

## **BAB II. TINJAUAN PUSTAKA**

### **2.1 Diabetes Melitus (DM)**

#### **2.1.1 Definisi**

Diabetes melitus didefinisikan sebagai sekelompok gangguan metabolisme kronis yang ditandai dengan kadar glukosa darah tinggi yang berhubungan dengan pankreas yang tidak mensekresi atau memproduksi insulin yang cukup. Selain hiperglikemia, DM dikaitkan dengan abnormalitas metabolisme lemak dan protein. Tanpa pengobatan yang efektif, DM dapat menyebabkan komplikasi akut seperti ketoasidosis diabetikum dan sindrom hiperglikemik hiperosmolar. Hiperglikemia kronis juga dapat merusak pembuluh darah dan saraf, mengakibatkan komplikasi mikrovaskuler, makrovaskuler, dan neuropatik (Dipiro et al., 2020; Katzung, 2018; Petersmann et al., 2019).

Diabetes melitus memiliki gejala 3P, yaitu *polifagia* (banyak makan), *poliuria* (banyak buang air kecil), dan *polidipsia* (banyak minum). Selain ditandai dengan meningkatnya kadar gula darah, penyakit diabetes juga ditandai dengan adanya glukosa dalam urin (*glycosuria*) dan peningkatan buang air kecil disebabkan glukosa yang diekskresikan bersama banyak air. Hal tersebut menyebabkan timbul rasa haus yang berlebihan, lemas, menurunnya massa tubuh serta cepat lelah. Hal tersebut menyebabkan tubuh akan memetabolisme lemak dengan tujuan untuk mencukupi kebutuhan energi, diikuti pembentukan zat-zat perombakan, seperti asam hidroksibutirat, diasetat, dan aseton yang menjadikan darah menjadi bersifat asam. keadaan ini, yang dikenal sebagai ketoasidosis, terutama terjadi kepada pasien DM tipe I. Hal ini sangat berbahaya karena dapat menyebabkan *coma diabeticum* hingga memiliki napas berbau aseton (Tjay & Rahardja, 2015).

Diabetes melitus disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, glukagon, dan hormon lainnya, yang menyebabkan metabolisme karbohidrat dan lemak menjadi tidak normal. Hal ini sering dikaitkan dengan resistensi insulin, terutama pada orang dengan diabetes tipe 2. Setelah makan, asupan karbohidrat meningkatkan kadar glukosa plasma dan merangsang pelepasan hormon inkretin dari usus dan pelepasan insulin dari sel pankreas menyebabkan hiperinsulinemia yang akan menekan produksi glukosa hepatis, menekan pelepasan glukagon dan mendorong pengambilan glukosa oleh jaringan perifer (Dipiro et al., 2020).

### **2.1.2 Klasifikasi Diabetes**

#### **1) Diabetes melitus tipe 1**

Diabetes tipe 1 diakibatkan oleh rusaknya pankreas pada sel beta sehingga terjadinya insufisiensi insulin atau insulin tidak dapat diproduksi. Diabetes tipe ini biasanya diderita oleh usia remaja atau anak-anak yang diakibatkan adanya reaksi dimana sistem kekebalan tubuh sendiri menyerang sel beta pankreas yang memproduksi insulin atau disebut autoimun. Pada DM tipe 1, pasien membutuhkan pemberian insulin setiap waktu untuk mempertahankan homeostatis kadar glukosa dalam darah. Meskipun penyebab diabetes tipe I masih belum jelas, namun perubahan faktor risiko lingkungan dan/atau infeksi virus merupakan indikasi kuat yang menyebabkan timbulnya reaksi autoimun. Gejala utama diabetes tipe ini yaitu rasa lapar dan haus yang berlebihan, seringnya berkemih, penurunan berat badan, perubahan penglihatan dan kelelahan (Okur et al., 2017).

#### **2) Diabetes melitus tipe 2**

Diabetes Tipe 2 diakibatkan oleh sekresi insulin yang terus menerus menyebabkan disfungsi sel dan/atau penggunaan insulin oleh tubuh tidak efisien yang disebakan resistensi insulin. Diabetes tipe 2 merupakan DM yang paling khas. Pada tipe ini, insulin mampu diproduksi oleh tubuh tetapi tidak efektif dan menjadi tidak mencukupi dikarenakan resistensi insulin. Efek disregulasi insulin juga mempengaruhi metabolisme lemak menyebabkan peningkatan fluks asam lemak, peningkatan kadar trigliserida dan penurunan *High Density Lipoprotein* (HDL). Gejala diabetes tipe 2 umumnya tidak tampak seperti gejala tipe 1 sehingga DM tipe 2 seringkali tidak terdiagnosis selama bertahun-tahun, dan menyebabkan komplikasi. Beberapa faktor risiko diabetes tipe 2 yaitu kelebihan berat badan, aktivitas fisik dan gizi yang buruk, etnis, riwayat keluarga, usia lanjut dan pernah mengalami diabetes gestasional (Okur et al., 2017).

#### **3) Diabetes gestasional/kehamilan**

Diabetes gestasional pertama kali muncul pada awal trimester ketiga dan berkembang selama kehamilan. Perubahan hormonal selama kehamilan serta aktivitas metabolisme yang tinggi menyebabkan peningkatan resistensi insulin sehingga ibu tidak dapat mempertahankan homeostatis gula dalam darah. Penyebab diabetes gestasional dapat berupa faktor genetik, epigenetik, dan lingkungan. Namun, pada sebagian besar kasus disebabkan oleh gagalnya sel pankreas dalam mengatasi kelebihan metabolit dalam tubuh, yang akhirnya menyebabkan resistensi insulin, hiperglikemia, dan peningkatan pasokan glukosa ke janin. Selain itu,

peningkatan lipolisis, peradangan kronis, glukoneogenesis, stres oksidatif, dan faktor plasenta berkontribusi pada patologi diabetes gestational. Pasien dengan diabetes gestasional ini cenderung akan mengalami diabetes tipe 2 pada usia lanjut. Penilaian risiko, pencegahan serta terapi perlu diawali dengan kunjungan prenatal pertama karena pengaturan glukosa sangat penting untuk menurunkan kemungkinan terjadinya abortus spontan, cacat lahir serta bayi yang lahir dengan berat badan berlebih atau kematian perinatal (Dipiro et al., 2020; Plows et al., 2018).

### **2.1.3 Terapi Diabetes**

Pasien diabetes tipe 1 yang berusia kurang dari 40 tahun terapi yang digunakan adalah pemberian insulin, hal ini dikarenakan sel beta pankreas pada diabetes tipe 1 tidak dapat memproduksi insulin lagi. Sedangkan untuk pendekatan awal yang direkomendasikan dalam terapi diabetes tipe 2 yaitu kombinasi perubahan gaya hidup yang efisien serta penggunaan obat-obatan antidiabetik. Hal ini dilakukan untuk mencapai kontrol metabolisme yang baik. Perubahan gaya hidup utama yang dapat dilakukan adalah diet sehat dan aktivitas fisik, untuk mengurangi risiko pengembangan diabetes tipe 2, peningkatan sensitivitas insulin dalam jaringan, meningkatkan kadar glukosa dan lipid, mengatur tekanan darah, dan mendukung sistem kardiovaskular, yang bersama-sama mengarah pada penurunan berat badan dan kualitas hidup yang lebih baik (Blahova et al., 2021). Adapun obat-obatan antidiabetes oral meliputi:

#### **1) Sulfonilurea**

Sulfonilurea bekerja dengan meningkatkan pelepasan insulin dari pankreas, menurunkan kadar glukagon serum dan menutup saluran kalium di jaringan ekstrapankreas. Efek samping hipoglikemi dapat terjadi pada pemberian jangka panjang sulfonilurea. Sulfonilurea diklasifikasikan sebagai agen generasi pertama dan generasi kedua. Skema klasifikasi didasarkan pada potensi relatif. Agen generasi pertama (klorpropamida, tolazamid, dan tolbutamida) memiliki potensi yang lebih rendah dibandingkan dengan obat generasi kedua (glyburide, glipizide, dan glimepiride), dan jarang digunakan karena risiko efek samping yang lebih tinggi. Sulfonilurea dipakai dalam memonitor hiperglikemia pada pasien DM tipe 2 yang tidak dapat mengatur gula darah dengan diet saja. Penggunaan obat ini dikontraindikasikan untuk pasien DM tipe I, kehamilan dan menyusui (Dipiro et al., 2020; Goodman & Gilman, 2011; Katzung, 2018).

## 2) Biguanid

Metformin merupakan satu-satunya obat golongan biguanid. Metformin berperan dalam penurunan kadar glukosa melalui pengurangan produksi glukosa hepatis melalui pengaktifan AMP kinase. Pada jaringan perifer (otot) metformin dapat meningkatkan sensitivitas insulin, yang memungkinkan peningkatan uptake glukosa ke dalam sel otot. Dalam hal ini, metformin tidak berefek langsung pada sel, akan tetapi meningkatkan sensitivitas insulin yang menyebabkan konsentrasi insulin berkurang. Selain itu metformin dapat menurunkan glukoneogenesis. Studi membuktikan pula bahwa metformin dapat meningkatkan perbaikan profil lipid darah, melalui peningkatan HDL, penurunan LDL dan trigliserida sehingga dapat mengurangi terjadinya komplikasi makrovaskular dan berperan dalam perbaikan fibrinolisis (Dipiro et al., 2020; Goodman & Gilman, 2011; Tjay & Rahardja, 2015).

## 3) Thiazolidindion (TZD)

Pioglitazone dan rosiglitazone adalah obat golongan TZD yang saat ini disetujui FDA untuk pengobatan DM tipe 2. TZD berikatan dengan reseptor aktivator proliferator peroksisom- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ), dimana sebagian besar berada pada sel lemak dan sel vaskular. Transkripsi beberapa gen yang berperan memetabolisme glukosa dan lipid serta homeostatis energi akan berubah karena adanya aktivasi PPAR- $\gamma$ . Sensitivitas insulin pada otot, hati, dan jaringan lemak ditingkatkan serta resistensi insulin dapat menurun. Oleh karena itu terjadi peningkatan uptake glukosa ke dalam jaringan lemak dan otot serta meningkatnya daya tampung penyimpanan di jaringan. Hal ini mengakibatkan kadar glukosa, insulin dan asam lemak bebas dalam darah serta glukoneogenesis dalam hati menurun (Dipiro et al., 2020; Tjay & Rahardja, 2015).

## 4) Agonis reseptor *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP1-RAs)

Mekanisme kerja obat golongan ini adalah memicu atau meningkatkan produksi insulin oleh sel beta pankreas. Sepanjang hiperglikemia, peningkatan kadar glukagon diturunkan sehingga mengakibatkan penurunan *output* glukosa hepatis. Agen-agen ini juga memiliki efek langsung pada lambung melalui sistem saraf otonom untuk memperlambat pengosongan lambung, sehingga mengurangi pengeluaran glukosa yang berhubungan dengan makanan dan dapat meningkatkan rasa kenyang melalui sistem saraf pusat. Mekanisme ini menghasilkan pengurangan glukosa dan berat badan. GLP-1 RA juga diperkirakan dapat mempertahankan dan melindungi sel beta pankreas terhadap apoptosis yang diinduksi sitokin. Semua GLP1-RA memiliki ketahanan dari degradasi cepat oleh enzim dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). Contoh obat golongan GLP1-RA adalah eksenatid dan liraglutide (Dipiro et al., 2020).

### 5) Inhibitor Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP4)

Obat penghambat DPP-4 yang telah disetujui oleh FDA yaitu sitagliptin, linagliptin, alogliptin dan saxagliptin. Obat-obat tersebut menghambat enzim DPP-4 yang bertanggung jawab atas hidrolisis dari hormon inkretin, akibatnya kadar inkretin meningkat sehingga terjadi degradasi cepat GLP-1 dan GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*), yang akhirnya terjadi peningkatan pelepasan insulin, penurunan sekresi glukagon dan penurunan kadar glukosa darah puasa maupun postprandial (Katzung, 2018).

### 6) Inhibitor Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2)

Agen penghambat SGLT-2 yang sudah diizinkan FDA adalah dapagliflozin, canagliflozin, ertugliflozin dan empagliflozin. Glukosa plasma dapat menurun oleh inhibitor SGLT-2 dengan mencegah ginjal menyerap kembali glukosa ke dalam peredaran darah, yang mengakibatkan ekskresi glukosa dalam urin meningkat. Dengan menghambat SGLT-2, ambang tubulus ginjal untuk reabsorpsi glukosa diturunkan dan glukosuria terjadi pada tingkat konsentrasi glukosa plasma yang lebih rendah (Dipiro et al., 2020).

### 7) Inhibitor $\alpha$ -Glucosidase

Miglitol serta akarbosa bekerja di usus sebagai inhibitor kompetitif  $\alpha$ -glukosidase, yang menurunkan penyerapan pati, dekstrin dan disakarida.  $\alpha$ -glukosidase pankreas berfungsi sebagai enzim untuk mempermudah pencernaan pati. Akibat absorpsi karbohidrat yang tertunda ini, maka peningkatan glukosa plasma postprandial menjadi tumpul. Inhibitor  $\alpha$ -glukosidase dapat dipakai sebagai terapi tunggal untuk pasien lansia atau juga untuk pasien hiperglikemia postprandial. Pemakaian miglitol dan akarbosa dilakukan sebelum makan. Inhibitor glukosidase dapat secara signifikan meningkatkan HbA1c pada DM tipe 2 dengan kondisi sangat hiperglikemik. Tetapi, untuk pasien hiperglikemia ringan sampai sedang, potensi penurunan glukosa dari inhibitor glukosidase adalah sekitar 30-50% dari agen antidiabetik oral lainnya. Efek samping dari obat golongan ini adalah, perut kembung, diare, dan flatulensi (Goodman & Gilman, 2011).

### 8) Meglitinide

Repaglinid adalah obat pertama golongan meglitinid. Obat ini berperan dalam memicu pengeluaran insulin dari sel beta dengan mengatur refluks kalium melalui saluran kalium. Senyawa ini mempunyai mekanisme kerja seperti sulfonilurea, perbedaannya yaitu pengikatan terjadi di tempat lain dan durasi efeknya lebih rendah (Tjay & Rahardja, 2015).

#### **2.1.4 Induksi Diabetes (Aloksan)**

Aloksan (5,5-dihidroksil pirimidin-2,4,6-trion) adalah senyawa organik turunan urea yang merupakan analog glukosa yang bersifat sitotoksik dan karsinogen. Aloksan memiliki kesamaan struktural (bentuk molekul) dengan glukosa sehingga pergerakannya masuk melewati membran plasma menuju sel beta pankreas diangkut melalui mekanisme transpor difusi terfasilitasi yang melibatkan protein transporter glukosa 2 (GLUT2) yang terletak di membran plasma. Aloksan secara selektif dapat mendektruksi sel pankreas melalui mekanisme stres oksidatif. Dalam 24-72 jam aloksan menyebabkan penurunan glikogen hati dan terutama efek sitotoksiknya disebabkan oleh perubahan menjadi radikal anionik yang merusak pankreas, sehingga pada akhirnya menurunan kadar insulin (Husna et al., 2019; Macdonald et al., 2018).

Aloksan adalah zat kimia yang paling umum dipakai untuk menginduksi terjadinya diabetes melitus karena harganya yang lebih murah dan kemudahan dalam mendapatkannya. Aloksan memiliki stabilitas yang kurang baik, dengan waktu paruh sekitar 1,5 menit, sehingga aloksan dapat dengan mudah terdegradasi jika dibiarkan dalam larutan berair. Oleh karena itu, bila digunakan sebagai agen diabetogenik, harus dibuat segar. Selain itu hal yang penting diperhatikan dalam penggunaan aloksan adalah dosis. Kisaran dosis aloksan untuk induksi diabetes cukup sempit dan bahkan overdosis ringan dapat menyebabkan kematian hewan uji. Hasil pengujian menunjukkan dosis yang sangat rendah (80, 100 dan 120 mg/kgBB) tidak dapat menginduksi diabetes. Dosis sedang (130 mg/kgBB) aloksan secara perlahan menginduksi diabetes namun tingkat keparahan hiperglikemia kurang optimal. Dosis aloksan 140 mg/kgBB memiliki efek yang paling cepat dan signifikan menginduksi diabetes pada tikus Long Evans dan dapat mempertahankan peningkatan kadar glukosa hingga akhir durasi penelitian. Sementara peningkatan dosis aloksan ringan (150 mg/kgBB) juga dapat dengan cepat menginduksi diabetes. Dosis yang paling banyak digunakan dalam penelitian adalah dosis 150 mg/kgBB. Peningkatan dosis lebih lanjut (160 mg/kgBB) menyebabkan kematian yang cepat dari tikus percobaan, hal ini kemungkinan besar disebabkan karena kerusakan total pankreas dan organ vital lainnya. Aloksan bekerja secara selektif menghancurkan pulau beta pankreas yang menyebabkan defisiensi insulin, hiperglikemia dan ketosis yang mengakibatkan kematian hewan percobaan yang tinggi dan dapat menyebabkan toksisitas nekrotik sel tubulus ginjal (Rahman et al., 2017).

Penelitian Ojewale et al. (2020) menggunakan aloksan dosis 150 mg/kg dalam menginduksi diabetes. Hasil pengujian menunjukkan bahwa aloksan dosis 150 mg/kg dapat meningkatkan

kadar gula darah tikus kurang lebih 5 kali lipat lebih tinggi dibandingkan sebelum pemberian induksi. Kadar gula darah terus meningkat atau dipertahankan hingga minggu kedua, pada minggu keempat kadar gula darah menurun dibandingkan minggu kedua. Selain itu pemberian aloksan dapat membuat kadar LDL, kolesterol total, trigliserida meningkat serta menurunkan kadar HDL hingga akhir pengujian (minggu ke-6 setelah penginduksi). Sehingga dosis 150 mg/kg dapat digunakan dalam menginduksi diabetes dan juga dislipidemia (Ojewale et al., 2020).

## 2.2 Dislipidemia

### 2.2.1 Definisi

Dislipidemia merupakan kelainan metabolisme lemak yang dapat dilihat dari meningkatnya lipid dalam darah atau hiperlipidemia (hiperkolesterolemia) dan menurunnya *High Density Lipoprotein Cholesterol* (HDL-C). Dislipidemia adalah penyebab paling utama aterosklerosis serta kondisi terkait aterosklerosis, yaitu penyakit jantung koroner (PJK), penyakit serebrovaskular iskemik, dan penyakit pembuluh darah perifer. Kondisi ini menyebabkan sebagian besar morbiditas dan mortalitas pada orang dewasa dan usia lanjut. Lipoprotein yang mengandung apolipoprotein (apo) B-100 akan menyalurkan lemak ke dinding arteri. Lipoprotein tersebut adalah *Low Density Lipoprotein* (LDL), *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL), *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), dan lipoprotein(a) (Lp[a]). Lipoprotein sisa yang terbentuk selama katabolisme kilomikron yang memiliki protein B-48 (apo B-48) juga dapat masuk ke dinding arteri dan menyebabkan aterosklerosis (Goodman & Gilman, 2011; Katzung, 2018).

Rendahnya HDL-C merupakan subtipe dislipidemia lain yang dapat terjadi karena resistensi insulin, aktivitas fisik, diabetes, merokok, asupan karbohidrat tinggi, dan disebabkan beberapa obat. Pada pasien dengan HDL-C yang rendah, target utama pengobatan tetap LDL-C, tetapi penekanan pada peningkatan aktivitas fisik, berhenti merokok dan penurunan berat badan merupakan terapi tambahan yang direkomendasikan. Hipertrigliseridemia, HDL-C yang rendah, dan peningkatan LDL-C merupakan suatu keadaan dislipidemia diabetik (Dipiro et al., 2020).

### 2.2.2 Lipid dan Lipoprotein

Secara kimia, asam lemak merupakan bagian lipid dasar dari trigliserida dan fosfolipid, yang berupa asam organik hidrokarbon berantai panjang. Meskipun kolesterol tidak mempunyai

asam lemak, tetapi inti sterolnya dibentuk dari bagian molekul asam lemak, yang memberikan banyak sifat fisik dan kimia lipid lain. Trigliserida digunakan tubuh untuk simpanan energi yang digunakan dalam proses metabolisme, hampir mirip dengan karbohidrat. Namun, sebagian lipid, seperti sejumlah kecil trigliserida, fosfolipid dan kolesterol dipakai dalam mensintesis hampir semua membran sel tubuh serta digunakan untuk melakukan fungsi seluler (Hall, 2016).

Komponen utama lipid darah antara lain kolesterol, asam lemak bebas, trigliserida (minyak), dan fosfolipida, dengan sifat tidak bersatu dalam darah yang komponen terbesarnya adalah air. Oleh sebab itu lipid dibawa melalui plasma, ke dalam inti partikel dengan cangkang (*shell*) hidrofilik yang terdiri dari kolesterol bebas dan fosfolipid. *Shell* ini juga tersusun dari protein yang dikenal sebagai apolipoprotein atau apoprotein yang bertindak sebagai penanda sel reseptör. Senyawa kompleks dengan protein transpor ini disebut lipoprotein yaitu suatu makromolekul yang mampu menyatu dengan darah. Sebagian besar dari plasma lipoprotein dibentuk di dalam hati. Lipoprotein merupakan makromolekul kompleks yang strukturnya memiliki protein dan lipid, berupa kolesterol bebas dan teresterifikasi, trigliserida, dan fosfolipida. Komponen protein, yang dikenal sebagai apolipoprotein, dapat memberikan stabilitas struktural untuk lipoprotein, dan juga dapat berguna sebagai ligan dalam hubungan atau interaksi lipoprotein dengan reseptör atau berperan dalam kofaktor pada proses enzimatik yang mengontrol metabolisme lipoprotein. Lipid yang paling tidak larut dalam air dari semua lipoprotein yaitu ester kolesterol dan trigliserida, sedangkan komponen yang lebih polar atau larut dalam air yaitu apoprotein, fosfolipid, dan kolesterol tidak teresterifikasi yang berada di permukaan (Goodman & Gilman, 2011; Tjay & Rahardja, 2015). Secara fisiologis dan diagnosis klinis terdapat empat kelompok utama lipoprotein yang penting, adalah (Murray et al., 2009):

### 1) Kilomikron

Kilomikron merupakan lipoprotein dengan densitas terendah dan jumlahnya bergantung pada jumlah lipid makanan yang dicerna. Kilomikron disintesis dalam saluran pencernaan oleh enterosit, yang merupakan sel khusus dalam penyerapan biomolekuler (misalnya, ion, air, gula, peptida, asam amino, lipid, dan vitamin). Kilomikron disintesis dari asam lemak trigliserida makanan serta kolesterol yang diserap dari usus halus oleh sel epitel dengan protein apolipoprotein B-48 (apoB-48). Kilomikron yang baru disintesis memasuki limfe usus dan selanjutnya ditransfer ke sirkulasi sistemik melalui duktus torakalis. Setelah memasuki aliran darah, kilomikron akan berikatan dengan apolipoprotein, seperti apoC-II dari HDL. ApoC-II

adalah koenzim yang mengaktifkan lipoprotein lipase perifer, yang memungkinkan pelepasan lipid dari kilomikron ke otot dan jaringan adiposa. Dalam kondisi fisiologis normal, kilomikron terdapat dalam darah selama 1-5 jam setelah makan dan sepenuhnya dieliminasi dari sirkulasi dalam 12 jam (Busatto et al., 2020).

## 2) ***Very Low Density Lipoprotein (VLDL)***

VLDL disekresikan oleh hepar untuk membawa trigliserida ke jaringan perifer bersama kilomikron. VLDL memiliki berat jenis yang sangat rendah, memiliki diameter 40-100 nm yang dapat mengganggu plasma. Partikel LDL hampir semua terbentuk dari VLDL. Lipoprotein lipase (LPL) akan menghidrolisis trigliserida VLDL, untuk dihasilkan *free fatty acid* agar disimpan di adiposit yang berguna dalam penyimpanan energi atau sintesis adenosin trifosfat (ATP). Pengeluaran trigliserida menghasilkan partikel sisa (IDL), yang sebagian di antaranya mengalami endositosis langsung oleh hepar. Sisa VLDL akan dibentuk menjadi LDL melalui pengeluaran lebih lanjut trigliserida yang dijembatani oleh lipase hati. Proses ini menjelaskan kejadian klinis "*beta shift*" yaitu meningkatnya LDL (lipoprotein beta) dalam serum bersamaan dengan meredanya hipertrigliseridemia. Meningkatnya kadar LDL juga akan terjadi karena meningkatnya produksi VLDL akibat penurunan penguraian LDL (Busatto et al., 2020; Katzung, 2018).

## 3) ***Low Density Lipoprotein (LDL)***

LDL dapat disebut sebagai kolesterol jahat karena ketika jumlah LDL dalam darah berlebihan, akan menyebabkan penumpukan, penebalan dan pengerasan progresif pada dinding arteri. Proses ini, yang disebut aterosklerosis, yang dapat menyebabkan pembentukan plak (atau ateroma) yang mengubah dan menghambat aliran darah. Ketika jantung tidak memperoleh darah kaya oksigen yang cukup, angina pektoris dapat berkembang. Selain itu, plak dapat terlepas dan membentuk trombus, yang dapat menyebabkan penghentian aliran darah secara tiba-tiba. LDL membawa hampir sekitar  $\pm 95\%$  kolesterol dari hati, tempat reseptor LDL berada, menuju ke jaringan. Penghilangan LDL dari plasma melalui reseptor ini adalah mekanisme utama untuk mengontrol kadar LDL. Dalam beberapa kasus, oksi-LDL, yang merupakan kolesterol teroksidasi oleh radikal bebas, dapat menumpuk di dinding saluran darah dan dapat menyebabkan aterosklerosis (Zodda et al., 2018).

#### 4) **High Density Lipoprotein (HDL)**

HDL akan mengambil kolesterol berlebih dan asam lemak yang tidak dipakai oleh jaringan perifer untuk menuju ke hati kembali dan dikonversi menjadi asam empedu menggunakan bantuan enzim LCAT (*Lecithin Cholesterol Acyl Transferase*). Endapan Oksi-LDL di dinding aliran darah akan dilarutkan secara kimiawi dan akan diangkut ke hati. Lipoprotein HDL memiliki densitas paling tinggi. HDL juga disebut sebagai lipoprotein yang melindungi terjadinya penyakit jantung koroner. Perlindungan oleh HDL terjadi melalui proses *reverse cholesterol transport*, yang merupakan proses dimana kolesterol berlebih dari sel di angkut ke hati untuk diekskresikan. Selain itu, HDL memberikan perlindungan terhadap aterogenesis dengan mekanisme yang berhubungan dengan proses anti-inflamasi, anti-oksidatif, antiagregasi dan antikoagulasi. Kilomikron dan VLDL tidak bersifat aterogenik disebabkan diameternya yang besar, tidak memungkinkan untuk melewati dinding arteri. Sedangkan partikel LDL dengan diameternya yang kecil (18-25 nm) dapat melewati dinding arteri dengan mudah serta menjadi penyebab utama munculnya aterosklerosis. Lipoprotein dengan diameter paling kecil (5-12 nm) yaitu HDL memiliki sifat antianterogenik sehingga dapat membawa kolesterol dari dinding pembuluh darah ke hati untuk diekskresikan (Tjay & Rahardja, 2015).

#### 2.2.3 Klasifikasi Kadar Lipid Dalam Plasma

Tabel 2.1. Klasifikasi kadar lipid dalam plasma

Kolesterol total (mg/dL)	
<200	Normal
200-239	Garis batas tinggi
≥ 240	Tinggi
LDL-C (mg/dL)	
<100	Optimum
100-129	Hampir optimum
130 -159	Garis batas tinggi
160-189	Tinggi
≥190	Sangat tinggi
HDL-C (mg/dL)	
<40	Rendah(Pria)
<50	Rendah(Wanita)
Trigliserida (mg/dL)	
<150	Normal
150-199	Garis batas tinggi
200-499	Tinggi
≥500	Sangat tinggi

(Dipiro et al., 2020)

#### **2.2.4 Etiologi Dislipidemia**

Penyebab yang mendasari dislipidemia dikategorikan menjadi dua, yaitu dislipidemia primer dan sekunder. Faktor genetik yang meningkatkan kadar lipid dapat diturunkan dan menyebabkan dislipidemia primer atau familial. Sebaliknya, gaya hidup, penyakit, obat-obatan, dan diet semuanya dapat menyebabkan kadar lipid abnormal dan menyebabkan dislipidemia sekunder atau dapatan (Dipiro et al., 2020).

##### **1) Dislipidemia primer atau dislipidemia familial**

Dislipidemi primer adalah kelainan genetik dalam metabolisme kolesterol yang dapat dilihat dari nilai LDL-C yang sangat tinggi. faktor yang berkontribusi adalah adanya kelainan genetik tertentu yang dapat menyebabkan peningkatan atau penurunan lipoprotein yang berbeda. Dislipidemia primer menghasilkan peningkatan risiko aterosklerosis dini karena peningkatan kadar kolesterol yang signifikan. Ada berbagai jenis dislipidemia familial, termasuk hiperkolesterolemia, hipertrigliseridemia, hiperlipidemia gabungan, dan gangguan metabolisme HDL-C, kelebihan lipoprotein dan *familial chylomicronemia syndrome*. *Familial chylomicronemia syndrome* merupakan kelainan genetik langka yang ditandai oleh defisiensi lipoprotein lipase (LPL) yang menyebabkan terjadinya hipertrigliserida yang ekstrem. Dengan tidak adanya LPL, kadar kilomikron yang berlebihan menumpuk, dan kadar TG plasma lebih dari 1.000 mg/dL (Dipiro et al., 2020; Elkins et al., 2019).

##### **2) Dislipidemia sekunder atau dapatan**

Dislipidemia yang disebabkan oleh gangguan nonlipid lebih besar prevalensinya dibandingkan gangguan metabolisme lipid bawaan. Penyebab umum dari dislipidemia sekunder adalah diabetes yang tidak terkontrol, hipotiroidisme, disfungsi hati dan ginjal, serta obesitas. Obat-obatan seperti kontrasepsi oral, protease inhibitor, retinoid, kortikosteroid, dan steroid androgenik juga dapat menyebabkan dislipidemia sekunder. Penyebab dislipidemia sekunder perlu dievaluasi terlebih dahulu sebelum memulai strategi pengobatan, karena seringkali dislipidemia sekunder dapat teratasi dengan dimaksimalkannya manajemen pengobatan penyebab dislipidemia dan/atau dengan dihentikannya obat-obatan penyebab peningkatan lipid (Elkins et al., 2019).

#### **2.2.5 Terapi Dislipidemia**

Terapi lini pertama dalam mengatasi gangguan lipoprotein adalah perubahan gaya hidup. Apabila hal tersebut tidak mencukupi, maka digunakan agen penurun lipid yang harus dipilih

berdasarkan kemampuannya dalam menurunkan risiko penyakit aterosklerosis (Dipiro et al., 2020). Adapun obat-obat yang dapat digunakan sebagai antidislipidemia adalah:

### **1) Inhibitor kompetitif HMG-CoA reduktase (Statin)**

Statin dapat menurunkan kadar kolesterol melalui tiga mekanisme yang saling terkait. Pertama adalah penghambatan selektif dan kompetitif 3-hidroxymetilglutaryl-koenzim A reduktase (HMG-CoA reduktase), yaitu enzim untuk memperlambat pengubahan HMG-CoA menjadi asam mevalonat, prekursor sterol, termasuk kolesterol. Kedua, statin memiliki mekanisme yang tidak langsung, yaitu meningkatkan absorpsi LDL yang dimediasi reseptör, sehingga dapat mengurangi LDL plasma dan juga mengurangi VLDL dan IDL, yang termasuk prekursor LDL. Ketiga, mekanisme statin menurunkan kadar LDL-C dalam plasma. Secara khusus, atorvastatin dan rosuvastatin menghasilkan penurunan TG yang nyata, karena obat ini dapat mengeliminasi banyak VLDL yang banyak mengandung trigliserida (Zodda et al., 2018).

### **2) Niasin (asam nikotinat)**

Pada sebagian besar pasien, niasin dapat menurunkan kadar VLDL dan LDL, dan lipoprotein. Obat ini juga dapat secara signifikan meningkatkan kadar HDL. Niasin menurunkan produksi LDL dengan cara menghambat sekresi VLDL. Selain itu, niasin juga dapat menurunkan trigliserida dengan meningkatkan pengeluaran VLDL menggunakan jalur LPL. Obat niasin tidak memiliki efek pada produksi asam empedu. Niasin menghambat lipase intraselular jaringan adiposa melalui pensinyalan yang dimediasi oleh reseptör serta mengurangi pembentukan VLDL dengan menurunkan aliran asam lemak bebas ke hati (Katzung, 2018).

### **3) Turunan asam fibrat**

Fibrat merupakan turunan dari asam fibrat dengan mekanisme kerja bergantung pada aktivasi reseptör intraseluler *peroksisom proliferator-activated receptor* (PPAR alpha), yang menyebabkan beberapa perubahan dalam metabolisme. Perubahan tersebut adalah peningkatan sintesis apoAI dan apoAII yang merupakan protein pembentuk HDL, peningkatan ekspresi ABCA1, yang secara aktif berpartisipasi dalam transfer kolesterol balik, penurunan produksi apoCIII sehingga terjadi penghambat fisiologis lipoprotein lipase dan penurunan kadar TG dalam aliran darah, mengatasi peradangan melalui penghambatan jalur faktor inti kappa B, pengurangan stres oksidatif dan memiliki efek antitrombotik. Efek aktivasi PPAR-alpha tersebut menghasilkan perbaikan profil lipid dan menyebabkan banyak efek pleiotropik, yang tidak bergantung pada efek lipid dan lebih menonjol pada subjek yang menderita dislipidemia

aterogenik dan sindrom metabolik. Obat-obatan yang termasuk dalam golongan fibrat adalah fenofibrat, gemfibrozil, bezafibrat, dan ciprofibrat (Okopień et al., 2017).

#### **4) Resin pengikat asam empedu**

Normalnya asam empedu, metabolit kolesterol, secara efisien direabsorpsi di jejunum dan ileum. Ekskresi mengalami kenaikan hingga 10x lipat jika resin digunakan, yang menyebabkan meningkatnya pengubahan kolesterol menjadi asam empedu di hepar melalui  $7\alpha$  hidroksilasi, yang normalnya dikontrol oleh umpan-balik negatif asam empedu. Berkurangnya pengaktifan reseptor FXR oleh asam empedu dapat menyebabkan peningkatan ringan trigliserida plasma, tetapi juga dapat memperbaiki metabolisme glukosa pada pasien dengan diabetes. Peningkatan penyerapan LDL dan IDL dari plasma diakibatkan meningkatnya jumlah reseptor LDL, terutama di hati. Oleh karena itu, pasien dengan hiperkolesterolemia familial homozigot yang reseptornya tidak berfungsi tidak efektif jika diberikan resin, tetapi mungkin berfungsi untuk pasien dengan kondisi heterozigot kombinasi disertai kerusakan reseptor (Katzung, 2018).

#### **5) Ezetimib**

Ezetimib merupakan obat pertama dari golongan obat dengan mekanisme menghambat absorpsi kolesterol oleh usus. Ezetimibe merupakan inhibitor kuat penyerapan kolesterol yang mengikat protein dan bukan protein seperti protein pengangkut Niemann-Pick C1 (NPC1L1) yang secara selektif menghambat penyerapan kolesterol empedu dan makanan dari usus kecil. Ezetimibe dapat diberikan sebagai monoterapi atau kombinasi dengan statin untuk menurunkan kadar LDL-C (Boutari et al., 2021).

### **2.3 Diabetes Dislipidemia**

#### **2.3.1 Definisi dan Patofisiologi**

Diabetes dislipidemia merupakan dislipidemia sekunder atau dislipidemia yang disebabkan karena suatu penyakit. Dislipidemia merupakan salah satu tanda dari diabetes. Dislipidemia diabetes tipe 2 ditandai dengan tingginya trigliserida dan rendahnya kolesterol *high-density lipoprotein* (HDL). Penelitian telah menunjukkan bahwa rendahnya kadar HDL merupakan faktor independen bukan hanya untuk penyakit kardiovaskular namun juga pada perkembangan diabetes. Selain itu, tiginya LDL dan terbentuknya VLDL berkontribusi pada peningkatan kecepatan terjadinya aterosklerosis bahkan sebelum diabetes didiagnosis. Pada diabetes tipe 1, hipertrigliseridemia dapat terjadi, tetapi kadar kolesterol HDL seringkali normal atau bahkan tinggi kecuali pada pasien nefropati. Selain itu, pasien dengan diabetes menunjukkan kelainan

kualitatif dan kinetik untuk semua lipoprotein (Abbasi et al., 2013; Hirano, 2018; Schofield et al., 2016).

Sejumlah faktor yang berperan pada perubahan metabolisme lipid pada pasien diabetes yaitu defisiensi atau resistensi insulin, adipositokin, dan hiperglikemia. Defisiensi atau resistensi insulin mengaktifkan *intracellular hormone-sensitive lipase* yang meningkatkan pelepasan asam lemak non-esterifikasi atau *non-esterified fatty acids* (NEFA) dari trigliserida yang disimpan di jaringan adiposa. Kadar NEFA yang tinggi dalam sirkulasi meningkatkan pembentukan trigliserida di hati yang berkaitan dengan peningkatan sekresi apolipoprotein B (apoB). Selain itu, pengaruh penghambatan normal insulin pada produksi apoB hati dan sekresi trigliserida dalam VLDL hilang, dan VLDL yang disekresi lebih besar dan lebih banyak mengandung trigliserida. Selain terjadi hipertrigliseridemia, juga terjadi penurunan penguraian VLDL. Lipoprotein lipase yang berada pada endotel vaskular sangat menentukan kecepatan pembuangan trigliserida dari sirkulasi darah. Berbeda dengan *intracellular hormone-sensitive lipase*, lipoprotein lipase ini dapat diturunkan regulasinya pada keadaan resistensi atau defisiensi insulin. Pengurangan aktivitas lipoprotein lipase ini juga berkontribusi pada dislipidemia postprandial. Trigliserida serum yang meningkat menandakan perkembangan diabetes melitus tipe 2, terutama bila dikaitkan dengan sindrom metabolik atau penyakit jantung koroner. Trigliserida memiliki korelasi searah dengan kolesterol, obesitas, intoleransi glukosa, merokok, dan hiperurisemia, sedangkan trigliserida berkebalikan dengan kolesterol HDL. Pengeluaran trigliserida oleh lipase hati menghasilkan partikel HDL dan *small dense LDL*. LDL yang bersirkulasi diyakini tidak berpartisipasi secara langsung dalam aterogenesis, tetapi harus terlebih dahulu mengalami perubahan struktur agar memungkinkan apoB-nya yang akan bertindak sebagai ligan untuk reseptor ambilan makrofag monosit di dinding arteri dan memicu pembentukan sel busa (*foam cell*) (Hirano, 2018; Schofield et al., 2016).

### 2.3.2 Terapi Diabetes Dislipidemia

Selain perubahan gaya hidup seperti diet rendah lemak atau kolesterol dan olahraga, dalam memperbaiki dislipidemia pada pasien diabetes tipe 2 memerlukan terapi farmakologi guna untuk mencapai target lipid dan lipoprotein yang direkomendasikan (Vijayaraghavan, 2010).

Terapi farmakologi yang dapat digunakan yaitu:

### **1) Agen penurun lipid**

Agen penurun lipid yang direkomendasikan sebagai pengobatan farmakologis awal dalam menurunkan LDL-C penderita diabetes tipe 2 adalah golongan statin. Statin diberikan pada pasien yang memiliki penyakit kardiovaskular yang jelas atau berusia di atas 40 tahun dan memiliki peningkatan risiko kardiovaskular. Penelitian telah menunjukkan bahwa terapi statin dosis tinggi efektif dalam mencapai tujuan LDL-C, anti-aterogenik dan penurunan risiko penyakit kardiovaskular. Agen penurun lipid lain yang dapat digunakan adalah niasin. Niasin telah digunakan untuk mengobati dislipidemia pada pasien dengan diabetes tipe 2 untuk meningkatkan kadar HDL-C tetapi pada dosis tinggi dapat memperburuk hiperglikemia. Ezetimibe, inhibitor penyerapan kolesterol selektif, adalah agen penurun lipid yang efektif bila digunakan sebagai monoterapi dan berguna pada pasien yang tidak dapat mentoleransi terapi statin. Ezetimibe juga dapat digunakan dalam kombinasi dengan terapi statin untuk kemanjuran penurun lipid yang lebih besar. Ezetimibe dengan atorvastatin, misalnya, dapat memberikan penurunan LDL-C yang setara dengan penurunan yang dicapai atorvastatin dosis tinggi, tetapi dengan tolerabilitas yang lebih baik pada beberapa pasien, dan mungkin menjadi terapi tambahan yang berguna pada penderita dengan diabetes tipe 2 yang menunjukkan respons yang tidak memadai dalam pengobatan statin. Agen penurun lipid lainnya, seperti fenofibrates, belum menunjukkan tingkat kemanjuran dan penurunan resiko penyakit kardiovaskular yang sama seperti statin. Agen farmakologis yang meningkatkan HDL juga tampaknya memberikan manfaat yang rendah terhadap kardiovaskular (Gupta et al., 2019; Leon, 2015; Vijayaraghavan, 2010).

### **2) Agen penurun glukosa**

Agen penurun glukosa yang secara langsung meningkatkan resistensi insulin dapat pula memiliki efek pada kadar lipid, terutama kadar TG. Agen ini dapat mengubah rasio lipoprotein HDL menjadi partikel HDL yang lebih anti-aterogenik. Salah satu obat yang menjadi pilihan utama adalah metformin. Metformin telah terbukti mengurangi kadar LDL-C, TC, dan TG serta dapat meningkatkan kadar HDL-C. Demikian pula, pioglitazone telah terbukti mengurangi kadar TG dan meningkatkan kadar HDL-C. Sebaliknya, rosiglitazone telah terbukti menurunkan kadar LDL-C, TC, dan meningkatkan HDL-C, meskipun thiazolidinedione ini tidak mempengaruhi kadar TG. Kedua obat thiazolidinediones telah terbukti meningkatkan ukuran partikel LDL dan menurunkan oksidasi LDL. Meskipun penggunaan monoterapi sulfonilurea belum dikaitkan dengan perubahan signifikan dalam profil lipid, penambahan akarbose pada terapi sulfonilurea tidak hanya meningkatkan kontrol glikemik, tetapi juga

memberikan perbaikan pada parameter lipid, terutama kadar TG (Tjay & Rahardja, 2015; Vijayaraghavan, 2010).

## 2.4 Kajian Tanaman

### 2.4.1 Sambung Nyawa (*Gynura procumbens*)

Sambung nyawa atau disebut ngokilo di beberapa daerah, merupakan tumbuhan semak semusim yang dapat tumbuh hingga 1-3 meter. Sambung nyawa tumbuh vertikal dengan batang lunak, penampang bulat, memiliki banyak cabang dan berwarna ungu kehijauan. Memiliki helaian daun berwarna hijau, berbentuk bulat telur memanjang atau lanset yang tersusun bergantian, ujung daun runcing, pangkal daun membulat dan sisi daun rata atau sedikit bergelombang. Permukaan daun memiliki rambut halus dengan bagian atas memiliki warna hijau kekuningan, sedangkan bagian bawahnya hijau muda. Secara empiris daun sambung nyawa digunakan untuk mengobati kanker, mengatasi darah tinggi, antidabetes dan antiinflamasi (Martini et al., 2019).



Gambar 2.1 Tanaman *Gynura procumbens*  
(Tan et al., 2016)

Sambung nyawa termasuk ke dalam suku Asteraceae atau *compositae* yang dapat diklasifikasi sebagai berikut (Mou & Dash, 2016):

Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae
Bangsa	: Asterales
Suku	: Asteraceae
Marga	: Gynura
Jenis	: <i>Gynura procumbens</i>

Kandungan kimia *Gynura procumbens* yang penting dalam memberikan efek terapeutik yaitu, seperti flavonoid, saponin, tanin, terpenoid, dan sterol glikosida. Beberapa senyawa tersebut adalah kaempferol, quercetin, kaempferol-3-O- $\beta$ -Dglucopyranoside, kaempferol-3-O-rutinoside, rutin, asam klorogenat dan 3,5-dicaffeoilquinate methyl ester, terpenoid, tanin, alkaloid, saponin, dan astragalinin (Ashraf, 2019). Salah satu kandungan aktif yang berperan sebagai antidislipidemia adalah *caffeoylequinic acids*. Berdasarkan penelitian Murugesu et al. (2017) dan Murugaiyah et al. (2018), bahwa dari dua fraksi ekstrak etanol daun sambung yang diuji yaitu fraksi kaya caffeoylequinic dan fraksi asam klorogenat (salah satu asam caffeoylequinic utama), hasil menunjukkan keduanya memiliki efek antihiperlipidemia yang kuat, dengan signifikan menurunkan kolesterol total, LDL-C, trigliserida, VLDL-C, indeks aterogenik dan indeks risiko koroner. Tetapi hanya fraksi kaya caffeoylequinic yang meningkatkan HDL-C. Fraksi kaya caffeoylequinic menunjukkan efek yang lebih baik daripada asam klorogenat saja (Murugaiyah et al., 2018; Murugesu et al., 2017).

#### 2.4.2 Bandotan (*Ageratum conyzoides*)

Di Indonesia, *Ageratum conyzoides* adalah tanaman liar yang banyak diketahui sebagai gulma atau tanaman pengganggu. Tanaman ini termasuk ke dalam tanaman semusim yang tumbuh lurus dengan bagian bawah tanaman berbaring, memiliki tinggi kira-kira 30-90 cm serta memiliki banyak cabang. Batangnya bulat dan berambut, akarnya akan keluar jika menyentuh tanah. Posisi daun saling berhadapan dan bersilang (*compositae*). Memiliki daun dengan bentuk bulat telur dengan pangkal membulat dan ujung meruncing dengan sisi daun bergerigi. Secara tradisional, bandotan dipakai dalam pengobatan demam, luka, antibakteri, insektisida dan bermanfaat bagi penderita diabetes (Dalimartha, 2000; Ulung, 2014).



Gambar 2.2 Tanaman *Ageratum conyzoides*  
(Thorat et al., 2018)

Bandotan termasuk kedalam suku Asteraceae atau *compositae* yang dapat diklasifikasi sebagai berikut (Thorat et al., 2018):

Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiosperm
Kelas	: Eudicots
Bangsa	: Asterales
Suku	: Asteraceae
Marga	: Ageratum
Jenis	: <i>Ageratum conyzoides</i>

Herba bandotan memiliki berbagai kandungan kimia seperti kaempferol, glikosida (rhamnoside), chromene, quercetin, stigma-7-en-3-ol, sitosterol, stigmasterol, scutellarein, asam fumarat, asam caffeic, alkaloid pirolizidin, saponin, turunan ageratochromene, dan alkana (N. Yadav et al., 2019). Dalam penelitian Adelakun et al. (2018) menunjukan bahwa kemampuan ekstrak daun *Ageratum conyzoides* dalam menurunkan kadar kolesterol, diperantara dengan adanya beberapa komponen fitokimia, seperti serat, saponin dan flavonoid. Saponin mencegah penyerapan kolesterol usus yang berlebihan sehingga dapat mengurangi risiko penyakit kardiovaskular seperti hipertensi. Ekstrak *Ageratum conyzoides* dapat menurunkan lipid serum terkait dengan kapasitas pelepasan insulin dari konstituen fitokimianya (Adelakun et al., 2018).

Dalam penelitian Atawodi et al. (2017), kandungan kimia yang ditemukan pada *Ageratum conyzoides* yang berperan dalam antidiabetes dan antihiperlipidemia yaitu alkaloid, karbohidrat, glikosida jantung, flavonoid, saponin, tanin, steroid dan triterpen. Alkaloid menghambat glucosidase serta menurunkan transpor glukosa melalui epitel usus. Senyawa Flavonoid menekan kadar glukosa, menurunkan kolesterol plasma dan secara signifikan menurunkan trigliserida serta meningkatkan aktivitas glukokinase hati dengan ditingkatkannya pengeluaran insulin dari pulau langhernas pankreas. Tanin menurunkan kadar glukosa darah tergantung pada dosis. Triterpenoid dan saponin merangsang pelepasan insulin dan menghambat pembentukan glukosa dalam aliran darah. Glikosida jantung merangsang sekresi insulin serta steroid mengurangi kadar glukosa darah dan mengembalikan homeostatis kadar insulin. Kemampuan ekstrak *Ageratum conyzoides* dalam mereduksi lipid serum dapat dijelaskan berdasarkan kapasitas pelepasan insulin dari fitokonstituennya. Insulin menghambat lipolisis dan meningkatkan ambilan asam lemak ke dalam jaringan adiposa dan sintesis

triglicerida. Pada diabetes yang kekurangan insulin, lipolisis tidak dihambat dan akan menyebabkan hiperlipidemia (Atawodi et al., 2017).

#### **2.4.3 Toksisitas *Gynura procumbens* dan *Ageratum conyzoides***

Uji pra klinik merupakan salah satu tahapan kritis dalam penemuan maupun pengembangan obat. Uji pra klinik menjadi persyaratan bagi calon obat dalam memperoleh informasi terkait aktivitas farmakologinya, profil farmakokinetik serta toksisitas dari calon obat tersebut. Uji toksisitas merupakan pemeriksaan yang menilai tingkat toksisitas suatu zat yang akan digunakan sebagai obat. Toksisitas tidak bisa secara absolut menunjukkan keamanan suatu zat atau sediaan pada manusia, akan tetapi menjadi suatu tanda atau indikasi adanya toksisitas relatif serta menjadi informasi untuk mengidentifikasi efek toksik jika zat kontak dengan manusia (Hairunnisa, 2019).

Hasil uji toksisitas akut menunjukkan bahwa ekstrak metanol *Ageratum conyzoides* pada konsentrasi antara 100 mg/kgBB hingga 1000 mg/kg tidak toksik, tetapi pada konsentrasi di atas 1600 mg/kg menjadi toksik ditandai dengan kematian pada hewan uji. Dosis yang mematikan 50% hewan uji atau *lethal dose 50* (*LD50*) *Ageratum conyzoides* adalah 1275 mg/kgBB (Adesanwo et al., 2019). Pengujian ini juga diperkuat oleh uji toksisitas subkronik ekstrak etanol *Ageratum conyzoides* yang menunjukkan bahwa secara toksikologi dosis 400 mg/kgBB dan dosis 800 mg/kgBB aman digunakan (Okereke et al., 2017). Hasil uji toksisitas akut *Gynura procumbens* menunjukkan bahwa pemaparan ekstrak etanol 95% daun sambung nyawa hingga dosis 2000 mg/kgBB selama 14 hari pada hewan uji (tikus) tidak menunjukkan adanya kematian maupun gejala toksik, sehingga ekstrak etanol daun sambung nyawa termasuk kedalam kategori *unclassified* (>2000mg/kgBB) yang aman digunakan (Pratama, 2021).