

**EVALUASI RISIKO PENURUNAN SENSITIVITAS INSULIN AKIBAT  
SIMVASTATIN, ROSUVASTATIN DAN FENOFIBRAT PADA TIKUS  
BETINA DISLIPIDEMIA YANG DIINDUKSI KONTRASEPSI ORAL  
DAN DIET TINGGI LEMAK**

EVALUATION OF THE RISK OF DECREASED SENSITIVITY OF INSULIN  
BECAUSE OF SIMVASTATIN, ROSUVASTATIN AND FENOFIBRATE IN  
FEMALE DYSLIPIDEMIA MICE THAT INDUCED BY ORAL  
CONTRACEPTION AND HIGH FAT DIET

**SITTI HADIJAH  
N012191023**



**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2022**

**EVALUASI RISIKO PENURUNAN SENSITIVITAS INSULIN AKIBAT  
SIMVASTATIN, ROSUVASTATIN DAN FENOFIBRAT PADA TIKUS  
BETINA DISLIPIDEMIA YANG DIINDUKSI KONTRASEPSI ORAL  
DAN DIET TINGGI LEMAK**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Farmasi

Disusun dan diajukan oleh

SITTI HADIJAH

Kepada

**SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2022**

## LEMBAR PENGESAHAN

### EVALUASI RISIKO PENURUNAN SENSITIVITAS INSULIN AKIBAT SIMVASTATIN, ROSUVASTATIN DAN FENOFIBRAT PADA TIKUS BETINA DISLIPIDEMIA YANG DIINDUKSI KONTRASEPSI ORAL DAN DIET TINGGI LEMAK

Disusun dan diajukan oleh

**SITTI HADIJAH**  
**NIM N012191023**

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Magister Farmasi Klinik  
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin

pada tanggal 10 Agustus 2022

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan  
Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping



apt. Yulia Yusrini Djabir, M.Si., MBM.Sc., Ph.D.  
NIP. 19780728 200212 2 003

apt. Firzan Nainu, M.Biomed.Sc., Ph.D.,  
NIP. 19820610 200801 1 012

Ketua Program Studi Magister  
Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi,

Dekan Fakultas Farmasi  
Universitas Hasanuddin,



apt. Muhammad Aswad, M.Si., Ph.D.  
NIP. 19800101 20031 2 1004

Prof. Dr. rer-nat. apt. Marianti A. Manggau  
NIP. 196703191 99203 2 002

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Sitti Hadijah  
NIM : N012191023  
Program studi : Farmasi  
Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

“Evaluasi Risiko penurunan sensitivitas insulin akibat simvastatin, rosuvastatin dan fenofibrat pada tikus betina dislipidemia yang diinduksi kontrasepsi oral dan diet tinggi lemak”

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain bahwa tesis yang saya tulis ini benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Agustus 2022

Yang N  
  
SEPULUH RIBU RUPIAH  
080DFAJX967772815  
METERAI  
TEMPEL  
Sitti Hadijah

## PRAKATA

*Bismillaahirrahmaanirrahiim.*

Segala puji hanya bagi Allah 'Azza wa Jalla Rabb seluruh alam. Kesudahan yang baik bagi orang-orang yang bertakwa. Shalawat dan salam semoga tercurahkan kepada Rasulullah Shallallaahu 'Alaihi wa Sallam, kepada keluarga dan para sahabat beliau dan orang-orang yang mengikuti mereka dengan baik sampai hari Kiamat tiba.

Tesis ini dapat diselesaikan karena penulis menerima banyak bantuan dan dukungan. Oleh karena itu penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Ibu Yulia Yusrini Djabir, M.Si, MBM. Sc, Ph.D, Apt dan Bpk. Firzan Nainu, M.Biomed., Ph.D., Apt selaku komisi penasehat tesis yang telah memberikan arahan, saran dan bimbingan dalam penyelesaian tesis ini.
2. Kepada Bpk Prof. Subehan, M.Pharm.Sc, Ph.D., Apt, Ibu Dr. Herlina Rante, M.Si., Apt, Ibu Dr. Aliyah, M.S, Apt. yang selaku tim komisi penguji yang telah memberikan masukan dalam penyusunan tesis ini.
3. Kepada Laboran dan tim yang telah membantu secara teknis selama proses penelitian.
4. Kepada Keluarga dan Kawan yang telah mendukung dan memberikan motivasi selama proses penelitian dan penyusunan tesis ini.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam tesis ini, oleh karenanya kritik dan saran yang bersifat membangun sangat

diperlukan dan diterima dengan lapang. Semoga tesis ini dapat memberikan manfaat.

Makassar, 2022

Sitti Hadijah

## ABSTRAK

**SITTI HADIJAH.** *“Evaluasi Risiko Penurunan Sensitivitas Insulin Akibat Simvastatin, Rosuvastatin dan Fenofibrat pada Tikus Betina Dislipidemia yang Diinduksi Kontrasepsi Oral dan Diet Tinggi Lemak”* (dibimbing oleh Yulia Yusrini Djabir dan Firzan Nainu)

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan pengaruh pemberian obat simvastatin, rosuvastatin dan fenofibrat terhadap kadar glukosa, insulin darah puasa dan nilai HOMA-IR terhadap tikus betina dislipidemia yang diinduksi kontrasepsi oral dan pakan lemak. Penelitian menggunakan 30 ekor tikus betina yang dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan. Kelompok satu diberi pil kontrasepsi (PK) (1,5 $\mu$ g levonorgestrel, 0,3 $\mu$ g estradiol), kelompok dua diberi diet lemak (DL) (kuning telur 2ml/200gBB), kelompok tiga diberi PK+DL, kelompok empat diberi PK+DL dan terapi simvastatin (0,21 mg/kgBB), kelompok lima diberi PK+DL dan terapi rosuvastatin (0,5 mg/kgBB), serta kelompok enam diberi PK+DL dan terapi fenofibrat (8,2 mg/kgBB). Perlakuan PK dan DL berlangsung selama 60 hari, dimana terapi diberikan mulai hari ke-30 hingga ke-60. Hasil yang diperoleh menunjukkan pemberian masing-masing PK dan DL dapat meningkatkan GDP setelah 30 hari, walaupun tidak mencapai nilai signifikan. Terapi simvastatin dan rosuvastatin dan fenofibrat selama 30 hari terakhir (hari ke-30-60) dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa (GDP) sebesar 28,17%, 45,08% dan 46,12%, namun hanya simvastatin dan rosuvastatin yang mencapai nilai signifikan. ( $p < 0,05$ ) Penurunan kadar insulin darah puasa paling besar pada pemberian rosuvastatin (20,64%) namun secara statistik tidak mencapai nilai signifikan. Peningkatan resistensi insulin (HOMA-IR) terlihat setelah 30 hari menggunakan pil kontrasepsi dan diet tinggi lemak. Tetapi kemudian menurun dengan pemberian simvastatin, rosuvastatin dan fenofibrat, namun hanya fenofibrat yang mencapai nilai signifikan ( $p < 0,05$ ). Dapat disimpulkan bahwa penggunaan simvastatin, rosuvastatin dan fenofibrat dapat menurunkan kadar gula darah puasa, namun berdasarkan nilai HOMA-IR, hanya fenofibrat yang dapat menurunkan resiko resistensi insulin pada tikus betina dislipidemia yang diinduksi pil kontrasepsi dan diet tinggi lemak.

**Kata kunci :** Antihiperlipidemia, Glukosa Darah Puasa, HOMA-IR, Insulin, Kontrasepsi, Simvastatin, Rosuvastatin, Fenofibrat

## ABSTRACT

**SITTI HADIJAH.** *“Evaluation of the Risk of Decreased Insulin Sensitivity Due to Simvastatin, Rosuvastatin, and Fenofibrate in Dyslipidemic Female Mice Induced by Oral Contraceptives and High Fat Diet”* (was guided by Yuli Yusrini Djabir and Firzan Nainu)

This research aimed to compare the effect of simvastatin, rosuvastatin, and fenofibrate on the levels of fasting blood glucose and insulin, as well as HOMA-IR value in female dyslipidemic rats induced by oral contraception and high fat diet. The study involved 30 female rats which were divided into 6 treatment groups. The first group received contraception pills (CP) (1.5 $\mu$ g levonorgestrel, 0.3 $\mu$ g estradiol), the second group was only fed with high fat diet (HFD) (egg yolk 2ml/200g bw), the third group was given CP+HFD, the fourth group was given CP + HFD + simvastatin (0.21 mg/kgbw), the fifth group was given CP + HFD + rosuvastatin (0.514 mg/kg bw) and the sixth group was given CP + HFD + fenofibrate (8.246 mg/kg bw). The treatment was given for 60 days, and the drug treatments were initiated on day-30 to day-60. The results showed that groups treated with either contraception pills or a high fat diet experienced an increase in the level of fasting glucose after 60 days of treatment, although it did not reach significance. Simvastatin, rosuvastatin, and fenofibrate treatment for 30 days (from day 31 to 60) were able to decrease the level of blood glucose, as much as 28.17%, 45.08%, and 46.12%, but only the simvastatin and rosuvastatin that reach significant value ( $p < 0.05$ ). The most significant decrease in the level of fasting blood insulin was shown in rosuvastatin group (20.64%), but it was not statistically significant ( $p < 0.05$ ). The increase of insulin resistance (HOMA-IR) was noticeable after the 30 days of using contraception pills and a high fat diet. But then decreased after simvastatin, rosuvastatin, and fenofibrate treatment for 30 days. However, only fenofibrate group that reached significance ( $p < 0.05$ ). It was concluded that simvastatin and rosuvastatin significantly decreased the level of blood glucose, but based on the HOMA-IR value, only fenofibrate that can reduce the risk of insulin resistance in rats induced by oral contraception and a high-fat diet.

**Keywords:** Antihyperlipidemia, Fasting Glucose, HOMA-IR, Insulin, Contraception, Simvastatin, Rosuvastatin, Fenofibrat

## DAFTAR ISI

PRAKATA	iv
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Kegunaan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Hormon Reproduksi Wanita	5
B. Kontrasepsi Hormonal	9
C. Statin	12
D. Fenofibrat	23
E. Insulin	24
F. Kerangka Teori	30
G. Kerangka Konsep	31
BAB III METODE PENELITIAN	32

A. Rancangan Penelitian	32
B. Waktu dan Tempat Penelitian	32
C. Populasi dan Teknik Sampel	32
D. Alat dan Bahan Penelitian	33
E. Prosedur Penelitian	34
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	44
A. Hasil Pengukuran Kadar Glukosa	44
B. Hasil Pengukuran Kadar Insulin	48
C. Hasil Perhitungan HOMA-IR	51
BAB V PENUTUP	55
A. Kesimpulan	55
B. Saran	55
DAFTAR PUSTAKA	57
LAMPIRAN	62

## DAFTAR TABEL

nomor		halaman
1.	Efek Metabolik Insulin	28
2.	Hasil pengujian kadar glukosa pada tikus betina ( <i>rattus novergicus</i> ) setelah pemberian pil kontrasepsi, diet lemak, NaCMC, simvastatin, rosuvastatin, dan fenofibrat selama 60 hari	46
3.	Hasil pengujian kadar insulin pada tikus betina ( <i>rattus novergicus</i> ) setelah pemberian pil kontrasepsi, diet lemak, NaCMC, simvastatin, rosuvastatin, dan fenofibrat selama 60 hari	50
4.	Hasil perhitungan nilai HOMA-IR pada tikus betina ( <i>rattus novergicus</i> ) setelah pemberian pil kontrasepsi, diet lemak, NaCMC, simvastatin, rosuvastatin, dan fenofibrat selama 60 hari	52

## DAFTAR GAMBAR

<b>nomor</b>		<b>halaman</b>
1.	Jalur biosintesis steroid aktif secara biologis dari asetat	5
2.	Siklus ovarium dan menstruasi reproduksi wanita	7
3.	Aksi intraseluler statin	13
4.	Struktur kimia simvastatin	14
5.	Struktur kimia rosuvastatin	15
6.	Aksi intraseluler statin dalam sel $\beta$	21
7.	Mekanisme sekresi insulin yang distimulasi glukosa dalam sel $\beta$ pankreas	25
8.	Grafik kadar glukosa pada tikus pada hari ke-0, hari ke-30 dan hari ke-60	47
9.	Grafik kadar insulin pada tikus pada hari ke-0, hari ke-30 dan hari ke-60	50
10.	Grafik nilai HOMA-IR pada tikus pada hari ke-0, hari ke-30 dan hari ke-60	53

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>nomor</b>		<b>halaman</b>
1.	Alur penelitian	62
2.	Dokumentasi penelitian	63
3.	Perhitungan dosis	64
4.	Data statistik	70
5.	Rekomendasi persetujuan etik	79

## DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang / singkatan	Arti dan keterangan
$\mu\text{g}$	Microgram
$\mu\text{l}$	Mikroliter
ADP	Adenison dipospat
AMP	Adenosin monopospat
apo	Apolipoprotein
ATP	Adenosin tripospat
bb	Berat badan
CETP	Cholesteryl ester transfer protein
CVD	Cardiovascular disease
DM2	Diabetes mellitus
FoxO	Forkhead box O
FSH	Folicle stimulating hormone
g	Gram
GDP	Gula darah puasa
GLUT	Glucose transporter
GnRH	Gonadotropin releasing hormone
HDL	High density lipoprotein
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a
HOMA-IR	Homeostasis asesment insulin resistance
IGF	Insulin-like growth factor

IR	Insulin resistance
IRS-1	Insulin receptor substrate 1
kg	Kilogram
LDL	Low density protein
LH	Luteinizing hormone
mg	Miligram
mIU	Million international unit
ml	Mililiter
MPA	Medroxyprogesterone acetate
NEFA	Non-ester fatty acid
nm	Nanometer
PFK	Phosphofructokinase
PIP2	Phosphatidylinositol biphosphate
PPAR $\alpha$	Proliferator-activated receptor-a
RNA	Ribonucleic acid
rpm	Revolution per minute
TG	Trigliserida

---

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Pada tahun 2013 Indonesia merupakan negara ke-5 di dunia dengan jumlah penduduk sekitar 249 juta jiwa dengan Total Fertility Rate (TFR) 2,6 (Kemenkes RI, 2014). Program Keluarga Berencana (KB) merupakan salah satu program pemerintah dalam menekan laju peningkatan jumlah penduduk di Indonesia dengan merekomendasikan penggunaan alat kontrasepsi. Kontrasepsi yang paling banyak digunakan masyarakat Indonesia adalah kontrasepsi hormonal.

Kontrasepsi hormonal merupakan kontrasepsi yang pada umumnya mengandung estrogen dan progesteron. Kedua hormon ini memberikan umpan balik terhadap kelenjar hipofisis melalui hipotalamus sehingga terjadi hambatan terhadap folikel dan proses ovulasi (Manuaba, 2012). Namun kontrasepsi hormonal dapat mempengaruhi metabolisme lemak dan karbohidrat. Penggunaan kontrasepsi hormonal selama sembilan bulan dapat menyebabkan terjadinya dislipidemia, dimana terjadi peningkatan kolesterol total, trigliserida, LDL-C, apoA1 dan apoB (Soska et al., 2011).

Dislipidemia secara umum merupakan ketidakseimbangan metabolisme lipid yang ditandai dengan meningkatnya kadar kolesterol total, LDL, trigliserida serta penurunan kolesterol HDL (Tjokroprawiro,

2015). Faktor pemicu terjadinya dislipidemia pada individu termasuk kebiasaan merokok, penggunaan tembakau, sindrom metabolik, obesitas, laki-laki usia  $\geq 40$  tahun dan wanita usia  $\geq 50$  tahun atau sudah menopause serta penggunaan obat-batan seperti diabetes mellitus dan penggunaan obat-obatan hormonal dan steroid (Arsana et al., 2019).

Statin merupakan pilihan pertama dalam pengobatan dislipidemia secara umum, dimana statin bekerja menghambat 3-hydroxyl-3 methylglutaryl co-enzyme A (HMG-CoA) reduktase, serta memiliki efek pleiotropik dan meningkatkan fungsi endotel (Athyros et al., 2009). Namun Galicia dkk (2020) menunjukkan bahwa statin dapat meningkatkan risiko terjadinya kondisi diabetes mellitus tipe 2 (DM2) dan memperburuk hiperglikemia. Bahkan terdapat penelitian lain yang mengkaitkan terjadinya penurunan sensitivitas insulin dan sekresi insulin serta adiponectin dikaitkan dengan penggunaan simvastatin (Koh et al., 2008; Scattolini et al., 2016). Namun hasil ini masih kontradiktif, beberapa penelitian klinik menunjukkan bahwa efek peningkatan resistensi insulin pada subjek penelitian pengguna golongan statin tidak selamanya terjadi (Krysiak & Okopien., 2013; Bellia et al., 2012). Hal ini mungkin terjadi tergantung pada jenis dan dosis statin yang digunakan.

Selain itu, risiko terjadinya kasus diabetes baru pengguna obat golongan statin, baik statin lipofilik maupun statin hidrofilik, pada penderita dislipidemia yang mengkonsumsi kontrasepsi oral belum banyak diteliti. Beberapa resiko penggunaan statin yang kurang diperhatikan pada wanita

pengguna statin yaitu adanya interaksi farmakokinetik dan farmakodinamik antara obat kontrasepsi oral hormonal dan statin. Statin diketahui dapat meningkatkan kadar kontrasepsi hormonal dalam darah, sehingga risiko terjadinya efek samping dapat meningkat pula (Williams D., 2002). Bahkan, statin dan kontrasepsi hormonal keduanya dapat meningkatkan kondisi hiperglikemia akibat perubahan metabolisme lemak dan glukosa (Kim et al., 2018; Olatunji et al., 2012). Mengingat interaksi tersebut, pengobatan antikolesterol lain seperti golongan fibrat dapat menjadi pilihan karena fenofibrat ditemukan dapat mengontrol indeks glikemik pada pasien diabetes mellitus (Damci et al., 2003)

Oleh karena itu penelitian ini dilakukan untuk membandingkan penggunaan simvastatin, rosuvastatin dan fenofibrat untuk menurunkan risiko resistensi insulin dan terjadinya hiperglikemia pada tikus dislipidemia yang diinduksi kontrasepsi oral dan pakan lemak. Diet lemak tinggi ditambahkan dalam pakan tikus untuk mempercepat induksi dislipidemia dan hiperglikemia

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan pada latar belakang yang telah diuraikan di atas, maka dapat dirumuskan masalah adalah sebagai berikut:

1. Bagaimanakah pengaruh pemberian obat simvastatin, rosuvastatin dan fenofibrat terhadap kadar glukosa puasa pada tikus betina yang diberikan kontrasepsi oral dan pakan lemak?

2. Bagaimanakah pengaruh pemberian obat simvastatin, rosuvastatin dan fenofibrat terhadap kadar insulin darah puasa pada tikus betina yang diberikan kontrasepsi oral dan pakan lemak?
3. Apakah obat simvastatin, rosuvastatin dan fenofibrat dapat meningkatkan indeks resistensi insulin (HOMA-IR) pada tikus betina yang diberikan kontrasepsi oral dan pakan lemak?

### **C. Tujuan Penelitian**

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Untuk membandingkan efek pemberian simvastatin, rosuvastatin dan fenofibrat terhadap kadar glukosa puasa tikus betina dislipidemia yang diinduksi kontrasepsi oral dan pakan lemak.
2. Untuk membandingkan efek pemberian simvastatin, rosuvastatin dan fenofibrat terhadap kadar insulin darah puasa tikus betina dislipidemia yang diinduksi kontrasepsi oral dan pakan lemak.
3. Untuk menganalisis efek obat simvastatin, rosuvastatin dan fenofibrat terhadap indeks resistensi insulin (HOMA-IR) pada tikus betina dislipidemia yang diinduksi kontrasepsi oral dan pakan lemak.

### **D. Kegunaan Penelitian**

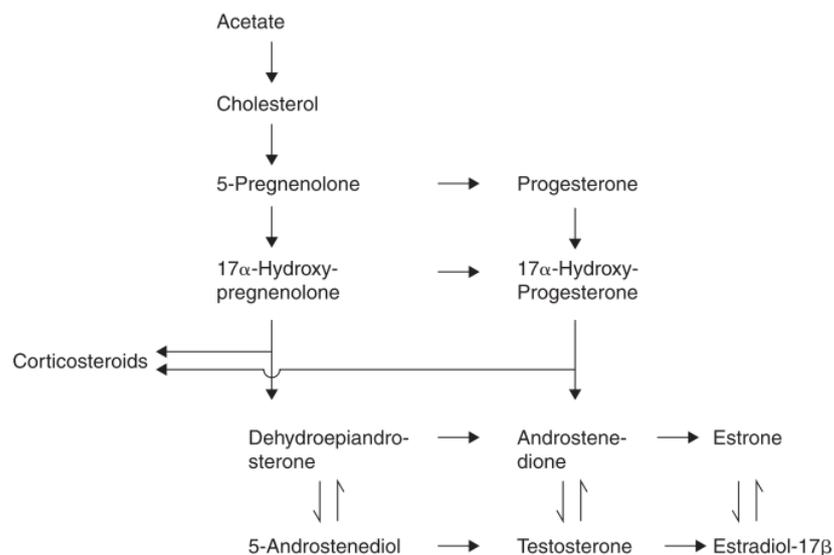
Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai resiko penggunaan obat statin dan fenofibrat terhadap pengguna kontrasepsi oral yang dapat mempengaruhi kadar glukosa dan insulin.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Hormon Reproduksi Wanita

Hormon steroid merupakan derivat dari molekul prekursor umum kolesterol. Lebih dari 1500 steroid yang aktif secara biologis telah diisolasi dari bahan biologis atau telah diproduksi secara sintesis. Berat molekul hormon steroid rendah, biasanya di bawah 500. Contoh steroid yang berperan penting dalam proses reproduksi adalah estrogen, androgen, dan progestagen, dengan sumber utama adalah gonad. Hormon steroid yang paling umum biasanya ditandai dengan nama (misalnya, estradiol, testosteron, atau progesteron) (Andersson., 2008).



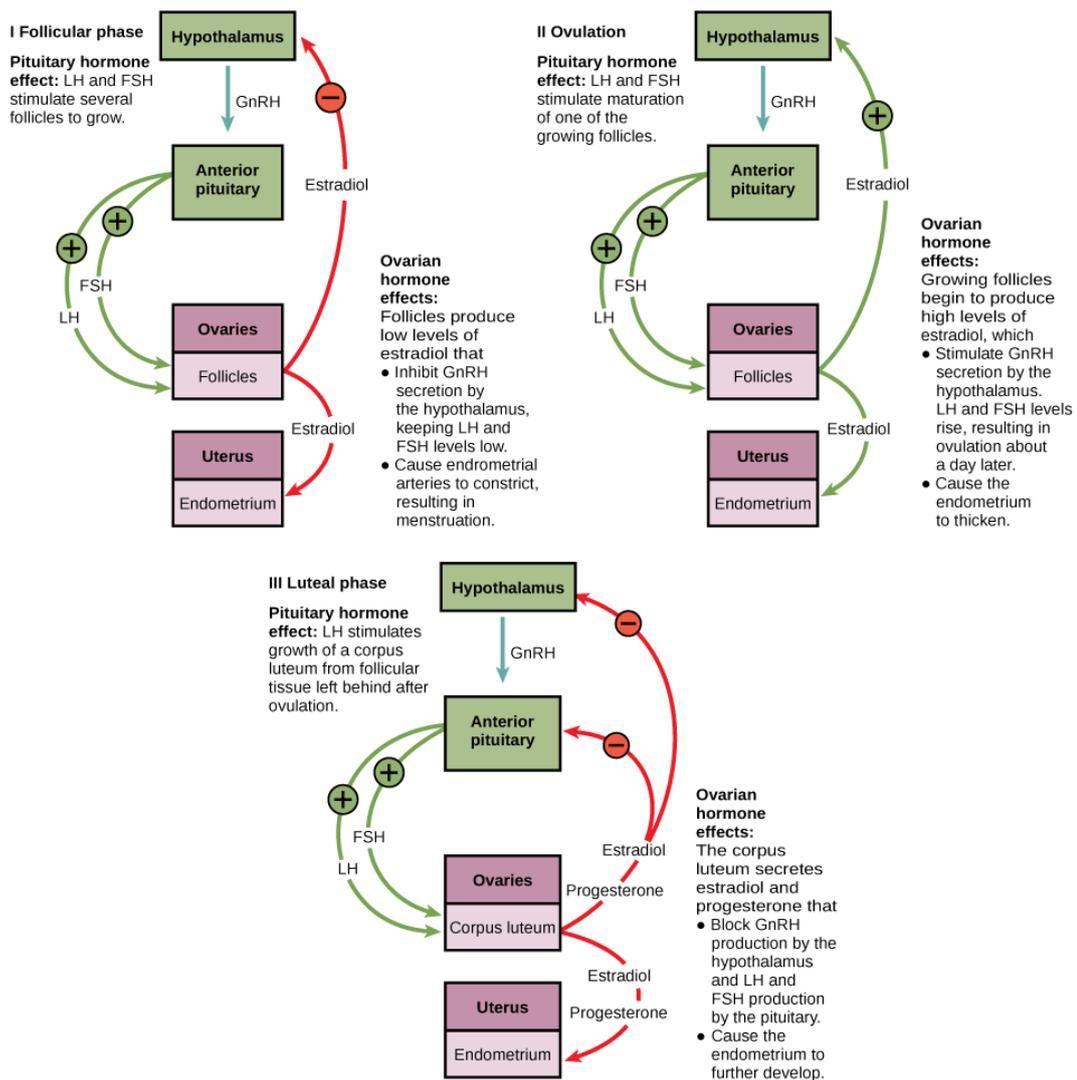
**Gambar 1.** Jalur biosintesis steroid aktif secara biologis dari asetat. (Andersson., 2008).

Kontrol reproduksi pada wanita sangat kompleks. Seperti pada pria, hormon hipofisis anterior menyebabkan pelepasan hormon FSH dan LH. Selain itu, estrogen dan progesteron dilepaskan dari folikel yang sedang berkembang. Estrogen adalah hormon reproduksi pada wanita yang membantu pertumbuhan kembali endometrium, ovulasi, dan penyerapan kalsium, juga bertanggungjawab atas karakteristik seksual sekunder perempuan, termasuk perkembangan payudara, flaring pada pinggul, dan periode singkat yang diperlukan untuk pematangan tulang. Progesteron membantu pertumbuhan kembali endometrium dan menghambat pelepasan FSH dan LH. Estradiol dan progesteron juga mengatur siklus menstruasi (Molnar et al., 2019).

Siklus ovarium mengatur persiapan jaringan endokrin dan pelepasan sel telur, sedangkan siklus menstruasi mengatur persiapan dan pemeliharaan lapisan rahim. Siklus ini terjadi secara bersamaan dan dikoordinasikan selama siklus 22-32 hari, dengan lama rata-rata 28 hari (Molnar et al., 2019).

Waktu paruh pertama siklus ovarium adalah fase folikuler. Kadar FSH dan LH yang meningkat secara perlahan menyebabkan tumbuhnya folikel di permukaan ovarium. Proses ini mempersiapkan sel telur untuk ovulasi. Saat folikel tumbuh, mereka mulai melepaskan estrogen dan progesteron tingkat rendah. Progesteron mempertahankan endometrium untuk membantu memastikan kehamilan. Perjalanan melalui tuba falopi membutuhkan waktu sekitar tujuh hari. Pada tahap perkembangan ini, yang

disebut morula, terdapat 30-60 sel. Jika implantasi kehamilan tidak terjadi, lapisannya akan terkelupas. Setelah kurang lebih lima hari, kadar estrogen meningkat dan siklus menstruasi memasuki fase proliferasi. Endometrium mulai tumbuh kembali, menggantikan pembuluh darah dan kelenjar yang memburuk selama akhir siklus terakhir (Molnar et al., 2019).



**Gambar 2.** Siklus ovarium dan menstruasi reproduksi wanita (Molnar et al., 2019).

Tepat sebelum pertengahan siklus (kira-kira hari ke-14), tingkat estrogen yang tinggi menyebabkan FSH dan terutama LH meningkat dengan cepat, kemudian turun. Lonjakan LH menyebabkan ovulasi: folikel yang paling matang pecah dan melepaskan sel telurnya. Folikel yang tidak pecah akan merosot dan telurnya hilang. Tingkat estrogen menurun ketika folikel ekstra merosot (Molnar et al., 2019).

Setelah ovulasi, siklus ovarium memasuki fase luteal dan siklus menstruasi memasuki fase sekretorinya, yang keduanya berlangsung dari sekitar hari ke 15 hingga 28. Fase luteal dan sekretorius mengacu pada perubahan pada folikel yang pecah. Sel-sel di folikel mengalami perubahan fisik dan menghasilkan struktur yang disebut korpus luteum. Korpus luteum menghasilkan estrogen dan progesteron. Progesteron memfasilitasi pertumbuhan kembali lapisan rahim dan menghambat pelepasan FSH dan LH lebih lanjut. Rahim sedang dipersiapkan untuk menerima sel telur yang telah dibuahi, jika itu terjadi selama siklus ini. Penghambatan FSH dan LH mencegah perkembangan telur dan folikel lebih lanjut, sementara progesteron meningkat. Tingkat estrogen yang diproduksi oleh korpus luteum meningkat ke tingkat yang stabil selama beberapa hari berikutnya (Molnar et al., 2019).

Jika tidak ada sel telur yang dibuahi yang ditanamkan ke dalam rahim, korpus luteum akan berdegenerasi dan kadar estrogen dan progesteron menurun. Endometrium mulai merosot saat kadar progesteron turun, memulai siklus menstruasi berikutnya. Penurunan progesteron juga

memungkinkan hipotalamus mengirim GnRH ke hipofisis anterior, melepaskan FSH dan LH dan memulai siklus lagi (Molnar et al., 2019).

Saat wanita mendekati usia pertengahan 40 hingga pertengahan 50, ovarium mereka mulai kehilangan kepekaan terhadap FSH dan LH. Periode menstruasi menjadi lebih jarang dan akhirnya berhenti; ini menopause. Masih terdapat sel telur dan potensi folikel pada ovarium, namun tanpa adanya stimulasi FSH dan LH tidak akan menghasilkan sel telur yang layak untuk dilepaskan. Akibat dari ini adalah ketidakmampuan untuk memiliki anak (Molnar et al., 2019).

Efek samping menopause termasuk hot flashes, keringat berlebih (terutama di malam hari), sakit kepala, rambut rontok, nyeri otot, vagina kering, insomnia, depresi, penambahan bobot badan, dan perubahan suasana hati. Estrogen terlibat dalam metabolisme kalsium dan, tanpanya, kadar kalsium darah menurun. Untuk mengisi kembali kadar kalsium darah, kalsium dilepaskan dari tulang yang dapat menurunkan kepadatan tulang dan menyebabkan osteoporosis (Molnar et al., 2019).

## **B. Kontrasepsi Hormonal**

Kontrasepsi hormonal merupakan salah satu metode kontrasepsi yang paling efektif dan reversibel untuk mencegah terjadinya konsepsi. Kontrasepsi hormonal merupakan kontrasepsi dimana estrogen dan progesteron memberikan umpan balik terhadap kelenjar hipofisis melalui

hipotalamus sehingga terjadi hambatan terhadap folikel dan proses ovulasi (Manuaba., 2012).

Hormon estrogen dan progesteron memberikan umpan balik, terhadap kelenjar hipofisis melalui hipotalamus sehingga terjadi hambatan terhadap perkembangan folikel dan proses ovulasi. Melalui hipotalamus dan hipofisis, estrogen dapat menghambat pengeluaran *Folicle Stimulating Hormone* (FSH) sehingga perkembangan dan kematangan Folicle De Graaf tidak terjadi. Di samping itu progesteron dapat menghambat pengeluaran Hormone Luteinizing (LH). Estrogen mempercepat peristaltik tuba sehingga hasil konsepsi mencapai uterus endometrium yang belum siap untuk menerima implantasi. (Manuaba., 2012)

Kontrasepsi oral kombinasi menawarkan kontrasepsi yang aman, dapat dipulihkan, dan nyaman serta sangat efektif bagi mereka yang meminum pil dengan benar. Efektivitas kontrasepsi oral kombinasi terkait erat dengan penggunaan yang benar dan konsisten. Bercak dan perdarahan yang tidak terjadwal terjadi pada sekitar 30% hingga 50% wanita selama 3 bulan pertama penggunaan tetapi menjadi jauh lebih jarang dengan penggunaan berkelanjutan (Allen et al., 2015).

Kontrasepsi hormonal kombinasi merupakan gabungan antara progestin dengan salah satu dari dua jenis estrogen, paling sering etinil estradiol, dan lebih jarang etinil estradiol 3-metil eter atau dikenal sebagai mestranol. Istilah progestin mengacu pada progesteron sintetis. Komponen kontrasepsi oral (kontrasepsi oral) inilah yang melalui pengikatannya

dengan progesteron reseptor (PR) pada tingkat yang berbeda, menekan ovulasi. Selain interaksinya dengan reseptor progesteron, progestin juga dapat berinteraksi dengan reseptor steroid lain seperti reseptor androgen (AR), reseptor estrogen, reseptor glukokortikoid, dan reseptor mineralokortikoid, karena semua protein reseptor ini menunjukkan kesamaan struktural. Progestin yang menunjukkan afinitas relatif tinggi terhadap AR, umumnya termasuk generasi pertama progestin sintetis dan berasal dari testosteron. Diantaranya adalah medroxyprogesterone acetate (MPA) dan norethynodrel. Progestin generasi kedua memiliki afinitas pengikatan yang tinggi untuk AR, sehingga progestin juga memiliki efek androgenik. Sebaliknya, progestin yang lebih baru memiliki aksi progestasional yang kuat dan memberikan efek anti-estrogenik, antigonadotropik, dan antimineralokortikoid dengan penurunan aktivitas androgenik. Di antaranya adalah progestin generasi ketiga: desogestrel atau gestodene, berasal dari levonorgestrel (LNG). Progestin generasi keempat menunjukkan aktivitas antiandrogenik parsial atau bahkan tidak ada aktivitas melalui AR. Diantaranya adalah drospirenon, turunan spiro-lakton, dan dienogest, berasal dari progestin non-etinilasi (Del Río et al., 2018).

Progestin diketahui dapat merangsang asupan makanan. Misalnya, cachexia dan anoreksia terkait kanker serta bentuk malnutrisi lainnya dapat diobati secara efektif dengan megestrol asetat dosis tinggi. Perawatan dengan menggunakan progestin meningkatkan kadar insulin serum dan

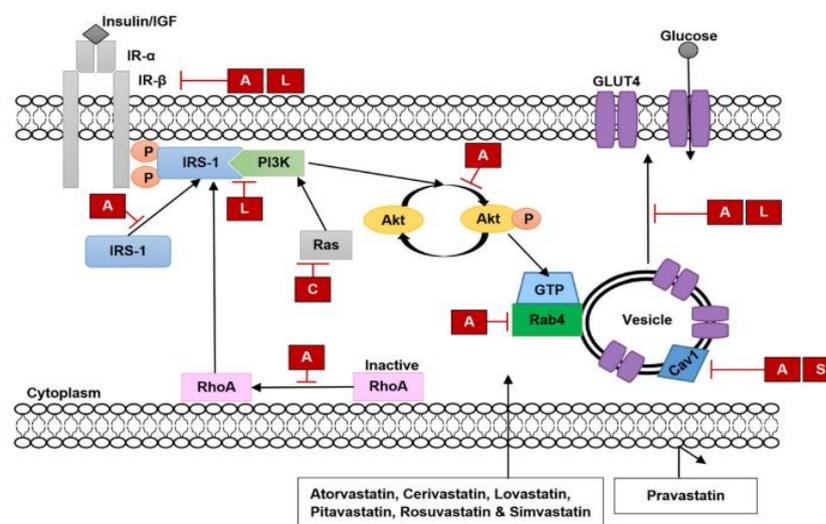
insulin-like growth factor (IGF) -I secara nyata. Selain itu, kontrasepsi oral androgenik dapat mengganggu pengaturan nafsu makan, menekan sekresi Cholecystokinin peptida dan meningkatkan lemak tubuh, yang mungkin menjadi salah satu mekanisme yang mendasari penambahan bobot badan yang dialami oleh wanita tertentu. (Hirschberg., 2018)

### **C. Statin**

Statin merupakan inhibitor HMG-CoA reduktase yang reversibel dan kompetitif, merupakan enzim penentu laju dalam jalur biosintetik kolesterol. Porsi statin mirip HMG, yang merupakan bagian asam 3,5-dihidroksiglutarat termodifikasi, secara struktural mirip dengan HMG-CoA dan menyebabkan penghambatan reaksi reduksi HMG-CoA. Melalui mekanisme ini, jalur mevalonat dihambat seiring dengan penurunan produk hilir dan sintesis kolesterol. Selain itu, penurunan kadar kolesterol intraseluler yang dimediasi statin ini menyebabkan peningkatan regulasi reseptor LDL (LDLR) di hati dan jaringan perifer, yang mengakibatkan penurunan kolesterol LDL darah (LDL-C). LDLR adalah jalur utama dimana LDL-C dikeluarkan dari sirkulasi, dan sintesisnya telah terbukti berkorelasi terbalik dengan jumlah kolesterol yang disintesis oleh sel. Melalui aksi statin, konsentrasi kolesterol seluler menurun, merangsang produksi lebih banyak LDLR dan mendorong pembuangan LDL-C dari aliran darah, yang pada akhirnya mengurangi risiko CVD (Galicia-garcia et al., 2020).

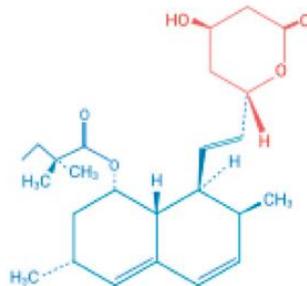
Statin diklasifikasikan menurut hidrofobitasnya menjadi statin hidrofilik (pravastatin dan rosuvastatin) dan statin lipofilik (atorvastatin,

cerivastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin dan simvastatin). Kelarutan dan sifat farmakologis statin ditentukan oleh substituen pada cincin yang menempel pada bagian aktif. Hidrofilisitas berasal dari substituen polar yang ditambahkan ke situs aktif sedangkan penambahan substituen nonpolar menyebabkan lipofilisitas. Meskipun target kedua jenis statin adalah HMG-CoA reduktase, mekanisme penghambatannya berbeda. Statin hidrofilik menargetkan hati lebih efisien karena serapannya dimediasi oleh pembawa, sedangkan statin lipofilik berdifusi secara pasif melalui membran hepatoseluler dan juga dapat berdifusi di jaringan ekstrahepatik, sehingga menunjukkan penurunan hepatoselektivitas. Pengaruh difusinya pada jaringan ekstrahepatik dapat menjelaskan insiden efek samping yang lebih tinggi yang diamati dengan statin lipofilik. Pengecualian untuk ini adalah rosuvastatin, yang merupakan statin hidrofilik tetapi memiliki profil aktivitas yang mirip dengan statin lipofilik (Galicia-garcia et al., 2020).



**Gambar 3.** Aksi intraseluler statin. (Brault et al., 2014).

## 1. Simvastatin



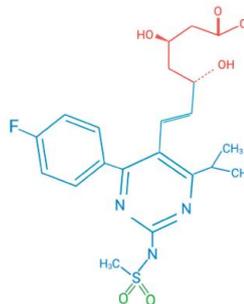
**Gambar 4.** Struktur kimia simvastatin (Galicia-garcia et al., 2020)

Simvastatin adalah turunan metilasi dari lovastatin yang bekerja dengan menghambat 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reduktase secara kompetitif, enzim yang mengkatalisis langkah pembatas laju dalam biosintesis kolesterol (Amanda H. Corbett., 2014).

Melalui penghambatan HMG-CoA reduktase, simvastatin mencegah produksi kolesterol endogen. Berkurangnya konsentrasi kolesterol dalam hepatosit memicu up-regulation ekspresi reseptor LDL, yang mendorong uptake LDL dan prekursor LDL dari sirkulasi sistemik. Dapat disimpulkan bahwa kerja simvastatin dalam menurunkan kolesterol tidak hanya sebatas penurunan biosintesis kolesterol, namun juga melalui klirens LDL dari plasma. Simvastatin juga mengakibatkan terhambatnya sintesis apolipoprotein B di hati dan berkurangnya sintesis dan sekresi lipoprotein yang kaya trigliserida. Secara keseluruhan, efek simvastatin pada profil lipid adalah menurunnya kolesterol total, kolesterol LDL, trigliserida, dan meningkatnya kolesterol HDL (Amanda H. Corbett., 2014).

Simvastatin yang diberikan secara oral diabsorpsi dengan baik oleh usus halus, dan melewati metabolisme lintas pertama di hati dan mengurangi bioavailabilitas sistemik sekitar 5-50 %. Simvastatin adalah prodrug lakton tidak aktif yang dihidrolisis di saluran gastrointestinal menjadi turunan-hidroksil aktif . Sekitar 95 % simvastatin yang beredar di sirkulasi sistemik berikatan dengan albumin. Waktu paruh simvastatin adalah 3 jam, dan dimetabolisme melalui isoform CYP3A4. Simvastatin diekskresikan 60 %-nya melalui feses, dan 13 %-nya melalui ginjal (Amanda H. Corbett., 2014).

## 2. Rosuvastatin



**Gambar 5.** Struktur kimia rosuvastatin (Galicia-garcia et al., 2020)

Rosuvastatin adalah penghambat reduktase HMG-CoA sintetik. Rosuvastatin termasuk dalam generasi baru metana-sulfonamida pirimidin dan N-metana sulfonil pirol tersubstitusi 3, 5- dihidroksi-heptenoat. Meskipun karakteristik farmakofor statin tetap mirip dengan statin lain, penambahan gugus metana-sulfonamida polar yang stabil memberikan lipofilisitas rendah dan meningkatkan interaksi ionik dengan

enzim reduktase HMG-CoA sehingga meningkatkan afinitas pengikatannya pada enzim ini (Luvai., 2012).

Rosuvastatin secara kompetitif menghambat enzim HMG-CoA reduktase secara selektif dan reversibel. Enzim ini mengubah HMG-CoA menjadi asam mevalonat dalam jalur biosintesis kolesterol yang merupakan langkah pembatas laju dalam sintesis kolesterol. Karenanya, Rosuvastatin menurunkan sintesis sterol hati, yang pada gilirannya menyebabkan penurunan konsentrasi kolesterol hepatoseluler. Hepatosit merespon penurunan konsentrasi kolesterol intraseluler ini dengan meningkatkan sintesis reseptor LDL untuk meningkatkan pengambilan kembali LDL hati dari sirkulasi. Hasil bersih dari proses ini adalah peningkatan katabolisme fraksional LDL yang mengurangi konsentrasi LDL-C serum dan kolesterol total. Statin juga mengurangi produksi ApoB100 yang menyebabkan penurunan produksi hati dari kolesterol lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL-C) dan trigliserida. Pada pasien dengan hiperkolesterolemia familial homozigot, rosuvastatin menurunkan LDL-C meskipun tidak ada reseptor LDL fungsional. Ini mungkin sekunder untuk penghambatan sintesis kolesterol yang ditandai yang menurunkan produksi LDL. Rosuvastatin telah menunjukkan penurunan konsentrasi trigliserida (TG) yang sebanding dengan statin lain dengan manfaat terbesar terlihat pada pasien dengan kadar TG awal yang tinggi. Penelitian telah menunjukkan rosuvastatin meningkatkan HDL-C sebesar 8 % - 12 % tanpa hubungan

yang jelas antara dosis dan respons, meskipun peningkatan terbesar terjadi pada pasien dengan kadar HDL-C awal yang rendah. Ini mungkin karena pengurangan protein transfer ester kolesterol (CETP) (Luvai., 2012).

Afinitas rosuvastatin untuk sisi aktif enzim adalah empat kali lebih besar daripada afinitas HMG-CoA. Afinitas yang tinggi ini ditambah dengan interaksi ionik yang ketat menghasilkan pemulihan aktivitas enzim yang lambat setelah pengangkatan rosuvastatin. Karena merupakan statin hidrofilik, rosuvastatin bergantung pada anion organik yang mengangkut polipeptida-1B1 (OATP-1B1), yang diekspresikan dengan kuat pada membran basolateral hepatosit, sebagai mekanisme kunci untuk transpor aktif ke dalam hepatosit. Afinitasnya untuk OATP-1B1 sebanding dengan atorvastatin tetapi secara signifikan lebih besar dari pravastatin atau simvastatin. Oleh karena itu, Rosuvastatin terutama didistribusikan ke hepatosit sementara konsentrasi perifer rendah (Luvai., 2012).

Bioavailabilitas rosuvastatin oral adalah 20. Setelah dosis oral tunggal, konsentrasi plasma puncak dicapai pada 5 jam, lebih lama dari penghambat HMG-CoA lain yang mencapai konsentrasi plasma maksimum dalam waktu kurang dari 3 jam. Dalam data yang dikumpulkan dari uji farmakokinetik, konsentrasi plasma puncak dan waktu konsentrasi area di bawah kurva menunjukkan hubungan yang sebagian besar linier karena dosis rosuvastatin meningkat dari 5 menjadi

80 mg. Asupan makanan menurunkan tingkat penyerapan rosuvastatin sebesar 20 % tetapi tidak sejauh penyerapannya. Hal ini tidak mengurangi potensi penurun kolesterol; oleh karena itu rosuvastatin dapat diminum dengan atau tanpa makanan, dan di pagi atau sore hari (Luvai et al., 2012).

Ikatan protein rosuvastatin 88% yang terikat terutama pada albumin. Volume rata-rata distribusi adalah 134 liter dalam kondisi tunak. Penetrasi statin ke dalam jaringan ekstrahepatik terjadi melalui difusi pasif dan bergantung pada lipofilisitasnya. Metabolisme hepatic (10 %) oleh enzim CYP2C9 (1 metabolit aktif teridentifikasi: N-desmethyl rosuvastatin, seperenam hingga setengah aktivitas HMG-CoA reduktase senyawa induk). Waktu paruh plasma 19 jam, eliminasi di feses (90 %), ekskresi ginjal 10. Sekitar 72 % dari rosuvastatin yang terserap dieliminasi dalam empedu dan 28% melalui ekskresi ginjal (Luvai., 2012).

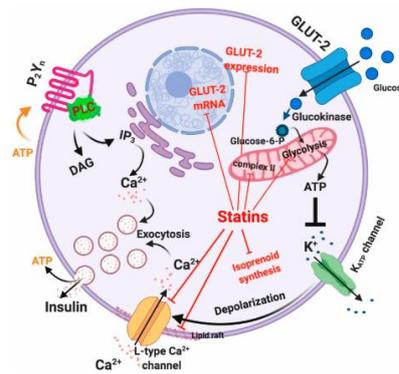
Secara keseluruhan, mekanisme di mana pengobatan statin menyebabkan diabetes mellitus tipe 2 tidak sepenuhnya dipahami, tetapi efek on-target dan off-target mungkin terlibat. Diantaranya, penghambatan jalur mevalonat menghasilkan penurunan beberapa jalur biosintetik seluler termasuk yang terlibat dalam homeostasis glukosa. Seiring waktu, pengobatan statin kronis meningkatkan glukoneogenesis dengan meningkatkan ekspresi gen dari enzim kunci yang meningkatkan produksi glukosa di hati. Selain itu, telah dibuktikan bahwa statin dapat mengganggu jalur pensinyalan insulin serta menurunkan regulasi GLUT-4 transporter,

yang bertanggung jawab untuk pengambilan glukosa dalam sel perifer. Statin juga dapat menyebabkan perubahan dalam sirkulasi asam lemak bebas, perubahan hormon seperti adiponektin dan leptin, gangguan fungsi sel  $\beta$ , kerusakan sel  $\beta$  dan pematangan / diferensiasi adiposit. Mekanisme tambahan yang melibatkan regulasi epigenetik yang dimediasi oleh microRNA tertentu juga terlibat dalam pengurangan sekresi insulin. Mekanisme molekuler patofisiologi yang kompleks dari diabetes mellitus tipe 2 yang diinduksi statin (Galicia-garcia et al., 2020).

Sekresi insulin dari sel  $\beta$  pankreas diawali oleh kalsium  $Ca^{2+}$  yang diinduksi glukosa yang dikendalikan oleh kanal  $Ca^{2+}$ . Oleh karena itu, pemeliharaan homeostasis  $Ca^{2+}$  intraseluler diatur secara ketat untuk memastikan sekresi insulin yang tepat dan menjaga integritas fisiologi sel  $\beta$ . Secara singkat, pengambilan glukosa mengaktifkan glikolisis dalam sel  $\beta$  sehingga meningkatkan rasio  $[ATP] / [ADP]$  i. Ini bertindak sebagai sinyal yang menutup saluran KATP dan mendepolarisasi membran plasma, dengan aktivasi saluran  $Ca^{2+}$  yang bergantung pada tegangan, masuknya  $Ca^{2+}$  ekstraseluler dan akhirnya eksositosis insulin. Sensitivitas ATP saluran KATP dimodulasi oleh beberapa efektor termasuk PIP2 dan asil CoA. Sebaliknya, penurunan sinyal metabolik menyebabkan terbukanya kembali saluran KATP dan menekan pemicu listrik untuk sekresi insulin, sehingga memberikan pengaturan umpan balik sekresi insulin. Selain itu, ATP dan ADP dapat bertindak sebagai aktivator autokrin reseptor purinergik sel  $\beta$  karena mereka juga berada dalam butiran eksositosis insulin.

penghambatan reseptor purinergik P2X dan P2Y menyebabkan penurunan sekresi insulin yang diinduksi glukosa (Galicia-garcia et al., 2020).

Sampai saat ini, hubungan antara penghambatan sintesis kolesterol yang dimediasi statin dan gangguan aktivitas saluran  $\text{Ca}^{2+}$  tipe L masih belum jelas. Namun, penelitian *in vitro* telah menunjukkan bahwa simvastatin dapat secara langsung menghambat saluran  $\text{Ca}^{2+}$  tipe L di sel  $\beta$  pulau pankreas tikus. Secara khusus, karena simvastatin ditemukan langsung menghambat aktivitas saluran, dicurigai ada interaksi langsung antara simvastatin dan saluran  $\text{Ca}^{2+}$  tipe L. Sebaliknya, pravastatin kurang menghambat saluran  $\text{Ca}^{2+}$  tipe L, mungkin karena lipofilisitasnya. Sebagai alternatif, penulis lain telah menyarankan bahwa penurunan kolesterol jangka panjang yang disebabkan oleh statin dapat menyebabkan penyortiran yang salah dari protein terikat lipid-raft membran atau perubahan konformasi subunit saluran  $\text{Ca}^{2+}$ . Baru-baru ini, telah disarankan bahwa statin dapat mengurangi potensi membran dengan menghambat aktivitas mitokondria kompleks II, yang menyebabkan stres oksidatif. Efek statin di luar target ini dikuatkan oleh Curry et al. dalam percobaan yang menunjukkan bahwa simvastatin merusak fungsi sel  $\beta$  oleh setidaknya dua mekanisme: (1) melalui penghambatan langsung saluran KATP dengan cara yang tidak tergantung pada mitokondria dan (2) melalui gangguan pada respirasi mitokondria, sehingga menurunkan tingkat ATP sitosol dan menghambat peningkatan regulasi metabolik saluran  $\text{Ca}^{2+}$  tipe L (Galicia-garcia et al., 2020).



**Gambar 6.** Aksi intraseluler statin dalam sel  $\beta$ . (Galicia-garcia et al., 2020).

Pengambilan insulin dalam adiposit dan sel otot lurik dimediasi melalui transporter glukosa 4 (GLUT4 atau SCL2A4), transporter yang difasilitasi bertanggung jawab untuk masuknya glukosa yang dimediasi oleh insulin perifer. Fosforilasi tirosin kinase reseptor insulin adalah peristiwa awal dari kaskade pensinyalan yang bertanggung jawab untuk perekrutan GLUT4 dari penyimpanan intraselulernya ke membran plasma. Nakata dan rekannya melaporkan penurunan ekspresi GLUT4 pada 3 adiposit T3-L1 (garis sel yang digunakan untuk mempelajari adipogenesis), setelah pengobatan dengan dosis klinis (1-100 ng/ml) atorvastatin, serta pada tikus NSY diabetes tipe 2. jaringan adiposa putih retroperitoneal setelah pengobatan dengan atorvastatin selama 15 minggu. Pada tahap diferensiasi adiposit akhir, menunjukkan penurunan caveolin-1, protein membran plasma penting yang ada di daerah kaya caveola di mana GLUT4 ditranslokasi saat distimulasi oleh insulin (Brault et al., 2014).

Demikian juga Khan dan rekannya menemukan penghambatan kaveolar vesikula yang menempel pada tikus yang diobati dengan simvastatin selama 2 minggu. Takaguri dan rekannya memisahkan sitosol

dan lapisan membran plasma dari 3 adiposit T3-L1 dan menemukan bahwa setelah pengobatan atorvastatin, tidak hanya total GLUT4 yang lebih rendah, tetapi juga translokasi ke membran plasma juga berubah. Temuan ini khusus untuk sel yang sebelumnya terpapar atorvastatin tetapi tidak pada pravastatin. Akhirnya, penurunan GLUT4 dan caveolin-1 yang terkait dengan atorvastatin menyebabkan penurunan pengambilan glukosa dan peningkatan resistensi insulin di jaringan adiposa serta di otot dan hati, yang mungkin disebabkan oleh penurunan translokasi GLUT4, dan menyebabkan hiperglikemia dan hiperinsulinemia, penanda awal diabetes mellitus yang tidak tergantung insulin (Brault et al., 2014).

Dua protein G kecil, RhoA dan Rab4, memediasi transduksi pensinyalan insulin melalui regulasi fosforilasi IRS-1 dan Akt. Rab4, yang terlibat dalam transportasi vesikel intraseluler GLUT4 ke membran plasma sebagai respons terhadap pensinyalan insulin, terdapat pada vesikula GLUT4 di adiposit tikus. Oleh karena itu, transportasi glukosa yang distimulasi insulin membutuhkan Rab4. Takaguri dkk. (2008) telah melaporkan bahwa atorvastatin menurunkan regulasi ekspresi membran GLUT4, sebagian melalui disfungsi Rab4 yang diinduksi (Paseban et al., 2019).

Dalam adiposit 3T3-L1, RhoA memodulasi aktivitas IRS-1, pengobatan awal dengan atorvastatin terbukti mengurangi fraksi membran aktif dari RhoA dan Rab4 sekaligus meningkatkan kadar sitosol yang tidak aktif (Paseban et al., 2019).

#### D. Fenofibrat

Fenofibrat merupakan turunan asam fibrat dengan efek modifikasi lipid yang dimediasi oleh aktivasi reseptor- $\alpha$  proliferasi peroksisom. Fenofibrat juga memiliki sejumlah efek pleiotropik nonlipid (misalnya mengurangi kadar fibrinogen, protein C-reaktif, dan berbagai penanda pro-inflamasi, dan meningkatkan dilatasi yang dimediasi aliran) yang dapat berkontribusi pada khasiat klinisnya, terutama dalam hal peningkatan mikrovaskular (Keating, 2011).

Fenofibrat diubah menjadi metabolit asam fenofibrat yang aktif secara farmakologis. Efek modifikasi lipid dari fenofibrat dimediasi oleh aktivasi faktor transkripsi nuklir peroksisom proliferasi-activated receptor- $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ). PPAR $\alpha$  yang diaktifkan membentuk heterodimer dengan reseptor nuklir lain, reseptor retinoid X, yang kemudian berikatan dengan elemen respons proliferasi peroksisom spesifik, sehingga memodulasi ekspresi gen yang mengatur metabolisme lipid (Keating, 2011).

Aktivasi PPAR $\alpha$  menghasilkan peningkatan lipolisis dan klirens plasma lipoprotein kaya TG aterogenik melalui aktivasi lipoprotein lipase dan apolipoprotein (Apo) AV dan pengurangan produksi inhibitor lipoprotein lipase ApoCIII. Fenofibrat juga mempromosikan  $\beta$ -oksidasi asam lemak, sehingga mengurangi ketersediaan asam lemak bebas untuk sintesis TG. Sintesis asam lemak de novo juga dihambat dengan fenofibrat melalui pengurangan aktivitas asetil-CoA karboksilase dan asam lemak sintase; ini juga mengurangi ketersediaan asam lemak untuk sintesis TG. Produksi dan

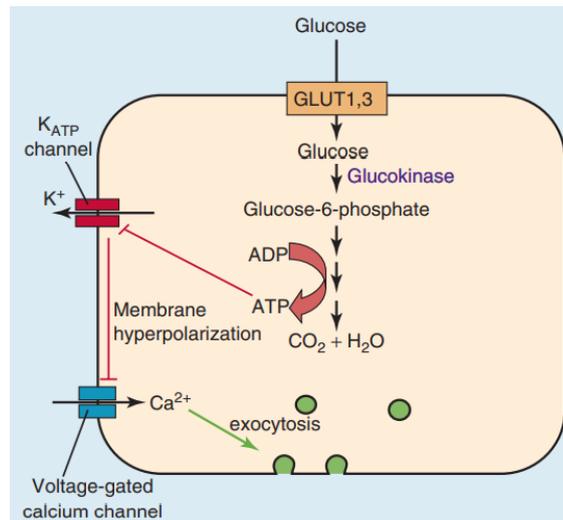
sekresi ApoB dan very-low-density lipoprotein (VLDL) juga berkurang dengan fenofibrat. Fenofibrate meningkatkan klirens LDL dan mengurangi LDL padat kecil. Partikel LDL yang lebih besar dan kurang padat memiliki afinitas pengikatan yang tinggi untuk reseptor LDL seluler, dan kurang rentan terhadap oksidasi. (Keating, 2011).

Absorpsi secara oral fenofibrat dapat meningkat saat diminum bersama makanan, distribusi kebanyakan pada jaringan, ikatan protein >99%. Fenofibrat dimetabolisme dalam jaringan dan plasma melalui esterase dalam bentuk aktif. Fenofibrat akan mengalami inaktivasi glukuronidasi dengan hati dan ginjal. Bioavailabilitas fenofibrat 81%, waktu puncak fenofibrat 2-8 jam, ekskresi fenofibrat di urine 60% sebagai metabolite, feses 25%, hemodialysis tidak menghilangkan fenofibrat didalam plasma, fenofibrate di eliminasi sekitar 10-35 jam (Amanda H. Corbett, 2014).

### **E. Insulin**

Insulin merupakan hormon peptida yang disekresikan oleh sel  $\beta$  pankreas untuk mempertahankan kadar glukosa darah normal dengan memfasilitasi pengambila glukosa seluler, mengatur metabolisme karbohidrat, lipid, protein dan mempromosikan pembelahan dan pertumbuhan sel melalui efek mitogeniknya (Fargion et al., 2005).

Glukosa merupakan sumber energi utama bagi sel  $\beta$  dan stimulus terpenting untuk sekresi insulin.



**Gambar 7.** Mekanisme sekresi insulin yang distimulasi glukosa dalam sel  $\beta$  pankreas (Meisenberg & Simmons, 2012).

glukosa memasuki sel pada pembawa GLUT1 dan GLUT3. Di dalam sel, glukosa difosforilasi oleh glukokinase. Glukokinase dapat berfungsi sebagai sensor glukosa (bersama dengan GLUT1). Akibatnya, sel memetabolisme glukosa dan meningkatkan rasio ATP/ADP dalam sel. Membran plasma sel mengandung saluran kalium yang diatur ATP (saluran K<sub>ATP</sub>) yang terbuka ketika konsentrasi ATP intraseluler rendah dan tertutup ketika konsentrasi ATP intraseluler tinggi. Akibatnya, peningkatan ATP yang disebabkan oleh peningkatan suplai glukosa menutup saluran kalium dan dengan demikian mendepolarisasi sebagian membran plasma. Melemahnya potensial membran membuka saluran kalsium voltage-gated. Kalsium yang masuk melalui saluran ini memicu eksositosis insulin yang mengandung vesikel dan menginduksi adaptasi jangka panjang yang mengarah pada peningkatan sintesis insulin (Meisenberg & Simmons, 2012).

Pada tingkat yang lebih rendah, sekresi insulin distimulasi oleh nutrisi selain glukosa, termasuk asam amino, asam lemak, dan badan keton. Ini juga distimulasi oleh asetilkolin dari saraf vagus dan oleh inkretin yang merupakan hormon pelepas insulin dari saluran pencernaan. Sementara asetilkolin melepaskan kalsium dari retikulum endoplasma, inkretin meningkatkan sekresi insulin melalui AMP siklik (Meisenberg & Simmons, 2012).

Setelah konsumsi makan tinggi karbohidrat, lebih dari setengah kelebihan glukosa dimetabolisme di otot rangka, 20 % hingga 25 % di hati, dan 10 % di jaringan adiposa. Mekanisme di mana insulin menstimulasi metabolisme glukosa berbeda di setiap jaringan. Di otot rangka dan jaringan adiposa, insulin menstimulasi pengambilan glukosa oleh pembawa glukosa GLUT4. Sebagian besar transporter GLUT4 terletak di membran vesikel penyimpanan intraseluler. hanya 5% yang berada di permukaan sel. Insulin menyebabkan vesikel penyimpanan bergerak ke permukaan sel dan menyatu dengan membran plasma, sehingga menyimpan GLUT4 di membran plasma. Proses ini dimediasi melalui substrat reseptor insulin, phosphoinositide 3-kinase, dan protein kinase B (Akt) tetapi tidak melalui jalur Ras-MAP kinase atau mTOR (Meisenberg & Simmons, 2012).

Di hati, pengambilan glukosa oleh transporter GLUT2. Insulin menginduksi sintesis enzim glikolitik dan menekan sintesis enzim glukoneogenik pada skala waktu dari jam ke hari. Efek pada glukoneogenesis dimediasi terutama oleh penghambatan faktor transkripsi

FoxO. Pada skala waktu menit demi menit, insulin menstimulasi sintesis glikogen dan glikolisis sambil menghambat glikogenolisis dan glukoneogenesis dengan membalikkan fosforilasi yang diinduksi cAMP. Ini dicapai dengan dua mekanisme:

1. Insulin menstimulasi fosfodiesterase 3B, yang mendegradasi cAMP menjadi AMP.
2. Insulin menstimulasi fosfatase-1, enzim yang mendefosforilasi target penting dari protein kinase A yang diaktifkan cAMP: glikogen sintase, glikogen fosforilase, fosforilase kinase, PFK-2, dan lain-lain.

Efek insulin yang paling penting pada metabolisme lemak adalah penghambatan lipolisis yang kuat di jaringan adiposa. Ini memastikan bahwa nutrisi makanan daripada asam lemak dari jaringan adiposa dimetabolisme dalam keadaan cukup makan. Di hati insulin menginduksi konversi kelebihan karbohidrat menjadi lemak melalui glikolisis, reaksi piruvat dehidrogenase, dan biosintesis asam lemak (Meisenberg & Simmons, 2012).

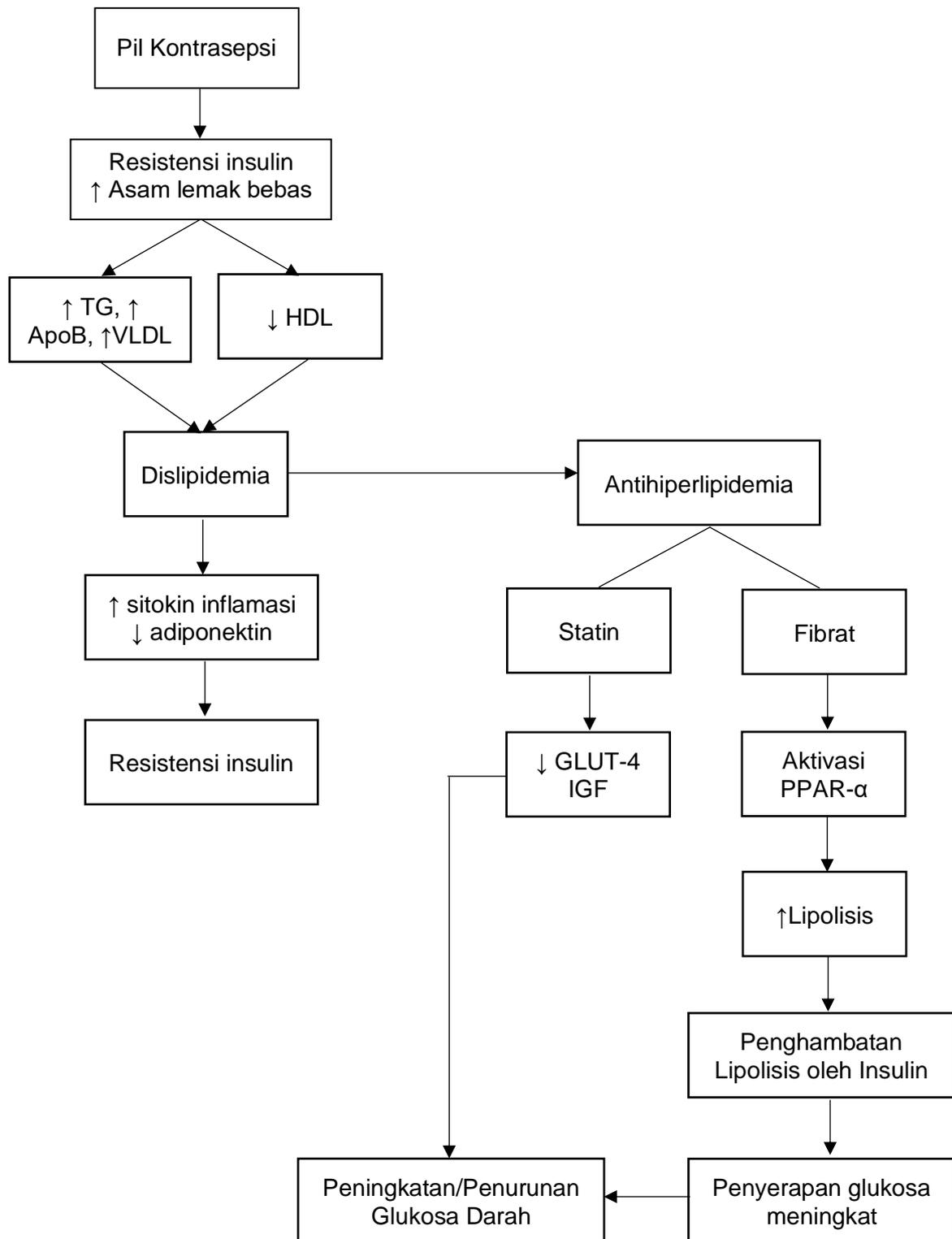
**Tabel 1.** Efek metabolik insulin

Jaringan	Jalur yang dipengaruhi	Enzim yang dipengaruhi
Hati	↑ fosforilasi glukosa ↑ Glikolisis ↓ Glukoneogenesis	Glukokinase Fosfofruktokinase-1*, piruvat kinase <sup>↑</sup> PEP-carboxykinase, fructose-1, 6-bisfosfatase*, glukosa-6-fosfatase
Jaringan adipose	↑ Sintesis glikogen ↓ Glikogenolisis ↑ Sintesis asam lemak ↑ Jalur pentosa fosfat ↑ Penyerapan glukosa ↑ Glikolisis ↑ Jalur pentosa fosfat ↑ Oksidasi piruvat ↑ Pemanfaatan trigliserida (dari lipoprotein) ↑ Sintesis trigliserida ↓ Lipolisis	Glikogen sintase <sup>↑</sup> Glikogen fosforilase Acetyl-Coa carboxylase <sup>↑</sup> , ATP-sitrat liase, enzim malic Glukosa-6-fosfat dehydrogenase Glucose carrier Fosfofruktokinase-1 Glukosa-6-fosfat dehydrogenase Piruvat dehidrogenase <sup>↑</sup> Lipoprotein lipase Gliserol-3-fosfat asil transferase Hormone-sensitive lipase <sup>↑</sup>
Otot rangka	↑ Penyerapan glukosa ↑ Glikolisis ↑ Sintesis glikogen ↓ Glikogenolisis ↑ Sintesis protein	Glucose carrier Fosfofruktokinase-1 Glikogen sintase <sup>↑</sup> Glikogen fosforilase <sup>↑</sup> Translational initiation complex

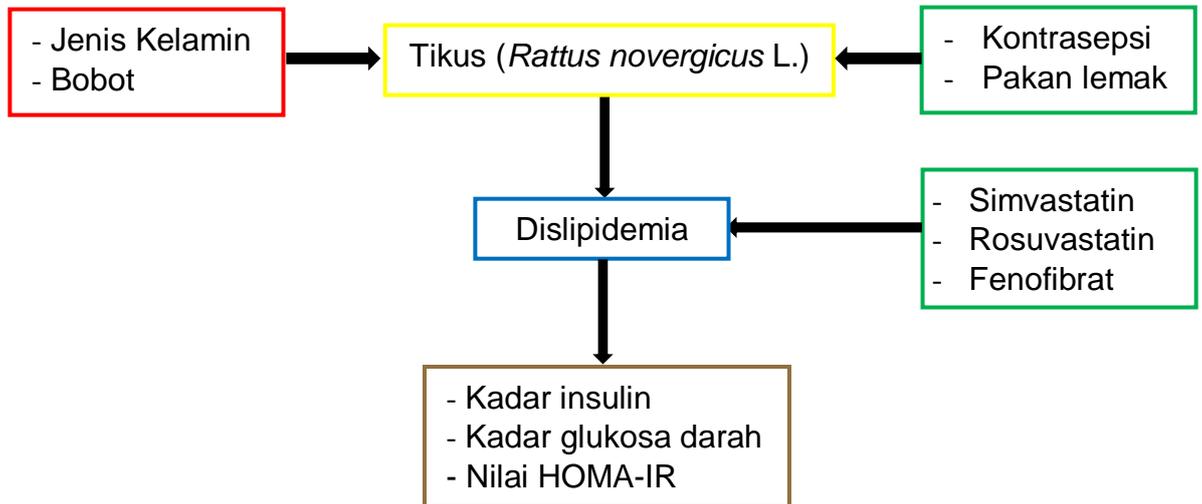
Adaptasi fisiologis terhadap sensitivitas insulin merupakan mekanisme penting dimana tubuh dapat mengatur pembagian nutrisi antara

jaringan, diperlukan secara fluktuasi yang luas dalam asupan makanan, aktivitas fisik, pertumbuhan, kehamilan, penyakit dan penuaan. Misalnya, sebagai respons terhadap pemberian makan berlebih jangka pendek, penurunan sensitivitas insulin yang cepat terjadi yang memungkinkan pengalihan nutrisi dari otot rangka ke jaringan adiposa untuk disimpan (Nolan & Prentki, 2019).

## F. Kerangka Teori



### G. Kerangka Konsep



- : Variabel antara
- : Variabel kendali
- : Variabel terkontrol
- : Variabel bebas
- : Variabel terikat

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **A. Rancangan Penelitian**

Merupakan penelitian eksperimental laboratorium untuk mengetahui resiko terjadinya resistensi insulin setelah pemberian simvastatin, rosuvastatin dan fenofibrat pada tikus dislipidemia yang diinduksi kontrasepsi hormonal.

#### **B. Waktu dan Tempat Penelitian**

Penelitian dilaksanakan pada bulan Februari 2021 sampai April 2021. Perlakuan hewan coba dilaksanakan di Laboratorium Biofarmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, Pengujian GDP dilakukan di Laboratorium Farmasi Klinik Universitas Hasanuddin, Pengujian kadar insulin dilakukan di Laboratorium Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin.

#### **C. Populasi dan Teknik Sampel**

Pada penelitian ini yang digunakan hewan uji tikus (*Rattus norvegicus* L.). Teknik pengambilan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah purposive sampling yaitu dengan cara memilih tikus betina (*Rattus norvegicus* L.) yang sehat dengan berat 180-200 g. Jumlah