

**PERBEDAAN PENGARUH ANTARA PEMBERIAN BEKATUL DENGAN
LOVASTATIN TERHADAP KADAR LDL DARAH**

Penelitian Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*)
yang Diberi Diet Tinggi Kolesterol

Karya Tulis Ilmiah

untuk memenuhi sebagian persyaratan
untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Diajukan oleh:

Maria Maudy Margareth

01.206.5221

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2010

**PERBEDAAN PENGARUH ANTARA PEMBERIAN BEKATUL DENGAN
LOVASTATIN TERHADAP KADAR LDL DARAH**

**Penelitian Experimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus
norvegicus*) yang Diberi Diet Tinggi Kolesterol**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Maria Maudy Margareth

012065221

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal 22 September 2010
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I



dr. Nur Anna C. Sadyah, Sp. PD.

Anggota Tim Penguji



dr. Erwin Budi Cahyono, Sp. PD.

Pembimbing II



dr. Ophi Indria Desanti, MPH.



dr. A. Fuadi, Sp. B. KBD, M.Kes.

Semarang,

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr.dr. H. Taufiq R. Nasihun, M.Kes, Sp.And.

PRAKATA

Puji syukur kehadiran Tuhan YME atas segala kasih dan anugrahNya sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah dengan judul "PERBEDAAN PENGARUH ANTARA PEMBERIAN BEKATUL DENGAN LOVASTATIN TERHADAP KADAR LDL DARAH" Penelitian Experimental pada Tikus Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diberi Diet Tinggi Kolesterol tepat pada waktunya.

Tujuan dari penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini adalah untuk memenuhi tugas dan melengkapi syarat dalam menempuh program pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Atas selesainya penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini, penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Dr. dr. H. Taufiq R. Nasihun, M.Kes, Sp. And., Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah membantu dalam pemberian ijin penelitian.
2. dr. Nur Anna C. Sadyah, Sp. PD. dan dr. Ophi Indria Desanti, MPH. selaku pembimbing, yang senantiasa memberikan bimbingan dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
3. dr. Erwin Budi Cahyono, Sp. PD. dan dr. A. Fuadi, Sp. B. KBD, M.Kes. selaku penguji, yang telah memberikan banyak masukan dalam penyelesaian Karya Tulis Ilmiah ini.
4. Tuhan Yesus, untuk harapan dan pertolongan selama proses penyelesaian Karya Tulis Ilmiah ini.

5. **Papa, Mama, Adit, tante Okye, om Hans, dan om Welly** terkasih, atas dukungan moral, material dan doa yang tulus dan tiada berkesudahan selama penyelesaian Karya Tulis Ilmiah ini.
6. **Mbak Kartika dan rekan-rekannya di Laboratorium Biologi FMIPA UNNES Semarang** yang telah membantu penulis dalam melaksanakan penelitian.
7. **Hellen, Sasa, Wisnu, Osin, Andrew dan seluruh teman-teman terutama angkatan 2006 Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung** yang membantu dan memberi semangat dalam proses penyelesaian KTI ini.
8. Serta pihak – pihak lain yang tidak dapat disebutkan yang ikut memberikan bantuan dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.

Penulis menyadari bahwa Karya Tulis Ilmiah ini masih jauh dari kesempurnaan mengingat keterbatasan penulis. Oleh karena itu penulis sangat mengharapkan saran untuk perbaikan dalam penulisan di waktu mendatang.

Harapan penulis semoga Karya Tulis Ilmiah ini bermanfaat bagi kita semua. Amien.

Semarang, September 2010

Penulis

DAFTAR SINGKATAN

3-HMG KoA	: <i>3-Hidroksi-3-Metilglutaril Koenzim A</i>
AACC	: <i>American Association for Clinical Chemistry</i>
Asetil KoA	: <i>Asetil Koenzim A</i>
ATP	: <i>Adenosine TriPhosphate</i>
CETP	: <i>Cholesterol Ester Transport Protein</i>
CHOD-PAP	: <i>Cholesterol Oxidase-Peroxidase Aminophenazone Phenol</i>
CMC	: <i>Carboxyl Methyl Cellulose</i>
FAO	: <i>Food and Agricultural Organization</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
IDL	: <i>Intermediate Density Lipoprotein</i>
LCAT	: <i>Lecithin Cholesterol AcylTransferase</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
NCEP-ATP III	: <i>National Cholesterol Education Programme-Adult Treatment Panel III</i>
ppm	: <i>part per million</i>
RCTP	: <i>Reverse Cholesterol Transport Pathway</i>
SR	: <i>Standard Reference</i>
TG	: <i>Triglycerid</i>
USDA	: <i>United States Department of Agriculture</i>
VLDL	: <i>Very Low Density Lipoprotein</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PRAKATA	iii
DAFTAR SINGKATAN	v
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.4. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Low Density Lipoprotein (LDL)	5
2.1.1. Definisi LDL.....	5
2.1.2. Struktur LDL	6
2.1.3. Metabolisme LDL	6
2.1.4. Kadar LDL.....	9
2.1.5. Pengukuran Kadar LDL	9
2.1.5. Sintesis Kolesterol	10

2.2. Bekatul	12
2.2.1. Definisi Bekatul	12
2.2.2. Kandungan Bekatul.....	14
2.2.3. Mekanisme Kerja Bekatul dalam Menurunkan Kadar LDL	15
2.2.4. Dosis Penggunaan	16
2.2.5. Efek Samping Mengonsumsi Bekatul	16
2.3. Lovastatin	17
2.3.1. Definisi Lovastatin.....	17
2.3.2. Mekanisme Kerja Lovastatin dalam Menurunkan Kadar LDL	19
2.3.3. Dosis Penggunaan	19
2.3.4. Efek Samping Mengonsumsi Lovastatin.....	20
2.4. Tikus Putih Galur Wistar (<i>Rattus Norvegicus</i>).....	21
2.5. Hubungan Bekatul, Lovastatin dan LDL	22
2.6. Kerangka Teori.....	25
2.7. Kerangka Konsep.....	25
2.8. Hipotesis.....	26
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	27
3.1. Desain Penelitian dan Rancangan Penelitian	27
3.2. Variabel dan Definisi Operasional.....	27
3.2.1. Variabel Penelitian.....	27
3.2.1.1. Variabel Bebas.....	27
3.2.1.2. Variabel Tergantung.....	27
3.2.2. Definisi Operasional.....	27

3.2.2.1. Bekatul.....	27
3.2.2.2. Lovastatin	27
3.2.2.3. Kadar LDL Darah	28
3.2.3.4. Tikus Putih Galur Wistar (<i>Rattus Norvegicus</i>).....	28
3.3. Populasi dan Sampel.....	28
3.3.1. Populasi	28
3.3.2. Sampel.....	28
3.3.2.1. Kriteria Inklusi	29
3.3.2.2. Kriteria Eksklusi.....	29
3.4. Alat dan Bahan penelitian.....	29
3.4.1. Alat.....	29
3.4.2. Bahan Penelitian	30
3.5. Cara Penelitian.....	30
3.6. Alur Kerja Penelitian	31
3.7. Tempat dan Waktu	31
3.8. Analisis Hasil.....	32
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	33
4.1. Hasil Penelitian.....	33
4.2. Pembahasan	34
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	38
5.1. Kesimpulan	38
5.2. Saran	38

DAFTAR PUSTAKA	39
LAMPIRAN	42



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Kadar Kolesterol LDL.....	9
Tabel 2.2. Kandungan Nutrisi Bekatul	15
Tabel 2.3. Kandungan Bioaktif Bekatul	15
Tabel 2.4. Perbandingan Statin	18



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Sintesis Kolesterol.....	12
Gambar 4.1. Rerata Kadar LDL Darah setelah 14 Hari Perlakuan	33



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Cara Kerja Penelitian	42
Lampiran 2. Surat Keterangan UNNES.....	44
Lampiran 3. Hasil Penelitian Kadar LDL Darah setelah 14 hari perlakuan	45
Lampiran 4. Nilai Rerata LDL Darah setelah 14 hari perlakuan	46
Lampiran 5. Hasil Uji Normalitas dan Uji Homogenitas LDL Darah setelah 14 hari perlakuan.....	47
Lampiran 6. Hasil Uji Anova dan Uji Post Hoc LDL Darah setelah 14 hari perlakuan	48
Lampiran 7. Foto-foto Penelitian	49



INTISARI

LDL merupakan salah satu faktor paling penting penyebab sumbatan pada pembuluh darah. Kolesterol dibawa LDL untuk disalurkan ke organ-organ yang membutuhkan, tetapi jika LDL dalam darah berlebihan terjadi penimbunan kolesterol dalam arteri yang menyebabkan penyumbatan dan serangan jantung. Upaya penurunan dapat dilakukan dengan konsumsi bekatul ataupun lovastatin yang bekerja melalui mekanisme yang sama. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan pengaruh antara pemberian bekatul dan lovastatin dalam menurunkan LDL darah.

Penelitian eksperimental dengan metode *posttest only control group design* ini menggunakan tikus putih jantan galur wistar sebanyak 20 ekor dan dibagi menjadi 4 kelompok secara random. K-I diberikan pakan standar, K-II diberikan pakan standar dan otak, K-III diberikan pakan standar, otak sapi dan 0,54 gram bekatul, K-IV diberikan pakan standar, otak sapi dan 0,36 mg lovastatin. Percobaan dilakukan selama 14 hari. Pengambilan darah dilakukan pada hari ke-15. Data diuji dengan uji *one way anova* dilanjutkan dengan analisa *post hoc*.

Hasil rerata LDL darah tikus pada hari ke-15 adalah K-I $17,22 \pm 5,68$ mg/dl, K-II $29,21 \pm 10,45$ mg/dl, K-III $13,08 \pm 6,85$ mg/dl, K-IV $16,68 \pm 7,63$ mg/dl. Uji *one way Anova* menghasilkan signifikansi 0,027 yang berarti ada beda antar kelompok perlakuan, kemudian dilanjutkan dengan uji *post hoc* menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan antara kelompok perlakuan bekatul dan lovastatin dengan signifikansi 0,479 ($p > 0,05$).

Kesimpulan yang diperoleh bahwa terdapat perbedaan rerata kadar LDL darah antara pemberian bekatul dengan lovastatin meskipun tidak didapatkan perbedaan bermakna antara pemberian bekatul dengan pemberian lovastatin terhadap kadar LDL darah.

Kata kunci: bekatul, lovastatin, LDL darah

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Low Density Lipoprotein (LDL) merupakan golongan lipoprotein yang bertanggung jawab untuk transport kolesterol ke jaringan ekstrahepatik, dimana hampir semua kandungan trigliserid telah dikeluarkan dan meninggalkan konsentrasi kolesterol yang tinggi dan konsentrasi sedang fosfolipid. LDL merupakan salah satu faktor paling penting yang menyebabkan sumbatan pada pembuluh darah (Guyton, 2008). Sekitar 60-70% kolesterol dibawa oleh LDL untuk disalurkan ke organ-organ yang membutuhkan, tetapi jika dalam aliran darah terdapat terlalu banyak LDL akan menyebabkan penimbunan kolesterol dalam arteri yang menyebabkan penyumbatan dan dapat menyebabkan serangan jantung (Ide, 2008).

Pada tahun 2001 sebanyak 17 juta orang di dunia meninggal karena penyakit pembuluh darah dan setiap 4 detik terjadi sebuah serangan jantung. Hal ini dipengaruhi peningkatan kadar LDL darah karena pola diet yang tinggi kolesterol. Diperkirakan pada tahun 2010 di negara-negara yang sedang berkembang seperti Indonesia, penyakit pembuluh darah akan menggantikan posisi penyakit infeksi sebagai penyebab kematian utama (Susanto, 2006).

Lovastatin merupakan salah satu obat golongan statin dan paling efektif untuk mengobati hiperlipidemia karena merupakan inhibitor HMG-KoA

reduktase (Goodman dan Gilmans, 2001). Dosis normal lovastatin untuk manusia dengan berat rata-rata 70 kg adalah 20 mg/hari (Rahayu, 2007), namun lovastatin memiliki beberapa kelemahan yaitu, kurang aman dikonsumsi dalam jangka waktu panjang, tidak bisa diberikan pada pasien dengan penyakit hati aktif, pada wanita hamil dan menyusui (Hapsari, 2007), serta dapat menyebabkan beberapa efek samping seperti miopati, rhabdomyolisis, artralgia, dan lain-lain (Katzung, 2009), sehingga masyarakat mencari alternatif lain dengan mengonsumsi makanan yang dapat menurunkan LDL darah seperti bekatul padi. Bekatul adalah lapisan luar dari beras yang terlepas pada saat penggilingan (Nursalim, 2007). Dosis konsumsi bekatul pada manusia yang dianjurkan untuk menurunkan LDL darah adalah 30 gram/hari (Damayanthi, 2007). Bekatul mengandung tokoferol dan tokotrienol (Damayanthi, 2007) bekerja secara langsung menghambat kerja HMG-KoA yang berperan dalam sintesis kolesterol di dalam tubuh sehingga menurunkan LDL darah (Frank, 2004). Kandungan niacin pada bekatul (USDA, 2009) bekerja menurunkan LDL dengan menghambat pembentukan VLDL (Katzung, 2009), asam lemak tak jenuh ganda pada bekatul (USDA, 2009) bekerja meningkatkan katabolisme LDL dan reseptor LDL (Mayes dkk, 2003). Beberapa kelebihan bekatul yaitu, aman dikonsumsi dalam jangka panjang oleh wanita hamil, anak-anak dan dewasa, aman dikonsumsi bersama obat dari dokter, tinggi nutrisi serta mudah diserap oleh tubuh (Anonim, 2010). Dengan kandungan nutrisi yang tinggi pada bekatul,

diharapkan bekatul dapat menurunkan LDL darah setara dengan lovastatin, sehingga dipilih bekatul sebagai penurun LDL darah.

Pada penelitian ini akan dilakukan percobaan pada tikus jantan galur wistar untuk membandingkan perbedaan pengaruh antara pemberian bekatul 0,54 gram/ekor/hari dengan pemberian lovastatin 0,36 mg/ekor/hari terhadap kadar LDL darah. Peneliti tertarik karena penelitian ini belum pernah dilakukan sebelumnya dan peneliti ingin mengetahui perbedaan pengaruh antara pemberian bekatul dengan lovastatin terhadap kadar LDL darah. Dosis yang digunakan merupakan hasil konversi menurut Kusumawati (2004).

1.2. Rumusan Masalah

Maka diperoleh rumusan masalah yaitu apakah terdapat perbedaan pengaruh antara pemberian bekatul dengan lovastatin terhadap kadar LDL darah pada tikus jantan galur wistar yang diberi diet tinggi kolesterol?

1.3. Tujuan

1.3.1 Umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan pengaruh antara pemberian bekatul dengan lovastatin terhadap kadar LDL darah pada tikus jantan galur wistar yang diberi diet tinggi kolesterol.

1.3.2 Khusus

1.3.2.1 Untuk mengetahui kadar LDL darah pada kelompok tikus jantan galur wistar yang mendapat pakan standar, diet tinggi kolesterol dan bekatul 0,54 g.

1.3.2.2 Untuk mengetahui kadar LDL darah pada kelompok tikus jantan galur wistar yang mendapat pakan standar, diet tinggi kolesterol dan lovastatin 0,36 mg.

1.3.2.3 Untuk mengetahui perbedaan pengaruh antara pemberian bekatul 0,54 g dengan lovastatin 0,36 mg terhadap kadar LDL darah pada tikus jantan galur wistar yang diberi diet tinggi kolesterol.

1.4. Manfaat

1.4.1 Manfaat Penelitian

1.4.1.1 Mengetahui pengaruh pemberian bekatul terhadap penurunan kadar LDL darah pada tikus jantan galur wistar yang diberi diet tinggi kolesterol.

1.4.1.2 Sebagai sumber informasi dan langkah bagi pengembangan penelitian selanjutnya.

1.4.2 Manfaat Teoritis

Memberi informasi kepada masyarakat tentang manfaat bekatul dalam menurunkan kadar LDL darah.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Low Density Lipoprotein (LDL)*

2.1.1 Definisi LDL

Low Density Lipoprotein (LDL) golongan lipoprotein yang bertanggung jawab untuk transpor kolesterol ke jaringan ekstrahepatik. Ini dibentuk dalam sirkulasi ketika lipoprotein densitas sangat rendah di degradasi pertama menjadi lipoprotein densitas sedang dan kemudian menjadi LDL dengan memperoleh dan kehilangan apolipoprotein spesifik dan kehilangan hampir semua trigliseridnya. Kemudian ini diambil dan dikatabolisasi baik oleh hepar maupun jaringan ekstrahepatik oleh endositosis yang dimediasi oleh reseptor spesifik (Dorland, 2002). Sebagian besar kolesterol di dalam darah berada pada LDL dan kolesterol ini dipakai untuk bermacam-macam kebutuhan jaringan tubuh. LDL mengandung paling banyak kolesterol (45%) dari semua jenis lipoprotein sehingga merupakan pengirim atau pembawa kolesterol utama dalam darah. Sel-sel jaringan tubuh memerlukan kolesterol untuk tumbuh dan berkembang secara semestinya. Sel-sel ini menerima kolesterol dari LDL (Soeharto, 2004). Peranan lain LDL dapat sebagai perantara dalam ambilan kolesterol dalam jaringan, juga sebagai transport

kolesterol ke jaringan perifer dan mengatur sintesis kolesterol *de novo* (Adam, 2006).

2.1.2 Struktur LDL

Setiap partikel LDL asli berisi satu apolipoprotein B-100 molekul (Apo B-100, 4.536 protein dengan asam amino residu), yang beredar asam lemak, menjaga mereka larut dalam lingkungan berair. Sebagai tambahan, LDL mempunyai inti hidrofobik tinggi yang terdiri dari asam lemak tak jenuh ganda dikenal sebagai *linoleate* dan sekitar 1500 molekul kolesterol *esterified*. Inti ini dikelilingi oleh cangkang *unesterified* fosfolipid dan kolesterol, serta satu salinan B-100 protein besar. Partikel LDL sekitar 22 nm dalam diameter dan memiliki massa sekitar 3 juta daltons, tapi karena partikel LDL mengandung sejumlah perubahan asam lemak, mereka benar-benar memiliki massa dan ukuran distribusi (Segrest dkk, 2001).

2.1.3 Metabolisme LDL

Perjalanan kolesterol dalam tubuh manusia dibagi menjadi tiga jalur, jalur eksogen, endogen dan *reverse*. Kedua jalur pertama berhubungan dengan metabolisme kolesterol LDL dan trigliserid, sedangkan jalur ketiga adalah transpor kolesterol HDL (Adam, 2006).

Jalur Eksogen diawali dari makanan yang kita makan yang terdiri diantaranya oleh kolesterol dan trigliserid. Kolesterol dan trigliserid dibawa ke usus halus. Selain itu juga ada kolesterol yang disekresi oleh hati. Kemudian kolesterol dan trigliserid tersebut diserap ke

dalam enterosit mukosa usus halus. Triglisericid diserap dalam bentuk asam lemak bebas yang akan diubah kembali menjadi triglisericid, sedangkan kolesterol diserap dalam bentuk kolesterol. Dalam usus halus, kolesterol akan teresterifikasi menjadi ester kolesterol. Kolesterol ester bersama dengan fosfolipid dan triglisericid akan membentuk apolipoprotein, yaitu kilomikron. Permukaan lapisan kilomikron terdiri dari fosfolipid, kolesterol bebas, apo B48, apo AL, apo AII, apo AIV. Kilomikron secara esensial berupa droplet lemak mengandung 80-95% triglisericid (Ginsberg, 2001).

Kilomikron masuk saluran limfe dan melalui duktus torasikus akan masuk ke aliran darah. Dalam kilomikron triglisericid mengalami hidrolisis menjadi asam lemak bebas. Sebagian asam lemak bebas akan diambil hati untuk membentuk triglisericid hati dan sebagian lagi disimpan sebagai triglisericid dalam jaringan lemak. Sisa kilomikron tersebut yang disebut kolesterol *remnant* akan dibawa ke hati (Ginsberg, 2001).

Dalam jalur endogen, triglisericid dan kolesterol yang disintesis hati akan disekresi ke darah dalam bentuk VLDL yang memiliki apolipoprotein B 100. VLDL yang lebih banyak kandungan triglisericidnya, sewaktu beredar didalam darah akan dihidrolisa oleh lipoprotein lipase didalam dinding kapiler jaringan darah. Kemudian densitas sisa lipoprotein meningkat sedikit dan lipoprotein tersebut disebut sebagai IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*). Pada tahap

ini sebagian besar IDL akan ditarik kembali ke hati. Sebagian kecil IDL yang tersisa di dalam darah akan kehilangan hampir semua trigliseridnya karena dihidrolisis oleh lipoprotein lipase, sehingga densitasnya semakin besar, kadar kolesterol dan fosfolipidnya mencapai konsentrasi yang terbesar. Lipoprotein ini disebut LDL (*Low Density Lipoprotein*). LDL merupakan pengangkut utama kolesterol di darah. LDL berperan sebagai perantara dalam ambilan kolesterol dalam jaringan. Juga sebagai transport kolesterol ke jaringan perifer dan mengatur sintesis kolesterol *de novo*. Kemudian, sebagian VLDL, IDL, dan LDL akan mengangkut sebagian kolesterol kembali ke hati dan ke jaringan steroidogenik seperti kelenjar adrenal, testis, dan ovarium. Sebagian lain mengalami oksidasi dan ditangkap oleh makrofag (Adam, 2006).

Jalur *reverse* merupakan transpor HDL. HDL dilepaskan sebagai partikel rendah kolesterol yang mengandung apolipoprotein A, C dan E yang disebut HDL *nascent*. HDL *nascent* berasal dari usus halus dan hati, berbentuk gepeng dan mengandung apolipoprotein A1. HDL *nascent* akan menangkap kolesterol dari makrofag dan berubah menjadi HDL dewasa yang berbentuk bulat. Setelah dari makrofag, kolesterol bebas tersebut akan diesterifikasi menjadi ester kolesterol oleh LCAT (*Lecithin Cholesterol Acyl Transferase*). HDL memiliki 2 jalur, yang pertama langsung ke hati dan yang kedua dengan menukar kolesterol ester dengan trigliserid dari VLDL dan IDL dengan bantuan

CETP (*Cholesterol Ester Transfer Protein*) yang nantinya akan kembali ke hati (Adam, 2006).

2.1.4 Kadar LDL

Kapan disebut lipid normal, sebenarnya sulit dipatok pada satu angka, oleh karena normal untuk seseorang belum tentu normal untuk orang lain yang disertai faktor risiko koroner multiple. Walaupun demikian *National Cholesterol Education Program Adult Panel III* (NCEP- ATP III) telah membuat suatu batasan yang dapat dipakai secara umum tanpa melihat faktor risiko koroner seseorang (Adam, 2006).

Kadar kolesterol LDL menurut NCEP ATP III 2001

Tabel 2.1. Kadar Kolesterol LDL

Tingkat kolesterol LDL (mg/dl)	Keterangan
< 100	Optimal
100-129	Mendekati optimal
130-159	Diinginkan
160-189	Tinggi
≥190	Sangat tinggi

(Sumber: Adam, 2006)

2.1.5 Pengukuran kadar LDL

Pengukuran kadar LDL menggunakan rumus Friedewald :

$$\text{Kolesterol LDL} = \text{Kolesterol total} - (\text{Kolesterol HDL} + (\text{TG}/5))$$

TG : Trigliserid

Jika menggunakan rumus Friedewald, sampel harus segera dihitung dalam 12-14 jam, selain itu kadar LDL tidak dapat dihitung jika kadar trigliserid plasma >400 mg/dl (Dalimartha, 2008).

Keuntungan dengan menggunakan metode ini adalah hasil lebih cepat didapat dan tidak membutuhkan biaya besar (Dalimartha, 2008).

2.1.6 Sintesis Kolesterol

Pembentukan kolesterol terdiri dari lima proses yang berkesinambungan. Diawali pembentukan mevalonat dari asetil KoA, kemudian pembentukan unit isoprenoid dari mevalonat. Dari 6 unit isoprenoid mengalami kondensasi membentuk skualen yang akan tersiklisis menjadi lanosterol. Terakhir, lanosterol dengan mengeluarkan 3 gugus metil akan membentuk kolesterol (Stryer dkk, 2003).

Tingkat pertama pembentukan kolesterol diawali pembentukan 3-hidroksi -3-metilglutaril Koa (3-HMG KoA) dari asetoasetil KoA, asetil KoA dan air yang dikatalisis oleh enzim HMG KoA sintase. Asetoasetil KoA terbentuk dari 2 molekul asetil KoA yang mengalami kondensasi oleh enzim tiolase. Di mitokondria sel hati, sebagian 3-HMG KoA dipecah menjadi asetil KoA dan asetoasetat sebagai prekursor keton. Sebagian 3-HMG KoA yang lain mengalami reduksi oleh enzim HMG KoA reduktase di sitosol menjadi mevalonat yang digunakan untuk sintesis kolesterol (Stryer dkk, 2003).

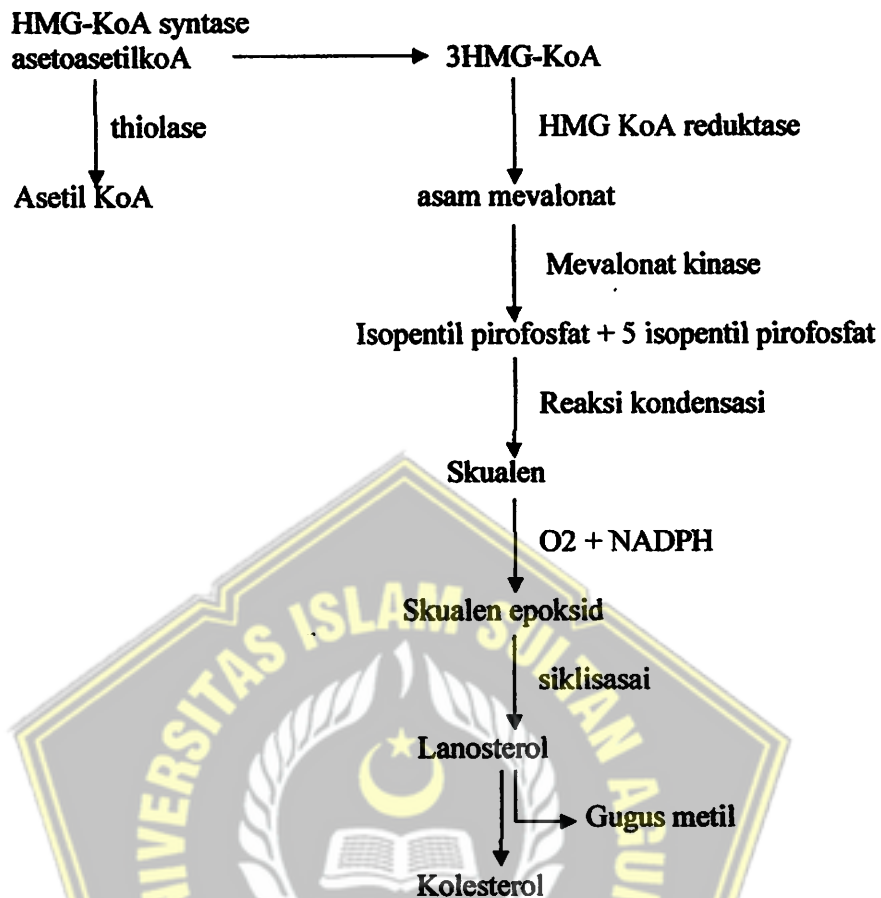
Mevalonat selanjutnya akan diubah menjadi 3-isopentenil pirofosfat melalui tiga reaksi yang melibatkan ATP. Pertama mevalonat diubah menjadi 5-fosfomevalonat dengan penambahan ATP, kemudian membentuk 5-pirofosfomevalonat dan terakhir

dengan reaksi hidrolisis ATP dan pembebasan CO₂ akan terbentuk isopentenil pirofosfat (Stryer dkk, 2003).

Selanjutnya, enam molekul isopentenil pirofosfat akan membentuk skualen. Reaksi ini diawali dengan isomerisasi isopentenil pirofosfat menjadi dimetilalil pirofosfat, kemudian bergabung dengan isopentenil pirofosfat membentuk geranil pirofosfat. Kemudian reaksi berulang dan geranil pirofosfat dikonversi menjadi ion karboniumalil dan bergabung dengan isopentenil pirofosfat membentuk farnesil pirofosfat. Dari 2 molekul farnesil pirofosfat mengalami reaksi kondensasi reduksi menjadi squalen (Stryer dkk, 2003).

Squalen dengan menggunakan oksigen dan NADPH membentuk squalen epoksida yang bersifat reaktif, kemudian squalen epoksida mengalami siklisasi menjadi lanosterol. Langkah terakhir, lanosterol dengan mengeluarkan tiga gugus metil, dan reduksi satu ikatan rangkap oleh NADPH diubah menjadi kolesterol (Stryer dkk, 2003).





Gambar 2.1 Sintesis Kolesterol (Stryer dkk, 2003)

2.2 Bekatul

2.2.1 Definisi Bekatul

Beras yang dihasilkan dengan cara memecah kulit gabah berwarna agak kecokelatan. Yang membedakan beras putih dan beras cokelat adalah adanya lapisan yang menyelimuti biji beras tersebut. Lapisan inilah yang sering disebut sebagai dedak dan bekatul padi (*rice bran*) (Damayanthi, 2007).

Bila gabah dihilangkan bagian sekamnya melalui proses penggilingan (pengelupasan kulit), akan diperoleh beras pecah kulit

(*brown rice*). Beras pecah kulit terdiri atas *bran* (dedak dan bekatul), endosperma, dan embrio (lembaga) (Damayanthi, 2007).

Endosperma terdiri atas kulit ari (lapisan aleuron) dan bagian berpati. Selanjutnya bagian endosperma tersebut akan mengalami proses penyosohan, menghasilkan beras sosoh, dedak dan bekatul (Damayanthi, 2007).

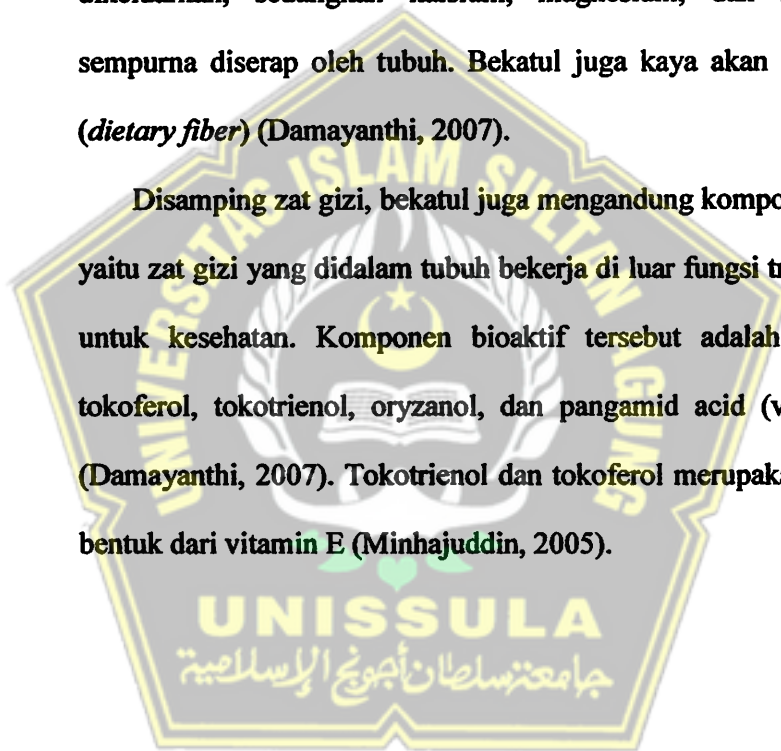
Proses penyosohan merupakan proses penghilangan dedak dan bekatul dari bagian endosperma bebas. Secara keseluruhan proses penggilingan padi menjadi beras akan menghasilkan 16-28% sekam, 6-11% dedak, 2-4% bekatul dan sekitar 60% endosperma. Tujuan penyosohan untuk menghasilkan beras yang lebih putih dan bersih. Makin tinggi derajat sosoh, semakin putih dan bersih penampakan beras, tapi semakin miskin zat gizi. Pada penyosohan beras dihasilkan dua macam limbah, yaitu dedak dan bekatul (Nursalim, 2007).

Badan pangan dunia FAO (*Food and Agricultural Organization*) telah membedakan pengertian dedak dan bekatul. Dedak merupakan hasil sampingan dari proses penggilingan padi yang terdiri dari atas lapisan sebelah luar butiran beras (perikap dan tegmen) dan sebagian kecil sejumlah lembaga beras. Bekatul merupakan lapisan sebelah dalam butiran beras (perikap aleuron/kulit ari) dan sebagian kecil endosperm berpati. Dalam proses penggilingan padi di Indonesia, dedak dihasilkan pada proses penyosohan pertama, sedangkan bekatul pada proses penyosohan kedua (Damayanthi, 2007).

2.2.2 Kandungan Bekatul

Dari segi zat gizi, bekatul mengandung asam amino lisin yang lebih tinggi dibandingkan beras. Bekatul juga merupakan sumber asam lemak tak jenuh esensial dan bermacam-macam vitamin (B1, B2, B3, B5, B6, B 15, C, dan E), serat pangan, serta mineral. Natrium, kalium, dan klor yang terkandung di bekatul mudah diserap dan dikeluarkan, sedangkan kalsium, magnesium, dan fosfor tidak sempurna diserap oleh tubuh. Bekatul juga kaya akan serat pangan (*dietary fiber*) (Damayanthi, 2007).

Disamping zat gizi, bekatul juga mengandung komponen bioaktif, yaitu zat gizi yang didalam tubuh bekerja di luar fungsi tradisionalnya untuk kesehatan. Komponen bioaktif tersebut adalah antioksidan tokoferol, tokotrienol, oryzanol, dan pangamid acid (vitamin B15) (Damayanthi, 2007). Tokotrienol dan tokoferol merupakan salah satu bentuk dari vitamin E (Minhajuddin, 2005).



Tabel 2.2 Kandungan Nutrisi Bekatul

Zat	Jumlah dalam 100gram	% DV
Serat	21,0 g	84%
Niacin	34,0 mg	170%
Vitamin E	4,9 mg	25%
Vitamin K	1,9 mcg	2%
Thiamin	2,8 mg	184%
Riboflavin	0,3 mg	17%
Vitamin B6	4,1 mg	203%
Folate	63,0 mcg	16%
Kalori	316 kJ	16%
Karbohidrat	49,7 g	17%
Gula	0,9 g	
Lemak Jenuh	4,2 g	21%
Lemak Tak Jenuh Tunggal	7,5 g	
Lemak Tak Jenuh Ganda	7,5 g	
Protein	13,3 g	
Asam Pantotenat	7,4 mg	74%
Kolin	32,3 mg	

(Sumber: USDA SR-21, 2009)

Tabel 2.3 Kandungan Bioaktif Bekatul

Zat	Jumlah dalam 100 gram
Tokoferol	81 ppm
Tokotrienol	336 ppm
Oryzanol	2000 ppm

(Sumber: Putrawan, 2009)

2.2.3 Mekanisme Kerja Bekatul dalam Menurunkan Kadar LDL

Bekatul mengandung komponen bioaktif tokoferol dan tokotrienol (Damayanthi, 2007) serta kandungan gizi berupa niacin dan asam lemak tak jenuh ganda (USDA, 2009).

Kandungan tokoferol dan tokotrienol pada bekatul secara nyata mampu menurunkan kadar LDL (Damayanthi, 2007). Tokoferol dan tokotrienol bekerja secara langsung menghambat kerja enzim 3-hidroksi-3-metilglutaril Koenzim-A reductase (HMG-KoA reduktase)

yang berperan dalam mensintesis kolesterol di dalam tubuh (Frank, 2004). Dengan menurunnya sintesis kolesterol di hati akan menurunkan sintesis Apo B100, disamping itu meningkatkan reseptor LDL pada permukaan hati. Dengan demikian LDL darah akan ditarik ke hati, hal mana akan menurunkan kadar LDL darah (Adam, 2006). Kandungan niacin bekerja menurunkan LDL dengan menghambat pembentukan VLDL (Katzung, 2009). Kandungan asam lemak tak jenuh ganda pada bekatul bekerja meningkatkan katabolisme LDL dan reseptor LDL (Mayes dkk, 2003).

2.2.4 Dosis Penggunaan

Dosis pemberian bekatul pada manusia yang dianjurkan untuk menurunkan kadar LDL darah adalah 30 gram / hari atau 2 kali 1 sendok makan per hari (Damayanthi, 2007)

2.2.5 Efek Samping Mengonsumsi Bekatul

Tidak pernah dilaporkan adanya bahaya dalam mengonsumsi bekatul. Namun, pada awal mengonsumsi bekatul dapat timbul diare pada orang tertentu atau justru konstipasi, namun amat jarang terjadi. Kadang-kadang bekatul juga menimbulkan rasa mual pada penderita maag. Efek samping tersebut dapat diatasi dengan mengonsumsi bekatul lebih encer atau setengah dari dosis biasa untuk penyesuaian. Apabila terjadi konstipasi, disarankan memperbanyak konsumsi sayuran dan buah, atau mencampur bekatul dengan agar-agar (Damayanthi, 2007).

2.3 Lovastatin

2.3.1 Definisi Lovastatin

Lovastatin termasuk kelompok obat statin. Lovastatin merupakan senyawa inhibitor HMG-KoA reduktase yang dapat menurunkan kadar kolesterol plasma darah dan dapat menjaga tekanan darah dalam ambang normal. Lovastatin yang juga dikenal dengan nama mevinolin merupakan senyawa metabolit sekunder yang dihasilkan melalui jalur poliketida dan merupakan turunan dari asetat (Hendrickson dkk, 1999).

Formula empiris lovastatin adalah $C_{24}H_{36}O_5$ dengan berat molekul 404.55 g/mol. Lovastatin dapat berbentuk lakton non aktif atau asam hidroksi terbuka aktif, semi polar dan larut baik dalam etanol. Bentuk aktif lovastatin adalah berupa asam hidroksi terbuka yang dapat berperan sebagai inhibitor kompetitif HMG KoA. Lovastatin tidak larut dalam air, larut sebagian dalam etanol, metanol, asetonitril, etil asetat dan larut sempurna dalam kloroform (Rahayu, 2007). Lovastatin diserap tubuh dengan cepat diikuti cara pemberian, mencapai *peak plasma concentration* dalam waktu empat jam (Schachter, 2004).

Obat inhibitor HMG-KoA reduktase yang lain, meliputi simvastatin, pravastatin, atorvastatin, fluvastatin dan cerivastatin. Lovastatin, pravastatin dan simvastatin merupakan turunan fermentasi dari jamur, sedangkan atorvastatin, cerivastatin dan pravastatin

merupakan komponen sintesis (Schachter, 2004). Pravastatin hampir sekuat lovastatin berdasarkan suatu massa sampai dosis maksimum yang dianjurkan sebesar 40 mg sehari. Simvastatin dua kali lebih kuat dan diberikan dalam dosis 5-80 mg sehari. Kekuatan fluvastatin diduga sekitar separuh dari lovastatin dan diberikan dalam dosis 10-40 mg sehari. Cerivastatin mempunyai efikasi sedang yang sesuai untuk hiperkolesterolemia yang tidak seberapa parah, diberikan dengan dosis sebesar 0,3-0,8 mg sehari. Atorvastatin merupakan agen yang paling kuat untuk pengobatan hiperkolesterolemia parah, diberikan dalam dosis sebesar 5-80 mg. Aktivitas penurun trigliseridnya juga lebih besar daripada yang lainnya, sehingga lebih bermanfaat untuk pengobatan pasien dengan peningkatan trigliserid yang sedang (Katzung, 2009).

Kurva dosis respon untuk pravastatin dan terutama fluvastatin cenderung mendatar pada bagian atas dari rentang dosis pemberian pada pasien dengan hiperkolesterolemia sedang hingga parah, sedangkan kurva dosis respon untuk lovastatin, simvastatin dan atorvastatin hampir lebih mendekati bentuk linear (Katzung, 2009).

Tabel 2.4 Perbandingan Statin

	<i>Reduction</i> LDL (%)	<i>Increase</i> HDL (%)	<i>Reduction</i> LDL (%)
Atorvastatin	50	6	29
Cerivastatin	28	10	13
Fluvastatin	24	8	10
Lovastatin	34	9	16
Pravastatin	34	12	24
Simvastatin	41	12	18

(Sumber: Schachter, 2004)

2.3.2 Mekanisme Kerja Lovastatin dalam Menurunkan Kadar LDL

Lovastatin merupakan senyawa inhibitor HMG-KoA reduktase. Mekanisme penghambatan pembentukan kolesterol oleh lovastatin terjadi pada salah satu komponen dari struktur lovastatin yang analog dengan HMG KoA (Hendrickson dkk, 1999).

Reduktase HMG KoA memperantai langkah awal biosintesis sterol. Bentuk aktif penghambat reduktase merupakan analog struktural HMG KoA *intermediate* yang dibentuk oleh reduktase HMG KoA dalam sintesis *mevalonate*. Analog tersebut menyebabkan hambatan parsial pada enzim dan oleh karenanya menurut teori dapat merusak sintesis isoprenoid semacam *ubiquinone* dan *dolichol*, dan *prenylasi* protein. Namun, penghambat reduktase jelas menginduksi suatu peningkatan reseptor LDL dengan afinitas tinggi. Efek tersebut meningkatkan baik kecepatan katabolisme fraksional LDL maupun ekstraksi prekursor LDL oleh hati dari darah, sehingga mengurangi simpanan LDL plasma (Katzung, 2009).

2.3.3 Dosis Penggunaan

Sebaiknya konsumsi lovastatin pada manusia diberikan sore hari apabila menggunakan dosis tunggal satu kali sehari karena pola biosintesis kolesterol yang diurnal (Katzung, 2009). Namun, lovastatin dapat juga diberikan pada pagi hari (Schachter, 2004). Absorpsi pada umumnya ditingkatkan dengan penggunaannya bersamaan dengan

makanan. Dosis harian lovastatin bervariasi dari 10 mg hingga 80 mg (Katzung, 2009).

2.3.4 Efek Samping Mengonsumsi Lovastatin

Peningkatan aktivitas aminotransferase serum (sampai tiga kali kadar normal) terjadi pada beberapa pasien. Peningkatan tersebut seringkali tidak teratur dan biasanya tidak dihubungkan dengan kejadian lain mengenai toksisitas hati (Katzung, 2009).

Pada sekitar 2% pasien, beberapa diantaranya dengan penyakit hati atau penyalahgunaan alkohol, maka kadar aminotransferase dapat melebihi tiga kali batas normal. Efek tersebut, yang mungkin terjadi setiap saat setelah terapi dimulai, dapat meramalkan toksisitas hati yang lebih parah. Sebaiknya dosis diturunkan pada pasien dengan penyakit hati parenkimal (Katzung, 2009).

Diamati terjadinya peningkatan kecil pada aktivitas kinase *creatine* dalam plasma, biasanya terjadi sebentar-sebentar, pada sekitar 10% pasien. Peningkatan demikian seringkali dihubungkan dengan aktivitas fisik berat, sering disertai dengan rasa nyeri yang merata pada otot skeletal. Apabila obat tidak dihentikan, maka rhabdomyolisis dapat menyebabkan mioglobinuria, yang dapat menyebabkan gagal ginjal. Miopati dapat terjadi pada pemberian terapi tunggal, tetapi tampaknya terjadi peningkatan pada pasien yang menggunakan bersamaan dengan obat tertentu lainnya. Apabila terjadi nyeri otot yang bermakna, atau muncul rasa lemah, atau tidak berdaya,

maka aktivitas kinase *creatine* sebaiknya segera diukur dan sebaiknya obat dihentikan apabila aktivitas enzimnya tersebut meningkat melebihi garis batas. Miopati segera membaik apabila terapi dihentikan (Katzung, 2009).

Jarang dilaporkan gejala hipersensitivitas yang mencakup kelainan yang menyerupai lupus dan neuropati perifer. Oleh karena kemiripan struktur dan mekanisme yang sangat dekat, maka gejala hipersensitivitas dapat terjadi. Sebaiknya obat segera dihentikan untuk sementara waktu bila terjadi sakit parah, trauma, atau pembedahan besar (Katzung, 2009).

Percobaan klinis telah menunjukkan penurunan signifikan dari kejadian baru koroner dan stroke atherotrombosis dengan terapi statin. Mekanisme lain dari penurunan kadar lipoprotein menunjukkan keterkaitan. Kemampuan *isoprenyl* dari jalur HMG-KoA untuk *prenylasi* protein dapat menurun oleh statin, menghasilkan penurunan *prenylasi* dari protein Rho dan Rab. *Prenylated* Rho mengaktifkan Rho kinase yang merupakan mediator dari beberapa mekanisme dalam biologi vaskular. Penurunan *prenylasi* dari Rab mengurangi akumulasi protein A β di sara β , yang memungkinkan manifestasi dari alzheimer (Katzung, 2009).

2.4 Tikus Putih Galur Wistar (*Rattus Norvegicus*)

Tikus merupakan salah satu hewan coba yang diminati untuk digunakan dalam penelitian. Ukuran tikus yang lebih besar dibanding mencit dan lebih

mudah dipegang menyebabkan tikus lebih dipilih untuk percobaan. Tikus juga tidak pernah muntah. Pada usia 2 bulan, berat tikus mencapai 200-300 gram. Tikus mudah dikendalikan dan dapat diambil darahnya dalam jumlah yang besar. Volume maksimal lambung tikus sebanyak 5 ml (Kusumawati, 2004).

Hiperlipidemia dapat dibuat pada tikus percobaan dengan menambahkan lemak dan kolesterol dalam makanannya yang disebut dengan induksi eksogen. Hiperlipidemia pada tikus dilakukan dengan pemberian pakan tinggi kolesterol selama dua minggu (Rahayu, 2007).

2.5 Hubungan Bekatul, Lovastatin dan LDL

Kolesterol dalam darah diangkut oleh partikel-partikel lipoprotein, meliputi VLDL, IDL, LDL dan HDL. Timbunan lemak di hati menyebabkan peningkatan asetil KoA, yang merupakan bahan utama pembentukan kolesterol (Guyton, 2008). Asetil koA oleh enzim HMG-KoA sintase akan diubah menjadi 3HMG-KoA. Di mitokondria sel hati, sebagian 3HMG-KoA dipecah menjadi asetil KoA dan asetoasetat sebagai prekursor keton. Sebagian 3HMG-KoA yang lain mengalami reduksi oleh enzim HMG-KoA reduktase di sitosol menjadi mevalonat yang digunakan untuk sintesis kolesterol (Stryer dkk, 2003). LDL merupakan pengangkut utama kolesterol di darah (Adam, 2006). Sebagian besar kolesterol di dalam darah berada pada LDL dan kolesterol ini dipakai untuk bermacam macam kebutuhan jaringan tubuh. LDL mengandung paling banyak kolesterol (45%) dari semua jenis lipoprotein sehingga merupakan pengirim atau pembawa kolesterol utama

dalam darah. Sel-sel jaringan tubuh memerlukan kolesterol untuk tumbuh dan berkembang secara semestinya. Sel-sel ini menerima kolesterol dari LDL (Soeharto, 2004).

Bekatul mengandung komponen bioaktif tokoferol dan tokotrienol (Damayanthi, 2007) serta kandungan gizi berupa niacin dan asam lemak tak jenuh ganda (USDA, 2009). Kandungan niacin bekerja menurunkan LDL dengan menghambat pembentukan VLDL (Katzung, 2009). Kandungan asam lemak tak jenuh ganda pada bekatul bekerja meningkatkan katabolisme LDL dan reseptor LDL (Mayes dkk, 2003). Tokoferol dan tokotrienol bekerja secara langsung menghambat kerja enzim 3-hidroksi-3-metilglutaril Koenzim-A reductase (HMG-KoA reductase) yang berperan dalam mensintesis kolesterol di dalam tubuh (Frank, 2004).

Lovastatin merupakan senyawa inhibitor HMG-KoA reductase. Lovastatin bekerja menghambat sintesis kolesterol dengan cara yang sama seperti tokoferol dan tokotrienol dalam bekatul yaitu dengan menghambat kerja enzim HMG-KoA. Lovastatin jelas menginduksi suatu peningkatan reseptor LDL dengan afinitas tinggi. Efek tersebut meningkatkan baik kecepatan katabolisme fraksional LDL maupun ekstraksi prekursor LDL oleh hati, sehingga mengurangi simpanan LDL plasma (Katzung, 2009).

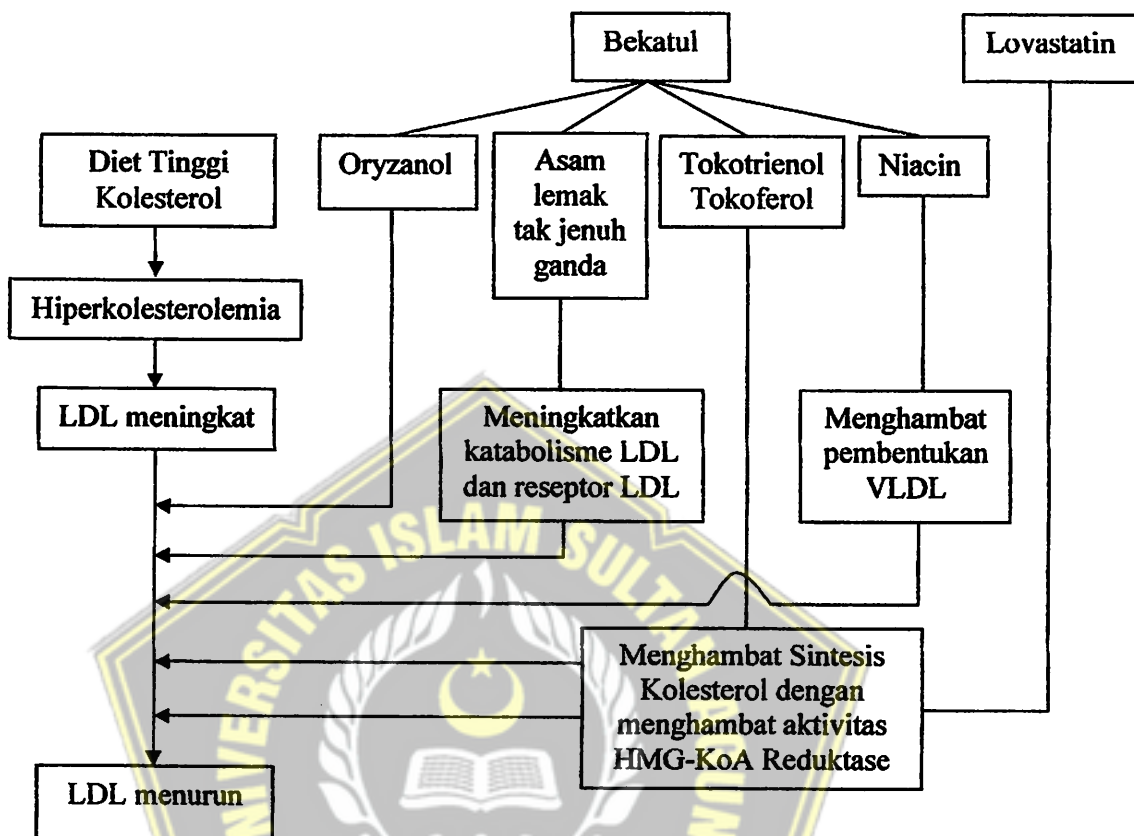
Penelitian oleh Castano (2000) mengenai lovastatin, menunjukkan bahwa pemberian lovastatin sebanyak 20 mg/hari pada 59 pasien selama 12 minggu dapat menurunkan kadar LDL darah sebanyak 27,6%.

Penelitian sebelumnya mengenai bekatul oleh Minhajuddin (2005), menyebutkan bahwa kadar total kolesterol menurun 42% dan LDL 62% setelah diberi asupan tokotrienol yang diisolasi dari minyak bekatul pada tikus yang telah diberi pakan tinggi kolesterol.

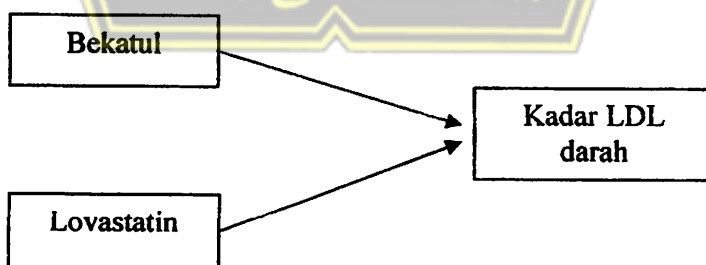
Pemberian bekatul sebanyak 0,54 gram/ekor/hari, tepung tempe 2,025 gram/ekor/hari dan angkak 43 mg/ekor/hari setelah diberi pakan tinggi kolesterol selama 14 hari, menunjukkan rerata pemberian bekatul menurunkan kadar kolesterol total darah lebih rendah dibanding tepung tempe dan angkak. Hal ini dimungkinkan karena kandungan serat pada bekatul yang lebih tinggi dari keduanya (Arianti, 2009).

Penelitian mengenai bekatul juga dilakukan oleh Damayanthi (2007), pada 14 orang dengan kolesterol sedang, mengkonsumsi bekatul 85 g/hari selama 6 minggu menunjukkan penurunan kolesterol total sebesar 8,3% dan peningkatan HDL sebesar 11,8%. Penurunan tersebut dikarenakan kandungan tokoferol, tokotrienol dan oryzanol pada bekatul.

2.6 Kerangka Teori



2.7 Kerangka Konsep



2.8 Hipotesis

Berdasarkan kerangka teori yang telah disusun maka hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah tidak ada perbedaan bermakna antara pemberian bekatul dengan lovastatin terhadap kadar LDL darah pada tikus jantan galur wistar yang diberi diet tinggi kolesterol.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian dan Rancangan Penelitian

Desain penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimen dengan menggunakan rancangan penelitian " *Post test only control group design* ".

3.2 Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

3.2.1.1. Variabel Bebas :

Bekatul

Lovastatin

3.2.1.2. Variabel Tergantung :

Kadar LDL darah

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Bekatul adalah bekatul olahan dalam bentuk bubuk yang diambil dari beras putih dilarutkan dalam air, diberikan secara sonde sebanyak 0,54 gram dalam 3,6 ml air, pada 5 ekor tikus putih jantan galur wistar.

Skala : Nominal

3.2.2.2. Lovastatin merupakan senyawa inhibitor HMG-KoA reduktase, termasuk kelompok obat statin yang mampu menurunkan kadar LDL dalam darah. Pada penelitian ini akan digunakan lovastatin merk lovatrol® yang diberikan secara sonde sebanyak 0,36 mg

dilarutkan dalam CMC (*Carboxyl Methyl Cellulose*) 1% sebanyak 1 ml, pada 5 ekor tikus putih jantan galur wistar.

Skala : Nominal

3.2.2.3. Kadar LDL adalah banyaknya jumlah LDL dalam plasma darah tikus jantan galur wistar, yang diambil dari vena retro orbitalis pada hari ke-15 dinyatakan dalam satuan mg/ dl.

Skala: Rasio

3.2.2.4. Tikus putih galur wistar (*Rattus Norvegicus*) merupakan hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini. Tikus yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus jantan berumur 2 bulan dengan berat badan 150-200 gram.

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi penelitian

Hewan percobaan adalah tikus putih jantan galur wistar yang ada di Laboratorium Biologi FMIPA Universitas Negeri Semarang.

3.3.2. Sampel penelitian

Jumlah sampel minimal yang digunakan per kelompok dalam penelitian menurut WHO 1993 adalah 5 ekor.

Dari 100 ekor tikus putih jantan galur wistar yang berada di Laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang, diambil 20 ekor tikus yang dibagi menjadi 4 kelompok sesuai kriteria inklusi dan eksklusi secara acak menggunakan metode *simple random sampling*. Metode ini dilakukan secara undian. Pada tiap tikus yang memenuhi kriteria inklusi diberikan

nomor secara urut (*sampling frame*). Kemudian dilakukan undi pada tikus yang telah diberi nomor tadi. Tikus yang nomornya terambil dalam undian adalah sampel terpilih (Sanddjaja, 2006).

Tikus yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut :

3.2.2.1 Kriteria inklusi

3.2.2.1.1 Umur tikus 2 bulan.

3.2.2.1.2 Berat badan 150-200 gram.

3.2.2.1.3 Sehat dan aktif.

3.2.2.1.4 Makan dan minum normal.

3.2.2.2 Kriteria Eksklusi

3.2.2.2.1 Tikus yang memakan pakan tikus selain yang telah ditentukan.

3.4 Alat dan Bahan Penelitian

3.4.1. Alat

3.4.1.1 Kandang tikus dan tempat pakan

3.4.1.2 Spuit injeksi 5 ml

3.4.1.3 Sonde lambung

3.4.1.4 Spektrofotometer

3.4.1.5 Eppendorf

3.4.1.6 Mikrohematokrit

3.4.1.7 Timbangan elektrik kepekaan 0,001 gram

3.4.1.8 Timbangan ohaus kepekaan 0,1 gram

3.4.1.9 Sentrifuge

3.4.2. Bahan Penelitian

3.4.2.1 Otak sapi

3.4.2.2 Bekatul

3.4.2.3 Lovastatin

3.4.2.4 CMC 1%

3.4.2.5 Tikus putih jantan galur wistar minimal 20 ekor

3.4.2.6 Aquades

3.4.2.7 Pakan standar tikus

3.5 Cara Penelitian

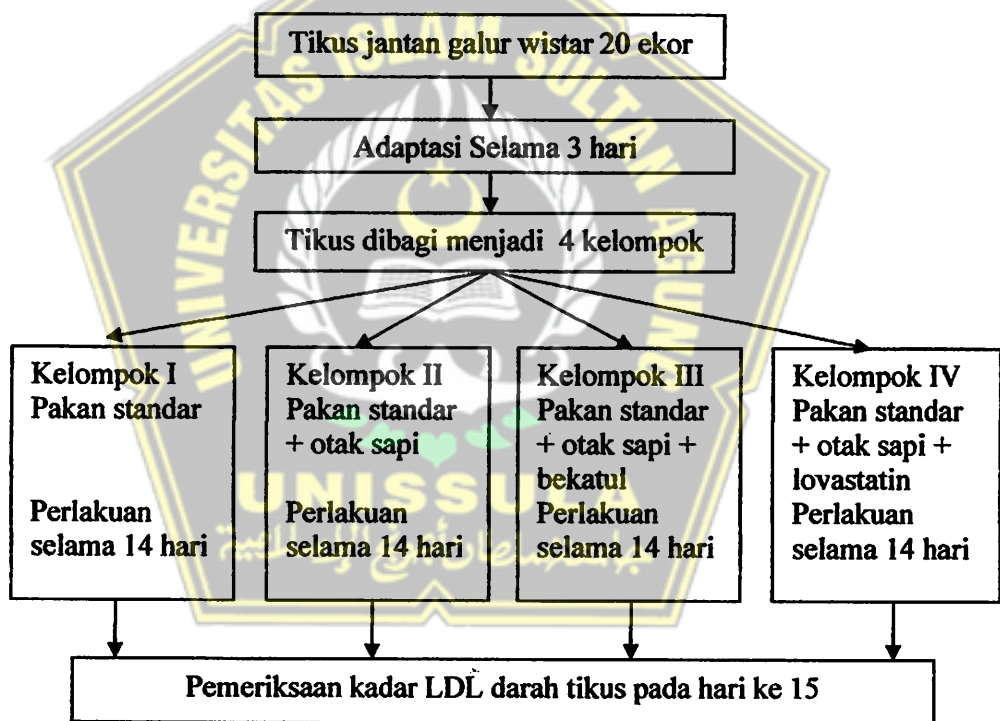
- 3.5.1 Menyiapkan 100 hewan coba di Laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang.
- 3.5.2 Memilih 20 ekor tikus sesuai kriteria inklusi dan eksklusi secara acak menggunakan metode *simple random sampling*.
- 3.5.3 Tikus diadaptasikan selama 3 hari.
- 3.5.4 Dibagi menjadi 4 kelompok yaitu, kelompok I (pakan standar), kelompok II (pakan standar dan otak sapi), kelompok III (pakan standar, otak sapi, dan bekatul), kelompok IV (pakan standar, otak sapi, dan lovastatin).
- 3.5.5 Menyiapkan 20 kandang tikus. Setiap kandang diberi 1 tikus.
- 3.5.6 Menyiapkan pakan standar sebanyak 20 gram/hari/ekor
- 3.5.7 Pemberian pakan tinggi kolesterol diberikan dalam bentuk pellet. Otak sapi sebanyak 5 gram/hari/ekor dicampur pakan standar sebanyak 15 gram dari total pakan 20 gram/hari/ekor.

3.5.8 Pemberian bekatul pada kelompok III diberikan secara sonde pada siang hari. Pemberian lovastatin pada kelompok IV diberikan secara sonde pada pagi hari.

3.5.9 Setelah 14 hari perlakuan, tikus dipuaskan selama 12 jam, kemudian darah diambil pada hari ke 15 dari vena retro orbitalis pada tikus, kemudian disentrifuge untuk mendapatkan plasma darah.

3.5.10 Menghitung kolesterol LDL plasma menggunakan spektrofotometer

3.6 Alur Kerja Penelitian



3.7 Tempat dan Waktu

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Biologi FMIPA Universitas Negeri Semarang.

Percobaan dan penelitian dilaksanakan selama 14 hari pada bulan Agustus 2010. Pemeriksaan sampel darah untuk kadar LDL darah dilakukan pada hari ke 15

3.8 Analisa Hasil

Data nilai LDL yang diperoleh dilakukan uji normalitas menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dan diuji varians dengan *Levene test of variances*. Karena didapatkan data normal ($p > 0,05$) dan homogen ($p > 0,05$) dilakukan uji *one way annova* untuk mengetahui adanya perbedaan kadar LDL pada semua kelompok perlakuan. Didapatkan hasil signifikan, dilakukan uji analisis lanjut pasca annova dengan menggunakan uji *post Hoc LSD* untuk mengetahui perbedaan kadar LDL antar 2 kelompok perlakuan.



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian ini menggunakan 20 ekor tikus jantan galur wistar berumur 2 bulan dengan berat badan 150-200 gram secara acak yang dibagi menjadi 4 kelompok yaitu, kelompok I (pakan standar), kelompok II (pakan standar dan otak sapi), kelompok III (pakan standar, otak sapi, dan bekatul), dan kelompok IV (pakan standar, otak sapi, dan lovastatin). Setelah 14 hari perlakuan dilakukan pemeriksaan kadar LDL darah pada hari ke-15. Hasil pemeriksaan kadar LDL darah tertera dalam lampiran 3. Rerata kadar LDL darah disajikan sebagai berikut :



Gambar 4.1. Rerata Kadar LDL Darah setelah 14 Hari Perlakuan

Hasil uji normalitas *saphiro-wilk* untuk setiap kelompok menunjukkan sebaran data normal dengan $p > 0,05$ (lihat lampiran 5) dan uji *homogenitas of variances* dengan menggunakan *levene test* adalah 0,352 ($p > 0,05$) menunjukkan data bersifat homogen (lihat lampiran 5). Uji *one way anova* menunjukkan ada perbedaan bermakna antar berbagai kelompok perlakuan ($p < 0,05$). Untuk mengetahui perbedaan kadar LDL darah antar 2 kelompok perlakuan dilakukan uji *post hoc* (lihat lampiran 6).

Pada hasil uji *post hoc*, kadar LDL darah antara kelompok I (pakan standar) dan kelompok II (pakan standar dan otak sapi) menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$). Kadar LDL darah antara kelompok I (pakan standar) dengan kelompok III (pakan standar, otak sapi, dan bekatul) dan kelompok IV (pakan standar, otak sapi, dan lovastatin) tidak menunjukkan perbedaan ($p > 0,05$). Antara kelompok II (pakan standar dan otak sapi) dengan kelompok III dan kelompok IV menunjukkan perbedaan kadar LDL darah ($p < 0,05$). Antara kelompok III dengan kelompok IV tidak didapatkan perbedaan kadar LDL darah yang bermakna ($p > 0,05$), namun rerata kadar LDL darah pada kelompok III (pakan standar, otak sapi, dan bekatul) lebih rendah dari kelompok IV (pakan standar, otak sapi, dan lovastatin).

4.2. Pembahasan

Terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$) antara kadar LDL darah pada kelompok I (pakan standar) dengan kelompok II (pakan standar dan otak sapi). Perbedaan kadar LDL darah antara kelompok I (pakan standar) dengan

kelompok II (pakan standar dan otak sapi), dimana rerata kelompok II (pakan standar dan otak sapi) lebih tinggi dibanding kelompok I (pakan standar) menunjukkan adanya pengaruh pemberian otak sapi terhadap kadar LDL darah. Setiap 100 gram otak sapi mengandung kolesterol sebanyak 3010 mg dan 10 gram lemak (USDA SR-21, 2009b). Selain kolesterol, kandungan lemak hewani dalam bentuk lemak jenuh yang tinggi pada otak sapi juga mempengaruhi kadar LDL darah (Wijayakusuma, 2008) Konsumsi lemak hewani dalam bentuk lemak jenuh akan meningkatkan timbunan kolesterol di hati yang disintesis dan disekresi ke darah dalam bentuk VLDL kemudian menjadi IDL kemudian mengalami hidrolisis menjadi LDL sehingga LDL meningkat (Adam, 2006).

Didapatkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$) antara kadar LDL darah pada kelompok II (pakan standar dan otak sapi) dengan kelompok III (pakan standar, otak sapi, dan bekatul). Kadar LDL darah kelompok II (pakan standar dan otak sapi) lebih tinggi dari kadar LDL darah kelompok III (pakan standar, otak sapi, dan bekatul) menunjukkan adanya pengaruh bekatul terhadap kadar LDL darah. Seperti pada penelitian yang dilakukan oleh Arianti dkk (2009), pemberian 0,54 gram bekatul selama 14 hari dapat menurunkan kadar kolesterol total darah. Tokoferol dan tokotrienol dalam bekatul bekerja secara langsung menghambat kerja enzim HMG-KoA reduktase yang berperan dalam mensintesis kolesterol di dalam tubuh (Frank, 2004). Dengan menurunnya sintesis kolesterol di hati akan menurunkan sintesis Apo B100, disamping itu meningkatkan reseptor LDL pada

permukaan hati. Dengan demikian LDL darah akan ditarik ke hati, hal mana akan menurunkan kadar LDL darah (Adam, 2006). Kandungan niacin bekerja menurunkan LDL darah dengan menghambat pembentukan VLDL (Katzung, 2009). Kandungan asam lemak tak jenuh ganda pada bekatul bekerja meningkatkan katabolisme LDL dan reseptor LDL (Mayes dkk, 2003).

Kadar LDL darah antara kelompok II dengan kelompok IV memiliki perbedaan bermakna ($p < 0,05$), dimana kadar LDL darah pada kelompok II (pakan standar dan otak sapi) lebih tinggi dari kadar LDL darah pada kelompok IV (pakan standar, otak sapi, dan lovastatin). Hal ini menunjukkan lovastatin dapat mempengaruhi kadar LDL darah. Lovastatin bekerja dengan menghambat kerja enzim HMG-KoA. Lovastatin jelas menginduksi suatu peningkatan reseptor LDL dengan afinitas tinggi. Efek tersebut meningkatkan baik kecepatan katabolisme fraksional LDL maupun ekstraksi prekursor LDL oleh hati, sehingga mengurangi simpanan LDL plasma (Katzung, 2009).

Tidak terdapat perbedaan bermakna ($p > 0,05$) antara kadar LDL darah pada kelompok III (pakan standar, otak sapi, dan bekatul) dengan kelompok IV (pakan standar, otak sapi, dan lovastatin). Tetapi didapatkan nilai rerata kadar LDL darah kelompok III (pakan standar, otak sapi, dan bekatul) lebih rendah dari kelompok IV (pakan standar, otak sapi, dan lovastatin), menunjukkan bekatul lebih berpengaruh terhadap kadar LDL darah daripada lovastatin. Pemberian otak sapi pada kelompok III (pakan standar, otak sapi, dan bekatul) dan kelompok IV (pakan standar, otak sapi, dan lovastatin) selain mengandung kolesterol eksogen juga mengandung 10 gram lemak

hewani dalam bentuk lemak jenuh (USDA SR-21, 2009b). Lemak hewani meningkatkan lemak di hati yang menyebabkan asetil koA di hati meningkat (Guyton, 2008). Asetil koA akan diubah menjadi 3HMG koA oleh HMG koA sintase, dan kemudian direduksi menjadi asam mevalonat sebagai pembentuk kolesterol (Stryer dkk, 2003). Kandungan tokoferol dan tokotrienol pada bekatul menghambat kerja enzim HMG koA reduktase pada sintesis kolesterol, kandungan niacin pada bekatul menghambat pembentukan VLDL (Katzung, 2009) serta adanya asam lemak tak jenuh ganda yang meningkatkan katabolisme LDL dan reseptor LDL (Mayes dkk, 2003). Pada lovastatin hanya menghambat kerja enzim HMG koA reduktase pada sintesis kolesterol, sehingga kadar LDL darah pada kelompok III (pakan standar, otak sapi, dan bekatul) lebih rendah dari kelompok IV (pakan standar, otak sapi, dan lovastatin).

Hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara pemberian bekatul dengan lovastatin terhadap kadar LDL darah pada tikus jantan galur wistar yang diberi diet tinggi kolesterol.

Pada penelitian ini didapatkan beberapa keterbatasan, antara lain pemberian otak sapi yang dicampurkan dengan pakan standar diberikan dalam bentuk pellet sehingga kemungkinan asupan kolesterol yang diterima setiap kelompok percobaan tidak sama. Keterbatasan lain adalah tidak diketahui efek toksik dari zat yang terkandung dalam bekatul apabila diberikan secara terus-menerus.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

- 5.1.1. Tidak terdapat perbedaan bermakna antara pemberian bekatul dengan lovastatin terhadap kadar LDL darah pada tikus jantan galur wistar yang diberi diet tinggi kolesterol.
- 5.1.2. Rerata kadar LDL darah pada kelompok tikus jantan galur wistar yang mendapat pakan standar, diet tinggi kolesterol, dan bekatul 0,54 g sebesar $13,08 \pm 6,85$ mg/dl.
- 5.1.3. Rerata kadar LDL darah pada kelompok tikus jantan galur wistar yang mendapat pakan standar, diet tinggi kolesterol, dan lovastatin 0,36 mg sebesar $16,68 \pm 7,63$ mg/dl.
- 5.1.4. Terdapat perbedaan rerata kadar LDL darah antara pemberian bekatul 0,54 g dengan lovastatin 0,36 mg pada tikus jantan galur wistar yang diberi diet tinggi kolesterol.

5.2. Saran

- 5.2.1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan pemberian diet tinggi kolesterol melalui sonde supaya asupan kolesterol yang diterima setiap kelompok percobaan sama.
- 5.2.2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui efek toksik dari bekatul.

DAFTAR PUSTAKA

- AACC, 2010, *LDL Cholesterol Test Sample*, Dalam: <http://www.labtestonline.org/understanding/analytes/ldl/sample.html>, dikutip tanggal 25 Juli 2010
- Adam, J.F., 2006, *Dislipidemia dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III*, edisi IV, Penerbit FKUI, Jakarta, 1948-1954
- Anonim, 2010, *Karunia Alam untuk Kesehatan Alami (Bekatul Beras Merah)*, Dalam: <http://www.berasmerah.net/2010/05/karunia-alam-untuk-kesehatan-alami.html>, dikutip tanggal 27 Juli 2010
- Arianti, R., Rizatania, V., Fasitasari, M., Sarosa, H., 2009, *Perbedaan efektivitas Bekatul, Tepung Tempe, dan Angkak dalam Menurunkan Kadar Kolesterol Total Darah*, Sains Medika Jurnal Kedokteran dan Kesehatan, volume 1, Semarang, 63-70
- Castano, G., Mas, R., Fernandez, J.C., Fernandez, L., Alvarez, E., Lezcay, M., 2000, *Efficacy and Tolerability of Policosanol Compared with Lovastatin in Patients with Type II Hypercholesterolemia and Concomitant Coronary Risk Factor*, Dalam: <http://www.journals.elsevierhealth.com/periodicals/cuthre/article/PIIS0011393X00800119>, dikutip tanggal 22 September 2010
- Dalimartha, S., 2008, *36 Resep Tumbuhan untuk Menurunkan Kolesterol*, Penebar Swadaya, Jakarta, 13
- Damayanthi, E., Tjing, L.T., Arbianto, L., 2007, *Rice Bran*, Penebar Swadaya, Jakarta.
- Dorland, W.A. Newman, 2002, *Kamus Kedokteran Dorland*, edisi 29, EGC, Jakarta.
- Frank, J., 2004, *Dietary Phenolic Compound and Vitamin E bioavailability Model studies in Rats and Humans*, Dalam: http://diss-epsilon.slu.se:8080/archive/00000558/01/Frank_Agr446.pdf, dikutip tanggal 1 Juli 2010
- Freeman, M.W., Junge, C., 2005, *Kolesterol Rendah Jantung Sehat*, PT. Buana Ilmu Populer, Jakarta.
- Ginsberg, H.N., Goldberg, I.J., 2001, *Disorders of Lipoprotein Metabolism dalam Harrison Principles of Internal Medicine*, volume 2, edisi 15, McGraw-Hill, USA, 2247-2248

- Goodman, Gilman, 2001, *The Pharmacological Basic of Therapeutics*, edisi 10, McGraw-Hill, USA, 971-1002
- Guyton, A.C., Hall, J.E., 2008, *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, EGC, Jakarta, 882-894
- Hapsari, V., 2007, *Penggunaan Statin Pada Terapi Hiperlipidemia*, Dalam: <http://www.yosefw.wordpress.com/2007/12/20/penggunaan-stati-pada-terapi-hiperlipidemia/>, dikutip tanggal 28 Juli 2010
- Hendrickson, L., Davis, C.R., Roach, C., Nguyen, D.K., Aldrich, T., McAda, P.C., Reeves, C.D., 1999, *Lovastatin biosynthesis in Aspergillus terreus: characterization of blocked mutants, enzyme activities and a multifunctional polyketide synthase gene*, *Journal of Chemistry and Biology*, 6, 429-439
- Ide, P., 2008, *Dark Chocolate Healing*, Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia, Jakarta
- Katzung, B.G., Masters, S.B., Trevor, A.J., 2009, *Basic and Clinical Pharmacology*, edisi 11, McGraw-Hill, Singapura, 612-614
- Kusumawati, D., 2004, *Bersahabat dengan Hewan Coba*, Gajah Mada Press Yogyakarta, 8-9, 73
- Mayes, P.A., 2003, *Sintesis Pengangkutan dan Eksresi Kolesterol*, Biokimia Harper, EGC, Jakarta, 256-281
- Minhajuddin, M., Beg, Z.H., Iqbal, J., 2005, *Hypolipidemic and Antioxidant Properties of Tocotrienol Rich Fraction Isolated from Rice Bran Oil in Experimentally Induced Hiperlipidemia Rats*, *Journal of Food and Chemical Toxicology*, 43, 747-753
- Nursalim, Y. & Razali, Z.Y., 2007, *Bekatul Makanan yang Menyehatkan*, Agromedia, Jakarta.
- Putrawan, I.D.G.A., Mariyana, R., Rosmayanti, I., 2009, *Ekstraksi Minyak Dedak Padi Menggunakan Isopropil Alkohol*, Seminar Nasional Teknik Kimia Indonesia, Dalam: <http://www.che.itb.ac.id/sntki2009/daftar/prosiding/TPM05.pdf>, dikutip tanggal 25 Juli 2010

- Rahayu, Y.S., 2007, *Khasiat Ekstrak Ramuan Daun Jati Belanda terhadap Konsentrasi Kolesterol Hati Tikus yang Hiperlipidemia*, Dalam: http://iirc.ipb.ac.id/jspui/bitstream/123456789/14674/3/Yayu.%2520%2520%2520Rahayu%2520Sri_G2007.pdf, dikutip tanggal 10 Juni 2010
- Sanddjaja, B., Heriyanto, A., 2006, *Panduan Penelitian*, Prestasi Pustaka, Jakarta, 184-185
- Schachter, M., 2004, *Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update*, Blackwell Publishing Fundamental and Clinical Pharmacology, 19, 117-125
- Segrest, J.P., Jones, M.K., De Loof, H., Dashti, N., 2001, *Structure of apolipoprotein B-100 in low density lipoproteins*, Journal of Lipid Research, 42, 1346-1367, Dalam: <http://www.jlr.org/cgi/content/full/42/9/1346?maxtoshow=&hits=10&RES ULTFORMAT>, dikutip tanggal 2 Februari 2010
- Seto, 2009, *Bekatul, Kaya akan Gizi*, Dalam: <http://seto-manda.blogspot.com/2009/12/bekatul-kaya-akan-gizi.html>, dikutip tanggal 5 Februari 2010
- Soeharto, I., 2004, *Serangan Jantung Dan Stroke*, Penerbit PT Gramedia Pustaka Utama, Jakarta.
- Stryer, L., Berg, J.M., Tymoczko, J.L., 2003, *Biokimia*, edisi 4, EGC, Jakarta.
- Susanto, A., 2006, *Turunkan kolesterol dengan serat oat*, Dalam: http://www.ina.go.id/id/index.php?Itemid=1507&id=258&option=com_content&task=blogsection, dikutip tanggal 12 Maret 2010
- USDA SR-21, 2009, *Nutrition Facts, Rice Bran, Crude*, Dalam: <http://www.nutritiondata.com/facts/cereal-grains-and-pasta/5725/2>, dikutip tanggal 24 Februari 2010
- USDA SR-21, 2009b, *Nutrition Facts, Beef, Variety Meats & by Products, Brain, Raw*, <http://www.nutritiondata.com/facts/beef-products/3461/2>. Dikutip tanggal 20 Agustus 2010.
- WHO, 1993, *Research Guidelines of the Safety and Efficacy of Herbal Medicine*, Regional Office for the Western Pacific, Manila, 35
- Wijayakusuma, H., 2008, *Ramuan Herbal Penurun Kolesterol*, Pustaka Bunda, Jakarta.