



## SCIENTIA Jurnal Farmasi dan Kesehatan

Diterbitkan oleh STIFI Perintis Padang setiap bulan Februari dan Agustus  
Website : <http://www.jurnalscientia.org/index.php/scientia>

10 (1) ; 10-16, 2020

### Efek *Lactobacillus rhamnosus* dan *Bifidobacterium bifidum* Terhadap Kolesterol Tikus Putih Yang di Induksi *High Fat Diet*

**Kadeq Novita Prajawanti<sup>1</sup>, Jusak Nugraha<sup>2</sup>, Harianto Notopuro<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Sekolah Pascasarjana, Program Studi Magister Immunologi, Universitas Airlangga Surabaya

<sup>2</sup>Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga Surabaya

<sup>3</sup>Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga Surabaya

E-mail: kadeqnprajawanti@gmail.com

Diterima : 28-10-2019 ; Direvisi : 17-02-2020; Diterbitkan : 28-02-2020

#### ABSTRAK

Pengobatan utama untuk hiperlipidemia adalah diet dan modifikasi gaya hidup, diikuti terapi obat apabila diperlukan. Pendekatan biologis seperti konsumsi probiotik atau makanan fungsional yang mengandung probiotik, yang murah dan aman dalam aplikasi jangka panjang mulai diteliti. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian kombinasi probiotik *Lactobacillus rhamnosus* dan *Bifidobacterium bifidum* terhadap kadar kolesterol tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi *High Fat Diet*. Jenis penelitian ini adalah *True Experimental* dengan menggunakan rancangan penelitian *Pre-Post Test Group Design*. Untuk mengetahui perbedaan secara umum rerata kadar kolesterol pada tiap kelompok dilakukan dengan Uji *Paired-Sample T Test* ( $p < 0.05$ ). Pemberian kombinasi *Lactobacillus rhamnosus* dan *Bifidobacterium bifidum* dengan kepadatan  $1 \times 10^{10}$  Colony Forming Units/ml (CFU/mL) dan ragam pemberian 2mL, 2,5mL dan 3mL mampu menurunkan kadar kolesterol tikus yang diinduksi *high fat diet*.

**Kata kunci:** *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum*, Profil Lipid

#### ABSTRACT

The main treatment for hyperlipidemia is diet and lifestyle modification, followed by drug treatment as needed. Biological approaches such as consumption of probiotics or functional foods containing probiotics, which are cheap and safe in long-term applications are beginning to be investigated. This study aims to determine the effect of the combination of *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium bifidum* on the cholesterol levels in rats induced with high fat diet. This research is a *True Experimental* study using a *Pre-Post Test Group Design*. To find out the general differences in the average levels of Cholesterol, the *Paired-Sample T Test* ( $p < 0.05$ ) was performed. The combination of *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium bifidum*  $1 \times 10^{10}$  Colony Forming Units/ml (CFU/mL) and various doses administration of 2mL, 2.5mL and 3mL can reduce cholesterol in rats induced with high fat diet.

**Keywords:** *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum*, lipid profile

## PENDAHULUAN

Prevalensi penyakit yang berhubungan dengan gizi, seperti obesitas, diabetes dan penyakit kardiovaskular meningkat signifikan dalam beberapa tahun terakhir (Ramalho *et al.*, 2017). Data Riskesdas tahun 2013 menunjukkan, prevalensi tertinggi untuk penyakit Kardiovaskuler di Indonesia adalah Penyakit jantung koroner (PJK), yakni sebesar 1,5% (BKPM Kemenkes RI, 2017).

Penyakit kardiovaskular dapat disebabkan oleh beberapa faktor, salah satunya adalah hiperlipidemia (Shattat, 2014), ditandai dengan kelebihan lipid dalam darah baik trigliserida, kolesterol, atau keduanya (Karam *et al.*, 2018). Asupan lemak yang tinggi dianggap sebagai faktor penyebab utama terjadinya hiperlipidemia (Liu *et al.*, 2014). Tingginya kadar lipid yang bersirkulasi menghasilkan deposisi kolesterol di dinding arteri, oksidasi LDL dan disusul terjadinya kerusakan endotel (Rocha & Libby, 2009).

Pengobatan utama untuk hiperlipidemia adalah diet dan modifikasi gaya hidup, diikuti terapi obat apabila diperlukan (Sa'adah & Pratiwi, 2016). Obat berbasis kimia telah digunakan sebagai metode untuk mengontrol kadar kolesterol darah. Namun, metode ini relatif mahal dan memiliki efek negatif bila digunakan jangka panjang. Oleh karena itu, pendekatan biologis (seperti konsumsi probiotik atau makanan fungsional yang mengandung probiotik), yang murah dan aman dalam aplikasi jangka panjang, baru-baru ini mulai diteliti (Nocianitri *et al.*, 2017). Probiotik adalah bakteri yang meningkatkan keseimbangan mikroba pada sistem pencernaan sehingga dapat membantu imunitas mukosa dan sistemik tubuh inang (Aktimur *et al.*, 2017). *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* telah terbukti mampu meningkatkan keseimbangan mikroba usus dan karenanya dikategorikan sebagai probiotik (Divyashri *et al.*, 2015).

Kemampuan probiotik terutama dalam menurunkan kadar lipid darah masih menjadi ketertarikan dalam bidang penelitian (Mazloom *et al.*, 2013). Probiotik mampu menurunkan kolesterol total (Skrypnik *et al.*, 2018). *Lactobacillus* dan *bifidobacteria* adalah bakteri probiotik primer yang berhubungan dengan pengurangan kolesterol, meskipun efek yang sebanding dapat dihasilkan oleh bakteri asam laktat lainnya, seperti enterococci. Juga telah dilaporkan bahwa pemberian *heat killed Lactobacillus casei* secara oral pada tikus non-obesitas mampu mengurangi kejadian diabetes, tetapi mekanisme yang mendasari efek ini belum jelas (Mazloom *et al.*, 2013).

Bakteri *Lactobacillus* mampu memproduksi asam ferulic (Tomaro-Duchesneau *et al.*, 2012) yang dapat menghambat HMG-CoA reduktase hepatic dan mendorong sekresi asam sterol (Kim *et al.*, 2003). Dengan sifat penurun kolesterol yang ditunjukkan dari bakteri probiotik, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menyelidiki mekanisme yang digunakan bakteri tersebut untuk menurunkan kadar kolesterol (Tomaro-Duchesneau *et al.*, 2014). *Bifidobacterium bifidum* merupakan unsur penting pada mikrobioma kolon, dan merupakan salah satu spesies bakteri komensal yang dominan, serta memiliki efek metabolik dan neuromodulator yang bermanfaat dalam kondisi hiperlipidemia (Quigley, 2017).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian kombinasi probiotik *Lactobacillus rhamnosus* dan *Bifidobacterium bifidum* terhadap profil lipid tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi *High Fat Diet*.

## METODE PENELITIAN

### Bahan dan Alat

Penelitian ini menggunakan tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar dengan usia  $\pm 10$  minggu dan berat badan 200-300gram. Multi strain probiotik *Lactobacillus rhamnosus* dan

*Bifidobacterium bifidum* diperoleh dari *Center of Food And Nutrition Studies* Universitas Gadjah Mada. Penggunaan Multi strain atau kombinasi probiotik dianggap lebih menguntungkan bila dibandingkan dengan penggunaan probiotik tunggal (Ouwehand *et al.*, 2018).

Pembuatan campuran probiotik dilakukan dengan mencampurkan  $5 \times 10^9$  CFU *Lactobacillus rhamnosus* dan sekitar  $5 \times 10^9$  CFU *Bifidobacterium bifidum* sehingga didapatkan probiotik dengan kisaran konsentrasi  $1 \times 10^{10}$  CFU.

Pemeriksaan profil lipid meliputi kadar kolesterol, trigliserida (TG) dan *Low Density Lipoprotein* (LDL) diperiksa menggunakan analyzer kimia klinik di Laboratorium Gedung *Diagnostic Center* RSUD Dr. Soetomo.

## Metode

Jenis penelitian ini adalah *True Experimental* dengan menggunakan rancangan penelitian *Pre-Post Test Group Design*.

Tikus putih (*R. norvegicus*) diaklimasi selama 1 minggu dengan diberi pakan dan minum *ad libitum*. Setelah 1 minggu, tikus ditimbang untuk mengetahui berat badan masing-masing individu dan selanjutnya tikus tersebut dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan, masing-masing kelompok terdiri dari 6 ulangan individu.

Tikus kelompok kontrol positif (K+) dan kelompok perlakuan (P1-P3) diberikan pakan standard dan pakan tinggi lemak/HFD dengan komposisi bahan campuran berupa: minyak babi dan kuning telur bebek dengan perbandingan 1:1 diberikan sebanyak 1% perBB tikus (Sa'Adah & Pratiwi, 2014). Sedangkan kelompok kontrol negatif (K-) hanya diberi pakan standard dan *tap water*. Pemberian HFD dilakukan dengan cara di sonde sehingga volume yang diberikan sesuai.

Pemberian HFD dilakukan terlebih dahulu selama 4 minggu (28 hari). Untuk mengetahui keberhasilan induksi HFD maka pada hari ke-28 semua tikus diambil darahnya melalui ekor untuk dilakukan pemeriksaan

kolesterol. Apabila telah terjadi peningkatan kadar kolesterol pada kelompok yang diberi HFD dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (K-) maka induksi HFD dianggap berhasil dan kemudian dilanjutkan dengan pemberian probiotik dengan pembagian kelompok sebagai berikut:

K- = Tikus dengan pakan standar

K+ = Tikus dengan *High Fat Diet*

P1 = Tikus dengan *High Fat Diet* + 2 mL campuran Probiotik

P2 = Tikus dengan *High Fat Diet* + 2,5 mL campuran Probiotik

P3 = Tikus dengan *High Fat Diet* + 3 mL campuran Probiotik

Pemberian probiotik dilakukan selama 4 minggu atau di mulai pada hari ke-28 (setelah pengambilan darah melalui ekor). Tikus kelompok K- mendapat perlakuan yang sama seperti sebelumnya, yaitu hanya diberi pakan standard dan *tap water*. Tikus kelompok K+ tetap diberi HFD dan *tap water* sedangkan tikus kelompok P1-P3 diberi HFD pada pagi hari dan diberi kombinasi probiotik *Lactobacillus rhamnosus* dan *Bifidobacterium bifidum* pada siang hari selama 28 hari. Pada hari ke-56 atau 4 minggu setelah diberi probiotik semua tikus diambil kembali darahnya sebanyak 3cc untuk diperiksa kadar kolesterol.

Untuk mengetahui perbedaan secara umum rerata kadar kolesterol sebelum dan setelah pemberian probiotik *Lactobacillus rhamnosus* dan *Bifidobacterium bifidum* pada semua kelompok, maka dilakukan dengan Uji *Paired-Sample T Test* ( $p < 0,05$ ).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

**Tabel 1.** Data kadar kolesterol tikus setelah diberi *High Fat Diet* dan setelah pemberian kombinasi Probiotik *Lactobacillus rhamnosus* dan *Bifidobacterium bifidum*.

Kelompok	Kadar Kolesterol Tikus		p-value
	HFD (Mean ± Std. Error)	Probiotik (Mean ± Std. Error)	
K-	45.67 ± 7.63	50.83 ± 6.17	.324
K+	60.67 ± 6.89	74.83 ± 5.15	.001*
P1	61.00 ± 4.74	47.80 ± 3.11	.002*
P2	63.40 ± 5.12	50.20 ± 4.38	.002*
P3	62.50 ± 5.24	41.17 ± 1.72	.001*

Tabel 1. menunjukkan efek pemberian kombinasi probiotik *Lactobacillus rhamnosus* dan *Bifidobacterium bifidum* terhadap kadar kolesterol total serum tikus putih yang diberi pakan tinggi lemak. Hasil uji *Paired-Samples T test* menunjukkan bahwa pemberian kombinasi probiotik pada tikus putih menurunkan kadar kolesterol total serum secara signifikan.

Pemberian probiotik sebanyak 2 mL mampu menurunkan kolesterol secara signifikan ( $p < 0.05$ ) dari 61,67 mg/dL menjadi 47.80 mg/dL. Pemberian probiotik sebanyak 2,5mL mampu menurunkan kolesterol secara signifikan ( $p < 0.05$ ) dari 63.40 mg/dL menjadi 50.20 mg/dL. Pemberian probiotik sebanyak 3mL mampu menurunkan kolesterol secara signifikan ( $p < 0.05$ ) dari 62.50mg/dL menjadi 41,17 mg/dL.

Kelompok kontrol positif (K+) yang hanya diberi HFD dan *tap water* menunjukkan terjadinya peningkatan kadar kolesterol secara signifikan ( $p < 0.05$ ) dari 60.67 mg/dL menjadi 74.83 mg/dL. Kadar kolesterol pada kelompok kontrol negatif juga mengalami peningkatan dari 45.67 mg/dL menjadi 50,83mg/dL namun secara statistik tidak signifikan ( $p > 0.05$ ).

Pemberian probiotik semakin menjadi pertimbangan sebagai pendekatan yang menjanjikan untuk memodulasi mikrobiota inang secara menguntungkan (Ji *et al.*, 2019). Penelitian ini menggunakan probiotik dengan kombinasi *Lactobacillus rhamnosus* dan

*Bifidobacterium bifidum*. Meskipun belum ada penelitian yang hanya menggunakan dua kombinasi probiotik ini, namun hasil menunjukkan bahwa pemberian kombinasi *Lactobacillus rhamnosus* dan *Bifidobacterium bifidum* mampu menurunkan kadar kolesterol tikus yang diinduksi *high fat diets* dengan kepadatan  $1 \times 10^{10}$  CFU/mL dan ragam dosis pemberian 2mL, 2,5mL dan 3mL.

Penelitian sebelumnya telah dilakukan untuk mengetahui peran probiotik dalam metabolisme lipid. Studi *in vitro* dan data model hewan coba telah mendukung efek hipokolesterolemia probiotik. Namun, penelitian klinis pada manusia menunjukkan hasil yang beragam, mungkin karena perbedaan dalam desain eksperimental, statistik karena ukuran sampel yang tidak memadai, masalah strain dan dosis probiotik, atau dalam karakteristik klinis dari subjek penelitian yang meningkatkan kesulitan mengevaluasi hasil (Cho & Kim, 2015).

Beberapa studi yang menggunakan probiotik tunggal seperti Nocianitri *et al.*, (2017) menyimpulkan bahwa *L. rhamnosus SKG34* dan *L. rhamnosus FBB42* mampu menurunkan total kolesterol, TG dan LDL-c, hal ini mengindikasikan bahwa dua strain *L.rhamnosus* tersebut memiliki potensi untuk dikembangkan menjadi kandidat pencegahan arteriosklerosis dan *coronary heart disease* (CVD) (Nocianitri *et al.*, 2017). Selain itu, Park *et al.*, (2018) menunjukkan bahwa total kolesterol serum, kolesterol LDL dan kolesterol hati berkurang secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol kolesterol tinggi setelah pemberian *Lactobacillus rhamnosus* BFE5264 (Park *et al.*, 2018).

Penelitian dengan menggunakan probiotik tunggal *Bifidobacterium bifidum* masih sulit ditemukan karena biasanya penggunaannya dikombinasikan dengan probiotik lainnya. Penelitian Rerksuppaphol & Rerksuppaphol (2015) menggunakan kombinasi *Bifidobacterium*

*bifidum* dan *L. acidophilus* mampu menurunkan total kolesterol serum dan LDL pada penderita hiperkolesterolemik (Rerksuppaphol & Rerksuppaphol, 2015).

Beberapa spesies *bifidobacteria* mampu mengubah asam linoleat (LA) menjadi asam linoleat terkonjugasi (CLA), famili isomer yang berdampak baik pada berbagai proses biologis. Dengan demikian, produksi CLA dapat dianggap sebagai salah satu mekanisme di mana *bifidobacteria* mengerahkan sifat probiotik yang menguntungkan. Meskipun efek biologis pada manusia masih belum dinilai secara meyakinkan, CLA terbukti memberi manfaat respon imun dan inflamasi, memberikan perlindungan terhadap penyakit kardiovaskular dan kanker, mengurangi lemak tubuh, dan secara positif berdampak pada lipid darah pada hewan dan model *in vitro* (Guardamagna *et al.*, 2014).

Peran potensial probiotik dalam penyakit terkait metabolisme mendapat perhatian luas karena semakin meningkatnya bukti keseimbangan antara mikrobiota usus dalam homeostasis energi. Studi terbaru menunjukkan peran anti-obesitas dari probiotik yang berbeda dalam hal menurunkan asupan makanan dan berat badan, meskipun mekanisme tindakan yang mungkin belum jelas (Arora *et al.*, 2012).

Mekanisme yang terlibat dalam kemampuan probiotik dalam menurunkan kolesterol anatara lain; (1) produk fermentasi bakteri asam laktat mampu menghambat sintesis enzim kolesterol dan dengan demikian mengurangi produksi kolesterol; (2) bakteri mampu mengeliminasi kolesterol dalam tinja; (3) bakteri menghambat penyerapan kembali kolesterol ke dalam tubuh dengan berikatan dengan kolesterol; (4) bakteri mengganggu proses daur ulang garam empedu (produk metabolisme kolesterol) dan mampu mengeliminasi, sehingga meningkatkan penggunaan garam empedu yang terbuat dari kolesterol dan dengan demikian menghasilkan

konsumsi kolesterol tubuh; dan (5) asimilasi asam laktat (An *et al.*, 2011).

Mekanisme aksi probiotik yang sebenarnya di dalam inang belum dipahami dengan jelas. Masih ada ketidakpastian yang cukup besar dalam mendefinisikan pola kolonisasi yang optimal, bagaimana hal ini dapat bervariasi dengan lingkungan yang lebih luas, dan bagaimana variasi yang berbeda menentukan risiko berbagai penyakit (Ishimwe *et al.*, 2015). Masih diperlukan riset lebih lanjut tentang peran enzim *bile salt hydrolase* (BSH) pada bakteri probiotik dalam menurunkan kolesterol sehingga membuka prospek baru untuk memahami mekanisme penurunan kolesterol (Shehata *et al.*, 2019).

## KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian kombinasi *Lactobacillus rhamnosus* dan *Bifidobacterium bifidum* dengan kepadatan  $1 \times 10^{10}$  CFU/mL dan ragam dosis pemberian 2mL; 2,5mL; dan 3mL mampu menurunkan kadar kolesterol tikus yang diinduksi *high fat diet*.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapkan terima kasih peneliti sampaikan kepada semua pihak yang telah membantu dan terlibat dalam penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aktimur, S. H., Suher, M., Darilmaz, D. O., Aktimur, R., & Ergül, E., 2017, Effects of Probiotics, Prebiotics and Symbiotics on Serum Cholesterol Levels. *Clinics in Surgery*, 2.
- An, H. M., Park, S. Y., Lee, D. K., Kim, J. R., Cha, M. K., Lee, S. W., ... Ha, N. J., 2011, Antiobesity and lipid-lowering effects of *Bifidobacterium* spp. in high fat diet-induced obese rats. *Lipids in Health and Disease*, 10, 1–8. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-10-116>

- Arora, T., Anastasovska, J., Gibson, G., Tuohy, K., Sharma, R. K., Bell, J., & Frost, G., 2012, Effect of *Lactobacillus acidophilus* NCDC 13 supplementation on the progression of obesity in diet-induced obese mice. *British Journal of Nutrition*, 108(8), 1382–1389. <https://doi.org/10.1017/S0007114511006957>
- Biro Komunikasi dan Pelayanan Masyarakat Kementerian Kesehatan RI, 2017, *Penyakit Jantung Penyebab Kematian Tertinggi, Kemenkes Ingatkan CERDIK*. Diakses melalui: <http://www.depkes.go.id/article/view/17073100005/penyakit-jantung-penyebab-kematian-tertinggi-kemenkes-ingatan-cerdik-.html>
- Cho, Y. A., & Kim, J., 2015, Effect of probiotics on blood lipid concentrations: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (United States)*, 94(43), 1–10. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001714>
- Divyashri, G., Krishna, G., Muralidhara, & Prapulla, S. G., 2015, Probiotic attributes, antioxidant, anti-inflammatory and neuromodulatory effects of *Enterococcus faecium* CFR 3003: In vitro and in vivo evidence. *Journal of Medical Microbiology*, 64(12), 1527–1540. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000184>
- Guardamagna, O., Amaretti, A., Puddu, P. E., Raimondi, S., Abello, F., Cagliero, P., & Rossi, M., 2014, Bifidobacteria Supplementation: Effects on Plasma Lipid Profile in Dyslipidemic Children. *Nutrition*, 30(7), 831–836.
- Ishimwe, N., Daliri, E. B., Lee, B. H., Fang, F., & Du, G., 2015, The perspective on cholesterol-lowering mechanisms of probiotics. *Molecular Nutrition and Food Research*, 59(1), 94–105. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201400548>
- Ji, Y., Chung, Y. M., Park, S., Jeong, D., Kim, B., & Holzapfel, W. H., 2019, Dose dependent anti-obesity effect of three different *Lactobacillus sakei* strains using a diet induced obese murine model. *PeerJ*, 7:e6651.
- Karam, I., Ma, N., Yang, Y. J., & Li, J. Y., 2018, Induce Hyperlipidemia in Rats Using High Fat Diet Investigating Blood Lipid and Histopathology. *Journal of Hematology and Blood Disorders*, 4(1), 1–5. <https://doi.org/10.15744/2455-7641.4.104>
- Kim, H. K., Jeong, T. S., Lee, M. K., Park, Y. B., & Choi, M. S., 2003, Lipid-lowering efficacy of hesperetin metabolites in high-cholesterol fed rats. *Clinica Chimica Acta*, 327(1-2), 129–137. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(02\)00344-3](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(02)00344-3)
- Liu, Y., Wu, J., Shi, Q., Guo, H., Ying, H., & Xu, N., 2014, Primary genetic investigation of a hyperlipidemia model: Molecular characteristics and variants of the apolipoprotein e gene in Mongolian gerbil. *BioMed Research International*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/410480>
- 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. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 38(1), 38–43.
- Nocianitri, K. A., Antara, N. S., Sugitha, I. M., Sukrama, I. D. M., Ramona, Y., & Sujaya, I. N., 2017, The effect of two *Lactobacillus rhamnosus* strains on the blood lipid profile of rats fed with high fat containing diet. *International Food Research Journal*, 24(2), 795–802.
- Ouwehand, A. C., Invernici, M. M., Furlaneto, F. A. C., & Messori, M. R., 2018, Effectiveness of Multi-strain Versus Single-strain Probiotics. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 00(00), 1–6. <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000000000>

01052

- Park, S., Kang, J., Choi, S., Park, H., Hwang, E., Kang, Y., ... Ji, Y., 2018, Cholesterol-lowering effect of *Lactobacillus rhamnosus* BFE5264 and its influence on the gut microbiome and propionate level in a murine model. *PLoS ONE*, 13(8), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203150>
- Quigley, E. M. M., 2017, *Bifidobacterium bifidum*. In *The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology* (pp. 131–133). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804024-9.00014-8>
- Ramvalho, L., Da Jornada, M. N., Antunes, L. C., & Hidalgo, M. P., 2017, Metabolic disturbances due to a high-fat diet in a non-insulin-resistant animal model. *Nutrition and Diabetes*, 7(3), 1–5. <https://doi.org/10.1038/nutd.2016.47>
- Rerksuppaphol, S., & Rerksuppaphol, L., 2015, A randomized double-blind controlled trial of *Lactobacillus acidophilus* plus *bifidobacterium bifidum* versus placebo in patients with hypercholesterolemia. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 9(3), 1–4. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/11867.5728>
- Rocha, V. Z., & Libby, P., 2009, Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*, 6, 399–409. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2009.55>
- Sa'adah, N. N., & Pratiwi, R., 2014, Kandungan ROS dan Apo B-100 Serum, Serta Indeks Aterogenik Tikus Putih (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) Hiperlipidemia Dengan Asupan Pelet Nasi dan Bekatul Beras Hitam (*Oryza Sativa* L.), *Tesis*, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Sa'adah, N. N., & Pratiwi, R., 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. *Seminar Nasional Biodiversitas VI*.
- Shattat, G. F., 2014, A Review Article on Hyperlipidemia : Types , Treatments and New Drug Targets. *Biomedical & Pharmacology Journal*, 7(2), 399–409.
- Shehata, M. G., El-Sahn, M. A., El Sohaimy, S. A., & Youssef, M. M., 2019, Role and Mechanisms Lowering Cholesterol by Dietary of Probiotics and Prebiotics: A Review. *Journal of Applied Sciences*, 19(8), 737–746. <https://doi.org/10.3923/jas.2019.737.746>
- Skrypnik, K., Bogdanski, P., Loniewski, I., Regula, J., & Suliburska, J., 2018, Effect of probiotic supplementation on liver function and lipid status in rats. *Acta Scientiarum Polonorum, Technologia Alimentaria*, 17(2), 185–192. <https://doi.org/10.17306/J.AFS.2018.0554>
- Tomaro-Duchesneau, C., Jones, M. L., Shah, D., Jain, P., Saha, S., & Prakash, S., 2014, Cholesterol Assimilation by *Lactobacillus* Probiotic Bacteria: An in Vitro Investigation. *BioMed Research International*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/380316>
- Tomaro-Duchesneau, C., Saha, S., Malhotra, M., Coussa-Charley, M., Kahouli, I., Jones, M. L., ... Prakash, S., 2012, Probiotic ferulic acid esterase active *Lactobacillus fermentum* NCIMB 5221 APA microcapsules for oral delivery: Preparation and in vitro characterization. *Pharmaceuticals*, 5(2), 236–248. <https://doi.org/10.3390/ph5020236>