

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Dislipidemia

2.1.1 Definisi Dislipidemia

Dislipidemia didefinisikan sebagai kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan kadar fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total (K-total), kolesterol LDL (K-LDL), trigliserida (TG), serta penurunan kolesterol HDL (K-HDL) (Perkeni, 2021). Banyak penelitian hingga saat ini menemukan bahwa dislipidemia sebagai penyebab morbiditas, mortalitas, dan biaya pengobatan yang tinggi. Selain itu, dislipidemia merupakan salah satu faktor risiko penting terjadinya penyakit jantung koroner yang merupakan penyebab kematian utama di Amerika Serikat (Herawati & Juslim, 2018).

Tabel 2. 1 Klasifikasi Kadar Lipid Plasma (Perkeni, 2021)

Kolesterol Total (mg/dl)	
• Diinginkan	<200
• Sedikit tinggi (borderline)	200 - 239
• Tinggi	≥240
Kolesterol LDL (mg/dl)	
• Optimal	<100
• Mendekati optimal	100 - 129
• Sedikit tinggi (borderline)	130 - 159
• Tinggi	160 - 189
• Sangat tinggi	≥190
Kolesterol HDL (mg/dl)	
• Rendah	<40
• Tinggi	≥60

Trigliserida (mg/dl)

- | | |
|-------------------------------|-----------|
| • Normal | <150 |
| • Sedikit tinggi (borderline) | 150 - 199 |
| • Tinggi | 200 - 499 |
| • Sangat tinggi | ≥500 |
-

2.1.2 Patofisiologi Dislipidemia

Kolesterol tidak larut dalam air sehingga tidak dapat beredar melalui darah tanpa bantuan. Lipoprotein adalah protein pengangkut berukuran besar yang membantu dalam transportasi karena larut dalam air. Lipoprotein terdiri dari kilomikron, VLDL, IDL, LDL dan HDL yang memiliki karakteristik yang berbeda-beda tergantung pada jumlah kolesterol, trigliserida, fosfolipid dan apolipoprotein. Kilomikron mengandung paling banyak lipid dan sangat sedikit protein, sedangkan HDL mengandung paling banyak protein dan sedikit lipid.

Di usus halus, lemak dari makanan yang dicerna, diemulsikan menjadi misel (asam lemak dan gliserol). Kolesterol dan protein juga diserap. Sehingga trigliserida (asam lemak dan gliserol), kolesterol, dan protein dikemas dan membentuk kilomikron. Kilomikron beredar ke seluruh tubuh dan mengantarkan lipid serta trigliserida (TG) ke jaringan yang membutuhkannya. Sisa kilomikron kemudian dibawa ke hati dan berikatan dengan reseptor LDL.

Makanan yang dikonsumsi dalam bentuk karbohidrat juga akan diserap dan dicerna menjadi bentuk glukosa. Di hati, glukosa mengalami glikolisis dan diubah menjadi piruvat, lalu menjadi *asetil-KoA*. *Asetil-KoA* akhirnya diubah menjadi kolesterol dengan bantuan enzim *HMG-CoA reduktase*. Proses glikolisis juga menghasilkan gliserol. Kombinasi antara gliserol dan asam lemak (terbentuk dari *Asetil-CoA*) akan membentuk trigliserida. Trigliserida, apoprotein fosfolipid dan kolesterol dikemas melalui membentuk lipoprotein. Hati tidak menghasilkan semua jenis lipoprotein. Hanya HDL dan VLDL yang diproduksi di hati.

VLDL mengandung lebih banyak trigliserida (TG) dan lipid. VLDL berfungsi mengangkut lipid dan TG ini ke jaringan yang membutuhkan energi atau sebagai penyimpanan. Jaringan adiposa menyimpan lemak, sementara banyak jaringan lain menggunakan asam lemak sebagai sumber energi. VLDL dibantu enzim lipoprotein lipase yang mengubahnya menjadi IDL. IDL kemudian diubah menjadi LDL. LDL berfungsi mengangkut kolesterol ke jaringan tubuh, itulah sebabnya LDL mengandung kolesterol dalam jumlah terbanyak. Jaringan tubuh membutuhkan kolesterol untuk memproduksi hormon dan menjaga kestabilan membran sel.

Setelah LDL mengantarkan kolesterol ke jaringan, kolesterol tersebut kembali ke hati. LDL kemudian berikatan dengan reseptor LDL yang dapat didaur ulang untuk membentuk lebih banyak lipoprotein atau dikeluarkan dalam empedu. Kelebihan kolesterol akan diekskresikan melalui empedu agar keseimbangan kolesterol dalam tubuh tetap terjaga. HDL berperan dalam mengambil kelebihan kolesterol dan membawanya kembali ke hati. HDL yang telah penuh dengan kolesterol akan berikatan dengan reseptor *scavenger* dan selanjutnya akan didaur ulang atau diekskresikan, tergantung pada kebutuhan kolesterol dalam tubuh (Dipiro *et al.*, 2020).

2.1.3 Klasifikasi Dislipidemia

Dislipidemia diklasifikasikan menjadi 2, yaitu (Dipiro *et al.*, 2020):

1. Dislipidemia primer, merupakan dislipidemia akibat kelainan genetik. Pasien dengan dislipidemia sedang disebabkan oleh hiperkolesterolemia poligenik dan dislipidemia kombinasi familial. Pasien dengan dislipidemia berat umumnya disebabkan oleh hiperkolesterolemia familial, dislipidemia remnan, dan hipertrigliseridemia primer.
2. Dislipidemia sekunder, merupakan dislipidemia yang dapat diklasifikasikan 4D (*diet, drugs, disorder and diseases*). Mengenai pola makan, peningkatan kolesterol dapat disebabkan oleh penggunaan alkohol yang berlebihan, anoreksia, penambahan berat badan, asupan karbohidrat yang berlebihan, dan asupan lemak jenuh yang tinggi. Obat-obatan tertentu juga dapat meningkatkan LDL dan TG meliputi antipsikotik atipikal, diuretik, beta blocker, glukokortikoid, estrogen dan

progestin oral, tacrolimus, dan siklosporin. Gangguan metabolisme tertentu dapat menyebabkan ketidakseimbangan kolesterol, seperti sindrom nefrotik, gagal ginjal, obstruksi bilier, dan hipotiroidisme. Terakhir ada kondisi penyakit komorbid seperti hipotiroidisme, kehamilan, obesitas, sindrom ovarium polikistik (PCOS), diabetes yang tidak terkontrol, penyakit hati, dan penyakit ginjal kronis.

2.1.4 Faktor Risiko Dislipidemia

Beberapa perilaku kesehatan dapat memengaruhi dan meningkatkan kadar lipid dalam tubuh, seperti riwayat keluarga dengan dislipidemia, merokok, kurangnya aktivitas fisik, pola makan yang tidak sehat, obesitas, konsumsi alkohol, diabetes yang tidak terkontrol, dan masalah pada kelenjar tiroid juga dapat meningkatkan risiko gangguan lipid dalam tubuh. Faktor risiko terkait pola makan meliputi konsumsi buah, kacang, biji-bijian, dan sayuran yang kurang, serta asupan lemak jenuh yang tinggi (Siregar & Boy, 2022).

2.1.5 Tatalaksana Dislipidemia

1. Terapi Non-Farmakologi

Penatalaksanaan non-farmakologi yang dapat dilakukan yaitu (Perkeni, 2021):

a. Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik yang disarankan meliputi program latihan dengan durasi minimal 30 menit per sesi, yang dilakukan 4 hingga 6 kali seminggu, dengan intensitas sedang (membakar 4 - 7 kkal/menit) dan pengeluaran kalori minimal 200 kkal per hari. Kegiatan yang direkomendasikan antara lain jalan cepat, bersepeda statis, atau berenang. Tujuan aktivitas fisik harian bisa dicapai dalam satu sesi atau dibagi menjadi beberapa sesi sepanjang rangkaian dalam sehari (setiap sesi minimal 10 menit). Bagi beberapa pasien, beristirahat sejenak di antara aktivitas fisik dapat membantu meningkatkan kepatuhan terhadap program tersebut. Selain itu latihan aerobik disarankan juga untuk melakukan latihan penguatan otot minimal 2 hari dalam seminggu.

b. Terapi Nutrisi Medis

Untuk orang dewasa, disarankan mengonsumsi diet rendah kalori yang meliputi buah-buahan dan sayuran (minimal 5 porsi per hari), biji-bijian (minimal 6 porsi per hari), ikan, dan daging tanpa lemak. Konsumsi lemak jenuh, lemak trans, dan kolesterol harus dibatasi, sementara makronutrien yang dapat menurunkan kadar LDL-C sebaiknya mencakup stanol/sterol nabati (2 g per hari) dan serat larut air (10-25 g per hari).

c. Berhenti Merokok

Merokok adalah faktor risiko utama, terutama untuk penyakit jantung koroner, penyakit pembuluh darah perifer, dan stroke. Merokok dapat mempercepat pembentukan plak di pembuluh koroner dan meningkatkan risiko pecahnya plak, yang sangat berbahaya bagi individu dengan aterosklerosis koroner yang parah. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa merokok berdampak negatif pada kadar K-HDL dan rasio K-LDL/K-HDL. Merokok juga memengaruhi lipid setelah makan, termasuk trigliserida. Berhenti merokok setidaknya dalam 30 hari dapat secara signifikan meningkatkan kadar K-HDL.

2. Terapi Farmakologi

Prinsip dasar dalam terapi farmakologi untuk dislipidemia adalah untuk menurunkan risiko terkena penyakit kardiovaskular. Pilihan terapi farmakologi diantaranya (Perkeni, 2021):

a. Statin

Mekanisme kerja Statin adalah mengurangi pembentukan kolesterol di hati dengan menghambat secara kompetitif kerja dari enzim *HMG-CoA reduktase*. Pengurangan konsentrasi kolesterol intraseluler meningkatkan ekspresi reseptor LDL pada permukaan hepatosit yang berakibat meningkatnya pengeluaran K-LDL dari darah dan penurunan konsentrasi dari K-LDL dan lipoprotein apo-B lainnya termasuk trigliserida. Sediaan statin yang saat ini tersedia dipasaran adalah simvastatin 5-80 mg, atorvastatin 10-80 mg, rosuvastatin 5-40 mg, pravastatin 10-

80 mg, fluvastatin 20-40 mg (80 mg *extended release*), lovastatin 10-40 mg (10-60 mg *extended release*) dan pitavastatin 1-4 mg. Golongan statin pada umumnya diminum sekali sehari di waktu malam hari. Efek samping yang ditimbulkan dari statin ini yaitu miopati dan peningkatan enzim hati.

b. Bile Acid Sequestrants

Mekanisme kerja obat ini adalah menurunkan kolesterol melalui hambatan terhadap absorpsi asam empedu pada sirkulasi enterohepatik dengan akibat sintesis asam empedu oleh hati sebagian besar akan berasal dari cadangan kolesterol hati sendiri. Proses katabolisme kolesterol oleh hati tersebut akan dikompensasi dengan peningkatan aktivitas reseptor LDL yang pada akhirnya akan menurunkan LDL-K dalam sirkulasi darah. Terdapat 3 jenis obat bile acid sequestrants yaitu cholestyramine, colestipol, dan colesevelam. Efek samping yang ditimbulkan yaitu gangguan pencernaan, konstipasi dan penurunan absorpsi obat lain.

c. Asam Fibrat

Obat ini bekerja mengaktifkan enzim lipoprotein lipase yang kerjanya memecahkan trigliserid. Selain menurunkan kadar trigliserid, obat ini juga meningkatkan kadar kolesterol- HDL yang diduga melalui peningkatan apoprotein A-I, dan A-II. Terdapat 4 jenis obat asam fibrat yaitu gemfibrozil, bezafibrat, ciprofibrat, dan fenofibrat. Efek samping yang ditimbulkan yaitu flushing, gout, hiperglikemia, hepatotoksitas dan gangguan pencernaan.

d. Asam Nikotinik (Niacin)

Mekanisme kerja niacin adalah menghambat enzim *hormone sensitive lipase* di jaringan adiposa, dengan demikian akan mengurangi jumlah asam lemak bebas. Diketahui bahwa asam lemak bebas ada dalam darah yang sebagian akan ditangkap oleh hati dan akan menjadi sumber pembentukan VLDL. Dengan menurunnya sintesis VLDL di hati, akan mengakibatkan penurunan kadar trigliserida dan kolesterol-LDL di plasma. Pemberian asam nikotinik juga dapat meningkatkan kadar K- HDL. Efek samping yang ditimbulkan yaitu dispepsia, batu empedu, dan miopati.

e. Ezetimibe

Obat golongan ezetimibe ini bekerja dengan menghambat absorpsi kolesterol oleh usus halus. Pertimbangan penggunaan ezetimibe adalah untuk menurunkan kadar K-LDL, terutama pada pasien yang tidak tahan terhadap pemberian statin atau sebagai kombinasi dengan statin untuk mencapai penurunan kadar K-LDL yang lebih banyak.

f. Inhibitor PCSK9

Merupakan antibodi monoklonal yang berfungsi untuk menginaktivasi *Proprotein Convertase Subtilisin-kexin Type 9* (PCSK9). PCSK9 sendiri berperan dalam proses degradasi dari reseptor LDL (LDLR), sehingga bila dihambat maka akan meningkatkan ekspresi dari LDLR pada hepatosit yang pada akhirnya menurunkan kadar K-LDL. Obat golongan ini diberikan melalui suntikan secara subkutan. Terdapat dua jenis obat inhibitor PCSK9 yang sudah dipasarkan yaitu alirocumab dan evolocumab. Efek samping yang ditimbulkan yaitu gatal pada daerah suntikan, ISK, faringitis, bronkitis, diare, mialgia dan influenza.

g. Asam Lemak Omega – 3 (Minyak Ikan)

Golongan obat ini diantaranya, *inhibitor microsomal transfer protein* (MTP), *thyroid hormone mimetic*, *apo B antisense oligonucleotide* (mipomersen) dan *LDL apheresis*.

2.2 Lipid

Lipid merupakan substansi lemak, agar dapat larut dalam darah, molekul lipid harus terikat pada molekul protein yang dikenal dengan nama apolipoprotein, dan sering disingkat dengan nama apo. Senyawa lipid dengan apolipoprotein dikenal sebagai lipoprotein. Tergantung dari kandungan lipid dan jenis apolipoprotein yang terkandung maka dikenal lima jenis lipoprotein yaitu kilomikron, very low density lipoprotein (VLDL), intermediate density lipoprotein (IDL), low-density lipoprotein (LDL), dan high density lipoprotein (HDL) (Perkeni, 2021).

2.3 Kolesterol

Kolesterol adalah senyawa lemak kompleks yang dihasilkan oleh tubuh (khususnya organ hati) dan ditemukan dalam sel darah merah, membran sel, dan otot. Karena kolesterol tidak dapat larut dalam cairan darah, kolesterol harus dikemas bersama protein untuk dapat dikirim ke seluruh tubuh, membentuk partikel yang disebut lipoprotein. Jadi, lipoprotein berfungsi sebagai pembawa kolesterol dalam darah. Faktor yang menyebabkan kadar kolesterol tinggi antara lain jenis kelamin (pria beresiko memiliki kadar kolesterol tinggi dibandingkan perempuan), dan usia (semakin bertambahnya usia maka kadar kolesterol cenderung semakin tinggi) (Rosmaini *et al.*, 2022).

2.4 Trigliserida

Trigliserida merupakan komponen lipid utama dalam asupan makanan, yaitu sekitar 98% dari total lipid dan 2% sisanya terdiri atas fosfolipid dan kolesterol (bebas dan ester). Trigliserida disimpan dalam jaringan adiposa, otot rangka, hati, paru - paru, dan usus untuk menyediakan energi untuk proses metabolisme (Iswanto, 2018). Adapun rentang normal untuk nilai kadar trigliserida yaitu <150 mg/dL (Perkeni, 2021). Kadar trigliserida yang berlebihan akan meningkatkan risiko terjadinya aterosklerosis dan penyakit arteri koroner, namun jika kandungan trigliserida yang terlalu rendah juga dapat menimbulkan efek buruk pada arteri. Kadar trigliserida akan meningkat, jika mengkonsumsi makan terlalu banyak tanpa olahraga (Santoso *et al.*, 2023).

2.5 Kolesterol Total

Kolesterol total adalah meliputi nilai keseluruhan dari kolesterol LDL, HDL dan juga trigliserida. Kolesterol total yaitu jumlah dari total kolesterol dalam darah (Santoso *et al.*, 2023). Rentang normal untuk nilai kadar kolesterol total yaitu <200 mg/dL (Perkeni, 2021). Peningkatan kadar kolesterol total dapat meningkatkan steonosis arteri sehingga meningkatkan risiko penyakit jantung koroner. Kadar kolesterol total dipengaruhi oleh beberapa faktor salah satunya yaitu asupan. *The National Cholesterol Education Program* merekomendasikan asupan kolesterol tidak

lebih dari 200 mg/hari (Fitranti & Marthandaru, 2016).

2.6 Tinjauan Tanaman Girang (*Leea indica* (Burm. F.) Merr.)

2.6.1 Klasifikasi Tanaman

Tanaman Daun Girang diklasifikasikan sebagai berikut (Bais, 2013):

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Vitales
Famili	: Leeaceae
Genus	: <i>Leea</i>
Species	: <i>L. indica</i>
Binomial name	: <i>L. indica</i> (Burm. F.) Merr.

2.6.2 Deskripsi Tanaman



Gambar 2.1. Tanaman Girang (*Leea indica* (Burm. F.) Merr.) (Amalia *et al.*, 2023)

Girang merupakan tanaman yang berfamili *Leeaceae*, termasuk dalam tumbuhan perdu berkayu, dengan daun bergerigi dan memiliki buah majemuk berbentuk bulat. *Leea indica* biasanya disebut dengan nama umum yaitu Girang, dalam

bahasa Melayu biasanya disebut dengan Mali-mali hantu, dalam bahasa sunda disebut dengan Silungkar. Tumbuhan girang dapat dimanfaatkan sebagai obat berbagai penyakit. Selain itu tanaman girang memiliki pola persebaran yang baik dan beberapa masyarakat sekitar memanfaatkan tumbuhan tersebut (Amalia *et al.*, 2023).

2.6.3 Morfologi Tanaman

Girang memiliki ciri-ciri tumbuhan yang memiliki akar dengan susunan perakaran tinggang bulat, memiliki serabut yang banyak dengan warna akar coklat, akar utama terlihat jelas dan lebih besar. Batang yang dimiliki tumbuhan girang berhabitus perdu serta tinggi pada fase pra-reproduktif berukuran 0,25 - 0,80 m dengan diameter 11,6 cm dan belum ditemukan bunga atau buah. Fase reproduktif dengan tinggi batang 3 – 4 m diameter 16,2 cm sudah ditemukan bunga. Untuk fase post-reproduktif dengan tinggi batang 3 - 5 m diameter 8 cm. Dengan arah tumbuh tegak lurus dan percabangan simpodial dengan bentuk bulat dan batang tumbuhan berwarna coklat.

Daun yang dimiliki oleh tumbuhan girang dengan karakteristik daun berwarna hijau yang merupakan daun majemuk dengan tata letak berhadapan, bentuk daun jorong, tepi daunnya bergerigi, permukaan daun licin pada bagian atas dan kasar pada bagian bawah, terlihat runcing pada bagian pangkal daun dan meruncing pada bagian ujungnya. Tekstur daunnya seperti kertas dengan panjang daun 3,8 - 16 cm dan lebarnya 1,8 - 9 cm. Bunga pada tumbuhan girang ini merupakan bunga majemuk berbatas dan memiliki malai rata yang berwarna putih kekuningan. Letak bunga pada tumbuhan yaitu pada bagian ketiak (axila), memiliki kelopak sebanyak 5 dengan keadaan berlekatan, memiliki mahkota bunga sebanyak 5 dengan keadaan berlekatan dan memiliki benang sari sebanyak 5 dengan keadaan berlekatan, serta memiliki putik tunggal. Buah yang dimiliki oleh tumbuhan girang yaitu termasuk kedalam buah sejati berdaging, tipe buahnya merupakan buah buni dan berwarna hijau keunguan (Amalia *et al.*, 2023).

2.6.4 Fitokimia Tanaman

Berdasarkan analisis fitokimia penelitian terdahulu menyatakan bahwa tanaman girang menunjukkan adanya berbagai metabolit sekunder tanaman seperti alkaloid, flavonoid, glikosida, fenolik, saponin, steroid, tanin, dan terpenoid (Khuniad *et al.*, 2022).

2.6.5 Kajian Farmakologi Tanaman

Bagian – bagian tanaman daun girang yang dimanfaatkan secara farmakologis meliputi daun, buah, akar dan kulit batang. Daunnya dapat digunakan sebagai analgesik, antioksidan, antidiabetik dan antidiare. Kulit batangnya digunakan untuk hepatoprotektif. Akarnya digunakan sebagai PDE inhibitor. Buahnya digunakan untuk pengobatan gatal-gatal dan dapat membantu menghilangkan mata ikan pada kulit. Dan untuk seluruh bagian tanaman digunakan sebagai antiinflamasi dan antioksidan (Khuniad *et al.*, 2022).

2.7 Tinjauan Ekstraksi

2.7.1 Ekstraksi

Ekstraksi adalah proses pemisahan suatu zat berdasarkan perbedaan kelarutannya terhadap dua cairan yang tidak saling larut. Prinsip ekstraksi adalah melarutkan senyawa polar dalam pelarut polar dan senyawa non polar dalam senyawa non polar (Fakhruzy *et al.*, 2020).

2.7.2 Metode Ekstraksi

1. Maserasi

Maserasi merupakan salah satu metode ekstraksi yang dilakukan secara dingin atau dalam suhu ruang tanpa ada peningkatan suhu atau pemanasan. Dengan demikian, teknik maserasi membutuhkan bantuan ekstraksi dengan cara pengocokan atau pengadukan yang berulang agar dapat mempercepat waktu larutan penyari dalam mengekstraksi sampel (Handoyo, 2020). Waktu terbaik perendaman untuk memperoleh rendemen yang maksimal adalah 36 – 48 jam (Wahyuni *et al.*, 2020).

2. Refluks

Refluks yaitu metode ekstraksi panas dengan pelarut pada temperatur titik didihnya, selama waktu tertentu dengan jumlah pelarut terbatas yang relatif konstan dan adanya pendingin balik. Prinsip dari metode refluks adalah pelarut yang digunakan akan menguap pada suhu tinggi, namun akan didinginkan dengan kondensor sehingga pelarut yang tadinya dalam bentuk uap akan mengembun pada kondensor dan turun lagi ke dalam wadah reaksi sehingga pelarut akan tetap ada selama reaksi berlangsung (Susanty & Bachmid, 2016).

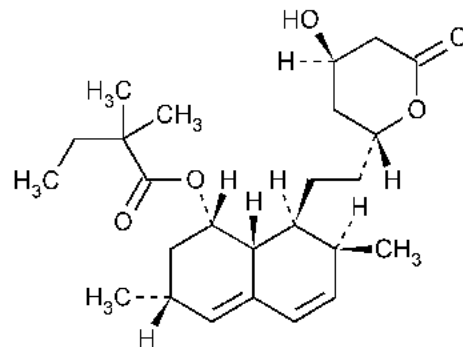
3. Sokletasi

Proses ekstraksi sokletasi yaitu suatu proses transfer massa dari fase padat ke fase cair yang lebih dikenal dengan ekstraksi padat cair. Prinsip dari sokletasi yaitu penyaringan yang berulang-ulang sehingga hasil yang didapat sempurna dan pelarut yang digunakan relatif sedikit. Pelarut yang digunakan dalam metode sokletasi yaitu yang mudah menguap dan dapat melarutkan senyawa. Peristiwa ekstraksi sokletasi ini meliputi tiga tahapan yaitu difusi zat warna dari dalam padatan ke permukaan padatan lalu perpindahan massa zat warna dari permukaan padatan ke cairan dan difusi zat warna di dalam cairan (Riniati *et al.*, 2019).

2.8 Simvastatin

Simvastatin merupakan obat yang digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol dalam darah. Mekanisme kerja simvastatin yaitu dengan menghambat enzim *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reduktase* yang secara kompetitif akan menghambat proses biosintesis kolesterol di dalam tubuh, sehingga akan merubah *asetil-CoA* menjadi asam mevalonat yang merupakan prekursor kolesterol.

Struktur kimia simvastatin dengan gugus naftalena, dua karbon siklik, dan lakton siklik. Simvastatin memiliki kelarutan yang rendah dalam air, dan permeabilitasnya yang tinggi. Berat molekul simvastatin adalah 418,56 dan merupakan bahan yang praktis tidak larut dalam air (Imran *et al.*, 2023).



Gambar 2.2. Struktur Simvastatin (Departemen Kesehatan RI, 2020)

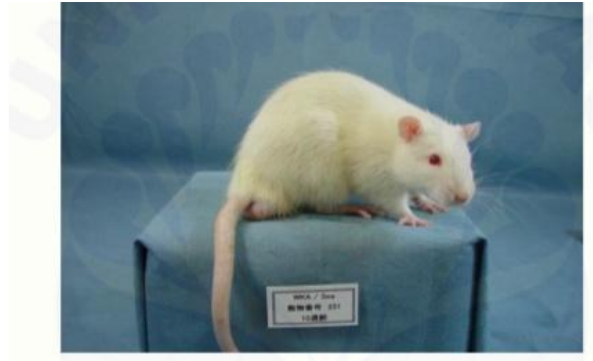
Simvastatin tersedia sebagai pro-obat dalam bentuk lakton tidak aktif yang farmakokinetiknya baru dimulai setelah obat terabsorpsi dalam saluran pencernaan dan dihidrolisis secara enzimatis *in vivo* menjadi bentuk hidroksi yang aktif (Pokhrel, 2024). Dosis maksimum penggunaan simvastatin yang dianjurkan adalah 80 mg perhari, dan tidak dianjurkan pada pasien baru melainkan pada pasien yang sudah menggunakan simvastatin sebelumnya. Umumnya pada pasien usia lanjut dosis simvastatin dimulai dari dosis terkecil menuju dosis yang dapat efektif terhadap penurunan LDL yang dikehendaki (Erwinanto *et al.*, 2017).

2.9 Tikus

Klasifikasi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) menurut Suckow (2006) adalah sebagai berikut:

<i>Kingdom</i>	: <i>Animalia</i>
<i>Phylum</i>	: <i>Chordata</i>
<i>Subphylum</i>	: <i>Vertebrata</i>
<i>Class</i>	: <i>Mammalia</i>
<i>Orde</i>	: <i>Rodentia</i>
<i>Family</i>	: <i>Muridae</i>
<i>Genus</i>	: <i>Rattus</i>

Species : *Rattus norvegicus*



Gambar 2.3. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) (Takauchy, 2011)

Hewan laboratorium atau hewan percobaan adalah hewan yang sengaja dipelihara dan diternakkan untuk dipakai sebagai hewan model guna mempelajari dan mengembangkan berbagai macam bidang ilmu dalam skala penelitian atau pengamatan laboratorium. Penggunaan tikus sebagai hewan percobaan juga didasarkan atas pertimbangan ekonomis dan kemampuan hidup tikus hanya 2-3 tahun dengan lama reproduksi 1 tahun. Pada percobaan ini digunakan tikus putih jantan sebagai binatang percobaan karena tikus putih jantan dapat memberikan hasil penelitian yang lebih stabil karena tidak dipengaruhi oleh adanya siklus menstruasi dan kehamilan seperti pada tikus betina. Tikus putih jantan juga mempunyai kecepatan metabolisme obat yang lebih cepat dan kondisi biologis tubuh yang lebih stabil dibanding tikus betina.

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) adalah hewan pengerat, mempunyai respon yang cepat dan telah banyak digunakan sebagai hewan percobaan, dikarenakan tikus merupakan hewan yang mewakili hewan mamalia untuk memberikan gambaran ilmiah yang ditemukan pada manusia dan hewan lainnya. Sehingga kelengkapan organ, kebutuhan nutrisi, metabolisme, sistem reproduksi, pernafasan, peredaran darah dan ekskresi mirip dengan manusia (Fitriani N, 2016).

2.10 Etik Pada Hewan Coba

Penggunaan hewan percobaan, sebagaimana dimaksud dalam ayat (1), harus memperhatikan prinsip-prinsip etika (LIPI, 2019) sebagai berikut:

1. *Replacement* atau penggantian yaitu mengacu pada metode menggantikan hewan coba dengan model lain.
2. *Reduction* atau pengurangan yaitu strategi menggunakan jumlah hewan coba seminimal mungkin berupa pengurangan perlakuan yang menyebabkan sakit dan stres, tanpa mengurangi validitas data.
3. *Refinement* atau perbaikan yaitu mengubah sistem prosedur penelitian untuk meningkatkan kesejahteraan hewan coba.

2.11 Uji Aktivitas Antidislipidemia

Pengujian yang dilakukan dengan menggunakan metode preventif, pengujian dilakukan dengan memberikan induksi dan pengobatan secara bersamaan melalui pemberian peroral, dengan tujuan agar pemberian obat dapat mencegah kenaikan kadar trigliserida dan kadar kolesterol total. Kadar kolesterol darah ditetapkan dengan pengukuran *Enzymatic Endpoint Method* menggunakan microlab. Sebelumnya, darah diambil melalui mata (*sinus orbitalis*) dengan menggunakan pipa hematokrit, darah diambil pada hari pertama (setelah aklimasi) dan dihitung sebagai (T0). Kemudian darah di ambil kembali pada hari ke-29. Kolesterol total dan trigliserida ditentukan secara enzimatik menggunakan reagen kit kolesterol total dan trigliserida merek Proline® (Sulaeman *et al.*, 2022).