

Pemberian Yoghurt Pala Efektif untuk Menurunkan Kadar Kolesterol Serum Darah Tikus Model Hiperkolesterolemia

Adrien Jems Akiles Unitly

Program Studi Sains Biomedis, Jurusan Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Pattimura, Ambon, Indonesia; adebiologi@yahoo.co.id (koresponden)

Debby D. Moniharapon

Program Studi Biologi, Jurusan Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Pattimura, Ambon, Indonesia; debbydjola10@gmail.com

Chomsa Dintasari Umi Baszary

Program Studi Biologi, Jurusan Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Pattimura, Ambon, Indonesia; chomsa_dub@yahoo.com

Beatriz Belina Sikafir

Program Studi Biologi, Jurusan Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Pattimura, Ambon, Indonesia; beatrizbelinasikafir@gmail.com

Veince B. Silahooy

Program Studi Biologi, Jurusan Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Pattimura, Ambon, Indonesia; veincesilahooy@gmail.com

Theopilus Wilhelmus Watuguly

Program Studi Sains Biomedis, Jurusan Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Pattimura, Ambon, Indonesia; twatuguly@gmail.com

Theresia Natalia Seimahuira

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Pattimura, Ambon, Indonesia; Rei_natalia@yahoo.com

Kezia Josawel Lesbatta

Program Studi Sains Biomedis, Jurusan Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Pattimura, Ambon, Indonesia; kezialesbatta16@gmail.com

Eka Safitri Sillehu

Program Studi Sains Biomedis, Jurusan Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Pattimura, Ambon, Indonesia; ekasillehu14@gmail.com

Desi Ellida Ratulewen

SMP Negeri Satap Lurang, Kecamatan Wetar Utara, Kabupaten Maluku Barat Daya, Indonesia; ellida@yahoo.com

Roswanti T. Raprap

Program Studi Biologi, Jurusan Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Pattimura, Ambon, Indonesia; roswanti@yahoo.com

ABSTRACT

Hypercholesterolemia can cause metabolic disorders. Yogurt and nutmeg have the potential to lower blood cholesterol levels that exceed normal levels. The purpose of this study was to analyze the effect of nutmeg yogurt administration to reduce blood serum cholesterol levels in hypercholesterolemia model rats. This study applied a completely randomized design using 15 Rattus norvegicus Sprague-Dawley varieties with a body weight of 200g per rat, which were divided into five treatments and three replications, namely negative control (normal diet, without fat induction/nutmeg yogurt for 14 days), positive control (fat diet 2 ml/rat/day + simvastatin 1 ml/rat/day for 14 days), treatment 1 (fat diet 2 ml/rat/day + nutmeg yogurt 1.25 ml/rat/day for 14 days), treatment 2 (fat diet 2 ml/rat/day + nutmeg yogurt 2.5 ml/rat/day for 14 days), and treatment 3 (fat diet 2 ml/rat/day + nutmeg yogurt 5 ml/rat/day for 14 days). Blood cholesterol levels were measured in all groups, and the results were compared using an ANOVA test. The results showed that administration of nutmeg yogurt can lower blood cholesterol levels, with an effective dose of 2.5 ml. The mechanism of action of nutmeg yogurt in lowering cholesterol levels is by competitively inhibiting the enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) reductase, inhibiting the activity of the HMG-CoA reductase enzyme that converts acetyl-CoA to mevalonic acid, the initial step in the cholesterol biosynthesis pathway, thus inhibiting cholesterol formation. Furthermore, it was concluded that nutmeg yogurt at a dose of 2.5 ml/rat/day was effective as an antihypercholesterolemic agent in rats, potentially serving as an adjuvant therapy.

Keywords: hypercholesterolemia; nutmeg; yogurt

ABSTRAK

Hiperkolesterolemia dapat menyebabkan gangguan metabolisme tubuh. Yoghurt dan pala berpotensi untuk menurunkan kolesterol darah yang melebihi nilai normal. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis efek pemberian yoghurt pala untuk menurunkan kadar kolesterol serum darah tikus model hiperkolesterolemia. Penelitian ini menerapkan rancangan acak lengkap yang menggunakan 15 ekor *Rattus norvegicus* varietas *Sprague-Dawley* dengan berat badan 200g per ekor, yang dibagi dalam lima perlakuan dan tiga kali ulangan, yaitu kontrol negatif (diet normal, tanpa induksi lemak/yoghurt pala selama 14 hari), kontrol positif (diet lemak 2 ml/ekor/hari + simvastatin 1 ml/ekor/hari selama 14 hari), perlakuan 1 (diet lemak 2 ml/ekor/hari + yoghurt pala 1,25 ml/ekor/hari selama 14 hari), perlakuan 2 (diet lemak 2 ml/ekor/hari + yoghurt pala 2,5 ml/ekor/hari selama 14 hari), dan perlakuan 3 merupakan (diet lemak 2 ml/ekor/hari + yoghurt pala 5 ml/ekor/hari selama 14 hari). Pada semua kelompok dilakukan pengukuran kadar kolesterol darah, lalu hasilnya dibandingkan dengan uji

ANOVA. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian yoghurt pala dapat menurunkan kadar kolesterol darah, dengan dosis efektif adalah 2,5 ml. Mekanisme kerja yoghurt pala dalam menurunkan kadar kolesterol adalah dengan cara menghambat enzim 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) reduktase secara kompetitif, menghambat aktivitas enzim HMG-CoA reduktase yang mengubah Asetil-CoA menjadi asam mevalonat yang merupakan tahap awal dalam jalur biosintesis kolesterol sehingga terjadi penghambatan pembentukan kolesterol. Selanjutnya disimpulkan bahwa yoghurt pala dosis 2,5 ml/ekor/hari efektif sebagai antihiperkolesterolemia pada tikus, berpotensi sebagai terapi adjuvan.

Kata kunci: hiperkolesterolemia; pala; yoghurt

PENDAHULUAN

Kolesterol merupakan zat lemak di dalam darah yang dibutuhkan tubuh, yang diproduksi oleh hati, yang bertindak sebagai prekursor beberapa senyawa, seperti hormon seks, korteks adrenal, asam empedu, dan vitamin D, serta berperan penting dalam menjalankan fungsi saraf dan otak.⁽¹⁾ Kolesterol terdiri dari dua macam, yaitu kolesterol eksogen dan kolesterol endogen. Kolesterol eksogen merupakan kolesterol yang diserap dari saluran pencernaan, sedangkan kolesterol endogen merupakan kolesterol yang dibuat di dalam sel-sel tubuh. Kolesterol merupakan zat yang tidak dapat larut dalam air dan melalui jalur transportnya, kolesterol dibawa dalam darah sebagai bagian dari lipoprotein darah.⁽²⁾

Hiperkolesterolemia merupakan suatu kondisi ketika kadar kolesterol dalam darah mengalami peningkatan melebihi batas normal. Kondisi hiperkolesterolemia merupakan tingginya fraksi lemak darah, yaitu berupa peningkatan kadar kolesterol total, peningkatan kadar kolesterol LDL (*Low Density Lipoprotein*) dan penurunan kadar kolesterol HDL (*High Density Lipoprotein*).⁽³⁾ Peningkatan kolesterol dalam tubuh menyebabkan gangguan metabolisme dalam tubuh, sehingga perlu dilakukan usaha penurunan kadar kolesterol dengan melakukan pola hidup sehat dengan membatasi konsumsi makanan tinggi kolesterol, olah raga teratur, dan menggunakan obat-obatan. Simvastatin banyak digunakan sebagai obat penurun kolesterol. Penggunaan obat yang berlebihan dapat menyebabkan efek samping sehingga perlu dilakukan pengobatan alternatif seperti pengobatan tradisional menggunakan tanaman obat dan suplemen kesehatan lainnya seperti makanan kesehatan dan minuman kesehatan yang mudah didapatkan, dapat dibuat sendiri dan efek sampingnya kecil bagi tubuh. Suplemen kesehatan merupakan produk yang dimaksudkan untuk melengkapi kebutuhan zat gizi makanan atau memperbaiki fungsi kesehatan, mempunyai nilai gizi dan atau efek fisiologis, mengandung satu atau lebih bahan berupa vitamin, mineral, asam amino atau bahan lain bukan tumbuhan yang dapat dikombinasi dengan tumbuhan.⁽⁴⁾

Yoghurt merupakan minuman produk olahan dari susu sapi yang memanfaatkan hasil metabolisme bakteri asam laktat (BAL). Untuk pembuatan yoghurt terdapat dua macam BAL yang digunakan yaitu *Lactobacillus bulgaricus* dan *Streptococcus thermophiles*.⁽⁵⁾ Protein, lemak, energi, dan karbohidrat merupakan nilai gizi yoghurt paling tinggi. Selain itu, susu sebagai bahan dasar pembuatan yoghurt mengandung berbagai macam zat seperti mineral yang terdiri dari fosfor, natrium, kalium dan kalsium. Kandungan vitamin yang dimiliki yoghurt juga lengkap seperti vitamin A, vitamin B kompleks, B1 (tiamin), B2 (riboflavin), B6 (piridoksin), B12 (sianokobalamin), vitamin B, vitamin D, dan vitamin E. Manfaat mengonsumsi yoghurt diantaranya untuk penderita intoleransi laktosa, dapat melawan pertumbuhan bakteri patogen yang sudah maupun yang baru masuk dan menginfeksi saluran pencernaan, mereduksi kanker atau tumor di saluran pencernaan, mereduksi jumlah kolesterol dalam darah dan dapat menstimulasi sistem syaraf, khusus untuk saluran pencernaan dan dapat merangsang pembuangan kotoran.

Pala (*Myristica fragrans*) merupakan salah satu tumbuhan endemik daerah Maluku yang memiliki kandungan fitokimia flavonoid dan alkaloid. Tumbuhan pala biji maupun daging buahnya telah digunakan dalam menurunkan kadar kolesterol dalam darah.⁽⁶⁾ Buah pala terdiri dari empat bagian yaitu, kulit buah, daging buah, biji dan biji Pala memiliki peran yang penting dalam dunia kesehatan karena pala mengandung beberapa senyawa aktif yang berperan sebagai aktivitas biologis. Pada bagian biji pala mengandung komponen kimia yang berperan sebagai antibakteri yaitu flavonoid, fenol, saponin dan tannin. Sementara yang ada di biji pala adalah senyawa fenol, terpenoid, flavonoid dan alkaloid. Komponen kimia yang memiliki peran sebagai antioksidan dari biji pala adalah 5-octadecanoic acid, myristicin, phenol, terpineol, dan 9-octadecenoic, sedangkan pada daging buah pala mengandung alkaloid dan vitamin C.⁽⁷⁾ Berdasarkan manfaat yoghurt dan pala dalam menurunkan kolesterol darah, maka perlu dibuatnya produk minuman kesehatan yoghurt pala dan diujikan untuk melihat efek antihiperkolesterolemiannya terhadap kadar kolesterol serum darah tikus model hiperkolesterolemia.

Berdasarkan latar belakang di atas maka diperlukan penelitian yang bertujuan untuk mengetahui efek pemberian yoghurt pala untuk menurunkan kadar kolesterol serum darah tikus model hiperkolesterolemia. Diharapkan hasil penelitian ini bermanfaat untuk memberikan informasi ilmiah bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan masyarakat tentang yoghurt pala untuk menurunkan kadar kolesterol serum darah tikus model hiperkolesterolemia

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen laboratorik, yang dilakukan di Laboratorium Zoologi Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Pattimura Ambon. Alat yang digunakan antara lain Kandang hewan percobaan, timbangan, botol air minum, mangkuk makan, gelas ukur, mortar, labu takar, kertas label, jarum suntik (spuit), gunting, kapas tisu, spidol, pena, alat pengukur kolesterol darah *easy touch* GCU (*glucose, cholesterol, and uric acid*), strip kolesterol darah dan *chip test* kolesterol darah. Sedangkan bahan yang digunakan antara lain tikus *Rattus norvegicus*, pakan tikus (pelet), lemak, simvastatin, produk yoghurt sari daging buah pala, alkohol 70%, betadine, aquades.

Penelitian ini menerapkan rancangan acak lengkap (RAL), menggunakan 15 *Rattus norvegicus* varietas *Sprague-Dawley* yang berat badannya 200g per ekor, yang dibagi ke dalam lima perlakuan dan tiga kali ulangan. Perlakuan yang diteliti adalah pemberian dosis bertingkat yoghurt pala yang diberikan pada tikus (Tabel 1).

Tabel 1. Rancangan acak lengkap dalam penelitian efek yoghurt pala dalam menurunkan kadar kolesterol darah

Kode kelompok	Definisi kelompok
K(-)	Kontrol negatif (diet normal, tanpa induksi lemak/yoghurt pala selama 14 hari)
K(+)	Kontrol positif (diet lemak 2 ml/ekor/hari + simvastatin 1 ml/ekor/hari selama 14 hari)
P1	Diet lemak 2 ml/ekor/hari + yoghurt pala 1,25 ml/ekor/hari selama 14 hari
P2	Diet lemak 2 ml/ekor/hari + yoghurt pala 2,5 ml/ekor/hari selama 14 hari
P3	Diet lemak 2 ml/ekor/hari + yoghurt pala 5 ml/ekor/hari selama 14 hari

Pada tahap persiapan, 15 ekor *Rattus norvegicus* varietas *Sprague-Dawley* yang telah dibagi ke dalam 5 kelompok perlakuan dan ditempatkan pada kandang kotak plastik yang ditutupi dengan kawat ram dengan beralaskan sekam. Tikus diberi pakan yaitu pelet dan air minum, lingkungan kandang harus bersih dan tidak boleh lembab yaitu dengan mengganti sekam tikus setiap 2 hari sekali. Kemudian tikus ditempatkan ke kandang sesuai dengan kelompok perlakuan. Sebelum tikus digunakan sebagai hewan model, semua tikus diaklimatisasi terlebih dahulu selama 7 hari.

Pada tahap pembuatan suspensi simvastatin, penentuan dosis simvastatin yang digunakan untuk manusia adalah 20 mg/hari. Jika dikonversi pada tikus dengan berat 200 gram adalah 0,018. Dosis untuk tikus $10 \text{ mg} \times 0,018 = 0,18 \text{ mg/hari}/200 \text{ g} = 0,9 \text{ mg/kg BB}$. Maka volume yang diberikan untuk masing-masing tikus adalah 1 ml, simvastatin dibuat dalam bentuk pelarut (aquades) dengan cara simvastatin ditumbuk dalam mortar sampai halus kemudian dimasukkan ke dalam labu takar dan dilarutkan dengan aquades 3 ml. Simvastatin diberikan kepada tikus dengan cara dicekok menggunakan sonde sebanyak 1 ml/ekor untuk 3 ekor tikus kelompok positif.

Pada tahap pembuatan pakan lemak, pakan dicampur dengan mentega, minyak kelapa, dan kuning telur dengan perbandingan 1:1:1 (gram) yang dapat meningkatkan kadar kolesterol. Mentega dan minyak kelapa dipanaskan terlebih dahulu kemudian dicampurkan dengan kuning telur mentah.

Pada tahap pembuatan yoghurt pala, buah pala sebanyak 500 gram yang sudah matang dipisahkan dari biji dan fuli, dan diambil daging buahnya serta buah pala dikupas dari kulitnya kemudian dicuci. Setelah itu direndam dengan air garam selama 1 jam. Daging buah pala direndam dengan air panas selama 15 menit, kemudian masukan ke dalam air es agar panasnya berhenti, selanjutnya daging buah pala dihaluskan menggunakan blender, dan disaring untuk mendapatkan sari daging buah pala. Sari daging buah pala dicampur dengan susu UHT (Ultra milk full cream), dan gula 5% dari 50 ml susu, setelah itu didinginkan hingga mencapai suhu ruang kemudian masukan ke dalam jar kaca yang steril. Starter bakteri yoghurt diinokulasikan ke dalam campuran bahan. Kemudian ditutup rapat dan diinkubasikan pada suhu 37°C selama 24 jam.⁽⁶⁾

Pada tahap pembuatan tikus model hiperkolesterolemia, pakan lemak diberikan sebanyak 2 ml/ekor/hari sampai tikus mengalami hiperkolesterolemia selama 14 hari. Pemberian makan tinggi lemak dilakukan dengan menempatkan tangan di sekitar dada bagian atas, ibu jari ditempatkan di bawah rahang tetapi tidak menekan pada tenggorokan. Pakan diberikan secara oral sonde. Sonde dimasukkan ke dalam mulut tikus, kemudian secara perlahan Dimasukkan ke dalam esofagus dan diinduksi pakan secara perlahan. Selanjutnya, diukur kadar kolesterol dengan cara sampel darah tikus diambil dari vena caudalis (ekor) dan diteteskan pada bagian strip berwarna merah, kemudian tunggu sampai darah meresap hingga hasilnya tercantum pada layar alat Easy Touch GCU. Pada pengukuran kadar kolesterol apabila kadar kolesterol total kurang dari <200 mg/dL masih di batas normal. Namun, jika sudah mencapai >200 mg/dL termasuk batas tinggi dan kolesterol dikategorikan tinggi bila >240 mg/dL.

Pada tahap pemberian yoghurt pala terhadap tikus hiperkolesterolemia, perlakuan yoghurt pala pada tiap kelompok yaitu P1, P2, dan P3 dilakukan setelah pemberian pakan tinggi lemak dihentikan. Kelompok K(+), P1, P2, dan P3 yang telah diinjeksi dengan lemak diambil darahnya untuk dilakukan pengukuran kadar kolesterol darah untuk memastikan kondisi tikus telah hiperkolesterolemia. Jika peningkatan pada kadar kolesterol telah terjadi maka pada kelompok K(+) diberi simvastatin, sedangkan untuk kelompok P1, P2, dan P3 dilakukan pemberian yoghurt sari daging buah pala sesuai dosis yang telah ditentukan selama 14 hari, dimana hari ke-0 diukur kadar awal setelah pemberian yoghurt sari daging buah pala, kemudian hari ke-7 dilakukan pengamatan kolesterol dalam darah. Setelah itu 14 hari kembali dilakukan pengambilan darah tikus untuk melihat pengaruh pemberian yoghurt sari daging buah pala terhadap kolesterol darah.

Pada tahap pengukuran kadar kolesterol darah dan analisis, dilakukan pemeriksaan kadar kolesterol tikus menggunakan *Easy Touch* GCU di Laboratorium Zoologi Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Pattimura. Selanjutnya data kadar kolesterol darah dianalisis menggunakan *analysis of variance* (ANOVA) dan dilanjutkan dengan uji Duncan dengan selang kepercayaan 95% menggunakan perangkat lunak SAS.

HASIL

Hasil penelitian berdasarkan uji ANOVA dan uji lanjut Duncan menunjukkan bahwa hasil pengukuran kadar kolesterol darah tikus pasca pemberian pakan lemak mengalami peningkatan antara 299-307,67 mg/dL. Terlihat bahwa pada P1, P2, dan P3 dan kontrol positif tidak berbeda nyata ($p > 0,05$), namun semua perlakuan tersebut berbeda nyata dengan kontrol negatif ($p < 0,05$). Ini menunjukkan bahwa semua tikus mengalami hiperkolesterolemia. Setelah pemberian yoghurt pala, P1 dan P2 yang tidak berbeda nyata ($p > 0,05$) mengalami perbedaan nyata dengan kontrol positif ($p < 0,05$), dimana P3 tidak berbeda nyata dengan kontrol positif dan

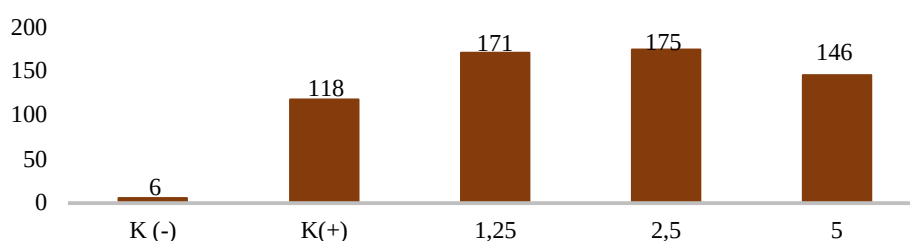
kontrol negatif ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan efek yoghurt pala memiliki kesamaan dengan simvastatin dalam menurunkan kolesterol mencapai kondisi normal (Tabel 2).

Tabel 2. Rerata kadar kolesterol dalam darah *Rattus norvegicus* pasca pemberian pakan lemak dan pasca pemberian yoghurt sari daging buah pala selama 14 hari

Parameter kolesterol (mg/dL)	Perlakuan				
	Kontrol negatif	Kontrol positif	Yoghurt pala		
	K(-)	K(+)	P1	P2	P3
Pasca pemberian pakan lemak	114 ± 11.53b	299 ± 13.11a	307.67 ± 9.45a	300 ± 9.53a	297 ± 11.78a
Pasca pemberian yoghurt	120 ± 10.00b	181.33 ± 27.42a	136.67 ± 7.63b	125.67 ± 5.03b	151.33 ± 42.19ab

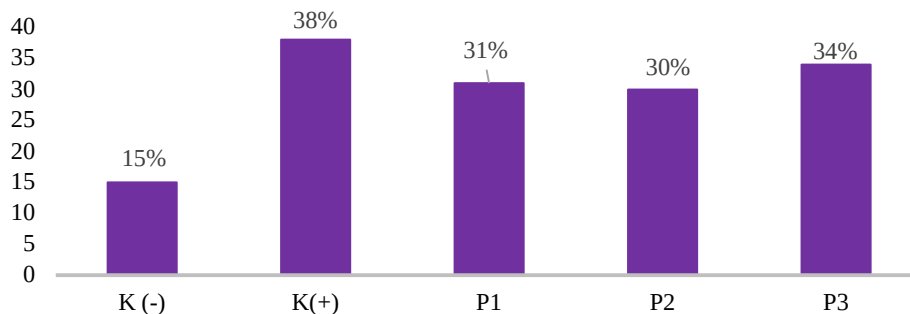
Keterangan: Superscript yang diikuti huruf yang sama pada baris yang sama, menunjukkan tidak berbeda nyata (>0.05). Superscript yang diikuti huruf yang berbeda pada baris yang sama, menunjukkan berbeda nyata ($P < 0.05$). K(-) atau Kontrol negatif (diet normal, tanpa induksi lemak/yoghurt pala selama 14 hari), K(+) atau Kontrol positif (diet lemak 2 ml/ekor/hari + simvastatin 1 ml/ekor/hari selama 14 hari), P1 merupakan Diet lemak 2 ml/ekor/hari + yoghurt pala 1,25 ml/ekor/hari selama 14 hari, P2 merupakan Diet lemak 2 ml/ekor/hari + yoghurt pala 2,5 ml/ekor/hari selama 14 hari, dan P3 merupakan Diet lemak 2 ml/ekor/hari + yoghurt pala 5 ml/ekor/hari selama 14 hari.

Berdasarkan gambar 1, sumbu x menunjukkan perlakuan sedangkan untuk sumbu y menunjukkan nilai kadar kolesterol serum darah tikus. Hasil selisih kadar kolesterol setelah pemberian lemak dan yoghurt pala menunjukkan perberbedaan nyata ($P < 0.05$). Selisih kadar kolesterol untuk K(-) masih dalam rentang normal, selisih kadar kolesterol K(+) untuk pemberian simvastatin dan yoghurt menunjukkan adanya penurunan kolesterol yang mencapai kondisi normal, dan untuk selisih kadar kolesterol P1 dan P2 mengalami penurunan kolesterol yang signifikan, dimana kadar kolesterol pada perlakuan P2 mengalami penurunan yang lebih signifikan dari P1.



Gambar 1. Perbandingan selisih kadar kolesterol darah setelah pemberian lemak dan yoghurt pala pada *Rattus norvegicus*

Berdasarkan gambar 2, sumbu x menunjukkan perlakuan sedangkan untuk sumbu y menunjukkan persentase kadar kolesterol serum darah tikus setelah pemberian yoghurt pala. Hasil persentase kadar kolesterol dalam serum darah tikus hiperkolesterolemia setelah pemberian yoghurt pala menunjukkan perberbedaan nyata ($P < 0.05$). Hasil ini menunjukkan bahwa pada perlakuan P2 memiliki kadar kolesterol serum darah tikus lebih sedikit yaitu 30% dibandingkan perlakuan P1 dan P3.



Gambar 2. Perbandingan persentase kadar kolesterol darah setelah pemberian yoghurt pala pada *Rattus norvegicus*

PEMBAHASAN

Hasil perlakuan hiperkolesterolemia tersebut menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan K(+), P1, P2, dan P3 berbeda dengan kelompok perlakuan K(-) yang tidak diberi pemberian pakan lemak. Hal ini dikarenakan pakan yang diberikan pada kontrol negatif hanya berupa pakan tikus tanpa dimodifikasi dengan lemak. Peningkatan kadar kolesterol setelah pemberian pakan lemak menunjukkan bahwa dengan konsumsi tinggi lemak merupakan salah satu faktor penyebab terjadinya hiperkolesterolemia, dimana tikus tersebut mengalami overdosis. Mekanisme hiperkolesterolemia dimulai dari asupan pakan lemak (campuran mentega, minyak kelapa, dan kuning telur) yang dicerna di dalam usus halus dan menghasilkan asam lemak bebas, trigliserida, fosfolipid, dan kolesterol. Selanjutnya senyawa-senyawa tersebut diubah menjadi kilomikron setelah diserap oleh usus. Terdapat sisa pemecahan kilomikron berbentuk kolesterol bebas bersama dengan apoprotein membentuk VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*). Selanjutnya enzim lipoprotein lipase sel endotelial mengubah VLDL menjadi IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*) yang bertahan selama 2-6 jam sebelum berubah menjadi kolesterol LDL, dimana fungsi LDL adalah mengantar kolesterol ke dalam sel, yang digunakan pada membran atau untuk sintesis hormon steroid.⁽⁹⁾

Pemberian kadar lemak menyebabkan tikus mengalami hiperkolesterolemia dan setelah diberi yoghurt pala, tikus hiperkolesterolemia mengalami penurunan kadar kolesterol darah mencapai nilai normal. Kadar kolesterol yang paling tinggi terdapat pada kontrol positif yaitu pasca pemberian simvastatin dengan nilainya 181.33 mg/dl, tetapi nilai kadar tersebut tidak melebihi batas normalnya. Kadar kolesterol pada P2 mengalami penurunan yang lebih signifikan yaitu 125.67 mg/dL. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi pemberian dosis yoghurt pala mampu menurunkan kadar kolesterol pada serum darah tikus *Rattus norvegicus*. Hal ini sejalan dengan penelitian,⁽¹⁰⁾ yang juga menggunakan yoghurt sebagai antihiperkolesterolemia.

Mekanisme kerja yoghurt pala dalam menurunkan kadar kolesterol adalah dengan cara menghambat enzim 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) reduktase secara kompetitif, menghambat aktivitas enzim HMG-CoA reduktase yang mengubah Asetil-CoA menjadi asam mevalonat yang merupakan tahap awal dalam jalur biosintesis kolesterol sehingga terjadi penghambatan pembentukan kolesterol. Daging buah pala mengandung flavonoid, fenolik dan tannin.⁽¹¹⁾ Flavonoid yang berasal dari pala pada yoghurt pala memiliki aktivitas menghambat kerja HMG-KoA reduktase yang mengakibatkan pembentukan mevalonat dari HMG-KoA berkurang. Penghambat enzim HMG-KoA reduktase yang berperan dalam pembentukan kolesterol menyebabkan penghambatan pembentukan kolesterol.⁽¹²⁾ Hal ini senada dengan Tjodi *et al.*,⁽¹³⁾ bahwa kerja flavonoid dapat menghambat 3-Hydroxy-3-methyl-Glutaryl-CoenzymeA (HMG-CoA) reduktase yang menyebabkan penurunan sintesis kolesterol dan meningkatkan jumlah reseptor LDL yang terdapat di dalam membrane sel hepar dan jaringan ekstrahepatik sehingga menyebabkan kadar kolesterol akan menurun, dengan menurunnya kadar kolesterol tersebut maka LDL yang fungsinya sebagai alat pengangkut lemak didalam darah akan berkurang kadarnya. Selain itu, peran flavonoid akan meningkatkan kadar LCAT yang kemudian akan menurunkan kadar kolesterol bebas dalam darah.⁽¹⁴⁾

Flavonoid juga berfungsi menurunkan aktivitas enzim acyl-CoA cholesterol acyltransferase (ACAT) dan menurunkan absorbs kolesterol disaluran pencernaan. Selain itu, flavonoid dapat mengikat kolesterol dalam lumen duodenum dan yeyenum sehingga asupan kolesterol eksogen menjadi rendah.⁽¹⁵⁾ Penelitian yang dilakukan Maydawati *et al.*⁽¹⁶⁾ menemukan bahwa flavonoid dapat memperbaiki profil lipid darah dan memiliki kemampuan untuk menghambat CETP (*Cholesteryl Ester Transfer Protein*) sehingga dapat menurunkan kadar kolesterol dalam darah.

Selain flavonoid, tannin yang terkandung dalam daging buah pala pada yoghurt pala diduga mampu menurunkan kadar kolesterol darah. Menurut Hasanah *et al.*,⁽¹⁷⁾ tannin menghambat penyerapan lemak di usus dengan cara bereaksi dengan protein mukosa dan sel epitel usus, sehingga dapat mengurangi penumpukan kolesterol dalam darah dan mempercepat pembuangan kolesterol melalui feses. Isdadiyanto *et al.*,⁽¹⁸⁾ menjelaskan bahwa senyawa tanin di dalam tubuh akan berikatan dengan protein tubuh dan akan melapisi dinding usus, sehingga penyerapan lemak di dalam usus akan terhambat.

Selain tannin, alkaloid pada buah pala juga diduga mampu menurunkan kadar kolesterol darah. Menurut Rindiany *et al.*, alkaloid menurunkan kadar kolesterol darah dengan cara menghambat aktivitas enzim lipase pankreas sehingga meningkatkan ekskresi lemak melalui ekskreta, akibatnya terhambatnya penyerapan lemak oleh hati sehingga tidak dapat diubah menjadi kolesterol.⁽¹⁹⁾

Selain kandungan alkaloid, yoghurt pala yang difermentasi dengan bakteri asam laktat memiliki aktivitas antioksidan tinggi. Mekanisme antioksidan dalam menurunkan kolesterol berkaitan dengan penghambatan oksidasi asam lemak akibat adanya radikal bebas. Penghambatan proses oksidasi lemak menyebabkan terjadinya penghambatan proses pembentukan asetil Ko-A yang berperan dalam biosintesis kolesterol sehingga akan terjadi penurunan kadar kolesterol dalam darah. Hal ini sejalan dengan penelitian Hadjimbei *et al.* yang menemukan bahwa semakin lama waktu fermentasi maka bakteri asam laktat yang dihasilkan semakin banyak sehingga terjadi peningkatan antioksidan.⁽²⁰⁾ Hal ini menunjukkan fermentasi yoghurt pala dengan menggunakan bakteri asam laktat memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi menyebabkan penurunan kolesterol dalam darah.

Selain itu, yoghurt pala merupakan probiotik yang mana mengkonsumsi probiotik yang di dalamnya mengandung bakteri asam laktat merupakan cara alami untuk menurunkan kadar kolesterol darah.⁽²¹⁾

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, maka dapat disimpulkan bahwa yoghurt pala dosis 2,5 ml/ekor/hari efektif sebagai antihiperkolesterolemia pada tikus, berpotensi sebagai terapi adjuvan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Karminingtyas SR, Vifta RL, Lestari P. Pencegahan dini bahaya kolesterol dan penyertanya melalui pengolahan limbah jelantah menjadi waste soap serbaguna. *Indones J Community Empower*. 2021;3(1):6–12.
2. Rader DJ. Disorders of Lipoprotein Metabolism. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*, 21e [Internet]. New York: McGraw-Hill Education; 2022.
3. Prameswari DC. Konsumsi pisang dalam menurunkan kadar kolesterol darah. *J Penelit Perawat Prof*. 2021;3(3):511–8.
4. Nengah I, Ahmad FA, Chrysella R, Devi Ayu S, Farah K, Fitria HNES, *et al.* Hubungan usia dengan pengetahuan dan perilaku penggunaan suplemen pada mahasiswa Institut Teknologi Sepuluh Nopember. *J Farm Komunitas*. 2020;7(1):1–7.
5. Wulanningsih UA. Pelatihan pembuatan yoghurt susu sapi dengan metode sederhana menggunakan *Lactobacillus bulgaricus* dan *Streptococcus thermophilus*. *J Cerdik J Pendidik dan Pengajaran*. 2022;1(2).
6. Nasir M, Nur A. Aktivitas antihiperlipidemia efek ekstrak etanol 70% daging buah pala (*Myristica fragrans*

- Houtt.) terhadap kadar kolesterol tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan hiperlipidemia. Kieraha Med J. 2021;3(2):103–7.
7. Suloi AF. Bioaktivitas pala (*Myristica fragrans* Houtt) ulasan ilmiah. J Teknol Pengolah Pertan. 2021;3(1):11–8.
 8. Unitly AJA, Baszary CDU, Moniharapon DD, Watuguly TW, Moniharapon M, Eddy L, et al. Efek antidiabetes yoghurt pala terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus model diabetes melitus tipe 2. Kalwedo Sains (KASA). 2024;5(2):91–8.
 9. Suryani AI. Uji antihiperlipidemia ekstrak etanol daun paliasa (*Kleinhovia hospita* L.) pada tikus model hiperlipidemia yang diinduksi triton X-100. e-Print Unhas. 2023;443(1):35423.
 10. Mukhoiyaroh S, Novikasari NAM, Lusiana LE, Nurdyansyah F. Pengaruh pengembangan yoghurt probiotik dengan penambahan inulin sebagai antihiperkolesterolemia. In: Proceeding Science and Engineering National Seminar. 2020. p. 467–73.
 11. Makanaung E, Rorong JA, Suryanto E. Analisis fitokimia dan uji efek sedatif dari ekstrak etanol dan beberapa fraksi daging buah pala (*Myristica fragrans* Houtt). Chem Prog. 2021;14(1).
 12. Aziz S, Adliani N, Sukrasno S. Penambatan molekul senyawa turunan orizanol terhadap enzim 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reduktase. J Sci Appl Technol. 2020;4(1):43–8.
 13. Tjodi A, Killay A, Unitly AJA. Efek antikolesterol sirup sirih cina pada tikus *Rattus norvegicus* model hiperkolesterolemia. J Kalwedo Sains. 2021;2(2):61–7.
 14. Syafitri S, Ayu PR, Wijaya SM, Fahmi F. Pengaruh pemberian ekstrak seledri (*Apium graveolens* L.) organik terhadap kadar high density lipoprotein (HDL) tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang diberi pakan tinggi lemak. J Kesehat Tambusai. 2022;3(1):88–95.
 15. Manalu RT, Meheda IO, Octaviani C. Inhibition of HMG-CoA reductase activity from active compounds of ginger (*Zingiber officinale*): In-silico study. J Farm Etam. 2021;1(1):32–8.
 16. Maydawati V, Veri N. Potensi teh hijau dalam menurunkan kadar kolesterol pada akseptor kontrasepsi progestin hiperkolesterolemia. J Healthc Technol Med. 2020;6(2):1031–6.
 17. Hasanah N, Fu'adah IT, Jaya FP, UZ LZ, Werawati A. Review: Potensi tanaman lokal Indonesia penurun kolesterol. Pros SENANTIAS Semin Nas Has Penelit dan PkM. 2023;4(1):365–75.
 18. Isdadiyanto S, Pratiwi AR, Mardiaty SM. Indeks hepatosomatic *Rattus norvegicus* hiperlipidemia setelah paparan ekstrak etanol daun *Azadirachta indica*. Bul Anat dan Fisiol. 2022;7(2):110–9.
 19. Rindiany C, Widjastuti T, Abun. Pengaruh pemberian mikrokapsul ekstrak buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) sebagai feed additive terhadap kadar kolesterol dan trigliserida darah ayam sentul. J Nutr Ternak Trop dan Ilmu Pakan. 2022;4(4):129–37.
 20. Hadjimbei E, Botsaris G, Chrysostomou S. Beneficial effects of yoghurts and probiotic fermented milks and their functional food potential. Foods. 2022;11(17):2691.
 21. Savaiano DA, Hutkins RW. Yogurt, cultured fermented milk, and health: a systematic review. Nutr Rev. 2021 Apr 7;79(5):599-614. doi: 10.1093/nutrit/nuaa013. PMID: 32447398; PMCID: PMC8579104.