

# EFEK PEMBERIAN DANGKE TERHADAP KADAR KOLESTEROL DAN TRIGLISERIDA DARAH TIKUS PEMODELAN HIPERKOLESTEROLEMIA DAN HIPERTRIGLISERIDEMIA

Sasmita<sup>1</sup>, Yulia Yusrini Djibir<sup>1,2</sup>, Ika Yustisia<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Program Ilmu Biomedik, Sekolah Pascasarjana, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia, 90245

<sup>2</sup> Departemen Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia, 90245

<sup>3</sup> Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia, 90245

## ABSTRAK

Dangke adalah makanan tradisional Enrekang, Sulawesi Selatan terbuat dari susu dan getah pepaya. Dangke mengandung bakteri asam laktat, yang bermanfaat bagi kesehatan. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh dangke terhadap hiperkolesterolemia dan hipertrigliseridemia pada hewan model tikus yang diinduksi dengan propiltiourasil (PTU) dan diet tinggi lemak. Dangke dibuat dengan memanaskan susu sapi, ditambahkan getah pepaya hingga menggumpal, dicetak dan difermentasi hingga 3 hari. Induksi hiperkolesterolemia dan hipertrigliseridemia dilakukan pada 30 ekor tikus menggunakan PTU dan kuning telur bebek lalu diberi pakan tinggi lemak selama 28 hari dan dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol tanpa intervensi, kelompok intervensi dangke (0,5, 1 dan 1,5 g per 200 g bobot tikus), serta kontrol intervensi simvastatin (0,2 mg). Pemberian intervensi dangke maupun simvastatin diberikan 14 hari post induksi hiperlipidemia. Nilai kadar kolesterol total dan trigliserida serum setiap kelompok dibandingkan dengan kontrol normal (n=6). Pada kelompok yang diberi terapi dangke menunjukkan penurunan kadar kolesterol total yang signifikan pada dosis 1 g dan 1,5 g, setara dengan pemberian simvastatin. Kadar trigliserida pada kelompok terapi dangke pada dosis 0,5 g dan 1 g menurun signifikan seperti halnya kelompok terapi simvastatin, tetapi tidak pada kelompok dosis 1,5 g. Dapat disimpulkan bahwa terapi dangke dengan dosis 1 gram per 200 gram bobot badan paling efektif menurunkan kadar kolesterol dan trigliserida secara signifikan pada tikus yang diinduksi PTU dan diet tinggi lemak.

## Kata Kunci :

Dangke, propiltiourasil, antihiperkolesterolemia, antihipertrigliseridemia

## PENDAHULUAN

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lemak darah yang ditandai meningkatnya kadar kolesterol (hiperkolesterolemia) atau trigliserida (hipertrigliseridemia) atau kombinasi keduanya. Prevalensi penderita dislipidemia di dunia mencapai 45%, di wilayah Asia Tenggara sendiri khususnya Indonesia mencapai 35%. Peningkatan kadar kolesterol diperkirakan menyebabkan 2,6 juta kematian per tahun selain itu juga dapat menyebabkan timbulnya penyakit penyerta yang lain seperti penyakit jantung koroner, stroke dan obesitas (Balitbangkes, 2018).

Dangke adalah makanan khas Enrekang di Sulawesi Selatan yang terbuat dari susu sapi ataupun susu kerbau menggunakan teknik fermentasi. Telah banyak penelitian yang mengidentifikasi bahwa makanan ini mengandung probiotik bakteri asam laktat. Probiotik memiliki pengaruh terhadap penurunan kadar kolesteol dan trigliserida. Efek ini terjadi melalui mekanisme pengikatan kolesterol di aliran darah kemudian dibawa ke usus halus untuk dibuang bersama feses (Usman et al., 1999).

Probiotik dari susu atau pangan yang lain dapat digunakan untuk gangguan metabolisme pada tubuh seperti gangguan metabolisme lipid. Walaupun demikian, penggunaan probiotik belum meluas. Hal ini disebabkan kurangnya pengetahuan mengenai mekanisme kerja bakteri probiotik. Bakteri asam laktat merupakan probiotik yang dipandang sebagai potensi intervensi dan pengobatan sindrom metabolik (Purwanta et al., 2017).

Adawiyah et al. dalam penelitiannya di tahun 2015 menemukan jenis bakteri asam laktat spesies *Lactobacillus plantarum* dan *Lactobacillus fermentum*. Kedua jenis bakteri ini telah diketahui memiliki efek yang menguntungkan untuk memperbaiki kondisi hiperlipidemia. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh pemberian dangke terhadap kadar kolesterol dan trigliserida darah tikus yang diinduksi hiperkolesterolemia dan hipertrigliseridemia. penelitian ini menggunakan Propiltiourasil (PTU) ditambah kuning telur bebek dan pakan tikus tinggi lemak.

## METODE PENELITIAN

### Alat dan Bahan Penelitian

Dangke dibuat di laboratorium teknologi hasil ternak (Fakultas Peternakan, Universitas Hasanuddin), pakan standar (AD2), pakan sindrom metabolik (Pa'commo), kuning telur bebek, reagen kolesterol total (human@), reagen trigliserida (human@), tabung effendorf (onelab@), PTU 100 mg (ogb dexa@), simvastatin (novel@), humalyzer 3500 (human@)

### Preparasi Dangke

Sebanyak 1 liter susu dipanaskan pada suhu 85°C lalu tambahkan 3 mL getah pepaya yang telah diencerkan untuk mengumpalkan susu, tambahkan garam secukupnya dan diaduk rata hingga terbentuk gumpalan. Setelah itu, gumpalan dipisahkan dari cairannya kemudian dimasukkan

Masuk 22-03-2023

Revisi 19-04-2023

Diterima 19-05-2023

DOI: 10.20956/mff.v27i2.25302

## Korespondensi

Yulia Yusrini Djibir

yulia.yusrini@unhas.ac.id

## Copyright

© 2023 Majalah Farmasi

Farmakologi Fakultas Farmasi - Makassar

Diterbitkan tanggal

31 Agustus 2023

Dapat Diakses Daring Pada:

<http://journal.unhas.ac.id/index.php/mff>



ke dalam cetakan yang menyerupai batok kelapa didinginkan hingga memadat (Masgabah, 2021)

### Penyiapan Hewan Coba

Penelitian ini menggunakan 36 ekor tikus jantan strain wistar (*Rattus norvegicus*) dengan bobot 150-220 gram. Sebelum perlakuan, tikus diadaptasi terlebih dahulu di laboratorium selama 7 hari. Selama masa adaptasi tikus diberi pakan standar dan air minum.

### Pemberian Perlakuan Pada Hewan Coba

Sebanyak 36 ekor tikus dibagi secara acak menjadi 6 kelompok, dimana masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus:

Kelompok normal: tikus diberikan pakan standar dan air minum aquadest

Kelompok tanpa intervensi: tikus diinduksi PTU + kuning telur bebek + pakan tinggi lemak selama 14 hari, dilanjutkan 14 hari pakan tinggi lemak tanpa terapi.

Kelompok intervensi dangke 0,5 gram: tikus diinduksi PTU + kuning telur bebek + pakan tinggi lemak selama 14 hari, dilanjutkan 14 hari pakan tinggi lemak dengan terapi dangke 0,5 gram/200 gram BB

Kelompok intervensi dangke 1 gram: tikus diinduksi PTU + kuning telur bebek + pakan tinggi lemak selama 14 hari, dilanjutkan 14 hari pakan tinggi lemak dengan terapi dangke 1 gram/200 gram BB

Kelompok intervensi dangke 1,5 gram: tikus diinduksi PTU + kuning telur bebek + pakan tinggi lemak selama 14 hari, dilanjutkan 14 hari pakan tinggi lemak dengan terapi dangke 1,5 gram/200 gram BB

Kelompok intervensi simvastatin: tikus diinduksi PTU + kuning telur bebek + pakan tinggi lemak selama 14 hari, dilanjutkan 14 hari pakan tinggi lemak dengan terapi simvastatin 0,20 mg/200 gram BB

Induksi hiperkolesterolemia dan hipertrigliseridemia pada tikus dilakukan dengan memberikan PTU 2mg/200 gram bobot badan yang dilarutkan dalam kuning telur (konsentrasi propylthiourasil 0,01%) selama 14 hari (Moreno, 2018). Selama proses induksi, tikus diberi pakan sindrom metabolik (Pa'commo) dengan komposisi 42% karbohidrat, 14% protein, 26,50% lemak, 10% gula, 5% mineral dan vitamin, diberikan sebanyak 20 gram/tikus, selama 14 hari. Sehingga total pemberian diet tinggi lemak adalah 28 hari.

Pemberian dangke ke hewan coba dengan cara menimbang dangke sebanyak 0,5, 1 dan 1,5 gram berturut-turut untuk kelompok intervensi 0,5, 1 dan 1,5 gram. per 200 g bobot badan. Dangke dihaluskan setelah itu dilarutkan dengan aquadest dan beri ke hewan coba dengan volume 2mL/200 gram berat badan tikus. Dosis yang diberikan pada hewan percobaan setara dengan 0,025 mg/kg, 0,05 mg/kg, dan 0,075 mg/kg yang diberikan secara oral selama 14 hari. Selama pemberian dangke, hewan coba tetap diberi pakan sindrom metabolik (Syahputri et al., 2020; Zakariah et al., 2022).

### Pengukuran Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida

Pengukuran kadar serum darah dilakukan dua kali, yaitu setelah induksi hiperkolesterol dan hipertrigliserida selama 14 hari (sebelum pemberian dangke) dan setelah pemberian dangke selama 14 hari. Serum darah diambil dengan cara mengambil darah mencit yang telah dipuaskan ± 12 jam melalui mata ± 3 mL kemudian disentrifugasi selama 20 menit dengan kecepatan 2500 rpm, hasil serum darah diambil menggunakan mikropipet, dipindahkan ke tabung eppendorf, dan diukur pada humalyzer 3500 (Human®)

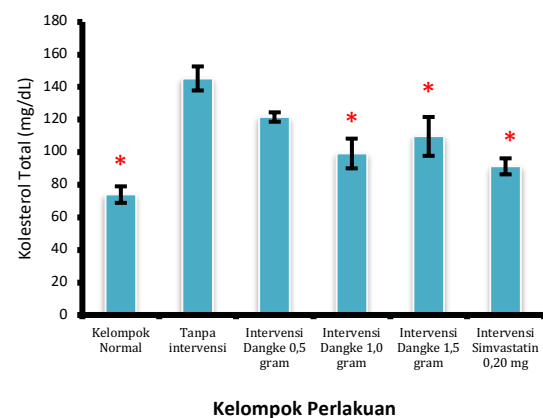
### Analisis Statistik

Data dianalisis distribusinya menggunakan Kolmogorove Smirnov. Data yang terdistribusi normal dianalisis menggunakan one way analysis of variance (ANOVA). Perbedaan antar kelompok dianalisis lebih lanjut dengan uji HSD post hoc LSD (Least Significant Difference). Perbedaan dinyatakan signifikan apabila nilai  $p < 0,05$ .

## HASIL DAN PEMBAHASAN

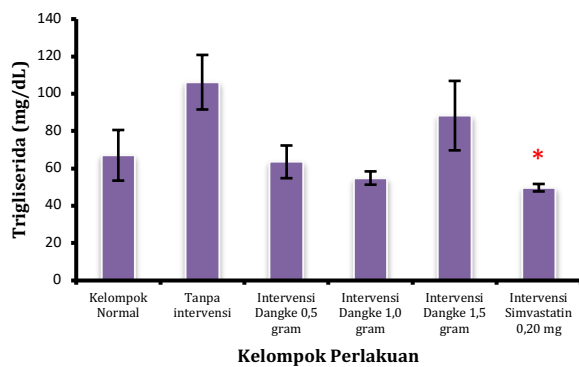
Induksi hiperkolesterolemia dan hipertrigliseridemia dalam penelitian ini dilakukan dengan menggunakan PTU 0,01% ditambah pakan tinggi lemak. PTU merupakan senyawa yang biasa digunakan untuk mengobati hipertiroidisme, dengan menurunkan biosintesis hormone thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3). Namun, efek samping penggunaan PTU termasuk peningkatan kadar lipid darah, serta meningkatkan deposit lemak pada jaringan adiposa (Wu et al., 2020). Penelitian sebelumnya menunjukkan penggunaan pakan tinggi lemak selama 28 hari mampu meningkatkan kadar kolesterol dan trigliserida pada tikus Wistar (Lianto et al., 2023). Penggunaan PTU dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya dislipidemia pada tikus yang diberi diet tinggi lemak (Weija et al., 2018). Selain itu penggunaan PTU dan diet tinggi lemak juga dapat meningkatkan kadar glukosa darah tikus.

Pada penelitian ini ditemukan bahwa pemberian PTU selama 14 hari dan diet tinggi lemak hingga 28 hari mampu meningkatkan kadar kolesterol total dan trigliserida yang signifikan. Gambar 1 menunjukkan kadar rata-rata kolesterol pada kelompok yang hanya diinduksi PTU serta diet tinggi lemak dan tidak diberikan intervensi meningkat menjadi  $145,3 \pm 7,3$  mg/dl. Nilai hampir dua kali lipat kadar kolesterol total tikus normal yaitu  $73,9 \pm 5,1$  mg/dl ( $p < 0,05$ ). Pemberian dangke 1,0 dan 1,5 g/200 g BB terlihat mampu kadar kolesterol dibandingkan tanpa intervensi. Pemberian dangke juga mampu menurunkan kadar trigliserida. Namun, berbeda dengan kadar kolesterol, terlihat bahwa pemberian dosis 1,5 g/200 g BB tidak mampu menurunkan kadar trigliserida (lihat Gambar 2). Hanya pemberian dosis 1 g/200 g yang mampu menurunkan baik kolesterol maupun kadar trigliserida secara signifikan dibandingkan kelompok tanpa intervensi. Bahkan kadar kolesterol dan trigliserida dari kelompok dosis 1 g/200g BB memiliki aktivitas yang serupa dengan kelompok simvastatin yang diberikan dosis 0,2 mg/200 g BB. Dosis simvastatin ini setara dengan pemberian dosis terapi simvastatin sebesar 10 mg pada manusia menggunakan perhitungan konversi dosis oleh Nair dan Jacobs (2016).



Gambar 1. Kadar kolesterol total darah tikus setelah pemberian dangke 14 hari

\*berbeda signifikan terhadap kelompok tanpa intervensi



**Gambar 2.** Kadar trigliserida darah tikus setelah pemberian dangke 14 hari.

\* berbeda signifikan terhadap kelompok tanpa intervensi

Dangke merupakan produk olahan susu kerbau atau sapi secara tradisional yang berasal dari Sulawesi Selatan khususnya dari Enrekang (Nur et al., 2017). Dangke secara alami mengandung bakteri asam laktat (BAL). Berdasarkan penelitian sebelumnya, spesies BAL yang diisolasi dari susu sapi dangke adalah spesies *Lactobacillus fermentum* dan *Lactobacillus acidophilus*, sedangkan BAL yang diisolasi dari dangke susu kerbau diantaranya spesies *Lactobacillus plantarum* dan *Lactobacillus fermentum* (Nur et al., 2015; Syah et al., 2017).

Bakteri asam laktat (BAL) memfermentasi gula atau karbohidrat untuk menghasilkan asam laktat dalam jumlah besar. Bakteri asam laktat secara alami terdapat di berbagai sumber seperti pada makanan fermentasi, buah-buahan, biji-bijian, pada saluran pencernaan hewan atau silase. (Bureenok et al., 2011; Cobos et al., 2011)

Probiotik dapat menurunkan kolesterol total, trigliserida dan LDL dengan mekanisme asimilasi kolesterol dan dekonjugasi garam empedu. Dekonjugasi asam empedu merupakan aktivitas utama mikroorganisme usus atau probiotik. Asam empedu disintesis dari kolesterol di hati dan disekresikan sebagai konjugat dari glisin maupun taurin ke dalam usus dua belas jari dan berperan dalam penyerapan lemak. Selama sirkulasi dalam saluran pencernaan, garam empedu mengalami oleh enzim Bile Salt Hydrolase atau BSH yang dimiliki oleh mikroorganisme usus dengan cara melepaskan asam amino sehingga terbentuk asam empedu terkonjugasi, enzim ini dapat bekerja mengurangi konjugasi garam empedu sehingga akan meningkatkan asam empedu bebas yang tidak mudah diserap oleh usus sehingga usus akan berupaya menyeimbangkan jumlah asam empedu tubuh dalam hal ini akan dibutuhkan kolesterol yang diambil dari darah yang berfungsi sebagai prekursor, sehingga kadar kolesterol dapat diturunkan secara total (Kumar et al., 2012).

Enzim BSH berperan dalam dekonjugasi garam empedu yaitu glisin dan taurin dipisahkan dari steroid sehingga menghasilkan garam empedu bebas atau asam empedu terkonjugasi. Penyeimbangan konsentrasi garam empedu dilakukan oleh tubuh untuk menjadikan kolesterol darah sebagai prekursor sehingga kadar kolesterol turun. Keuntungan lain dari adanya dekonjugasi yaitu kolesterol lebih mudah menempel pada dinding sel bakteri sehingga absorpsi kolesterol oleh tubuh menjadi berkurang (Wang et al., 2019).

Mekanisme asimilasi kolesterol BAL mengabsorpsi kolesterol kemudian kolesterol bergabung menjadi satu pada membran seluler bakteri, sehingga bakteri tahan terhadap lisis, akibat penurunan absorpsi kolesterol dari sistem pencernaan, maka kadar kolesterol di dalam darah menurun (Salaj et al., 2013).

BAL juga mampu menghasilkan enzim kolesterol reduktase. Enzim kolesterol reduktase mampu mengubah kolesterol menjadi koprostanol yaitu jenis sterol yang tidak mampu diserap oleh saluran pencernaan manusia. Koprostanol adalah steroid alami yang dihasilkan bakteri dalam usus bagian bawah manusia atau binatang dan dikeluarkan melalui tinja. Bakteri asam laktat akan mereduksi serum kolesterol dalam usus dan diubah menjadi koprostanol sehingga tidak dapat diserap oleh usus dan akan keluar bersama feses. (Nuraida et al., 2011).

Analisis statistik menggunakan one way analysis of variance (ANOVA) dimana perbedaan antar kelompok dianalisis lebih lanjut post hoc Tukey's HSD menunjukkan bahwa semua kelompok perlakuan yang diberi dangke memiliki nilai yang signifikan terhadap kelompok kontrol negatif dalam menurunkan kadar kolesterol total dan trigliserida darah p value (< 0,05)

## KESIMPULAN

Pemberian PTU dan diet tinggi lemak mampu meningkatkan kadar kolesterol dan trigliserida secara signifikan. Terapi dangke pada dosis 1 gram/200 gram BB efektif dalam menurunkan kadar kolesterol total maupun trigliserida darah pada tikus yang telah mengalami hiperkolesterolemia dan hipertrigliseridemia akibat induksi PTU (p<0,05). Efek terapi dangke pada dosis 1 gram/200 gram dalam menurunkan kolesterol total dan trigliserida setara dengan pemberian terapi simvastatin dosis 0,2 mg.200 g BB.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adawiyah SR, Hafsan H, Nur F, Mustami MK. Resilience of lactic acid bacteria from dangke to bile salts as probiotic candidates. In Proceedings of the National Seminar on Biology. 2015;1(1).
- Balitbangkes. Hasil Riset Kesehatan Dasar : Kementerian Kesehatan RI Jakarta. 2018
- Bureenok SW, Suksombat, Kawamoto Y. Effects of the fermented juice of epiphytic lactic acid bacteria (FJLB) and molasses on digestibility and rumen fermentation characteristics of ruzigrass (*Brachiaria ruziziensis*) silages. *Livestock Science*. 2011;138: 266-271.
- Cobos MAAL, deCoss ND, Ramirez SS, Gonzalez, Cerrato RF. *Pediococcus acidilactici* isolated from the rumen of lambs with rumen acidosis, 16S rRNA identification and sensibility to monensin and lasalocid.. *Research in veterinary science*. 2011;90: 26-30.
- Kumar M, Nagpal R, Kumar R, Hemalatha R, Verma V, Kumar A, Yadav H. Cholesterol-lowering probiotics as potential biotherapeutics for metabolic diseases. *Experimental diabetes research*, 2012.
- Lianto D, Djabir YY, Mustamu BO, Arsyad A, Djabir YY. Vitamin D Was Superior to Omega-3 as Simvastatin Adjuvant in Improving Blood Lipids and Atherogenic Index in Type-I Dyslipidemic Rats. *Turkish Journal of Pharmaceutical Science*. 2023;0:0 (uncorrected proof)
- Nair AB, Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of Basic and Clinical pharmacy*. 2016;7(2):27.
- Nur F, Hafsan H, Paramitasari D. Isolation and Identification of Lactic Acid Bacteria with Probiotic Potential from Dangke Cow's Milk in Enrekang District. *Journal of Biotechnology*. 2015;3(1):1-15.
- Nur F, Hatta M, Natzir R, Djide MN. (2017). Isolation of lactic acid bacteria as a potential probiotic in dangke, a traditional food from Enrekang, Indonesia. *International Journal of Sciences: Basic and Applied Research*. 2017;35(1):19-27.
- Nuraida L, Winarti S, Hana, Prandimurti E. Evaluasi In Vitro Terhadap Kemampuan Isolat Bakteri Asam Laktat Asal Air Susu Ibu Untuk Mengasimilasi Kolesterol Dan Mendekonjugasi. *Jurnal Teknologi Dan Industri Pangan*. 2011;22(1):46-52.
- Moreno FS, Marcés RM, Vera G, Astier J, Landrier JF, Miguel M. High fat/high glucose diet induces metabolic syndrome in an experimental rat model. *Nutrients*. 2018;10(10):1502.
- Purwanta MLA, Dewi NPAPA, Saraswati MR. Probiotics for type 2 diabetes mellitus: an anti-diabetic intervention to see beyond the gut. *Indonesia Journal of Biomedical Science*. 2017;11(2):11.
- Sasmita S, Djabir YY, Yustisia I, Malaka R, Boy L, Aminuddin A, Kursia S. Potential Use of Fermented Dangke Cheese to Improve Glycemic Control In Rats Fed With A High-Fat Glucose Diet And Propylthiouracil. *Azerbaijan Medical Journal*. 2023;63(1):7089-7096
- Syahputri H, Silalahi, J, Harahap U, Satria D. Antidiabetic Activity of *Lactobacillus fermentum* Bacteria from Dengke Naniura Goldfish (*Cyprinus carpio*) in Nicotinamide-Streptozotocin Induced Rats. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 2020;8(4):12-15.
- Syah SP, Sumantri C, Arief II, Taufik E. 2017. Isolation and Identification of Indigenous Lactic Acid Bacteria by Sequencing the 16S rRNA from

- Dangke, A Traditional Cheese from Enrekang, South Sulawesi. *Pakistan Journal of Nutrition*. 2017;16(5): 384-392.
16. Salaj R, Štofilová J, Šoltesová A, Hertelyová Z, Hijová E, Bertková I, Bomba A. The effects of two *Lactobacillus plantarum* strains on rat lipid metabolism receiving a high fat diet. *The Scientific World Journal*, 2013.
  17. Usman, Hasono A. Bile tolerance, taurocholate deconjugation and binding of cholesterol by *Lactobacillus gasseri* strain. *Journal of Dairy Science*. 1999;82:243-248.
  18. Wang G, Huang W, Xia Y, Xiong Z, Ai L. Cholesterol-lowering potentials of *Lactobacillus* strain overexpression of bile salt hydrolase on high cholesterol diet-induced hypercholesterolemic mice. *Food & Function*. 2019;10(3):1684-95.
  19. Weijia H, Qiushi Y, Jingyi L, Yi M, Li L, Jie X, Yuhang L, Pingxiang X, Yi C, Ming X, Xiaorong L. Effects of propylthiouracil addition in high fat diet on blood lipid, body weight and body fat of rats. *Journal of Capital Medical University*. 2018;21;39(3):385.
  20. Wu TY, Wang CH, Tien N, Lin CL, Chu FY, Chang HY, Lim YP. A population-based cohort study on the association of hyperthyroidism with the risk of hyperlipidemia and the effects of anti-thyroid drugs on hepatic gene expression. *Frontiers in Medicine*. 2020;7:228.
  21. Zakariah MA, Malaka R, Laga A, Ako A. Isolation and identification of lactic acid bacteria from dangke a white soft traditional cheese from Enrekang Regency. *International Journal of Recent Technology and Engineering*. 2019;8(2):4148-51.