

**UJI EFEK VITAMIN D DAN OMEGA-3 SEBAGAI
TERAPI KOMBINASI SIMVASTATIN DALAM
MENCEGAH GANGGUAN FUNGSI HATI PADA TIKUS
YANG DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK**

**THE EFFECT OF VITAMIN D AND OMEGA-3 AS
SIMVASTATIN COMBINATION THERAPY IN
PREVENTING LIVER FUNCTION DISORDERS IN
HIGH-FAT DIET INDUCED RATS**

BETHANIA OCTARESYA MUSTAMU

N011 19 1103



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

**UJI EFEK VITAMIN D DAN OMEGA-3 SEBAGAI TERAPI KOMBINASI
SIMVASTATIN DALAM MENCEGAH GANGGUAN FUNGSI HATI PADA
TIKUS YANG DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK**

**THE EFFECT OF VITAMIN D AND OMEGA-3 AS SIMVASTATIN
COMBINATION THERAPY IN PREVENTING LIVER FUNCTION
DISORDERS IN HIGH-FAT DIET INDUCED RATS**

SKRIPSI

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

**BETHANIA OCTARESYA MUSTAMU
N011 19 1103**

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


UJI EFEK VITAMIN D DAN OMEGA-3 SEBAGAI TERAPI KOMBINASI
SIMVASTATIN DALAM MENCEGAH GANGGUAN FUNGSI HATI PADA
TIKUS YANG DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK


BETHANIA OCTARESYA MUSTAMU
N011 19 1103

Disetujui oleh:

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping,


Yulia Yusni Djibir, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt


dr. M. Aryadi Arsyad, MBM.Sc., Ph.D

NIP. 19780728 200212 2 003

NIP. 19780630 200812 1 002

Pada Tanggal,

Maret 2023

**UJI EFEK VITAMIN D DAN OMEGA-3 SEBAGAI TERAPI KOMBINASI
SIMVASTATIN DALAM MENCEGAH GANGGUAN FUNGSI HATI PADA
TIKUS YANG DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK**

**THE EFFECT OF VITAMIN D AND OMEGA-3 AS SIMVASTATIN
COMBINATION THERAPY IN PREVENTING LIVER FUNCTION
DISORDERS IN HIGH-FAT DIET INDUCED RATS**

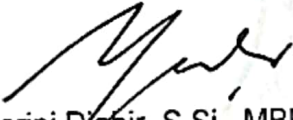
Disusun dan diajukan oleh:

**BETHANIA OCTARESYA MUSTAMU
N011 19 1103**

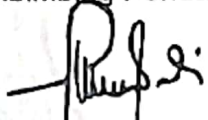
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal _____ 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

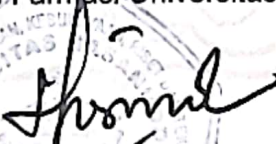
Pembimbing Utama


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

Pembimbing Pendamping,


dr. M. Aryadi Arsyad, MBM.Sc., Ph.D
NIP. 19780630 200812 1 002

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 ;

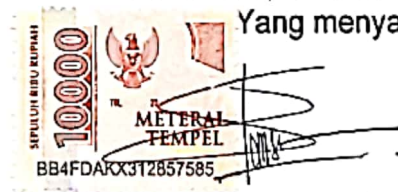
Nama : Bethania Octaresya Mustamu
Nim : N011 19 1103
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya dengan judul "Uji Efek Vitamin D dan Omega-3 sebagai Terapi Kombinasi Simvastatin dalam Mencegah Gangguan Fungsi Hati pada Tikus yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak" adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain bahwa skripsi yang saya tulis benar benar merupakan hasil karya saya sendiri.

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

Makassar, 17 Maret 2023

Yang menyatakan,



Bethania Octaresya Mustamu

UCAPAN TERIMA KASIH

Syukuran dan Puji Tuhan penulis panjatkan kepada Tuhan yang Maha Kuasa, karena kasih-Nya yang luar biasa bagi hidup penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Uji Efek Vitamin D dan Omega-3 sebagai Terapi Kombinasi Simvastatin dalam Mencegah Gangguan Fungsi Hati pada Tikus yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak” dengan baik.

Dalam penyusunan skripsi ini penulis menyadari bahwa tiap isinya masih sangat jauh dari kata sempurna, begitu banyak ujian dan tantangan dalam penyelesaiannya, namun berkat doa yang dipanjatkan bagi penulis sendiri maupun bagi berbagai pihak yang turut mendukung sehingga skripsi ini dapat penulis selesaikan dengan baik.

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

1. Ibu Yusrini Djabir, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama sekaligus pembimbing akademik dan dr. M. Aryadi Arsyad, MBM.Sc., Ph.D selaku pembimbing pendamping yang dengan baik dan sabar telah membimbing penulis dari awal rencana penelitian hingga selesainya penyusunan skripsi ini dengan baik
2. Sumarheni, S.Si., M.Sc., Apt., Rina Agustina, S.Si., M.Pharm.Sc., Apt. selaku tim penguji yang telah meluangkan waktu dan memberikan kritik dan saran yang membangun dalam penyusunan skripsi ini.
3. Dekan dan para Wakil Dekan, seluruh staf dosen serta pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas ilmu, bimbingan, motivasi, dan

segala fasilitas yang diberikan kepada penulis selama menempuh studi hingga menyelesaikan penelitian ini.

4. Ibu Theresia Mustamu, Kakak Sterly Mustamu, dan adik Josephine Mustamu, wanita dan laki-laki satu-satunya yang dengan sabar mendengar keluh kesar seluruh tahap perkuliahan hingga penyelesaian skripsi penulis dan dengan sabar serta ikhlas memberi saran dengan baik serta dukungan dalam doa, ilmu, motivasi maupun materi.
5. Kepada Kakanda Kevin Julio Putra Lomo yang selalu setia, sabar, ikhlas, dan pantang menyerah untuk menemani tahap-tahap penulis dalam menyelesaikan segala tahap perkuliahan hingga tahap tugas akhir, serta dukungan doa dan motivasi yang tiada henti.
6. Kepada teman-teman PMKO Filadelfia MIPA_Farmasi Unhas dan Quman yang banyak membantu dalam tahap perkuliahan baik dalam hal doa maupun ilmu pengetahuan.
7. Keluarga jauh maupun keluarga dekat yang mendukung tahapan penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan saran maupun kritik yang dapat menjadikan skripsi ini ke arah yang lebih baik.

Makassar, 17 Maret 2023



Bethania Octaresya Mustamu

ABSTRAK

BETHANIA OCTARESYA MUSTAMU. *Uji Efek Vitamin D dan Omega-3 sebagai Terapi Kombinasi Simvastatin dalam Mencegah Gangguan Fungsi Hati pada Tikus yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak* (dibimbing oleh Yulia Yusrini Djabir dan M. Aryadi Arsyad).

Simvastatin merupakan salah satu terapi lini pertama dislipidemia namun seringkali penggunaan monoterapi simvastatin tidak mencapai target yang diinginkan. Penelitian ini bertujuan untuk melihat apakah pemberian diet tinggi lemak dapat menyebabkan gangguan fungsi hati dan untuk membandingkan pemberian vitamin D (dosis rendah dan dosis tinggi) dan omega-3 sebagai terapi kombinasi dapat mengoptimalkan efek terapi simvastatin untuk mencegah terjadinya gangguan fungsi hati pada tikus yang diberikan diet tinggi lemak. Sebanyak 24 ekor hewan coba dibagi menjadi 6 kelompok. Kelompok pertama diberikan pakan standar tanpa diberikan pengobatan, kelompok kedua diberikan pakan diet tinggi lemak tanpa diberikan pengobatan, kelompok ketiga hingga keenam diberikan pakan diet tinggi lemak dengan diberikan pengobatan. Walaupun secara statistik tidak signifikan, hasil yang diperoleh menunjukkan kelompok yang diberikan terapi kombinasi omega-3 maupun vitamin D dosis tinggi dapat lebih menekan peningkatan kadar aspartat aminotransferase (AST) dan alanin aminotransferase (ALT) jika dibandingkan kelompok terapi simvastatin tunggal. Disimpulkan bahwa diet tinggi lemak dapat menyebabkan gangguan fungsi hati dan vitamin D dosis tinggi dan omega-3 dapat digunakan sebagai terapi kombinasi dapat mengoptimalkan efek terapi simvastatin untuk mencegah terjadinya gangguan fungsi hati tetapi tidak secara signifikan pada tikus yang diberikan diet tinggi lemak.

Kata kunci: Simvastatin, vitamin D, omega-3, AST, ALT, diet tinggi lemak.

ABSTRACT

BETHANIA OCTARESIA MUSTAMU. *The Effect of Vitamin D and Omega-3 as Simvastatin Combination Therapy in Preventing Liver Function Disorders in High-Fat Diet Induced Rats* (supervisor by Yulia Yusrini Djabir and M. Aryadi Arsyad).

Simvastatin is one of the first-line therapies for dyslipidemia but often the use of simvastatin monotherapy does not reach the desired target. This study aims whether giving a high-fat diet can cause liver function disorders and to compare administration of vitamin D (low doses and high doses) and omega-3 as combination therapy can optimize the effect of simvastatin therapy to prevent liver function disorders in rats given a high-fat diet. A total of 24 experimental animals were divided into 6 groups. The first group was given standard feed without being given treatment, the second group was

given a high-fat diet without being given treatment, the third to sixth groups were given a high-fat diet with being given treatment. Although statistically insignificant, the results showed the group that was given combination omega-3 or high dose of vitamin D therapy could suppress the increase in aspartate aminotransferase (AST) dan alanine aminotransferase (ALT) levels more compared to the single simvastatin therapy group. It is concluded that high-fat diets can cause liver dysfunction and high dose vitamin D and omega-3 can be used as combination therapy to optimize the effect of simvastatin therapy to prevent liver function disorders insignificantly in rats given a high-fat diet.

Keywords: Simvastatin, vitamin D, omega-3, AST, ALT, *high fat diet*.

DAFTAR ISI

	halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	4
I.3 Tujuan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 Hati	5
II.1.1 Anatomi Hati	5
II.1.2 Biomarker Fungsi Hati	6
II.1.3 Gangguan Fungsi Hati	7
II.2 Statin	8
II.2.1 Indikasi Statin	8
II.2.2 Simvastatin	8
II.2.3 Efek samping Statin	9

II.3. Vitamin D	10
II.4 Omega-3	11
II.5 DTL (Diet Tinggi Lemak)	12
II.6 Metabolisme lemak	14
BAB III METODE KERJA	16
III.1 Alat dan Bahan	16
III.2 Metode Kerja	16
III.2.1 Pembuatan sediaan uji	16
III.2.1.1 Pembuatan larutan NaCMC 1% b/v	16
III.2.1.2 Pembuatan suspensi Simvastain	16
III.2.1.3 Pembuatan suspensi Vitamin D	17
III.2.1.4 Pembuatan sediaan Omega-3	18
III.2.2 Pembuatan pakan dan minum hewan coba	19
III.2.2.1 Pembuatan pakan standar	19
III.2.2.2 Pembuatan pakan diet tinggi lemak	19
III.2.2.3 Pembuatan larutan fruktosa 30%	20
III.2.3 Perlakuan hewan coba	20
III.2.4 Pengambilan darah hewan coba	22
III.2.5 Pengukuran kadar enzim ALT dan AST	22
III.3 Analisis Data, Pembahasan, dan Kesimpulan	23
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	24
IV.1 Data Hasil Pengujian Kadar AST dan ALT	24
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	30

V.1 Kesimpulan	30
V.1 Saran	30
DAFTAR PUSTAKA	31
LAMPIRAN	35

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Hasil pengukuran nilai rata-rata kadar AST pre dan post perlakuan	24
2. Hasil pengukuran nilai rata-rata kadar ALT pre dan post perlakuan	27

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Metabolisme zat makanan (karbohidrat, protein dan lemak)	14
2. Grafik hasil pengukuran kadar rata-rata serum AST	25
3. Grafik hasil pengukuran kadar rata-rata serum ALT	28
4. Pembagian hewan coba ke dalam kelompok	53
5. Pembuatan pakan diet tinggi lemak	53
6. Pembuatan pakan standar	53
7. Pengukuran kadar kolesterol	53
8. Proses pembuatan sediaan terapi	54
9. Sediaan terapi	54
10. Pengambilan darah untuk pemeriksaan AST dan ALT	54
11. Pemisahan serum darah di sentrifuge	54
12. Pemberian terapi hewan coba	55
13. Pemusnahan hewan coba	55

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Pembuatan larutan NaCMC 1% b/v	35
2. Pembuatan suspensi Simvastain	35
3. Pembuatan suspensi Vitamin D	36
4. Pembuatan pakan standar	36
5. Pembuatan pakan diet tinggi lemak	37
6. Pembuatan larutan fruktosa 30%	37
7. Pengambilan darah hewan coba	38
8. Pengukuran kadar enzim ALT dan AST	38
9. Perhitungan	39
10. Data Hasil Analisis Statistika	42
11. Dokumentasi penelitian	53
12. Surat izin etik	56

DAFTAR SINGKATAN

mg	= milligram
dL	= desiliter
ALT	= <i>Alanine Aminotransferase</i>
AST	= <i>Aspartate Aminotransferase</i>
CMC	= Karboksimetil Selulosa
U/L	= unit/liter
mL	= mililiter
KgBB	= Kilogram per Bobot Badan
DTL	= Diet Tinggi Lemak
DBP	= Vitamin D Binding Protein

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Hati merupakan organ utama yang memainkan peran penting dalam metabolisme kolesterol. Kolesterol yang berlebih akan diangkut ke hati dan dikeluarkan melalui saluran empedu. Jika terdapat kerusakan hati maka kadar kolesterol darah akan meningkat. Namun sebaliknya, kerusakan hati juga dapat disebabkan karena terjadi akumulasi lemak dan kolesterol (Sutejo, 2012).

Beberapa penelitian klinik menemukan salah satu komorbiditas yang sering muncul pada pasien dislipidemia dan obesitas adalah gangguan fungsi hati hingga perlemakan hati (Gisondi *et al.*, 2010). Penelitian ini juga didukung oleh data preklinik, dimana pemberian diet tinggi lemak (DTL) pada tikus memicu timbulnya steatosis hati dan kerusakan hati (Dhibi *et al.*, 2011). Pemberian DTL dapat menyebabkan obesitas, kemudian dapat menyebabkan sindrom metabolik seperti dislipidemia, sehingga dapat memicu timbulnya kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan yang paling utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, kenaikan kadar trigliserida serta penurunan kadar kolesterol HDL yang dapat menyebabkan steatosis hati atau perlemakan hati dan kerusakan hati (Heriansyah, 2013). Proses penumpukan *fatty acid* (FA) yang meningkat akan berpotensi untuk menyebabkan perlemakan hati (Lian *et al.*, 2020) yang dapat diindikasikan

melalui pemeriksaan biomarker fungsi hati seperti alanine aminotransferase (ALT) dan aspartate aminotransferase (AST) (Sattar *et al.*, 2014). Pada pasien steatosis ditemukan terjadinya peningkatan ALT sebesar 28,2% dan AST sebesar 12,8% (Eldrian dkk., 2016). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kondisi perlemakan hati pada tikus, selain dapat dilihat melalui pemeriksaan histopatologi, dapat pula ditunjukkan dengan peningkatan kadar ALT dan AST (Zheng *et al.*, 2018).

Salah satu obat yang paling sering digunakan untuk pasien dislipidemia dalam mencegah perlemakan hati adalah statin. Obat golongan statin bekerja dengan cara menghambat enzim HMG-CoA reduktase yang dinilai efektif menurunkan Triglycerides (TG) dan kolesterol total (Mamada dkk., 2018). Dengan menghambat pembentukan kolesterol dan trigliserida diharapkan kejadian perlemakan hati dapat dicegah. Namun, pada praktik klinis sering kali pemberian statin dalam dosis terapi tidak mencapai target pengobatan (Kong *et al.*, 2008). Bahkan dalam beberapa kasus, peningkatan dosis statin juga sering tidak memberikan hasil yang optimal (Leiter *et al.*, 2011). Akibatnya, penggunaan statin sering membutuhkan pemberian dosis intensitas tinggi dimana penggunaan secara kronis dapat menyebabkan kelainan fungsi hati (Sivashanmugarajah *et al.*, 2019).

Untuk meminimalisir peningkatan dosis simvastatin dapat diupayakan penggunaan terapi kombinasi. Berdasarkan pedoman pengelolaan dislipidemia, salah satu terapi kombinasi yang direkomendasikan untuk digunakan mendampingi terapi statin khususnya pada hipertrigliseridemia

adalah omega-3 (Perkeni, 2019). Asam lemak omega-3, asam eicosapentaenoic (EPA) dan asam docosahexaenoic (DHA) telah banyak digunakan dalam penanganan penyakit kardiovaskular (Covington, 2004).

Selain Omega 3, salah satu kandidat untuk terapi kombinasi statin adalah vitamin D (Wu *et al.*, 2018). Vitamin D adalah vitamin larut lemak yang banyak dimanfaatkan secara klinis untuk menjaga mineralisasi tulang dan homeostatis kalsium serta fosfat pada regulasi hormon paratiroid. Namun, dalam beberapa penelitian disebutkan bahwa kekurangan vitamin D dapat secara langsung mempengaruhi profil lipid darah pasien (Handono dkk., 2018). Bahkan, penggunaan suplemen vitamin D telah ditemukan dapat memperbaiki kondisi dislipidemia dan menjaga fungsi hati (Dongiovanni *et al.*, 2016).

Berdasarkan latar belakang diatas, penelitian ini bermaksud untuk melihat perbandingan dari vitamin D dan omega-3 sebagai terapi kombinasi simvastatin dalam mencegah timbulnya gangguan fungsi hati pada tikus yang diinduksi diet tinggi lemak. Parameter terjadinya gangguan fungsi hati dapat dilihat dari peningkatan kadar enzim transaminase hati, antara lain enzim aspartate aminotransferase (AST) dan alanine aminotransferase (ALT) (Salam *et al.*, 2014).

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka rumusan masalah yang muncul untuk dilakukan penelitian adalah:

1. Apakah diet tinggi lemak dapat menyebabkan terjadinya gangguan fungsi hati?
2. Bagaimana perbandingan efek omega-3, vitamin D dosis rendah dan dosis tinggi sebagai terapi kombinasi pendamping terapi simvastatin dalam mengurangi gangguan fungsi hati pada tikus yang diberikan diet tinggi lemak?

I.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka tujuan dilakukan penelitian adalah:

1. Untuk mengetahui apakah diet tinggi lemak dapat menyebabkan terjadinya gangguan fungsi hati.
2. Untuk membandingkan efek omega-3, vitamin D dosis rendah dan dosis tinggi sebagai terapi kombinasi pendamping terapi simvastatin dalam mengurangi gangguan fungsi hati pada tikus yang diberikan diet tinggi lemak.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Hati

II.1.1 Anatomi Hati

Hati merupakan organ kelenjar yang terbesar dengan bobot sekitar 1200-1500 g. Hati terletak di abdomen kuadrat kanan atas dan tersambung dengan seluran bilier dan kandung empedu. Hati memiliki fungsi yang penting dalam tubuh yaitu dalam metabolisme glukosa dan lipid, mengabsorpsi lemak dan vitamin yang larut dalam lemak, dan juga pada proses detoksifikasi dalam tubuh (Rosida, 2016).

Hati memiliki fungsi yang penting bagi tubuh, fungsinya yaitu dalam metabolisme protein, glukosa dan lemak, sehingga dengan mengonsumsi makanan atau minuman yang mengandung komponen tersebut maka akan mempengaruhi kondisi organ hati. Selain itu, fungsi dari organ hati adalah dalam proses detoksifikasi, produksi dan pembuangan enzim dan bilirubin (Novianto, F., & Saryanto, S. 2017).

Aliran darah melalui jantung berjumlah 25% dari total aliran darah jantung istirahat. Suplai darah ke hati berasal dari dua sumber utama yaitu arteri hepatic (30%) dan vena portal (70%). Karena suplai darah hepatosit terdiri dari lebih dari 50% darah vena, aliran darah yang melalui hati diperlukan untuk memenuhi kebutuhan oksigen hepatosit. Bakteri, virus, obat-obatan, toksin, dan mikroorganisme lain merupakan komponen yang terlibat dalam

aliran portal didetoksifikasi di hati yang memungkinkan terjadinya gangguan fungsi pada hati (Novianto, F., & Saryanto, S. 2017).

II.1.2 Biomarker Fungsi Hati

Uji pemeriksaan fungsi hati yang terutama adalah pemeriksaan kadar enzim ALT (Alanin Aminotransferase) dan AST (Aspartat Aminotransferase). Salah satu pemeriksaan darah yang paling umum adalah tes darah hati untuk menilai fungsi hati atau cedera hati. diantara enzim hati yang paling banyak dan paling sensitif untuk digunakan adalah aminotransferase. Enzim tersebut tersebut yaitu aspartat aminotransferase (AST atau SGOT) dan alanine aminotransferase (ALT atau alanine aminotransferase) (Gaina *et al.*, 2020).

Alanin transaminase adalah enzim sitosol yang terlibat dalam glukoneogenesis. Peningkatan kadar ALT dalam darah terutama disebabkan oleh kerusakan sel hepatosit dan otot rangka. Kerusakan hepatosit diawali dengan perubahan permeabilitas membran yang diikuti dengan kematian sel. Transaminase aspartat juga merupakan enzim yang terlibat dalam glukoneogenesis, dan hadir dalam sitosol dan mitokondria hati, otot rangka, otot jantung, dan eritrosit. Peningkatan AST dalam darah disebabkan oleh kerusakan hati yang parah dan disertai dengan nekrosis, sehingga enzim dari mitokondria juga dilepaskan dari sel (Panjaitan dkk., 2007).

Hati terdiri dari sel-sel hati yang disebut hepatosit. Ketika ada di hati yang menyebabkan kerusakan sel hepatosit, ada ekspresi berlebih dari enzim yang diproduksi oleh sel-sel hati. peningkatan enzim inilah yang menjadi

penanda adanya gangguan pada organ hati (Novianto, F., & Saryanto, S. 2017).

II.1.3 Gangguan Fungsi Hati

Hati memiliki fungsi yang kompleks. Hati disusun oleh sel-sel yang disebut sel hepatosit. Jika terjadi gangguan di hati yang menyebabkan sel hepatosit tersebut rusak, maka akan terjadi ekskresi enzim yang berlebihan dari hepatosit. Peningkatan kadar enzim inilah yang menjadi penanda terjadinya gangguan fungsi hati. Meskipun prevalensi keseluruhan penderita disfungsi hati di Indonesia belum diketahui, namun sebuah penelitian melaporkan bahwa prevalensi pada penderita perlemakan hati non-alkohol mencapai 30%. Penyebab gangguan fungsi hati dapat disebabkan karena alkohol, virus, bakteri, obstruksi, obat atau bahan makanan beracun, penyakit autoimun, dan/atau perlemakan hati (Novianto, F., & Saryanto, S. 2017).

Sebagai organ tubuh terbesar, hati memiliki beberapa fungsi penting, antara lain metabolisme protein, glukosa dan lemak, proses detoksifikasi, serta produksi dan pembuangan berbagai enzim dan bilirubin, sehingga dengan mengonsumsi komponen tersebut maka akan mempengaruhi fungsi hati (Novianto, F., & Saryanto, S. 2017).

Aminotransaminase hati, alanin (ALT) dan aspartat (AST), keduanya penanda untuk cedera hepatoseluler, meskipun ALT dianggap lebih spesifik. Batas atas normal nilai ALT untuk pria dan wanita yang sehat adalah 30 U/L dan 19 U/L (Kunde *et al*, 2005). Kadar AST normal adalah 34 U/L (Pradnyawati dkk., 2018). Hal yang sama juga dinyatakan oleh Kaser *et al* (2010), aspartat

aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), tinggi dan bobot badan dapat menjadi parameter penentuan keadaan fungsi hati terkhusus dalam permasalahan penyakit hati non-alkoholik.

II.2 Statin

II.2.1 Indikasi Statin

Statin merupakan obat golongan antihiperlipidemia yang paling sering diresepkan diseluruh dunia di bandingkan obat-obat antihiperlipidemia lain. Obat ini adalah lini pertama penurun kadar kolesterol darah dan diindikasikan untuk dislipidemia dan penyakit kardiovaskular seperti aterosklerosis. Terdapat berbagai penelitian yang melakukan uji acak terkendali atau uji acak terkontrol menggunakan statin dan diperoleh bahwa statin dapat menurunkan 20% per mmol/L LDL-c (Nuraliyah, N. M., & Sinuraya, R. K. 2017). Selain itu, obat golongan statin juga dapat menurunkan LDL, trigliserida, dan meningkatkan kadar HDL (Hariadini dkk., 2020).

II.2.2 Simvastatin

Statin bekerja dengan menghambat konversi enzim 3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme-A (HMG-CoA) menjadi prekursor kolesterol, mevalonat, melalui penghambatan enzim HMG-CoA reduktase (Fahreza dkk., 2020). Simvastatin adalah obat lini pertama yang dapat menurunkan lipid dalam darah. Simvastatin dapat dapat menginduksi peningkatan reseptor LDL yang dapat meningkatkan jumlah ekstrasi LDL di dalam hati sehingga dapat menurunkan kadar LDL dalam plasma. Obat ini merupakan *pro drug* yang mana harus dihidrolisis dahulu sebelum memberikan efek pengobatan yang

diinginkan (Fahreza dkk., 2020). Selain itu, simvastatin merupakan obat penurun kadar lipid dalam darah yang ditanggung oleh BPJS di seluruh tingkat pelayanan kesehatan di Indonesia (Menkes RI, 2020).

Dosis simvastatin dikemas dalam 10-40 mg. Dosis awal penggunaan adalah 10 mg, dan bila perlu dinaikkan pada interval 6 minggu sampai maksimal 40 mg. Dosis 20 mg merupakan dosis yang sering digunakan. Dosis ini dapat menurunkan kadar kolesterol sebesar 45% (Fahreza dkk., 2020). Menurut Wibawa dkk (2022) simvastatin dalam dosis yang tinggi dapat bersifat toksik dan menyebabkan kematian sel hepatosit yang berujung terjadinya kerusakan hepar.

II.2.3 Efek samping Statin

Statin sebagai obat yang dapat menurunkan kadar kolesterol juga memiliki efek yang tidak diinginkan atau efek samping (*adverse effect*). Efek yang dapat timbul adalah disfungsi hati atau terjadinya hepatotoksisitas apabila statin diberikan dalam dosis yang tinggi. Selain itu, terdapat efek samping lainnya antara lain yaitu hilangnya fungsi kognisi, neuropati, disfungsi pankreas dan disfungsi seksual (Nuraliyah, N. M., & Sinuraya, R. K. 2017).

Hepatotoksisitas yang disebabkan oleh statin dapat diakibatkan karena dosis yang tinggi sehingga apabila dimetabolisme di hati maka dapat menyebabkan kerusakan hati. Efek samping statin yang dapat menyebabkan hepatotoksisitas dapat ditandai dengan peningkatan kadar aminotransferase. Peningkatan kadar enzim hati ini disebabkan karena perubahan komposisi

lipid membran hepatosit yang menyebabkan peningkatan permeabilitas dan kebocoran enzim hati (Mutiara, D. S. M. D. S., & Sunardi, D. 2021).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Hariadini dkk (2020) statin dapat memberikan efek samping lain seperti nyeri perut dan kembung. Efek samping ini dikaitkan dengan gangguan otot, yang mana statin dapat menurunkan kadar koenzim Q10, adanya penghambatan/inhibisi enzim HMG CoA menyebabkan penurunan produksi mevalonat. Mevalonat berperan dalam biosintesis kolesterol, selain itu mevalonat juga berperan dalam biosintesis ubikuinon atau koenzim Q10. Koenzim Q10 adalah faktor penting dalam respirasi mitokondria, jika koenzim Q10 menurun maka akan berpengaruh terhadap otot, hal inilah yang menyebabkan terjadinya nyeri perut dan kembung. Selain itu, simvastatin merupakan golongan obat lipofilik sehingga memiliki target kerja yang luas pada tubuh, termasuk pada jaringan otot sehingga obat ini menunjukkan potensi interaksi yang lebih besar di bandingkan obat golongan statin yang masuk golongan hidrofilik (Mamada dkk., 2018).

II.3 Vitamin D

Vitamin D memiliki fungsi utama yaitu untuk mengatur keseimbangan kadar kalsium dengan mengatur absorpsi kalsium pada usus halus, mengatur interaksi hormon paratiroid agar mobilisasi kalsium pada tulang dapat meningkat, dan untuk mengurangi ekskresi kalsium melalui ginjal. Maka dari itu apabila kekurangan vitamin D, kalsium, fosfat, akibatnya metabolisme tulang yang tidak normal akan terjadi. Vitamin D secara biologis inert dan

harus endogen diaktifkan melalui proses metabolisme oksidatif (Setyorini dkk., 2016).

Vitamin D (D3 dan D2) dihidroksilasi di hati oleh sitokrom Enzim P450 (misalnya sitokrom P450 keluarga 2, subfamili R, polipeptida1 [CYP2R1]) menjadi 25-hidroksivitamin D. (25(OH)D) dan disekresikan dalam sirkulasi, lagi, sebagian besar terikat pada DBP. Karena DBP adalah disintesis di hati, ini merupakan biomarker untuk cedera hati lanjut. Apalagi serumnya konsentrasi 25(OH)D adalah yang paling umum menggunakan biomarker untuk status vitamin D, mengingat lamanya setengah hidup. Hidroksilasi lebih lanjut menjadi 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)₂D) di ginjal mengubah vitamin menjadi bentuk aktifnya (Keane *et al.*, 2018).

Dosis harian untuk vitamin D adalah 600 IU atau 15 mg (Glerup *et al.*, 2000). Dosis manusia yaitu 600 IU/60 kgBB apabila dikonversikan menjadi dosis hewan coba maka akan diperoleh 12,4 IU/200gBB hewan coba.

II.4 Omega-3

Omega-3 adalah asam lemak yang telah ditemukan baik untuk mencerminkan asupan makanan dari asam lemak ini dan bermanfaat terkait dengan faktor risiko utama untuk penyakit kardiovaskular (Holub, 2002). Terapi omega-3 memiliki efek yang signifikan pada ukuran hasil utama yaitu penurunan kadar biomarker berupa ALT dan AST pada pasien dengan penyakit hati seperti hati berlemak ringan (Janczyk *et al.*, 2015).

Dosis omega-3 untuk manusia yaitu 2000 mg/60kgBB dalam sehari dan jika dikonversikan ke dosis hewan coba adalah 41,35 mg/200gBB hewan coba (Su *et al*, 2018).

II.5 DTL (Diet Tinggi Lemak)

Pembuatan pakan diet tinggi lemak dapat dibuat dengan bahan seperti lemak sapi, kuning telur bebek, pakan standar AD II, dan dengan diberikan larutan fruktosa.

a) Lemak hewan

Diet tinggi lemak dapat dilakukan dengan mencampurkan pakan standar dengan lemak sapi untuk meningkatkan profil lipid tikus wistar (Rustini *et al.*, 2017).

b) Kuning telur

Berdasarkan penelitian Hardjana dkk (2016), kuning telur bebek dapat digunakan sebagai pakan diet tinggi lemak untuk memberikan kondisi hiperlipidemia. Kuning telur bebek mengandung terdapat 47,0 gr air; 17,0 gr protein; 35,0 gr lemak; 0,8 gr karbohidrat; 398 kkalori; 150 mg kalsium, 400 mg fosfor, 7,0 mg besi; 2870 si vit A; 0,60 mg vit B1. Sedangkan putih telur bebek mengandung 88,0 gr air; 11,0 gr protein; 0 gr lemak; 0,8 gr karbohidrat; 54 kkalori; 21 mg kalsium; 20 mg fosfor; 0,1 mg besi; 0,01 mg vit B1.

c) Fruktosa

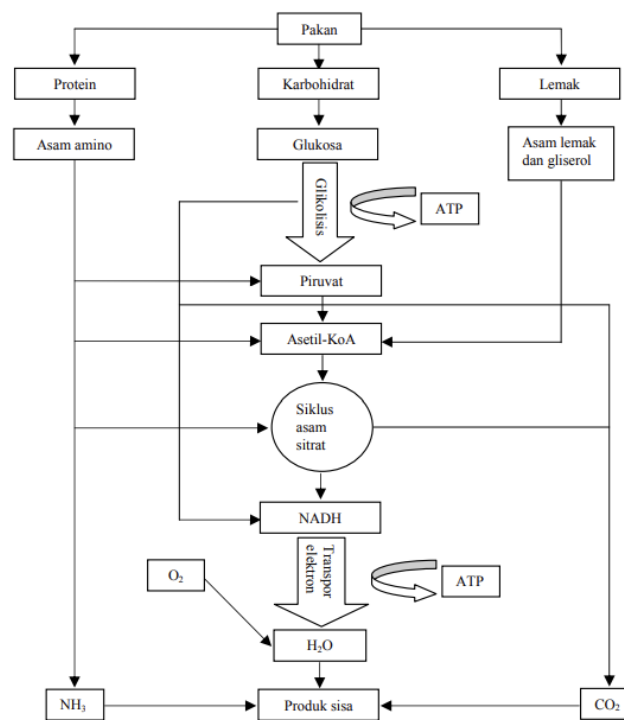
Fruktosa sangat efisien dalam menginduksi lipogenesis. Dengan pemberian fruktosa meningkatkan ekspresi gen lipogenik seperti asam

lemak sintase (FAS), asetil-CoA karboksilase (ACC), dan stearoyl-CoA desaturase (SCD). Sel hati tikus diobati dengan fruktosa menunjukkan penurunan ekspresi PPAR α yang menyebabkan oksidasi lipid penurunan dan peningkatan akumulasi lipid. Konsumsi fruktosa lebih dari 25% kebutuhan energi per hari (sekitar 85 g fruktosa) dapat menyebabkan hipertrigliseridemia dan resistensi insulin. Fruktosa memberikan rasa manis alami seperti rasa buah-buahan. Pemberian fruktosa dapat memberikan peningkatan bobot badan karena fruktosa dapat meningkatkan asupan kalori dan tidak memicu produksi insulin dan peptin sehingga tidak dapat menyebabkan rasa kenyang (Susanti dkk., 2019).

Diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa (DTLF) dapat menyebabkan hiperlipidemia, yang meningkatkan pelepasan asam lemak bebas (FFA) ke hati. FFA hati diesterifikasi dengan gliserol untuk membentuk trigliserida. Akumulasi trigliserida di hati menyebabkan pemecahan lemak dan kerusakan/nekrosis hepatosit. Selain itu, akumulasi FFA juga dapat meningkatkan oksidasi hati dan menginduksi inflamasi hepatosit. Proses ini terjadi di mitokondria dan dapat merusak mitokondria, menyebabkan kematian sel/nekrosis. Kerusakan hati dapat dideteksi dengan memeriksa kadar enzim transaminase (AST dan ALT) dalam hepatosit. Kadar serum AST dan ALT dalam darah meningkat ketika hepatosit rusak. Ini karena ketika sel-sel hati rusak atau mati, permeabilitas membran sel berubah dan enzim dilepaskan dan didistribusikan ke aliran darah, meningkatkan konsentrasinya dalam darah (Sari, 2019).

II.6 Metabolisme lemak

Lipid adalah kelompok senyawa heterogen yang berkaitan menggunakan asam lemak. Lipid oleh tubuh disimpan menjadi produsen energi. Lipid mempunyai struktur utama tersusun dari hidro karbon dan oksigen menggunakan sifat umum yaitu tidak larut pada air, tetapi larut pada pelarut organik seperti benzene, ether, chloroform. Metabolisme mencakup proses anabolisme dan katabolisme. Hati merupakan pusat metabolisme lipid yg bertanggung jawab pada pengaturan kadar lipid pada tubuh (Siregar, F. A., & Makmur, T. 2020).



Gambar 1. Metabolisme zat makanan (karbohidrat, protein dan lemak)

Terdapat 3 tahapan berdasarkan proses katabolisme zat makanan (karbohidrat, lemak & protein) yang terkandung pada pakan hingga didapatkan ATP (adenosine triphosphate) & sebagai waste products. Tahap pertama yaitu

mencerna zat makanan untuk menjadi unit-unit sederhana. Karbohidrat dicerna sebagai gula sederhana (misalnya glukosa), protein dipecah menjadi asam-asam amino kemudian lemak menjadi asam lemak dan gliserol. Tahap ini terjadi pada saluran pencernaan (gastrointestinal).

Tahap ke 2 merupakan glikolisis yang dilanjutkan dengan dekarboksilasi oksidatif, yaitu perombakan menurut unit-unit sederhana (glukosa, asam amino & asam lemak/gliserol) sebagai piruvat & selanjutnya terbentuk acetyl-CoA. Reaksi ini membuat ATP & NADH (nicotinamide adenine dinucleotide hydrogen) pada jumlah terbatas. Pada termin ini, reaksi terjadi pada pada sel, dimulai pada sitosol, lalu berlanjut pada mitokondria . Tahap ketiga terjadi pada mitokondria, yaitu proses oksidasi secara lengkap menurut acetyl-CoA. Hasil akhirnya merupakan ATP & menjadi waste products merupakan H₂O & CO₂. Pada oksidasi protein terdapat tambahan waste product, yaitu NH₃. Adenosine triphosphate yang didapatkan dipakai menjadi tenaga buat reaksi, proses katabolisme berikutnya & untuk keperluan proses pada pada sel (Ulupi, N., & Sumantri, C. 2015).