

**AKTIVITAS *WATER KEFIR* SEBAGAI ANTIDISLIPIDEMIA PADA TIKUS PUTIH
JANTAN YANG DIINDUKSI *Propylthiouracil* (PTU) DAN EMULSI LEMAK**

Laporan Tugas Akhir

**Fitri Wulansari
11161028**



**Universitas Bhakti Kencana
Fakultas Farmasi
Program Strata I Farmasi
Bandung
2020**

LEMBAR PENGESAHAN

**AKTIVITAS WATER KEFIR SEBAGAI ANTIDISLIPIDEMIA PADA TIKUS PUTIH
JANTAN YANG DIINDUKSI *Propylthiouracil* (PTU) DAN EMULSI LEMAK**

Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata I Farmasi

**Fitri Wulansari
11161028**

Bandung, Agustus 2020

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



(apt. Widhya Aligita, M.Si.)

Pembimbing Serta,



(Dr. apt. Agus Sulaeman, M.Si.)

ABSTRAK

AKTIVITAS *WATER KEFIR* SEBAGAI ANTIDISLIPIDEMIA PADA TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI *Propylthiouracil* (PTU) DAN EMULSI LEMAK

Oleh :

Fitri Wulansari

11161028

Water kefir merupakan salah satu minuman probiotik, kandungan utamanya adalah etanol, karbondioksida, dan asam laktat. *Water kefir* memiliki potensi sebagai antidislipidemia. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi aktivitas *water kefir* dalam menurunkan kadar kolesterol dan trigliserida. Metode yang digunakan adalah kuratif dengan pemberian PTU 10 mg/BB + emulsi lemak 2,94 ml/200g BB selama 28 hari sebagai penginduksi. Hewan kemudian dibagi menjadi enam kelompok perlakuan, yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, kelompok simvastatin 0,9 mg/kg BB tikus, serta kelompok *water kefir* dosis 90 ml/kg BB tikus, 180 ml/kg BB tikus, dan 270 ml/kg BB tikus. Pengobatan dilakukan selama 14 hari. Kadar kolesterol dan kadar trigliserida sebagai parameter pengujian diukur sebanyak 3 kali, yaitu sebelum induksi (T0), setelah induksi (T28) dan setelah pengobatan (T42). Data analisis menggunakan statistik one way ANOVA. Pada akhir pengujian terdapat penurunan kadar kolesterol pada kelompok Dosis 1, dosis 2, dosis 3 dan pembanding secara berturut-turut sebesar 5,73%, 6,25%, 20,55%, 24,28%; dan penurunan kadar trigliserida sebesar 9%, 17,33%, 22,19% dan 24,77%. Kelompok kontrol negatif maupun kontrol positif tidak adanya perubahan kadar yang signifikan. Disimpulkan bahwa *water kefir* dosis 90 ml/kg BB tikus memiliki aktivitas menurunkan kadar kolesterol dan *water kefir* dosis 180 ml/kg BB tikus menurunkan kadar trigliserida.

Kata Kunci : dislipidemia, kolesterol, minuman probiotik, trigliserida, *water kefir*.

ABSTRACT

WATER KEFIR ACTIVITY EVALUATION IN LOWERING CHOLESTEROL AND TRIGLISERIDE IN Propylthiouracil (PTU) AND FAT EMULSION INDUCED RAT

By :

Fitri Wulansari

11161028

Water kefir is a probiotic drink, where the main content is ethanol, carbon dioxide, and lactic acid. Water kefir is thought to have potential as an antidiislipidemia. This study aimed to evaluate the activity of water kefir in reducing total cholesterol and triglyceride levels. The method used was curative by giving 10 mg / BW rat PTU and 2.94 ml / 200g BW fat emulsion for 28 days as an induction. The animals were then divided into six treatment groups, that was the negative control group, the positive control group, the simvastatin 0.9 ml / kg body weight rat, and the water kefir dose group doses of 90 ml / kg body weight rat, 180 ml / kg body weight rat, and 270 ml / kg BB rat. Treatment was carried out for 14 days. Cholesterol level and triglyceride level as the parameters were measured 3 times, there were before induction (T0), after induction (T28) and after treatment (T42). Data analysis was using one way ANOVA statistics. At the end of the evaluation, there was a decrease in cholesterol level in the Dose 1, dose 2, dose 3 and standard group groups respectively by 5.73%, 6.25%, 20.55% and 24.28%; and decreased triglyceride level by 9%, 17.33%, 22.19% and 24.77%. While the negative and positive control groups did not show changes significantly. So it could be concluded that water kefir dose 90 mL/kg body weight of rats has activity to reduce cholesterol level and dose 180 mL/kg body weight of rats has activity reduce triglyceride level.

Keywords : *dyslipidemia, cholesterol, probiotic drinks, triglycerides, water kefir.*

KATA PENGANTAR

Puji dan Syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT karena dengan rahmat, karunia serta taufik dan hidayah-Nya lah penulis dapat menyelesaikan laporan Penelitian yang berjudul **“AKTIVITAS WATER KEFIR SEBAGAI ANTIDISLIPIDEMIA PADA TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI *Propylthiouracil* (PTU) DAN EMULSI LEMAK”**. Penulisan Laporan tugas akhir ini dimaksudkan untuk salah satu syarat dalam menempuh sidang sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung.

Pada kesempatan ini, penulis juga ingin mengucapkan terimakasih kepada pihak-pihak yang telah mendukung penulis selama penyusunan Laporan Tugas akhir ini. Ucapan terima kasih ini penulis tujukan kepada :

1. Kedua orang tua serta kedua kakak yang selalu mendo'akan dan mendukung, memberikan semangat penulis dengan kasih sayang, perhatian baik moril ataupun materil yang tidak ternilai bagi penulis.
2. apt. Widhya Aligita, M.Si. selaku pembimbing utama atas segala arahan, saran, bimbingan, dan nasihatnya dengan tulus dan penuh kesabaran kepada penulis selama penelitian berlangsung dan selama penulisan Proposal dan Laporan Tugas Akhir ini.
3. Dr. apt. Agus Sulaeman, M.Si. selaku pembimbing serta atas segala arahan, saran, bimbingan, dan nasihatnya selama penelitian berlangsung dan selama penulisan Proposal dan Laporan Tugas Akhir.
4. Para dosen pengajar dan staf akademik atas bantuan yang diterima selama mengikuti perkuliahan di Universitas Bhakti Kencana Bandung.
5. Rekan satu bimbingan penelitian yang telah melaksanakan bimbingan serta berjuang bersama dalam penelitian dan penyusunan Tugas akhir sehingga penulis dapat menyelesaikan laporan tugas akhir ini.
6. Sahabat, teman sejawat angkatan 2016 serta semua pihak yang telah membantu dan mendukung yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, dengan kerendahan hati penulis mengharapkan segala saran dan kritik yang membangun dari pembaca akan penulis terima dengan senang hati. Penulis berharap semoga skripsi ini bermanfaat bagi

perkembangan ilmu pengetahuan dan bagi semua pihak terutama di Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana maupun pihak luar.

Bandung, Agustus 2020

Penulis

DAFTAR ISI

| | |
|---|-----|
| ABSTRAK | ii |
| <i>ABSTRACT</i> | iv |
| KATA PENGANTAR | v |
| DAFTAR ISI | vii |
| DAFTAR TABEL..... | ix |
| DAFTAR GAMBAR | x |
| DAFTAR LAMPIRAN..... | xi |
| DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG | xii |
| BAB I. PENDAHULUAN | 1 |
| BAB II. TINJAUAN PUSTAKA | 4 |
| II.1 Lipid, Kolesterol Dan Trigliserida | 4 |
| II.1.1 Lipid | 4 |
| II.1.2 Kolesterol | 4 |
| II.1.3 Trigliserida | 6 |
| II.2 Klasifikasi Kadar Lipid | 6 |
| II.3 Definisi Penyakit | 7 |
| II.3.1 Dislipidemia | 7 |
| II.3.2 Etiologi Dislipidemia | 8 |
| II.3.3 Klasifikasi Dislipidemia..... | 8 |
| II.3.4 Terapi Farmakologi..... | 10 |
| II.3.4.1 Resin Asam Empedu | 10 |
| II.3.4.2 Niasin | 10 |
| II.3.4.3 Inhibitor Reduktase HMG-COA..... | 11 |
| II.3.4.5 Asam Fibrat | 12 |
| II.3.4.6 Ezetimibe..... | 12 |
| II.3.4.7 Suplementasi Minyak Ikan..... | 13 |
| II.3.5 Terapi Non Farmakologi | 13 |
| II.4 <i>Water Kefir</i> | 13 |
| II.4.1 Definisi <i>Water Kefir</i> | 13 |
| II.4.2 Kandungan <i>Water Kefir</i> | 14 |
| II.4.3 Manfaat <i>Water Kefir</i> | 14 |
| BAB III. METODOLOGI PENELITIAN..... | 15 |
| BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN..... | 16 |

| | | |
|----------------------------------|---|----|
| IV.1 | Pengumpulan Bahan | 16 |
| IV.2 | Pembuatan Sediaan | 16 |
| IV.3 | Standarisasi | 16 |
| IV.4 | Penetapan pH..... | 16 |
| IV.5 | Penetapan Kadar Alkohol..... | 16 |
| IV.6 | Penetapan Kadar Asam Laktat | 16 |
| IV.7 | Pembuatan Penginduksi..... | 17 |
| IV.8 | Persiapan Hewan Uji..... | 17 |
| IV.9 | Uji Aktivitas Dislipidemia..... | 17 |
| IV.10 | Persiapan Darah Tikus | 18 |
| IV.11 | Penetapan Kadar Lipid Dalam Darah | 18 |
| IV.12 | Pengolahan Data..... | 18 |
| BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN..... | | 20 |
| BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN..... | | 26 |
| DAFTAR PUSTAKA | | 27 |
| LAMPIRAN | | 31 |

DAFTAR TABEL

| | |
|---|----|
| Tabel 2.1 Klasifikasi Kadar Lipid..... | 6 |
| Tabel 2.2 Pola Lipoprotein Pada Berbagai Tipe Dislipidemia | 9 |
| Tabel 4.1 Rerata kadar kolesterol sebelum induksi, setelah induksi dan setelah pengobatan dengan <i>water kefir</i> | 21 |
| Tabel 4.2 Rerata kadar trigliserida sebelum induksi, setelah induksi dan setelah pengobatan dengan <i>water kefir</i> | 22 |

DAFTAR GAMBAR

| | |
|--------------------------------------|---|
| Gambar 2.1 Struktur Kolesterol | 5 |
|--------------------------------------|---|

DAFTAR LAMPIRAN

| | |
|---|----|
| Lampiran 1 Bagan Alur Prosedur Kerja..... | 31 |
| Lampiran 2 Perhitungan Dosis | 33 |
| Lampiran 3 Tabel Standarisasi Water Kefir | 35 |
| Lampiran 4 Surat Persetujuan Etika Hewan..... | 36 |

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

| SINGKATAN | MAKNA |
|--------------|---|
| AHA | American Heart Association |
| ANOVA | Analysis Of Variance |
| BAL | Bakteri Asam Laktat |
| BB | Berat Badan |
| BSH | Bile Salt Hidrolase |
| C | Celcius |
| CHOD-PAP | Cholesterol Oxidase-Peroxidase Aminoantipyrine Phenol |
| GPO-PAP | Glyserol Peroxide Phosphat Acid |
| HDL | High Density Lipoprotein |
| HMG-COA | 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Koenzim A |
| IDL | Intermediate Density Lipoprotein |
| Kg | Kilogram |
| LDL | Low Density Lipoprotein |
| mg/dL | Miligram/Desiliter |
| mL | Mililiter |
| NaCl | Natrium Klorida |
| NaOH | Natrium Hidroksida |
| NCEP-ATP III | National Cholesterol Education Program Expert Panel-Adult Treatment Panel III |
| PJK | Penyakit Jantung Koroner |
| PTU | Propylthiouracil |
| T | Waktu (Hari) |
| VLDL | Very Low Density Lipoprotein |
| WHO | World Health Organization |

BAB I. PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Dislipidemia didefinisikan sebagai peningkatan kadar kolesterol total, Low Density Lipoprotein (LDL), trigliserida, atau penurunan kadar High Density Lipoprotein (HDL) ataupun kombinasi keduanya (Dipiro dkk., 2016). Sedangkan menurut Nelson (2013), dislipidemia mengacu pada peningkatan kolesterol, peningkatan trigliserida ataupun keduanya (Nelson, 2013). Dislipidemia adalah kelainan yang ditandai oleh tingginya konsentrasi lipid (lemak) dalam darah yang berhubungan dengan perkembangan aterosklerosis, penyebab penyakit jantung koroner (PJK) yang mendasari (Kaushik dkk., 2014). Selain itu, hiperkolesterolemia (peningkatan kolesterol serum) dan kelainan lain dalam lipid serum memainkan peran utama dalam pembentukan plak serta bentuk aterosklerosis lainnya, seperti penyakit arteri karotis perifer (Marie dkk., 2013).

Menurut American Heart Association pada jurnal Heart Disease and Stroke Statistics (2019), menyebutkan bahwa pada data tahun 2013 - 2016, sebanyak 92,8 juta orang atau 38,2 % orang dewasa di amerika memiliki kolesterol total lebih dari 200 mg/dL (AHA, 2019). Penyakit kardiovaskular (yang meliputi penyakit jantung koroner dan stroke) adalah penyakit tidak menular yang paling umum di dunia, dan merupakan penyebab 17,8 juta kematian pada tahun 2017 (WHO, 2019). Angka penderita penyakit jantung di Indonesia mencapai 1,017 juta orang, sedangkan penderita stroke mencapai 713,783 orang pada tahun 2018 (Risikesdas, 2018).

Berdasarkan perkiraan dari AHA, 42,8% atau 100.100.000 juta orang dewasa Amerika di atas usia 20 tahun memiliki kadar kolesterol total 200 mg/dL (5,17 mmol/L) atau lebih tinggi (Dipiro dkk., 2016). Dan untuk kadar trigliseridanya, menurut Jeppsen dkk (2019), Kadar trigliserida di dalam darah dikatakan tinggi apabila melebihi 199 mg/dL. Semakin tinggi kadar trigliserida di dalam darah suatu individu semakin tinggi pula risiko terkena penyakit kardiovaskular pada individu tersebut (Jeppsen dkk., 2019).

Uji klinis telah secara konsisten menunjukkan bahwa menurunkan kolesterol serum mengurangi perkembangan aterosklerotik dan kematian akibat PJK (Marie dkk., 2013). Dan dengan penurunan kadar trigliserida dapat menurunkan penyakit jantung koroner atau penyakit jantung iskemik (Jeppesen dkk., 2019).

Terapi awal untuk setiap gangguan lipoprotein adalah perubahan gaya hidup dengan asupan terbatas lemak total dan jenuh serta kolesterol dan sedikit peningkatan asupan lemak tak jenuh bersama dengan program olahraga teratur dan pengurangan berat badan jika diperlukan. Selain terapi itu, pemberian terapi obat antidislipidemia pun bisa dilakukan, dimana pengobatan penyakit dislipidemia lini pertama yang digunakan yaitu simvastatin (BNF, 2018). Akan tetapi, pada pengobatan jangka panjang dapat menimbulkan berbagai macam efek samping seperti asthenia, konstipasi, trombositopenia, mialgia, alopecia, gangguan hepar, ataupun miopati (BNF, 2018). Untuk menghindari efek samping karena obat tersebut, maka berpeluang untuk menemukan obat anti dislipidemia baru dari bahan yang lebih alami, dimana dinilai lebih aman seperti dari hasil fermentasi yaitu minuman probiotik.

Water kefir merupakan salah satu minuman probiotik berbasis air yang kaya akan probiotik hidup bermanfaat bagi kesehatan. Water kefir mengandung bakteri asam laktat, alkohol dan beberapa bakteri asam asetat. Dan bakteri yang sering ditemukan yaitu *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Kluyveromyces* dan *Acetobacter*. Dan disebutkan juga bahwa minuman probiotik dapat menurunkan kadar lipid atau pencegahan terhadap penyakit dislipidemia (Schneedorf, 2012). Berdasarkan hal tersebut, peneliti ingin menguji aktivitas antidislipid dari minuman probiotik. Meskipun, penelitian terkait minuman probiotik yang digunakan adalah water kefir, dimana belum ada penelitian sebelumnya yang meneliti minuman probiotik water kefir sebagai antidislipidemia.

1.2. Rumusan masalah

Apakah *water kefir* memiliki aktivitas antidislipidemia dengan parameter yang digunakan adalah kadar kolesterol dan trigliserida? Pada dosis berapa *water kefir* efektif sebagai antidislipidemia?

1.3. Tujuan dan manfaat penelitian

Mengevaluasi aktivitas antidislipidemia dari *water kefir* dan menentukan dosis efektif dari *water kefir* yang memiliki aktivitas antidislipidemia.

1.4. Hipotesis penelitian

Minuman probiotik *water kefir* diduga memiliki efek antidislipidemia dengan menurunkan kadar kolesterol dan menurunkan kadar trigliserida serum darah.

1.5. Tempat dan waktu Penelitian

Penelitian ini berlangsung 70 hari , yaitu pada bulan Januari – Maret 2020 dan dilakukan di Laboratorium Farmakologi, Bhakti Kencana University, Jl. Soekarno Hatta No. 754 - Jawa Barat.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Lipid, Kolesterol Dan Trigliserida

II.1.1 Lipid

Lipid adalah sekelompok zat lemak alami yang hadir dalam darah dan jaringan tubuh. Mereka termasuk kolesterol, ester kolesterol, trigliserida dan fosfolipid (Kaushik dkk., 2014).

Lipid berfungsi sebagai molekul bahan bakar, penyimpan energi yang sangat terkonsentrasi, molekul sinyal, komponen membran sel, dan pembawa vitamin yang larut dalam lemak, misalnya. A, D, E, dan K. Lipid dan turunan lipid berfungsi sebagai vitamin dan hormone. Lipid adalah kelompok beragam molekul yang larut dalam pelarut organik, dan berbeda dengan jenis biomolekul dan tidak membentuk polimer (Puri, 2011).

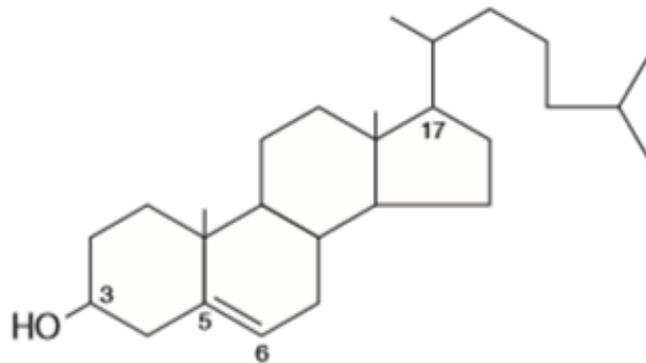
Menurut (Rodwell dkk., 2015), Klasifikasi Lipid terdiri dari :

- a. Lipid sederhana termasuk lemak dan lilin yang merupakan ester asam lemak dengan berbagai alcohol
- b. Lipid kompleks adalah ester dari gugus yang mengandung asam lemak selain alkohol dan satu atau lebih asam lemak. Mereka dapat dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu : fosfolipid, glikolipid (glikosfingolipid) dan lipid kompleks lainnya.
- c. Prekursor dan lipid turun yang terdiri dari asam lemak, gliserol, steroid, alkohol lain, aldehida berlemak, badan keton hidrokarbon, vitamin dan mikronutrien yang larut dalam lemak, dan hormon.

II.1.2 Kolesterol

Kolesterol dalam bahasa Yunani, chole berarti empedu, steros berarti padat, ol berarti alkohol adalah sterol paling penting dalam sel-sel hewan. Ini adalah satu-satunya steroid membran penting pada hewan dan manusia. Pada seorang pria 70 kg, sekitar 140 g kolesterol hadir, yang sebagian besar adalah kolesterol "bebas" (belum dipastikan) dalam membran sel. Kolesterol paling banyak terdapat pada jaringan yang mengandung banyak lipid membran, yaitu sistem saraf dan di otak mengandung kira-kira 30 g kolesterol. Kolesterol adalah produk metabolisme hewan dan terdapat dalam berbagai bahan makanan yang berasal dari hewan seperti kuning telur, daging, dan hati (Puri, 2011).

Kolesterol adalah lipid amipatik dan merupakan komponen struktural esensial pada membran plasma dan lipoprotein plasma (Murray dkk., 2009).



Gambar II.1 Struktur Kolesterol (Rodwell dkk., 2015)

Kolesterol merupakan komponen yang penting dan utama pada sel eukariotik (Gimpl, 2010). Kolesterol adalah prekursor sejumlah besar steroid, yang mencakup asam empedu, hormon adrenokorteks, hormon seks, vitamin D, glikosida jantung, sitosterol tumbuhan, dan beberapa dalam alkaloid (Murray dkk., 2009). Kolesterol tubuh dapat berasal dari makanan dan sintesis di dalam tubuh sekitar 700 mg/hari (Murray dkk., 2009). Kolesterol tubuh yang berasal dari makanan pada umumnya berasal dari hewan karena kolesterol tumbuhan sukar diserap usus. Contoh kolesterol yang berasal dari makanan di antaranya kuning telur, hati, dan otak (Levy dkk., 2015).

Kolesterol merupakan suatu lemak atau lipid dalam tubuh pada membrane plasma dan lipoprotein dari komponen struktural esensial (Anggraini dkk dan Rizki dkk., 2016). Dimana berdasarkan sumbernya, kolesterol ini dibagi menjadi 2, yaitu kolesterol eksogen dan kolesterol endogen. Kolesterol Eksogen berarti kolesterol yang berasal dari luar seperti dari makanan sedangkan kolesterol endogen merupakan kolesterol yang bersumber dari dalam tubuh kita sendiri yang di sintesis pada hati dan usus (Anggraini dkk., 2014). Kolesterol adalah zat penting yang diproduksi oleh sebagian besar sel dalam tubuh. Kolesterol digunakan untuk menjaga integritas dinding sel dan untuk biosintesis asam empedu dan hormon steroid. Kolesterol adalah molekul yang relatif tidak larut dalam air, tidak dapat beredar melalui darah saja. Jumlah kolesterol dan trigliserida bervariasi berdasarkan ukuran lipoprotein (Marie dkk., 2016).

Semua sel berinti dari tubuh dapat mensintesis kolesterol, termasuk hati, korteks adrenal, usus, ovarium, testis, kulit, dinding arteri, dan lain-lain. Tetapi yang paling penting adalah hati, terhitung setidaknya 50% dari total. Beberapa hormon sterol yang memproduksi jaringan endokrin, seperti korteks adrenal dan corpus luteum, memiliki tingkat sintesis kolesterol yang sangat tinggi. Sintesis kolesterol endogen berjumlah 0,5-1 g per hari, tergantung pada persediaan makanan. Diet rendah kolesterol meningkatkan sintesis, sedangkan diet tinggi kolesterol menekannya (Puri, 2011).

II.1.3 Trigliserida

Trigliserida adalah bentuk lemak efisien untuk menyimpan kalor yang penting dalam proses-proses yang membutuhkan energi pada tubuh (Hardisari dan Koiriyah, 2016). Trigliserida merupakan lipid paling sederhana yang juga disebut sebagai lemak atau lemak netral (Puri, 2011).

II.2 Klasifikasi Kadar Lipid

Klasifikasi Kadar Lipid plasma darah menurut NCEP-ATP III adalah sebagai berikut :

Tabel 2.1 Klasifikasi Kadar Lipid (Dipiro dkk, 2015)

| | |
|-------------------------|-----------------|
| Kolesterol Total | |
| <200 mg/dL | Yang diinginkan |
| 200-239 mg/dL | Batas Tinggi |
| ≥240 mg/dL | Tinggi |
| Trigliserida | |
| <150 mg/dL | Normal |
| 150-199 mg/dL | Batas Tinggi |
| 200-499 mg/dL | Tinggi |
| ≥500 mg/dL | Sangat Tinggi |

II.3 Definisi Penyakit

II.3.1 Dislipidemia

Lipid plasma yang utama yaitu kolesterol, trigliserid, fosfolipid dan asam lemak bebas tidak larut dalam cairan plasma (Ganiswarna dkk., 1995). Kolesterol, trigliserida, dan fosfolipid diangkut dalam aliran darah sebagai kompleks lipid dan protein yang dikenal sebagai lipoprotein (Dipiro dkk., 2009). Kolesterol, trigliserida, dan fosfolipid adalah lipid utama dalam tubuh dan diangkut sebagai kompleks lipid dan protein yang dikenal sebagai lipoprotein. Lipoprotein plasma adalah partikel bola dengan permukaan yang sebagian besar terdiri dari fosfolipid, kolesterol bebas, dan protein, dan inti yang sebagian besar terdiri dari trigliserida dan ester kolesterol (Dipiro dkk., 2011).

Lipoprotein plasma adalah partikel bola dengan permukaan yang sebagian besar terdiri dari fosfolipid, kolesterol bebas, dan protein, dan inti yang sebagian besar terdiri dari trigliserida dan ester kolesterol (Dipiro dkk., 2016).

Lipid plasma diangkut dalam kompleks yang disebut lipoprotein. Gangguan metabolisme yang melibatkan peningkatan spesies lipoprotein disebut hiperlipoproteinemia atau dislipidemia. (Katzung, 2019). Dislipidemia adalah penyebab utama terjadinya aterosklerosis seperti penyakit jantung koroner (PJK), penyakit serebrovaskular iskemik, dan penyakit pembuluh darah perifer (Goodman & Gilman, 2008).

Dislipidemia adalah peningkatan kolesterol total, kolesterol low-density lipoprotein (LDL), atau trigliserida; kolesterol lipoprotein densitas tinggi (HDL) rendah; atau kombinasi dari kelainan ini (Dipiro dkk., 2015)

Dislipidemia merupakan ketidakseimbangan lipid dalam darah berupa penurunan kadar HDL dan peningkatan kadar LDL, peningkatan kadar kolesterol total, dan peningkatan kadar trigliserida (Mustofa dkk., 2014).

Dislipidemia adalah suatu penyakit dimana terjadinya ketidakseimbangan lipid ataupun peningkatan kadar lemak dalam darah seperti kolesterol total, trigliserida, (Dense low-density lipoprotein) LDL ataupun penurunan kadar HDL yang merupakan salah satu kelaianan metabolisme (Rizki dkk dan Budiarto dkk., 2016).

II.3.2 Etiologi Dislipidemia

Dislipidemia disebabkan oleh metabolisme lipid dan lipoprotein yang abnormal (Khausik, 2014). Dislipidemia terjadi karena peningkatan kadar kolesterol serum yang parah, kebiasaan makan yang buruk selama bertahun-tahun, gaya hidup yang tidak aktif, dan faktor risiko kebiasaan hidup (misalnya, merokok dan obesitas) berkontribusi pada pengembangan aterosklerosis (Marie dkk, 2016).

Dislipidemia disebabkan karena kurangnya degradasi LDL oleh sel dan biosintesis kolesterol yang tidak diatur, dengan kolesterol total dan kolesterol LDL (LDL-C) berbanding terbalik dengan defisit LDL-Rs (Dipiro dkk, 2009). Dislipidemia dapat terjadi karena adanya kelainan genetik multipel ataupun dari faktor lingkungan (Dipiro dkk., 2016).

II.3.3 Klasifikasi Dislipidemia

Dislipidemia dibedakan atas lima macam berdasarkan jenis lipoprotein yang meningkat. Klasifikasi dislipidemia ini atas dasar fenotip plasma (Gunawan, 2016)

TIPE 1 : Tipe ini memperlihatkan hiperkilomikronemia pada waktu puasa bahkan dengan diet lemak normal dan biasanya disebabkan oleh defisiensi lipoprotein lipase yang dibutuhkan untuk metabolisme kilomikron. Trigliserida serum meningkat dan resiko kolesterol/trigliserida biasanya $<0,2/1$.

TIPE II : Pada tipe ini terjadi peningkatan LDL dan apoprotein B dengan VLDL kadar normal (tipe IIa) atau meningkat sedikit (tipe IIb). Gejala klinik timbul sejak masa anak pada individu homozigot, tetapi pada heterozigot gejala tidak muncul sebelum berumur 20 tahun. Paling umum, pada tipe II ini diduga disebabkan oleh penurunan jumlah reseptor LDL berafinitas tinggi.

TIPE III : Penimbunan IDL pada tipe ini mungkin disebabkan oleh blockade parsial dalam metabolisme VLDL menjadi LDL, peningkatan produksi apoprotein B atau peningkatan kadar apoprotein E total. Pada beberapa pasien dengan kelainan tipe III ditemukan defisiensi atau hilangnya apoprotein E. Pada kelainan ini kolesterol serum dan trigliserida meningkat (350-800 mg/dL).

TIPE IV : Hiperlipidemia tipe Iv terjadi karena peningkatan VLDL dengan hipertrigliseridemia. Pada tipe ini bersifat sekunder akibat penyakit lain, alkoholisme berat atau diet kaya karbohidrat dan biasanya pasien gemuk. Pada pasien ini terjdai intoleransi glukosa dengan reaksi insulin berlebih terhadap beban karbohidrat, dan lebih dari 40% disertai hiperurisemia.

TIPE V : Tipe ini memperlihatkan kumulasi VLDL dan kilomikron, mungkin karena gangguan katabolisme trigliserida endogen dan eksogen. Karena semua lipoprotein terdiri dari kolesterol, kadar kolesterol mungkin meningkat jika kadar trigliserida terlalu tinggi. Pasien ini memperlihatkan intoleransi terhadap karbohidrat dan lemak, serta hiperurisemia.

Tabel II.2 Pola Lipoprotein pada berbagai tipe dislipidemia (Gunawan, 2016)

| Pola Lipoprotein | Peningkatan utama dalam plasma | |
|------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| | Lipoprotein | Lipid |
| Tipe I | Kilomikron | Trigliserida |
| Tipe IIa | LDL | Kolesterol |
| Tipe IIb | LDL dan VLDL | Kolesterol dan trigliserida |
| Tipe III | IDL | Trigliserida dan kilomikron |
| Tipe IV | VLDL | Trigliserida |
| Tipe V | VLDL dan Kilomikron | Trigliserida dan kolesterol |

II.3.4 Terapi Farmakologi

II.3.4.1 Resin Asam Empedu

BARs (cholestyramine, colestipol, colesevelam) mengikat asam empedu di lumen usus, dengan gangguan bersamaan dari sirkulasi enterohepatik asam empedu, yang mengurangi ukuran asam empedu dan merangsang sintesis asam empedu hati dari kolesterol. Menipisnya kolesterol hati sehingga dapat meningkatkan biosintesis kolesterol dan jumlah LDL-R pada membran hepatosit dengan meningkatkan katabolisme dari plasma serta menurunkan kadar LDL. BAR bermanfaat dalam mengobati hiperkolesterolemia primer (hiperkolesterolemia familial, dislipidemia gabungan familial, dan hiperlipoproteinemia tipe IIa) (Dipiro dkk., 2015).

BARs meningkatkan ekskresi asam empedu, menyebabkan lebih banyak kolesterol dikonversi menjadi asam empedu. Penurunan konsentrasi kolesterol hepatosit menyebabkan peningkatan aktivitas HMA CoA reduktase dan jumlah reseptor LDL. Efek buruk pada usus, karena resin tidak diserap. Efek ini termasuk kembung, ketidaknyamanan perut, diare dan sembelit (Neal dkk., 2012).

II.3.4.2 Niasin

Niacin (asam nikotinat) mengurangi sintesis hati VLDL, yang pada gilirannya mengurangi sintesis LDL. Niasin juga meningkatkan HDL dengan mengurangi katabolisme. Penggunaan utama niasin adalah untuk dislipidemia campuran atau sebagai agen lini kedua dalam terapi kombinasi untuk hiperkolesterolemia. Ini adalah agen lini pertama atau alternatif untuk pengobatan hipertrigliseridemia dan dislipidemia dengan diabetes (Dipiro dkk, 2015).

Asam nikotinat mengurangi pelepasan VLDL dan karenanya menurunkan trigliserida plasma (hingga 30-50%). Ini juga menurunkan kolesterol (10-20%) dan meningkatkan HDL. Asam nikotinat adalah obat penurun lipid pertama yang mengurangi angka kematian secara keseluruhan pada pasien dengan penyakit arteri koroner, tetapi penggunaannya dibatasi oleh efek yang tidak diinginkan, termasuk pusing, dan palpitasi yang dimediasi oleh prostaglandin. Sehingga asam nikotinat sekarang hampir tidak pernah digunakan (Neal dkk., 2012).

II.3.4.3 Inhibitor Reduktase HMG-COA

Statin (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, dan simvastatin) mekanisme kerja dengan menghambat 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzim A (HMG-CoA) reduktase, mengganggu konversi HMG-CoA menjadi mevalonate, penurunan lipidnya yaitu dengan pembatasan laju biosintesis kolesterol. Pengurangan sintesis LD dan peningkatan katabolisme LDL yang dimediasi melalui LDL-R (Dipiro dkk, 2015)

HMG CoA reductase inhibitor (statin) adalah obat penurun lipid yang paling penting. Mereka sangat efektif dalam menurunkan kolesterol total dan LDL dan telah terbukti mengurangi kejadian penyakit jantung koroner dan kematian total. Memiliki sedikit efek samping dan merupakan obat pilihan pertama. Inhibitor HMG CoA reduktase menghambat sintesis kolesterol di hati. Ini merangsang ekspresi lebih banyak enzim, cenderung mengembalikan sintesis kolesterol menjadi normal bahkan di hadapan obat. Namun, efek kompensasi ini tidak lengkap dan reduksi kolesterol dalam hepatosit menyebabkan peningkatan ekspresi reseptor LDL, yang meningkatkan pembersihan kolesterol dari plasma. Efek samping jarang terjadi, yang utama adalah miopati. Insiden miopati meningkat pada pasien yang diberi terapi kombinasi dengan asam nikotinat atau fibrat. Statin tidak boleh diberikan selama kehamilan karena kolesterol sangat penting untuk perkembangan janin normal (Neal dkk., 2012)

Kolesterol total dan LDL dikurangi dengan cara yang berhubungan dengan dosis hingga 30% atau lebih ketika ditambahkan ke terapi makanan (Dipiro dkk, 2015).

Simvastatin salah satu obat dislipidemia golongan statin, dan merupakan obat lini pertama untuk pengobatan dislipidemia (Durlington, 2003). Simvastatin mempengaruhi hiperlipidemia terutama selama metabolisme lipid (Wang, 2013).

Menurut Harini (2009) dalam jurnal setiarto dkk., (2018) mekanisme simvastatin sebagai antihiperkolesterolemia yaitu dengan menghambat 3Hydroxy-3-Methyl Glutaryl Co-enzym A Reduktase (HMG Co-A Reduktase), yang merupakan enzim yang mengkatalisis HMG Co-A menjadi asam mevalonik. Cara kerjanya adalah menghambat pembentukan kolesterol di hati dan meningkatkan pembuangan LDL dari aliran darah.

Penghambatan terhadap HMG-CoA reduktase menyebabkan penurunan sintesis kolesterol dan peningkatan jumlah reseptor LDL yang terdapat dalam membran sel hati dan jaringan ekstrahepatik, sehingga kadar kolesterol total dan LDL dalam plasma turun. Dalam penelitian lain menyebutkan bahwa simvastatin bekerja dengan cara menghambat enzim HMG KoA reduktase dan mengakibatkan penurunan sintesis kolesterol dan juga dapat menurunkan kadar kolesterol dan menaikkan kadar HDL (Budiarto dkk., 2017).

II.3.4.5 Asam Fibrat

Monoterapi fibrat (gemfibrozil, fenofibrate, clofibrate) efektif dalam mengurangi VLDL, tetapi peningkatan timbal balik dalam LDL dapat terjadi, dan nilai kolesterol total dapat tetap relatif tidak berubah. Konsentrasi HDL plasma dapat meningkat 10% hingga 15% atau lebih dengan fibrat. Efek samping yang terjadi pada 3% hingga 5% pasien yaitu ruam, pusing, dan peningkatan sementara pada level transaminase dan alkaline phosphatase (Dipiro dkk., 2015). Fibrat menghasilkan penurunan LDL yang rendah (sekitar 10%) dan peningkatan HDL (sekitar 10%). Selain itu, dapat menurunkan kadar trigliserida plasma (sekitar 30%). Fibrat bertindak sebagai ligan untuk reseptor transkripsi nuklir, alfa reseptor yang diaktifkan proliferasi peroksisom (PPAR- α), dan merangsang aktivitas lipase lipoprotein. Fibrat adalah obat lini pertama pada pasien dengan kadar trigliserida plasma yang sangat tinggi yang berisiko pankreatitis. Dampak buruk. Semua fibrat dapat menyebabkan sindrom seperti myositis. Insidensi myositis meningkat dengan penggunaan bersamaan inhibitor CoA HMG, dan kombinasi tersebut harus digunakan dengan hati-hati (Neal dkk., 2012).

II.3.4.6 Ezetimibe

Ezetimibe dengan mekanisme menghambat penyerapan kolesterol dari usus, dan pilihan yang baik untuk terapi tambahan. Ezetimibe ini dapat menurunkan 18% pengurangan kolesterol LDL (Dipiro dkk., 2015).

Ezetimibe mengurangi penyerapan kolesterol (dan pitosterol) dan menurunkan kolesterol LDL dengan sedikit perubahan dalam kolesterol HDL. Ini mungkin sinergis dengan statin dan karenanya merupakan pilihan yang baik untuk terapi kombinasi (Neal dkk., 2012).

II.3.4.7 Suplementasi Minyak Ikan

Diet tinggi asam lemak tak jenuh ganda omega-3 (minyak ikan dapat mengurangi kolesterol, trigliserida, LDL, dan VLDL serta meningkatkan kolesterol HDL. Suplementasi minyak ikan bermanfaat pada pasien dengan hipertrigliseridemia, tetapi perannya dalam pengobatan tidak didefinisikan dengan baik (Dipiro dkk., 2015).

II.3.5 Terapi Non Farmakologi

Perubahan gaya hidup termasuk terapi diet, pengurangan berat badan, dan peningkatan aktivitas fisik. Yaitu dengan penurunan berat badan 10% pada pasien yang kelebihan berat badan. Secara umum, aktivitas fisik dengan intensitas sedang 30 menit sehari, berhenti merokok dan Perawatan pedoman Tekanan Darah Tinggi untuk pengendalian hipertensi. Tujuan terapi diet adalah untuk secara progresif mengurangi asupan lemak total, lemak jenuh, dan kolesterol (Dipiro dkk., 2009).

II.4 *Water Kefir*

II.4.1 Definisi *Water Kefir*

Water kefir adalah minuman fermentasi buatan berdasarkan pada larutan sukrosa dengan buah-buahan kering dan segar yang berbeda. Dalam proses tradisional persiapan kefir, butir kefir dimasukkan ke dalam larutan yang mengandung 8% sukrosa, buah-buahan kering. Fermentasi selama satu atau dua hari pada suhu kamar menghasilkan minuman yang keruh, berkarbonasi dan berwarna jernih, yang bersifat asam, mengandung gula dan sedikit alkohol (Gulitz dkk., 2011). *Kefir* merupakan fermentasi asam - alkohol yang secara tradisional dikonsumsi di Eropa Timur sebagai suspensi susu karena banyak manfaat bagi kesehatan. Ada beberapa jenis kefir diantaranya yaitu *Kefir d'aqua*, gula *kefir*, atau air *kefir* yang umumnya merupakan minuman fermentasi buatan rumah yang didasarkan pada larutan sukrosa dengan atau tanpa ekstrak buah (Schneedorf, 2012).

II.4.2 Kandungan Water Kefir

Water kefir mengandung bakteri asam laktat, alkohol dan beberapa bakteri asam asetat (Schneedrof, 2012). *Water kefir* merupakan hasil dari simbiosis kompleks antara bakteri dan ragi (yeast) yaitu dari bakteri *Lactobacilli* (*Lactobacilli Galactose*, *Lactobacilli brevis*, *Lactobacilli casei subsp. Casei*, *Lactobacilli paracasei subsp. Paracasei*, *Lactobacilli cesai subsp. Ramos*, *Lactobacilli cesai subsp. Tolerant*, *Lactobacilli coraciiform subsp. Torque ns*, *Lactobacilli fructose*, *Lactobacilli hilarities*, *Lactobacilli homophobia*, *Lactobacilli planta-rum*, *Lactobacilli pseudo plantarum*, *Lactobacilli admonishes*) dan *Streptococci/lactococci* (*Streptocococcus cremoris*, *streptocococcus faecalis*, *Streptocococcus Lactis*, *leuconostoc mesenteroides*, *Pediococcus damnosus*) serta *Yeasts* (*Saccharomyces Candida valida*, *Candida lambica*, *Kloeckera apiculenta*, *Hansenula yalbensis* (Herouder, 2010). Aktifitas fermentasi bakteri asam laktat diduga mempengaruhi penurunan kadar kolesterol LDL karena bakteri dalam produk tersebut menghasilkan asam-asam organik seperti asam propionat dan senyawa turunannya seperti ibuprofen (Pratama dan Probosari, 2012).

II.4.3 Manfaat Water Kefir

Menurut penelitian Firdausi dkk (2010), *water kefir* ini memiliki banyak manfaat diantaranya dapat mengobati berbagai penyakit seperti jantung, ginjal, paru-paru, hati, menurunkan kolestrol, meningkatkan nafsu makan serta membuat tubuh menjadi segar dan berenergi (Firdausi dkk., 2010). Sedangkan menurut Schneedorf (2012), *water kefir* ini memiliki aktifitas antiinflamasi atau anti peradangan dan apabila dengan penambahan *Lactobacillus acidophilus* dapat menurunkan kadar kolesterol darah.