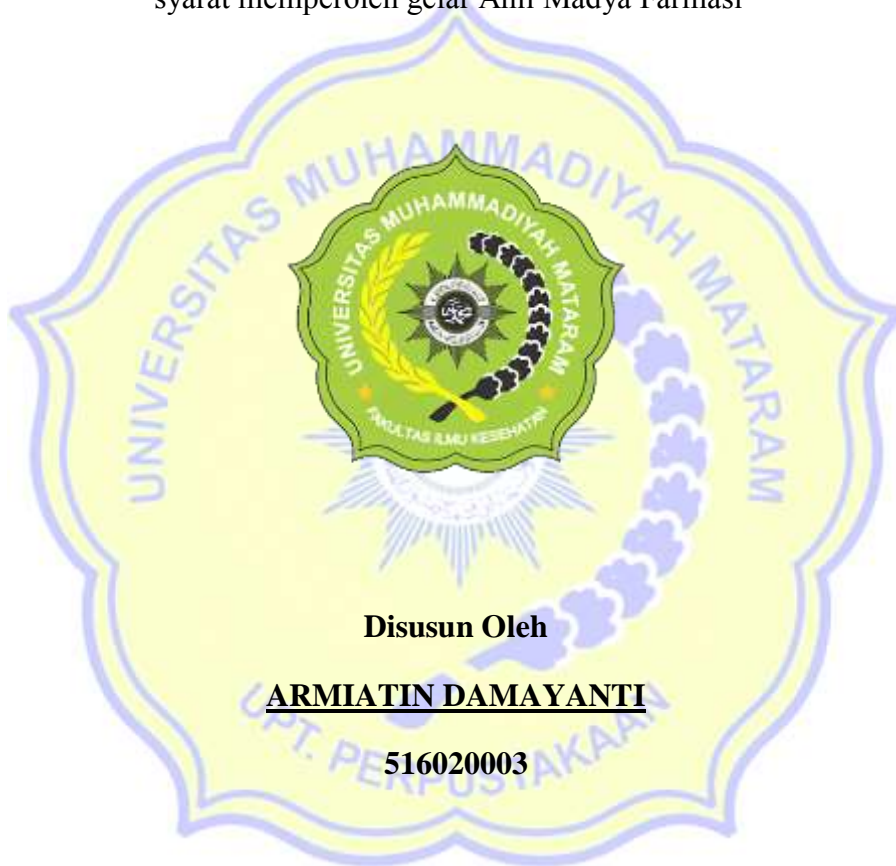


**KARYA TULIS ILMIAH**

**PENGARUH PEMBERIAN BERAS MERAH (*Oryza nivara*) YANG DIFERMENTASI  
MENGUNAKAN *Monascus purpureus* (ANGKAK) TERHADAP PENURUNAN  
KADAR LDL PADA TIKUS GALUR *Sprague dawley***

“Diajukan kepada Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Mataram Sebagai  
syarat memperoleh gelar Ahli Madya Farmasi”



**PROGRAM STUDI DIPLOMA III FARMASI  
FAKULTAS ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MATARAM**

**2019**

**HALAMAN PERSETUJUAN**

**PENGARUH PEMBERIAN BERAS MERAH (*Oryza nivara*) YANG DIFERMENTASI  
MENGUNAKAN *Monascus purpureus* (ANGKAK) TERHADAP PENURUANAN  
KADAR LDL PADA TIKUS GALUR *Sprague dawley***

**KARYA TULIS ILMIAH**

Diajukan Oleh

**ARMIATIN DAMAYANTI**

**NIM: 516020003**

Telah Memenuhi Persyaratan dan Disetujui Untuk Mengikuti Ujian Karya Tulis Ilmiah pada  
Program Studi DIII Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan  
Universitas Muhammadiyah Mataram

Mataram, Juli 2019

Disetujui Oleh :

**Pembimbing I**

**(Abdul Rahman Wahid, M.Farm., Apt.)**  
**NIDN. 0817038601**

**Pembimbing II**

**(Alvi Kusuma Wardani, M.Farm., Apt.)**  
**NIDN. 0326089001**

**Mengetahui,**  
**Ketua Program Studi DIII Farmasi**  
**Universitas Muhammadiyah Mataram**

**(Baik Leni Nopitasari, M.Farm., Apt)**  
**NIDN. 0807119001**

HALAMAN PENGESAHAN

PENGARUH PEMBERIAN BERAS MERAH (*Oryza nivara*) YANG DIFERMENTASI  
MENGUNAKAN *Monascus purpureus* (ANGKAK) TERHADAP PENURUANAN  
KADAR LDL PADA TIKUS GALUR *Sprague dawley*

KARYA TULIS ILMIAH

Diajukan Oleh

**ARMIATIN DAMAYANTI**

**NIM: 516020003**

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji dan Diterima Sebagai Syarat untuk Melakukan  
Penelitian pada Program Studi DIII Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas  
Muhammadiyah Mataram

Dewan Penguji

Tanggal

Tanda Tangan

1. Ketua Penguji : Abdul Rahman Wahid, M.Farm., Apt

22/8.19



2. Penguji I : Nisful Mahdi S.SI., MPH

.....

.....

3. Penguji II : Alvi Kusuma Wardani, M. Farm., Apt

22/08'19



Mengesahkan

Universitas Muhammadiyah Mataram

Fakultas Ilmu Kesehatan

(Dekan,



**(Nurul Qiyam, M.Farm Klin., Apt.)**

**NIDN. 082710840**

## PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Armiatin Damayanti

NIM : 516020003

Program Studi : DIII-Farmasi

Fakultas : Ilmu Kesehatan

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Karya Tulis Ilmiah yang saya tulis benar-benar merupakan hasil karya sendiri dan belum diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan tercantum dalam Daftar Pustaka dibagian akhir Karya Tulis Ilmiah ini.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dibuktikan Karya Tulis Ilmiah ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Mataram, 21 Agustus 2019

Yang membuat pernyataan



METERAI  
TEMPEL  
6000  
RUPIAH

Armiatin Damayanti

516020003

## MOTTO

*Learn from the mistakes in the past, try by using a different way, and  
always hope for a successful future*

*(Belajarliah dari kekeliruan di jaman lalu, mencoba bersama cara yang  
berbeda, dan senantiasa berharap untuk sebuah kesuksesan di jaman depan)*



## KATA PERSEMBAHAN

Alhamdulillahirobbil'alamin..

Segala puji bagi Allah SWT untuk kemudahan, kelancaran, kesempatan untuk bias menyelesaikan tugas akhir ini dengan tepat waktu

Terimakasih untuk kedua orang tua (D.Harpan + Sumiati) yang telah memberikan doa, dukungan, dorongan untuk bisa sampai pada hari ini.

Terimakasih untuk Pak Abdul Rahman Wahid yang telah memberikan bimbingan, pelajaran, arahan, waktu, dan masukan kepada kami anak didiknya.

TerimaKasih untuk Ibu Alvi Kusuma Wardani yang telah memberikan bimbingan, saran, pengetahuan, perhatian dan waktu dalam menyempurnakan Karya Tulis Ilmiah ini.

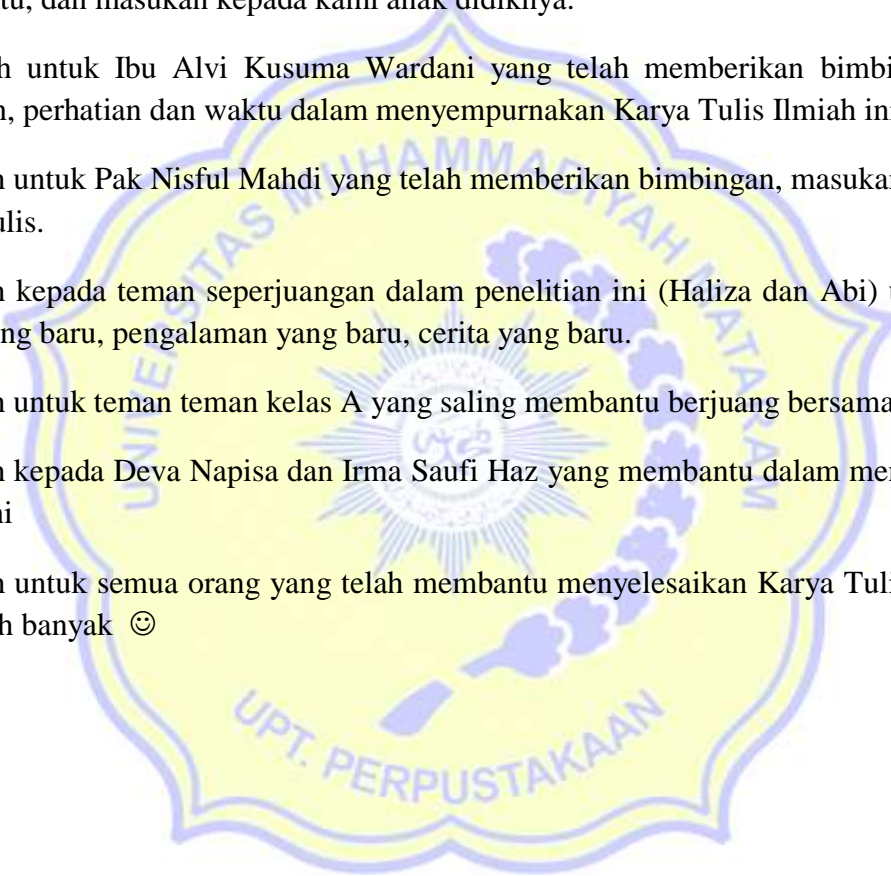
Terimakasih untuk Pak Nisful Mahdi yang telah memberikan bimbingan, masukan, dan waktu kepada penulis.

Terimakasih kepada teman seperjuangan dalam penelitian ini (Haliza dan Abi) untuk semua pelajaran yang baru, pengalaman yang baru, cerita yang baru.

Terimakasih untuk teman teman kelas A yang saling membantu berjuang bersama-sama

Terimakasih kepada Deva Napisa dan Irma Saufi Haz yang membantu dalam menerjemahkan penelitian ini

Terimakasih untuk semua orang yang telah membantu menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.  
Terima kasih banyak ☺



## KATA PENGANTAR

Segala Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penyusunan Proposal studi kasus sebagai salah satu syarat akademis untuk mencapai gelar ahli madya farmasi tentang **“Pengaruh Pemberian Beras Merah (*Oryza nivara*) yang Difermentasi Menggunakan *Monascus purpureus* (Angkak) Terhadap Penurunan Kadar LDL Pada Tikus Galur *Sprague dawley*”**. Melalui kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah membantu penyusunan karya tulis ilmiah ini, terutama :

1. Nurul Qiyaam, M. Farm. Klin., Apt. selaku Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Mataram.
2. Dzun Haryadi Ittiqo, M. Sc., Apt. selaku Wakil Dekan I Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Mataram.
3. Ana Pujianti Harahap, M. Keb., selaku Wakil Dekan II Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Mataram.
4. Baiq Leny Nopitasari, M. Farm., Apt. selaku Ketua Program Studi DIII Farmasi Universitas Muhammadiyah Mataram.
5. Abdul Rahman Wahid, M. Farm., Apt. selaku dosen pembimbing I yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan, masukan, arahan, dan petunjuk kepada penulis selama penyusunan proposal penelitian ini dan pada saat penelitian.
6. Alvi Kusuma Wardani, M. Farm., Apt. selaku Pembimbing II yang telah bersedia disibukkan untuk memberikan bimbingan, masukan, petunjuk, dan arahan, serta

motivasi penulis selama penyusunan proposal penelitian ini dan pada saat penelitian.

7. Nisful Mahdi, S.Si., MPH. selaku penguji yang telah memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis.
8. Teman-teman seperjuangan di Diploma III Farmasi yang senantiasa memberikan do'a, saran, dukungan dan semangat sehingga Proposal ini dapat terselesaikan tepat waktu.
9. Seluruh dosen dan staf pegawai Diploma III Kesehatan Universitas Muhammadiyah Mataram.
10. Orang tua yang telah memberikan dukungan dan doa kepada penulis.

Penulis menyadari bahwa penulisan Proposal ini masih jauh dari kesempurnaan, untuk itu saran dan kritik yang bersifat membangun keberhasilan dan penyempurnaannya sangat penulis harapkan.

Mataram, Juli 2019

Armiatin Damayanti



**PENGARUH PEMBERIAN BERAS MERAH (*Oryza nivara*) YANG DIFERMENTASI MENGGUNAKAN *Monascus purpureus* (ANGKAK) TERHADAP PENURUNAN KADAR LDL PADA TIKUS GALUR *Sprague dawley***

Armiatin Damayanti, 2019

Pembimbing : (I) Abdul Rahman Wahid., (II) Alvi Kusuma Wardani

Email: [armiatiindamayanti3@gmail.com](mailto:armiatiindamayanti3@gmail.com)

**ABSTRAK**

Hiperkolesterolemia merupakan suatu kondisi dimana kadar kolesterol LDL dalam darah meningkat dan kadar kolesterol HDL menurun dibawah batas normal. Rendahnya kadar kolesterol HDL dan tingginya kadar kolesterol LDL dapat meningkatkan risiko aterosklerosis. Angkak merupakan produk fermentasi dari beras merah menggunakan kapang *Monascus purpureus*. Angkak mengandung senyawa metabolit sekunder seperti monokolin K yang identik dengan lovastatin yang berfungsi sebagai antikolesterol. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian angkak beras merah terhadap penurunan kadar LDL dengan dosis 15 mg/200gBB, 40 mg/200gBB, dan 65 mg/200gBB pada tikus yang di induksi pakan tinggi kolesterol. Jenis penelitian ini adalah *true eksperimental laboratorium* dengan metode *pre and post test control group design*. Objek penelitian ini adalah tikus putih galur *sprague dawley*, jantan, umur 2-3 bulan sebanyak 35 ekor dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok I (kelompok normal), kelompok II (kontrol negatif), kelompok III (angkak dosis 15 mg/200gBB), kelompok IV (angkak dosis 40 mg/200gBB), dan kelompok V (angkak dosis 65 mg/200gBB). Pemberian dilakukan dengan sonde oral. Pemeriksaan kadar LDL dilakukan setelah 6 hari perlakuan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa angkak dosis 15 mg/200gBB, 40 mg/200gBB, dan 65 mg/200gBB mampu menurunkan kadar LDL pada tikus yang diinduksikan pakan tinggi kolesterol dengan presentase penurunan sebesar 59,66%, 36,01% dan 43.36%. Kesimpulan dari penelitian ini adalah Angkak beras merah yang mengandung lovastatin memiliki pengaruh sebagai antikolesterol terhadap penurunan kadar LDL pada tikus. Dosis yang paling baik dalam menurunkan kadar LDL pada tikus yaitu pada dosis 15 mg/200gBB yaitu sebesar 59.66 %.

Kata kunci : Angkak, *Monascus purpureus*, Lovastatin, LDL

**THE EFFECT OF GIVING RED (*Oryza nivara*) FERMENTED USING *Monascus purpureus* (ANGKAK) TO REDUCING LDL LEVELS IN GALUR RATS  
*Sprague dawley***

Armiatin Damayanti, 2019

Supervisor: (I) Abdul Rahman Wahid., (II) Alvi Kusuma Wardani

Email: [armiatindamayanti3 @ gmail .com](mailto:armiatindamayanti3@gmail.com)

**ABSTRACT**

Hypercholesterolemia is a condition in which the levels of LDL cholesterol in the blood increases and decreases in HDL cholesterol levels below the normal range. Low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol can increase the risk of atherosclerosis. Angkak is a fermented product from brown rice using mold *Monascus purpureus*. Angkak contains secondary metabolites such as monokolin K which is identical to lovastatin which functions as an anti-cholesterol. This study aims to determine the effect of the administration of brown rice Angkak to decreasing LDL levels at a dose of 15 mg/200gBB, 40 mg/200gBB, and 65 mg/200gBB in mice induced by high cholesterol feed. This type of research is *true experimental laboratory* with methods *pre and post test control group design*. The object of this research was strains *sprague dawley* 35 male, 35 months of age aged 2-3 months divided into 5 groups, namely group I (normal group), group II (negative control), group III (angkak dose 15 mg / 200gBB), group IV (Angkak dose 40 mg / 200gBB), and group V (Angkak dose 65 mg / 200gBB). Giving is done with the sonde oral. LDL levels are examined after 6 days of treatment. The results showed that Angkak dosages of 15 mg / 200gBB, 40 mg / 200gBB, and 65 mg / 200gBB were able to reduce LDL levels in rats induced high cholesterol feed with a decrease of 59.66%, 36.01% and 43.36%. The conclusion of this study is that red rice Angkak containing lovastatin has an anticolesterol effect on decreasing LDL levels in rats. The best dose in reducing LDL levels in mice is at a dose of 15 mg / 200gBB which is equal to 59.66%.

Keywords: Angkak, *Monascus purpureus*, Lovastatin, LDL

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>.....</b>
<b>LEMBAR PERSETUJUAN .....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>	<b>iii</b>
<b>PERNYATAAN KEASLIAN .....</b>	<b>iv</b>
<b>MOTTO .....</b>	<b>v</b>
<b>KATA PERSEMBAHAN .....</b>	<b>vi</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>vii</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>ix</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xv</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	4
1.5 Keaslian Penelitian.....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>9</b>
2.1 Tikus Putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ).....	9
2.2 Beras Merah .....	12
2.3 Angkak .....	16
2.4 Kolesterol .....	20
2.5 <i>Low Density Lipoprotein</i> (LDL) .....	23
2.6 Lovastatin.....	25
2.7 Kerangka Konsep .....	28
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>29</b>
3.1 Desain Penelitian.....	29
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	29

3.3	Variabel Penelitian .....	29
3.4	Definisi Oprasioanl .....	30
3.5	Populasi dan Sampel .....	31
	3.5.1 Populasi Penelitian .....	31
	3.5.2 Sampel Penelitian.....	31
3.6	Instrumen Penelitian.....	32
3.7	Metode Pengumpulan Data.....	32
3.8	Prosedur Penelitian.....	33
	3.8.1 Produksi Kapang <i>Monascus purpureus</i> .....	33
	3.8.2 Pembuatan Suspensi <i>Monascus purpureus</i> .....	33
	3.8.3 Pembuatan Angkak .....	33
	3.8.4 Diet Tinggi Lemak .....	34
	3.8.5 Prosedur Pengujian HDL dan LDL .....	34
3.9	Alur Penelitian .....	36
3.10	Metode Pengolahan dan Analisis Data .....	37
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>		<b>38</b>
4.1	Fermentasi Beras Merah (Angkak) .....	38
4.2	Hasil Pengujian Kadar LDL.....	39
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>		<b>50</b>
5.1	Kesimpulan .....	50
5.2	Saran.....	50
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>		<b>52</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>		<b>58</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Tikus Putih Galur Wistar dan <i>Sprague dawley</i> .....	11
Gambar 2.2 Beras Merah .....	13
Gambar 2.3 Biakan Murni <i>Monascus purpureus</i> .....	19
Gambar 2.4 Beras yang di Fermentasi .....	19
Gambar 2.5 Rumus Bangun dari Lovastatin ( $C_{24}H_{36}O_5$ ) .....	27
Gambar 2.6 Kerangka Konsep .....	28
Gambar 3.1 Alur Penelitian.....	36
Gambar 4.1 Diagram Batang Hubungan antara Kelompok Perlakuan (dosis) Terhadap Kadar LDL Rata-Rata serum Darah Tikus .....	45



## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Data Fisiologis Tikus Putih.....	10
Tabel 2.2 Komposisi Gizi Beras Merah Dengan Beras Putih.....	14
Tabel 4.1 Hasil Analisis Rata-Rata Kadar LDL Sebelum Perlakuan.....	40
Tabel 4.2 Hasil Analisis Rata-Rata Kadar LDL Setelah Perlakuan.....	44
Tabel 4.3 Presentase Penurunan Kadar LDL Serum Darah Tikus.....	47



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Izin Penelitian di Balai Laboratorium Kesehatan Pengujian dan Kalibrasi (BLKPK) .....	59
Lampiran 2. Surat Keterangan Telah Melakukan Penelitian di Laboratorium Klinik Dahlia.....	60
Lampiran 3. Rekap Hasil Analisa Lemak Darah Pada Sampel Serum Tikus Sebelum Perlakuan .....	61
Lampiran 4. Rekap Hasil Analisa Lemak Darah Pada Sampel Serum Tikus Setelah diinduksikan Pakan Tinggi Kolesterol.....	62
Lampiran 5. Rekap Hasil Analisa Lemak Darah Pada Sampel Serum Tikus Setelah Perlakuan.....	63
Lampiran 6. Hasil Perhitungan Analisis untuk mencari kadar LDL Pada Tikus Sebelum perlakuan.....	64
Lampiran 7. Hasil Perhitungan Analisis untuk mencari kadar LDL Pada Tikus Setelah di induksikan Pakan Tinggi Kolesterol.....	65
Lampiran 8. Hasil Perhitungan Analisis untuk mencari kadar LDL Pada Tikus Setelah Perlakuan.....	66
Lampiran 9. Proses Pembuatan Angkak Hingga Proses Adaptasi Tikus.....	67
Lampiran 10. Proses Perlakuan.....	69
Lampiran 11. Proses Pengambilan Sampel Darah .....	70
Lampiran 12. Analisis Data SPSS Sebelum Perlakuan.....	71
Lampiran 13. Analisis Data SPSS Setelah Perlakuan .....	76
Lampiran 14. Hasil Uji Post Hoc LSD Kelompok Tikus Sebelum Perlakuan....	80
Lampiran 15. Hasil Uji Post Hoc LSD Kelompok Tikus Setelah Perlakuan.....	81
Lampiran 16. Lembar Konsul KTI.....	82

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Beras merah kaya akan pigmen antosianin, fitokimia, protein, dan vitamin (Pengkumsri *et al.*, 2015). Keunggulan beras merah dibanding beras putih terdapat pada komposisi nutrisinya. Beberapa komponen nutrisi seperti serat kasar, asam lemak esensial, vitamin B kompleks serta mineral banyak terdapat pada bagian kulit ari (Santika dan Rozakurniati, 2010). Serat kasar berguna bagi kesehatan pencernaan, membantu menurunkan konsentrasi *Low Density Lipoprotein* (LDL) dalam darah, serta mengurangi resiko penyakit-penyakit kronis seperti diabetes, obesitas, jantung koroner, dan divertikulitis (Fahey, 2005). Vitamin B kompleks berperan dalam mencegah terjadinya penyakit beri-beri, neuropati perifer, keluhan mudah capai, anoreksia, anemia, cheilosis, glossitis, seborrhea, pelagra, edema hingga degenerasi sistem kardiovaskuler, neurologis serta muskuler (Murray *et al.*, 2012). Tingginya komposisi dan nutrisi pada beras merah membuat banyak peneliti yang meneliti tentang beras merah salah satunya sebagai penurun kolesterol. Upaya untuk mencegah peningkatan kadar kolesterol dapat dilakukan dengan salah satu pengobatan alami menggunakan angkak.

Angkak merupakan produk fermentasi dari beras merah menggunakan kapang *M. purpureus*. Angkak memiliki beberapa manfaat, salah satunya adalah sebagai pewarna alami. Di dalam angkak terdapat kandungan beberapa senyawa metabolit sekunder seperti monakolin K yang identik dengan



lovastatin atau mevinolin, serta senyawa monakolin lainnya yang berfungsi sebagai antikolesterol (Tisnadjaja, 2006).

Menurut Albert (1989) dalam Aryantha, dkk. (2004), lovastatin digolongkan ke dalam kelompok obat statin. Lovastatin sebagai agen hiperkolesterolemia mampu menurunkan kadar serum kolesterol, LDL, trigliserol dan VLDL dalam darah. Amita (2006), menyatakan bahwa dibanding penurun kolesterol lainnya (pengikat asam empedu, asam nikotinat, asam fibrat, penghambat absorpsi kolesterol), statin memiliki efek penurunan LDL-C terbesar, sehingga statin dijadikan obat utama untuk mengatasi hiperkolesterolemia. Hiperkolesterolemia merupakan suatu keadaan dimana kadar kolesterol darah melebihi batas normal, yaitu 200 mg/dL darah. Hiperkolesterolemia dapat menyebabkan aterosklerosis. Hiperkolesterolemia ditandai dengan peningkatan kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) disertai peningkatan kadar trigliserida dan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) yang terlalu rendah. LDL disebut juga sebagai kolesterol jahat karena kolesterol dalam LDL mudah melekat pada pembuluh darah yang menyebabkan penumpukan lemak dan lambat laun akan mengeras (membentuk plak) sehingga terjadi penyumbatan.

Hiperkolesterolemia dapat terjadi karena berat badan yang berlebih, hal ini dikarenakan asupan kalori yang tidak seimbang dengan aktivitas tubuh. Selain berat badan yang berlebih, usia juga dapat menjadi faktor resiko hiperkolesterolemia karena akumulasi lemak dalam tubuh akibat fungsi pemecahan lemak menjadi energi sudah menurun. Kurang olah raga, stres,

emosional, gangguan metabolisme, kelainan genetik, serta diet tinggi kolesterol dan asam lemak jenuh juga menjadi faktor resiko hiperkolesterolemia (Kasim, 2006).

Beberapa penelitian menunjukkan tentang kandungan lovastatin pada angkak sebagai antikolesterol. Penelitian oleh (Kasim, E., S. Astuti., dan N. Nurhidayat, 2005) ditemukan Kandungan lovastatin pada beras merah yang diuji berada dalam kisaran rata-rata atau tidak lebih tinggi dari 0,92%. Penelitian oleh (Tenggara, T., dkk, 2013) membuktikan bahwa angkak dari beras putih merupakan bahan herbal yang dapat digunakan untuk mencegah dan mengobati hiperkolesterolemia karena adanya kandungan monacolin K atau lovastatin yang dihasilkan oleh *M. purpureus*, yang merupakan 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A (HMG-CoA) reductase inhibitor dengan aktivitas penurun kolesterol. Penelitian oleh (Wiyoto H, Andriani MAM, Parnanto NHR, 2011 ) membuktikan jenis substrat mempunyai pengaruh terhadap aktivitas kadar antikolesterol dari angkak yang dihasilkan. Angkak dari beras memiliki kadar antikolesterol paling tinggi (0,026600%) apabila dibandingkan dengan kadar antikolesterol angkak dari jagung (0,022833%) dan gaplek (0,013200%). Angkak dari beras memiliki aktivitas kadar antikolesterol paling tinggi. Berdasarkan uraian di atas peneliti tertarik untuk menguji pengaruh pemberian angkak yang diduga memiliki kandungan monokolin K atau lovastatin yang berkhsiat sebagai antikolesterol.

## 1.2 Rumusan Masalah

- a. Bagaimanakah pengaruh pemberian angkak beras merah terhadap penurunan kadar LDL dengan dosis 15 mg/200 gBB, 40 mg/200 gBB, 65 mg/200 gBB pada tikus yang diinduksi pakan tinggi kolesterol?
- b. Pada dosis berapakah angkak mampu menurunkan kadar LDL pada tikus yang diinduksi pakan tinggi kolesterol ?

## 1.3 Tujuan

- a. Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian angkak beras merah terhadap penurunan kadar LDL dengan dosis 15 mg/200 gBB, 40 mg/200 gBB, 65 mg/200 gBB pada tikus yang diinduksi pakan tinggi kolesterol

- b. Tujuan Khusus

Memperoleh dosis angkak dari dosis kombinasi yang mampu menurunkan kadar LDL pada tikus yang diinduksi pakan tinggi kolesterol.

## 1.4 Manfaat Penelitian

- a. Bagi Ilmu Pengetahuan

Memperkaya data dan mengembangkan ilmu pengetahuan tentang obat tradisional Indonesia yang berasal dari tumbuhan atau herbal lainnya, memberikan informasi tanaman yang berkhasiat sebagai antikolesterol dan sebagai acuan untuk mengkaji dan meneliti kandungan atau senyawa pada beras merah.

b. Bagi Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang penggunaan dan manfaat beras merah yang difermentasi oleh *M. purpureus* sebagai antikolesterol alami sehingga dapat menjadi alternatif dalam bidang kesehatan.

c. Bagi Peneliti

Menambah pengetahuan dan pengalaman peneliti tentang beras merah yang difermentasi oleh *M. purpureus* sebagai antikolesterol.

### 1.5 Keaslian Penelitian

a. Nama Peneliti

Elok Zubaidah, Rebecca Oktanesia (2016)

Judul

Potensi Angkak Ko-Kultur *Saccharomyces cerevisiae* Tinggi Lovastatin Sebagai Agen Terapi Tikus Hiperkolesterolemia

Metode yang digunakan

metode *True Experimental Design: Pre and Post Test Control Group Design* yang terdiri dari 4 kelompok perlakuan dan 1 kelompok kontrol. Analisis data dilakukan menggunakan *Analysis of Variance* (ANOVA) dan dilanjut menggunakan uji lanjut Beda Nyata Terkecil (BNT) dengan selang kepercayaan 5%. Hasil penelitian menunjukkan angkak ko-kultur *S. cerevisiae* mampu menurunkan total kolesterol menjadi 79.15 mg/dl, kadar LDL menjadi 13.5 mg/dl, dan trigliserida darah menjadi 42 mg/dl, serta menaikkan kadar HDL darah menjadi 57.75 mg/dl.

### Hasil Penelitian

Angkak dengan beras putih terbukti memiliki kemampuan menurunkan total kolesterol, kadar LDL dan trigliserida darah, serta menaikkan kadar HDL darah. Kelompok angkak dengan penambahan bekatul dan *Saccharomyces cerevisiae* merupakan kelompok dengan kemampuan perbaikan profil lipid paling baik. Kelompok angkak bekatul dan *Saccharomyces cerevisiae* secara nyata mampu menurunkan total kolesterol menjadi 79.15 mg/dl, kadar LDL menjadi 13.50 mg/dl, dan trigliserida darah menjadi 42 mg/dl, serta menaikkan kadar HDL darah menjadi 57.75 mg/dl. Kandungan lovastatin pada angkak secara optimal memperbaiki nilai profil lipid. Kelompok angkak dengan penambahan bekatul dan *Saccharomyces cerevisiae* menghasilkan lovastatin paling tinggi diantara jenis angkak lain.

b. Nama Peneliti

ADHIMAS WICAKSONO (2013)

Judul

Pengaruh Pemberian Air Seduhan Beras Putih Yang Difermentasi Oleh *Monascus Purpureus* (Angkak) Terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Serum Pada Tikus Putih

Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain penelitian *eksperimental*, dengan menggunakan metode *pre and post test control group design*, yang dilaksanakan di laboratorium biomedik III FK UMS pada tanggal 1

November 2012 sampai tanggal 1 Januari 2013. Teknik *purposive sampling*, penetapan besar sampel menggunakan rumus Federer dengan jumlah sampel sebanyak 30 ekor tikus putih jantan galur wistar. Setelah data terkumpul, dianalisis dengan menggunakan uji *Shapiro-Wilk*, ANOVA, LSD, dan uji t tidak berpasangan.

### Hasil Penelitian

Hasil penelitian ini menunjukkan pengujian hipotesis menggunakan uji ANOVA dengan derajat kemaknaan 95% terhadap kelompok kontrol negatif, kelompok perlakuan dosis 1, 2, dan 3, didapatkan nilai  $p < 0,05$  yang artinya terdapat perbedaan bermakna. Pada uji LSD antara kelompok perlakuan dosis 2 dan 3, nilai  $p=0,839$  ( $p > 0,05$ ) yang artinya tidak ada perbedaan bermakna. Pada uji t tidak berpasangan antara kelompok perlakuan dosis 1, 2, dan 3 dengan kelompok kontrol positif, terdapat perbedaan yang bermakna. Uji T tidak berpasangan antara kelompok dosis 1, 2, dan 3 dengan kelompok beras putih juga didapatkan perbedaan yang bermakna. Kesimpulannya, Air seduhan angkak mampu menurunkan kadar kolesterol serum tikus putih serta air seduhan angkak memiliki efektifitas yang sama dengan simvastatin terhadap penurunan kadar kolesterol serum tikus putih.

c. Nama Peneliti

Hadi Wiyoto (2010)

Judul

Kajian Aktivitas Antioksidan Dan Kadar Antikolesterol Pada Angkak Dengan Variasi Jenis Substrat (Beras putih, Jagung Dan Gapek)

Metode Penelitian

Rancangan percobaan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan satu faktor (jenis substrat beras, jagung dan gapek), dengan 3 kali ulangan. Data hasil penelitian dianalisa dengan menggunakan ANOVA pada tingkat  $\alpha = 0,05$  serta dilanjutkan dengan DMRT pada tingkat  $\alpha$  yang sama.

Hasil Penelitian

Hasil penelitian menunjukkan bahwa jenis substrat mempengaruhi aktivitas antioksidan dan kadar antikolesterol angkak. Substrat beras memiliki aktivitas antioksidan dan kadar antikolesterol yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan substrat jagung dan gapek. Aktivitas antioksidan dan kadar antikolesterol angkak dengan substrat beras berturut-turut sebesar 45,6100% dan 0,026600%. Aktivitas antioksidan dan kadar antikolesterol angkak dengan substrat jagung berturut-turut sebesar 44,0500% dan 0,022833%, sedangkan aktivitas antioksidan dan kadar antikolesterol angkak dengan substrat gapek berturut-turut sebesar 42,8333% dan 0,013200%.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tikus putih (*Rattus norvegicus*)

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) atau yang dikenal sebagai Norway rat merupakan hewan percobaan yang sering digunakan pada penelitian biomedis, pengujian, dan pendidikan. Hal ini dikarenakan genetik yang terkarakteristik dengan baik, galur yang bervariasi dan tersedia dalam jumlah yang banyak. Tikus dan mencit untuk kepentingan penelitian atau laboratorium merupakan jenis albino yang kehilangan pigmen melaninnya, sifat tersebut menurun pada anak-anaknya (Barnett dan Anthony, 2002). Taksonomi dari tikus putih adalah sebagai berikut (Maley dan Komarsa, 2003):

Kingdom : Animalia

Divisi : Chordata

Kelas : Mammalia

Ordo : Rodentia

Famili : Muridae

Subfamili : Murinae

Genus : *Rattus*

Spesies : *Rattus norvegicus*

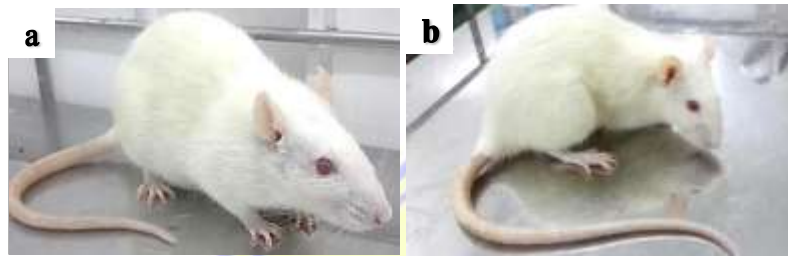


**Tabel 2.1** Data Fisiologis Tikus Putih (Wolfenshon dan Lloyd, 2013).

Nilai Fisiologis	Kadar
Berat tikus dewasa	Jantan 450-520 gram Betina 250-300 gram
Kebutuhan Makanan	5 – 10 gram/100 gram BB
Kebutuhan Minuman	10 MI/100 gram BB
Jangka Hidup	3 – 4 tahun
Temperatur Rektal	360°C - 400°C
Detak Jantung	250 – 450/ hari
Tekanan Darah	
Sistol	84 – 134 mmHG
Diastol	60 mmHG
Laju Pernafasan	70 – 115 kali/menit
Serum Protein (gram/dl)	5.6 – 7.6
Albumin (gram/dl)	3.8 – 4.8
Globulin (gram/dl)	1.8 – 3
Glukosa	50 – 135
Nitrogen Urea Darah (mg/dl)	15.21
Keratin (mg/dl)	0.2 – 0.8

Jenis tikus yang paling umum digunakan adalah jenis albino galur *Sprague Dawley* (SD), *Wistar*, dan *Long Evans*. Galur SD dan *Wistar* merupakan outbred stocks yang merujuk pada hewan yang secara genetik tidak identik atau tidak seragam. Perkawinan antara tikus dilakukan secara acak atau dengan cara menerapkan skema rancangan perkawinan. Hal ini dilakukan untuk menghindari akibat dari inbreeding yaitu menjaga

keragaman genetik dan mencegah terjadinya stres. Beberapa keuntungan dari penggunaan outbred stocks antara lain rentang hidup yang panjang, resistensi terhadap penyakit yang tinggi, ukuran yang besar, pertumbuhan dan fertilitas yang cepat (Suckow *et al.*, 2006).



**Gambar 2.1** Tikus putih Galur Wistar (a) dan *Sprague dawley* (b)  
(Sumber : Kanti Rahmi Fauziyah, 2016)

a. Tikus Putih Galur Wistar

Tikus Wistar merupakan salah satu galur tikus paling populer yang digunakan untuk penelitian laboratorium yaitu sebagai model dalam penelitian biomedik (Johnson, 2012). Tikus Wistar (albino) dikembangkan pertama kali di Wistar Institute Philadelphia pada tahun 1906 dengan nama katalog WISTARAT (*Wistar Institute*, 2016). Karakteristik tikus Wistar adalah kepala tikus yang lebar, telinga panjang, dan memiliki panjang ekor yang kurang dari panjang tubuhnya. Tikus Wistar lebih aktif (agresif) dari pada jenis lain seperti tikus *Sprague dawley* (Sirois, 2005).

b. Tikus Putih Galur *Sprague dawley*

Galur tikus *Sprague dawley* (SD) dan *Long evans* dikembangkan dari tikus galur Wistar. Galur ini berasal dari peternakan *Sprague dawley*, Madison, Wisconsin. Ciri-ciri galur SD yaitu bertubuh panjang dengan kepala lebih sempit, telinga yang tebal dan pendek dengan rambut halus.

Mata tikus putih berwarna merah dan ciri yang paling terlihat adalah ekornya yang lebih panjang dari tubuhnya. Keuntungan utamanya adalah ketenangan dan kemudahan penanganannya. Tikus memiliki lama hidup berkisar antara 4-5 tahun dengan berat badan umum tikus jantan berkisar antara 267-500 gram dan betina 225-325 gram (Sirois, 2005). Galur ini memiliki pertumbuhan yang cepat, tempramen yang baik dan kemampuan laktasi yang tinggi (Carere dan Maestriperi, 2013).

## 2.2 Beras Merah

Beras merah (*Oryza nivara*) merupakan jenis beras yang berwarna merah karena adanya pigmen antosianin yang terdapat pada lapisan luar beras (Maekawa, 1998). Beras merah banyak terdapat di Asia termasuk Indonesia, dan juga di benua Amerika, namun di Amerika beras merah dianggap sebagai gulma tanaman padi yang dapat menurunkan nilai jual beras putih yang diproduksi (Ahuja, dkk., 2007).

Beras merah mengandung protein dan mineral. Salah satu kelompok senyawa flavonoid yang terkandung pada beras merah adalah kelompok senyawa antosianin (Prastyaharasti dan Zubaidah, 2014). Beras merah mengandung gen yang memproduksi antosianin. Antosianin yang dihasilkan merupakan sumber warna merah yang terdapat pada kondisi fisik beras. Senyawa yang terdapat pada lapisan warna merah beras bermanfaat sebagai antioksidan, antikanker, antiglikemik tinggi. Beras merah mempunyai rasa sedikit seperti kacang dan lebih kenyal daripada beras putih. Beras merah dikonsumsi tanpa melalui proses penyosohan, tetapi hanya digiling menjadi

beras pecah kulit, kulit arinya masih melekat pada endosperm. Kulit ari beras merah ini kaya akan minyak alami, lemak essensial, dan serat (Santika, 2010).



**Gambar 2.2** Beras Merah  
(Sumber : [www.kompasiana.com](http://www.kompasiana.com), 2001)

a. Klasifikasi beras merah menurut Widi., (2012) yaitu :

Nama Indonesia	: Padi Beras Merah
Nama Latin	: <i>Oryza nivara</i>
Kingdom	: Plantae (Tumbuhan)
Subkingdom	: Tracheobionta (Tumbuhan berpembuluh)
Super Divisi	: Spermatophyta (Menghasilkan biji)
Divisi	: Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)
Kelas	: Liliopsida (Berkeping satu /Monokotil)
Subkelas	: Commelinidae
Ordo	: Poales
Famili	: Poaceae (Suku rumput-rumputan)
Genus	: <i>Oryza</i>
Spesies	: <i>Oryza nivara</i>

b. Kandungan Zat Gizi Makro dan Zat Gizi Mikro Beras Merah

Sembilan puluh persen dari hasil penggilingan gabah kering adalah pati, protein dan lipid yang merupakan konstituen utama. Pada beras

merah, hanya lapisan sekam yang dihilangkan, masih menyisahkan dedak lapisan membran terluar dengan endosperm berpati, dan tetap mempertahankan kandungan serat, protein, asam lemak esensial dan berbagai vitamin, zat besi, magnesium, dan polifenol (Itani *et al.*, 2002 dalam Wang *et al.*, 2013). Beras merah mengandung lebih banyak serat daripada beras putih. Proses pengolahan sereal mempengaruhi terhadap kandungan zat gizi yang dikandungnya. Proses pabrik beras merah menjadi beras putih akan menghancurkan 67% vitamin B3, 80% vitamin B1, 90% vitamin B6, sebagian besar kandungan mangan, separuh dari kandungan posfor, 60% zat besi, menghilangkan seluruh kandungan serat dan asam lemak esensial.

**Tabel 2.2** Komposisi Gizi Beras Merah dengan Beras Putih (Sumber : Kristantini, 2009)

Komposisi Gizi	Beras Merah	Beras Putih
Air (%)	14,38	13
Abu (%)	1,18	1,03
Protein (%)	9,16	6,8
Lemak (%)	2,50	0,7
Serat kasar (%)	3,97	3,04
Amilosa (%)	29,44	18
Amilopektin (%)	40,58	82
Pati (%)	70,03	80,02
$\beta$ – Caroten (mg/100gr)	488,65	-

Perbandingan kandungan serat pada beras merah dengan beras putih serta kandungan lemak esensial. Dedak pada beras mengandung

komponen penting yakni serat dan asam lemak esensial. Serat dapat mencegah penyakit *gastrointestinal tract* dan penyakit jantung yang merupakan penyakit yang banyak terjadi di negara berkembang. *The National Cancer Institute* merekomendasikan 25 gram serat per hari, apabila dibandingkan dengan beras putih maka secangkir beras merah mengandung 3,5 gram serat sedangkan beras putih hanya 1 gram. Kandungan minyak esensial pada beras merah dari sebuah penelitian menemukan bahwa beras merah dapat menurunkan kolesterol serum yang merupakan faktor risiko utama kejadian penyakit kardiovaskuler.

c. Manfaat Beras Merah

Beras merah lebih unggul daripada beras putih. Beras merah mengandung serat yang tinggi (berperan untuk mencegah penyakit gastrointestinal serta pada penderita diabetes), kandungan vitamin B dan mineral yang tinggi (mencegah beri-beri), kandungan lemak tinggi (sebagai sumber energi), kandungan asam pytat tinggi (sebagai antioksidan, anti kanker, menurunkan serum kolesterol, mencegah penyakit kardiovaskular), beras merah memiliki indeks glikemik yang rendah (rendah patih, tinggi karbohidrat kompleks yang dapat menurunkan risiko diabetes tipe 2 (Garrow, 2000 dalam Babu *et al.*,2009).

d. Studi – Studi Tekait Beras Merah

Sebuah studi mengenai sifat fisikokimia beras merah. Studi yang dilakukan oleh Umar *et al.*, (2013) dari Universiti Putra Malaysia menemukan bahwa kandungan amylosa pada beras putih 25,77%, beras

merah 23,83% dan beras merah germinated 21,78%. Kandungan amylosa pada beras merah germinated lebih rendah dibandingkan beras merah maupun beras putih. Juliano (1992) membuat klasifikasi beras berdasarkan kandungan amilosanya yakni kandungan amilosa rendah ( $< 20\%$ ), menengah (21-25%) dan tinggi (25- 33% amilosa). Jadi, berdasarkan kandungan amilosa pada padi Malaysia (21,78-25,77%), sehingga dikategorikan pati dengan kandungan amilosa menengah. Beras merah mempengaruhi metabolisme lemak dan ferrokintetics. Hasil studi dari *Niigata University of Pharmacy and Applied Life Science* oleh Ueno dan Kyoko (2011) menunjukkan bahwa intervensi beras merah 2 kali sehari selama sebulan dapat menurunkan kolesterol total. Intervensi beras merah 1 kali sehari selama 3 bulan secara signifikan dapat menurunkan kolesterol LDL dan kolesterol total, serta meningkatkan kolesterol HDL.

### 2.3 Angkak

Angkak merupakan salah satu produk beras terfermentasi dengan menggunakan kapang *M. purpureus* (Ardiansyah, 2005). Angkak sudah sejak lama digunakan sebagai bahan bumbu, pewarna dan obat karena mengandung bahan bioaktif berkhasiat. Kapang menghasilkan pigmen yang tidak toksik dan tidak mengganggu sistem kekebalan tubuh (Fardiaz dan Zakaria, 1996).

Melalui proses fermentasi fasa padat dengan menggunakan kapang *M. purpureus* butir-butir beras akan diselimuti oleh pigmen merah yang dihasilkan selama fermentasi. Metabolit yang terbentuk selama proses fermentasi umumnya berupa senyawa-senyawa poliketida, seperti monascin,

ankaflavin, rubropuctatin, dan monascorubrin, yang merupakan pigmen warna. Menurut Suwanto (1985) dan Ma *et al.*, (2000) komponen pigmen yang dihasilkan oleh kapang adalah rubropunktatin berwarna merah, monaskorubin berwarna merah, monaskin berwarna kuning, ankaflavin berwarna kuning, rubropunktamin (ungu), dan monaskorubramin (ungu). Kapang *M. purpureus* yang ditumbuhkan pada beras sebagai substrat dapat menghasilkan pigmen kuning, merah dan ungu. Selain itu, proses fermentasi juga menghasilkan beberapa senyawa metabolit sekunder bentuk poliketida lain, seperti monakolin K yang identik dengan lovastatin atau mevinolin, serta senyawa monakolin lainnya yang berfungsi sebagai antikolesterol (Tisnadaja, 2006).

Lovastatin merupakan senyawa obat yang terdapat di dalam angkak. Lovastatin merupakan komponen bioaktif di dalam angkak yang dapat menurunkan kadar kolesterol dalam darah. Lovastatin mampu menghambat sintesis *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) di hati. VLDL adalah prekursor *Low Density Lipoprotein* (LDL). Penghambatan sintesis VLDL secara otomatis akan menurunkan jumlah LDL.

Menurut Albert (1989), lovastatin digolongkan ke dalam kelompok obat statin. Lovastatin sebagai agen hiperkolesterolemia mampu menurunkan kadar serum kolesterol, LDL, trigliserol, dan VLDL dalam darah. Amita (2006) menyatakan bahwa dibandingkan penurun kolesterol lainnya (pengikat asam empedu, asam nikotinat, asam fibrat, penghambat absorpsi terol), kolestatin memiliki efek penurunan LDL-C terbesar. Dengan demikian, kolestatin



dijadikan sebagai obat utama untuk mengatasi hiperkolesterolemia. Lovastatin menghambat sintesis kolesterol karena menghambat aktifitas 3-hydroxy-3methylglutaryl coenzyme-A (HMG-KoA) reduktase enzim penentu biosintesis kolestrol (Brown *et al.*, 1991). Sifat ini dimanfaatkan sebagai obat untuk program diet, pencegah atero-sklerosis, jantung koroner dan stroke. Pemberian lovastatin secara rutin kepada penderita hiperkolesterolemia dapat menurunkan kolesterol darah hingga 30%.

Berbagai varietas beras dapat digunakan sebagai medium pertumbuhan kapang *M. purpureus*. Santoso (1985) melaporkan bahwa beras dengan intensitas amilosa yang tinggi dan amilopektin yang rendah merupakan substrat yang baik untuk pembuatan angkak dan kandungan lovastatinnya. Beras mempunyai kandungan amilosa yang berkaitan erat dengan tingkat kepulenannya. Beras dengan struktur lengket atau ketan mempunyai intensitas amilosa yang sangat rendah (<9%), beras yang sangat pulen mempunyai kandungan amilosa yang rendah (9-20%), beras struktur pulen berintensitas amilosa tinggi (20-25%), sedangkan beras pera memiliki intensitas amilosa yang lebih tinggi yakni 25-30%. Kandungan protein pada beras umumnya berkisar antara 610%. Di samping itu beras juga mengandung vitamin B1, fosfat, kalium, asam amino, dan garam zinc. Kandungan senyawa-senyawa ini dapat mempengaruhi produksi pigmen (Linn, 1973). Khusus untuk asam amino, methionin merupakan asam amino essensial bagi biosintesis lovastatin karena merupakan prekursor langsung (Stocking dan Williams, 2003). Beras merah belum banyak digunakan sebagai substrat fermentasi *M. purpureus*.

Kandungan amilosa beras merah relatif rendah, namun kandungan vitamin B1 dan mineral relatif tinggi (Damardjati, 1995). Penelitian ini mencoba menggunakan beras merah sebagai media fermentasi. *M. purpureus* dalam menghasilkan pigmen dan lovastatin *M. purpureus* adalah isolat yang diketahui dapat memproduksi lovastatin sampai 0,92%.



**Gambar 2.3** Biakan murni *M. purpureus*  
(Sumber : Kasim, E., S. Astuti., dan N. Nurhidayat., 2005)



**Gambar 2.4** Beras yang di fermentasi  
(Sumber : Kasim, E., S. Astuti., dan N. Nurhidayat., 2005)

## 2.4 Kolesterol

Kolesterol adalah lemak yang sebagian besar dibentuk oleh tubuh sendiri terutama dalam hati. Kolesterol mempunyai beberapa fungsi untuk tubuh, diantaranya adalah untuk pembentuk hormon seperti hormon estrogen dan progesteron serta sebagai pembentuk asam empedu dan garam empedu. Walaupun kolesterol ini penting untuk pembentuk hormon dan garam empedu, namun jika kadarnya berlebihan di dalam tubuh dapat menimbulkan penyakit-penyakit kardiovaskuler dan penyakit metabolik lainnya (Murray, 2009).

Sintesis kolesterol di hati sebagian diatur oleh makanan. Keseimbangan kolesterol di jaringan dipertahankan antara faktor yang menyebabkan penambahan kolesterol dan faktor yang menyebabkan berkurangnya kolesterol, untuk mencapai suatu keseimbangan, aktivasi reseptor kolesterol yang dimodulasi dalam sel haruslah memiliki kadar yang seimbang. Peran penting untuk memodulasi aktivitas LDL dilakukan oleh HDL, dimana peran dari HDL adalah menyerap kolesterol dari jaringan dan mengendapkannya di bagian tengah partikel (Murray, 2009).

Kolesterol adalah senyawa lemak kompleks, yang 80% dihasilkan dari dalam tubuh (organ hati) dan 20% sisanya dari luar tubuh (zat makanan) untuk bermacam-macam fungsi di dalam tubuh, antara lain membentuk dinding sel. Kolesterol yang berada dalam zat makanan yang kita makan dapat meningkatkan kadar kolesterol dalam darah, tetapi sejauh pemasukan ini seimbang dengan kebutuhan, tubuh kita akan tetap sehat. Kolesterol tidak

larut dalam cairan darah, untuk itu agar dapat dikirim ke seluruh tubuh perlu dikemas bersama protein menjadi partikel yang disebut Lipoprotein, yang dapat dianggap sebagai pembawa (karier) kolesterol dalam darah. Jumlah kolesterol dalam tubuh tergantung pada jumlah kebutuhan dan jumlah kolesterol dari makanan (Departemen Gizi dan Kesehatan Masyarakat, 2007).

Kolesterol berlebih akan menimbulkan masalah, terutama pada pembuluh darah jantung dan otak. Kadar kolesterol darah manusia yang normal adalah kolesterol total < 200 mg/dl, kolesterol HDL 35 -65 mg/dl, kolesterol LDL < 100 mg/dl, trigliserida < 150 mg/dl, ratio kolesterol total : kolesterol HDL < 5 (Witjaksono, 2009).

Konsentrasi kolesterol tinggi dalam darah atau hiperkolesterolemia merupakan salah satu penyebab penyakit jantung koroner. Hiperkolesterolemia merupakan hasil dari meningkatnya produksi dan meningkatnya penggunaan LDL yang diketahui disebabkan oleh hiperkolesterolemia konsumsi diet tinggi kolesterol. Sintesis kolesterol dalam jaringan hati terjadi di dalam hepatosit, dimana faktor penentu dari sintesa kolesterol ini adalah enzim HMG-KoA reduktase. Reduksi HMG-KoA dibantu oleh enzim HMG-KoA reduktase menghasilkan mevolanat yang merupakan prekursor kolesterol, yang akan membentuk unit-2 isopren dan akhirnya membentuk squalen sehingga kadar kolesterol intrasel akan meningkat. (Marks, dkk., 2000).

Senyawa monakolin-K yang ada dalam ekstrak angkak ini identik dengan lovastatin yaitu senyawa penurun kolesterol golongan statin. Senyawa

monakolin-K ini mampu menghambat HMG-KoA Reduktase, yaitu enzim yang sangat diperlukan untuk sintesis kolesterol. Dengan berkurangnya kadar kolesterol intrasel, sel akan merangsang sintesis reseptor LDL (Wong, 2006). Asam lemak tak jenuh yang ada dalam angkak (asam oleat, asam linoleat, asam linolenat, asam arakhidonat) akan meningkatkan jumlah reseptor LDL di membran sel (Wong, 2006), yang mana akan meningkatkan penyerapan kolesterol LDL di membran sel dan melalui reaksi yang dikatalisis oleh *Lechitin Cholesterol Acyl Transferase* (LCAT), kolesterol pada membrane sel diubah menjadi ester kolesterol, yang nantinya akan diserap oleh HDL. Sehingga partikel HDL ini lama-lama membesar dan disebut HDL sferis. Dengan adanya peningkatan HDL sferis ini maka kadar HDL darahpun meningkat (Marks, dkk, 2000).

Hiperkolesterolemia dapat berkembang menjadi aterosklerosis pada pembuluh arteri, berupa penyempitan pembuluh darah, terutama di jantung, otak, ginjal dan mata (Guyton, 2007). Pada otak, aterosklerosis menyebabkan stroke, sedangkan pada jantung menyebabkan penyakit jantung koroner. Hiperkolesterolemia dapat terjadi karena berat badan yang berlebih, hal ini dikarenakan asupan kalori yang tidak seimbang dengan aktivitas tubuh. Selain berat badan yang berlebih, usia juga dapat menjadi faktor resiko hiperkolesterolemia karena akumulasi lemak dalam tubuh akibat fungsi pemecahan lemak menjadi energy sudah menurun. Kurang olah raga, stres emosional, gangguan metabolisme, kelainan genetik, serta diet tinggi

kolesterol dan asam lemak jenuh juga menjadi faktor resiko hiperkolesterolemia (Kasim, 2006).

Hiperkolesterolemia dapat dicegah antara lain dengan memperbaiki nutrisi, mempertahankan pola makan sehat dengan mengurangi makanan yang mengandung kolesterol serta memperbanyak sayur dan buah. Hiperkolesterolemia dapat diobati dengan meminum obat, baik sintetis maupun alami atau tradisional, yang masih terus diteliti efektivitas, efek samping dan toksisitasnya. Angkak merupakan salah satu bahan alami yang banyak digunakan untuk mencegah dan mengobati hiperkolesterolemia secara tradisional (Suwanto, 1985; Ganiswara, 1995; Maoliang *et al.*, 2001).

## **2.5 Low Density Lipoprotein (LDL)**

*Low Density Lipoprotein* (LDL) disebut juga  $\beta$ -lipoprotein yang mengandung 21% protein dan 78% lemak. LDL bersirkulasi dalam tubuh dan dibawa ke sel otot, lemak, dan sel-sel lainnya. Hepar merupakan pengatur utama kolesterol darah, karena sebagian reseptor LDL terdapat di hepar. LDL Merupakan kolesterol yang paling banyak mengangkut kolesterol dan lemak dalam darah. Kadar LDL yang tinggi dan pekat ini akan menyebabkan kolesterol lebih banyak melekat pada dinding-dinding pembuluh darah pada saat transportasi dilakukan. Kolesterol yang melekat itu perlahan-lahan akan mudah membentuk tumpukan-tumpukan yang mengendap, seperti plak pada dinding-dinding pembuluh darah. Akibatnya saluran darah terganggu dan ini bisa meningkatkan risiko penyakit pada tubuh seseorang seperti stroke, jantung koroner.

*Low-density lipoprotein* (LDL) mempunyai fungsi bagi tubuh yaitu sebagai pengangkut kolesterol ke jaringan perifer dan berguna untuk pemecahan membran dan hormon steroid. LDL mengandung 10% trigliserida serta 50% kolesterol. Kadar ini dipengaruhi oleh banyak faktor seperti kadar kolesterol dan kandungan lemak jenuh dalam makanan yang dikonsumsi (Dian Anggraeni, 2016).

Suryaatmaja dan Silman (2006) menjelaskan bahwa LDL mengirimkan kolesterol ke jaringan ekstra-hepatik, seperti sel korteks adrenal, ginjal, otot, dan limfosit. Sel tersebut mempunyai reseptor LDL di permukaannya. LDL melepaskan kolesterol di dalam sel untuk pembentukan hormon steroid dan sintesa dinding sel. Sel fagosit dari sistem retikuloendotel menangkap dan memecah LDL. LDL mengandung 10% trigliserida serta 50% kolesterol. Kadar ini dipengaruhi oleh banyak faktor seperti kadar kolesterol dan kandungan lemak jenuh dalam makanan yang dikonsumsi.

Kadar (LDL) dalam tubuh harus dibatasi. Menurut *American Heart Association* (2015), tingkatan kolesterol LDL pada manusia adalah jika kadar kolesterol LDL kurang dari 100 mg/dL dapat dikatakan kadar optimal, kadar 100 - 129 mg/dl mendekati optimal, 130 – 159 mg/dL adalah batas tinggi, 160 – 189 mg/dL dapat dikatakan tinggi sedang jika kadarnya 190mg/dL atau lebih tinggi, maka dapat dikatakan kadar LDL dalam tubuh sudah sangat tinggi.

## 2.6 Lovastatin

Lovastatin adalah suatu pro-drug, yang di dalam tubuh akan segera terhidrolisis menghasilkan suatu senyawa yang dapat menghambat kerja dari HMG-KoA reduktase, yaitu sebuah enzim yang mengkatalisis perubahan HMG-KoA menjadi mevalonat, yang merupakan sebuah tahap penting dalam biosintesis kolesterol. Hambatan enzim ini meningkatkan densitas reseptor LDL dalam sel hati sehingga terjadi penurunan LDL kolesterol. Aktivitas lovastatin ini memiliki arti penting secara medis sebagai obat anti hiperkolesterolemia (Hardmann *et al.*, 1996 dalam Nauli dan Udin, 2006).

Rumus empiris dari lovastatin adalah  $C_{24}H_{36}O_5$  dengan berat molekul 404.55 g/mol. Lovastatin hadir dalam bentuk lakton non aktif dan asam hidroksi terbuka aktif semi polar dan larut baik dalam etanol (Albert, 1989 dalam Aryantha, dkk., 2004). Bentuk aktif dari lovastatin adalah dalam bentuk asam hidroksi terbuka karena 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. Lovastatin mempunyai titik leleh  $174,5^{\circ}C$ , rotasi optik pada konsentrasi 0,5 gram dalam 100 ml asetonitril sebesar  $325^{\circ}$ . Lovastatin mempunyai serapan maksimum sinar ultraviolet pada  $\lambda$  235,238, dan 247 nm (Saimee, 2003 dalam Aryantha, dkk., 2004).

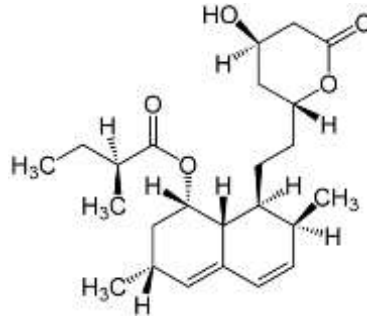
Lovastatin merupakan produk metabolit sekunder yang dihasilkan oleh *M. purpureus* setelah fase stasioner pada pertumbuhan. Pembentukan produk metabolit sekunder ini dihasilkan oleh mikroorganisme sebagai upaya untuk



mempertahankan hidup dalam kondisi terbatasnya nutrisi. *M. purpureus* juga menghasilkan beberapa zat antihiperkolesterolemia berupa senyawa statin, yang diberi nama monakolin J, K dan L. Senyawa yang paling potensial adalah monakolin K atau mevinolin atau lovastatin, yaitu senyawa hipolipemik yang menghambat kerja HMG-KoA reduktase. Enzim ini berperan dalam metabolisme HMG-KoA menjadi asam mevalonat (Blanc *et al.*, 1998; Z. Hai, 1998; Keane, 1999 dalam Wibowo, dkk., 2006). Endo *et al.*, (1976) dalam Aryantha, dkk. (2004), menemukan bahwa secara alami kapang *M. purpureus* menghasilkan senyawa yang menghambat biosintesis kolesterol dan disebut lovastatin (mevanolin, monakolin K). Lovastatin memiliki kesamaan struktur dan fungsi dengan Monakolin K, satu senyawa aktif penurun kolesterol. Monakolin K menurunkan kolesterol total plasma, *Low Density Lipoprotein Cholesterol* (LDL-C), *Very Low Density Lipoprotein Cholesterol* (VLDL-C), dan trigliserida.

Prinsip kerja lovastatin terhadap HMG-KoA reduktase sama dengan prinsip kerja inhibitor kompetitif enzim. HMG-KoA reduktase dilambangkan sebagai enzim utama. Lovastatin sebagai inhibitor kompetitif dan HMG-KoA sebagai substrat. HMG-KoA reduktase adalah enzim utama yang mendukung sintesis kolesterol di organ hati dengan cara berikatan dengan mengubah HMG-KoA menjadi mevalonat. Ketika lovastatin hadir dalam bentuk asam hidroksi terbuka dengan konsentrasi lebih dari konsentrasi substrat (HMG-KoA) maka HMG-KoA reduktase akan lebih cenderung berikatan dengan

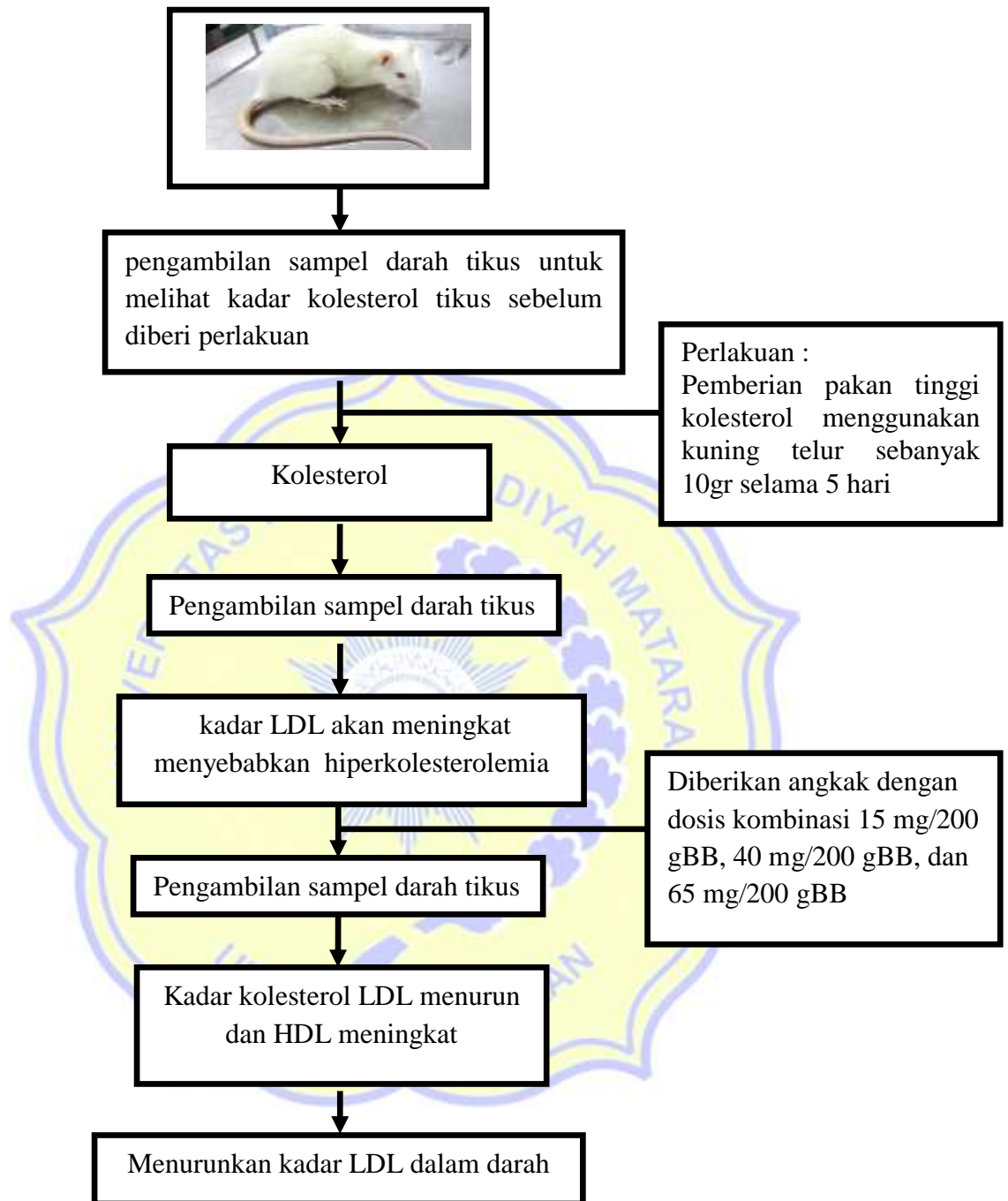
lovastatin sehingga jumlah dan frekuensi sintesis kolesterol tereduksi (Omura, 1992 dalam Aryantha, dkk., 2004).



**Gambar 2.5** Rumus Bangun dari Lovastatin (C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>)  
(Sumber : Hadi Wiyoto, 2010)

Dibanding penurun kolesterol lainnya (pengikat asam empedu, asam nikotinat, asam fibrat, penghambat absorpsi kolesterol), statin memiliki efek penurunan LDL-C terbesar. Sehingga statin dijadikan obat utama untuk mengatasi hiperkolesterolemia. Saat ini, tersedia beberapa statin di pasaran, yaitu simvastatin, lovastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, dan rosuvastatin (Amita, 2006).

## 2.7 Kerangka Konsep



**Gambar 2.6** Kerangka Konsep

## 2.7 Hipotesis

Ada pengaruh pemberian angkak dalam menurunkan kadar LDL pada tikus putih galur *Sprague dawley*.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Desain Penelitian**

Penelitian ini menggunakan metode *true eksperimental laboratorium* dengan metode *pre and post test control group design* terhadap 25 ekor tikus putih jantan galur *sprague dawley* yang dibagi dalam 5 kelompok perlakuan.

#### **3.2 Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Fitokimia, Farmakologi dan Steril Universitas Muhammadiyah Mataram, Balai Laboratorium Kesehatan Pengujian dan Kalibrasi (BLKPK) Dinas Kesehatan Provinsi Nusa Tenggara Barat dan Laboratorium Klinik Dahlia Kota Mataram. Penelitian ini dilaksanakan Pada Periode Juni sampai Juli 2019.

#### **3.3 Variabel Penelitian**

##### **a. Variabel Bebas**

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah angkak dengan dosis 15 mg/200 gBB, 40 mg/200 gBB dan 65 mg/200 gBB yang diberikan pada tikus.

##### **b. Variabel Terikat**

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah kadar kolesterol LDL dan HDL pada tikus dan pengaruh ekstrak angkak sebagai antikolesterol.

c. Variabel Terkendali

Variabel terkendali dalam penelitian ini adalah tikus putih galur *sprague dawley* jantan, umur, jenis kelamin, pakan tikus, berat badan tikus.

### 3.4 Definisi Oprasional

- a. Kolesterol: Senyawa metabolit yang mengandung lemak sterol ditemukan pada membran sel di dalam jaringan dan lipoprotein plasma dalam bentuk kolesterol bebas atau gabungan dengan asam lemak rantai panjang sebagai ester kolesterol. Kadar normal kolesterol LDL adalah  $<100$  mg/dL, dan kadar normal kolesterol HDL adalah  $>40$  mg/dL.
- b. Fermentasi beras merah (angkak): angkak yang diperoleh dari hasil fermentasi beras merah menggunakan kapang *M. purpureus* yang diberikan pada tikus dengan dosis kombinasi 15 mg/200 gBB, 40 mg/200 gBB dan 65 mg/200 gBB dilarutkan dalam 1cc aquades.
- c. Kadar HDL dan LDL  
Kadar kolesterol LDL dan HDL yang diperoleh dari rata-rata hasil pengukuran kadar LDL dan HDL yaitu setelah 6 hari pemberian angkak.
- d. Tikus hiperkolesterolemia: Tikus yang mengalami kenaikan kadar kolesterol setelah diberi diet tinggi kolesterol selama 5 hari . Diketahui hiperkolesterol jika kadar kolesterol dalam darah  $\geq 160$  mg/dL.
- e. Diet tinggi kolesterol: Pemberian kuning telur per oral sebanyak 10 gram dan diberikan setiap hari.

### 3.5 Populasi dan Sampel

#### 3.5.1 Populasi Penelitian

Populasi yang digunakan di dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* dengan umur 2-3 bulan dengan berat 200-300 gram sebanyak 25 ekor yang dibagi dalam 5 perlakuan.

#### 3.5.2 Sampel Penelitian

Sampel penelitian ini adalah beras merah yang diperoleh dari pasar yang ada di Kota Mataram yang kemudian difermentasi menggunakan kapang *M. purpureus* (angkak). Angkak yang dibuat kemudian dibuat dalam bentuk serbuk yang diberikan dalam 3 varian dosis yaitu dosis 15 mg/200 gBB, 40 mg/200 gBB dan 65 mg/200 gBB.

Pembagian kelompok perlakuan pada tikus :

- a. Kelompok I Normal: Pemberian pakan standar (*base line*)
- b. Kelompok Kontrol Negatif: Diet tinggi lemak dengan kuning telur.
- c. Kelompok Perlakuan III Dosis: Diet tinggi lemak + Angkak Dosis 15 mg/200 gBB
- d. Kelompok Perlakuan IV Dosis: Diet tinggi lemak + Angkak Dosis 40 mg/200 gBB
- e. Kelompok Perlakuan V Dosis: Diet tinggi lemak + Angkak Dosis 65 mg/200 gBB

### 3.6 Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian meliputi alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian

#### a. Alat Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu blander, mortir dan stemper, ayakan, autoklaf, alat pengering (oven), labu takar, pipet ukur, mikro pipet, pro-pipet, hotplate, ose, erlenmeyer, pengaduk, gelas ukur, tabung reaksi, vortex, timbangan analitik, dan HPLC, kertas whatman, evaporator, cawan porselin, buret, gelas beker, pipet tetes, handschoen, sentrifuge tabung.

#### b. Bahan Penelitian

- a. Hewan coba berupa tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) galur *Sprague dawley*
- b. Bahan pembuatan angkak berupa: Beras merah, akuades, biakan *M. purpureus* dalam PDA miring.
- c. Bahan Perlakuan berupa: aquadest, reagen pemeriksaan LDL dan HDL. Bahan yang digunakan untuk diet tinggi lemak pada tikus adalah diet kuning telur.

### 3.7 Metode Pengumpulan Data

Metode yang digunakan untuk pengambilan data dalam penelitian ini adalah observasi eksperimen. Observasi dilakukan setelah kuning telur diberikan ke tikus dan diberi perlakuan pemberian angkak. Kemudian dilakukan pengamatan dengan mengambil sampel darah pada tikus di

Laboratorium. Kemudian data diperoleh dari pemeriksaan kolesterol LDL dan HDL tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* pada akhir penelitian. Setelah itu data dimasukkan ke dalam tabel.

### **3.8 Prosedur Penelitian**

#### **3.8.1 Produksi kapang *Monascus purpureus***

Biakan murni *M. purpureus* diperbanyak dengan memindahkan kultur kapang tersebut ke dalam beberapa tabung reaksi yang berisi media PDA miring dan diinkubasi selama 5-7 hari. Tahapan ini dilakukan dengan cara mengambil 1 ose kultur bakteri secara aseptis kemudian diinokulasikan ke dalam tabung reaksi.

#### **3.8.2 Pembuatan Suspensi *Monascus purpureus***

Pembuatan suspensi *M. purpureus* dilakukan dengan cara 2 ml akuades steril dituangkan ke dalam tabung reaksi berisi media miring dengan biakan murni *M. purpureus*, kemudian digojog menggunakan ose untuk melepaskan spora-spora *M. purpureus*, selanjutnya dituangkan ke dalam erlenmeyer yang berisi substrat beras merah.

#### **3.8.3 Pembuatan Angkak**

Pembuatan angkak dilakukan di Laboratorium Fitokimia Universitas Muhammadiyah Mataram. Prosedur pembuatannya dilakukan dengan cara memasukkan 100 gram beras merah rendaman selama 8 jam ke dalam erlenmeyer, kemudian disterilisasi menggunakan autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit. Selanjutnya, bahan-bahan tersebut didinginkan hingga mencapai suhu sekitar 36°C. Bahan hasil perendaman kemudian diinokulasi



dengan 2 ml suspensi *M. purpureus*. Setelah itu, campuran tersebut diaduk hingga rata dan diinkubasi pada suhu 27-32°C selama kurang lebih 14 hari, hingga terbentuknya pigmen merah yang menyelubungi beras yang disebut angkak. Angkak tersebut kemudian dikeringkan dengan alat pengering pada suhu 40°C selama 48 jam. Pengeringan ini bertujuan untuk mengeringkan angkak.

#### **3.8.4 Diet Tinggi Lemak**

Sebelum tikus diberi perlakuan diet tinggi lemak tikus diadaptasikan terlebih dahulu selama satu minggu. Diet tinggi lemak yang diberikan pada penelitian ini adalah diet kuning telur. Diet kuning telur diberikan sebanyak 10 gram secara oral dan diberikan setiap hari pada tikus.

#### **3.8.5 Prosedur Pengujian HDL dan LDL**

Pengukuran kadar HDL dilakukan dengan cara darah diambil dengan cara memotong pembuluh darah leher mencit dan ditampung dengan tabung sentrifus sebanyak 2 ml, darah didiamkan selama 15 menit, kemudian sentrifus selama 20 menit, dengan kecepatan 3000 rpm, bagian cairan jernih (serum) dari darah digunakan untuk pengaturan kadar kolesterol HDL dan LDL dengan cara :

- a. Pengukuran kadar Kolesterol HDL dengan cara: Pipet serum sebanyak 0,02 ml lalu tambahkan 0,5 ml larutan pengedap, kocok, biarkan 10 menit pada suhu kamar dan sentrifus selama 20 menit dengan kecepatan 4500 rpm. Ambil 0,01 supernatan masukan kedalam tabung reaksi, tambahkan pereaksi kolesterol sebanyak 1 ml, homogenkan dengan vortex lalu

biarkan 20 menit pada suhu kamar dan ukur serapan pada  $\lambda = 500 \text{ nm}$ .

Hasil serapan yang diperoleh dihitung dengan menggunakan rumus :

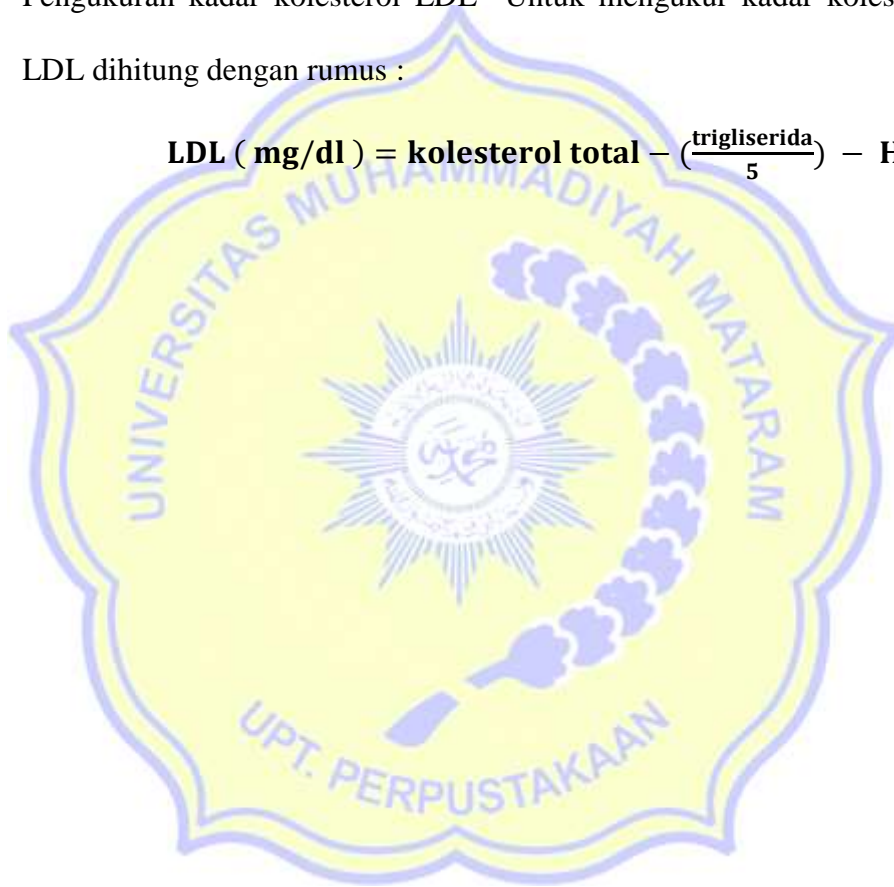
$$C = \frac{A \text{ sampel}}{A \text{ standar}} \times C \text{ standar} \left( 200 \frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right)$$

Dimana : C = kadar kolesterol HDL (mg/dl)

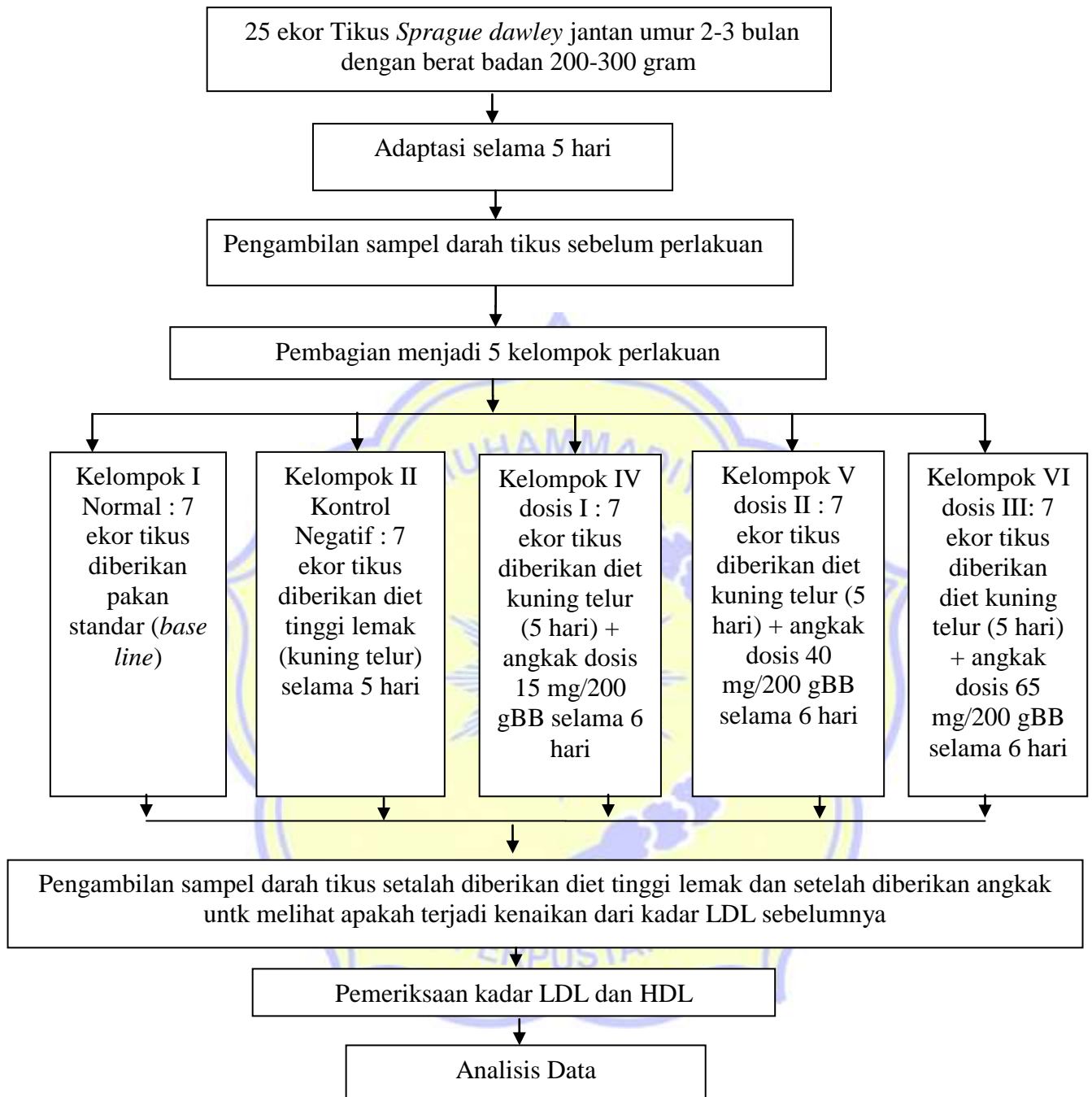
A = serapan

- b. Pengukuran kadar kolesterol LDL Untuk mengukur kadar kolesterol – LDL dihitung dengan rumus :

$$\text{LDL (mg/dl)} = \text{kolesterol total} - \left( \frac{\text{trigliserida}}{5} \right) - \text{HDL}$$



### 3.9 Alur Penelitian



**Gambar 3.1** Alur Penelitian

### 3.9 Metode Pengolahan dan Analisis Data

Analisis data penelitian diproses dengan program pengolahan data dengan tingkat signifikansi  $p = 0,05$ . Langkah pertama adalah dengan melakukan uji normalitas data yaitu dengan menggunakan uji Saphiro-Wilk. Selanjutnya didapatkan hasil  $p > 0,05$  maka distribusi data normal. Setelah itu dapat digunakan uji parametrik one way ANOVA. Tetapi, jika distribusi data tidak normal (hasilnya  $p < 0,05$ ) maka digunakan uji alternatif yaitu uji Kruskal Wallis. Jika didapatkan perbedaan signifikan pada one way ANOVA ( $p < 0,05$ ), maka dapat dilanjutkan uji lanjutan Post Hoc Test dengan Least Significant Difference (LSD) antar kelompok untuk mengetahui secara spesifik perbedaan antara kelompok perlakuan dan kontrol serta antar kelompok perlakuan. Sehingga didapatkan kelompok perlakuan mana yang mempunyai efek menurunkan LDL paling baik.

