

**UJI AKTIVITAS WATER KEFIR DALAM MEMPERBAIKI  
KADAR HDL DAN KADAR LDL PADA TIKUS PUTIH  
JANTAN DENGAN DIINDUKSI *Propylthiouracil* (PTU) DAN  
EMULSI LEMAK**

**LAPORAN TUGAS AKHIR**

**ARETA EVI WULANDARI**

**111161129**



**UNIVERSITAS BHAKTI KENCANA  
PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI  
BANDUNG**

**2020**

**LEMBAR PENGESAHAN**

**UJI AKTIVITAS WATER KEFIR DALAM MEMPERBAIKI  
KADAR HDL DAN KADAR LDL TIKUS PUTIH JANTAN  
DENGAN DIINDUKSI *Propylthiouracil* (PTU) DAN EMULSI  
LEMAK**

**LAPORAN TUGAS AKHIR**

Diajukan untuk memenuhi persyaratan kelulusan  
Program Strata Satu Farmasi

**Areta Evi Wulandari**

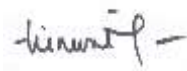
**11161129**

Bandung, 30 Juni 2020

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Serta,



(Apt. Widhya Aligita, M.Si.) (Dr. Apt. Marita Kaniawati, M.Si)

## ABSTRAK

# UJI AKTIVITAS WATER KEFIR DALAM MEMPERBAIKI KADAR HDL DAN KADAR LDL PADA TIKUS PUTIH JANTAN DENGAN DIINDUKSI *Propylthiouracil* (PTU) DAN EMULSI LEMAK

Oleh :

Areta Evi Wulandari

11161129

Dislipidemia didefinisikan sebagai peningkatan kadar kolesterol total, LDL, trigliserida, atau penurunan kadar HDL ataupun kombinasi keduanya. Water kefir merupakan minuman air fermentasi probiotik yang terbuat dari air dengan butir air kefir. Water kefir memiliki aktivitas antiinflamasi dan apabila ditambahkan dengan *Lactobacillus acidophilus* dapat menurunkan kadar kolesterol darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi aktivitas water kefir dalam memperbaiki kadar LDL dan HDL serta menentukan dosis efektif untuk HDL dan LDL. Metode yang digunakan adalah kuratif dengan pemberian PTU 10mg/kg BB tikus + emulsi lemak 2,94 ml/200g BB selama 28 hari sebagai penginduksi. Hewan kemudian dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan, yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, kelompok simvastatin 0,9 ml/kg BB tikus, serta kelompok water kefir dosis 90 ml/kg BB tikus, water kefir 180 ml/kg BB tikus, dan 270 ml/kg BB tikus. Pengobatan dilakukan selama 14 hari. Kadar HDL dan LDL sebagai parameter pengujian diukur sebanyak 3 kali, yaitu pada saat sebelum induksi (T0), setelah induksi (T28) dan setelah pengobatan (T42). Data analisis menggunakan statistik *one way* ANOVA. Pada akhir pengujian terdapat peningkatan

kadar HDL pada kelompok dosis 1, dosis 2, dosis 3 dan pembanding secara berturut – turut sebesar 65,39%, 105,35%, 125,57% dan 68,19% dan penurunan kadar LDL sebesar 39,15%, 44,93%, 50,92% dan 50,05%, sementara pada kelompok kontrol positif dan kontrol negatif tidak terdapat perubahan kadar yang signifikan. Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa water kefir memiliki aktivitas dalam memperbaiki kadar HDL dan kadar LDL. Dosis efektif yang dapat digunakan untuk HDL yaitu dosis 1 water kefir 90 ml/kg BB tikus dan untuk menurunkan kadar LDL yaitu dosis 2 water kefir 180 ml/kg BB tikus.

**Kata kunci** : dislipidemia, HDL, LDL, water kefir

## **ABSTRACT**

### **WATER KEFIR ACTIVITY TEST IN IMPROVING HDL AND LDL LEVELS IN Propylthiouracil (PTU) AND FAT EMULSION INDUCED MALE WHITE RAT**

**By**

**Areta Evi Wulandari**

**11161129**

*Dyslipidemia is defined as an increase in total cholesterol, LDL, triglyceride, or a decrease in HDL levels or a combination of both. Kefir water is a probiotic fermented water drink made of water and kefir water grains. Kefir water has anti-inflammatory activity and with the addition of Lactobacillus acidophilus can reduce blood cholesterol levels as well determining effective dosages for HDL and LDL. This study aims to evaluate the activity of water kefir in improving LDL and HDL levels as. The method used was curative by giving 10 mg PTU/kg body weight of rat + 2.94 ml/200g body weight fat emulsion for 28 days an induction. The rats were then divided into 6 treatment groups, that was the negative control group, the positive control group, the simvastatin 0.9 ml/kg body weight of rat, and the water kefir dose group 90 ml/kg body weight of rat, 180 ml/kg body weight rat, and 270 ml/kg body weight of rat. Treatment is carried out for 14 days. HDL and LDL levels 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 an increase in HDL levels in the dose 1, dose 2, dose 3 and comparison groups respectively by 65,39%, 105,35%, 125,57% and 68,19% and a decrease in LDL levels by 39,15%, 44,93%, 50,92% and 50,05% The positive control and negative control group did not show significant changes. This study concluded that water kefir have activity in improving HDL and LDL levels. Effective dose that can be used for HDL is a dose of 1 water kefir 90 ml/kg of BB rats and to lower LDL levels is a dose of 2 water kefir 180 ml/kg BB rats.*

**Keywords:** *dyslipidemia, HDL, LDL, water kefir*

## KATA PENGANTAR

Puji dan Syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT karena dengan rahmat, karunia serta hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan laporan penelitian yang berjudul “**UJI AKTIVITAS WATER KEFIR DALAM MEMPERBAIKI KADAR HDL DAN KADAR LDL PADA TIKUS PUTIH JANTAN DENGAN 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, adikku serta keluarga besarku 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. Marita Kaniawati, 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, Juni 2020



## DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN.....	i
ABSTRAK .....	ii
ABSTRACT .....	iv
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR TABEL .....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xii
Gambar 2.1 Water Kefir Grains      18.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiii
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG .....	xiv
BAB I .....	1
PENDAHULUAN.....	1
I.1 Latar Belakang.....	1
I.2 Rumusan Masalah.....	4
I.3 Tujuan Penelitian .....	4
I.4 Waktu dan Tempat Penelitian.....	4
BAB II.....	5
TINJAUAN PUSTAKA.....	5
II. 1 Definisi Penyakit.....	5
II.1.1 Dislipidemia.....	5
II.1.2Klasifikasi Dislipidemia.....	7
II.1.3 Etiologi.....	7
II.1.4 Lipoprotein.....	8
<i>e. High Density Lipoprotein (HDL)</i> .....	10
II.1.5 Golongan Obat Dislipidemia.....	10
II.2 Water Kefir.....	13
II.2.1 Pengertian Water Kefir .....	13

II.2.2 Kandungan Water Kefir .....	15
II.2.3 Manfaat Water Kefir .....	16
II.3 Uji Aktivitas Antidislipidemia .....	19
BAB III.....	21
METODOLOGI .....	21
BAB IV .....	22
ALAT DAN BAHAN .....	22
IV. 1 Alat.....	22
IV.2 Bahan .....	22
IV.3 Hewan Uji.....	22
BAB V .....	23
PROSEDUR PENELITIAN .....	23
V.1 Pengumpulan Bahan.....	23
V.2 Pembuatan Sediaan .....	23
V. 3 Pembuatan Penginduksi .....	25
V.4 Persiapan dan Perlakuan Hewan Uji .....	26
V.5 Persiapan Darah Tikus .....	27
V.6 Penetapan Kadar Lipid Dalam Darah.....	27
V.7 Pengolahan Data.....	28
BAB VI .....	29
HASIL DAN PEMBAHASAN .....	29
VI.1 <i>High Density Lipoprotein</i> (HDL).....	31
VI.2 <i>Low Density Lipoprotein</i> (LDL) .....	34
BAB VII .....	40
KESIMPULAN DAN SARAN.....	40
VII.1 KESIMPULAN .....	40
VII.2 SARAN .....	40

DAFTAR PUSTAKA.....	41
LAMPIRAN 1 .....	45
TABEL STANDARISASI WATER KEFIR .....	45
LAMPIRAN II .....	46
PERHITUNGAN DOSIS .....	46
LAMPIRAN III .....	48
PERSETUJUAN ETIK .....	48

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi Kadar Lemak Darah .....	8
Tabel 2.2 Obat Golongan Statin .....	14
Tabel 6.1 Rerata kadar HDL T0, T28 dan T42 .....	36
Tabel 6.2 Rerata kadar LDL T0.T28 dan T42.....	30

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Water Kefir Grains .....	18
-------------------------------------	----

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran I .....	49
Lampiran II .....	50
Lampiran III .....	52

## DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

<b>SINGKATAN</b>	<b>NAMA</b>
AHA	American Heart Association
ANOVA	Analysis Of Variance
BAL	Bakteri Asam Laktat
BB	Berat Badan
BARs	<i>Bile Acid Resins</i>
C	Celcius
CVD	<i>Cardiovascular Disease</i>
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
PJK	Penyakit Jantung Koroner
PTU	<i>Propylthiouracil</i>
T	Waktu (Hari)
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
WHO	World Health Organization

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **I.1 Latar Belakang**

Dislipidemia didefinisikan sebagai peningkatan kadar kolesterol total, LDL, trigliserida, atau penurunan kadar HDL ataupun kombinasi keduanya (Dipiro,2016). Menurut *American Heart Association* pada jurnal *Heart Disease and Stroke Statistics-2019 At-aGlance*, 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). Menurut *World Health Organization* (WHO) diperkirakan pada tahun 2020 angka kematian akibat dari penyakit kardiovaskular mencapai 23,6 juta orang terutama akibat penyakit jantung dan stroke. Angka penderita penyakit jantung di Indonesia mencapai 1.017.000 orang, sedangkan penderita stroke mencapai 713.783 orang pada tahun 2018 (Riskesdas, 2018).

Dislipidemia dapat menyebabkan aterosklerosis dan dengan demikian risiko penyakit jantung koroner dan stroke meningkat (El-Moselhy, 2011). Aterosklerosis adalah faktor risiko potensial untuk Penyakit Jantung Koroner (PJK) dan penyakit kardiovaskular atau *Cardiovascular Disease* (CVD). Peningkatan kadar kolesterol LDL berkorelasi dengan peningkatan risiko PJK (Vinik, 2005; Kumar 2010). Menurut WHO, CVD menyumbang sekitar 29% dari semua kematian di seluruh dunia dan PJK merupakan penyebab utama kematian terkait CVD (Kumar, 2010).



Pengontrolan kadar kolesterol di dalam darah penting bagi masyarakat agar penyakit-penyakit yang didahului oleh dislipidemia dapat dihindari. Pemeriksaan berkala terhadap profil lipid penting dilakukan, agar dislipidemia dapat dideteksi sedini mungkin, sehingga dapat dilakukan penanganan sedini mungkin. Dislipidemia dapat diatasi dengan olahraga teratur, perubahan gaya hidup menjadi gaya hidup yang sehat, dengan medikamentosa ataupun dengan herbal. Pengobatan dengan herbal dapat menjadi alternatif dikarenakan herbal cukup populer di masyarakat Indonesia dan efek samping herbal relatif lebih sedikit.

Terapi Farmakologi penyakit dislipidemia adalah dengan menggunakan obat penurun lipid seperti statin, azetidinone dan *nicotinic acid*. Namun obat penurun lipid juga memiliki efek samping yang berbeda seperti statin memiliki efek samping mialgia (nyeri otot), miopati (kelainan otot), nyeri perut, dan terjadi hepatotoksik, sedangkan fibrat memiliki efek samping kembung, sebah, dan mual. Selain menggunakan obat, untuk mengatasi dislipidemia direkomendasikan mengonsumsi serat sebanyak 27 g per hari dengan serat larut air sebanyak 10–25 g dan serat tidak larut air sebanyak 2 g (*American Association of Clinical Endocrinologist*. 2012). Rekomendasi terapi dapat meliputi perubahan perilaku yang meliputi aktivitas fisik dan nutrisi (Jellinger, 2012). Prinsip intervensi farmakologis menggunakan obat penurun lipid terhadap target primer dilakukan pada pasien dengan konsentrasi awal LDL di atas target terapi (Erwinanto,2013). Hal ini menyebabkan terapi farmakologis

yang sudah ada tidak bisa digunakan sebagai terapi preventif dislipidemia.

Water kefir merupakan minuman air fermentasi probiotik yang dibuat dengan menyuntikkan air dengan butir air kefir. Air kefir biji-bijian juga dikenal sebagai biji kefir manis, tanaman Gingerbeer, lebah California, tibicos, biji tibis, kompleks tibi, kristal air Jepang (Pidoux 1989; Zoe 2010; Boeitus 2011). Mikroorganisme yang ditemukan dalam butir air kefir adalah *lactobacilli*, *lactococci*, dan *Yeasts* (Bottazzi,dkk 1994).

Water kefir memiliki beberapa keunggulan diantaranya kadar alkohol yang dihasilkan lebih rendah dan kandungan lemak yang ada sangat sedikit jumlahnya, dibandingkan kefir berbahan baku susu (Supriono, 2008 dalam Mubin, 2016). Selain itu, karena rasanya yang sedikit asam , maka water kefir sebagai minuman kesehatan akan lebih disukai oleh masyarakat dari pada milk kefir yang memilik rasa asam yang lebih kuat (Sampurno, 2012). Di Indonesia, kefir mulai digemari oleh masyarakat sebagai makanan fungsional, karena khasiatnya yang dipercaya secara empiris mampu mencegah dan mengobati berbagai penyakit seperti jantung, ginjal, paru-paru, hati, menurunkan kolesterol, diabetes, meningkatkan nafsu makan serta membuat tubuh menjadi segar dan berenergi (Firdausi dkk, 2010). Berdasarkan hal tersebut , peneliti ingin menguji aktivitas antidislipidemia dari minuman probiotik. Minuman probiotik yang akan diteliti adalah

water kefir, di mana belum ada penelitian sebelumnya yang meneliti minuman probiotik water kefir sebagai antidislipidemia.

## **I.2 Rumusan Masalah**

1. Apakah water kefir memiliki aktivitas dalam memperbaiki kadar HDL dan kadar LDL?
2. Pada dosis berapa water kefir efektif dalam memperbaiki kadar HDL dan kadar LDL ?

## **I.3 Tujuan Penelitian**

1. Mengevaluasi aktivitas water kefir dalam memperbaiki kadar LDL dan HDL
2. Mengetahui dosis efektif pada HDL dan LDL

## **I.4 Waktu dan Tempat Penelitian**

Penelitian dilakukan pada bulan Januari – Maret 2020 di Laboratorium Farmakologi Universitas Bhakti Kencana Bandung, yang beralamatkan di Jl. Soekarno – Hatta No 754, Bandung, Jawa Barat

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **II. 1 Definisi Penyakit**

##### **II.1.1 Dislipidemia**

Dislipidemia ialah keadaan kadar lipid yang abnormal pada plasma dan mencakup spektrum yang luas. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida serta penurunan kadar HDL (Dipiro et al, 2015). Dislipidemia sering disebut juga kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kadar lipid dalam darah yang berlebih dapat menyebabkan penyakit metabolik diantaranya yaitu hipertensi, stroke, diabetes melitus, hipertensi, dan dapat menyebabkan aterosklerosis yang disebabkan karena saluran peredaran darah tersumbat oleh lemak yang menumpuk (Medicalogy.2019)

Tabel 2.1 Kadar Lemak Darah Dalam Tubuh

<b>LDL</b>	
< 100 mg/dL	Optimal
100 – 129 mg/dL	Hampir optimal
130 – 159 mg/dL	Waspada
160 – 189 mg/dL	Melebihi batas – berisiko penyakit kardiovaskular
>190 mg/dL	Risiko tinggi penyakit kardiovaskular
<b>HDL</b>	
>40 mg/dL	Risiko tinggi penyakit kardiovaskular
40 – 59 mg/dL	Waspada
≥ 60 mg/dL	Optimal
<b>Kolesterol total</b>	
< 200 mg/dL	Optimal
200 – 239 mg/dL	Waspada
>240 mg/dL	Risiko tinggi penyakit kardiovaskular
<b>Trigliserida</b>	
< 150 mg/dL	Optimal

Tabel 2.1 Kadar Lemak Darah  
Dalam Tubuh (Lanjutan)

150 – 199 mg/dL	Garis batas – waspada
200- 499 mg/dL	Risiko tinggi penyakit kardiovaskular
>500 mg/dL	Risiko sangat tinggi penyakit kardiovaskular

(Dipiro et al, 2015)

### **II.1.2Klasifikasi Dislipidemia**

Dislipidemia diklasifikasikan menjadi 2, yaitu : (PERKENI.2015)

1. Dislipidemia primer yaitu dislipidemia akibat kelainan genetik. Dislipidemia berat umumnya karena hiperkolesterolemia familial, dislipidemia remnan, dan hipertrigliseridemia primer.
2. Dislipidemia sekunder yaitu disebabkan oleh suatu keadaan seperti hiperkolesterolemia yang diakibatkan oleh hipotiroidisme, nefrotik syndroma, kehamilan, anoreksia nervosa, dan penyakit hati obstruktif.

### **II.1.3 Etiologi**

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 et al, 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, 2009). Dislipidemia dapat terjadi karena adanya kelainan genetik multipel ataupun dari faktor lingkungan ( Dipiro, 2016).

#### **II.1.4 Lipoprotein**

Lipoprotein adalah rakitan makromolekul yang mengandung protein dan lipid, termasuk kolesterol bebas dan teresterifikasi, trigliserida, dan fosfolipid. Dalam semua lipoprotein, lipid yang paling tidak larut dalam air (ester kolesterol dan trigliserida) adalah komponen inti, dan komponen yang lebih larut dalam air (apoprotein, fosfolipid, dan kolesterol tidak teresterifikasi) terletak di permukaan (Goodman & Gilman's, 2011). Apolipoprotein berfungsi untuk mempertahankan struktur lipoprotein dan mengarahkan metabolisme lipid. Lipoprotein dibedakan menjadi 5 golongan besar yaitu : (Katzung,dkk,2012)

##### ***a. Kilomikron***

Kilomikron terbentuk di usus dan membawa trigliserida yang berasal dari makanan, kolesterol yang tidak diesterifikasi, dan ester kolestrol (Katzung.2012)

Kilomikron adalah lipoprotein plasma densitas terbesar dan terendah karena kaya akan trisilgliserol. Pada individu normal, kilomikron terdapat dalam plasma selama 3-6 jam setelah makan yang mengandung lemak, tidak ada kilomikron yang tersisa setelah 10-12 jam (Goodman & Gilman's. 2012)

### ***b. Intermediate Density Lipoprotein (IDL)***

Beberapa diantara IDL mengalami endositosis langsung oleh hati, sisanya dikonversi menjadi LDL dengan menghilangkan trigliserida yang di perantarai oleh lipase hati.

### ***c. Very Low Density Lipoprotein (VLDL)***

*Very-Low-Density Lipoprotein* (VLDL) atau pre – betalipoprotein merupakan lipoprotein yang terdiri dari 60% trigliserida (endogen) dan 10-15% kolesterol (Gunawan,dkk., 2007). VLDL disekresikan oleh hati dan mengekspor trigliserida ke jaringan perifer. VLDL mengandung apo B100 dan beberapa apo C. Trigliserida VLDL dihidrolisis oleh LPL, yang menghasilkan asam lemak bebas untuk disimpan di jaringan adiposa dan untuk oksidasi dalam jaringan seperti otot jantung dan otot rangka. Menipisnya trigliserida menghasilkan sisa yang disebut lipoprotein berdensitas menengah (IDL).

### ***d. Low Density Lipoprotein (LDL)***

*Low density lipoprotein* (LDL) atau beta lipoprotein merupakan lipoprotein pengangkut kolesterol tersebar didalam pada manusia yaitu kisaran 70%. LDL dikatabolisme terutama dalam hepatosit dan sel-sel lain oleh endositosis yang dimediasi reseptor. Ester kolesterol dari LDL dihidrolisis, menghasilkan kolesterol bebas untuk sintesis membran sel. Sel juga mendapatkan kolesterol melalui sintesis melalui jalur yang melibatkan pembentukan asam mevalonat oleh HMG-CoA reduktase. Produksi enzim ini dan reseptor LDL diatur secara transkripsi oleh kandungan kolesterol dalam sel. Biasanya, sekitar 70% LDL dikeluarkan dari plasma oleh hepatosit. Bahkan



lebih banyak kolesterol dikirim ke hati melalui IDL dan kilomikron. Tidak seperti sel-sel lain, hepatosit dapat menghilangkan kolesterol melalui sekresi empedu dan dengan konversi menjadi asam empedu (Katzung.2012 )

#### ***e. High Density Lipoprotein (HDL)***

*High Density Lipoprotein* (HDL) atau disebut juga alfa lipoprotein merupakan lipoprotein protektif yang memunculkan risiko penyakit jantung koroner (Gunawan, dkk, 2009).

HDL disekresi oleh hati dan usus. HDL juga memperoleh kolesterol dari jaringan perifer, melindungi homeostasis kolesterol sel. HDL dapat mengantarkan ester kolesteri langsung ke hati melalui reseptor docking (reseptor pemulung, SR-BI) yang tidak menyebabkan endositosis lipoprotein (Katzung, 2012).

### **II.1.5 Golongan Obat Dislipidemia**

#### **a. Golongan Statin**

Golongan Statin dapat menghambat reduktase *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme* (HMG-CoA), menghambat HMG-CoA menjadi mevalnoat, mengurangi katabolisme LDL. Bila digunakan sebagai terapi golongan Statin paling banyak digunakan (Dipiro et al, 2015). Terapi kombinasi antara Statin dengan BARs (*Bile Acis Resins*) rasional karena jumlah LDL dapat meningkat, menyebabkan kolesterol LDL menurun lebih tinggi. Terapi kombinasi Statin dengan Ezetimibe juga rasional karena Ezetimibe dapat menghambat penyerapan kolesterol di usus. Efek samping pada penggunaan

golongan Statin terjadi konstipasi 10%, peningkatan kreatinin kinase, dan miopati (Dipiro et al, 2015).

Tabel 2.2 Obat Golongan Statin  
(ISO 2014)

<b>Bahan Aktif</b>	<b>Bentuk Sediaan</b>	<b>Kekuatan</b>
Simvastatin	Tablet	5mg, 10 mg, 20 mg,
Atorvastatin	Tablet	10 mg, 20 mg, 40 mg
Lovastatin	Tablet	10 mg, 20 mg, 40 mg
Pravastatin	Tablet	10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg
Fluvastatin	Kapsul	20 mg , 40 mg
	Tablet	80 mg
	Extended Release	

#### b. Golongan Fibrat

Terapi Fibrat yaitu Gemfibrozil, Fenofibrat, dan Clofibrat. Golongan fibrat efektif dalam mengurangi VLDL, LDL, dan nilai kolesterol total. Konsentrasi HDL dalam plasma dapat meningkat menjadi 10%-15%. Gemfibrozil dapat mengurangi sintesis VLDL dan lebih beresiko menyebabkan miopati dibandingkan fenofibrat jika dikombinasi dengan Statin. Jika Fibrat diberikan bersamaan dengan

statin maka sebaiknya waktu pemberiannya dipisah, misalnya Fibrat pada pagi hari dan Statin diberikan pada malam hari. Penggunaan Clofibrate kurang efektif dibandingkan Gemfibrozil atau Niacin dalam mengurangi produksi VLDL (Charles, 2009). Fenofibrat merupakan golongan fibrat yang baik jika dikombinasi dengan Statin untuk menurunkan kadar trigliserida dan meningkatkan kadar kolesterol HDL dengan Dislipidemia campuran dan penyakit jantung koroner (Goldfine et al, 2011).

Efek samping Fibrat yaitu gangguan gastrointestinal (GI) terjadi pada, ruam, pusing, pandangan kabur, vertigo, sembelit, diare (Charles, 2009)

#### *c. Bile Acid Resins*

BARs (cholestyramine, colestipol, colesevelam) dapat bekerja dengan cara mengikat asam empedu di dalam usus dan meningkatkan LDL. BARs digunakan untuk mengobati hiperkolesterolemia primer.

Efek samping BARs yaitu konstipasi, kembung, obstruksi GI, dan mengurangi bioavailabilitas obat seperti warfarin, asam nikotinat, asetaminofen, loperamid, hydrocortison. Interaksi obat dapat dihindari dengan selang waktu 6 jam atau lebih antara BARs dengan penggunaan obat lain (Dipiro et al, 2015).

#### *d. Ezetimibe*

Ezetimibe merupakan obat penurun lipid yang dapat menghambat kolesterol tanpa mempengaruhi absorpsi nutrisi yang larut dalam lemak dan merupakan pilihan yang tepat untuk meningkatkan efektivitas terapi yang dikombinasi dengan Statin.

Efek samping Ezetimibe yaitu dapat mengalami gangguan gastrointestinal (GI) 4%, sakit kepala, kelelahan, miopati, hepatitis (Dipiro et al, 2015).

#### e. Golongan Niacin

Niacin merupakan obat penurun lipid yang dapat mengurangi sintesis dalam hati dari VLDL. Niacin juga dapat meningkatkan HDL dengan mengurangi katabolisme. Penggunaan Niacin digunakan untuk terapi dislipidemia campuran atau sebagai kombinasi untuk hiperkolesterolemia. Pada dosis maksimum Niacin diberikan dengan makanan secara perlahan-lahan untuk meminimalkan dosis Niacin. Obat golongan Niacin sangat baik bila dikombinasi dengan Statin karena dapat menghasilkan kadar lipid dalam plasma yang signifikan (Dipiro et al, 2015).

## **II.2 Water Kefir**

### **II.2.1 Pengertian Water Kefir**

Butir kefir air dikenal dengan berbagai nama, namun paling sering disebut tibicos, kristal air Jepang, dan lebah California, dan juga biasan disebut sebagai Lebah Australia, Lebah Afrika, Lebah Jahe, Pabrik Bir Jahe, Beras Laut, atau Aqua Gems dan masih banyak sebutan lainnya di setiap negara. Di Jerman dapat disebut Piltz; di Italia disebut Kefir, di Frutt dan Prancis water kefir disebut Graines Vivantes, di Meksiko disebut tibicos atau tibi digunakan untuk membuat minuman fermentasi yang disebut Tepache, terbuat dari nanas, gula merah, dan kayu manis. Karena sifat bakteri dan ragi yang

sangat aktif, ada banyak variasi kultur yang tepat yang menghasilkan minuman kefir air bersoda.

Bibit kefir terdiri dari 2 macam, yang lebih umum dan mudah dikenali adalah bibit kefir susu sementara yang lain adalah bibit kefir air. Bibit kefir air adalah penemuan yang relatif baru sementara sejarah bibit kefir susu berusia lebih dari 2.000 tahun, keduanya memfermentasi kefir menjadi dua macam, yaitu kefir susu dan kefir air. Secara umum keduanya bermanfaat mencegah dan mengobati tuberkulosis, maag, diare, radang usus, infeksi saluran kemih, kanker prostat dan HIV. Mereka juga membantu mengontrol hipertensi dan diabetes. (Sandra,2012).

Water kefir atau kristal alga jepang berasal dari pegunungan Kaukasus Georgia, kristal alga jepang juga sebagai penghasil Oksigen, besar manfaat yang dapat di ambil dari kristal alga jepang. Masyarakat Kaukasus telah mengetahui kemampuan dari kristal alga jepang dan sudah meminum air rendaman dari kristal alga jepang sejak kecil, oleh sebab itu di tempat kristal alga jepang tumbuh penduduknya dapat berumur panjang, bisa mencapai umur 110 tahun.



**Gambar 2.1: water kefir atau kristal alga jepang**

(<https://www.rumahkefir.com/2015/02/water-kefir-grains-kristal-alga-jepang.html>)

## **II.2.2 Kandungan Water Kefir**

Kefir adalah produk fermentasi yang memiliki kandungan alkohol sebesar 0,5-1,0% dan asam laktat sebesar 0,9-1,11% (Wulansari.D,2019). Kefir air dibuat dari campuran air, buah-buahan kering (kismis, potongan kecil dari lemon) dan gula pasir (Gulitz dkk., 2011). Water kefir dengan bahan baku 4 jenis gula yaitu gula pasir, gula batu, *raw sugar*, dan nira tebu memiliki kisaran nilai pH 5,91 - 5,98, sedangkan nilai total asam berkisar 0,612-1,950%. Water kefir memiliki keunggulan diantaranya, yaitu kadar alkohol yang dihasilkan lebih rendah dan kandungan lemak yang ada sangat sedikit jumlahnya dibandingkan kefir berbahan baku susu. (Sampurno,2012).

Pada kefir dapat pula dijumpai antimikroba seperti asam laktat, asam asetat, asam format, hidrogen peroksida, diasetil asetaldehid, karbondioksida, alkohol dan bakteriosin akan kaya manfaat apabila

dikonsumsi. Hal ini dikarenakan kandungan antimikroba tersebut dapat meningkatkan sistem pertahanan tubuh. (Maheswari,2009 dalam Michael,2014).

Water kefir merupakan simbiosis kompleks antara bakteri dan ragi (yeast) dari *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).

### **II.2.3Manfaat Water Kefir**

Di Indonesia kefir mulai digemari oleh masyarakat sebagai makanan fungsional, karena khasiatnya dipercaya yang secara empiris mampu mencegah dan mengobati berbagai penyakit seperti jantung, ginjal, paru-paru, hati, menurunkan kolestrol, meningkatkan nafsu makan serta membuat tubuh menjadi segar dan berenergi. (Firdausi dkk,2010). Berdasarkan pengalaman masyarakat kefir dapat digunakan sebagai obat sakit tenggorokan, pilek, masuk angin, badan mudah berkeringat dingin, tidak mudah cape, sakit perut. (Hermanto,2009).

Kefir juga mempunyai manfaat untuk mengobati penyakit syaraf, benjolan di dalam tubuh, bronchitis, saemtlichen sideroblasten, serangan jantung, empedu, liver, infeksi ginjal, sakit kuning, penyakit usus, susah BAB, kurang darah, DM tipe2, serta penyakit luar dan eksim. (Merile,2010 ; Kasriadi,2011).

Pada kefir susu , jumlah kandungan bakteri asam laktat mempengaruhi penurunan kolesterol LDL. Sebuah review penelitian yang telah dilakukan Lay-Gaik Ooi dan Min-Tze Liong menyebutkan bahwa dosis efektif jumlah kandungan bakteri dalam menurunkan kolesterol LDL adalah kisaran antara 107-1011CFU/hari pada manusia dan 107-109 CFU/hari pada hewan percobaan. Jumlah kandungan bakteri asam laktat pada kefir susu sapi adalah 107 CFU/ml, sehingga dosis tersebut sudah mencapai kisaran dosis efektif jumlah kandungan bakteri asam laktat yang diuji pada tikus. Salah satu bakteri asam laktat yang terdapat dalam kefir susu sapi adalah spesies *Lactobacillus*. Sebuah penelitian melaporkan bahwa *species Lactobacillus* dapat mensintesis niasin. Niasin berfungsi dapat menurunkan mobilisasi asam lemak sehingga menurunkan pembentukan VLDL di hati. Menurunnya produksi VLDL menyebabkan penurunan konversi VLDL menjadi kolesterol LDL (Pratama,Eka. 2012). Sedangkan menurut Schneedorf pada tahun 2012, water kefir ini memiliki aktifitas antiinflamasi atau anti peradangan dan apabila dengan penambahan *Lactobacillus acidophilus* dapat menurunkan kadar kolesterol darah.



Bakteri merupakan kelompok mikroorganisme yang memiliki peranan penting dalam kehidupan manusia. Sebagian kecil dapat merugikan dan selebihnya menguntungkan. Salah satu bakteri yang menguntungkan bagi manusia adalah bakteri asam laktat yang telah banyak dimanfaatkan dalam berbagai kebutuhan manusia, mulai dari pemeliharaan kesehatan hingga dimanfaatkan sebagai preservasi berbagai produk. Bakteri Asam Laktat khususnya genus *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* merupakan bagian dari flora normal pada saluran pencernaan manusia. *Lactobacillus* merupakan probiotik yang dapat memberikan efek yang menguntungkan bagi kesehatan seperti menstimulasi sistem kekebalan tubuh, menurunkan kadar kolesterol, pencegahan kanker kolon dan pencegahan dermatitis atopik pada anak – anak. (Fadhilah.,dkk.2015)

Menurut FAO, probiotik didefinisikan sebagai mikroorganisme hidup yang apabila dikonsumsi dalam jumlah memadai dapat memberikan manfaat bagi kesehatan inangnya dan bersifat strain spesifik. Hampir semua jenis probiotik merupakan golongan bakteri asam laktat (BAL) yang secara umum banyak digunakan dalam industri fermentasi. Pemanfaatan probiotik dalam meningkatkan kesehatan tubuh sangat ditentukan oleh sifatnya yang stabil tetap dalam keadaan hidup, sejak dikonsumsi hingga mencapai usus manusia. Viabilitas sel mikroba dalam produk probiotik harus mencapai 10<sup>7</sup>-10<sup>9</sup> cfu/g, karena viabilitas probiotik akan mengalami penurunan selama penyimpanan dan pada saat berada dalam sistem pencernaan. Hal ini disebabkan karena faktor lingkungan yang tidak menguntungkan dalam

kelangsungan hidup bakteri probiotik, diantaranya adalah pH dan garam empedu dalam sistem pencernaan.

Sirilun et al., (2010) mengungkapkan kemampuan dari *Lactobacillus plantarum* dalam menurunkan kolesterol hingga 25,41%. Penelitian serupa juga diujikan terhadap probiotik yang sama terbukti dapat menurunkan kolesterol dalam darah. Dengan hasil beragam beberapa penelitian lainnya juga menunjukkan hasil positif terkait aktivitas probiotik jenis *Lactobacillus* tersebut dalam menurunkan kolesterol ketika diujikan secara *in vitro*. Mekanisme yang diduga adalah kemampuan dari probiotik yang dapat mendegradasi kolesterol menjadi koprostanol, yaitu suatu sterol yang tidak dapat diserap usus yang kemudian bersama sisa kolesterol lainnya akan dikeluarkan bersama feses. Selain itu probiotik juga menghasilkan enzim yang disebut *Bile Salt Hydrolase* (BSH), yaitu enzim yang dapat mendekongugasi garam empedu.

### **II.3 Uji Aktivitas Antidislipidemia**

Pada uji aktivitas water kefir sebagai antidislipidemia diawali dengan menginduksi hewan percobaan dengan induksi *Propilthyouracil* (PTU) dan Emulsi Lemak selama 14 hari dengan menggunakan pembanding Simvastatin. PTU atau *Propilthyouracil* merupakan obat yang sering digunakan untuk hipertiroid dengan indikator naiknya kadar thyroid stimulating hormone atau yang dikenal dengan nama TSH. PTU merupakan anatagonis hormon tiroid. Pada keadaan normal hormon tiroid dapat meningkatkan metabolisme lemak dengan cara meningkatkan pembentukan reseptor IDL pada sel – sel hati,

sehingga terjadi pemindahan LDL yang cepat dari plasma dan sekresi Lipoprotein kolesterol oleh sel – sel hati (Wibowo.2009)

Emulsi lemak merupakan emulsi steril berwarna putih, biasanya digunakan untuk menyediakan lemak termasuk asam lemak esensial untuk pasien yang perlu diberi makan secara intravena (melalui tabung kecil yang ditempatkan ke dalam vena), emulsi lemak atau sering juga disebut sebagai emulsi lipid yang digunakan dalam nutrisi parenteral (Delgado-roche, dkk. 2014)

Simvastatin adalah senyawa yang diisolasi dari jamur *Penicillium citrinum*. Senyawa tersebut memiliki struktur yang mirip dengan HMG-CoA reduktase. Mekanisme kerja simvastatin yaitu menghambat HMG-CoA reduktase secara kompetitif pada proses sintesis kolesterol di hati. Simvastatin menghambat HMG-CoA reduktase mengubah asetil-CoA menjadi asam mevalonat (Witztum, 1996). Simvastatin menginduksi suatu peningkatan reseptor LDL dengan afinitas tinggi. Simvastatin dapat meningkatkan kecepatan ekstraksi LDL oleh hati, sehingga mengurangi simpanan LDL plasma (Katzung, 2012).