal. The harmonic mean of the group sizes is used. Type I error levels are not guaranteed.

b. Posttest

1. Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

posthdl

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
6.522	5	34	.000

2. Uji Normalitas

Tests of Normality

Kelompok		Kolmogorov-Smirnov[a] Statistic	df	Sig.	Shapiro-Wilk Statistic	df	Sig.
hdlpost	1	.337	7	.016	.766	7	.019
	2	.189	6	.200*	.930	6	.578
	3	.295	7	.065	.735	7	.009
	4	.400	6	.003	.770	6	.031
	5	.296	7	.063	.871	7	.189
	6	.313	7	.036	.722	7	.006

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

a. Lilliefors Significance Correction

3. Uji Kruskal Wallis

Test Statistics[a,b]

	hdlpost
Chi-Square	32.310
df	5
Asymp. Sig.	.000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:
kelompok

4. Uji Post hoc Mann Whitney

Test Statistics[a]

	hdlpost
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	21.000
Z	-3.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	.003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.001[b]

a. Grouping Variable: kelompok

b. Not corrected for ties.

KS dan KN

Test Statistics[a]

	hdlpost
Mann-Whitney U	6.000
Wilcoxon W	34.000
Z	-2.364
Asymp. Sig. (2-tailed)	.018
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.017[b]

a. Grouping Variable: kelompok
b. Not corrected for ties.

KS dan K1

Test Statistics[a]

	hdlpost
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	21.000
Z	-3.042
Asymp. Sig. (2-tailed)	.002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.001[b]

a. Grouping Variable: kelompok

b. Not corrected for ties.

KS dan K2

Test Statistics[a]

	hdlpost
Mann-Whitney U	1.500
Wilcoxon W	29.500
Z	-2.955
Asymp. Sig. (2-tailed)	.003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.001[b]

a. Grouping Variable: kelompok

b. Not corrected for ties.

KS dan P1

Test Statistics[a]

	hdlpost
Mann-Whitney U	22.000
Wilcoxon W	50.000
Z	-.321

Test Statistics[a]

	hdlpost
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	21.000
Z	-3.000

Asymp. Sig. (2-tailed)	.748
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.805[b]

a. Grouping Variable: kelompok

b. Not corrected for ties.

Asymp. Sig. (2-tailed)	.003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.001[b]

a. Grouping Variable: kelompok

b. Not corrected for ties.

KS dan P2

KN dan K1

Test Statistics[a]

	hdlpost
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	21.000
Z	-2.934
Asymp. Sig. (2-tailed)	.003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.002[b]

a. Grouping Variable: kelompok

b. Not corrected for ties.

Test Statistics[a]

	hdlpost
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	21.000
Z	-3.017
Asymp. Sig. (2-tailed)	.003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.001[b]

a. Grouping Variable: kelompok

b. Not corrected for ties.

KN dan K2

KN dan P1

Test Statistics[a]

	hdlpost
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	21.000
Z	-3.008
Asymp. Sig. (2-tailed)	.003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.001[b]

a. Grouping Variable: kelompok

b. Not corrected for ties.

Test Statistics[a]

	hdlpost
Mann-Whitney U	.500
Wilcoxon W	21.500
Z	-2.974
Asymp. Sig. (2-tailed)	.003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.001[b]

a. Grouping Variable: kelompok

b. Not corrected for ties.

KN dan P2

K1 dan K2

Test Statistics[a]

Test Statistics[a]

	hdlpost
Mann-Whitney U	11.500
Wilcoxon W	39.500
Z	-1.680
Asymp. Sig. (2-tailed)	.093
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.097[b]

a. Grouping Variable: kelompok

b. Not corrected for ties.

K1 dan P1

	hdlpost
Mann-Whitney U	6.500
Wilcoxon W	34.500
Z	-2.308
Asymp. Sig. (2-tailed)	.021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.017[b]

a. Grouping Variable: kelompok

b. Not corrected for ties.

K1 dan P2

Test Statistics[a]

	hdlpost
Mann-Whitney U	13.000
Wilcoxon W	34.000
Z	-1.177
Asymp. Sig. (2-tailed)	.239
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.295[b]

a. Grouping Variable: kelompok

b. Not corrected for ties.

K2 dan P1

Test Statistics[a]

	hdlpost
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	21.000
Z	-3.051
Asymp. Sig. (2-tailed)	.002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.001[b]

a. Grouping Variable: kelompok

b. Not corrected for ties.

K2 dan P2

Test Statistics[a]

	hdlpost
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	28.000
Z	-3.151
Asymp. Sig. (2-tailed)	.002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.001[b]

a. Grouping Variable: kelompok
b. Not corrected for ties.

P1 dan P2

c. Pretest Posttest

1. Uji Wilcoxon

Test Statistics[a]

	hdl1post - hdl1	hdl2post - hdl2	hdl3post - hdl3	hdl4post - hdl4	hdl5post - hdl5	hdl6post - hdl6
Z	-.169[b]	-1.363[b]	-2.366[c]	-2.207[c]	-2.366[c]	-2.366[c]
Asymp. Sig. (2-tailed)	.866	.173	.018	.027	.018	.018

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on positive ranks.

c. Based on negative ranks.

Lampiran 9 Hasil Uji Statistik Kadar LDL

a. Pretest

1. Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

preldl

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.967	5	34	.109

2. Uji Normalitas

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
Kelompok		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
preldl	1	.220	7	.200*	.899	7	.323
	2	.152	6	.200*	.953	6	.764
	3	.158	7	.200*	.915	7	.430
	4	.161	6	.200*	.979	6	.949
	5	.202	7	.200*	.946	7	.692
	6	.149	7	.200*	.983	7	.974

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

a. Lilliefors Significance Correction

3. Uji One Way ANOVA

ANOVA

preldl

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1747.874	5	349.575	49.164	.000
Within Groups	241.753	34	7.110		
Total	1989.627	39			

4. Uji Post hoc DMRT

LDLPRE

Duncan[a,b]

		Subset for alpha = 0.05		
KEL	N	1	2	3
1	7	38.5603		
6	7	38.7277		
4	6		50.1955	
3	7		50.7254	
2	6		51.4977	
5	7			55.4131
Sig.		.910	.409	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 6.632.

b. The group sizes are unequal. The harmonic mean of the group sizes is used. Type I error levels are not guaranteed.

a. Posttest

1. Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

postldl

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.773	5	34	.008

2. Uji Normalitas

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
kelompok		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
postldl	1	.280	7	.102	.891	7	.280
	2	.233	6	.200*	.882	6	.276
	3	.213	7	.200*	.945	7	.688
	4	.210	6	.200*	.961	6	.829
	5	.184	7	.200*	.941	7	.646
	6	.130	7	.200*	.986	7	.983

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

a. Lilliefors Significance Correction

3. Uji One Way ANOVA

ANOVA

postldl

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1667.697	5	333.539	38.671	.000
Within Groups	293.255	34	8.625		
Total	1960.953	39			

4. Uji Post hoc DMRT

LDLPOST

Duncan[a,b]

		Subset for alpha = 0.05				
KEL	N	1	2	3	4	5
1	7	38.3346				
6	7	40.6317	40.6317			
5	7		43.5750	43.5750		
4	6			45.9800	45.9800	
3	7				47.2361	
2	6					59.0033
Sig.		.163	.077	.145	.441	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 6.632.

b. The group sizes are unequal. The harmonic mean of the group sizes is used.

Type I error levels are not guaranteed.

b. Pretest Posttest

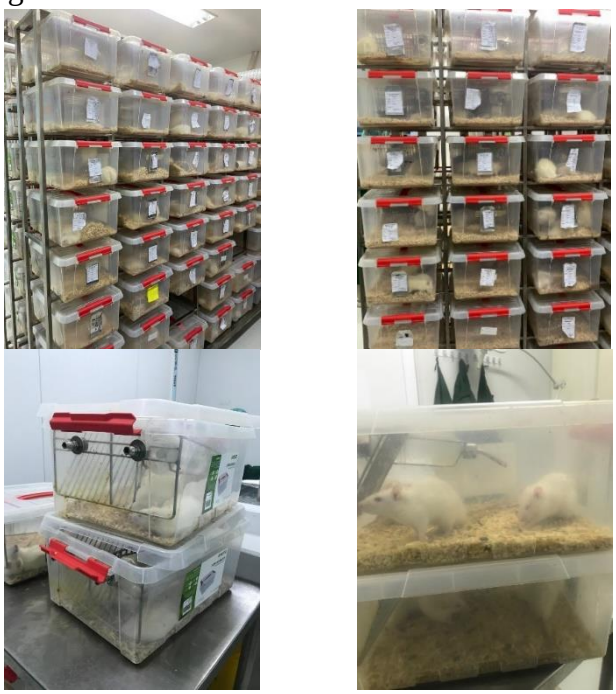
1. Uji Wilcoxon

Test Statistics[a]

	ldl1post - ldl1pre	ldl2post - ldl2pre	ldl3post - ldl3pre	ldl4post - ldl4pre	ldl5post - ldl5pre	ldl6post - ldl6pre
Z	-.507[b]	-2.201[c]	-2.366[b]	-2.201[b]	-2.366[b]	-1.690[c]
Asymp. Sig. (2-tailed)	.612	.028	.018	.028	.018	.091

Lampiran 10 Dokumentasi Penelitian

A. Kandang Tikus



B. Proses Pembuatan Bahan Uji Kefir Madu

Persiapan alat dan bahan

Pasteurisasi

Pendinginan pada suhu ruang

Pemberian bibit kefir

Pemberian madu bunga randu

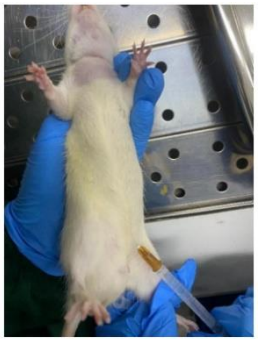
Pencampuran bahan

Fermentasi kefir madu selama 24 jam

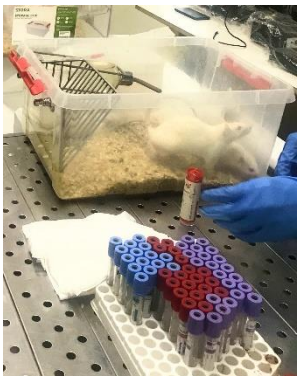
C. Pemberian Bahan Uji Kefir Madu

D. Pemberian Pakan HFD

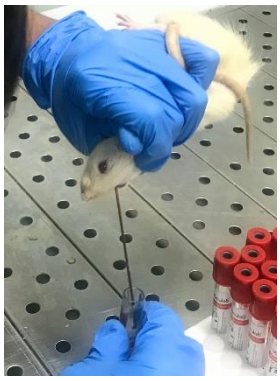
E. Injeksi Streptozotocin



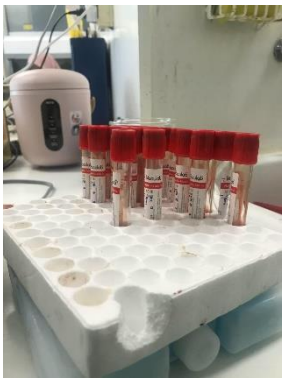
F. Pengambilan Sampel Darah



Membius hewan coba



Mengambil darah lewat *plexus retroorbitalis*



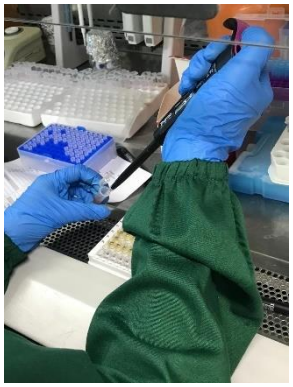
Menyimpan sampel darah

G. Pengujian Sampel Darah

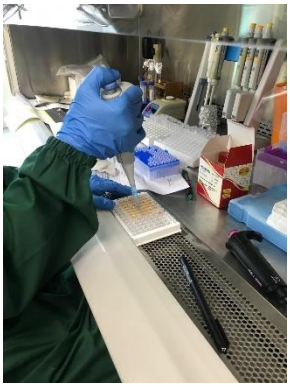
Mempersiapkan alat dan bahan

Proses *sentrifuge*

Plasma darah diperoleh



Mempreparasi larutan sampel dan standar



Proses inokulasi

Mengukur absorbansi

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

A. Identitas Diri

1. Nama Lengkap : Nikmatul Luailiya
2. Tempat, Tanggal Lahir : Magetan, 09 Maret 2003
3. lamat Rumah : Jl. Pendidikan, No.007, RT/RW 009/003, Sempol, Maospati, Magetan
4. HP : 085334826126
5. E-mail : nikmaliya129@gmail.com

B. Riwayat Pendidikan

1. Pendidikan Formal
   a. SDN Sempol II 2009-2015
   b. MTsN 1 Magetan 2015-2017
   c. MAN 2 Magetan 2017-2020
   d. UIN Walisongo Semarang 2020-2024
2. Pendidikan Non Formal
   a. Praktik Kerja Gizi RS QIM Batang 2023
   b. Praktik Kerja Gizi Puskesmas Mijen 2023