

**JURNAL METAMORFOSA**  
*Journal of Biological Sciences*  
eISSN: 2655-8122  
<https://ejournal3.unud.ac.id/index.php/metamorfosa/>

***Bile Salt Hydrolase pada Probiotik sebagai Agen Penurun Kolesterol: Kajian Pustaka***

***Bile Salt Hydrolase in Probiotics as a Cholesterol Lowering Agent: a Literature Review***

**Kristina Wulandari<sup>1</sup>, Noval Wahyu Adi<sup>1</sup>, Ida Ayu Agung Prawitasari<sup>1</sup>, Ni Nengah Dwi Fatmawati<sup>1,2</sup>, Komang Ayu Nocianitri<sup>1,3</sup>, I Nengah Sujaya<sup>1,4\*</sup>**

<sup>1</sup> Laboratorium Biosain dan Bioteknologi, Universitas Udayana, Bukit Jimbaran, Bali

<sup>2</sup>Departemen Mikrobiologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana

<sup>3</sup> Program Studi Teknologi Pangan, Fakultas Teknologi Pertanian, Universitas Udayana

<sup>4</sup>Program Studi Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana

\*Email: [insujaya@unud.ac.id](mailto:insujaya@unud.ac.id)

**INTISARI**

Dislipidemia menjadi salah satu faktor pemicu risiko penyakit metabolit dan beban kesehatan global. Tingginya kadar kolesterol total atau LDL pada jaringan kardiovaskular menjadi kasus dislipidemia yang kerap dijumpai di masyarakat. Salah satu metode alternatif dalam mencegah dan mengatasi masalah kolesterol tinggi adalah dengan memanfaatkan probiotik melalui aktivitas *Bile Salt Hydrolase* (BSH). BSH merupakan enzim yang berperan dalam pembentukan garam empedu bebas yang dapat menyebabkan peningkatan sintesis *de novo* pada asam empedu hepatic. Kehadiran BSH akan mengganggu siklus enterohepatik dengan menghidrolisis ikatan amida pada asam empedu terkonjugasi menjadi asam empedu bebas dengan perubahan sifat menjadi lebih hidrofobik dan sedikit diserap kembali oleh tubuh, sehingga akan lebih banyak dikeluarkan melalui feses. Semakin banyak ekskresi asam empedu melalui feses, maka semakin sedikit asam empedu yang dibawa kembali ke hati melalui siklus enterohepatik, sehingga untuk menggantikan asam empedu yang hilang, diperlukan jumlah kolesterol yang lebih banyak untuk sintesis *de novo* di hati. Lebih lanjut, kehadiran BSH juga dapat memicu mekanisme penurunan kolesterol lain seperti kopresipitasi kolesterol dengan garam empedu terdekonjugasi serta penurunan efisiensi pelarutan dan penyerapan lipid di usus. Saat ini, bakteri yang memiliki BSH tidak hanya berasal dari saluran pencernaan manusia seperti *Lactobacillus* dan *Bifidobacteria*, tetapi dapat juga ditemukan pada bakteri makanan fermentasi dan bakteri patogen seperti *Listeria monocytogenes* dan *Brucella abortus*. Perlu diperhatikan bahwa setiap strain bakteri memiliki katalisator, kemampuan serta jenis dan jumlah gen BSH yang spesifik. Dengan perkembangan aplikasi probiotik dalam dasa warsa terakhir, kajian pustaka ini diharapkan dapat memberikan pandangan terkini tentang peranan probiotik dalam menurunkan kolesterol.

Kata Kunci: dislipidemia, LDL, asam empedu, siklus enterohepatik

**ABSTRACT**

*Dyslipidemia is a risk factor for metabolite diseases and a global burden of health. High levels of total cholesterol or LDL in cardiovascular tissue are dyslipidemia cases often found in the community. An alternative method for preventing and treating these problems is to utilize probiotics through the activity of the Bile Salt Hydrolase (BSH). BSH is an enzyme that plays a role in forming free bile salts that can cause an increase in de novo synthesis of hepatic bile acids. The presence of BSH will disrupt the enterohepatic cycle by hydrolyzing amide bonds of conjugated bile acids into free bile acids with the*

characteristics more hydrophobic and less reabsorbed by the body, so it will be excreted more through feces. The more excretion through feces, the less bile acid is carried back to the liver through the enterohepatic cycle. Therefore, to replace the lost bile acids, more cholesterol is needed for *de novo* synthesis in the liver. In addition, the presence of BSH also triggers other cholesterol-lowering mechanisms such as cholesterol coprecipitation with deconjugated bile salts and a decrease in the efficiency of lipid solubilization and absorption in the intestine. Currently, bacteria that have BSH may not only originate from the human digestive tract such as *Lactobacillus* and *Bifidobacteria*, but can also be found in bacteria from fermented foods and pathogenic bacteria, such as *Listeria monocytogenes* and *Brucella abortus*. It must be noted that each bacterial strain has a specific catalyst, ability, type, and number of BSH genes. With the development of probiotic applications for human health in the last decade, this literature review can provide the latest views on the role of probiotics in lowering cholesterol.

**Keywords:** dyslipidemia, LDL, bile acid, enterohepatic cycle

## PENDAHULUAN

Saat ini kasus dislipidemia menjadi salah satu faktor pemicu risiko penyakit dan kematian yang sedang berkembang di dunia, termasuk di dalamnya penyakit kardiovaskular (Joseph *et al.*, 2017; Pirillo *et al.*, 2021). Dislipidemia merupakan gangguan metabolisme profil lipid yang ditandai dengan terjadinya peningkatan kadar LDL (*Low Density Lipoprotein*), kolesterol total, trigliserida, dan penurunan kadar HDL (*High Density Lipoprotein*) dalam plasma darah (Dybiec *et al.*, 2023). Riskesdas melaporkan bahwa pada tahun 2018 sebanyak 28,8% penduduk Indonesia (usia lebih dari 15 tahun) memiliki kadar kolesterol total  $\geq 200$  mg/dL; 24,3% dengan kadar HDL rendah ( $< 40$  mg/dL); 73,8% memiliki kadar LDL  $\geq 100$  mg/dL; dan 14,1% dengan kadar trigliserida tinggi ( $\geq 200$  mg/dL). Gaya hidup dengan intensitas aktivitas fisik yang rendah dan pola makan yang tidak sehat menjadi salah satu pemicu perkembangan dislipidemia, bahkan di kalangan remaja saat ini (He dan Ye, 2020).

Saluran cerna menjadi salah satu lokasi utama yang perlu diperhatikan kesehatannya dalam perkembangan penyakit di era modern saat ini. Pola konsumsi masyarakat yang tinggi lemak dan gula disertai dengan rendahnya konsumsi serat pangan memberikan dampak negatif pada saluran pencernaan manusia berupa perubahan komposisi mikrobiota usus yang mengarah pada terjadinya disbiosis. Disbiosis yang terus-menerus berlanjut ini dapat meningkatkan risiko untuk terjangkit penyakit tertentu, salah satunya adalah penyakit kardiovaskular (Hill *et al.*, 2014). Beberapa studi melaporkan bahwa terdapat korelasi antara perubahan mikrobiota usus dengan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular (Tang *et al.*, 2017; Yoshida *et al.*, 2018). Untuk mengatasi hal tersebut, berbagai solusi alternatif diperlukan, salah satunya melalui pemberian bakterioterapi berupa probiotik (Patel dan DuPont, 2015).

Probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang apabila dikonsumsi dalam jumlah yang memadai dapat memberikan efek kesehatan bagi inangnya (FAO/WHO, 2001). Beberapa manfaat probiotik antara lain dapat memodulasi mikrobiota saluran pencernaan (Wang *et al.*, 2020), mampu memelihara homeostatis kolesterol (Yang, 2014), dan dapat meningkatkan kesehatan saluran pencernaan (Zucko *et al.*, 2020). Probiotik dipilih sebagai suatu alternatif untuk dapat meningkatkan kesehatan, terutama dalam mencegah dan mengobati gangguan metabolik (Sivamaruthi, 2018; Sivamaruthi *et al.*, 2018; Fatmawati *et al.*, 2020) serta memperbaiki profil lipid pada darah (Nursini *et al.*, 2010; Nocianitri *et al.*, 2009). Pada umumnya, strain probiotik yang memiliki potensi dalam menurunkan kolesterol berasal dari sayuran terfermentasi (Choi dan Chang, 2015), susu terfermentasi (Bernini *et al.*, 2016), fermentasi produk daging-dagingan (Kuda *et al.*, 2013), fermentasi hasil laut (Huang *et al.*, 2014), dan feses manusia ataupun hewan (Guo *et al.*, 2016).

Mekanisme tentang bagaimana probiotik dalam menurunkan kolesterol belum dapat ditentukan secara pasti. Namun, beberapa penelitian telah menemukan beberapa skema mengenai kemampuan probiotik dalam menurunkan kolesterol, seperti meningkatkan sekresi asam empedu melalui dekonjugasi garam empedu yang dikatalisis oleh enzim *Bile Salt Hidrolase* (BSH), penghambatan penyerapan lipid melalui kopresipitasi kolesterol dan asam empedu terdekonjugasi serta peningkatan metabolisme

kolesterol melalui penghambatan hidrosimetilglutaril koenzim A reduktase (HMGCoA reduktase) di hati dengan menggunakan asam lemak tak jenuh (SCFA) yang dihasilkan oleh probiotik (Bernini *et al.*, 2016).

*Bile Salt Hydrolase* (BSH) merupakan enzim yang dihasilkan oleh mikrobiota saluran pencernaan manusia, yang pada umumnya banyak dikodekan oleh bakteri asam laktat (BAL) dan dijadikan sebagai salah satu kriteria probiotik yang berperan sebagai katalisator pada proses dekonjugasi garam empedu menjadi garam empedu bebas pada siklus enterohepatik (Bourgin *et al.*, 2021). Sifat BSH ini harus dimiliki oleh BAL yang memiliki kemampuan dalam menurunkan kolesterol. Akan tetapi, kemampuan BAL dalam menurunkan kolesterol ini tergantung pada jenis BAL dan mekanisme BAL tersebut dalam menurunkan kolesterol (Julendra *et al.*, 2017). Berkaitan dengan berkembangnya studi mengenai potensi *Bile Salt Hydrolase* (BSH) pada probiotik, penulisan kajian pustaka ini mencoba untuk menjelaskan potensi *Bile Salt Hydrolase* (BSH) pada probiotik sebagai agen penurun kolesterol.

## PEMBAHASAN

### Dislipidemia pada Manusia

Dislipidemia merupakan suatu kondisi meningkatnya kadar lipid secara abnormal berupa kolesterol, LDL, dan trigliserida dengan penurunan kadar HDL dalam plasma darah atau dapat juga diakibatkan oleh campuran elemen-elemen tersebut dalam plasma darah (Dybiec *et al.*, 2023). Secara umum, dislipidemia dapat diklasifikasikan menjadi dua, yaitu hiperkolesterolemia dan hipertrigliseridemia. Hiperkolesterolemia adalah kondisi profil lipid dengan kandungan kolesterol yang tinggi, sedangkan hipertrigliseridemia adalah kondisi profil lipid dengan kandungan trigliserida yang tinggi. Pada manusia yang mengalami dislipidemia, jumlah LDL mengalami peningkatan yang menyebabkan terjadinya penumpukan *plak* pada saluran arteri sehingga memicu terjadinya penyakit jantung koroner. Peningkatan jumlah LDL pada darah umumnya berkorelasi dengan peningkatan jumlah trigliserida. Beberapa studi telah menunjukkan bahwa tingginya kadar LDL dan trigliserida pada darah berkorelasi positif dengan risiko terjadinya penyakit jantung koroner (Nirosha *et al.*, 2014). Tingkat profil lipid yang tinggi dapat memicu fenomena lain yang disebut dengan *atherosclerosis* atau penyumbatan saluran arteri. Pada umumnya, saluran arteri terbebas dari penyumbatan apapun, namun seiring dengan bertambahnya usia, muncul suatu partikel keras yang disebut dengan *plak*. *Plak* ini tersusun dari lemak dan beberapa partikel lain yang terdapat pada saluran peredaran darah. Pencegahan dan pengendalian dislipidemia ini menjadi faktor risiko utama dan faktor signifikansi prognostik yang perlu diperhatikan terkait dengan pengurangan beban risiko penyakit stroke dan infark miokard (Kim *et al.*, 2017; Olamoyegun *et al.*, 2016). Berikut ini adalah klasifikasi profil lipid pada manusia (LDL, kolesterol total, HDL, dan trigliserida) menurut Grundy *et al.* (2004).

Tabel 1. Klasifikasi Kolesterol LDL (mg/dl) (Grundy *et al.*, 2004)

| Jumlah (mg/dl) | Kondisi          |
|----------------|------------------|
| <100           | Optimal          |
| 100-129        | Di atas optimal  |
| 130-159        | Mendekati tinggi |
| 160-189        | Tinggi           |
| ≥190           | Sangat Tinggi    |

Tabel 2. Klasifikasi Kolesterol Total (mg/dl) (Grundy *et al.*, 2004)

| Jumlah (mg/dl) | Kondisi |
|----------------|---------|
| <200           | Normal  |

|         |                  |
|---------|------------------|
| 200-239 | Mendekati tinggi |
| ≥240    | Tinggi           |

Tabel 3. Klasifikasi Kolesterol HDL (mg/dl) (Grundy *et al.*, 2004)

|                |         |
|----------------|---------|
| Jumlah (mg/dl) | Kondisi |
| <40            | Rendah  |
| ≥60            | Tinggi  |

Tabel 4. Klasifikasi Trigliserida (mg/dl) (Grundy *et al.*, 2004)

|                |                  |
|----------------|------------------|
| Jumlah (mg/dl) | Kondisi          |
| <150           | Normal           |
| 150-199        | Mendekati Tinggi |
| 200-499        | Tinggi           |
| ≥500           | Tinggi           |

**Produksi Asam Empedu dalam Saluran Cerna**

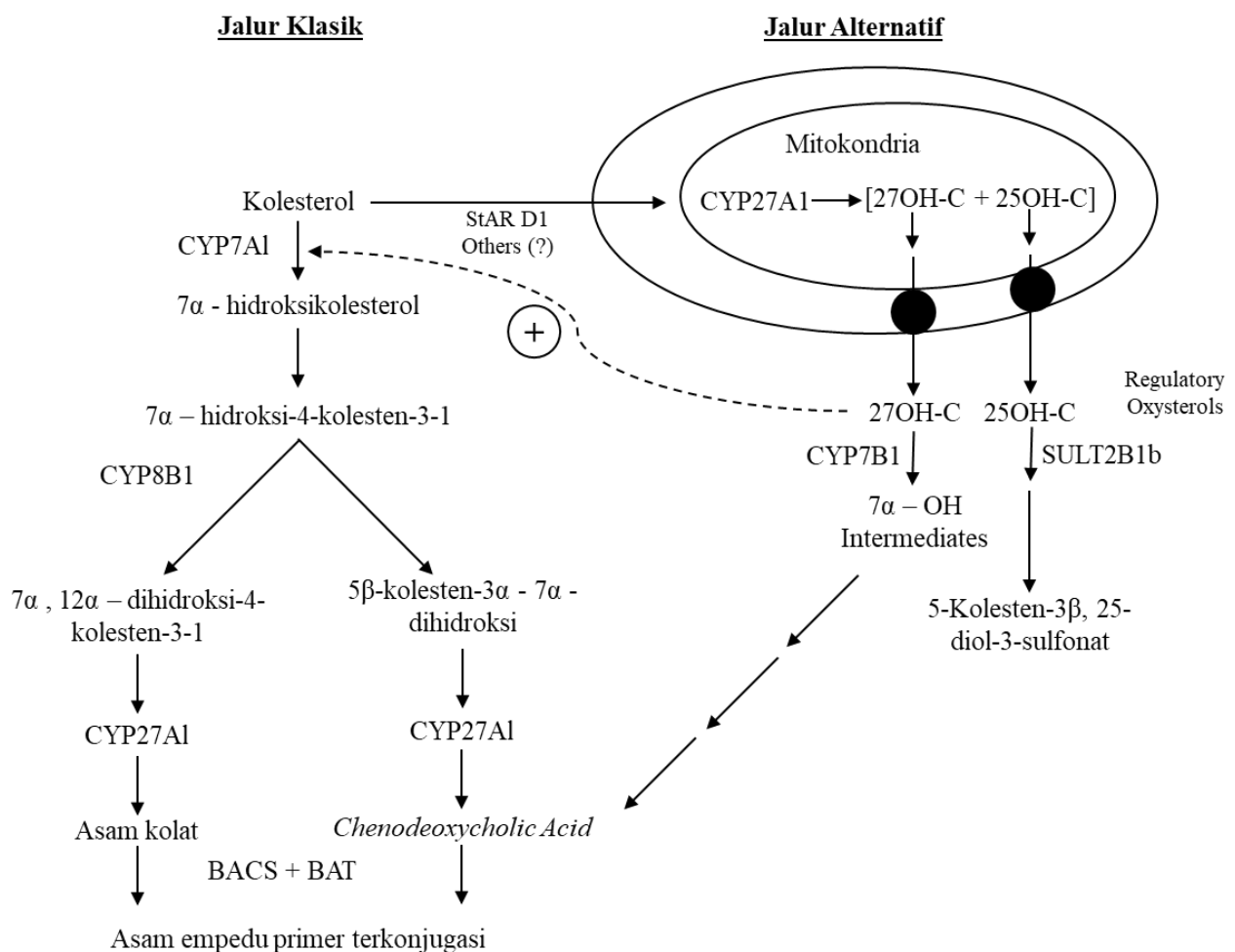
Asam empedu merupakan hasil katabolisme akhir kolesterol yang secara eksklusif diproduksi di hati melalui tahapan kompleks yang melibatkan enzim pada mitokondria, peroksisom, dan sitosol (Shulpekova *et al.*, 2022). Hati manusia mensintesis sekitar 200 hingga 600 mg asam empedu per hari dan mengsekresikannya dalam jumlah yang sama melalui feses. Pergantian asam empedu hanya berkisar 5% dari 3 g total asam empedu yang disimpan atau diserap kembali oleh hati. Sintesis pada empedu manusia menghasilkan asam empedu, fosfolipid, kolesterol serta metabolit toksik. Konversi kolesterol menjadi asam empedu memerlukan setidaknya 16 enzim yang terdapat pada sitosol, retikulum endoplasma, mitokondria, dan peroksisom (Hylemon *et al.*, 2009).

Prosedur umum dalam sekresi kolesterol pada manusia dan hewan mamalia adalah melalui feses. Kolesterol merupakan prekursor utama pada proses pembentukan garam empedu pada hati, yang kemudian disimpan dalam bentuk garam terkonjugasi pada kantung empedu untuk disekresikan pada saluran pencernaan (Corzo dan Gilliland, 1999). Garam empedu yang terkonjugasi ini akan disekresikan sedikit pada usus kecil untuk proses penyerapan serat pangan, vitamin larut lemak, dan komponen lain yang dapat larut dalam lemak. Fraksi kecil garam empedu yang tidak terserap kembali disebut garam empedu bebas yang disekresikan melalui feses. Garam empedu bebas memiliki kelarutan yang lebih rendah dibandingkan dengan garam empedu terkonjugasi, dimana hal tersebut menyebabkan penyerapan yang lebih rendah pada lumen usus (He dan Shi, 2017).

Pada mamalia, seluruh asam empedu berjenis  $C_{24}-5\beta$  (asam kolanoat). Inti steroid memiliki empat cincin karbon yang menyatu dan terdiri atas tiga cincin 6-karbon dan satu cincin 5-karbon. Pada proses konversi dari kolesterol menjadi asam empedu, diperlukan proses hidroksilasi, saturasi asam ikatan rangkap pada atom C5-C6, epimerisasi dari kelompok 3-hidroksil, dan pembelahan oksidatif pada unit 3-karbon dari rantai samping. Semua asam empedu memiliki gugus  $5\beta$ -Hidrogen dan konfigurasi cis sepanjang leburan cincin A dan B. Dalam asam kolat, ketiga gugus hidroksil dan gugus karboksil dihadapkan ke satu sisi kerangka karbon sehingga membentuk sifat hidrofilik berlawanan dengan sifat yang sangat hidrofobik, sehingga asam empedu adalah molekul amfipatik yang memiliki sifat deterjen yang sangat kuat. Jenis asam empedu yang umumnya dihasilkan pada hati manusia adalah asam kolat dan asam deoksikolat yang terkonjugasi dengan taurin atau glisin dan membentuk garam natrium dalam pH fisiologis untuk meningkatkan kelarutannya (Chiang, 2013).

Biosintesis asam empedu di hati terdiri atas dua jalur, yaitu jalur klasik dan jalur alternatif. Pada jalur klasik, cincin steroid kolesterol dimodifikasi melalui enzim hidroksilasi, isomerisasi, reduksi, dan

dehidroksilasi yang terdapat pada sitosol dan retikulum endoplasma, yang kemudian dilanjutkan dengan oksidasi rantai samping steroid di mitokondria dan pembelahan oksidatif rantai samping di peroksisom (Chiang dan Ferrel, 2018). Pada jalur klasik, biosintesis asam empedu diinisiasi oleh CYP7A1, yang merupakan enzim sitokrom P450 yang terletak pada retikulum endoplasma halus di hepatosit. Pada jalur ini, 7 $\alpha$ -hidroksilasi kolesterol telah terbukti menjadi langkah pembatasan laju biosintesis asam empedu pada jalur klasik. Biosintesis asam empedu ini setidaknya terdiri atas 16 langkah enzimatik yang mengarah pada pembentukan asam kolat dan *chenodeoxycholic acid*, yang rasio akhirnya dikendalikan oleh CYP8B1 (sterol-12-hidroksilase). Enzim-enzim yang terlibat pada biosintesis asam empedu ini terletak pada banyak lokasi seluler yang berbeda di hepatosit, seperti retikulum endoplasma halus, mitokondria, peroksisom, dan sitoplasma (Hylemon *et al.*, 2009).

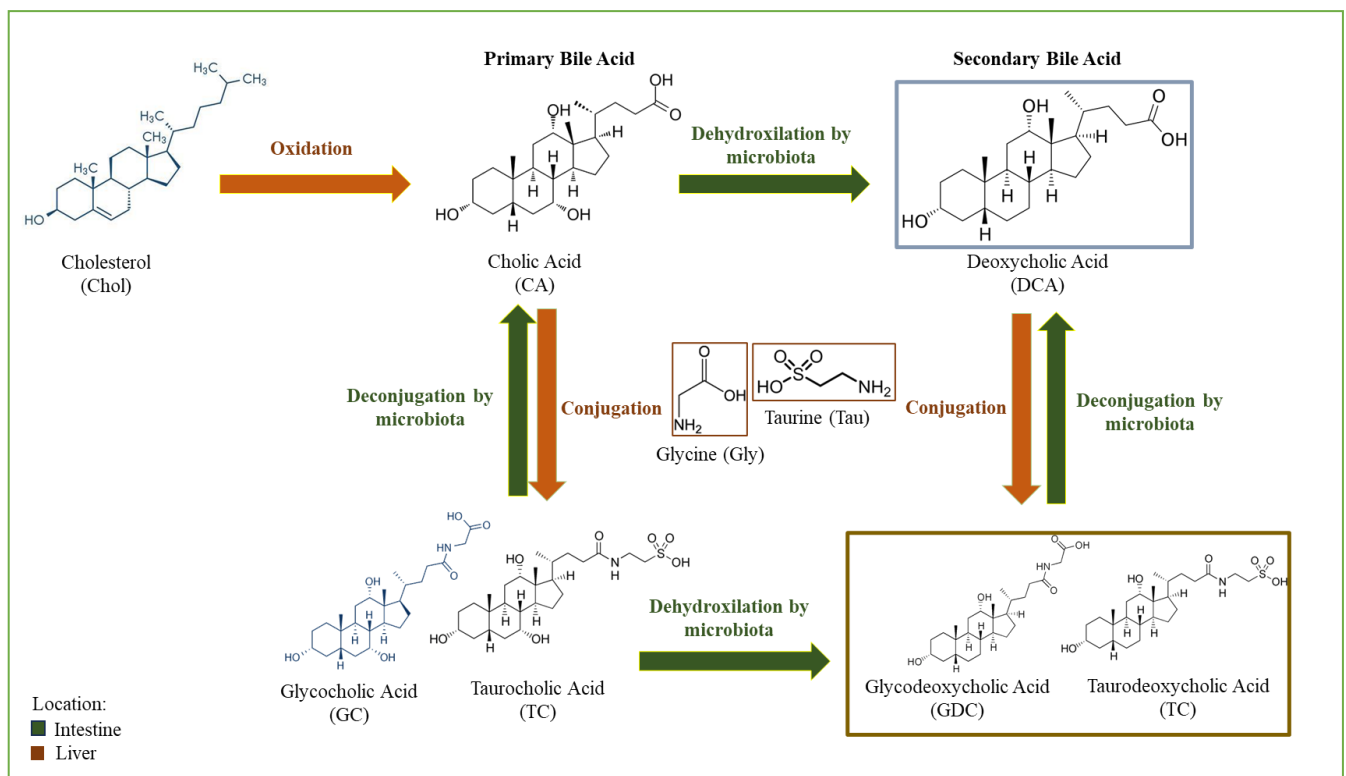


**Gambar 1. Jalur biosintesis asam empedu di hati (Hylemon *et al.*, 2009). StAR D1: protein pengatur steroidogenik akut D1, 27OH-C: 27-hidroksikolesterol, 25OH-C: 25-hidroksikolesterol, SULT2B1b: hidroksikolesterol sulfotransferase 2B1b, CYP7B1: oksisterol 7-hidroksilase, BAC: asam empedu CoA ligase, BAT: asam empedu CoA: asam amino N-asiltransferase.**

Biosintesis asam empedu jalur alternatif diawali dengan oksidasi rantai samping steroid, yang kemudian dilanjutkan dengan modifikasi cincin steroid dan pembelahan oksidatif rantai samping steroid (Chiang dan Ferrel, 2018). Jalur ini diinisiasi oleh sterol-27-hidroksilase mitokondria (CYP27A1).

CYP27A1 merupakan enzim sitokrom P-450 yang unik karena mampu mengkatalisis 27-hidroksi kolesterol dan berbagai zat antara biosintesis asam empedu. Selain itu, pada jalur ini juga terdapat oksisterol-7-hidroksilase (CYP7B1) yang berperan dalam proses hidroksilase 27-hidroksikolesterol dan oksisterol. Pada jalur ini, tidak hanya terjadi biosintesis asam empedu, tetapi juga dihasilkan zat lain berupa 27-hidroksikolesterol dan 25-hidroksikolesterol, yang merupakan pengatur oksisterol yang dikenal penting dalam menjaga homeostatis kolesterol dan lemak di hati dan jaringan lain. Pada manusia, jalur klasik merupakan jalur utama biosintesis asam empedu dalam kondisi fisiologis normal, sedangkan jalur alternatif menjadi jalur yang paling aktif pada berbagai kondisi patofisiologis tertentu. Adapun jalur klasik dan jalur alternatif biosintesis asam empedu dapat dilihat pada Gambar 1.

Kolesterol secara enzimatik diubah menjadi asam empedu primer (seperti asam kolat) di hati. Sebelum meninggalkan hati, asam empedu primer berkonjugasi dengan asam amino taurin/glisin (oleh hepatosit), membentuk *glycocholic acid* atau *taurocholic acid* yang disimpan di kantong empedu hingga dikeluarkan ke usus kecil sebagai respon konsumsi makanan. Pada usus kecil, beberapa mikrobiota usus mendeconjugasi atau mendehidroksilasi asam empedu yang menghasilkan *deoxycholic acid* dan *cholic acid* tak terkonjugasi. Sebagai alternatif, *glycocholic acid* atau *taurocholic acid* dapat didehidroksilasi menjadi asam empedu sekunder terkonjugasi berupa *glycodeoxycholic acid* atau *taurodeoxycholic acid*. Pada sirkulasi enterohepatik, asam empedu tak terkonjugasi dikeluarkan bersama feses atau diserap kembali dari ileum ke hati. Asam empedu dapat bervariasi di seluruh usus tergantung dari jenis mikrobiota dan nutrisi yang dicerna (Bachmann *et al.*, 2015).



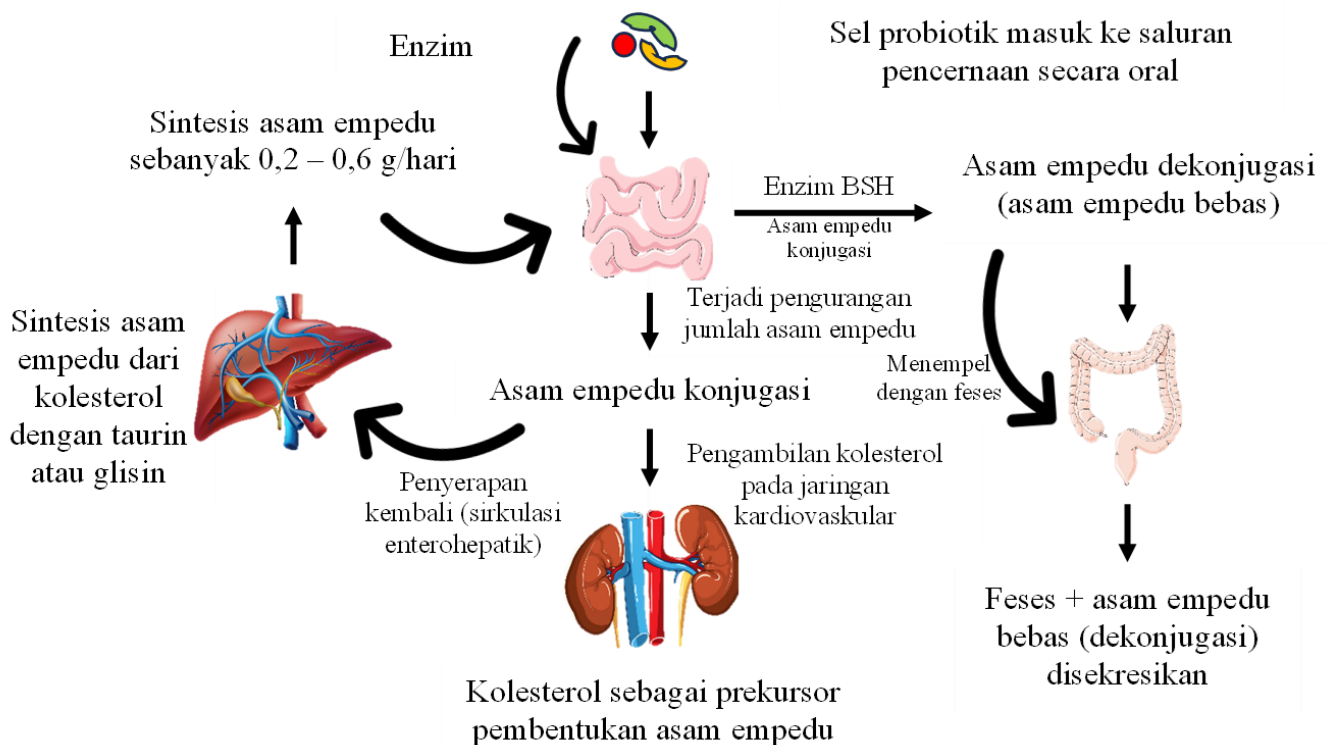
Gambar 2. Metabolisme asam empedu (Bachmann *et al.*, 2015).

### Aktivitas Bile Salt Hydrolase dalam Menurunkan Kolesterol

BSH termasuk ke dalam superfamili enzim Ntn (*N-terminal nucleophile*) yang bergantung pada pemrosesan N-terminal untuk mengetahui katalitik utama sistein. Sistein ini terkubur di dalam situs aktif yang terbentuk di dalam inti  $\alpha\beta\alpha$  yang terkonservasi pada semua enzim Ntn (Foley *et al.*, 2019). Terdapat enam residu katalitik yang berperan sebagai enam situs aktif penting yang perlu terkonservasi pada semua

BSH. Enam situs aktif tersebut antara lain Cys2, Arg18, Asp21, Asn82, Asn175, Arg228, dimana situs 82 menjadi indikator kemampuan aktivitas BSH pada suatu bakteri (Liang *et al.*, 2018).

Enzim *Bile Salt Hydrolase* (BSH) (*Cholylglycine hydrolase* E.C.3.5.1.24) merupakan enzim yang banyak ditemukan pada mikrobiota yang menghuni usus kecil dan kolon yang dapat mengkatalisis proses hidrolisis garam empedu terkonjugasi (dekonjugasi) menjadi asam amino dan garam empedu bebas pada siklus enterohepatik. Garam empedu bebas yang dihasilkan akan memiliki efek antimikrobal yang lebih rendah dibandingkan dengan garam empedu terkonjugasi yang memiliki sifat berbahaya (detergen antibakteri yang tinggi) bagi bakteri baik di saluran pencernaan (Chand *et al.*, 2017; Foley *et al.*, 2019; Tian *et al.*, 2020). Di samping itu, dekonjugasi garam empedu oleh enzim BSH juga menghasilkan asam amino bebas yang dapat dimanfaatkan sebagai sumber karbon dan nitrogen untuk metabolisme mikrobiota asli penghuni saluran pencernaan (Long *et al.*, 2017).



**Gambar 3. Mekanisme produksi asam empedu, mekanisme aktivitas enzim BSH, dan mekanisme penurunan kolesterol pada tubuh akibat enzim BSH.**

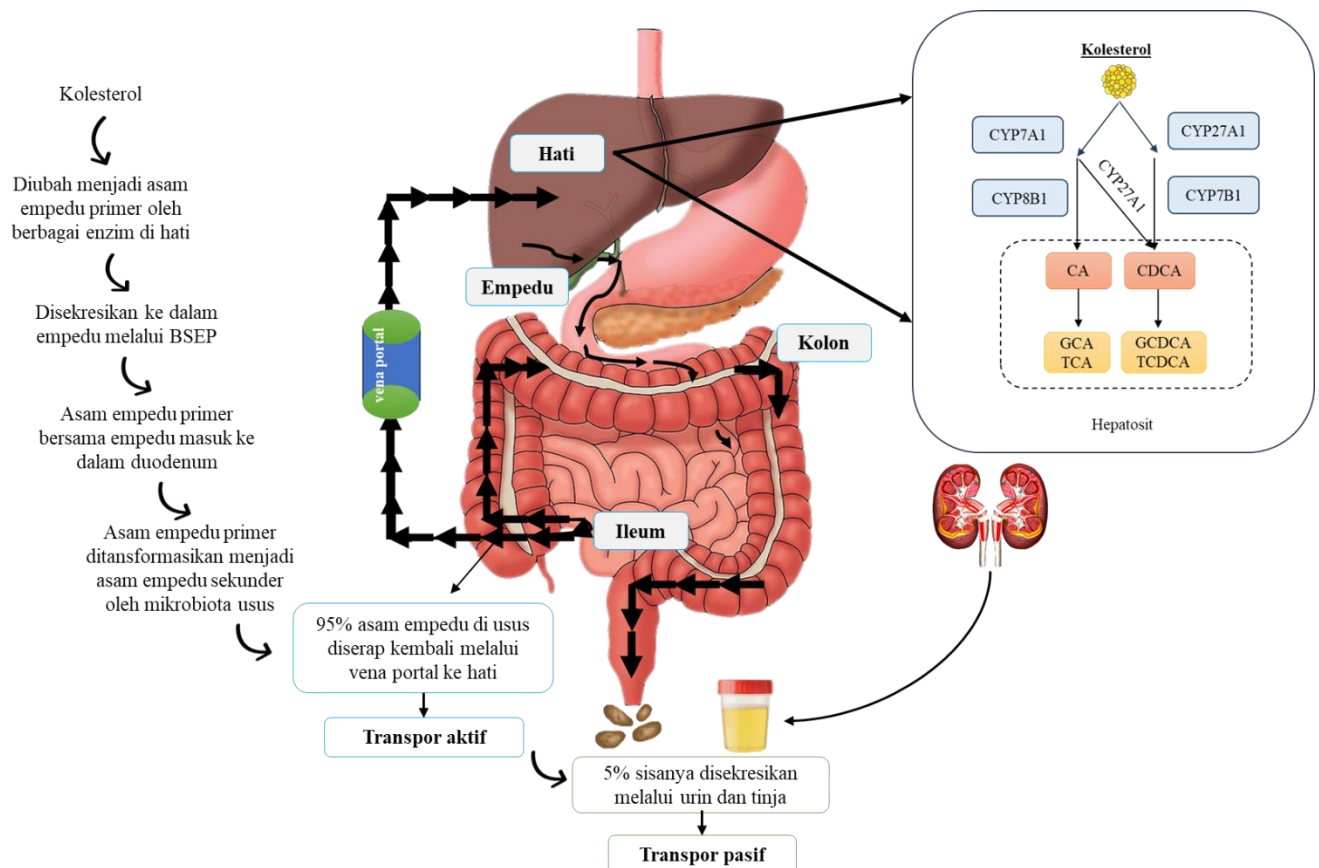
*Bile Salt Hydrolase* dilaporkan memiliki kemampuan dalam menurunkan serum kolesterol pada penderita hiperkolesterol atau mencegah terjadinya hiperkolesterol pada manusia normal (Hernández-Gómez *et al.*, 2021). Meskipun mekanisme pasti enzim BSH belum ditemukan secara pasti, beberapa temuan telah melaporkan skema enzim BSH dalam mendekongugasi asam empedu. Garam empedu yang disekresikan oleh hati akan masuk ke dalam usus, lalu didekongugasi oleh BSH yang dihasilkan oleh mikrobiota usus menjadi asam empedu yang lebih lemah (pKa 5), yang menangkap proton dan mencegah terjadinya penurunan pH akibat asam empedu (Begley *et al.*, 2005; Bustos *et al.*, 2015).

Probiotik yang memiliki enzim BSH dapat mendekongugasi glikodeoksikolat dan taurodeoksikolat yang menyebabkan terjadinya kenaikan pH secara bertahap ketika berinteraksi dengan garam empedu, sedangkan hasil yang berbeda ditemukan pada probiotik yang tidak memiliki BSH, dimana terjadi penurunan pH yang drastis akibat akumulasi asam empedu, sehingga probiotik yang tidak memiliki enzim BSH cenderung memiliki kemampuan bertahan yang rendah (Bustos *et al.*, 2015). Meskipun begitu, ditemukan juga beberapa jenis mikrobiota saluran pencernaan yang mampu bertahan

terhadap asam empedu walaupun tidak memiliki aktivitas BSH di dalamnya (Vinderola dan Reinheimer, 2003).

Hal menarik lainnya ditemukan bahwa suatu strain probiotik dapat memiliki satu atau lebih *gen* BSH. Pada strain *L. plantarum* AR113 ditemukan 4 jenis *gen* BSH meliputi *bsh 1*, *bsh 2*, *bsh 3*, dan *bsh 4*, sedangkan pada strain *L. casei* Pwqh01 hanya ditemukan 1 jenis *gen* BSH (*bsh 1*). Lebih lanjut, dilaporkan bahwa aktivitas BSH dari strain *L. casei* Pwqh01 lebih baik dibandingkan dengan *L. plantarum* AR113 yang ditandai dengan terjadinya overekspresi pada pengujian *in-vitro* serta penurunan serum TC (*Total Cholesterol*) dan LDL pada pengujian dengan menggunakan hewan coba (*in vivo*) (Wang *et al.*, 2019).

Kolesterol adalah prekursor dari proses sintesis *de novo* garam empedu (Choi *et al.*, 2014). Asam empedu yang dihasilkan di hati akan berkonjugasi dengan glisin/taurin membentuk garam empedu terkonjugasi yang memiliki sifat sangat mudah larut dan pada umumnya akan diserap kembali oleh tubuh melalui siklus enterohepatik. Dengan kehadiran BSH, garam empedu terkonjugasi akan dikonversi menjadi garam empedu bebas dengan perubahan sifat menjadi lebih hidrofobik dan sedikit diserap kembali oleh tubuh, sehingga akan lebih banyak dikeluarkan melalui feses (Choi *et al.*, 2014). BSH ini berperan dalam pembentukan garam empedu bebas yang dapat menyebabkan terjadinya peningkatan sintesis *de novo* pada asam empedu hepatic sehingga penurunan kolesterol dalam darah dapat terjadi (Lye *et al.*, 2010).



**Gambar 4. Siklus Enterohepatik (Wang *et al.*, 2023)**

Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa konsumsi probiotik melalui oral dapat menurunkan kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida, baik pada subjek normal maupun pada subjek dengan hiperkolesterolemia (Costabile *et al.*, 2017; Rerksuppaphol dan Rerksuppaphol, 2015). Puttarat *et al.* (2023) melaporkan bahwa pada pengujian tikus hiperkolesterolemia yang diinduksi dengan diet tinggi kolesterol, pemberian probiotik tunggal dapat menurunkan hiperlipidemia dan meningkatkan mikrobiota

saluran pencernaan. Lebih lanjut, pemberian probiotik campuran juga dapat mensinergikan efek hipokolesterolemik apabila diberikan secara bersamaan. Pada pengujian tikus dengan hiperlipidemia, penurunan kolesterol pada darah menurun hingga 20%, sedangkan pada pengujian *in-vitro* menggunakan substrat garam empedu 0,3%, probiotik memiliki kemampuan bertahan hidup hingga 48% (Gu *et al.*, 2014).

Mekanisme pemecahan kolesterol menjadi asam empedu pada tubuh diawali dengan proses kolesterol yang dikatalisis oleh enzim CYP7A1 menjadi 7 $\alpha$ -hidroksikolesterol (jalur klasik). Selanjutnya, 7 $\alpha$ -hidroksikolesterol dimodifikasi oleh CYP8B1 untuk menghasilkan asam empedu yang dapat disintesis di hati manusia (*cholic acid* (CA) dan *chenodeoxycholic acid* (CDCA)). Di hati, sebagian besar asam empedu primer dapat berikatan dengan glisin atau taurin untuk menghasilkan asam empedu hidrofilik terkonjugasi. Asam empedu ini kemudian ditransportasikan dari sel hati ke saluran hati melalui BSEP lalu didistribusikan ke membran sel melalui *biliary system* dan akhirnya dilepaskan ke usus. Sejumlah kecil asam empedu tersebut disekresikan ke distal ileum atau kolon untuk dimodifikasi lebih lanjut oleh mikrobiota usus dan enzim terkait menjadi asam empedu dengan sifat hidrofobik yang lebih dominan (DCA dan LCA), sedangkan sebagian besar asam empedu lainnya diserap kembali ke dalam sel epitel ileum melalui portal vein. Sekitar 95% asam empedu yang diekskresikan oleh saluran empedu diserap kembali dari ileum atau usus besar ke hati melalui portal vein, sedangkan 5% nya diekskresikan melalui feses. Asam empedu yang hilang ini nantinya akan diisi ulang melalui sintesis *de novo* asam kolat dari kolesterol oleh hepatosit. Rangkaian proses ini dikenal dengan siklus enterohepatik, yang terjadi 4-12 kali sehari pada manusia (Yu *et al.*, 2023).

### Peran Probiotik dalam Menurunkan Kolesterol

Beberapa referensi melaporkan bahwa probiotik memiliki beberapa mekanisme dalam perannya menurunkan kolesterol darah, antara lain melalui dekonjugasi asam empedu dengan enzim BSH (*Bile Salt Hydrolase*), penurunan penyerapan lipid di usus, kopresipitasi kolesterol dengan garam empedu terdekonjugasi, asimilasi kolesterol ke dalam membran sel probiotik, konversi kolesterol menjadi koprostanol, dan penghambatan ekspresi transporter kolesterol usus Niemann–Pick C1 like 1 di enterosit. Di antara mekanisme-mekanisme di atas, mekanisme dekonjugasi garam empedu dengan BSH menjadi mekanisme yang paling menjanjikan dari probiotik dalam menurunkan kolesterol dalam darah (Kim dan Kim, 2023).

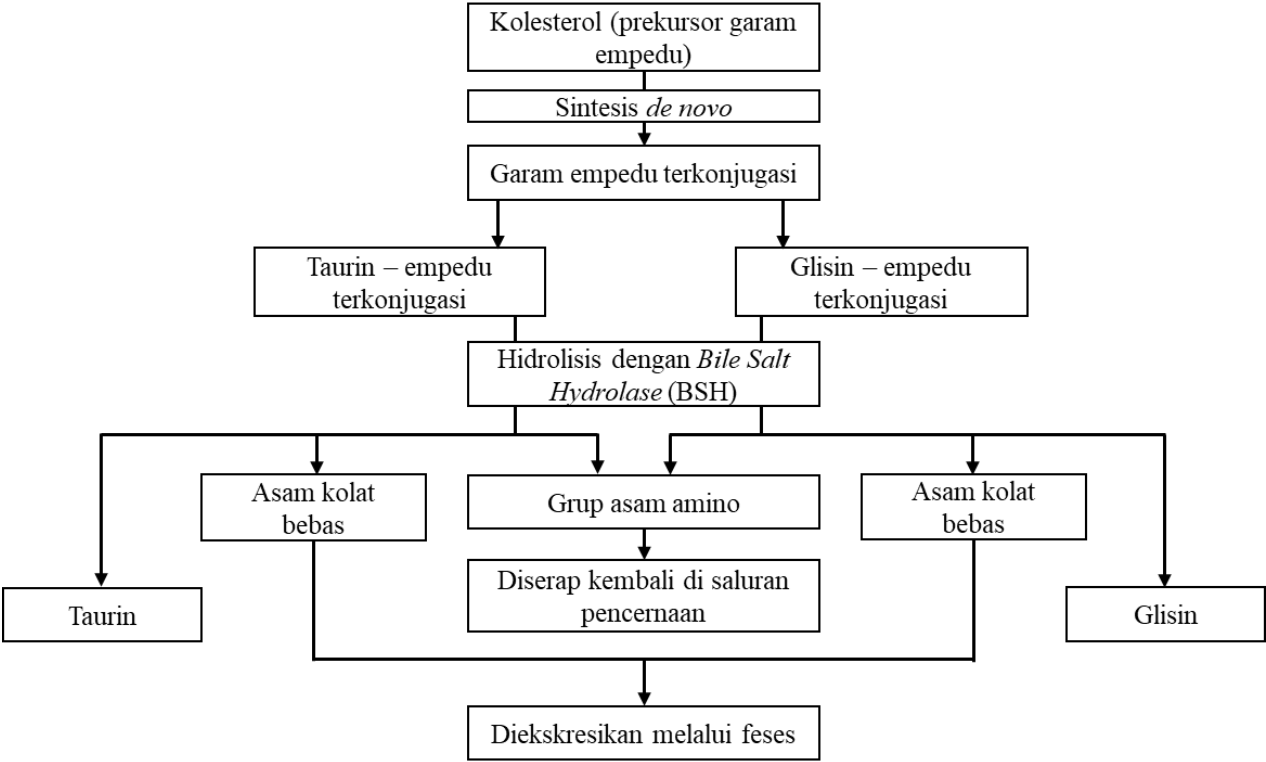
### Dekonjugasi Asam Empedu oleh Enzim BSH

Asam empedu terkonjugasi diperoleh dari hasil sintesis kolesterol di hati. Asam empedu terkonjugasi ini bersifat hidrofilik dan terlibat dalam proses penyerapan lipid di usus. Pada siklus enterohepatik, asam empedu tersebut akan diserap kembali dari usus menuju hati.

Probiotik dapat memproduksi *bile salt hydrolase* (BSH) yang dapat mendekonjugasi asam empedu menjadi garam empedu bebas. Garam empedu, kolesterol, dan fosfolipid memiliki peran penting dalam pembentukan misel yang membantu penyerapan kolesterol di usus. Dengan kehadiran BSH, pembentukan misel tersebut akan terganggu (He dan Shi, 2017). Pada sirkulasi enterohepatik, BSH akan mengganggu siklus tersebut dengan menghidrolisis ikatan amida pada asam empedu terkonjugasi menjadi asam empedu bebas dan asam amino. Asam empedu bebas yang dihasilkan ini memiliki tingkat kelarutan yang rendah sehingga tidak dapat diserap dengan baik di usus dan pada akhirnya dikeluarkan melalui feses. Dengan semakin banyaknya ekskresi asam empedu melalui feses, maka akan semakin sedikit asam empedu yang dibawa kembali ke hati melalui siklus enterohepatik, sehingga untuk menggantikan asam empedu yang hilang, diperlukan jumlah kolesterol yang lebih banyak untuk sintesis *de novo* asam empedu di hati (Reis *et al.*, 2017). Dengan demikian, proses tersebut dapat menurunkan kadar kolesterol di hati dan juga darah. Mekanisme ini menjadi mekanisme yang paling menjanjikan dari probiotik dalam menurunkan kolesterol dalam darah. Lebih lanjut, mekanisme ini dilaporkan banyak ditunjukkan oleh spesies *Lactobacillus* (Kim dan Kim, 2023). Mekanisme dekonjugasi asam empedu oleh enzim BSH ini juga berperan penting dalam mekanisme lain probiotik dalam menurunkan kolesterol.

### Kopresipitasi Kolesterol dengan Garam Empedu Terdekonjugasi

Mekanisme ini sangat bergantung pada kehadiran garam empedu terdekonjugasi dan pH medium. Kopresipitasi garam empedu bebas memerlukan kondisi pH rendah. Mula-mula, usus memiliki pH awal yang netral sedikit basa sehingga tidak cocok untuk kopresipitasi. Akan tetapi, mikroba usus memfermentasi serat pangan yang menghasilkan asam lemak rantai pendek (SCFA), dimana hal tersebut mengakibatkan pH usus menjadi asam dan cocok untuk kopresipitasi (Susanti *et al.*, 2023). Setelah kopresipitasi, garam empedu bebas yang memiliki sifat kelarutan yang rendah dan tidak dapat diserap tubuh, keluar dari siklus enterohepatik dan kemudian diekskresikan melalui feses dalam jumlah besar. Lebih lanjut, kopresipitasi kolesterol dengan garam empedu bebas ini juga menyebabkan berkurangnya efisiensi pelarutan dan penyerapan lipid di usus sehingga mengakibatkan terjadinya penurunan kolesterol dalam darah. Oleh karena itu, dekonjugasi garam empedu dapat menurunkan kadar kolesterol dalam darah, baik melalui peningkatan kebutuhan kolesterol pada sintesis *de novo* asam empedu untuk menggantikannya yang hilang melalui feses maupun dengan mengurangi kelarutan dan penyerapan kolesterol di lumen usus (He dan Shi, 2017).



**Gambar 5. Peran enzim BSH pada probiotik dalam menurunkan kolesterol (Ooi dan Liong, 2010)**

Di sisi lain, peran probiotik juga dikaitkan dengan kemampuannya dalam menghasilkan asam lemak rantai pendek (SCFA), dimana asam lemak tersebut dapat menghambat hidroksimetilglutaril koenzim A reduktase (HMGCoA reduktase) yang terdapat di hati, dimana hal tersebut mengarah pada peningkatan metabolisme kolesterol dalam tubuh (Bernini, *et al.*, 2016).

### Karakteristik dan Inhibitor BSH pada Probiotik

Pada lingkungan pertumbuhan dari probiotik, pH lingkungan tidak memberikan pengaruh yang signifikan terhadap aktivitas BSH. Setiap strain probiotik memiliki pH optimumnya masing-masing terhadap aktivitas BSH. Strain *Lactobacillus acidophillus* ATCC 43121 memiliki pH optimum untuk BSH sebesar 4 hingga 5; *Lactobacillus acidophillus* O16 sebesar 5,5 hingga 6,5 (Corzo dan Gilliland, 1999); *Lactobacillus* spp. sebesar 3,8 hingga 4,5 ketika digunakan pada substrat *taurocholate* (Taranto *et*

*al.*, 2000); *Bacteroides vulgatus* sebesar 5,6 hingga 6,4 serta *Lactobacillus acidophilus* NFCM dengan pH optimum sebesar 6 (Kawamoto *et al.*, 1989; Gilliland dan Speck, 1977). Semua reaksi dekonjugasi BSH bergantung pada hidrolisis ikatan N-asilamida dalam melepaskan taurin atau glisin, dengan reaksi yang menunjukkan aktivitas maksimal dalam kondisi netral atau pH yang agak asam (pH 5-7) dengan pH optimal 6 (Deng *et al.*, 2023).

*Bile Salt Hydrolase* (BSH) memiliki substrat spesifik yang merupakan katalisatornya yang tergantung pada jenis *gen* yang terdapat pada suatu strain. Substrat yang umumnya merupakan substrat dari BSH adalah asam glikolat, asam glikosinodeoksikolat, asam taurokolat, asam taurodeoksikolat, asam taurosenodeoksikolat, iodoasetat, dan asam periodat, sedangkan untuk inhibitor dari enzim BSH meliputi  $\text{HgCl}_2$ ,  $\text{CuCl}_2$ ,  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{MgCl}_2$ , dan EDTA yang dilakukan secara *in-vitro* (Ha *et al.*, 2006).

### Bakteri yang Memiliki Enzim BSH

Aktivitas BSH banyak dijumpai pada golongan bakteri yang mendominasi saluran pencernaan. Song *et al.* (2019) melaporkan bahwa sekitar 26,03% dari total populasi bakteri di usus besar menunjukkan adanya aktivitas BSH. BAL menjadi bagian penting dari golongan *Firmicutes* di usus manusia yang terdeteksi memiliki aktivitas BSH. Bakteri-bakteri tersebut antara lain berasal dari golongan *Bifidobacterium* (Kelly *et al.*, 2016), *Lactobacillus* (Bhushan *et al.*, 2017), *Pediococcus* (Vidhyasagar dan Jeevaratnam, 2013), dan *Enterococcus* (Kaur *et al.*, 2017). Selain itu, *Clostridium*, *Bacteroides* spp., dan *Archae* usus juga menjadi golongan bakteri penghuni saluran pencernaan yang memiliki aktivitas BSH (Begley *et al.*, 2005; Jones *et al.*, 2008; Núñez-Sánchez *et al.*, 2022).

Telah diketahui secara umum bahwa bakteri dengan aktivitas BSH sangat sulit dideteksi dan dijumpai pada BAL yang tidak berasal dari saluran pencernaan manusia karena ketidakhadiran asam empedu di dalamnya. Akan tetapi, saat ini makanan fermentasi menjadi sumber penting BAL *non-intestinal origin* dengan aktivitas BSH (Ru *et al.*, 2019). Beberapa BAL dengan aktivitas BSH dijumpai pada BAL yang diisolasi dari sayuran fermentasi dan susu fermentasi (Ru *et al.*, 2019) serta makanan fermentasi Thailand berupa *sour pork* dan *sour beef* (Paongphan *et al.*, 2023).

Hal unik lainnya dijumpai bahwa sifat BSH ini tidak hanya ditemukan pada BAL atau bakteri gram positif, tetapi juga ditemukan pada bakteri non-BAL yang merupakan bakteri patogen yang hidup pada saluran pencernaan manusia, meskipun temuan ini bisa disebut sebagai anomali dan sangat jarang ditemukan. Beberapa bakteri patogen yang memiliki sifat BSH ini adalah *Listeria monocytogenes* dan *Brucella abortus* (Foley *et al.*, 2019). Bakteri patogen yang memiliki sifat BSH ini memungkinkan untuk memperbesar peluang patogenesis pada bakteri patogen yang hidup pada saluran pencernaan manusia. Pada *Listeria*, produksi enzim BSH akan meningkat pada kondisi oksigen rendah dan biasanya muncul ketika manusia sedang mengalami suatu penyakit. *Gen* BSH pada patogen ini memungkinkan terjadinya mutasi untuk mempertahankan dirinya dari deterjen asam empedu yang diproduksi oleh hati (Dussurget *et al.*, 2002).

### KESIMPULAN

Kehadiran enzim BSH pada probiotik berpotensi untuk menurunkan kolesterol darah melalui mekanisme dekonjugasi asam empedu yang mengakibatkan terjadinya penurunan penyerapan asam empedu dan lipid di usus serta peningkatan sekresinya melalui feses. Setiap strain bakteri memiliki jenis dan jumlah *gen* BSH yang spesifik. Katalisator dari enzim ini adalah substrat spesifik yang tergantung pada *gen* BSH yang dimiliki oleh masing-masing strain. Inhibitor dari enzim BSH meliputi  $\text{HgCl}_2$ ,  $\text{CuCl}_2$ ,  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{MgCl}_2$ , dan EDTA. Bakteri yang memiliki *gen* BSH umumnya didominasi oleh BAL dari saluran pencernaan seperti *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, *Pediococcus*, dan *Enterococcus* serta kelompok *Clostridium*, *Bacteroides* spp., dan *Archae* usus. Saat ini, enzim BSH juga sudah dapat dijumpai pada BAL yang diisolasi dari makanan fermentasi. Beberapa studi juga menemukan kehadiran enzim BSH pada bakteri patogen, seperti *Listeria monocytogenes* dan *Brucella abortus*. Hingga saat ini, penelitian lain masih dilakukan untuk menentukan potensi atau mekanisme lain dari enzim BSH dalam

kemampuannya untuk menurunkan kolesterol. Lebih jauh, mengingat *literature review* ini masih membahas topik BSH dalam menurunkan kolesterol secara umum, maka untuk dapat lebih memahami peran BSH secara spesifik, perlu dilakukan penelusuran dan penelitian yang lebih mendalam mengenai spesifitas dan efektivitas dari jenis dan jumlah gen BSH pada bakteri probiotik agar nantinya dapat diketahui efek menguntungkan yang dihasilkan, baik bagi bakteri itu sendiri maupun bagi inangnya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Bachmann, V., B. Kostiuk, D. Unterweger, L. Diaz-Satizabal, S. Ogg, dan S. Pukatzki. 2015. Bile salts modulate the mucin-activated type VI secretion system of pandemic *Vibrio cholerae*. *PLoS Negl Trop Dis.*, 9 (8): e0004031. doi: 10.1371/journal.pntd.0004031.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. 2018. Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar 2018. Jakarta: Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. ISBN 978-602-373-118-3.
- Begley M., C.G. Gahan, dan C. Hill. 2005. The interaction between bacteria and bile. *FEMS Microbiol Rev.*, 29 (4): 625–651. <https://doi.org/10.1016/j.femsre.2004.09.003>.
- Bernini, L.J., A.N. Simão, D.F. Alfieri, M.A. Lozovoy, N.L. Mari, C.H. de Souza, I. Dichi, dan G.N. Costa. 2016. Beneficial effects of *Bifidobacterium lactis* on lipid profile and cytokines in patients with metabolic syndrome: a randomized trial. Effects of probiotics on metabolic syndrome. *Nutrition*, 32 (6): 716–719. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.11.001>.
- Bhushan, B., S.K. Tomar, dan A. Chauhan. 2017. Techno-functional differentiation of two vitamin B12 producing *Lactobacillus plantarum* strains: an elucidation for diverse future use. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 101 (2): 697–709. DOI: 10.1007/s00253-016-7903-z.
- Bourgin, M., A. Kriaa, H. Mkaouer, V. Mariaule, A. Jablaoui, E. Maguin, dan M. Rhimi. 2021. Bile salt hydrolases: at the crossroads of microbiota and human health. *Microorganisms*, 9 (6): 1122. doi: 10.3390/microorganisms9061122.
- Bustos, A.Y., G.F. de Valdes, R. Raya, A.M. de Almeida, S. Fadda, dan M.P. Taranto. 2015. Proteomic analysis of the probiotic *Lactobacillus reuteri* CRL1098 reveals novel tolerance biomarkers to bile acid-induced stress. *Food Research International*, 77: 599-607. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2015.10.001>.
- Chand, D., V.S. Avinash, Y. Yadav, A.V. Pundle, C.G. Suresh, dan S. Ramasamy. 2017. Molecular features of bile salt hydrolases and relevance in human health. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.*, 1861: 2981–2991. DOI: 10.1016/j.bbagen.2016.09.024.
- Chiang, J.Y. 2013. Bile acid metabolism and signaling. *Comprehensive Physiology*, 3 (3): 1191-1212. doi: 10.1002/cphy.c120023.
- Chiang, J.Y.L. dan J.M. Ferrell. 2018. Bile acid metabolism in liver pathobiology. *Gene Expr.*, 18(2): 71-87. DOI: 10.3727/105221618X15156018385515.
- Choi, S.B., L.C. Lew, S.K. Yeo, S.N. Parvathy, dan M.T. Liong. 2014. Probiotics and the BSH-related cholesterol lowering mechanism: a Jekyll and Hyde scenario. *Crit Rev Biotechnol.*, 35 (3): 1-10. DOI: 10.3109/07388551.2014.889077.
- Choi, E.A. dan H.C. Chang. 2015. Cholesterol-lowering effects of a putative probiotic strain *Lactobacillus plantarum* EM isolated from kimchi. *Lwt-Food Sci. Technol.*, 62: 210–217. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2015.01.019>.
- Corzo, G. dan S.E. Gilliland. 1999. Bile salt hydrolase activity of three strains of *Lactobacillus acidophilus*. *J Dairy Sci.*, 82: 472–480. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(99)75256-2.
- Costabile, A., I. Buttarazzi, S. Kolida, S. Quercia, J. Baldini, J.R. Swann, P. Brigidi, dan G.R. Gibson. 2017. An *in vivo* assessment of the cholesterol lowering efficacy of *Lactobacillus plantarum* ECGC 13110402 in normal to mildly hypercholesterolaemic adults. *Plos One*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187964>.

- Deng, C., J. Pan, H. Zhu, dan Z-Y. Chen. 2023. Effect of gut microbiota on blood cholesterol: a review on mechanisms. *Foods*, 12(23): 4308. DOI: 10.3390/foods12234308.
- Dussurget, O., D. Cabanes, P. Dehoux, M. Lecuit, C. Buchrieser, P. Glaser, dan P. Cossart. 2002. *Listeria monocytogenes* bile salt hydrolase is a PrfA-regulated virulence factor involved in the intestinal and hepatic phases of listeriosis. *Mol Microbiol.*, 45 (4): 1095-1106. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2002.03080.x.
- Dybiec, J., W. Baran, B. Dąbek, P. Fularski, E. Młynarska, E. Radzioch, J. Rysz, dan Beata Franczyk. 2023. Advances in treatment of dyslipidemia. *Int. J. Mol. Sci.*, 24 (17): 13288. <https://doi.org/10.3390/ijms241713288>.
- FAO/WHO. 2001. Report of a joint FAO/who expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Cordoba, Argentina.
- Fatmawati, N.N.D., K. Gotoh, I.P.B. Mayura, K.A. Nocianitri, G.N.R. Suwardana, N.L.G.Y. Komalasari, Y. Ramona, M. Sakaguchi, O. Matsushita, dan I.N. Sujaya. 2020. Enhancement of intestinal epithelial barrier function by *Weissella confusa* F213 and *Lactobacillus rhamnosus* FBB81 probiotic candidates in an in vitro model of hydrogen peroxide-induced inflammatory bowel disease. *BMC Res Notes*, 13: 489. DOI: 10.1186/s13104-020-05338-1.
- Foley, M.H., S. O'Flaherty, R. Barrangou, dan C.M. Theriot. 2019. Bile salt hydrolases: gatekeepers of bile acid metabolism and host microbiome crosstalk in the gastrointestinal tract. *PLoS Pathogen*, 15 (3): e1007581. doi: 10.1371/journal.ppat.1007581.
- Gilliland, S.E. dan M.L. Speck. 1977. Deconjugation of bile acids by intestinal *Lactobacilli*. *Appl. Environ. Microbiol.*, 33 (1): 15–18. doi: 10.1128/aem.33.1.15-18.1977.
- Grundy, S.M., J.I. Cleeman, C.N.B. Merz, H B. Brewer Jr, L.T. Clark, D.B. Hunninghake, R.C. Pasternak, S.C. Smith Jr, N.J. Stone, National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, dan American Heart Association. 2004. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation*, 110: 227-239. DOI: 10.1161/01.CIR.0000133317.49796.0E.
- Gu, X.C., X.G. Luo, C.X. Wang, D.Y. Ma, Y. Wang, Y.Y. He, W. Li, W., H. Zhou, dan T.C. Zhang. 2014. Cloning and analysis of bile salt hydrolase genes from *Lactobacillus plantarum* CGMCC No. 8198. *Biotechnol Lett.*, 36(5): 975-983. DOI: 10.1007/s10529-013-1434-9.
- Guo, C.-F., D. Zhao, Y.-H. Yuan, T.-L. Yue, B. Liu, dan J.-Y. Li. 2016. *Lactobacillus casei* fermented milk improves serum and hepatic lipid profiles in diet-induced hypercholesterolaemic hamsters. *J. Funct Foods*, 26: 691–697. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.08.035>.
- Ha, C.G., J.K. Cho, Y.G. Chai, Y. Ha, dan S.H. Shin. 2006. Purification and characterization of bile salt hydrolase from *Lactobacillus plantarum* CK 102. *J. Microbiol. Biotechnology*, 16 (7): 1047-1052.
- He, M. dan B. Shi. 2017. Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: the role of probiotics and prebiotics. *Cell Biosci.*, 7: 54. doi: 10.1186/s13578-017-0183-1.
- He, N. dan H. Ye. 2020. Advances in Experimental Medicine and Biology: chapter exercise and hyperlipidemia vol. 1228: pp79–90, Springer.
- Hernández-Gómez, J. G., A. López-Bonilla, G. Trejo-Tapia, S.V. Ávila-Reyes, A.R. Jiménez-Aparicio, dan H. Hernández-Sánchez. 2021. *In vitro* bile salt hydrolase (BSH) activity screening of different probiotic microorganisms. *Foods*, 10 (3): 674. doi: 10.3390/foods10030674.
- Hill, C., F. Guarner, G. Reid, G.R. Gibson, D.J. Merenstein, B. Pot, L. Morelli, R.B. Canani, H.J. Flint, S. Salminen, P.C. Calder, dan M.E. Sanders. 2014. Expert consensus document: the international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat. Rev. Gastroenterol.Hepatol.*, 11 (8): 506–514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.

- Huang, Y., J. Wang, G. Quan, X. Wang, L. Yang, dan L. Zhong. 2014. *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356 prevents atherosclerosis via inhibition of intestinal cholesterol absorption in apolipoprotein E-knockout mice. *Appl. Environ. Microbiol.*, 80 (24): 7496–7504. doi: 10.1128/AEM.02926-14.
- Hylemon, P.B., H. Zhou, W.M. Pandak, S. Ren, G. Gil, dan P. Dent. 2009. Bile acids as regulatory molecules. *Journal of Lipid Research*, 50 (8): 1509-1520. doi: 10.1194/jlr.R900007-JLR200.
- Jones, B.V., M. Begley, C. Hill, C.G. Gahan, dan J.R. Marchesi. 2008. Functional and comparative metagenomic analysis of bile salt hydrolase activity in the human gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105 (36): 13580–13585. doi: 10.1073/pnas.0804437105.
- Joseph, P., D. Leong, M. McKee, S.S. Anand, J.-D.Schwalm, K. Teo, A. Mente, dan S. Yusuf. 2017. Reducing the global burden of cardiovascular disease, part 1: the epidemiology and risk factors. *Circ Res.*, 121 (6): 677-694. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.308903.
- Julendra, H., A.E. Suryani, L. Istiqomah, E. Damayanti, M. Anwar, dan N. Fitriani. 2017. Isolation of lactic acid bacteria with cholesterol-lowering activity from digestive tracts of Indonesian native chickens. *Media Peternakan*, 40 (1): 35-41. doi: <https://doi.org/10.5398/medpet.2017.40.1.35>.
- Kaur, M., H. Singh, M. Jangra, L. Kaur, P. Jaswal, C. Dureja, H. Nandanwar, S.R. Chaudhuri, M. Raje, S. Mishra, dan A.K. Pinnaka. 2017. Lactic acid bacteria isolated from yak milk show probiotic potential. *Appl Microbiol Biotechnol*, 101 (20): 7635–7652. doi: 10.1007/s00253-017-8473-4.
- Kawamoto, K., I. Horibe, dan K. Uchida. 1989. Purification and characterization of a new hydrolase for conjugated bile acids, chenodeoxycholytaurine hydrolase, from *Bacteroides vulgatus*. *J. Biochem.*, 106 (6): 1049–1053. doi: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a122962.
- Kelly, W.J., A.L. Cookson, E. Altermann, S.C. Lambie, R. Perry, K.H. Teh, D.E. Otter, N. Shapiro, T. Woyke, dan S.C. Leahy. 2016. Genomic analysis of three *Bifidobacterium* species isolated from the calf gastrointestinal tract. *Sci Rep*, 6: 30768. doi: 10.1038/srep30768.
- Kim, M.C. dan M.G. Kim. 2023. Mechanism of blood cholesterol-lowering action of parabiotics. *Food Suppl Biomater Health.*, 3(1): 1-13. <https://doi.org/10.52361/fsbh.2023.3.e1>.
- Kim, M.K., K. Han, H.S. Kim, Y.M. Park, H.S. Kwon, K.H. Yoon, dan S.H. Lee. 2017. Cholesterol variability and the risk of mortality, myocardial infarction, and stroke: a nationwide population-based study. *Eur Heart J.*, 38 (48): 3560–3566. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx585>.
- Kuda, T., T. Yazaki, M. Ono, H. Takahashi, dan B. Kimura. 2013. *In vitro* cholesterol-lowering properties of *Lactobacillus plantarum* AN6 isolated from aji-narezushi. *Lett. Appl. Microbiol.*, 57 (3): 187–192. doi: 10.1111/lam.12094.
- Long, S.L., C.G.M. Gahan, dan S.A. Joyce. 2017. Interactions between gut bacteria and bile in health and disease. *Mol. Asp. Med.*, 56: 54–65. doi: 10.1016/j.mam.2017.06.002.
- Lye, H.-S., G.R. Rahmat-Ali, dan M.T. Liong. 2010. Mechanisms of cholesterol removal by *Lactobacilli* under conditions that mimic the human gastrointestinal tract. *Int. Dairy J.*, 20: 169–175. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2009.10.003>.
- Nirosha, K., M. Divya, S. Vamsi, dan M. Sadiq. 2014. A review on hyperlipidemia. *International Journal of Novel Trends in Pharmaceutical Sciences*, 4 (5): 81-92.
- Nocianitri, K.A., I.N. Sujaya, Y. Ramona, N.K. Sutiari. 2009. Stimulasi pertumbuhan *Lactobacillus* sp. F213 pada saluran pencernaan mencit dengan susu kedelai: efek fungsional sinbiotik *Lactobacillus* sp. F213 susu kedelai pada mencit. Laporan penelitian hibah bersaing tahun ke 3. Dikti.
- Núñez-Sánchez, M.A., F.M. Herisson, J.M. Keane, N. García-González, V. Rossini, J. Pinhiero, J. Daly, M. Bustamante-Garrido, C.M. Hueston, S. Patel, N. Canela, P. Herrero, M.J. Claesson, S. Melgar, K. Nally, N.M. Caplice, dan C.G.M. Gahan. 2022. Microbial bile salt hydrolase activity influences gene expression profiles and gastrointestinal maturation in infant mice. *Gut microbes*, 14 (1): 2149023. doi: 10.1080/19490976.2022.2149023.
- Nursini, W., N.P.D. Aryantini, K.A. Nocianitri, Y. Ramona, W. Redi Aryanta, dan I.N. Sujaya. 2010. Colonization of *Lactobacillus* sp. F213 in the intestinal tract and its functional effect to reduce blood

- cholesterol content of rats (*Rattus norvegicus*). The 2nd International Conference on Bioscience and Biotechnology, Udayana University, Bali, Indonesia, 23-24 Sept.
- Olamoyegun, M.A., A.T. Akinlade, M.B. Fawale, dan A.O. Ogbera. 2016. Dyslipidemia as a risk factor in the occurrence of stroke in Nigeria: prevalence and patterns. *Pan Afr Med J*, 25: 72. doi: 10.11604/pamj.2016.25.72.6496.
- Ooi, L.G. dan M.T. Liong. 2010. Cholesterol-lowering effects of probiotics and prebiotics: a review of *in vivo* and *in vitro* findings. *Int. J. Mol. Sci.*, 11 (6): 2499-2522. doi: 10.3390/ijms11062499.
- Paongphan, P., S. Ditudompo, P. Vitheejongjaroen, U. Pachekrepapol, dan M. Taweechoatipatr. 2023. Selected *Lactobacilli* isolated from Thai foods for production of fermented dairy products with cholesterol lowering potential. *NFS Journal*, 33 (2023): 100151. <https://doi.org/10.1016/j.nfs.2023.100151>.
- Patel, R. dan H.L. DuPont. 2015. New approaches for bacteriotherapy: prebiotics, new-generation probiotics, and synbiotics. *Clin Infect Dis.*, 60 (suppl\_2): S108-S121. doi: 10.1093/cid/civ177.
- Pirillo, A., M. Casula, E. Olmastroni, G.D. Norata, dan A.L. Catapano. 2021. Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nat. Rev. Cardiol.*, 18 (10): 689–700. doi: 10.1038/s41569-021-00541-4.
- Puttarat, N., A. Kasorn, P. Vitheejongjaroen, C. Chantarangkul, M. Tangwattanachuleeporn, dan M. Taweechoatipatr. 2023. Beneficial effects of indigenous probiotics in high-cholesterol diet-induced hypercholesterolemic rats. *Nutrients*, 15 (12): 2710. doi: 10.3390/nu15122710.
- Reis, S.A., L.L. Conceição, D.D. Rosa, N.P. Siqueira, dan M.C.G. Peluzio. 2017. Mechanisms responsible for the hypocholesterolaemic effect of regular consumption of probiotics. *Nutrition Research Reviews*, 30 (1): 36-49. doi: 10.1017/S0954422416000226.
- Rerksuppaphol, S. dan L. Rerksuppaphol. 2015. A randomized double-blind controlled trial of *Lactobacillus acidophilus* plus *Bifidobacterium bifidum* versus placebo in patients with hypercholesterolemia. *J Clin Diagn Res.*, 9 (3): KC01-KC04. doi: 10.7860/JCDR/2015/11867.5728.
- Ru, X., C.C. Zhang, Y.H. Yuan, T.L. Yue, dan C.F. Guo. 2019. Bile salt hydrolase activity is present in nonintestinal lactic acid bacteria at an intermediate level. *Appl Microbiol Biotechnol.*, 103 (2): 893–902. doi: 10.1007/s00253-018-9492-5.
- Shulpekova, Y., M. Zharkova, P. Tkachenko, I. Tikhonov, A. Stepanov, A. Synitsyna, A. Izotov, T. Butkova, N. Shulpekova, N. Lapina, V. Nechaev, S. Kardasheva, A. Okhlobystin, dan V. Ivashkin. 2022. The role of bile acids in the human body and in the development of diseases. *Molecules*, 27 (11): 3401. doi: 10.3390/molecules27113401.
- Sivamaruthi, B.S. 2018. A comprehensive review on clinical outcome of probiotic and synbiotic therapy for inflammatory bowel diseases. *Asian Pac. J. Trop. Biomed*, 8 (3): 179–186. doi: 10.4103/2221-1691.228000.
- Sivamaruthi, B.S., P. Kesika, M.I. Prasanth, dan C. Chaiyasut. 2018. A mini review on antidiabetic properties of fermented foods. *Nutrients*, 10 (12): 1973. doi: 10.3390/nu10121973.
- Song, Z., Y. Cai, X. Lao, X. Wang, X. Lin, Y. Cui, P.K. Kalavagunta, J. Liao, L. Jin, J. Shang, dan J. Li. 2019. Taxonomic profiling and populational patterns of bacterial bile salt hydrolase (BSH) genes based on worldwide human gut microbiome. *Microbiome*, 7 (1): 9. doi: 10.1186/s40168-019-0628-3.
- Susanti, I., R.H.B. Setiarto, J. Kahfi, R. Giarni, Muhamaludin, D. Putri, Zamadhaningtyas, dan A. Randy. 2023. The mechanism of probiotics in preventing the risk of hypercholesterolemia. *Reviews in Agricultural Science*, 11: 156–170. [https://doi.org/10.7831/ras.11.0\\_156](https://doi.org/10.7831/ras.11.0_156).
- Tang, W.H., T. Kitai, dan S.L. Hazen. 2017. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circ Res.*, 120 (7): 1183–1196. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309715.
- Taranto, M.P., M. Medici, G. Perdigon, A.P. Ruiz Holgado, dan G.F. Valdez. 2000. Effect of *Lactobacillus reuteri* on the prevention of hypercholesterolemia in mice. *J. Dairy Sci.*, 83 (3): 401-403. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(00)74895-8.

- Tian, Y., W. Gui, I. Koo, P.B. Smith, E.L. Allman, R.G. Nichols, B. Rimal, J. Cai, Q. Liu, dan A.D. Patterson. 2020. The microbiome modulating activity of bile acids. *Gut Microbes*, 11 (4): 979–996. doi: 10.1080/19490976.2020.1732268.
- Vidhyasagar, V. dan K. Jeevaratnam. 2013. Evaluation of *Pediococcus pentosaceus* strains isolated from idly batter for probiotic properties *in vitro*. *J Funct Food*, 5 (1): 235–243. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2012.10.012>.
- Vinderola, C. dan J. Reinheimer. 2003. Lactic acid starter and probiotic bacteria: A comparative “*in-vitro*” study of probiotic characteristics and biological barrier resistance. *Food Research International*, 36 (9-10): 895-904. [https://doi.org/10.1016/S0963-9969\(03\)00098-X](https://doi.org/10.1016/S0963-9969(03)00098-X).
- Wang, P., X. Gao, Y. Li, S. Wang, J. Yu, dan Y. Wei. 2020. *Bacillus natto* regulates gut microbiota and adipose tissue accumulation in a high-fat diet mouse model of obesity. *J. Funct. Foods*, 68: e103923. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.103923>.
- Wang, S., C. Xu, H. Liu, W. Wei, X. Zhou, H. Qian, L. Zhou, H. Zhang, L. Wu, C. Zhu, Y. Yang, L. He, dan K. Li. 2023. Connecting the gut microbiota and neurodegenerative diseases: the role of bile acids. *Mol Neurobiol.*, 60 (8): 4618–4640. doi: 10.1007/s12035-023-03340-9.
- Yang, J.O. 2014. The current status and prospect of probiotic research and industrialization. *Food Sci Ind*, 47 (4): 29-44.
- Yoshida, N., T. Yamashita, dan K.I. Hirata. 2018. Gut microbiome and cardiovascular diseases. *Diseases*, 6 (3): 56. doi: 10.3390/diseases6030056.
- Yu L., Y. Liu, S. Wang, Q. Zhang, J. Zhao, H. Zhang, A. Narbad, F. Tian, Q. Zhai, dan W. Chen. 2023. Cholestasis: exploring the triangular relationship of gut microbiota-bile acid-cholestasis and the potential probiotic strategies. *Gut Microbes*, 15 (1): 2181930. doi: 10.1080/19490976.2023.2181930.
- Zucko, J., A. Starcevic, J. Diminic, D. Oros, A.M. Mortazavian, dan P. Putnik. 2020. Probiotic—Friend or Foe?. *Curr. Opin. Food Sci.*, 32: 45–49. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2020.01.007>.