

ARTIKEL PENELITIAN

**PENGARUH LAKTOFERIN BOVINE TERHADAP
BERAT LEMAK VISCERAL HEWAN COBA MODEL HIPERLIPIDEMIA**

*EFFECT OF BOVINE LACTOFERRIN ON VISCERAL FAT WEIGHT IN
HYPERLIPIDEMIA ANIMAL MODEL*

Selfianti Yaparto¹, Zita Arieselia^{2,*}, Linawati Hananta²

¹ Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jl. Pluit Raya no. 2, Jakarta 14440

² Departemen Farmakologi dan Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jl. Pluit Raya no. 2, Jakarta 14440

* **Korespondensi:** zita.arieselia@atmajaya.ac.id

ABSTRACT

Introduction: The increasing prevalence of obesity, especially central obesity in Indonesia, is a condition that needs to be addressed because it can cause other serious diseases. Lactoferrin is a multifunctional glycoprotein in mammalian milk that is known to have a lipolytic effect. Thus, the aim of this study is to determine the effect of lactoferrin on the visceral fat weight of Sprague Dawley rats induced by hyperlipidemia.

Methods: This study was an *in vivo* experimental study that used 24 Sprague Dawley rats which were divided into 6 groups. The normal group was given a standard diet, while the other group was given high cholesterol and fat diet for 23 days. The positive control group was given 1.5 mg/kgBW simvastatin, while the dose I, dose II, and dose III groups were given lactoferrin in doses of 100, 200, and 400 mg/kgBW, respectively. The intervention period was 26 days. Lactoferrin was obtained from Xi'an Ruisaen Biotechnology. After 7 weeks, all rats were necropsied and their visceral fat was taken, then weighed using a scales with an accuracy of 0.001 gram.

Results: The results showed that the lactoferrin dose of 200 mg/kg BW was the most optimal for reducing visceral fat weight in rats induced by hyperlipidemia.

Conclusions: Lactoferrin can reduce visceral fat weight. However, further study is needed to address the limitations of this study.

Key Words: lactoferrin, hyperlipidemia, visceral fat

ABSTRAK

Pendahuluan: Peningkatan prevalensi obesitas terutama obesitas sentral di Indonesia menjadi kondisi yang perlu diatasi karena dapat menimbulkan penyakit serius lain. Laktoferin adalah glikoprotein multifungsional di susu mamalia yang diketahui memiliki efek lipolisis. Dengan demikian, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh laktoferin terhadap berat lemak visceral tikus Sprague Dawley yang diinduksi hiperlipidemia.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental *in vivo* yang menggunakan 24 ekor tikus galur Sprague Dawley yang dibagi menjadi 6 kelompok. Kelompok normal diberikan pakan standar, sedangkan kelompok lainnya diberikan pakan tinggi kolesterol dan lemak selama 23 hari. Kelompok kontrol positif diberikan 1,5 mg/kgBB simvastatin, sedangkan kelompok dosis I, dosis II, dan dosis III secara berturut-turut diberikan laktoferin berdosisi 100, 200, dan 400 mg/kgBB. Perlakuan dilakukan selama 26 hari. Laktoferin diperoleh dari Xi'an Ruisaen Biotechnology. Setelah 7 minggu, seluruh tikus dinekropsi dan diambil lemak visceralnya, lalu ditimbang menggunakan timbangan dengan ketelitian 0,001 gram.

Hasil: Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa laktoferin dosis 200 mg/kgBB merupakan dosis paling optimal dalam menurunkan berat lemak visceral tikus yang diinduksi hiperlipidemia.

Simpulan: Laktoferin dapat menurunkan berat lemak visceral. Namun, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dalam mengatasi keterbatasan dalam penelitian ini.

Kata Kunci: hiperlipidemia, laktoferin, lemak visceral

PENDAHULUAN

Hiperlipidemia atau penumpukan lemak pada sirkulasi darah merupakan penyakit yang disebabkan oleh gaya hidup yang buruk. Pergeseran pola makan penduduk dari makanan tradisional yang rendah lemak menuju makanan yang tinggi lemak menjadi ancaman bagi kesehatan masyarakat.¹ Berdasarkan Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018, sebanyak 15,8% penduduk yang berusia ≥ 15 tahun di Indonesia memiliki kolesterol total tinggi, sedangkan prevalensi obesitas pada penduduk berusia ≥ 18 tahun berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT) mencapai 21,8% meningkat dari 14,8% pada tahun 2013.²

Peningkatan kadar lemak tubuh menyebabkan akumulasi trigliserida pada jaringan adiposa, terutama di daerah abdominal, sehingga menimbulkan obesitas sentral. Akumulasi lemak tersebut dapat mengganggu fungsi organ vital dan berkontribusi terhadap peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, kanker, diabetes melitus, serta mortalitas. Semakin tinggi IMT dan lingkar pinggang, semakin besar pula risiko terjadinya berbagai penyakit metabolik.³

Secara farmakologis, statin merupakan terapi utama untuk hiperlipidemia melalui mekanisme penghambatan enzim 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) reduktase yang berperan dalam sintesis kolesterol di hati.⁴ Meskipun efektif, penggunaan statin dapat menimbulkan efek samping seperti nyeri otot, rabdomiolisis, serta peningkatan risiko kecil terhadap diabetes melitus dan stroke hemoragik.⁵ Selain itu, penelitian me-

nunjukkan statin dapat menurunkan ketebalan jaringan adiposa epikardial dan inflamasi lemak visceral.^{6,7} Adanya efek samping ini mendorong pengembangan alternatif terapi yang lebih aman, salah satunya laktoferin.

Laktoferin merupakan protein multifungsional yang terdapat dalam berbagai sekresi biologis seperti air mata, sekresi bronkial, cairan gastrointestinal, dan terutama dalam air susu ibu (ASI) maupun susu sapi. Protein ini berfungsi mengikat dan mentransfer zat besi serta memiliki aktivitas antibakteri, antivirus, antijamur, anti-inflamasi, dan antikarsinogenik.⁸ Laktoferin manusia (*human lactoferrin*, hLf) memiliki kesamaan struktur dan fungsi dengan laktoferin sapi (*bovine lactoferrin*, bLf). Meskipun konsentrasinya lebih tinggi pada hLf, bLf lebih sering digunakan secara komersial karena ketersediaannya yang melimpah dan efisiensi ekstraksinya dari susu sapi.⁸

Penelitian oleh Ono, *et al.* menunjukkan bahwa laktoferin mengaktifasi lipolisis pada adiposit matur lemak visceral tikus dan terakumulasi pada lemak mesenterika tikus Sprague Dawley.^{9,10} Selain itu, uji klinis tersamar ganda (*double-blind clinical trial*) pada laki-laki dan perempuan Jepang obesitas sentral menunjukkan bahwa pemberian tablet *enteric-coated bovine lactoferrin* (bLf) selama delapan minggu menurunkan lemak visceral secara signifikan.¹¹ Hingga kini, belum ada *Daily Reference Intake* (DRI) resmi untuk laktoferin. Beberapa penelitian sebelumnya melaporkan bahwa dosis efektif laktoferin dalam menurunkan lemak visceral berkisar antara 100–200 mg/kgBB, namun penelitian dengan dosis lebih tinggi masih sangat

terbatas.^{12,13} Oleh karena itu, penelitian ini juga mengeksplorasi dosis 400 mg/kgBB yang belum banyak dikaji, untuk menilai potensi efek laktoferin secara lebih komprehensif dalam menurunkan berat lemak visceral dan menentukan dosis optimalnya.

Sebagian besar penelitian mengenai laktoferin dilakukan di Jepang dan Tiongkok, sementara data di Indonesia masih sangat terbatas. Selain itu, sebagian besar penelitian terdahulu hanya menggunakan satu konsentrasi dosis laktoferin dengan tingkat kemurnian protein yang bervariasi. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi pengaruh laktoferin terhadap penurunan berat lemak visceral pada tikus Sprague Dawley sebagai hewan coba model hiperlipidemia.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental secara *in vivo* yang dilakukan di Laboratorium Hewan dan Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya di Penjaringan (FKIK UAJ), Pluit, Jakarta Utara. Penelitian ini telah mendapatkan surat *ethical clearance* dengan no. 09/11/KEP-FKIKUAJ/2021 dari Komisi Etik FKIK UAJ. Besar sampel dari penelitian ini ditentukan menggunakan rumus Federer, didapatkan jumlah sampel tiap kelompok minimal adalah 4 ekor tikus dengan total sampel 24 ekor tikus jantan Sprague Dawley yang berusia 5 minggu dengan berat 150-200 gram.

Setelah 5 hari periode aklimatisasi, tikus dibagi secara acak (*simple random sampling*)

menjadi enam kelompok: kelompok normal (P0), kontrol negatif (K-), kontrol positif (K+), serta kelompok perlakuan laktoferin dosis I (P1), dosis II (P2), dan dosis III (P3). Empat ekor tikus pada kelompok normal (P0) diberi pakan standar dan air minum, sedangkan kelompok lainnya diinduksi hiperlipidemia dengan pakan tinggi lemak/*high-fat diet* (HFD) yang terdiri dari 80% kuning telur puyuh, 15% sukrosa, dan 5% lemak sapi, serta larutan *propylthiouracil* (PTU) 0,01% sebanyak 1 mL/150 gBB melalui sonde selama 23 hari.

Setelah model hiperlipidemia terbentuk, diberikan intervensi laktoferin secara oral selama 26 hari dengan dosis 100 mg/kgBB (P1), 200 mg/kgBB (P2), dan 400 mg/kgBB (P3). Pemilihan dosis 100 dan 200 mg/kgBB didasarkan pada penelitian sebelumnya yang menunjukkan efek penurunan lipid pada kisaran dosis tersebut, sedangkan dosis 400 mg/kgBB dipilih untuk mengeksplorasi potensi efek lipolitik pada dosis yang lebih tinggi karena penelitian terdahulu belum pernah menggunakan dosis tersebut.^{12,13} Kelompok kontrol negatif (K-) tidak menerima perlakuan tambahan, sedangkan kontrol positif (K+) mendapat simvastatin dosis 1,5 mg/150 g BB secara oral.

Pada akhir perlakuan, tikus ditimbang sebelum dilakukan nekropsi. Prosedur anestesi dilakukan dengan injeksi kombinasi ketamin 70 mg/kgBB dan silazin 8 mg/kgBB secara intramuskular. Sampel lemak visceral diambil dari rongga intraperitoneal, mencakup jaringan omental, mesenterik, perigonadal, perirenal, dan retroperitoneal. Proses pengambilan dan penimbangan lemak visceral

dilakukan oleh peneliti yang mengetahui kelompok perlakuan. Meskipun *blinding* tidak dilakukan, potensi bias diminimalkan dengan penggunaan timbangan digital berketelitian tinggi (0,001 g) dan prosedur yang seragam untuk seluruh sampel.

Analisis data dilakukan dengan menggunakan program SPSS versi 22. Uji normalitas Shapiro–Wilk dan homogenitas Levene dilakukan terlebih dahulu, diikuti uji *One Way Analysis of Variance* (ANOVA), dan uji lanjut *post hoc Tukey* untuk mengetahui perbedaan antar kelompok. Perbedaan dianggap bermakna jika $p < 0,05$.

HASIL

Berat lemak visceral yang diperoleh diperlihatkan pada Tabel 1. Hasil penimbangan ini kemudian diuji menggunakan uji normalitas Shapiro–Wilk dan uji homogenitas Levene yang menunjukkan $p > 0,05$, menandakan data terdistribusi normal dan homogen. Berdasarkan hasil uji *One Way ANOVA*, terdapat perbedaan yang bermakna antar kelompok penelitian ($p < 0,001$). Perbandingan hasil rerata antar kelompok ditunjukkan pada Gambar 1. Pada penelitian ini, rerata berat lemak visceral kelompok kontrol negatif berbeda bermakna

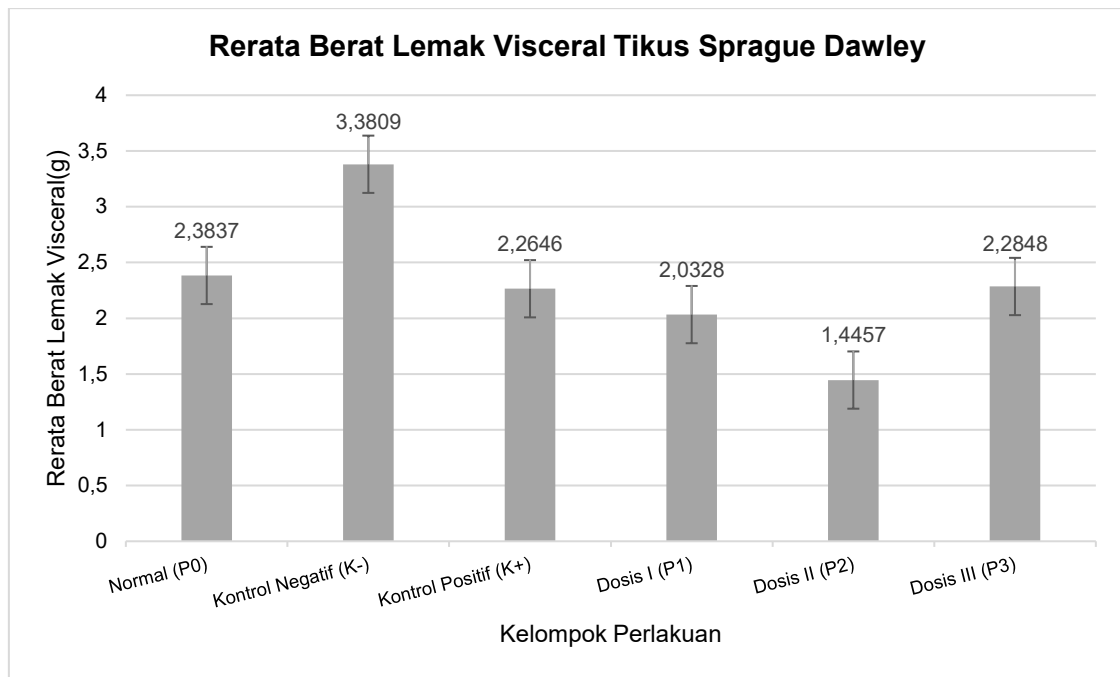
dibandingkan dengan kelompok normal, menunjukkan bahwa induksi hiperlipidemia berhasil dilakukan. Kelompok kontrol negatif juga memiliki perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) dibandingkan seluruh kelompok perlakuan, yang menunjukkan adanya penurunan berat lemak visceral pada kelompok kontrol positif dan ketiga dosis laktoferin. Selain itu, kelompok normal memiliki perbedaan yang bermakna dibandingkan kelompok dosis II ($p = 0,025$), yang menandakan dosis II merupakan dosis paling optimal. Namun, perbandingan antara kelompok kontrol positif dan ketiga kelompok dosis tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna, dengan nilai signifikansi berturut-turut sebesar 0,948; 0,060; 1,000.

Hasil uji statistik antar kelompok dosis menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna ($p > 0,05$) antar ketiga dosis laktoferin. Seperti terlihat pada Tabel 2, dosis 200 mg/kgBB memiliki rerata berat lemak visceral terendah, sedangkan dosis 400 mg/kgBB memiliki nilai tertinggi di antara kelompok perlakuan. Temuan ini menunjukkan bahwa penurunan berat lemak visceral tidak berbanding lurus dengan peningkatan dosis laktoferin.

Tabel 1. Rerata Berat Lemak Visceral

		Perlakuan					
		P0	K-	K+	P1	P2	P3
Berat Lemak Visceral Tikus (g)	1	2,7950	3,4810	2,5625	2,6620	1,0855	2,8464
	2	1,8703	3,2250	2,0875	1,6220	1,5983	2,3736
	3	2,7400	3,4520	1,9309	1,7612	1,8900	1,8648
	4	2,1295	3,3658	2,4777	2,0860	1,2091	2,0546
Rerata Berat Lemak Visceral (g) ± SD		2,3837 ± 0,4561	3,3809 ± 0,1149	2,2646 ± 0,3047	2,0328 ± 0,4623	1,4457 ± 0,3680	2,2848 ± 0,4292

Keterangan: P0 = Kelompok Normal, K- = Kontrol Negatif, K+ = Kontrol Positif, P1 = Dosis I, P2 = Dosis II, P3 = Dosis III



Gambar 1. Diagram Batang Rerata Berat Lemak Visceral

DISKUSI

Berdasarkan hasil uji statistik, induksi hiperlipidemia pada tikus berhasil dilakukan, ditunjukkan dengan adanya perbedaan bermakna antara kelompok normal dan kontrol negatif. Kelompok kontrol negatif juga memiliki berat lemak visceral yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan semua kelompok perlakuan, menunjukkan bahwa baik laktoferin maupun simvastatin dapat menurunkan akumulasi lemak visceral. Simvastatin digunakan sebagai kontrol positif karena telah terbukti efektif menurunkan lemak visceral melalui mekanisme penghambatan sintesis kolesterol dan pengurangan inflamasi jaringan adiposa visceral, seperti yang dilaporkan oleh Parisi, *et al.* dan Onitsuka, *et al.*^{6,7}

Pada penelitian ini, laktoferin dosis 200 mg/kgBB terbukti sebagai dosis paling optimal dalam menurunkan berat lemak visceral. Hasil ini sejalan dengan penelitian Morishita, *et al.*, Sun, *et al.*, dan Xiong, *et al.*, yang menun-

jukkan bahwa laktoferin berperan dalam pengaturan metabolisme lipid, menurunkan trigliserida hepatic, serta memperbaiki kondisi perlemakan hati pada hewan dengan diet tinggi lemak.^{12,15-16} Mekanisme tersebut berkaitan dengan kemampuan laktoferin mengikat reseptor *low-density lipoprotein receptor-related protein-1* (LRP1) di hepar yang berperan dalam penyerapan *chylomicron remnants*, sehingga menghambat akumulasi lipid dan meningkatkan proses lipolisis.⁹

Temuan ini juga konsisten dengan penelitian Nozari *et al.* yang melaporkan bahwa laktoferin dosis 200 mg/kgBB memperbaiki kondisi hiperlipidemia dan menurunkan berat badan tikus Sprague Dawley.¹³ Namun, berbeda dengan penelitian tersebut, studi ini berfokus pada penurunan berat lemak visceral, bukan pada parameter biokimia lipid atau berat badan total. Selain itu, penelitian ini menggunakan laktoferin *bovine* dengan tingkat kemurnian $\geq 99\%$ (Xi'an Ruisaen Biotech-

nology), yang lebih tinggi dibandingkan dengan kemurnian produk laktoferin pada penelitian sebelumnya (95–98%).^{14–16} Hal ini menjadi salah satu aspek kebaruan dari penelitian ini, di samping pengujian dosis 200 dan 400 mg/kgBB yang belum banyak dilakukan pada studi penurunan lemak visceral.

Peningkatan dosis hingga 400 mg/kgBB tidak memberikan efek penurunan lebih lanjut. Fenomena ini menunjukkan bahwa efek laktoferin terhadap penurunan lemak visceral tidak bersifat linear terhadap dosis. Beberapa penelitian mendukung bahwa laktoferin dosis tinggi justru dapat menimbulkan efek pro-inflamasi dan toksik pada jaringan usus. Superti, *et al.* melaporkan bahwa dosis berlebih dapat memicu inflamasi, sedangkan Nguyen, *et al.* menunjukkan adanya kerusakan mukosa usus, peningkatan ekspresi *hypoxia-inducible factor-1-alpha* (HIF-1 α), dan aktivasi jalur apoptosis.^{17,18} Hal ini disebabkan reseptor laktoferin di usus memiliki kapasitas terbatas, sehingga kelebihan laktoferin dapat berikatan dengan reseptor lain seperti *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) atau *toll-like receptor-4* (TLR4) yang memicu inflamasi.^{18,19} Dengan demikian, dosis optimal laktoferin perlu dipertahankan untuk memperoleh efek antiinflamasi dan lipolitik yang maksimal.

SIMPULAN

Laktoferin *bovine* dapat menurunkan berat lemak visceral hewan coba model hiperlipidemia dengan dosis paling optimal sebesar 200 mg/kgBB. Penelitian lanjutan diperlukan dengan rentang dosis laktoferin yang lebih sempit, pengendalian asupan pakan, serta

aktivitas fisik, untuk menentukan dosis laktoferin yang paling efektif. Selain itu, potensi penerapan pada manusia dapat dieksplorasi, mengingat laktoferin yang digunakan bersifat *food grade* dan aman dikonsumsi, sehingga dapat dikembangkan sebagai suplemen penunjang penurunan berat badan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Liu Y, Li N, Wu B. Analysis of the health effects of the transition of traditional Chinese food on the emergence of nontraditional eating behaviors. *J Ethn Foods*. 2021;8:21.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan nasional Riskesdas 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2019.
3. Rolfes SR, Pinna K, Whitney EN. Understanding normal & clinical nutrition. 11th ed. Australia: Cengage Learning; 2018.
4. Izar O, Khare S, Patel P, Nassaralla AA, Nasser M, Malachias MVB, et al. Statin medications. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Jan 14].
5. Adhyaru BB, Jacobson TA. Safety and efficacy of statin therapy. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15:757–69.
6. Parisi V, Petraglia L, D'Esposito V, Cabaro S, Rengo G, Caruso A, et al. Statin therapy modulates thickness and inflammatory profile of human epicardial adipose tissue. *Int J Cardiol*. 2019;274:326–30.
7. Onitsuka Y, Takeshima F, Ichikawa T, Shibata H, Akazawa Y, Ohnita K, et al. Estimation of visceral fat and fatty liver disease using ultrasound in patients with diabetes. *Intern Med*. 2014;53:545–53.
8. Wang B, Timilsena YP, Blanch E, Adhikari B. Lactoferrin: structure, function, denaturation and digestion. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59:580–96.
9. Ono T, Fujisaki C, Ishihara Y, Iida J, Maeda H, Kitano M. Potent lipolytic activity of lactoferrin in mature adipocytes. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2013;77:566–71.
10. Wulff NC, Schandl R, Fernandez-Twinn DS, Stöger R, Bushell M, Ozanne SE. Bovine lactoferrin supplementation improves visceral adiposity and

- liver steatosis in diet-induced obese mice. *Nutrients*. 2021;13(9):3158.
11. Yu J, Wang Z, Shen Y, Shi S, Yi M, Zhang L. Lactoferrin supplementation reduces visceral obesity in overweight subjects without changing caloric intake: an 8-week intervention study. *Life (Basel)*. 2022;12(12):2019.
12. Sun J, Ren F, Xiong L, Zhao L, Guo H, Zong B. Bovine lactoferrin suppresses high-fat diet induced obesity and modulates gut microbiota in C57BL/6J mice. *J Funct Foods*. 2016;22:189–200.
13. Nozari S, Fathi Maroufi N, Nouri M, Mohammadi E, Ghasemi Y, Omid Y. Decreasing serum homocysteine and hypocholesterolemic effects of bovine lactoferrin in male rat fed with high-cholesterol diet. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2018;10:203–8.
14. Morishita S, Ono T, Fujisaki C, Ishihara Y, Iida J, Maeda H. Bovine lactoferrin reduces visceral fat and liver triglycerides in ICR mice. *J Oleo Sci*. 2013;62:97–103.
15. Xiong L, Ren F, Lv J, Hu Z, Wang Y, Deng J. Lactoferrin attenuates high-fat diet-induced hepatic steatosis and lipid metabolic dysfunctions by suppressing hepatic lipogenesis and down-regulating inflammation in C57BL/6J mice. *Food Funct*. 2018;9:4328–39.
16. Guo HY, Jiang L, Ibrahim SA, Zhang L, Zhang H, Zhang M. Orally administered lactoferrin preserves bone mass and microarchitecture in ovariectomized rats. *J Nutr*. 2009;139:958–64.
17. Superti F. Lactoferrin from bovine milk: a protective companion for life. *Nutrients*. 2020;12:2562.
18. Nguyen DN, Jiang P, Stensballe A, Bendixen E, Sangild PT, Chatterton DE. Bovine lactoferrin regulates cell survival, apoptosis and inflammation in intestinal epithelial cells and preterm pig intestine. *J Proteomics*. 2016;139:95–102.
19. Reznikov EA, Comstock SS, Yi C, Contractor N, Donovan SM. Dietary bovine lactoferrin increases intestinal cell proliferation in neonatal piglets. *J Nutr*. 2014;144:1401–8.