STUDI PRAKLINIK EFEK SIMVASTATIN, ROSUVASTATIN, DAN FENOFIBRAT TERHADAP KADAR PROTEIN C-REAKTIF DAN LAKTAT DEHIDROGENASE PADA TIKUS BETINA YANG DIINDUKSI KONTRASEPSI ORAL DAN DIET TINGGI LEMAK

PRECLINICAL STUDY ON THE EFFECTS OF SIMVASTATIN, ROSUVASTATIN, AND FENOFIBRAT ON C-REACTIVE PROTEIN AND LACTATE DEHIDROGENASE LEVELS IN FEMALE RAT TREATED WITH ORAL CONTRACEPTION AND HIGH FAT DIET

YANI PRATIWI

PROGRAM PASCASARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

STUDI PRAKLINIK EFEK SIMVASTATIN, ROSUVASTATIN, DAN FENOFIBRAT TERHADAP KADAR PROTEIN C-REAKTIF DAN LAKTAT DEHIDROGENASE PADA TIKUS BETINA YANG DIINDUKSI KONTRASEPSI ORAL DAN DIET TINGGI LEMAK

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Farmasi

Disusun dan diajukan oleh

YANI PRATIWI

SEKOLAH PASCASARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

LEMBAR PENGESAHAN

STUDI PRAKLINIK EFEK SIMVASTATIN, ROSUVASTATIN, DAN FENOFIBRAT TERHADAP KADAR PROTEIN C-REAKTIF DAN LAKTAT DEHIDROGENASE PADA TIKUS BETINA YANG DIINDUKSI KONTRASEPSI ORAL DAN DIET TINGGI LEMAK

Disusun dan diajukan oleh

YANI PRATIWI
NIM N012191019

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 24 Januari 2022

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan
Menyetujui,

Pembimbing Utama	Pembimbing Pendamping
Apt.Yulia Yusrini Djabir, M.Si.MBM.Sc.Ph.D.	Apt. Muh. Akbar Bahar, M.Pharm.Sc. Ph.D
NIP. 19780728 200212 2 003	NIP.19860516 200912 1 005

Ketua Program Studi Magister Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi,	Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin,
Apt. Muhammad Aswad, M.Si, Ph.D.	Prof. Apt. Subehan,M.Pharm.Sc.,Ph.D.
NIP. 19800101 20031 2 1004	NIP. 19750925 20012 1 002

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama	: Yani Pratiwi
NIM	: N012191019
Program studi	: Farmasi
Jenjang	: S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

"Studi Praklinik Efek Simvastatin, Rosuvastatin, dan Fenofibrat Terhadap Kadar Protein C-Reaktif dan Laktat Dehidrogenase Pada Tikus Betina 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, 24 Januari 2022

Yang Menyatakan

Yani Pratiwi

PRAKATA

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatu.

Segala puji dan syukur alhamdulillah penulis panjatkan kepada Allah *swt*. atas segala Rahmat dan Hidayah-Nya yang telah diberikan sehingga dapat menyelesaikan tesis ini dengan sebaiknya.

Tesis ini dibuat sebagai salah satu persyaratan memperoleh gelar Magister Farmasi Klinik Fakultas Farmasi di Universitas Hasanuddin Makassar. Penulis menyadari bahwa selama penyusunan tesis ini terdapat kendala dan hambatan, namun dengan bantuan dari berbagai pihak, sehingga tesis ini dapat terselesaikan. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Yulia Yusrini Djabir, M.Si, MBM. Sc, Ph.D, Apt dan Muh. Akbar Bahar, M.Pharm.Sc,Ph.D, Apt, selaku komisi penasihat yang telah banyak memberi masukan, arahan dan bimbingan kepada penulis dalam penyusunan tesis ini.
2. Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA, Apt, Prof.Dr. Sartini, M.Si, Apt dan Muhammad Aswad, M.Si, Ph.D, Apt , selaku tim komisi penguji yang telah memberikan banyak kritik dan saran yang sangat membantu dalam penyusunan tesis ini.
3. Dekan, Wakil Dekan, Bapak-Ibu dosen, serta seluruh staf karyawan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah mendidik,

memberikan sarana dan memotivasi penulis dari awal memasuki bangku kuliah hingga saat ini.

4. Kedua orang tua penulis, Ayahanda Mashud. SKM., MARS dan Ibunda Yunni., S.Farm untuk semua doa, dukungan materil, dan nonmateril serta kasih sayang tulus yang telah diberikan yang tidak akan mampu penulis balas. Adik penulis, drg. Miftahendarwati dan Abdurrahman untuk motivasi serta kepada sanak keluarga yang turut mendoakan.
5. Seluruh laboran laboratorium Fakultas Farmasi UNHAS, dan Staf Laboratorium Penelitian Rumah Sakit Universitas Hasanuddin atas segala bantuan dalam pelaksanaan penelitian tesis ini.
6. Rekan-rekan magister pascasarjana angkatan 2019 yang telah banyak membantu, khususnya Dwi Anggara Putri Usman, Afdil Viqar Viqhi dan Satria Astazaury Awal, serta asisten laboratorium Khusnul Inayah dan Islamiaty Burhanuddin semoga kesuksesan menyertai kita semua.
7. Semua pihak yang terlibat, yang tidak sempat tersebut namanya.

Makassar, 24 Januari 2022

Yani Pratiwi

ABSTRAK

Yani Pratiwi. *"Studi Preklinik Efek Simvastatin, Rosuvastatin, dan Fenofibrat Terhadap Kadar Protein C-Reaktif dan Laktat Dehidrogenase Pada Tikus Betina yang Diinduksi Kontrasepsi Oral dan Diet Tinggi Lemak"* (dibimbing oleh Yulia Yusrini Djabir dan Muhammad Akbar).

Penggunaan pil kontrasepsi dapat meningkatkan inflamasi yang terkait dengan resiko penyakit degeneratif pada wanita. Protein C-Reaktif (CRP) dan Laktat dehidrogenase (LDH) merupakan biomarker peningkatan inflamasi dan kerusakan jaringan. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh pil kontrasepsi oral serta mengevaluasi efektifitas dari simvastatin, rosuvastatin, dan fenofibrat terhadap penurunan kadar CRP dan LDH pada model tikus betina (*Rattus novergicus*). Tikus (n=20) dibagi menjadi empat kelompok yaitu satu kelompok kontrol pil kontrasepsi + pakan diet tinggi lemak dan NaCMC 0,05% (K1), dan tiga kelompok perlakuan yang diberi pil kontrasepsi + pakan diet tinggi lemak dengan obat uji simvastatin 0,21 mg/kgBB (K2), rosuvastatin 0,514 mg/kgBB (K3) atau fenofibrat 8,246 mg/kgBB (K4). Pemberian pil kontrasepsi dan pakan diet tinggi lemak dilakukan selama 60 hari dan pengobatan intervensi selama 30 hari. Hasil yang diperoleh menunjukkan pemberian pil kontrasepsi dan pakan diet tinggi lemak selama 30 hari menyebabkan peningkatan CRP dan LDH pada semua kelompok tikus ($P<0,05$). Hasil one way ANOVA menunjukkan bahwa pemberian pengobatan 30 hari dengan simvastatin terjadi penurunan CRP sebesar -14,5% dan LDH -25,8%, dan rosuvastatin menurunkan CRP -6,0% dan LDH -27,1%, namun penurunan yang terjadi tidak signifikan. Sementara fenofibrat hanya mampu menurunkan LDH -27,9% namun tidak menurunkan CRP setelah 30 hari terapi. Dapat disimpulkan, persentasi simvastatin untuk menurunkan CRP dan LDH lebih besar dibandingkan rosuvastatin dan fenofibrate. namun, secara statistik tidak menunjukkan perbedaan signifikan yang diuji pada hewan model inflamasi sistemik yang diinduksi kontrasepsi oral dalam jangka waktu 60 hari.

Kata kunci: Kontrasepsi oral kombinasi, diet tinggi lemak, CRP, LDH

ABSTRACT

Yani Pratiwi. "*Preclinical Study On Simvastatin, Rosuvastatin, and Fenofibrate Effects On C-Reactive And Lactate Dehydrogenase Levels in Female Rats Treated With Oral Contraception And High Fat Diet*" *(*supervised by Yulia Yusrini Djabir and Muhammad Akbar).

The contraceptive pills can increase the inflammation associated with the risk of degenerative diseases in women. *C-Reactive Protein* (CRP) and *Lactate dehydrogenase* (LDH) are biomarkers of inflammation and tissue damage. This study aims to determine the effect of oral contraceptive pills and evaluate the effectiveness of simvastatin, rosuvastatin, and fenofibrate to decrease CRP and LDH levels in a female rat model (*Rattus novergicus*). Rats (n=20) were divided into four groups, one control group was contraceptive pills + high fat diet diet and 0.05% NaCMC (K1), and three treatment groups which were given contraceptive pills + high fat diet diet with simvastatin 0.21 mg/kgBW (K2), rosuvastatin 0.514 mg/kgBW (K3) or fenofibrate 8.246 mg/kgBW (K4). Administration of contraceptive pills and high-fat diet was given for 60 days and intervention treatment for 30 days. The results obtained showed that the administration of contraceptive pills and a high-fat diet for 30 days caused an increase in CRP and LDH in all groups of rats ($P<0.05$). One-way ANOVA results showed that the 30 day treatment with simvastatin decreased CRP -14.5% and LDH -25.8%, and rosuvastatin decreased CRP -6.0% and LDH -27.1%, but the decrease occurred not significant. Meanwhile, fenofibrate was only able to reduce LDH -27.9% but did not reduce CRP after 30 days of therapy. It can be concluded that the percentage of simvastatin to reduce CRP and LDH is greater than that of rosuvastatin and fenofibrate. However, no statistically significant difference was tested in an animal model of oral contraceptive induced systemic inflammation over 60 days.

Keywords: combined oral contraceptives, high-fat diet, CRP, LDH

DAFTAR ISI

PRAKATA	vii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Kontrasepsi	6
B. Inflamasi Sistemik	9
C. Laktat Dehidrogenase	12
D. Protein C-Reaktif	14
E. Statin	20
F. Kerangka Teori	34
G. Kerangka Konsep	35
BAB III METODE PENELITIAN	36
A. Rancangan Penelitian	36
B. Waktu dan Tempat Penelitian	36
C. Populasi dan Teknik sampel	36
D. Alat dan Bahan Penelitian	37
E. Prosedur Penelitian	38
F. Analisis Data Kadar C-Protein Reaktif dan LDH	46
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	47

BAB V PENUTUP 54
A. Kesimpulan 54
B. Saran 54
DAFTAR PUSTAKA 55
LAMPIRAN 62

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik obat statin 23

Tabel 2. Farmakokinetik statin 27

Tabel 3. Hasil Uji Kadar Protein C-Reaktif pada tikus Betina (Rattus norvergicus) setelah pemberian pil kontrasepsi, pakan diet tinggi Lemak (kuning telur), NaCMC, simvastatin, rosulvastatin, dan fenofibrat 49

Tabel 4. Hasil Uji Kadar Laktat dihidrogenase pada tikus Betina (Rattus norvergicus) terhadap pemberian pil kontrasepsi, pakan diet tinggi Lemak (kuning telur), NaCMC, simvastatin, rosuvastatin, dan fenofibrat 51

\\

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Pembentukan homotetramers dan heterotetrames LDH 12

Gambar 2. Struktur pentamerik CRP 16

Gambar 3. Struktur kimia simvastatin 28

Gambar 4. Struktur kimia rosuvastatin 30

Gambar 5. Struktur kimia fenofibrat 32

Gambar 6. Masa aklimatisasi Hewan uji 73

Gambar 7. Penyiapan bahan 73

Gambar 8. Proses pembuatan NaCMC 74

Gambar 9. Proses pembuatan suspensi Andalan® 74

Gambar 10. Proses pembuatan suspensi simvastatin 20 mg 75

Gambar 11. Proses pembuatan suspensi fenofibrat 100 mg 75

Gambar 12. Pembuatan suspensi rosuvastatin 10 mg 76

Gambar 13. Pemberian sediaan secara per-oral 76

Gambar 14. Proses pengambilan darah 77

Gambar 15. Proses pengumpulan sampel 78

Gambar 16. Proses pengujian biomarker CRP 79

Gambar 17. Proses pengujian biomarker LDH 80

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Penelitian 62

Lampiran 2. Tabel Kadar Protein C-Reaktif dan Laktat Dehidrogenase 63

Lampiran 3. Perhitungan dosis 64

Lampiran 4. Kode etik 71

Lampiran 5. Surat Keterangan Selesai Penelitian 72

Lampiran 6. Dokumentasi Penelitian 73

Lampiran 7. Analisis statistik 81

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penggunaan pil kontrasepsi dapat meningkatkan berat badan karena kandungan dari hormon estrogen dan progesteron, dimana hormon estrogen menyebabkan retensi cairan, edema (Kartika and Ronoatmodjo 2019), dan peningkatan lemak subkutan (Gupta 2006) sedangkan progesteron mempermudah penumpukan karbohidrat dan gula menjadi lemak dan merangsang nafsu makan (Kartika and Ronoatmodjo 2019). Selain mampu meningkatkan kejadian dislipidemia, beberapa penelitian mengaitkan terjadinya inflamasi akut maupun kronik dengan penggunaan pil kontrasepsi oral. Hal ini dapat ditunjukkan dengan peningkatan biomarker *C-Reactive Protein* (CRP). CRP dianggap sebagai biomarker serum yang akurat pada pasien yang menjalani respon inflamasi akut (Cardoso et al. 2015). Peningkatan kadar CRP dari baseline terbukti berguna untuk mengukur peradangan kronis dan kerusakan jaringan akibat peradangan yang berlebihan atau kegagalan respon inflamasi awal (Luan and Yao 2018).

Menurut Van Rooijen dkk (2006), kadar CRP meningkat setelah dua bulan penggunaan kontrasepsi oral kombinasi yang disebabkan oleh efek langsung pada sintesis CRP dihepatosit (Van Rooijen et al. 2006). Peningkatan CRP pada penggunan pil kontrasepsi oral disebabkan karena adanya hormon

sintesis seperti etinil estradiol dan progesterone (Santos et al. 2016), yang juga merupakan faktor yang meningkatkan kadar CRP (Adukauskiene et al. 2016).

Selain CRP, biomarker lain yang dapat menjadi indikator inflamasi jaringan adalah peningkatan kadar Laktat Dehidrogenase (LDH). LDH menginterkonversi piruvat dan laktat pada akhir jalur glikolitik menggunakan NAD+ sebagai kofaktor dan terdapat di semua jaringan. LDH memiliki lima isoenzim utama, diberi nomor LDH-1 sampai LDH-5. Total LDH serum adalah jumlah dari semua isoenzim. Konsentrasi LDH serum dapat meningkat pada banyak proses inflamasi dan sindrom metabolik (Wu et al. 2016). Selain itu, menurut penelitian Humaish dkk (2020) pada penggunaan kontrasepsi oral dapat terjadi peningkatan konsentrasi LDH secara signifikan, yang selanjutnya dapat menyebabkan kerusakan DNA (Humaish 2020).

Beberapa golongan obat dislipidemia memiliki efek menguntungkan lainnya yang dapat menurunkan kadar CRP dan LDH, salah satunya adalah golongan statin (Shrivastava et al. 2015) dan fibrat (Chinetti-Gbaguidi et al, 2005). Statin memiliki sifat *lipid-independent* (pleiotropik) yang meningkatkan fungsi endotel, mengurangi peradangan, antitrombolitik (Ward et al, 2019), imunoregulator, renoproteksi dan antioksidan (Sahebkar et al, 2016). Efek statin dalam menurunkan kadar CRP terjadi pada tingkat transkripsi, dimana statin mengurangi fosforilasi STAT3 sehingga menghambat protein *geranylgeranylation* (Arnaud et al. 2005). Selain itu, statin dapat menghambat peningkatan laktat dehidrogenase dengan meningkatkan regulasi dari *protein*

uncoupling 2 yang terletak pada mitokondria dan PPARγ (*peroxisome proliferator activate disoform gamma*) dengan menghambat atraktilosida sehingga meningkatkan viabilitas kardiomiosit dan mengurangi produksi ROS (*Reactive oxygen species*) (Wang et al. 2018). Sedangkan fenofibrat memberikan efek pleiotropik pada dinding arteri dengan mengaktivasi faktor transkripsi inti reseptor yang diaktifkan *peroxisome proliferator activate disoform alfa* (PPARα) yang menyebabkan pengurangan ekspresi protein inflamasi pada fase akut seperti CRP (Škop et al. 2016).

Penginduksian dislipidemia dan peradangan sistemik tingkat rendah pada hewan dapat dipercepat dengan diet tinggi lemak. Peradangan yang diakibatkan diet tinggi lemak menyebabkan adiposit kehilangan fungsinya untuk memetabolisme asam lemak bebas yang bersirkulasi, sehingga dapat memicu perkembangan penyakit dan komplikasi, seperti diabetes mellitus, penyakit kardiovaskuler, penyakit hati, aterosklerosis, dan jenis kanker tertentu (Duan et al. 2018). Selain itu, pemberian diet tinggi lemak akan merespon terjadinya inflamasi dengan megaktifkan NF-$_k$B dan produksi citokin inflamasi seperti TNFα, dan IL-6 (Khalil et al, 2018).

Saat ini belum pernah dilakukan penelitian mengenai efek statin maupun fibrat dalam mengurangi reaksi inflamasi yang diakibatkan oleh pil kontrasepsi dan diet tinggi lemak. Oleh karena itu, dalam penelitian ini akan dilakukan evaluasi efek penggunaan simvastatin, rosuvastatin, dan fenofibrat terhadap

kadar CRP dan LDH pada tikus betina yang diberikan pil kontrasepsi oral dan diet tinggi lemak untuk memicu dislipidemia pada tikus.

B. Rumusan Masalah

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

1. Apakah penggunaan kontrasepsi oral dan diet tinggi lemak dapat meningkatkan kadar LDH dan CRP pada tikus putih betina (*Rattus norvegicus L.)*?
2. Apakah obat simvastatin, rosuvastatin, dan fenofibrat dapat menurunkan kadar LDH dan CRP pada tikus putih betina (*Rattus norvegicus L.)* yang meningkat akibat penggunaan kontrasepsi oral dan diet tinggi lemak?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengetahui pengaruh penggunaan kontrasepsi oral dan diet tinggi lemak terhadap kadar LDH dan CRP pada tikus putih betina (*Rattus norvegicus L.).*
2. Mengevaluasi efek obat simvastatin, rosuvastatin, dan fenofibrat dapat menurunkan kadar LDH dan CRP pada tikus putih betina (*Rattus norvegicus L.)* yang meningkat akibat penggunaan kontrasepsi oral dan diet tinggi lemak.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran dan informasi pengetahuan dibidang kesehatan terutama mengenai efek samping dari kontrasepsi oral sehingga masyarakat dapat cerdas memilih program KB dan bagaimana pengaruh penggunaan simvastatin, rosuvastatin, dan fenofibrat terhadap kadar LDH dan CRP yang diinduksi dengan penggunaan kontrasepsi oral.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kontrasepsi

1. Definisi Kontrasepsi

Kontrasepsi berasal dari kata kontra yang berarti mencegah atau melawan, sedangkan konsepsi adalah pertemuan antara sel telur yang matang dan sel sperma yang mengakibatkan kehamilan. Cara kerja kontrasepsi adalah mencegah ovulasi, melumpuhkan sperma, dan menghalangi pertemuan sel telur dengan sperma (Novalia 2015). Kontrasepsi atau antikonsepsi adalah upaya mencegah terjadinya konsepsi dengan memakai cara, alat atau obat-obatan. Salah satu metode kontrasepsi modern adalah kontrasepsi hormonal. Beberapa jenis kontrasepsi dengan metode hormonal yaitu suntik, pil, dan implant (Sriwahyuni and Wahyuni 2012).

Kontrasepsi hormonal (oral/pil KB) merupakan kontrasepsi yang mengandung kombinasi estrogen seperti *etinilestradiol* dan satu dari beberapa steroid C19 dengan aktivitas progesteron seperti noretindron atau hanya progestin. Estrogen menekan *Follicle Stimulating Hormon* (FSH) dan mencegah perkembangan folikel dominan. Estrogen juga menstabilkan bagian dasar endometrium dan memperkuat kerja progestin. Progestin menekan peningkatan *Luteinizing Hormone* (LH) sehingga

mencegah ovulasi. Progestin juga menyebabkan penebalan mukus leher rahim sehingga mempersulit perjalanan sperma dan atrofi endometrium sehingga menghambat implantasi (Narulita and Prihatin 2017).

2. Fisiologi Estrogen dan Progesteron

Estrogen endogen diproduksi oleh ovarium dalam bentuk 17-estradiol yang bekerja pada dua reseptor estrogen yakni ERα dan ERβ. Ada dua jalur yang diaktivasi estrogen pada reseptor estrogen (ERs) yakni jalur genomik dan nongenomik. Jalur genomik terjadi melalui pengikatan ligan, dimana estrogen sebagai steroid melewati membran lipid dan mengikat reseptor yang terletak dinukleus, yang mengaktifkan atau menekan transkripsi gen. Jalur nongenomik adalah aktivasi cepat dari reseptor yang terletak dimembran sel dan menyebabkan pelepasan pembawa pesan intraseluler seperti nitrat oksida, kalsium, atau kinase. Jalur nongenomik menghasilkan aktivasi sintesis nitrat oksida yang menyebabkan vasodilatasi arteri akut (Shufelt and Bairey Merz 2009). Sintesis estrogen yang digunakan dalam kontrasepsi berasal dari estradiol alami. Steroid yang paling sering digunakan adalah etninyl estradiol dengan waktu paruh 7 jam (Kraetschmer 2018).

Progestin adalah bentuk sintesis dari hormon progesteron yang berasal dari turunan 19-nortestoteron, 17-OH progesteron dan 19-norprogesteron (Shufelt and Bairey Merz 2009). Progestin dapat diklasifikasikan menjadi dua kelompok berdasarkan struktur kimia, yakni yang terkait dengan

progesteron dan terkait pada testosteron. Banyak progestin dalam bentuk prodrugs, yang berarti harus dimetabolisme dihati agar menjadi bentuk aktif. Seperti etonogestrel dan norgestimate diubah menjadi levonorgestrel dan norelgestromin (Edelman et al, 2010).

3. Jenis Kontrasepsi Oral

Kontrasepsi oral diklasifikasikan kedalam beberapa generasi yakni : (Shufelt and Bairey Merz 2009).

1. Generasi pertama menggunakan progestin yang disebut “estranes” seperti norethindorne, norethindrone-asetat, atau etilnodiol diasetat. Generasi kontrasepsi oral ini mengandung 2 hingga 5 kali dosis estrogen dan 10 kali dosis progestin dibandingkan generasi lain.
2. Generasi kedua menggunakan progestin yang disebut “gonanes”, dengan penggunaan dosis yang lebih rendah untuk menghasil efek terapi, seperti levonorgestrel dan norgestimate.
3. Generasi ketiga menggunakan progestin gonan, seperti desogestrol yang dapat mengurangi efek samping androgenik dan metabolik. Yang terbaru terdiri dari dua progestin yang diturunkan dari nontestoteron, klormadinon asetat, dan drospirenon. Drospirenon merupakan antagonis aldosteron dengan efek antiandrogenik dan diuretik.

B. Inflamasi Sistemik

1. Definisi Inflamasi Sistemik

SIRS (*Systemic Infl ammatory Response Syndrome*) adalah respons klinis terhadap rangsangan (*insult*) spesifik dan nonspesifik. SIRS berhubungan kuat dengan mortalitas dan harapan hidup. SIRS sering ditandai dengan aktivasi sitokin proinflamasi seperti TNF-α, dan substansi vasodilator seperti nitric oxide (NO), dan prostaglandin E_2. Beberapa resiko penyebab SIRS adalah infeksi dan gangguan imunitas (Leksana 2013). Dikatakan SIRS apabila terdapat 2 atau lebih dari 4 variabel berikut (Shrestha Manisha 2018):

1. Suhu lebih dari 38°C atau kurang dari 36°C.
2. Denyut jantung lebih dari 90 x/menit.
3. Frekuensi napas lebih dari 20 x/menit atau tekanan parsial karbon dioksida (PaCO2) kurang dari 32 mmHg.
4. Leukosit >12.000/μL atau <4.000/μL atau >10% bentuk imatur.

Banyak mediator kimia endogen yang memediasi reaksi proses inflamasi seperti permeabilitas pembuluh darah, vasodilatasi, kemotaksis, migrasi seluler dan kerusakan jaringan. Peradangan dimediasi oleh banyak mediator inflamasi seperti citokin termasuk tumor necrosis factor (TNF)-α, faktor nuklir kappa beta (NFKβ), interferon (IFN)-γ, nitric oxide dan interleukin, berasal dari berbagai jenis sel, plasma atau dari jaringan yang rusak. Kebanyakan mediator inflamasi baru disintesis di jaringan yang

cedera atau oleh sel imun yang bermigrasi selama peristiwa inflamasi (Nadipelly 2017)

2. Patofisiologi

Sebagai respons terhadap *insult,* tubuh akan menghasilkan sitokin (*tumor necrosis factor-α* [TNF-α], interleukin) dan substansi vasodilator (*nitric oxide* [NO], prostaglandin E2, prostasiklin). Makrofag jaringan, monosit, sel mastosit, sel platelet, dan sel endotel akan memproduksi sitokin. TNF-α dan interleukin 1 (IL-1). Terlepasnya IL-1 dan TNF-α (atau adanya endotoksin atau eksotoksin) menyebabkan pembelahan *nuclear factor-kB* (NF-kB) *inhibitor*. NF-kB akan memicu produksi *messenger ribonucleic acid* (mRNA), yang akan menginduksi produksi sitokin proinfamasi. IL-6, IL-8, dan interferon gamma (IFN-γ) adalah mediator proinflamasi primer yang dipicu oleh NF-kB. Khusus citokin proinflamasi IL-6 akan menstimulasi pelepasan reaktan fase akut yakni CRP. Percobaan *in-vitro* menunjukkan bahwa glukokortikoid berfungsi menghambat NF-kB. TNF-α dan IL-1 akan terlepas dalam jumlah besar dalam 1 jam pasca-*insult* dan menyebabkan reaksi lokal dan sistemik. TNF-α dan IL-1 berperan terhadap demam dan pelepasan hormon stres (norepinefrin, vasopresin, aktivasi sistem renin-angiotensinaldosteron). Interleukin proinflamasi mempunyai fungsi lain terhadap jaringan melalui mediator sekunder untuk mengaktifkan kaskade koagulasi dan kaskade komplemen serta pelepasan NO, *platelet-activating factor*, prostaglandin, dan leukotrien. Protein komplemen C3a dan C5a akan

menyebabkan pelepasan sitokin tambahan, menyebabkan vasodilatasi**,** dan meningkatkan permeabilitas vaskuler. Prostaglandin dan leukotrien menyebabkan kerusakan endotelial sehingga akan terjadi *multiple organ failure* (MOF) (Leksana 2013).

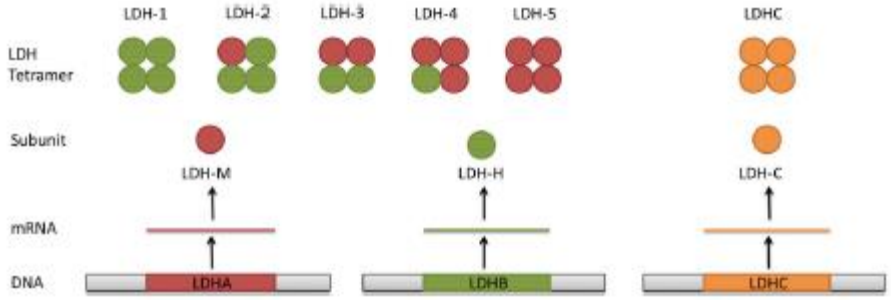
3. Resiko terkait Inflamasi

Inflamasi sebagai manifestasi dari peningkatan stres oksidatif, yang meningkat pada seseorang dengan obesitas dan berhubungan dengan resistensi insulin dan disfungsi endotel. Mekanisme inflamasi pada obesitas terkait dengan adanya jaringan adiposa yang memproduksi adipokine dan protein fase akut yang dipicu oleh hipoksia. Hipoksia akan dihasilkan selama pertumbuhan berlebih dari jaringan adiposa selama obesitas. Jaringan adiposa menghasilkan 25% IL-6 sistemik, sehingga jaringan adiposa ini dapat menyebabkan inflamasi sistemik tingkat rendah pada orang dengan kelebihan lemak tubuh. Bukti menunjukkan bahwa secara keseluruhan, dibandingkan dengan makrofag, sel-sel lemak memiliki kapasitas sama atau lebih besar dari sel-sel inflamasi, dan telah diamati bahwa terjadi peningkatan faktor-faktor yang dikeluarkan oleh adiposit pada inflamasi sistemik (Rahmawati 2014).

C. Laktat Dehidrogenase

1. Definisi Laktat Dehidrogenase

Laktat dehydrogenase merupakan suatu molekul tetametrik yang mengandung empat gen LDH yakni *LDHA, LDHB, LDHC* adalah isomer L yang menghasilkan L-laktat yang merupakan enansiomer utama yang banyak ditemukan pada vertebrata dan *LDHD* adalah isomer D. LDHA dikenal sebagai subunit M karena banyak ditemukan pada otot rangka dan LDHB sebagai subunit H Karena banyak ditemukan pada jantung. Hanya LDHA dan LDHB dapat membentuk homotetramers maupun heterotetramers. Ada lima isoenzim LDH yang dapat dibentuk subunit M dan H yakni LDH-1(4H), LDH-2 (3H,1M), LDH-3 2H,2M), LDH-4 (1H,3M), dan LDH-5 (4M) (Valvona et al. 2016)



Gambar 1. Pembentukan homotetramers dan heterotetrames LDH (Valvona et al. 2016)

sub unit dari dua bentuk: H (jantung) dan M (otot), menghasilkan lima isoenzim yang diberi nama LDH (H4) sampai LDH (M4) (Prima 2015). LDH enzim terlibat dalam produksi energi dengan mengubah laktat menjadi

piruvat dengan inter-konversi bersamaan dengan NADH dan NAD^+ (David et al. 2009). LDH adalah enzim intraseluler yang terdapat di sitoplasma seluler semua sel tubuh manusia, dan menjadi ekstraseluler setelah kematian sel (Lokesh and Jayanthi 2015). LDH dibutuhkan untuk mempertahankan glikolisis dan produksi adenosin trifosfat (ATP) pada kondisi minim oksigen dengan cara meregenerasi nikotinamida adenin dinukleotida bentuk teroksidasi (NAD^+) dari nikotinamida adenin dinukleotida (NADH). LDH berfungsi mengkatalisis proses reduksi piruvat menjadi laktat dan menghasilkan NAD^+. Produknya berupa laktat dimana LDH mempengaruhi produksi asam laktat, kadar laktat dan LDH umumnya meningkat jika terdapat kerusakan sel (Novara, Harini, and Sutrisno 2019). LDH terdapat di semua sel tubuh dengan kadar tertinggi di jantung, hati, paru-paru, otot, ginjal dan sel darah. Selain itu,LDH merupakan indikator umum dari kerusakan jaringan akut atau kronis dan dianggap sebagai penyebabkan utama penanda inflamasi (Poggiali et al. 2020).

Nilai normal laktat dehidrogenase untuk orang dewasa 100-250 IU/L atau 1.67-4.17µkat/L. Peningkatan kosentrasi dari laktat dehidrogenase dapat menyebabkan penyakit pada beberapa organ dan jaringan. LDH1 tingkatnya lebih sedikit, LDH2 lebih dominan pada jantung, LDH 5 lebih dominan pada otot rangka dan hati, LDH 3 dan LDH 4 lebih banyak di temukan pada jaringan yakni jantung, ginjal, otak dan pancreas. Oleh karena

itu, identifikasi spesifik pada isoenzim dapat meningkatkan diagnosis yang berguna terhadap penentuan LDH (barbara g.wells, Joseph T.DiPiro 2012)

2. Fungsi laktat dehirogenase

Dalam ilmu kedokteran, laktat dehidrogenase sering digunakan sebagai penanda kerusakan jaringan karena LDH banyak terdapat pada sel darah merah yang berfungsi sebagai penanda terjadinya hemolysis. Sampel darah yang tidak di tangani dengan benar dapat menunjukkan peningkatan LDH secara positif palsu karena kerusakan pada eritrosit (David et al. 2009).

Aktifitas LDH dalam serum meningkat pada hampir semua keadaan penyakit yang mengalami kerusakan atau destruksi sel. Selain itu, aktifitas LDH merupakan indikator yang relatif sensitive yang menunjukkan sedang berlangsungnya proses patologik. LDH3 berhubungan dengan penyakit paru, selain itu LDH2, LDH3, dan LDH4 sering meningkat pada pasien tumor karena metabolisme dan pertukaran sel tumor (Prima 2015). Selain itu, LDH sebagai enzim metabolik yang mengkatalisis glikolisis anerobik telah menjadi indikator non spesifik untuk penyakit seperti infrak miokard, anemia megaloblastik, penyakit hati dan ginjal (Lokesh and Jayanthi 2015)

D. Protein C-Reaktif

1. Definisi Protein C-Reaktif

Protein C-Reaktif adalah suatu protein fase akut dari pentraxin protein plasma yang merupakan biomarker terhadap peradangan (Shrivastava et al. 2015). CRP disintesis oleh hati, sebagian besar dibawah regulasi sitokin

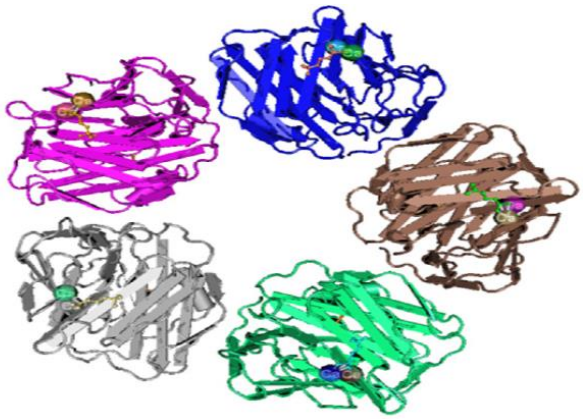
proinflamasi seperti IL-6, IL-1, dan tumor necrosis faktor-α (TNF-α) (Ansar and Ghosh 2013), serta disintesis pada jaringan ektrahepatik seperti otot pembuluh darah, plak aterosklerosis, jaringan intrakardial (Adukauskiene et al. 2016). CRP meningkat 1000 kali lipat ditempat peradangan (Sproston and Ashworth 2018) yang berperan dalam genesis lesi aterosklerosis, karena CRP mengikat LDL-C, dan meningkatkan penyerapan oleh makrofag (Shrivastava et al. 2015)

2. Struktur Protein C-Reaktif

Molekul Protein C-Reaktif pada manusia terdiri dari lima subunit polipeptida non glikosilasi identik yang mengandung 206 residu asam amino terikat satu sama lain oleh ikatan non-kovalen dalam konfigurasi annular dengan simetri pentametrik siklik (Shrivastava et al. 2015). Struktur Protein C-Reaktif berdasarkan komposisi asam amino berasal dari data sekuens dan berat molekul minimal 20946 (Chandrashekara 2014) (Shrivastava et al. 2015).

Pada CRP manusia memiliki lipatan lektin beta-jellyroll yang dilekatkan dan terdapat pada satu sisi (Shrivastava et al. 2015), setiap subunit memiliki permukaan pengenal dengan tempat pengikatan fosfokolin yang terdiri dari dua ion kalsium. Phe-66 dan Glu-81 adalah dua residu kunci yang memediasi pengikatan fosfokolin ke CRP. Phe-66 memberikan interaksi hidrofobik dengan gugus metil dan Glu-81 berinteraksi dengan nitrogen fosfokolin bermuatan positif. Sisi berlawanan dari pentamer adalah

sisi efektor, dimana komplemen C1q mengikat dan berfungsi sebagai reseptor Fcγ. CRP yang mengikat ke C1q mengaktifkan jalur komplemen klasik hingga ke level C3 convertase (Chandrashekara 2014).



Gambar 2. Struktur pentamerik CRP (Shrivastava et al. 2015)

3. Fungsi Protein C-Reaktif

Protein C-Reaktif memiliki sifat fungsional yang serupa dengan imunoglobulin, seperti kemampuan untuk meningkatkan aglutinasi, aktivasi jalur komplemen klasik, pembengkakan kapsul bakteri, fagositosis dan pengendapan senyawa polikationik dan polianionik. Dengan analog dengan antibodi, Protein C-Reaktif dapat berkontribusi dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi dan peningkatan kerusakan jaringan inflamasi (Shrivastava et al. 2015).

Fungsi Protein C-Reaktif menurut (Chandrashekara 2014) yakni:

a. Mengikat bakteri atau sel dan berinteraksi dengan monosit, dapat meningkatkan aktivitas tumoricidal.

b. Mengaktifkan sel endotel untuk mengekspresikan molekul adhesi, kemokin, dan sitokin.
c. Menghambat produksi oksidasi nitrat (NO) dan stimluasi pelepasan oksida nitrat melalui regulasi sintasis oksidas nitrat endothelial
d. Meregulasi ekspresi protein angiotensin reseptor-1 (AT1-R), meningkatkan jumlah AT1-R pada sel otot polos pembuluh darah, dan mendorong migrasi dan poliferasi otot polos pembuluh darah *in vitro*
e. Berfungsi sebagai chemoattractant untuk monosit dan menginduksi ekspresi faktor jaringan dalam makrofag

4. Peran CRP pada dalam fisiologi dan patologi

Protein C-Reaktif digunakan sebagai penanda klinis peradangan, dengan peningkatan kadar serum menjadi prediktor independen yang kuat untuk penyakit kardiovaskuler pada individu tanpa gejala (Sproston and Ashworth 2018). Protein C-Reaktif menurunkan regulasi sintesis nitrat oksida di endotel, yang mengakibatkan penurunan pelepasan NO, yang dapat memfasilitasi apoptosis sel endotel dan penghambatan angiogenesis (Arnaud et al. 2005). Selain itu, Protein C-Reaktif secara langsung dapat meningkatkan aktivasi monosit dengan merangsang pelepasan sitokin, seperti IL-1b, IL-6, dan TNF-α (Chandrashekara 2014).

Sel yang mengawali proses inflamasi pada umumnya adalah sel makrofag dan sel monosit. Sel tersebut melepaskan sitokin seperti IL-1 dan TNF-α yang akan mengontrol migrasi leukosit masuk ke dalam jaringan dan menimbulkan proses inflamasi, sehingga terjadi demam dan leukositosis. Inflamasi tersebut juga akan mempengaruhi aktivitas hati. Sitokin pro inflamasi seperti IL-1 dan TNF-α merangsang sel hepatosit untuk meningkatkan produksi protein fase akut seperti CRP dan serum protein amiloid A. Protein tersebut merefleksikan proses inflamasi sehingga terjadi peningkatan sampai 1000 kali dari kadar normal (Lingga 2017).

Setelah terjadi peradangan, pembentukan CRP akan meningkat dalam 4 sampai 6 jam, jumlahnya bahkan berlipat dua kali dalam 8 jam setelah peradangan. Konsentrasi puncak akan tercapai dalam 36 jam sampai 50 jam setelah inflamasi. Kadar CRP akan terus meningkat seiring dengan proses inflamasi yang akan mengakibatkan kerusakan jaringan. Apabila terjadi penyembuhan akan terjadi penurunan kadar CRP secara cepat oleh karena CRP memiliki masa paruh 4 sampai 7 jam. Kinetik metabolisme CRP sejalan dengan derajat peradangan dan derajat penyembuhan yang terjadi. Oleh karena itu CRP sangat baik untuk menilai aktivitas penyakit dalam keadaan akut (Lingga 2017).

Konsentrasi basal Protein C-Reaktif bergantung pada faktor-faktor berikut: usia pasien, jenis kelamin, etnis, ras, kondisi hormonal, status merokok, obesitas, konsumsi alkohol, kebiasaan makan, infeksi, penyakit

penyerta, obat-obatan, dan polimorfisme genetik (imunoenzim, imunoluminometri, imunoturbidimetri, nefelometrik) (Adukauskiene et al. 2016).

Kadar Protein C-Reaktif dikaitkan dengan prognosis pada pasien dengan penyakit gagal jantung kongestif, fibrilasi atrium, miokarditis, dan transplantasi jantung, yang menunjukan CRP memiliki peran aktif dalam patofisiologis penyakit kardiovaskuler (Sproston and Ashworth 2018). Selain itu, Anak-anak dan orang dewasa yang memiliki kelebihan berat badan (obesitas) menunjukkan peningkatan Protein C-Reaktif (Ansar and Ghosh 2013).

5. Isoform Protein C-Reaktif dan Sitokin Inflamasi

a. IL-6 dan Protein C-Reaktif

Interleukin-6 adalah sitokin pro-inflamasi yang disekresikan dari berbagai sel termasuk sel inflamasi, keratinosit, fibroblas, dan sel endotel. IL-6 mengatur respon fase akut dan peran utamanya melibatkan respon host terhadap infeksi. IL-6 disintesis pada tahap awal inflamasi dan menginduksi beberapa protein fase akut, termasuk CRP. Ketika kadar CRP meningkat di ateroma, mengarah pada induksi IL-6 oleh makrofag yang menunjukkan CRP memiliki efek langsung pada pelepasan IL-6 (Sproston and Ashworth 2018).

b. TNF-α dan Protein C-Reaktif

Faktor nekrosis tumor-α merupakan komponen dari respon fase akut dan terutama diproduksi oleh monosit dan makrofag, tetapi dapat diproduksi oleh banyak sel imun lain seperti neutrofil dan eosinofil. TNF-α tidak dapat dideteksi pada inang yang sehat, tetapi kadarnya meningkat pada kondisi inflamasi dan infeksi. Adanya kolerasi antara produksi TNF-α dengan kadar CRP. TNF-α menginduksi sekresi CRP dihepatosit, yang berhubungan dengan dengan peningkatan CRP mRNA (Sproston and Ashworth 2018).

E. Statin

1. Mekanisme aksi statin

Statin (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, dan simvastatin) menghambat 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) reduktase yang menghambat konversi HMG-CoA menjadi asam mevalonat (barbara g.wells, Joseph T.DiPiro 2012). Penghambatan tersebut, akan mengurangi sintesis kolesterol di hati, peningkatan produksi mikrosomonal HMG-CoA reduktase dan peningkatan ekspresi reseptor LDL (Ward, Watts, and Eckel 2019).

Adanya pengurangan produksi kolesterol akan mengaktifkan faktor transkripsi yang disebut protein pengikat elemen pengatur sterol (SREBP), yang akan diangkut dari retikulum endoplasma ke dalam badan golgi.

Pengaktifan transkripsi reseptor LDL menyebabkan peningkatan jumlah reseptor LDL. Oleh karena itu, serapan LDL-C akan meningkat, mengurangi tingkat LDL-C plasma (Shuhaili Anuar Meor 2017).

Statin memiliki efek tambahan pleiotropik yang tidak terkait dengan lipid, termasuk perbaikan dalam fungsi endotel, stabilisasi plak aterosklerotik, anti-inflamasi, efek imunomodulator, antitrombotik, efek pada metabolisme tulang, dan pengurangan risiko demensia. Manfaat tambahan ini disebabkan karena penghambatan sintesis zat antara isoprenoid dari jalur mevalonat (Ward, Watts, and Eckel 2019).

2. Farmakodinamik Statin

Komponen aktif statin adalah bagian asam 3,5-dihidroksi glutarat yang secara struktural mirip dengan substrat endogen, HMG-CoA, dan zat antara keadaan transisi mevaldil CoA. Komponen aktif ini mengikat dan menghambat aktivitas HMG-CoA reduktase dalam proses stereo selektif yang mengharuskan statin memiliki konfigurasi 3R, 5R. dengan menghambat HMG-CoA reduktase, statin mengurangi pembentukan asam melvalonat (Ward et al, 2019).

Mevalonat adalah prekursor isopreniod yang terlibat dalam biosintesis kolesterol. Jalur mevalonat menyebabkan sintesis kolesterol dari asetat. Asetat yang bereaksi dengan reaksi kimia membentuk farnesyl pyrophosphate. farnesyl pyrophosphate adalah prekursor untuk biosintesis senyawa isoprenoid seperti ubikuinon dan protein farnesylated. HMG-CoA

reduktase dari jalur mevalonat adalah enzim penentu pada molekul asetat ke kolesterol. Enzim ini menunjukkan efek penurun lipid. Farnesyl-diphosphate farnesyl transferase adalah enzim spesifik dalam jalur biosintesis kolesterol yang mengkatalisis molekul kimia untuk membentuk prekualen pirofosfat dan diubah menjadi squalene untuk membentuk kolesterol (Bharath Kumar et al. 2019).

Perbedaan molekuler dan klinis statin muncul dari cincin yang melekat pada bagian aktif, yang dapat berupa naftalen yang tereduksi sebagian (lovastatin, simvastatin, pravastatin), pirol (atorvastatin), indol (fluvastatin), pirimidin (rosuvastatin), piridin (cerivastatin), atau kuinolin (pitavastatin). Substituen pada cincin menentukan kelarutan dan sifat farmakologis statin (Ward et al, 2019).

Tabel 1. Karakteristik obat statin (Ward et al, 2019)

Nama obat	Derivate	Side ring	Kelarutan	Bentuk aktif	Metabolism	Klirens
Atorvastatin	Synthetic	Pyrrole	Lipophilic	Active hydroxy acid	CYP3A4	Hati
Cerivastatin	Synthetic	Pyridine	Lipophilic	Active hydroxy acid	Various CYP3A4	Hati
Fluvastatin	Synthetic	Indole	Lipophilic	Active hydroxy acid	CYP2C9	Hati
Lovastatin	Fungal	Naphthalene	Lipophilic	Inactive Lactone	CYP3A4	Hati
Pitavastatin	Synthetic	Quinoline	Lipophilic	Active hydroxy acid	Non-CYP450 LIMITED CYP2C9/19	Hati
Pravastatin	Fungal	Naphthalene	Hydrophilic	Active hydroxy acid	Non- CYP450	Hati dan ginjal
Rosuvastatin	Synthetic	Pyrimidine	Hydrophilic	Active hydroxy acid	Non-CYP450 LIMITED CYP2C9/8	Hati dan ginjal
Simvastatin	Fungal	Naphthalene	Lipophilic	Inactive Lactone	CYP3A4	Hati

3. Farmakokinetik Statin

Statin berbeda dalam karakteristik farmakokinetiknya karena sebagian dari bentuk pemberiannya dan sebagian karena lipofilisitasnya (Tabel 2). Simvastatin dan lovastatin diberikan sebagai bentuk lakton tidak aktif yang diubah menjadi bentuk aktif di dalam tubuh. Sebaliknya, atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin, dan pitavastatin diberikan dalam bentuk asam aktif. Statin hidrofilik membutuhkan serapan yang dimediasi oleh pembawa ke dalam hati, sedangkan statin lipofilik dapat berdifusi secara pasif melalui membran sel, yang menurunkan hepato selektivitas karena dapat berdifusi ke jaringan lain (Ward et al, 2019).

Statin lipofilik memiliki bioavabilitas yang rendah karena metabolisme tahap pertama yang terjadi di hati. Meskipun fluvastatin, cerivastatin, dan pitavastatin bersifat lipofilik, bioavailabilitasnya masing-masing sekitar 24% (19% - 29%), 60%, dan 80%, yang secara signifikan lebih tinggi daripada rosuvastatin dan pravastatin. Pravastatin adalah satu-satunya statin yang tidak terikat pada protein plasma. Karena paparan sistemik terhadap obat yang tidak terikat, tingkat aktivitas farmakologisnya relatif rendah, dan tingkat sirkulasi statin ini lebih tinggi dibandingkan dengan yang lain. Pravastatin, cerivastatin, pitavastatin rosuvastatin, dan atorvastatin membutuhkan anion organik yang mengangkut polipeptida C (OATP1B1) untuk melintasi membran basolateral dan apikal hepatosit (Shuhaili Anuar Meor 2017).

Bentuk utama metabolisme obat untuk kebanyakan statin terjadi melalui enzim CYP450. Yang paling umum Subkategori enzim CYP450 untuk metabolisme statin adalah sistem enzim 3A4 dan 2C9. Simvastatin, atorvastatin, dan lovastatin dimetabolisme oleh enzim CYP3A4, sedangkan fluvastatin, pitavastatin, dan rosuvastatin dimetabolisme oleh enzim CYP2C9. Karena CYP3A4 adalah enzim yang paling umum terlibat dalam metabolisme obat, simvastatin, atorvastatin, dan lovastatin akan lebih banyak mengalami interaksi obat yang mungkin memerlukan intervensi (Wiggins et al. 2016).

statin hidrofilik diekskresikan tanpa perubahan. Metabolisme terjadi terutama melalui CYP3A4 untuk simvastatin, lovastatin, dan atorvastatin, sedangkan fluvastatin dimetabolisme terutama melalui CYP2C9. Selain itu, semua statin adalah substrat dari beberapa transporter membran (Ward, Watts, and Eckel 2019). Statin lipofilik menunjukkan aktivitas yang efisien di kedua bagian hepati dan ekstrahepatik, dimana statin hidrofilik lebih hepatoselektif (Shuhaili Anuar Meor 2017).

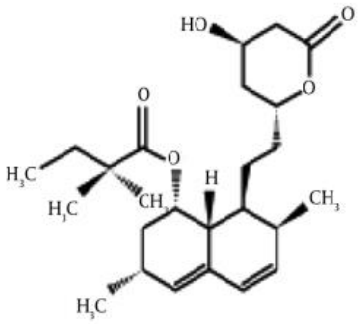
Keseluruhan metabolit statin pada eliminasi di ginjal adalah sedang. Pravastatin menjadi yang tertinggi yakni 20% dan atorvastatin menjadi yang terendah yakni <2% yang memiliki $t_{1/2}$ pada eliminasi obat yakni 50%. Fluvastatin, lovastatin, pravastatin, dan simvastatin memiliki $t_{1/2}$ yang relatif pendek. Statin untuk dosis optimal diberikan pada malam hari (fluvastatin atau lovastatin) untuk memaksimalkan efek. Atorvastatin, pitavastatin, dan

rosuvastatin memiliki waktu paruh yang lebih lama dan dapat diberi kapan saja. Statin diekskresi di empedu dan feses sebagai eliminasi obat (Wiggins et al. 2016).

Tabel 2. Farmakokinetik statin (Wiggins et al. 2016)

Nama Obat	Absorbsi		Distribusi		Metabolisme			Ekskresi	
	Bioavabilitas (%)	**Tmax (Jam)**	**Ikatan protein (%)**	**Lipofilik, log p**	**Major P450 hepatic Enzyme**	**Prodrug**	**Metabolisme aktif**	**Sekresi ginjal**	**T1/2 (jam)**
Atorvastatin	14	1-2	>98	4.1	CYP3A4	No	Yes	<2	14
Fluvastatin	24	<1	98	3.24	CYP2C9 (CYP2C8 dan CYP3A4 minor)	No	No	5	3
Lovastatin	<5	2-4	>95	4.3	CYP3A4	Yes	Yes	10	2-3
Pitavastatin	43-51	1	99	1.5	CYP2C9 (CYP2C8 minor)	No	No	15	12
Pravastatin	17	1-1.5	50	-0.2	Non-CYP	No	No	20	1.8
Rosuvastatin	20	3-5	88	-0.3	CYP2C9	Minimal	Minimal	10	19
Simvastatin	<5	4	95	4.7	CYP3A4	Yes	Yes	13	2

4. Simvastatin



Gambar 3. Struktur kimia simvastatin (Shuhaili Anuar Meor 2017)

1. **Farmakologi** (Amanda H. Corbett 2014)

   Simvastatin dalam menurunkan kadar kolesterol total menghambat 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG CoA) reduktase, mencegah konversi HMG-CoA menjadi mevalonate, enzim penentu laju sintesis kolesterol.

2. **Farmakodinamik** (Amanda H. Corbett 2014)

   Simvastatin merupakan golongan obat statin yang secara kompetitif menghambat 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG CoA) reduktase, enzim yang terlibat dalam sintesis kolesterol dihati, Inhibisi enzim HMG CoA ini akan menyebabkan penurunan kadar kolesterol total dan meningkatkan pembentukan reseptor LDL di permukaan sel hepatosit sehingga terjadi peningkatan transport LDL dari pembuluh darah ke sel hati yang dapat mengurangi kejadian kardiovaskuler.

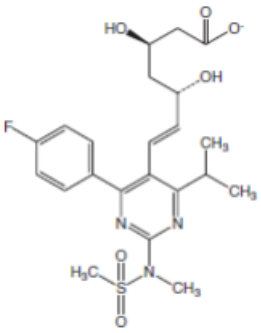
3. **Farmakokinetik** (Amanda H. Corbett 2014)

   Absorbsi secara oral pada simvastatin memiliki Tmax 1,73 sampai 4 jam, bioavabilitas kurang dari 5%. Distribusi pada simvastatin memiliki ikatan protein 95%, lipophilicity 4,7. Metabolisme pada hati melalui CYP3A4, Beta-Hydroxyacid (major), 6'-hydroxy,6'-hydroxymethyl dan derivates 6'-exomethylene. Ekskresi pada feses 60% dan pada ginjal 13%. Waktu paruh eliminasi pada simvastatin 2,8 sampai 3,26 jam dan simvastatin acid yakni 4,42 sampai 4,88 jam.

4. **Mekanisme kerja** (Amanda H. Corbett 2014)

   Simvastatin adalah agen penurun lipid yang mudah dihidrolisis menajadi beta- hydroxyacid, derivate methylated pada lovastatin yang aksinya secara kompetitif menghambat 3- hydroxyl-3-methyglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reduktase, enzyme yang mengkatalisis laju biosintesis kolesterol.

5. Rosuvastatin



Gambar 4. Struktur kimia rosuvastatin (Lopez 2012)

1. **Farmakologi** (Luvai et al. 2012) (Amanda H. Corbett 2014)

   Rosuvastatin merupakan generasi baru pirimidin dan metana-sulfonamida N- metana sulfonil pirol tersubstitusi 3,5- dihidroksi-heptenoat. Adanya 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 dan memiliki penetrasi jaringan ekstrahepatik yang rendah sehingga potensi rendah untuk berinteraksi dengan CYP3A4 dan LDL-C.

2. **Farmakodinamik** (Luvai et al. 2012)

   Rosuvastatin secara kompetitif menghambat enzim HMG-CoA reduktase secara selektif dan reversible. Rosuvastatin menurunkan sintesis sterol hati, yang menyebabkan penurunan konsentrasi kolesterol hepatoseluler. Afinitas rosuvastatin pada bagian enzim yang aktif empat kali lebih besar dibandingkan afinitas HMG-CoA pada

enzim. Rosuvastatin merupakan golongan hidrofilik dari statin yang bergantung pada anion organik yang mentransport polypeptide-1B1 (OATP-1B1), yang diekspresikan dengan kuat pada membrane basolateral hepatosit, sebagai mekanisme untuk transport aktif ke dalam hepatosit.

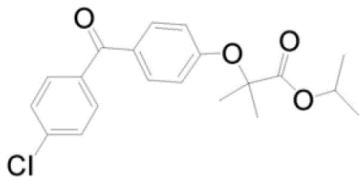
3. **Farmakokinetik** (Amanda H. Corbett 2014) (Luvai et al. 2012)

   Bioavabiltas oral dari rosuvastatin 20%, setelah dosis tunggal konsentrasi plasma puncak mencapai 3-5 jam, memiliki volume distribusi 134 L, 90% dari rosuvastatin adalah protein yang terikat terutama pada albumin, durasi aksi dari rosuvastatin ± 1 minggu maksimal 4 minggu. Rosuvastatin dimetabolisme 10 % pada hati dan menjadi metabolit N-desmetil melalui CYP2C9 yang kurang kuat dibandingkan golongan statin lain dalam menghambat aktivitas reduktase HMG-CoA.

4. **Mekanisme Kerja** (Amanda H. Corbett 2014)

   Menghambat HMG-CoA reductase, pembatas enzim dalam sintesis kolesterol (mengurangi produksi asam mevalonate dari HMG-CoA) yang menyebabkan peningkatan ekspresi reseptor LDL dalam membran hepatosit dan menstimulasi katabolisme LDL.

6. Fenofibrat



Gambar 5. Struktur kimia fenofibrat (Ling 2013)

1. **Farmakologi** (Vlase et al. 2010)

   Fenofibrat adalah activator sintetik yang kuat dari reseptor yang diaktifkan oleh proliferator peroksisom dan mengurangi peningkatan konsentrasi kolesterol total, LDL, Kolesterol, apolipoprotein B (apo B), trigliserida total, dan lipoprotein densitas rendah yang kaya dengan trigliserida.

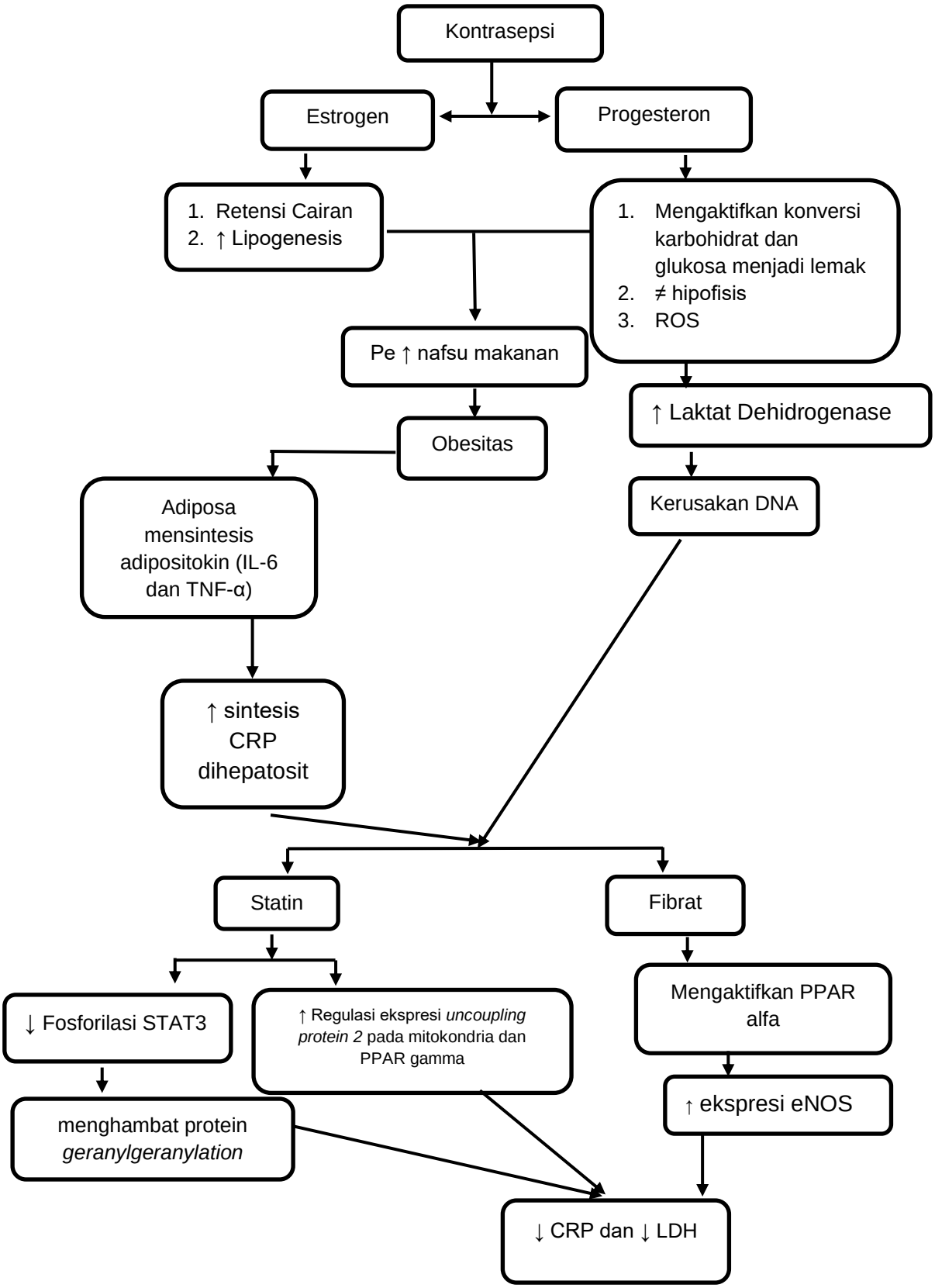
2. **Farmakodinamik** (Tsimihodimos et al. 2005)

   Fenofibrat turunan asam fibrat generasi ketiga yang terhidrolisis oleh jaringan dan esterase plasma menjadi metabolit aktif asam fenofibrat. Fenofibrat menginduksi ekspresi gen Apo A1 dan Apo AII yang mengarah ke peningkatan HDL. Fenofibrat memiliki potensi rendah untuk interaksi obat, fenofibrat tidak mengalami metabolisme oksidatif yang siginifikan oleh sitokrom P450 dan tidak menghambat isoform CYP450.

3. **Farmakokinetik** (Amanda H. Corbett 2014)

   Absorpsi secara oral fenofibrat dapat meningkatkan dengan pemberian makanan secara bersamaan, distribusi kebanyakan pada jaringan, ikataan protein >99%. Fenofibrat dimetabolisme dalam jaringan dan plasma melalui esterase dalam bentuk aktif. Fenofibrat akan mengalami inaktivasi glukuronidasi dengan hati dan ginjal. Bioavabilitas fenofibrat 81%, waktu puncak fenofibrat 2-8 jam, ekskresi fenofibrat di urine 60% sebagai metabolite, fases 25%, hemodialysis tidak menghilangkan fenofibrat didalam plasma, fenofibrate di eliminasi sekitar 10-35 jam.

4. **Mekanisme kerja** (Amanda H. Corbett 2014)

   Fenofibrat adalah agonist nuclear transkripsi faktor *peroxisome proliferator aktif reseptor alpha* (PPAR-α), downregulasi apoprotein C-III (Inhibitor lipoprotein lipase) dan pregulasi pada sisntesis apoprotein A-I, transport asam lemak, dan lipoprotein lipase yang menghasilkan peningkatan katabolisme VLDL, oksidasi asam lemak, dan mengeliminasi partikel yang kaya dengan trigliserida yang menyebabkan penurunan VLDL, menurunkan total plasma trigliserida 30-60%, meningkatkan HDL pada pasien yang mengalami hipertrigliserida.

F. Kerangka Teori