

**UJI EFEK VITAMIN D SEBAGAI TERAPI KOMBINASI
SIMVASTATIN UNTUK MENURUNKAN
PEROKSIDASI LIPID PADA HATI TIKUS YANG
DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK**

**EFFECT OF VITAMIN D AS COMBINATION
THERAPY OF SIMVASTATIN TO LOWER LIPID
PEROXIDATION IN THE LIVER OF RATS INDUCED
BY HIGH-FAT DIET**

**MUTIARA ALVIONITA TUMANAN
N011191088**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**UJI EFEK VITAMIN D SEBAGAI TERAPI KOMBINASI SIMVASTATIN
UNTUK MENURUNKAN PEROKSIDASI LIPID PADA HATI TIKUS
YANG DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK**

**EFFECT OF VITAMIN D AS COMBINATION THERAPY OF
SIMVASTATIN TO LOWER LIPID PEROXIDATION IN THE LIVER OF
RATS INDUCED BY HIGH-FAT DIET**

SKRIPSI

**Untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana**

**MUTIARA ALVIONITA TUMANAN
N011191088**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**UJI EFEK VITAMIN D SEBAGAI TERAPI KOMBINASI SIMVASTATIN
UNTUK MENURUNKAN PEROKSIDASI LIPID PADA HATI TIKUS
YANG DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK**


MUTIARA ALVIONITA TUMANAN

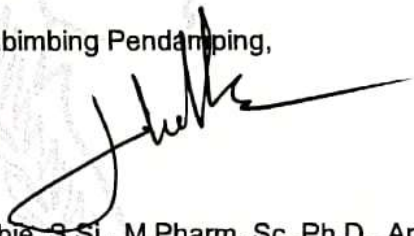
N011191088

Disetujui oleh

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


Yulia Yusrini Djibir, S.Si.,MBM,Sc., M.Si.,Ph.D., Apt.
NIP. 197807282002122003


Habibie, S.Si., M.Pharm, Sc.,Ph.D., Apt.
NIP. 198309202008011003

Pada tanggal, // Juli 2023

SKRIPSI
UJI EFEK VITAMIN D SEBAGAI TERAPI KOMBINASI SIMVASTATIN
UNTUK MENURUNKAN PEROKSIDASI LIPID PADA HATI TIKUS
YANG DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK

EFFECT OF VITAMIN D AS COMBINATION THERAPY OF
SIMVASTATIN TO LOWER LIPID PEROXIDATION IN THE LIVER OF
RATS INDUCED BY HIGH-FAT DIET

Disusun dan diajukan oleh :


MUTIARA ALVIONITA TUMANAN
N011191088

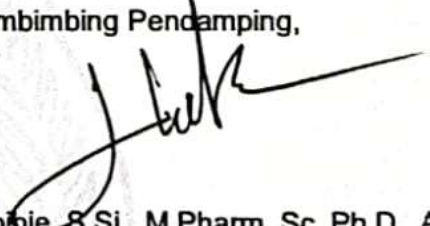
telah dipertahankan dihadapan Panitia Ujian Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 27 Juni 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui,

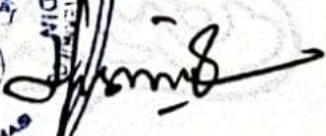
Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


Yulia Yusri Djibir, S.Si., MBM, Sc., M.Si., Ph.D., Apt.
NIP. 197807282002122 003


Habibi, S.Si., M.Pharm, Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 198309202008011 003


Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin


Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc, Ph.D., Apt.
NIP. 19860116 201012 2 009

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Mutiara Alvionita Tumanan
Nim : N011 19 1088
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya dengan judul "Uji Efek Vitamin D Sebagai Terapi Kombinasi Simvastatin Untuk Menurunkan Peroksidasi Lipid Pada Hati Tikus Yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak" adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilalihan tulisan orang lain bahwa skripsi yang saya tulis benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 11 Juli 2023

Yang menyatakan,



Mutiara Alvionita Tumanan

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Kuasa atas berkat dan rahmat-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Uji Efek Vitamin D Sebagai Terapi Kombinasi Simvastatin Untuk Menurunkan Peroksidasi Lipid Pada Hati Tikus Yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak” dengan baik.

Dalam penyusunan skripsi ini penulis menyadari terdapat berbagai hambatan dan rintangan, namun berkat bantuan dari berbagai pihak atas segala doa, dukungan moril, materil, serta selalu memberikan semangat kepada penulis, skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.

Penulis juga ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:


1. Ibu Yulia Yusrini Djibir, S.Si., MBMSc., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama dan Bapak Habibie, S.Si., M.Pharm., SC., Apt . selaku pembimbing pendamping dengan ikhlas meluangkan waktu, tenaga, pikiran dan ilmunya dalam memberikan bimbingan, arahan serta saran-saran kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini sampai akhir.
2. Bapak Usmar, S.Si., M.Si., Apt, Ibu Sumarheni, S.Si., M.Sc., Apt. Dan Ibu Nur Inda Yanti, S.Si., M.Si selaku tim penguji yang telah meluangkan waktu dan memberikan saran yang membangun dalam penyusunan skripsi ini.

3. Ibu Dr. Risfah Yulianty, S.Si., M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing akademik penulis atas segala ilmu dan arahan selama penulis menempuh studi S1 Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
4. Ucapan terima kasih untuk orang tua tercinta, Bapak Lewi. dan Ibu Kristina Padidi serta Saudara saudaraku dan keluargaku atas segala doa, dukungan, material, cinta dan kasih sayang, serta selalu memberikan semangat kepada penulis
5. Teman-teman Korps Asisten Farmasi Klinik, atas segala support, ilmu, dan bantuan yang telah banyak diberikan kepada penulis saat melakukan penelitian dan menempuh studi di Fakultas Farmasi.
6. Teman-temanku, yakni Shabrina Vasthinia Tryanda Putri, Mufliha Khaerani, Rizkya Chaeratunnisa, Venturini Vernanda Kombong Kila, Devhy Mega Utami, Andi Siti Fahriza Mahardhika, Ummu Athiyah, Bethania Octaresya Mustamu, Annisa Salsabila, Kania Meliani, yang selalu memberikan dukungan dan semangat serta selalu mengingatkan penulis untuk menyelesaikan skripsi ini. Menjadi tempat meluangkan keluh-kesah, suka maupun duka selama proses perkuliahan dan dalam penyusunan skripsi ini.
7. Teman-teman pejuang penelitian dr.Devy, Nona, Elfira dan Indah yang telah memberikan dukungan dan membantu penulis selama proses penelitian serta dalam penyusunan skripsi ini.

8. Teman-teman angkatan 2019 (DEX19EN), Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, atas dukungan, ilmu, serta kebersamaan selama penulis menempuh studi di Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna dan masih banyak kesalahan yang tidak disadari oleh penulis. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi kita semua

Makassar, 11 Juli 2023



Mutiara Alvionita Tumanan

ABSTRAK

MUTIARA ALVIONITA TUMANAN. *Uji Efek Vitamin D Sebagai Terapi Kombinasi Simvastatin Untuk Menurunkan Peroksidasi Lipid Pada Hati Tikus Yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak* (dibimbing oleh Yulia Yusrini Djabir dan Habibie).

Dislipidemia yang disebabkan pemberian pakan diet tinggi lemak dapat meningkatkan radikal bebas dalam tubuh dan menimbulkan stress oksidatif pada hati. Vitamin D diketahui memiliki fungsi menurunkan radikal bebas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek dan dosis vitamin D sebagai terapi kombinasi simvastatin untuk menurunkan peroksidasi lipid pada hati tikus yang diinduksi diet tinggi lemak. Sebanyak 24 ekor hewan uji tikus dikelompokkan menjadi 6 kelompok perlakuan yaitu kelompok 1 kontrol sehat (Pakan standar + natrium CMC 1%), kelompok 2 kontrol negatif (DTL + natrium CMC 1%), kelompok 3 (DTL + Simvastatin), kelompok 4 (DTL + Simvastatin + Omega 3), Kelompok 5 (DTL + Simvastatin + Vit.D dosis 12,4 IU/200g), kelompok 6 (DTL + Simvastatin + Vit.D dosis 124 IU/200g). Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa terapi kombinasi simvastatin dan vitamin D dosis 12,4 IU/200g dapat lebih menurunkan kadar MDA hati tikus secara sangat signifikan ($p < 0,01$) bila dibandingkan dengan pemberian diet tinggi lemak. Kadar MDA kelompok yang diberikan terapi kombinasi simvastatin dan vitamin D dosis 12,4 IU/200g juga lebih rendah bila dibandingkan dengan terapi simvastatin tunggal, kombinasi omega 3 maupun kombinasi vitamin D dosis 124 IU/200g namun secara statistik tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$). Dapat disimpulkan vitamin D dengan dosis 12,4 IU/200g dapat digunakan sebagai terapi kombinasi simvastatin yang memberikan efek protektif terhadap peroksidasi lipid pada hati tikus yang diinduksi diet tinggi lemak.

Kata kunci: Dislipidemia, Vitamin D, Simvastatin, Peroksidasi lipid, Kadar

MDA

ABSTRACT

MUTIARA ALVIONITA TUMANAN. Effect Of Vitamin D As Combination Therapy Of Simvastatin To Lower Lipid Peroxidation In The Liver Of Rats Induced by High-Fat Diet (supervised by Yulia Yusrini Djabir and Habibie).

Dyslipidemia by a high-fat diet can increase the production of free radicals in the body leading to oxidative stress on the liver. Vitamin D is known to possess free-radical scavenging effect. This study aims to determine the effect and dose of vitamin D as a simvastatin combination therapy to reduce lipid peroxidation in the liver of rats induced by a high-fat diet. A total of 24 rats were divided into 6 treatment groups, namely group 1 as healthy control (standard feed + 1% CMC sodium), group 2 negative control (DTL + 1% CMC sodium), group 3 (DTL + Simvastatin), group 4 (DTL + Simvastatin + Omega 3), Group 5 (DTL + Simvastatin + Vit.D dose 12.4 IU/200g), group 6 (DTL + Simvastatin + Vit.D dose 124 IU/200g). The results showed that the combination of simvastatin with vitamin D therapy at a dose of 12.4 IU/200g could significantly reduce liver MDA levels ($p < 0.01$) when compared with a high-fat diet. The MDA level of the group given combination therapy of simvastatin and vitamin D dose of 12.4 IU/200g was also lower when compared to single simvastatin therapy, combination of omega 3 and combination of vitamin D dose of 124 IU/200g but not statistically significant ($p > 0, 05$). It can be concluded that vitamin D at a dose of 12.4 IU/200g can be used as a combination to simvastatin therapy to improve the protective effect against lipid peroxidation in the liver of rats induced by a high-fat diet.

Keywords: Dyslipidemia, Vitamin D, Simvastatin, Lipid peroxidation, MDA levels

DAFTAR ISI

	halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	3
I.3 Tujuan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 Dislipidemia	5
II.1.1 Gambaran Umum	5
II.1.2 Penggolongan Dislipidemia	6
II.1.3 Patofisiologi Dislipidemia	6
II.2 Organ Hati	9
II. 2. 1. Anatomi Organ Hati	9
II. 2. 2. Fisiologi Organ Hati	10
II.3 Simvastatin	11

II. 3. 1. Farmakokinetika Simvastatin	12
II.4 Vitamin D	13
II.4.1 Farmakodinamika Vitamin D	14
II.4.2 Farmakokinetika Vitamin D	15
II.4.3 Mekanisme Vitamin D Terhadap Penurunan Stress Oksidatif	15
II.5 Omega 3	16
II.6 Peroksidasi Lipid	17
II.7 Malondialdehid (MDA)	18
II.8 Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	19
BAB III METODE PENELITIAN	21
III.1 Penyiapan Alat dan Bahan	21
III.2 Metode Kerja	21
III.2.1 Penyiapan Hewan Uji	21
III.2.2 Penyiapan Diet Tinggi Lemak	22
III.2.3 Pembuatan Sediaan Uji	23
III.2.3.1 Pembuatan Larutan Koloidal Natrium CMC 1%	23
III.2.3.2 Pembuatan Suspensi Simvastatin	23
III.2.3.3 Pembuatan Suspensi Vitamin D	24
III.2.3.4 Penyiapan Omega 3	24
III.2.4 Perlakuan Hewan Uji	25
III.2.5 Pengambilan Organ Hati	25
III.2.6 Pembuatan Kurva Baku	26
III.2.7 Pengukuran Kadar MDA	26

III.2.8 Analisis Data dan Penarikan Kesimpulan	27
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	28
IV.1 Hasil	28
IV.1.1 Analisis Kadar MDA Hati Tikus	29
IV.1.1 Analisis Bobot Hati Tikus	31
IV.2 Pembahasan	32
BAB V PENUTUP	37
V.1 Kesimpulan	37
V.2 Saran	37
DAFTAR PUSTAKA	38
LAMPIRAN	42

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Hasil Absorbansi TMP (Standar MDA)	52
2. Hasil Pengukuran Berat Badan Tikus	53
3. Hasil Perhitungan Bobot Relatif Organ Hati	54

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Metabolisme Jalur Endogen	8
2. Anatomi Hati	10
3. <i>Rattus norvegicus</i>	20
4. Kurva Baku MDA	28
5. Grafik Rata-rata Kadar MDA	29
6. Grafik Bobot Relatif Organ Hati Tikus	31
7. Aklimatisasi Tikus	59
8. Penimbangan Berat Badan Tikus	59
9. Pembuatan Pakan Diet Tinggi Lemak	59
10. Pemberian Pakan Diet Tinggi Lemak	59
11. Pengukuran Sisa Pakan	59
12. Proses Pembuatan Larutan Na CMC 1%	59
13. Proses Penimbangan bahan Simvastatin	60
14. Proses Penimbangan Vitamin D	60
15. Pemberian Sediaan Rute Per Oral Pada Tikus	60
16. Pembedahan Tikus	60
17. Pengukuran Bobot Organ Hati	60
18. Pembuatan Kurva Baku	60
19. Penggerusan Organ Hati	61
20. Pengukuran Kadar MDA Pada Hati Tikus	61

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema Kerja Umum	42
2. Perhitungan	45
3. Perhitungan Kadar MDA	47
4. Data Hasil Pengukuran Kurva Baku	52
5. Data Bobot Badan Tikus	53
6. Data Bobot Relatif Organ Hati	54
7. Data Hasil Analisis Statistik	55
8. Dokumentasi Penelitian	59
9. Kode Etik	62

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Dislipidemia merupakan kondisi medis yang ditandai dengan adanya peningkatan salah satu atau seluruh profil lipid dalam darah sebagai bentuk kelainan metabolisme dan transportasi lemak (Santosa, et al., 2018). Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) dislipidemia diperkirakan menyebabkan lebih dari 2,6 juta kematian setiap tahun dan angka ini terus meningkat seiring dengan perubahan gaya hidup. Di Indonesia sendiri prevalensinya mencapai 52,3% (DikJen, 2017). Salah satu faktor pemicu dislipidemia adalah konsumsi diet tinggi lemak. Tingginya profil lipid mengakibatkan meningkatnya aktivitas lipogenesis, dan terbentuknya asam lemak bebas yang akan disimpan di hati dan dapat menginduksi terjadinya inflamasi, stress oksidatif dan penurunan aktivitas beta oksidasi (Wulandari, et al., 2021).

Keadaan dislipidemia menyebabkan peningkatan stress oksidatif. Peningkatan ini berkaitan dengan ketidakseimbangan spesies oksigen reaktif (ROS) dan antioksidan dalam tubuh. Spesies oksigen reaktif (ROS) dapat merusak lipid khususnya lipid Kolesterol-LDL. Kolesterol-LDL sangat mudah teroksidasi karena komposisinya sebagian besar terdiri dari asam lemak tidak jenuh ganda atau *Polyunsaturated Fatty Acids* (PUFA). Ikatan ganda dari asam lemak tak jenuh merupakan target dari ROS sehingga menstimulasi kerusakan asam lemak disekitarnya (Wahjuni,

2015). Oksidasi yang terjadi akhirnya akan menyebabkan peroksidasi lipid dan menghasilkan malondialdehid (MDA) yang bersifat toksik. Kerusakan sel yang terjadi dapat diketahui melalui pengukuran kadar malondialdehid (MDA) (Chen, et al., 2020).

Tatalaksana pengobatan dislipidemia dapat dilakukan dengan modifikasi gaya hidup, penggunaan obat antihiperlipidemia seperti statin. Simvastatin umumnya digunakan sebagai terapi lini pertama pengobatan hiperlipidemia. Simvastatin menjadi agen penurun lipid yang poten dan bekerja dengan menghambat aktivitas enzim 3-hidroksi-3- metilglutaril koenzim A reduktase hati. Simvastatin menurunkan kolesterol LDL sebesar 20 hingga 60%, menurunkan trigliserida sebesar 10 hingga 33% dan meningkatkan kolesterol HDL sebesar 5 hingga 10%. Selain itu, Simvastatin memiliki aktivitas antioksidan yang berkaitan dengan adanya gugus karbonil (Chatrath, et al., 2012; Mohamadin, et al., 2011). Namun, penggunaan simvastatin berpotensi menimbulkan hepatotoksisitas pada individu terutama yang telah mengalami gangguan fungsi hati, (Corey & Chalasani, 2014).

Salah satu cara yang dapat digunakan untuk mengoptimalkan kerja simvastatin yaitu dengan penggunaan terapi kombinasi yang dapat dikombinasi dengan simvastatin. Vitamin D merupakan vitamin esensial yang larut dalam lemak. Sumber utama vitamin D adalah sinar matahari. Selain itu, vitamin D juga bisa diperoleh melalui makanan yang diperkaya dan suplemen oral. (Saeidlou *et al*, 2017). Dalam beberapa studi

disebutkan bahwa vitamin D mampu secara signifikan memperbaiki kadar lipid serum, menurunkan kolesterol LDL, trigliserida dan kadar kolesterol total serta dapat digolongkan sebagai antioksidan yang berfungsi mencegah kerusakan membran sel akibat adanya stress oksidatif (Khoshnaw & Dizaye, 2022; Suryadinata, et al., 2019).

Walaupun telah diketahui bahwa vitamin D dapat menurunkan kadar lipid serum dan bertindak sebagai antioksidan, tetapi pengaruhnya terhadap aktivitas peroksidasi lipid terutama pada organ hati, masih belum banyak dilakukan. Hal ini juga menjadi penting karena simvastatin diketahui dapat meningkatkan enzim transaminase hati dengan penggunaan jangka panjang. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk mengetahui efek vitamin D sebagai terapi kombinasi simvastatin dalam menurunkan aktivitas peroksidasi lipid organ hati tikus yang diinduksi diet tinggi lemak.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Apakah pemberian vitamin D sebagai terapi kombinasi simvastatin dapat membantu menurunkan kadar peroksidasi lipid hati tikus yang diinduksi diet tinggi lemak?
2. Berapakah dosis vitamin D sebagai terapi kombinasi simvastatin yang efektif menurunkan aktivitas peroksidasi lipid pada hati tikus yang diinduksi diet tinggi lemak?

I.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui efek vitamin D sebagai terapi kombinasi simvastatin dalam menurunkan peroksidasi lipid pada hati tikus yang diinduksi diet tinggi lemak.
2. Untuk menentukan dosis optimal vitamin D sebagai terapi kombinasi simvastatin yang menurunkan aktivitas peroksidasi lipid pada hati tikus yang diinduksi diet tinggi lemak.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Dislipidemia

II.1.1 Gambar Umum

Dislipidemia merupakan kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan salah satu atau semua profil lipid dalam darah. Kelainan profil lipid yang primer ialah kenaikan kadar kolesterol total (kol-total), kolesterol LDL, trigliserida (TG), serta penurunan kolesterol HDL. LDL berperan pada transpor apolipoprotein (Apo) B 100, VLDL berperan pada transpor trigliserida yang mengandung Apo E, sedangkan HDL berperan pada pengangkutan kembali kolesterol yang mengandung antiinflamasi serta antioksidan alami yaitu Apo A. Molekul-molekul protein yang berasal dari lipoprotein akan mengalami oksidasi, glikosilasi sehingga menyebabkan terbentuknya radikal bebas. Terjadinya peningkatan kadar trigliserida, kolesterol LDL serta penurunan kadar kolesterol HDL yang bersifat aterogenik, antioksidan dan antiinflamasi akan mengurangi cadangan antioksidan alami (Sargowo, 2015; Tjokprawiro, et.al, 2015). Tingginya profil lipid mengakibatkan meningkatnya aktivitas lipogenesis, dan terbentuknya asam lemak bebas yang akan disimpan di hati. Peningkatan masuknya asam lemak bebas menginduksi β -oksidasi yang berlebihan, stress RE, aktivasi NADPH oksidase (NOX) yang menyebabkan peningkatan pembentukan radikal bebas (ROS) (Chen, 2020)

II.1.2 Penggolongan Dislipidemia

Dislipidemia diklasifikasikan kedalam dua golongan sebagai berikut (Tjokroprawiro, et.al, 2015):

a. Dislipidemia Primer

Dislipidemia primer merupakan jenis dislipidemia yang diakibatkan oleh kelainan genetik yang dapat menyebabkan kelainan kadar lipid dalam darah.

b. Dislipidemia Sekunder

Dislipidemia sekunder merupakan dislipidemia yang terjadi akibat pola hidup yang kurang baik. Kebiasaan tersebut seperti mengkonsumsi makanan yang mengandung kadar lemak tinggi, kurangnya olahraga, serta polah hidup yang kurang baik lainnya. Selain itu, dislipidemia ini dapat disebabkan adanya penyakit seperti diabetes melitus, sindrom metabolik, hipotiroidisme, penyakit hati.

II.1.3 Patofisiologi Dislipidemia

a. Metabolisme jalur eksogen

Makanan berlemak yang dikonsumsi terdiri atas trigliserida serta kolesterol. Selain kolesterol yang berasal dari makanan, pada usus juga terdapat kolesterol yang berasal hati dan diekskresikan bersama empedu ke usus halus. Pada usus halus, asam lemak bebas akan diubah lagi menjadi trigliserida, sedangkan kolesterol mengalami esterifikasi menjadi kolesterol ester serta keduanya bersama-sama dengan fosfolipid dan

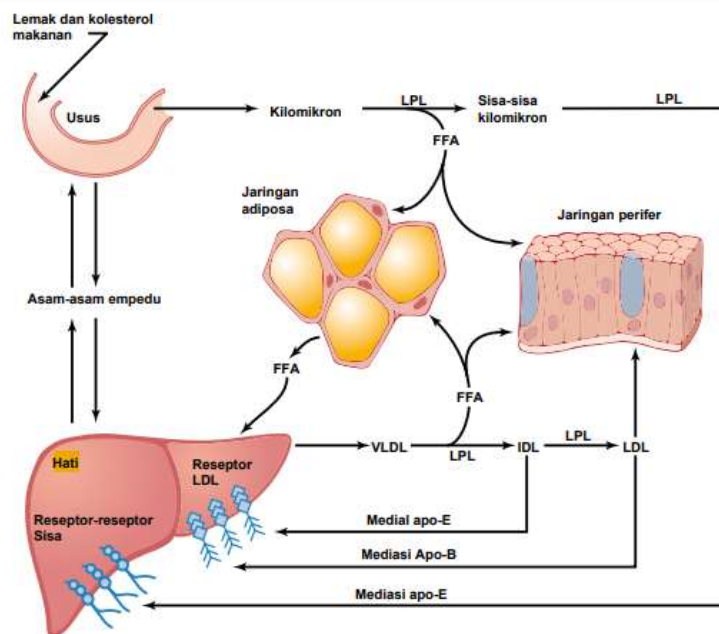
apolipoprotein menghasilkan lipoprotein yang dikenal sebagai kilomikron (Wahjuni, 2015).

Kilomikron masuk ke dalam saluran limfatik untuk kemudian masuk ke dalam peredaran darah. Trigliserida dalam kilomikron mengalami hidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase yang berasal dari endotel pembuluh darah menjadi asam lemak bebas. Asam lemak bebas dapat disimpan menjadi trigliserida di jaringan lemak (adiposa), tetapi jika terdapat dalam jumlah yang banyak, sebagian akan diambil oleh hati sebagai bahan untuk pembentukan trigliserida hati. Kilomikron yang sudah kehilangan sebagian besar trigliserida akan menjadi kilomikron remnant (kilomikron sisa) yang mengandung ester kolesterol dan dibawa ke hati (Tjokroprawiro, et.al, 2015).

b. Metabolisme jalur endogen

Siklus ini diawali dengan pembentukan partikel lemak oleh hati yang disebut VLDL. Partikel ini tersusun atas trigliserida dan kolesterol yang mengandung apolipoprotein B 100. Dalam sirkulasi, trigliserida di fraksi VLDL akan mengalami hidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase (LPL), dan mengubah VLDL menjadi IDL (*intermediate Density Lipoprotein*) yang juga akan mengalami hidrolisis dan berubah menjadi LDL (*Low Density Lipoprotein*). Sebagian dari VLDL, IDL dan LDL akan mengangkut ester kolesterol kembali ke hati (Tjokroprawiro, et.al, 2015). LDL merupakan lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol. Sebagian dari kolesterol pada LDL akan dibawa ke hati serta jaringan steroidogenik

lainnya seperti kelenjar adrenal, testis, serta ovarium yg memiliki reseptor untuk kolesterol LDL. Sebagian lagi dari kolesterol LDL akan mengalami oksidasi oleh reseptor *scavenger* (reseptor yg mampu membawa kembali kelebihan lemak ke hati) pada makrofag dan akan menjadi sel busa (*foam cell*) (Wahjuni, 2015).



Gambar 1. Metabolisme jalur endogen, sintesis VLDL di hati (Hall, 2019)

c. Transportasi Balik Kolesterol

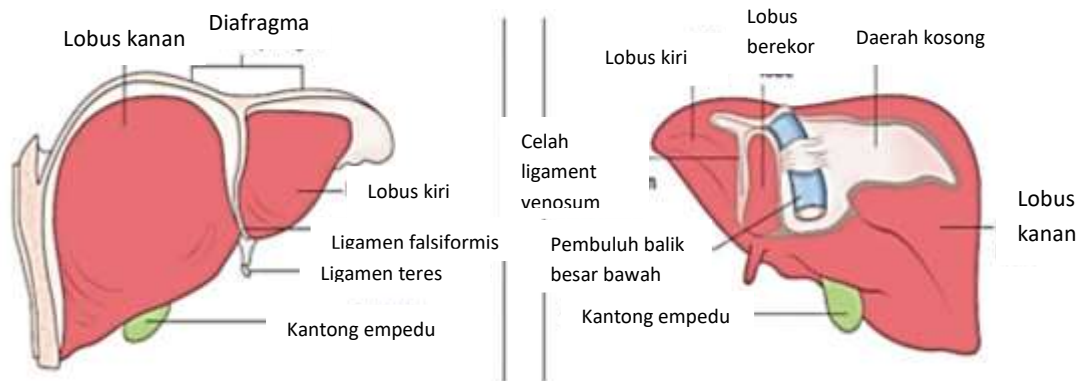
Dalam proses transport balik kolesterol, HDL berperan penting untuk mengangkut kolesterol dari jaringan perifer ke hati dalam bentuk kolesterol ester. Oleh karena itu, kadar kolesterol pada jaringan perifer dapat berkurang. Peran HDL dalam transpor balik kolesterol sangat bergantung pada kandungan Apo A1 yang menangkap fosfolipid dan kolesterol bebas. Kolesterol bebas ini kemudian di angkat keluar oleh protein ABCA1 ke Apo A1 membentuk HDL *nascent*. Selanjutnya, kolesterol bebas di

esterifikasi oleh enzim lesitin kolesterol asiltransferase (LCAT). Kolesterol secara langsung diikat oleh hepatosit melalui ikatan HDL matur dengan bantuan reseptor SR B1 yang mengenali APO A1. Kolesterol yang berada pada sel hepatosit dapat diekskresikan ke dalam empedu (Diaz-Aragon, et.al. 2021).

II.2 Organ Hati

II.2.1 Anatomi Organ Hati

Hati merupakan organ terbesar dalam tubuh manusia berwarna merah kecoklatan dengan berat 1200-1500 g. Organ ini setara dengan 1/50 dari total berat badan seorang individu. Hati berada tepat di bawah sangkar kosta kanan dan diafragma, kemudian meluas ke arah kuadran kiri atas dengan jarak yang bervariasi. Letak organ ini tetap oleh karena perlekatan ligamen pada diafragma, peritoneum, pembuluh darah dan organ gastrointestinal bagian atas. Hati yang normal terletak jauh ke tulang rusuk 7 – 11 di sisi kanan (Nusi, et.al, 2019). Di dalam hati terdapat dua jenis peredaran darah yaitu arteri hepatic dan vena porta. Darah yang berasal dari vena porta kaya akan nutrisi yang berasal dari pankreas, lambung dan usus. Sekitar 20% suplai darah dalam hati berasal dari arteri hepatic yang membawa oksigen (Sabri, 2020).



Gambar 2. Anatomi Hati (Nusi, et.al, 2019).

II.2.2 Fisiologi Organ Hati

Hati menjadi salah satu organ paling vital yang berfungsi dalam metabolisme tubuh, khususnya terkait pengaruh makanan dan darah. Hati mengubah zat makan yang diabsorpsi dari usus sehingga dapat disimpan pada suatu tempat di dalam tubuh, sehingga dapat dipergunakan sesuai dengan kebutuhan di dalam tubuh. Hati juga mengubah zat sisa dan racun agar mudah untuk diekskresikan ke dalam empedu dan urin. Selain itu, hati membantu mempertahankan kadar gula dalam darah agar tetap normal dengan menyimpan glikogen (Pearce, 2016). Hati bekerja dengan menerima darah yang kaya akan nutrisi dari saluran pencernaan melalui vena porta serta darah yang kaya akan oksigen dari jantung melalui arteri hepatic (Sabri, 2020).

Hati memiliki beberapa fungsi yang dapat dikelompokkan menjadi beberapa kelompok sebagai berikut:

a. Fungsi Sekresi

Produk yang paling penting dari sekresi hati, contohnya adalah produksi empedu dan berbagai zat pembawanya seperti asam empedu,

kolesterol, lesitin dan fosfolipid. Setiap harinya sebanyak satu liter empedu yang diekskresikan oleh hati ke dalam usus halus terdiri atas air (97%), elektrolit, dan garam empedu (Nusi, et.al, 2019).

b. Fungsi Sintesis

Fungsi utama hati adalah sintesis protein, karbohidrat dan lemak. Sintesis berbagai protein serum yang esensial, seperti albumin yang diperlukan untuk mempertahankan tekanan osmotik plasma, protein pembawa, faktor koagulasi, berbagai hormone dan faktor pertumbuhan (Nusi, et.al, 2019).

c. Fungsi Detoksifikasi

Terdapat berbagai macam fungsi detoksifikasi oleh hati yang dilakukan melalui oksidasi, reduksi, hidrolisis, karboksilasi dan demetilasi (Nusi, et.al, 2019).

II.3 Simvastatin

Simvastatin merupakan obat antihiperlipidemia golongan statin yang bekerja dengan cara menghambat enzim *3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzim A (HMG-CoA) reduktase*. Obat ini banyak digunakan untuk mengelola kadar lipid abnormal dengan menghambat produksi kolesterol endogen di hati, sehingga menurunkan kadar trigliserida, kolesterol total, LDL dan dapat meningkatkan kadar HDL dalam darah (Alldredge, et.al, 2012). Pemberian obat simvastatin dianggap sebagai terapi lini pertama dalam penanganan kadar lipid yang tinggi (Chatrath, et al., 2012).

Simvastatin diberikan secara oral dan dosis berkisar dari 5 hingga 80 mg setiap hari. Untuk pengobatan hiperlipidemia, dosis awal yang biasa adalah 10 sampai 20 mg pada malam hari; dosis awal 40 mg dapat digunakan pada pasien yang membutuhkan pengurangan kolesterol besar atau yang berisiko tinggi kardiovaskular (Sweetman, 2014). Dosis simvastatin yang digunakan untuk penurunan lipid dengan intensitas moderat (Penurun LDL-C 30%-<50%) yakni 20-40 mg (Alldredge, et.al, 2012).

Efek samping yang paling umum dari terapi dengan simvastatin dan statin lainnya adalah gangguan saluran cerna. Efek lain yang mungkin dialami seperti sakit kepala, ruam pada kulit, pusing, penglihatan kabur, insomnia. Terjadinya peningkatan serum aminotransferase dapat terjadi pada gangguan fungsi hati. Tidak hanya itu telah dilaporkan adanya kejadian Hepatitis dan pankreatitis. Reaksi hipersensitivitas termasuk anafilaksis dan angioedema juga terjadi. Pada pasien yang mengkonsumsi siklosporin, turunan asam fibrat atau asam nikotinat dilaporkan adanya kejadian miopati, ditandai dengan mialgia dan kelemahan otot dan terkait dengan peningkatan konsentrasi kreatin fosfokinase (Alldredge, et.al, 2012; Sweetman, 2014).

II.3.1 Farmakokinetika Simvastatin

Simvastatin diserap dari saluran pencernaan dan harus dihidrolisis menjadi bentuk aktifnya asam β -hidroksi. Metabolit aktif lainnya telah terdeteksi dan sejumlah metabolit tidak aktif juga terbentuk. Simvastatin

adalah substrat untuk sitokrom P450 isoenzim CYP3A4 dan mengalami metabolisme lintas pertama yang ekstensif di hati, tempat kerjanya yang utama. Kurang dari 5% dosis oral telah dilaporkan mencapai sirkulasi sebagai metabolit aktif. Baik simvastatin dan metabolit asam β -hidroksi sekitar 95% terikat pada protein plasma. Simvastatin terutama diekskresikan dalam tinja melalui empedu sebagai metabolit. Sekitar 10 sampai 15% ditemukan dalam urin, terutama dalam bentuk tidak aktif. Waktu paruh metabolit asam β -hidroksi aktif adalah 1,9 jam (Sweeman, 2014)

II.4 Vitamin D

Vitamin D merupakan vitamin yang larut dalam lemak, dapat disimpan dan diambil kembali dari lemak tubuh. Vitamin D terbentuk dari steroid sehingga bekerja dengan suatu reseptor yang berada di dalam inti sel. Simpanan cadangan vitamin D di dalam jaringan lemak terkadang tidak mencukupi kebutuhan vitamin D harian tubuh (Hermawan, 2021). Manusia memiliki sumber utama vitamin D yang berasal dari makanan dan fotolisis 7-dehidrokolesterol oleh sinar matahari. Kebutuhan akan vitamin D meningkat pada usia pertumbuhan, hamil, menyusui dan usia lanjut (Hermawan, 2016).

Kekurangan vitamin D dapat menyebabkan gangguan mood atau sering stress, nyeri pada tulang, mudah lelah, peningkatan berat badan, kulit menjadi lebih gelap dan kepala mudah berkeringat (Hermawan, 2016). Sedangkan kelebihan atau keracunan vitamin D dapat

menimbulkan efek seperti mual, muntah, kelelahan, gangguan pada irama jantung, dan gangguan pada ginjal (Sharma, 2020). Vitamin D juga memiliki peran terkait status inflamasi dan efek berbeda pada sel-sel inflamasi (Zahra et.al, 2019).

Dosis harian Vitamin D yang direkomendasikan pada manusia adalah 600 IU/hari atau setar 15 mcg/hari untuk usia 1-70 tahun. Pada dewasa yang mengalami kekurangan vitamin D direkomendasikan terapi dengan 50.000 IU/minggu atau setara 6000 IU/hari. Terapi dilanjutkan dengan dosis tinggi pemeliharaan sesuai rekomendasi *Endocrine Society's Guidelines* dengan dosis sebesar 1000 IU (usia 1-18 tahun) per hari dan 1500-2000 IU/ hari (usia 19-50 tahun).

II.4.1 Farmakodinamik Vitamin D

Sintesis in vivo dari dua metabolit vitamin D yang aktif secara biologis terjadi dalam dua langkah. Hidroksilasi pertama vitamin D3 atau D2 terjadi di hati untuk menghasilkan 25-(OH) D sedangkan hidroksilasi kedua terjadi di ginjal untuk membentuk 1,25-(OH)₂ D. Metabolit vitamin D ini kemudian memfasilitasi penyerapan aktif kalsium dan fosfor di usus kecil, berfungsi untuk meningkatkan kadar kalsium dan fosfat serum secara memadai untuk memungkinkan mineralisasi tulang. Sebaliknya, metabolit vitamin D ini juga membantu memobilisasi kalsium dan fosfat dari tulang dan kemungkinan meningkatkan reabsorpsi kalsium dan mungkin juga fosfat melalui tubulus ginjal (Handono et.al, 2018). Selain itu, vitamin D dapat bertindak sebagai antioksidan (Suryadinata, et al., 2019).

II.4.2 Farmakokinetika Vitamin D

Vitamin D diabsorpsi dengan baik pada saluran pencernaan. Saat diserap dari usus, vitamin D memasuki sirkulasi pada kilomikron terlebih dahulu dan hanya ditransfer perlahan ke vitamin D binding protein. Hati mengambil vitamin D yang tersisa pada kilomikron dan dengan cepat membuangnya dari aliran darah. Hilangnya dari jaringan hati dengan demikian secara logis menjelaskan waktu paruh plasma pendek, 4 – 6 jam. Metabolit transpor utamanya, 25(OH)D, memiliki waktu paruh 15 hari. Sedangkan metabolit yang lebih aktif, Kalsitriol atau 1,25(OH)₂D, memiliki waktu paruh 10-20 jam. Eliminasi utama vitamin D melalui empedu ke dalam feses (Ellis et.al, 2018; Sweetman, 2014).

II.4.3 Mekanisme Vitamin D Terhadap Penurunan Stress Oksidatif

Vitamin D bertindak sebagai antioksidan dengan cara meningkatkan nitrit oksida endotel sintetase (eNOS) dan memproduksi nitrit oksida (NO) sehingga merangsang proliferasi sel endotel untuk menghambat apoptosis. NO berperan penting dalam produksi MDA, dimana NO sebagai vasodilator endogen dan faktor antioksidan yang mampu mengatur vaskular endothelium, mempertahankan tonus vaskular dan mencegah dari aterosklerosis (Zahra et.al, 2019). Hypoxiainducible faktor-1 α (HIF-1 α) menjadi stabil ketika NO berada dalam konsentrasi yang tinggi (sekitar 100 Nm) dan menjaga dari kerusakan jaringan, sehingga, vitamin D dapat melawan efek negatif dari oksidan pada sel endotelial,

meningkatkan kelangsungan hidup dari sel dengan menstimulasi produksi NO yang mencegah sel dari kematian (Ubert et.al, 2017)

Selain itu, terkait aktivitas aksi vitamin D termasuk perubahan epigenetik yang mempengaruhi ekspresi gen CYP24A1 dan polimorfisme VDR. Meskipun peningkatan epigenetik dapat terjadi melalui metilasi dan represi oleh modifikasi histone DNA, vitamin D secara nyata mempengaruhi pengaturan replikasi sel. Ini memperkuat penargetan CYP24A1 untuk mengoptimalkan efek antiproliferatif 1,25(OH)₂D dengan cara spesifik target. Selain itu, aktivasi gen mengikuti interaksi 1,25(OH)₂D dengan VDR penting untuk integritas dan respirasi mitokondria, dan banyak aktivitas fisiologis lainnya. Selain itu, jalur pensinyalan vitamin D memainkan peran penting dalam melindungi sel dari peningkatan respirasi mitokondria dan kerusakan terkait serta kelebihan produksi spesies oksigen reaktif (ROS), yang dapat menyebabkan kerusakan sel dan DNA (Wimalawansa & Sunil, 2019)

II.5 Omega 3

Omega 3 merupakan asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) dengan ikatan rangkap pada karbon ketiga dari ujung rantai karbon. Dalam fisiologis manusia terdapat tiga jenis asam lemak omega 3 antara lain asam eicosapentaenoic (EPA), asam docosahexaenoic (DHA), dan asam α -linolenat (ALA). EPA dan DHA banyak ditemukan dalam minyak ikan sedangkan ALA ditemukan dalam minyak nabati (Cholewski, 2018). Omega 3 bermanfaat untuk mencegah penyakit kardiovaskuler dan

komplikasinya. Dalam pengobatan dislipidemia omega 3 dapat dikombinasikan dengan simvastatin.

Setelah dikonsumsi, lipid dihidrolisis dalam lumen usus. Produk hasil hidrolisis kemudian diserap ke dalam enterosit melalui difusi pasif. Sekitar 95% diserap di dalam sel usus, terutama asam lemak bebas di masukkan ke dalam kilomikron dan dibawa melalui sirkulasi untuk selanjutnya mengalami metabolisme, oksidasi dan penyimpanan. ALA, DHA, dan EPA dimetabolisme di hati dengan bantuan enzim lipoksigenase dan siklooksigenase (Sweetman, 2014). Dosis yang direkomendasikan cukup besar yaitu 2-4 g/hari untuk meningkatkan penurunan kadar trigliserida (Aman et.al, 2019). Penggunaan Omega 3 dapat memberikan efek samping seperti gangguan gastrointestinal seperti muntah dan konstipasi, gangguan metabolisme dan reaksi kulit.

II.6 Peroksidasi Lipid

Peroksidasi lipid merupakan suatu proses dimana terjadinya degradasi secara oksidatif dari asam lemak yang memiliki sifat autokatalitik kompleks, sebagai hasil dari reaksi asam lemak tak jenuh ganda penyusun fosfolipid pada membran sel dengan atom O reaktif membentuk hidrogen peroksida. Reaksi peroksidasi lipid terjadi dalam tiga tahap yaitu inisiasi, propagasi dan terminasi (Bernianty, 2020). Terjadinya peningkatan aktivitas peroksidasi lipid menunjukkan adanya peningkatan stress oksidatif akibat meningkatnya produksi ROS (spesies oksigen reaktif). Sehingga menyebabkan ketidakseimbangan radikal bebas dan

antioksidan didalam tubuh yang dapat meningkatkan potensi adanya kerusakan sel (Rahmawati, et.al, 2018).

II.7 Malondialdehid (MDA)

Malondialdehid (MDA) merupakan senyawa dialdehid hasil dari proses peroksidasi lipid. MDA menjadi produk enzimatis dan non enzimatis dari pemecahan prostaglandin endoperoksida dan produk akhir dari lipid peroksidasi. MDA bersifat reaktif yang memiliki rumus molekul $C_3H_4O_2$ dan dikenal sebagai penanda (marker) peroksidasi lipid (Wahjuni, 2015). Adanya potensi kerusakan organ akibat peroksidasi lipid dapat diidentifikasi melalui pengukuran kadar MDA dalam tubuh. MDA telah banyak digunakan selama ini sebagai biomarker untuk peroksidasi lipid karena reaksinya yang mudah dengan reagen asam tiobarbiturat (TBA) (Rahmawati, et.al, 2018). Terdapat dua bentuk MDA yang pertama dari endogen dari peroksidasi lipid dan yang kedua dari eksogen diberikan dengan makanan. MDA memodifikasi struktur fisik membran sel dan secara tidak langsung terlibat dalam sintesis protein, DNA, dan RNA. Selain itu, ia memiliki sifat mutagenik dan karsinogenik (Kapusta et al., 2018).

Malondialdehid sangat cocok digunakan sebagai biomarker untuk stress oksidatif karena pembentukan MDA meningkat sesuai stress oksidatif, kadarnya dapat diukur secara akurat, bersifat stabil dalam sampel cairan tubuh yang diisolasi, merupakan produk spesifik dari peroksidasi lipid, terdapat dalam jumlah yang dapat dideteksi pada semua

jaringan tubuh dan cairan biologis. Untuk menentukan kadar MDA dalam tubuh dapat dilakukan baik secara spektrofotometrik maupun fluorometrik. Pengukuran MDA dapat menggunakan metode *Thiobarbituric acid reactive substances* (TBARS). Pemanasan akan menghidrolisis MDA yang terikat dan akan bereaksi dengan TBA dalam suasana asam yang membentuk Kompleks MDA-TBA berwarna merah muda dan diukur pada panjang gelombang 532 nm (Siahaan, et.al, 2022).

II.8 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Penelitian dibidang kesehatan saat ini mengalami kemajuan yang cukup pesat. Pada penelitian eksperimental yang dilakukan di laboratorium secara in vivo pada manusia memiliki kendala masalah etik. Secara etik uji coba pada manusia boleh dilakukan apabila sudah dilakukan uji secara laboratorium tuntas dan tidak berefek toksik. Penggunaan hewan coba beberapa penyakit secara in vivo telah banyak dilakukan guna meningkatkan pengetahuan tentang patofisiologi, mekanisme pengobatan, dan efek samping dari suatu obat. Hewan laboratorium yang sering digunakan adalah mencit (*Mus musculus*), Tikus putih (*Rattus norvegicus*), kelinci (*Oryctolagus cuniculus*), dan hamster (Handajani, 2021).

Menurut Rejeki et al. (2018), Klasifikasi dari tikus putih dapat diuraikan sebagai berikut:

Kingdom : Animalia
Filum : Chordata
Kelas : Mamalia
Ordo : Rodentia
Famili : Muridae
Subfamili : Murinae
Genus : Rattus
Spesies : *Rattus norvegicus*



Gambar 3. *Rattus norvegicus* (Dokumentasi Pribadi)

Tikus putih merupakan hewan percobaan yang sering digunakan dalam penelitian karena memiliki beberapa keunggulan yaitu tikus berukuran lebih besar. Tikus bersifat lebih tenang dan mudah untuk dilakukan pemberian, tidak terlalu takut terhadap cahaya, serta tidak begitu cenderung berkerumun, biaya pemeliharaan yang relatif murah, serta hemat waktu karena pewarisan genetik dibandingkan dengan hewan ternak besar, serta tikus memiliki kesamaan dengan manusia dalam sistem reproduksi, sistem saraf, penyakit (kanker dan diabetes), dan kecemasannya. Hal ini terjadi karena adanya kesamaan organisasi DNA dan ekspresi gen di mana 98% gen manusia memiliki gen sebanding dengan gen tikus (Rejeki et al, 2018).