

TESIS

**EFEK PEMBERIAN *Lactobacillus plantarum*
TERHADAP PERUBAHAN KADAR IL-8 DAN IL-10
PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)
MODEL HIPERLIPIDEMIA**



Oleh

RAHMA WIDAJATI
NIM : 091724353005

**PROGRAM STUDI MAGISTER
IMUNOLOGI
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2020**

TESIS

**EFEK PEMBERIAN *Lactobacillus plantarum*
TERHADAP PERUBAHAN KADAR IL-8 DAN IL-10
PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)
MODEL HIPERLIPIDEMIA**

Oleh

**RAHMA WIDAJATI
NIM : 091724353005**

**PROGRAM STUDI MAGISTER
IMUNOLOGI
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2020**

TESIS

**EFEK PEMBERIAN *Lactobacillus plantarum*
TERHADAP PERUBAHAN KADAR IL-8 DAN IL-10
PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)
MODEL HIPERLIPIDEMIA**

Untuk Memenuhi Syarat Memperoleh Gelar Magister
Dalam Program Studi Imunologi
Pada Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga

Oleh

RAHMA WIDAJATI
NIM : 091724353005

**SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2020**

TESIS INI TELAH DISETUJUI

PADA TANGGAL

11 FEBRUARI 2020

Oleh

Pembimbing Ketua

Prof. Dr. Aryati, dr, MS, Sp PK (K)
NIP. 19630815 199002 2 001

Pembimbing

Prof. Dr. Harianto Notopuro, dr, MS
NIP. 19491213 197603 1 001

Mengetahui,

Koordinator Program Studi

Magister Imunologi

Dr. Theresia Indah Budhy, drg., M.Kes
NIP. 19610607 198703 2 005

Halaman Penetapan Panitia Penguji Tesis

Telah diuji
pada Tanggal 5 Februari 2020

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : Prof. Dr. Anwar Ma'ruf, drh., M.Kes

Anggota : 1. Prof. Dr. Aryati, dr., MS, Sp PK (K)

2. Prof. Dr. Harianto Notopuro, dr., MS

3. Dr. Theresia Indah Budhy., drg., M.Kes

4. Dr. Budi Utomo, dr., M.Kes

Halaman Pernyataan Orisinalitas

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Rahma Widajati

NIM : 091724353005

Program Studi : Magister Immunologi

Judul Tesis : Efek Pemberian *Lactobacillus Plantarum* Terhadap Perubahan Kadar Il-8 Dan Il-10 Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Model Hiperlipidemia

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (Plagiarism) dari karya orang lain. Tesis ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik.

Dalam tesis ini tidak terdapat pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan didalam daftar pustaka. Demikian, pernyataan ini dibuat tanpa adanya paksaan dari pihak manapun, apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 11 Februari 2020

Materai Rp. 6.000,-



Rahma Widajati

NIM: 091724353005

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kehadiran Allah Subhannahu wata'ala atas karunia yang telah dilimpahkan sehingga penulis dapat melaksanakan penelitian dan menyelesaikan tesis dengan judul EFEK PEMBERIAN *Lactobacillus plantarum* TERHADAP PERUBAHAN KADAR IL-8 DAN IL-10 PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) MODEL HIPERLIPIDEMIA

Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada :

1. Direktur Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga Prof. Dr. Hj. Sri Iswati, SE., M.Si., Ak. dan Koordinator Program Studi Magister Imunologi yaitu Dr. Theresia Indah Budhy., drg., M.Kes atas kesempatan mengikuti pendidikan di Program Studi Magister Imunologi Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga.
2. Prof. Dr. Aryati, dr, MS, Sp PK (K) selaku Pembimbing Ketua dan Prof. Dr. Harianto Notopuro, dr, MS selaku Pembimbing, atas saran dan bimbingannya.
3. Prof. Dr. Anwar Ma'ruf. drh., M.Kes dan Dr. Budi Utomo, dr., M.Kes selaku penguji.
4. Seluruh staf pengajar pengajar Magister Imunologi Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga atas wawasan keilmuan selama mengikuti pendidikan Magister.
5. Suami dan anak-anak yang telah memberikan bantuan doa, dorongan serta semangat.

Surabaya, 11 Februari 2020
Penulis

RINGKASAN

EFEK PEMBERIAN *Lactobacillus plantarum* TERHADAP PERUBAHAN KADAR IL-8 DAN IL-10 PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) MODEL HIPERLIPIDEMIA

Rahma Widajati

Konsumsi diet tinggi lemak atau mengandung lemak dan protein tinggi dalam jangka waktu lama, dapat memberikan dampak tidak sehat dalam tubuh manusia itu sendiri. Efek dari banyaknya hal instan, tidak sedikit orang yang menderita obesitas, khususnya masa lemak (adipositas) *visceral* yang berlebih. Semua hal tersebut diatas adalah alasan yang layak untuk timbulnya banyak kasus obesitas, gangguan metabolisme terkait resistensi insulin, diabetes tipe 2 dan penyakit hati berlemak non-alkohol. Perubahan metabolik dan inflamasi kronis secara bersama-sama disebut sindrom metabolik. Organ atau jaringan yang sering terkena imbasnya adalah jaringan adiposa, yang merupakan organ penting dari kejadian inflamasi pada obesitas.

Penelitian dengan peran probiotik sebagai agen anti-inflamasi untuk mencegah kejadian sindroma metabolik masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Bukti yang terkumpul menunjukkan bahwa *dysbiosis* mikrobiota usus yang diinduksi oleh diet tinggi lemak/ tinggi kalori memiliki peran penting dalam pengembangan kejadian sindroma metabolik. Pemberian *Lactobacillus plantarum* sebanyak 2mL dengan konsentrasi 10^9 CFU, telah terbukti dapat menurunkan kadar total kolesterol, trigliserida, LDL kolesterol pada darah dan hati. Namun peran probiotik sebagai bakteri menguntungkan yang menurunkan inflamasi dan mencegah terjadinya sindroma metabolik belum banyak dipelajari. Hal inilah yang mendorong penulis untuk lebih lanjut mempelajari peran probiotik khususnya *Lactobacillus plantarum* sebagai agen anti peradangan pada keadaan hiperlipidemia yang disebabkan oleh diet tinggi lemak.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perubahan kadar IL-8 dan IL-10 pada tikus putih model hiperlipidemia setelah pemberian *Lactobacillus plantarum*. Selebihnya, mikrobiota usus, komposisi diet, peran mikrobiota usus dan asam lemak bebas dalam peradangan kronis tingkat rendah (*Low Grade Inflammation*) terkait obesitas, permeabilitas usus, lipopolisakarida (LPS), dan *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP 1), sistem imun, jalur pensinyalan IL8, IL 10 peran probiotik *Lactobacillus plantarum*, cara pembuatan *Lactobacillus plantarum*, dan tikus putih menjadi acuan dalam penelitian ini. Pada rancangan ini, terdapat kelompok eksperimen dan kelompok kontrol. Pada kelompok eksperimen dikenai perlakuan dan pada kelompok kontrol tidak dikenai perlakuan. Pada akhir penelitian kedua kelompok dikenai *post test*.

Menurut tabel pada analisis hasil dan penelitian, model hiperlipidemia menunjukkan bahwa kadar kolesterol total dan kolesterol LDL pada tiap kelompok berdistribusi normal ($p > 0,05$), yang kemudian dilanjutkan dengan uji *independent sample T test* yang membuktikan bahwa telah terbentuk model hiperlipidemia.

Pemberian *Lactobacillus plantarum* dengan cara disonde mempunyai pengaruh terhadap kolesterol total dan kolesterol LDL. Hal ini membuktikan bahwa terdapat pengaruh pemberian bakteri probiotik *Lactobacillus plantarum* terhadap kadar kolesterol total dan LDL. Pemberian *Lactobacillus plantarum* terhadap kadar IL 8 menunjukkan bahwa tidak adanya pengaruh yang signifikan setelah pemberian bakteri probiotik *Lactobacillus plantarum* terhadap kadar IL 8 pada tikus model hiperlipidemia. Pemberian bakteri *Lactobacillus plantarum* terhadap kadar IL 10 menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan konsentrasi sebesar 5×10^9 CFU (P2) pada tikus model hiperlipidemia.

Diet tinggi lemak juga akan menyebabkan peningkatan aktifitas lipogenesis, dan asam lemak bebas atau FFA yang terbentuk juga semakin banyak. Pengaruh pemberian *Lactobacillus plantarum* terhadap kadar kolesterol total dan kolesterol LDL menunjukkan bahwa bakteri *Lactobacillus plantarum* dengan konsentrasi 5×10^8 CFU dan 5×10^9 CFU dapat menurunkan kadar kolesterol total dan kolesterol LDL. Pemberian *Lactobacillus plantarum* konsentrasi 5×10^8 CFU dan 5×10^9 CFU masih belum dapat memberikan efek penurunan kadar IL 8 pada tikus yang diberi diet tinggi lemak. Sebagai tambahan, pengaruh pemberian *Lactobacillus plantarum* terhadap kadar IL 10 menunjukkan bahwa bakteri *Lactobacillus plantarum* dengan konsentrasi sebesar 5×10^9 CFU dapat meningkatkan kadar IL 10 pada tikus model hiperlipidemi.

Kesimpulan dalam penelitian ini adalah pemberian *Lactobacillus plantarum* dengan konsentrasi 5×10^8 CFU dan 5×10^9 CFU dapat menurunkan kadar kolesterol total dan kolesterol LDL pada tikus model hiperlipidemia. Pemberian *Lactobacillus plantarum* dengan konsentrasi 5×10^8 CFU dan 5×10^9 CFU tidak dapat menurunkan kadar IL-8 pada tikus model hiperlipidemia. Pemberian *Lactobacillus plantarum* dengan konsentrasi 5×10^9 CFU dapat meningkatkan kadar IL-10 pada tikus model hiperlipidemia.

SUMMARY

EFFECT OF *Lactobacillus plantarum* ON IL-8 AND IL-10 LEVELS IN WHITE RAT (*Rattus norvegicus*) MODEL OF HYPERLIPIDEMIA

Rahma Widajati

Consumption of a diet high in fat or high in fat and protein in the long term can have an unhealthy impact on the human body itself. The effect of many things instantaneously, not a few people suffer from obesity, especially the mass of excess visceral fat (adiposity). All of the above are good reasons for many cases of obesity, metabolic disorders related to insulin resistance, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. Metabolic changes and chronic inflammation together are called metabolic syndrome. The organ or tissue that is often affected is adipose tissue, which is an important organ of the inflammatory event in obesity.

Research into the role of probiotics as anti-inflammatory agents to prevent the incidence of metabolic syndrome still requires further research. Accumulated evidence shows that intestinal microbiota dysbiosis induced by a high-fat / high-calorie diet has an important role in the development of metabolic syndrome events. Giving *Lactobacillus plantarum* as much as 2 mL with a concentration of 10^9 CFU, has been shown to reduce levels of total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol in the blood and liver. However, the role of probiotics as beneficial bacteria that reduce inflammation and prevent metabolic syndrome has not been widely studied. This has encouraged the authors to further study the role of probiotics, especially *Lactobacillus plantarum* as an anti-inflammatory agent in hyperlipidemic conditions caused by a high-fat diet.

This study aims to analyze changes in IL-8 and IL-10 levels in hyperlipidemic white rats after *Lactobacillus plantarum* administration. The rest, intestinal microbiota, dietary composition, the role of intestinal microbiota and free fatty acids in chronic low-level inflammation (Low Grade Inflammation) related to obesity, intestinal permeability, lipopolysaccharide (LPS), and Monocyte Chemotactic Protein-1 (MCP 1), immune system, IL8 signaling pathway, IL 10, the role of *Lactobacillus plantarum* probiotics, how to make *Lactobacillus plantarum*, and white mice were the references in this study. In this design, there is an experimental group and a control group. The experimental group was treated and the control group was not treated. At the end of the study both groups were subjected to a post test.

According to the table of results analysis and research, the hyperlipidemia model shows that total cholesterol and LDL cholesterol levels in each group are normally distributed ($p > 0.05$), which is then followed by an independent sample T test which proves that a hyperlipidemic model has been formed. Giving *Lactobacillus plantarum* by way of round has an effect on total cholesterol and LDL cholesterol. This proves that there is an effect of the administration of probiotic bacteria *Lactobacillus plantarum* on total cholesterol and LDL levels. The administration of *Lactobacillus plantarum* to IL 8 levels showed that there was no

significant effect after administration of probiotic bacteria *Lactobacillus plantarum* to IL 8 levels in hyperlipidemic mouse models. The administration of *Lactobacillus plantarum* to IL 10 levels showed a significant difference with a concentration of 5×10^9 CFU (P2) in hyperlipidemic rats.

A high-fat diet will also cause increased lipogenesis activity, and more free fatty acids or FFAs are formed. The effect of *Lactobacillus plantarum* on total cholesterol and LDL cholesterol shows that *Lactobacillus plantarum* bacteria with a concentration of 5×10^8 CFU and 5×10^9 CFU can reduce levels of total cholesterol and LDL cholesterol. Giving *Lactobacillus plantarum* concentration of 5×10^8 CFU and 5×10^9 CFU still could not provide an effect of reducing levels of IL 8 in rats fed a high-fat diet. In addition, the effect of *Lactobacillus plantarum* administration on IL 10 levels showed that *Lactobacillus plantarum* bacteria with a concentration of 5×10^9 CFU could increase IL 10 levels in hyperlipidemic model mice.

The conclusion in this study is the administration of *Lactobacillus plantarum* with a concentration of 5×10^8 CFU and 5×10^9 CFU can reduce levels of total cholesterol and LDL cholesterol in hyperlipidemic rats. Giving *Lactobacillus plantarum* with a concentration of 5×10^8 CFU and 5×10^9 CFU can not reduce levels of IL-8 in hyperlipidemic rats. Giving *Lactobacillus plantarum* with a concentration of 5×10^9 CFU can increase levels of IL-10 in hyperlipidemic rats.