

**PENGARUH PEMBERIAN PROBIOTIK TERHADAP KADAR
MALONDIALDEHID (MDA) GINJAL TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*)
JANTAN MODEL HIPERKOLESTEROLEMIA YANG DIINDUKSI
MENTEGA PUTIH**

Naskah Publikasi

untuk Memenuhi Sebagian Syarat
Memperoleh Derajat Sarana Kedokteran

Program Studi Pendidikan Dokter – Program Sarjana



oleh :

Alfianti Rhamadini

15711119

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2019**

**THE EFFECT OF PROBIOTICS ON KIDNEY MALONDIALDEHID
(MDA) IN HYPERCHOLESTEROLEMIA MALE WISTAR RATS (*Rattus
norvegicus*) MODELS INDUCED BY WHITE BUTTER**

A Publication Manuscript

Submitted as Fulfillment
to Obtain the Medical Degree

Medical Undergraduate Program



by:

Alfianti Rhamadini

15711119

**FACULTY OF MEDICINE
ISLAMIC UNIVERSITY OF INDONESIA
YOGYAKARTA**

2019

NASKAH PUBLIKASI

**PENGARUH PEMBERIAN PROBIOTIK TERHADAP KADAR
MALONDIALDEHID (MDA) GINJAL TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*)
JANTAN MODEL HIPERKOLESTEROLEMIA YANG DIINDUKSI
MENTEGA PUTIH**

Disusun dan diajukan oleh:

Alfianti Rhamadini

15711119

Telah diseminarkan tanggal:

31 Juli 2019

Dan telah disetujui oleh:

Pembimbing Utama



dr. Miranti Dewi Pramaningtyas M.Sc

**PENGARUH PEMBERIAN PROBIOTIK TERHADAP KADAR
MALONDIALDEHID (MDA) GINJAL TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*)
JANTAN MODEL HIPERKOLESTEROLEMIA YANG DIINDUKSI MENTEGA
PUTIH**

**Alfianti Rhamadini, Rokhima Lusiantari², Titis Nurmasitoh², Miranti Dewi
Pramaningtyas²**

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

²Departemen Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

INTISARI

Latar Belakang : Pola makan tinggi lemak merupakan salah satu faktor resiko hiperkolesterolemia. Pada kondisi hiperkolesterolemia akan terjadi gangguan metabolisme dari kolesterol dimana tubuh akan mengubah kolesterol menjadi asam empedu yang pada prosesnya akan menghasilkan radikal bebas. Probiotik merupakan makanan tambahan yang memiliki efek antihiperkolesterolemia.

Tujuan : Untuk mengetahui perbedaan kadar malondialdehid (MDA) ginjal tikus wistar model hiperkolesterolemia yang diinduksi mentega putih setelah pemberian probiotik.

Metode : Penelitian eksperimental murni dengan model *post-test only with control design* ini menggunakan 19 buah sampel bahan biologi tersimpan berupa organ ginjal kiri tikus Wistar yang dibagi dalam 5 kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif (C-) hanya mendapatkan pakan standard, kelompok kontrol positif (C+) yang diberikan diet mentega putih dan pakan standard, kelompok T1 yang diberikan pakan standard, mentega putih, dan probiotik dosis $1,65 \times 10^6$ cfu/gram, kelompok T2 yang diberikan pakan standard, mentega putih, dan probiotik dosis $5,5 \times 10^6$ cfu/gram, kelompok T3 yang diberikan pakan standard, mentega putih, dan probiotik dosis $1,65 \times 10^7$ cfu/gram. Penelitian dilakukan selama 10 minggu kemudian data dianalisis menggunakan uji Kruskal Wallis menggunakan *post hoc* Mann-Whitney.

Hasil : Rerata kadar MDA aorta abdominal terendah ke tertinggi secara berurutan adalah kelompok C- ($1,32 \pm 0,13$ nmol/gram), kelompok T3 ($1,72 \pm 0,10$ nmol/gram), kelompok T2 ($2,90 \pm 0,12$ nmol/gram), kelompok T1 ($3,52 \pm 0,08$ nmol/gram), dan kelompok C+ ($4,71 \pm 0,31$ nmol/gram). Hasil analisis data menunjukkan perbedaan kadar MDA aorta abdominal yang signifikan ($p < 0,05$).

Kesimpulan : Terdapat perbedaan kadar malondialdehid (MDA) ginjal tikus wistar model hiperkolesterolemia yang diinduksi mentega putih setelah pemberian probiotik.

Kata Kunci : Probiotik, Mentega Putih, Malondialdehid (MDA), Ginjal, Hiperkolesterolemi

**THE EFFECT OF PROBIOTICS ON KIDNEY MALONDIALDEHYDE (MDA) IN
HYPERCHOLESTEROLEMIA MALE WISTAR RATS (*Rattus norvegicus*)
MODELS INDUCED BY WHITE BUTTER**

**Alfianti Rhamadini, Rokhima Lusiantari², Titis Nurmasitoh², Miranti Dewi
Pramaningtyas²**

¹*Student of Faculty of Medicine, Universitas Islam Indonesia*

²*Departement of Physiology, Universitas Islam Indonesia*

ABSTRACT

Background : *A high fat diet is one of the risk factors for hypercholesterolemia. In the condition of hypercholesterolemia, there will be a metabolic disorder of cholesterol where the body will convert cholesterol into bile acids which in the process will produce free radicals. Probiotics are additional foods that have an antihypercholesterolemic effect.*

Objective : *To determine the effect of probiotics administration on kidney malondialdehyde (MDA) levels in hypercholesterolemia model male Wistar rats (*rattus norvegicus*) induced by white butter.*

Methods : *True experimental study with post-test only with control group design with 19 stored biological material samples in the form of Wistar left kidney organs which were divided into 5 groups, namely the negative control group (C-) only received standard food, positive control group (C +) who were given a white butter diet and standard food, the T1 group was given standard food, white butter, and probiotics at a dose of 1.65×10^6 cfu /gram, T2 group given standard food, white butter, and probiotic dose 5 , 5×10^6 cfu / gram, T3 group given standard food, white butter, and probiotics dose 1.65×10^7 cfu /gram. The study was conducted for 10 weeks then the data were analyzed using the Kruskal Wallis test using Mann-Whitney post hoc .*

Results : *The mean of lowest to highest abdominal aortic MDA level in sequence was C- group ($1,32 \pm 0,13$ nmol/gram), T3 group ($1,72 \pm 0,10$ nmol/gram), T2 group ($2,90 \pm 0,12$ nmol/gram), T1 group ($3,52 \pm 0,08$ nmol/gram), and C + group ($4,71 \pm 0,31$ nmol/gram). The results of the data analysis showed a significant difference in abdominal aortic MDA levels ($p < 0.05$).*

Conclusion : *There is an effect of giving probiotics on MDA levels in kidney in male Wistar rats induced by white butter.*

Keywords : *Probiotics, White Butter, Malondialdehyde (MDA), Kidney, Hypercholesterolemia*

PENDAHULUAN

Aktivitas fisik merupakan setiap gerakan tubuh yang dapat meningkatkan pengeluaran tenaga dan energi atau pembakaran kalori (Infodatin, 2015). Pola *sedentary lifestyle* terus didukung seiring berkembangnya teknologi yang memudahkan manusia dalam berbagai aspek, dimana hal tersebut semakin mendukung manusia untuk menjadi kurang aktif. Selain itu, adanya makanan cepat saji yang tidak seimbang kadar gizinya juga berperan dalam *sedentary lifestyle*. Pola hidup demikian tidak selalu identik dengan orang yang malas, orang yang terlihat sangat sibuk dengan pekerjaan tapi tidak memiliki kesempatan berolahraga juga bisa dikatakan hidup dengan pola *sedentary lifestyle*. Ada beberapa akibat yang dapat ditimbulkan karena pola hidup demikian, seperti terjadinya obesitas, diabetes melitus tipe 2,

defisiensi vitamin, hiperkolestolemia, perubahan otot dan kulit, mempengaruhi kerja jantung serta memicu timbulnya kanker (Inyang and Stella, 2015).

Menurut data BPS (2017) terus terjadi peningkatan konsumsi makanan dan minuman hingga sebesar 2,5% pada tahun 2012 hingga tahun 2014. Produk makanan dan minuman jadi atau kemasan, termasuk roti dan kue. Pada tahun 2015, konsumsi rata-rata roti mengalami peningkatan signifikan dari 29.044 potong menjadi 52.143 potong (Rizka *et al.*, 2018). Pada adonan kue biasanya akan ditambahkan mentega putih sebagai salah satu adonannya. Dimana mentega putih ini banyak mengandung kolesterol yang jika dikonsumsi berlebihan dapat memicu terjadinya hiperkolestolemia (Paulina *et al.*, 2015). Jika hal ini didukung dengan *sedentary lifestyle*

maka dapat memperburuk dari keadaan hiperkolestroemia yang pada akhirnya dapat meningkatkan resiko terjadinya berbagai macam penyakit (Aurora *et al.*, 2012).

Keadaan hiperkolesterolemia merupakan keadaan dimana kadar kolesterol melebihi dari kadar yang normal. Hiperkolestroemia ini dapat dipicu salah satunya karena *sedentary lifestyle*. Keadaan hiperkolestroemia akan memicu terjadinya peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid merupakan reaksi yang terjadi antara radikal bebas dengan asam lemak tak jenuh ganda (*polyunsaturated fatty acid*, PUFA) yang terdapat pada membran sel dan LDL. Asam lemak tak jenuh ganda yang mengalami peroksidasi membentuk produk yang bersifat toksik bagi tubuh yaitu Malondialdehid (MDA) (Lusiantari *et al.*, 2018). Ketika kadar MDA meningkat, senyawa

tersebut akan bereaksi dengan protein tubuh dan menyebabkan perubahan pada protein itu sendiri. Perubahan protein tersebut dikenali oleh reseptor *scavenger* dari makrofag dimana senyawa tersebut akan berubah menjadi *foam cell*. Terbentuknya *foam cell* pada lamina intima arterial dimana proses tersebut merupakan tahapan awal yang akan berkembang menjadi aterosklerosis (Ondrejovicova *et al.*, 2010).

Keadaan aterosklerosis ini memicu terjadinya hipoksia atau iskemia, jika hipoksia atau iskemia akut ini terjadi di ginjal pada umumnya bersifat reversibel dan kerusakan epitel tubulus yang terjadi masih dapat diperbaiki dan akhirnya berfungsi secara normal kembali. Akan tetapi, kondisi hipoksia sistemik dapat mempengaruhi metabolisme sel dan pembentukan radikal bebas di ginjal. Jika radikal

bebas itu meningkat di ginjal dan terjadi dalam proses yang lama dan berat maka dapat menyebabkan kerusakan jaringan ginjal, diiringi proses fibrotik yang mengakibatkan gagal ginjal kronik (Asni *et al.*, 2009).

Probiotik merupakan organisme hidup yang mampu memberikan efek yang menguntungkan bagi hostnya apabila dikonsumsi dalam jumlah yang cukup dengan memperbaiki keseimbangan mikroflora intestinal pada saat masuk dalam saluran pencernaan. Keseimbangan mikroflora intestinal (bakteri usus) merupakan petunjuk kesehatan seseorang (Widyaningsih, 2011). Bakteri-bakteri yang menguntungkan bagi tubuh normalnya berjumlah sedikit, jumlah bakteri yang menguntungkan akan semakin berkurang dan jumlah bakteri yang merugikan akan meningkat pada perubahan gaya hidup dan perubahan

pola makan. Pembusukan oleh bakteri dalam kolon menghasilkan senyawa yang beracun yang ikut terserap melalui dinding usus ke pembuluh darah. Pemberian bakteri pada probiotik akan membantu memulihkan keseimbangan populasi bakteri dalam usus. Beberapa bakteri yang terkandung dalam probiotik adalah *Lactobacilli* dan *Bifidobacteria*, bakteri tersebut dapat memproduksi asam laktat. Asam laktat bermanfaat mengaktifasi *bile salt hydrolase* yang akan mengeluarkan asam empedu (Yuniastuti, 2014).

Maka penelitian bertujuan untuk mengetahui apakah pemberian probiotik dapat memberikan perbedaan terhadap kadar MDA pada ginjal.

METODE

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental murni

(*true experimental*) dengan model *post-test only with control group design* untuk menilai perbedaan kadar Malondialdehida (MDA) ginjal pada tiap kelompok tikus Wistar jantan. Populasi pada penelitian adalah bahan biologi tersimpan berupa organ ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Wistar* jantan yang berusia sekitar 2 bulan dengan berat badan 150-200 g yang telah mendapatkan perlakuan pada penelitian **Lusiantari et al. (data belum dipublikasikan)** dengan judul Pengaruh Probiotik Terhadap Ekspresi Reseptor Endothelin-B dan Kadar Malondialdehid (MDA) Otak Pada Tikus Model Hiperkolesterolemia Yang diinduksi Mentega Putih di Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia.

Subjek penelitian yang akan digunakan pada penelitian ini berjumlah 19 buah bahan biologi

tersimpan organ ginjal tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah organ ginjal dari tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Wistar* jenis kelamin jantan, sehat, dan berat badan rata-rata 200 gram. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah hewan coba yang mati selama penelitian berlangsung. Jumlah angka tersebut telah memenuhi sampel yang ideal menurut penelitian **Charan & Kantharia (2013)**. Jumlah sampel hewan coba didapatkan dengan rumus **$E = \text{jumlah hewan coba} - \text{jumlah total kelompok}$** , dimana E dianggap optimal apabila terdapat dalam rentang 10-20, sehingga dibutuhkan sampel hewan coba sebanyak 15-20.

Subjek berupa organ ginjal pada penelitian ini berjumlah 19 dan terbagi menjadi 5 kelompok antara lain

kelompok C⁻ dengan jumlah 4 hewan coba, C⁺ 4 hewan coba, T1 3 hewan coba, T2 4 hewan coba dan T3 4 hewan coba. Menurut *Kim (2017)* masing-masing kelompok yang mendapat probiotik mendapat perlakuan sebagai berikut :

- a. Kelompok kontrol negatif (C⁻), yaitu kelompok tikus yang diberikan pakan standar dan disondase *aquadest* sebanyak 3 cc/hari selama 10 minggu
- b. Kelompok kontrol positif (C⁺), yaitu kelompok tikus yang diberikan pakan standar dan disondase mentega putih sebanyak 3 gram/hari selama 10 minggu
- c. Kelompok perlakuan 1 (T1), yaitu kelompok tikus yang diberikan pakan standar, disondase mentega putih 3 gram/hari dan probiotik dengan dosis $1,65 \times 10^6$ cfu

bakteri/gram (0,04 gram) per hari selama 10 minggu

- d. Kelompok perlakuan 2 (T2), yaitu kelompok tikus yang diberikan pakan standar, disondase mentega putih 3 gram/hari dan probiotik dengan dosis $5,5 \times 10^6$ cfu bakteri/gram (0,12 gram) per hari selama 10 minggu
- e. Kelompok perlakuan 3 (T3), yaitu kelompok tikus yang diberikan pakan standar, disondase mentega putih 3 gram/hari dan probiotik dengan dosis $1,65 \times 10^7$ cfu bakteri/gram (0,4 gram) per hari selama 10 minggu.

Terminasi hewan coba dilakukan dengan cara dibius menggunakan ketamin. Setelah dibius, dilakukan reperfusi tikus menggunakan larutan NaCl ke dalam jantung hewan coba selama 15 menit dan dilakukan pembedahan jika telah dipastikan

darah pada tikus benar-benar sudah habis. Kemudian dilakukan pengambilan organ ginjal. Organ ginjal yang telah diambil dibebaskan dari lemak-lemak yang menyelimutinya, setelah itu dibersihkan menggunakan larutan PbSO₄. Sebelum dibungkus menggunakan *aluminium foil*, ginjal tersebut ditimbang terlebih dahulu. Setelah dibungkus dengan *aluminium foil*, kemudian disimpan pada *freezer* -80 derajat, kemudian dibawa ke laboratorium PAU UGM dengan termos es untuk mengukur kadar malondialdehid ginjal.

Dalam penelitian ini, hasil yang diperoleh dari pengukuran kadar malondialdehid ginjal tikus akan dianalisis menggunakan SPSS. (Dahlan, 2014).

HASIL PENELITIAN dan PEMBAHASAN

Setelah dilakukan pengukuran, didapatkan kelompok kontrol negatif (C(-)) memiliki rerata kadar MDA paling rendah dibandingkan dengan kelompok yang lain. Kelompok yang memiliki kadar MDA tertinggi adalah kelompok kontrol positif (C(+)). Sedangkan kelompok T1, T2 dan T3 secara berurutan menunjukkan urutan dari tinggi hingga rendah.

Tabel 1. Rerata pengukuran kadar MDA ginjal tikus Wistar jantan

Kelompok	n	Rerata ± SD (nmol/gram)
C (-)	4	1,32 ± 0,13
C (+)	4	4,71 ± 0,31
T1	3	3,52 ± 0,08
T2	4	2,90 ± 0,12
T3	4	1,72 ± 0,10

Analisis statistik kadar *Malondialdehid* (MDA) ginjal diawali dengan Uji *Saphiro-Wilk* untuk mengetahui normalitas data. Hasil dari uji tersebut didapatkan nilai $p > 0,05$ pada kelompok

C(-), C(+), T2 dan T3, sedangkan pada kelompok T1 didapatkan nilai $p < 0,05$. Hasil seperti yang tercantum pada tabel 2 dibawah ini.

Oleh karena itu, syarat pengujian *One Way Anova* tidak terpenuhi sehingga dilakukan uji *Kruskal-Wallis* sebagai uji alternatif dari uji *One Way Anova*.

Pada uji *Kruskal-Wallis* sebagai uji alternatif dari uji *One Way Anova* didapatkan nilai p sebesar 0,002. Nilai tersebut menunjukkan bahwa perlakuan yang dilakukan selama penelitian memberikan pengaruh yang bermakna terhadap nilai uji, atau dapat dikatakan pemberian probiotik dapat memberikan mempengaruhi kadar MDA yang cukup bermakna.

Selanjutnya dilakukan uji *Post hoc Mann Whitney* antar kelompoknya untuk mengetahui dimanakah kadar yang paling bermakna diantara kelompok tersebut. Setelah dilakukan uji *Post hoc Mann-Whitney* didapatkan

Tabel 2. Hasil Analisis *Post hoc Mann-Whitney* Antar Kelompok

Kelompok Perlakuan	Nilai p
C- vs C+	0,020
C- vs T1	0,031
C- vs T2	0,020
C- vs T3	0,019
C+ vs T1	0,032
C+ vs T2	0,021
C+ vs T3	0,020
T1 vs T2	0,032
T1 vs T3	0,031
T2 vs T3	0,020

Keterangan:

- C(-) : Kelompok kontrol negatif (tidak diberikan intervensi)
- C(+) : Kelompok kontrol positif (diinduksi mentega putih)
- T1 : Kelompok intervensi probiotik dosis rendah ($1,65 \times 10^6$ cfu bakteri/gram)
- T2 : Kelompok intervensi probiotik dosis tengah ($5,5 \times 10^6$ cfu bakteri/gram)
- T3 : Kelompok intervensi probiotik dosis tinggi ($1,65 \times 10^7$ cfu bakteri/gram)

Dalam penelitian ini didapatkan hasil adanya kadar MDA yang lebih tinggi pada kelompok tikus yang mendapatkan induksi mentega putih. Induksi mentega putih dalam penelitian ini dipilih untuk mencetuskan kondisi hiperkolesterolemia. Hal tersebut sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan oleh [Nurmasitoh dan Pramaningtyas \(2015\)](#). Dalam penelitian tersebut pemberian mentega putih yang dilakukan selama 14 hari dalam dosis 4mg dalam 20 mg pakan standar juga terbukti dapat mencetuskan kondisi hiperkolesterolemia ([Nurmasitoh dan Pramaningtyas, 2015](#)). Selain itu, menurut penelitian yang dilakukan oleh [Meng et al. \(2016\)](#) tikus wistar yang diinduksi diet tinggi

kolesterol berupa 2% kolesterol, 0,5% natrium kolat, 0,2% propiltiourasil, 10% lemak babi, 55 gula putih dan 82,3% pakan standar selama 10 minggu menunjukkan adanya peningkatan kadar MDA dalam serum dan aorta ([Meng et al., 2016](#)). Mentega putih terdiri dari lemak 100%, sehingga penggunaan mentega putih ini dapat meningkatkan kadar kolesterol dalam darah ([Sari et al., 2015](#)). Peningkatan kadar kolesterol total juga diikuti dengan peningkatan kadar MDA plasma ([Hariaji, 2019](#)).

Keadaan hiperkolesterolemia ini dapat berhubungan dengan tingginya kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan menurunnya *High Density Lipoprotein* (HDL). Kadar LDL

yang tinggi dapat memicu terbentuknya radikal bebas (Smart *et al.*, 2011). Selain itu, keadaan stres oksidatif biasanya terjadi bila jumlah radikal bebas lebih tinggi dibandingkan jumlah antioksidan dalam tubuh. Stres oksidatif tubuh dapat ditentukan dengan mengukur salah satu parameternya, yaitu kadar malondialdehid (MDA) (Valko, 2006). Tingginya kadar MDA disebabkan oleh ketidakseimbangan jumlah antioksidan, baik yang berupa enzim endogen maupun antioksidan dari diet dengan jumlah pro-oksidan dan dapat menyebabkan kondisi stres oksidatif (Setiawan *et al.*, 2016). Semakin tinggi kadar MDA maka semakin tinggi stress oksidatif yang terjadi dalam sel-sel tubuh (Valko, 2006). Hal tersebut dikarenakan radikal bebas yang

meningkat dapat mendegradasi lemak tak jenuh ganda membentuk MDA dan mengakibatkan komplikasi lainnya (Setiawan *et al.*, 2016).

Pengukuran MDA telah lama digunakan sebagai indikator kerusakan oksidatif pada lemak tak jenuh sekaligus sebagai indikator keberadaan radikal bebas. Hasil penelitian menunjukkan bahwa subjek pada manusia dengan diet tinggi lemak akan mengalami kondisi stres oksidatif yang ditandai oleh radikal bebas yang meningkat dan status kapasitas enzim antioksidan menurun (Setiawan *et al.*, 2016). Enzim antioksidan yang menurun tersebut seperti *glutathione peroxidase* (GPX), *catalase* (CAT) dan *superoxide dismutase* (SOD) sehingga stres oksidatif akan

berlangsung terus menerus. Enzim antioksidan dalam tubuh ini berfungsi untuk melawan radikal bebas untuk melawan efek yang berupa perusakan biomolekular jaringan tubuh. Enzim antioksidan ini sendiri terdapat beberapa lini. Senyawa seperti GPX, CAT dan SOD merupakan enzim antioksidan lini pertama yang sangat diperlukan dalam seluruh pertahanan kerusakan biomolekul yang disebabkan oleh radikal bebas (Ighodaro & Akinloye, 2017).

Ketika dalam tubuh mengalami peningkatan kadar kolesterol, maka tubuh akan memicu proses pengeluaran lemak agar kadar kolesterol kembali menjadi normal. Pengeluaran lemak dari dalam tubuh dilakukan dengan cara mengubah kolesterol menjadi asam empedu oleh sel hepatosit

perisentral. Mekanisme dari pembentukan asam empedu adalah dengan mengubah kolesterol menjadi 7-(alfa)-hidroksikolesterol dengan bantuan enzim 7-(alfa)-hidrosilase oleh sitokrom P-450. Senyawa 7-(alfa)-hidroksikolesterol merupakan senyawa oksisterol yang akan mengaktifasi *Liver X Receptor* (LXR) (Parikh *et al.*, 2014). Senyawa LXR yang teraktivasi oleh oksisterol akan mengekspresikan CYP7AI untuk mengubah 7-(alfa)-hidroksikolesterol menjadi asam empedu bentuk asam kolat dan asam kenokolat. Ketika senyawa CYP7AI meningkat maka akan meningkatkan konsumsi oksigen dan NADPH yang memiliki efek meningkatkan radikal bebas superoksida (O_2^-) (Muriel, 2009). Nantinya asam kolat dan asam

kenokolat yang terbentuk akan berkonjugasi dengan taurin dan glisin membentuk garam empedu terkonjugasi. Garam empedu terkonjugasi ini akan kembali ke dalam tubuh melalui siklus enterohepatik, sehingga kondisi hiperkolesterolemia akan tetap terjadi. Kondisi hiperkolesterolemia tersebut akan semakin meningkatkan radikal bebas (Wresdiyati *et al.*, 2008).

Pada penelitian ini, kelompok C(-) memiliki rata-rata kadar MDA ginjal terendah dibandingkan dengan kelompok lainnya. Hal ini disebabkan karena tidak adanya induksi hiperkolesterolemia, sehingga radikal bebas yang terbentuk juga tidak banyak. Sedangkan pada kelompok C(+) didapatkan rata-rata kadar MDA ginjal tertinggi. Keadaan ini

disebabkan oleh tinggi asupan kolesterol tanpa adanya intervensi apapun yang dapat membantu menurunkan kadar kolesterol. Hal ini mengakibatkan banyaknya radikal bebas yang terakumulasi dalam tubuh, sehingga kadar MDA akan meningkat (Ighodaro & Akinloye, 2017).

Peningkatan kadar MDA tersebut dikemukakan oleh Prasad *et al.*, (2012) dalam penelitiannya bahwa induksi hiperkolesterolemia pada kelinci dapat meningkatkan kadar MDA. Induksi hiperkolesterolemia pada penelitian tersebut dilakukan secara bertahap, dimana didapatkan hasil bahwa semakin lama induksi maka kadar MDA semakin tinggi (Prasad *et al.*, 2012). Penelitian lain oleh Yang *et al.*, (2012) mengungkapkan bahwa induksi hiperkolesterolemia

menggunakan 4% kolesterol dan 1% asam kolat dapat selama 8 minggu meningkatkan kadar MDA. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa hiperkolesterolemia jangka panjang merupakan salah satu faktor risiko terjadinya gagal ginjal yang diinduksi kontras. Hal tersebut dikarenakan gangguan prostaglandin intra-renal dan kelainan dalam sistem oksida nitrat ginjal yang disebabkan oleh peroksidasi lipid. Dimana peroksidasi lipid dapat dinilai dengan peningkatan kadar MDA (Yang *et al.*, 2012).

Penelitian ini menunjukkan bahwa semakin tinggi dosis probiotik yang diberikan pada tikus maka kadar MDA pada tikus akan semakin rendah. Hal tersebut ditunjukkan dengan hasil MDA pada kelompok perlakuan T1, T2

dan T3 dimana secara berurutan menunjukkan hasil yang semakin rendah. Selain itu, pada penelitian ini menunjukkan hasil bahwa pemberian probiotik sebesar $1,65 \times 10^7$ cfu bakteri/gram (kelompok T3) dapat menurunkan kadar MDA sebesar 63,48% ketika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif. Hal tersebut juga didukung oleh penelitian Utami *et al.* (2017) dimana pemberian probiotik yang berisi bakteri *Lactobacillus casei* strain Shirota sebanyak 1,5 mL/hari selama 21 hari dapat menurunkan kadar MDA serum darah sebanyak 60,15% (Utami *et al.*, 2017).

Selain melalui mekanisme penurunan MDA, probiotik juga dapat memperbaiki fungsi ginjal melalui mekanisme penurunan inflamasi. Menurut Pei *et al.* (2018)

probiotik, prebiotik dan sinbiotik dapat menurunkan inflamasi yang terjadi pada gangguan ginjal. Sehingga dapat meningkatkan fungsi ginjal dengan cara mengembalikan simbiosis mikroflora yang terdapat pada usus pasien dengan gangguan ginjal (Pei *et al.*, 2018).

Penelitian serupa dengan penelitian ini juga dilakukan oleh Kim (2017) dengan pemberian dosis probiotik yang sama dan dilakukan selama 8 minggu, menunjukkan terjadi penurunan angka total kolesterol, triasilgliserol dan angka LDL secara signifikan. Penelitian lain oleh Mazloom *et al.* (2013) menunjukkan bahwa penggunaan probiotik sebesar 3000mg per hari selama 6 minggu pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dapat menurunkan kadar MDA.

Penelitian oleh Zhang *et al.* (2010) bahwa induksi tikus hiperlipidemia selama 2 minggu untuk mengetahui potensi dari *Lactobacillus casei* sebagai antioksidan, pemberian dilakukan setelah induksi hiperlipidemia pada tikus dengan menilai kadar MDA, SOD (superoxide dismutase) dan GDH-Px (Glutathione peroxidase) pada plasma tikus. Didapatkan hasil berupa pemberian bakteri sejumlah 2×10^9 CFU/hari tidak memberikan hasil signifikan sebagai antioksidan. Pada kelompok perlakuan didapatkan bahwa semakin banyak pemberian probiotik, maka kadar MDA akan semakin rendah (Zhang *et al.*, 2010).

Penelitian milik Riyanto dan Muwarni (2015) dimana penelitian tersebut untuk mengetahui kadar

LDL setelah pemberian yogurt kedelai hitam. Yogurt kedelai hitam atau dikenal juga dengan *black soyghurt* yang digunakan merupakan *yogurt* berbahan dasar susu kedelai hitam lokal dengan jumlah bakteri 10^{7-8} CFU/mL. Bakteri yang terkandung dalam *black soygurt* adalah *Lactobacillus casei* dan *Streptococcus thermophilus* (Riyanto dan Muwarni, 2015).

Mekanisme penurunan kolesterol oleh bakteri diantaranya melalui mekanisme asimilasi kolesterol, dekonjugasi asam empedu dan transformasi kolesterol menjadi koprostanol. Asimilasi kolesterol terjadi melalui mekanisme pengambilan kolesterol oleh bakteri asam laktat yang kemudian kolesterol tersebut akan berinkoperasi dengan membran sel

bakteri sehingga menyebabkan berkurangnya jumlah kolesterol bebas yang ada dalam tubuh (St-Onge *et al.*, 2000). Bakteri asam laktat yang digunakan adalah galur-galur dari spesies *L.acidophilus*, *L.gaseri*, *L. plantarum*, *L.sake*, *Streptococcus sp.*, dan *Enterococcus sp.* Dimana bakteri-bakteri tersebut ketika diuji mempunyai aktivitas asimilasi kolesterol dengan derajat yang bervariasi dengan kisaran antara 8,2-83,3 microgram/mL (Winarti, 2011). Bakteri asam laktat juga mampu mensekresikan enzim BSH dimana nantinya enzim tersebut dapat memisahkan glisin atau taurin dari garam empedu terkonjugasi. Ketika glisin atau taurin terpisah maka garam empedu akan terdekonjugasi, sehingga garam empedu akan kesulitan

untuk kembali ke dalam siklus enterohepatik. Hal tersebut mengakibatkan gram empedu akan lebih banyak diekskresikan melalui feses. Kondisi ini akan berakibat kebutuhan kolesterol dalam tubuh meningkat, dimana selanjutnya kadar kolesterol dalam darah akan berkurang (St-Onge *et al.*, 2000).

Mekanisme utama yang berperan dalam menurunkan MDA dalam penelitian ini adalah asimilasi kolesterol. Hal tersebut dapat terjadi karena pemberian probiotik tepat dilakukan setelah induksi mentega putih. Sehingga ketika diet tinggi kolesterol masuk ke dalam saluran pencernaan maka kolesterol tersebut akan diasimilasi oleh probiotik. Hal itu dapat menghambat penyerapan kolesterol menuju pembuluh darah. Ketika kadar kolesterol dalam darah turun

maka selanjutnya kadar MDA juga akan menurun. Penelitian milik Tomaro-Duchesneau (2014) mengungkapkan bahwa seluruh strain bakteri *Lactobacillus* yang digunakan dalam penelitian itu dapat mengasimilasi kolesterol (Tomaro-Dushesneau *et al.*, 2014).

Menurut penelitian Iranmanesh (2014) probiotik dengan strain *Lactobacillus* yang mati dalam media MRS dapat menurunkan kadar kolesterol dalam media tersebut (Iranmanesh *et al.*, 2014).

Mekanisme yang mungkin terjadi adalah asimilasi kolesterol dari media ke dalam sel yang mati. Hal tersebut juga didukung oleh Castorena-alba (2018), dalam penelitiannya yang menyebutkan bahwa beberapa strain probiotik memiliki kemampuan untuk mengabsorpsi kolesterol dalam

media kultur dengan berbagai mekanisme. Diduga berbagai mekanisme yang terjadi dalam media tersebut jugaterjadi dalam saluran pencernaan manusia untuk menurunkan kadar kolesterol, sehingga dapat membantu mengontrol kadar kolesterol plasma (Castorena-Alba *et al.*, 2018)

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis data kadar MDA ginjal tikus Wistar yang dilakukan, dapat ditarik kesimpulan bahwa terdapat pengaruh pemberian probiotik terhadap kadar MDA ginjal tikus Wistar jantan model hiperkolesterolemia yang diinduksi mentega putih. Kadar MDA ginjal berbanding terbalik dengan dosis probiotik. Semakin tinggi dosis probiotik yang diberikan, maka semakin rendah kadar MDA ginjal tikus Wistar

SARAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, beberapa saran yang dapat peneliti berikan terkait hasil yang telah diperoleh yaitu diperlukanya penelitian serupa dengan jumlah sampel yang lebih besar untuk mengetahui pengaruhnya dalam skala lebih besar. Selain itu juga diperlukan penelitian lanjutan untuk mengetahui efek probiotik dalam melindungi struktur nefron dari kerusakan yang disebabkan oleh stres oksidatif. Hal lain yang diperlukan adalah penambahan obat anti-hiperkolesterolemia pada kelompok kontrol negatif, untuk dilihat perbedaanya dengan kelompok perlakuan positif.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah

membantu penulis dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini, khususnya kepada dr. Miranti Dewi Pramaningtyas, M.Sc selaku pembimbing yang telah memberikan banyak sekali bimbingan, arahan, motivasi, dan juga kemudahan dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.

REFERENSI

- Asni, E., Harahap, I. P., Prijanti, A. R., Wanandi, S. I., Jusman, S. W. A., Sadikin, M. (2009). Pengaruh Hipoksia Berkelanjutan Terhadap Kadar Malondialdehid, Glutation Tereduksi dan Aktivitas Katalase Ginjal Tikus. *Majalah Kedokteran Indonesia*, 59(12), 595-600
- Aurora, R. G., Sinambela, A., Noviyanti, C.H. (2012). Peran konseling berkelanjutan pada penanganan pasien hiperkolesterolemia. *Journal Indonesia Medical Association*, 62(5)
- Castorena-Alba, M.M., Vazquez-Rodriguez, J.A., Lopez-Cabanillas Lomeli, M., Gonzales-Martinez, B.E., 2018, Cholesterol assimilation, acid and bile survival of probiotic bacteria isolated from food and reference strain, *Journal of Food*, 16(1): 36-41
- Charan, J. and Kantharia, N.D. (2013) How to Calculate Sample Size in Animal Studies. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*, 4(4):303-306
- Dahlan, S., (2014). *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan Edisi 6*. Epidemiologi Indonesia. Jakarta
- Hariaji, I., 2019, Khasiat Jus Buah Pepaya Terhadap Kadar Kolesterol Total dan Malondialdehid pada Tikus Hiperkolesterolemia, *Buletin Farmatera*, volume 4 (1)
- Ighodaro, O.M. dan O.A. Akinloye. 2017. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and glutathione peroxidase (GPX): Their Fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine*. 1-7
- Kementrian kesehatan RI. INFODATIN Pusat Data dan Informasi Kementrian Kesehatan RI Aktivitas Fisik 2015
- Inyang, M.P., and Stella, O.O. (2015). Sedentary Lifestyle: Health Implications. *Journal of Nursing and Health Science*, 4(2), 20-25
- Iranmanesh, M., Ezzatpanah, H., Mojgani, N., 2014, Antibacterial activity and cholesterol assimilation of lactic acid bacteria isolated from traditional Iranian dairy products, *Food Science and Technology*, 58: 355-359
- Kim, S.J., Sang H.P., Hong S.S., Seung H.J., Sang W.L., Seon Y.K., *et.al.* (2017). Hypocholesterolemic Effects of Probiotic Mixture on Diet-Induced Hypercholesterolemic Rats. *Journal of Nutrients*, Volume 9 : 293, 1-10

- Lusiantari, R., Pramaningtyas, M.D., Nurmasitoh, T., Pattimura, R.H., Dewanti, A., 2018, Shortening tends to increase aortic foam cell count and wall thickness in males wistar rats, *Universa Medicina*, Vol.37 (1): 13-18
- Mazloom, Z., Yousefinejad, A., Dabbaghmanesh, M.H., 2013, Effect of Probiotics on Lipid Profile, Glycemic Control, Insulin Action, Oxidative Stress, and Inflammatory Markers in Patients with Type 2 Diabetes: A Clinical Trial, *Journal Medical Science*, Volume 38 : 1
- Meng, Q., Shi, D., Feng, J., Su, Y., Long, Y., He, S., Wang, S., wang, Y., Zhang, X., Chen, X. (2016). Hypercholesterolemia Up-Regulates the Expression of Intermedin and Its Receptor Components in the Aorta of Rats via Inducing the Oxidative Stress, *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 46(1), 5–17.
- Muriel, P., 2009, Role of Free Radicals in liver Disease, *Journal of Hepatology International*, Volume 3: 526-536
- Nurmasitoh, T., Pramaningtyas, M.D. 2015. Honey Improves Lipid Profile of Diet-induced Hypercholesterolemic Rats. *Universa Medicina*. 34:3. 177-186
- Ondrejovicova I., Muchova J., Mislanova C., Nagyova Z., Durackova Z. (2010). Hypercholesterolemia, Oxidative Stress and Gender Dependence in Children. *Prague Medical Report*. 111 (4), 300-312
- Ondrejovicova I., Muchova J., Mislanova C., Nagyova Z., Durackova Z. (2010). Hypercholesterolemia, Oxidative Stress and Gender Dependence in Children. *Prague Medical Report*. 111 (4), 300-312
- Paulina, A. J., Asni, E., Gaffar, M. (2015). Pengaruh lama pemberian diet aterogenik terhadap indeks aterogenik serum *Rattus norvegicus* strain wistar jantan. *Jurnal Online Mahasiswa Fakultas Kedokteran*, 2(2)
- Pei, M., Wei, L., Hu, S., *et al.*, 2018, Probiotics, prebiotics and synbiotic for chronic kidney disease: protocol for systematic review and meta-analysis, *British Medical Journal Open*, Volume 8:e020863
- Prasad, K., McNair, E.D., Qureshi, A.M., Casper-Bell, G., 2012, Vitamin E slows the progression hypercholesterolemia-induced oxidative stress in heart, liver and kidney, *Molecular and Cellular Biochemistry*, 368: 181-187
- Riyanto, S., Muwarni, H., 2015, Yogurt kedelai hitam (*black soyghurt*) dapat menurunkan kadar LDL tikus hiperkolesterolemia, *Jurnal Gizi dan Dietetik Indonesia*, 3 (1):1-9
- Rizka, S. K., Purnamadewi, Y.L., Hasanah, N. (2018). Produk roti dalam pola konsumsi pangan dan keberadaan keputusan konsumsi Masyarakat (Kasus: Kota Bogor). *Jurnal Al-Muzara'ah*, 6(1), 15-27
- Sari, D.R., Ismi D.K.H., Marisa N.F., Rena R.F., Silvi M.J. Yahdi, 2015, *Makalah Proses Pembuatan Mentega Putih (Shortening)*, Jurusan Kimia

- Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan, Universitas Negeri Padang
- Setiawan, D.I., Tjahyono, K., Afifah, D.N. (2016). Pemberian Kecambah Kacang Kedelai Terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) dan *Superoxide Dismutase* (SOD) tikus *Sprague Dawley* Hiperkolesterolemia. *Jurnal Gizi Klinik Indonesia* 13(1), 20-26
- Smart, N.A., Belinda J.M., Mxine D., Elie B., Janelle W., Nadine B. *et.al.*, 2011, Low Fat Diets for Acquired Hypercholesterolaemia, *The cochrane collaboration journal*, 11-23
- St-Onge, M., Farnworth, E.R., Jones, P.J.H., 2000, Consumption of fermented and nonfermented dairy products: effects on cholesterol concentrations and metabolism, *The American of Journal Clinical Nutrition*, No 71:674-681
- Tomaro-Duchesneau, C., Jones, M.L., Shah, D., Jain, P., Saha, S., Praskash, S., 2014, Cholesterol Assmilation by *Lactobacillus* Probiotic Bacteria: An *In Vitro* Investigation, *BioMed Research International*, Volume 2014
- Utami, K.S., Chanif M., Aulanni'am A., 2017, Pottential of *Lactobacillus Casei* Shirota Strain Probiotic Toward Total Cholesterol Levels and SOD Activity in Rat with High Cholesterol Diet, *Journal of Molekule*, Volume 12:2, 153-158
- Valko, M., Rhodes, C.J., Moncol, J., Izakovic, M., Mazur, M., 2006, Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer, *Chemico-Biological Interactions*, No 160: 1-40
- Widyaningsih, E. N. (2011). Peran Probiotik Untuk Kesehatan. *Jurnal Kesehatan*, 4(1), 14–20.
- Winarti, S., 2011, Seleksi bakteri asam laktat isolat ASI yang berpotensi menurunkan kolesterol secara in vitro, *Skripsi*, Fakultas Teknologi Pertanian, Intitut Pertanian Bogor
- Wresdiyati, T., Ans B., Made A., 2008, The effect of Seaweed *Eucheuma cottonii* on Superoxide Dismutase (SOD) Liver of Hypercholesterolemic Rats, *Journal of Bioscience*. Volume 5:3, 1.978-3.019
- Yang, D., Lin, S., Yang, D., Wei, L., Shang, W., 2012, Effects of Short- and Long-Term Hypercholesterolemia on Contrast-Induced Acute Kidney Injury, *American Journal of Nephrology*, No 35 : 80-89
- Yuniastuti, A., & Semarang, U. N. (2014). PROBIOTIK (Dalam Perspektif Kesehatan), (**October**).