

**UJI POTENSI BEBERAPA PRODUK OBAT PATEN
SIMVASTATIN PADA MENCIT (*Mus musculus*)
JANTAN GALUR WISTAR HIPERGLIKEMIA**

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S. Ked)

Oleh :

ANISA PENIDARIA

NIM : 70.2011.038



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PALEMBANG**

2015

HALAMAN PENGESAHAN

**UJI POTENSI BEBERAPA PRODUK OBAT PATEN
SIMVASTATIN PADA MENCIT (*Mus musculus*)
JANTAN GALUR WISTAR HIPERGLIKEMIA**

Dipersiapkan dan disusun oleh
ANISA PENIDARIA
NIM : 70 2011 038

Sebagai salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)

Pada tanggal 2 Februari 2015

Menyetujui :



Ertati Suarni, S.Si, M.Farm, Apt
Pembimbing Pertama



dr. Putri Rizki Amalia Badri
Pembimbing Kedua

**Dekan
Fakultas Kedokteran**



dr. HM. Ali Muchtar, M.Sc
NBM/NIDN. 060347091062484/0020084707

PERNYATAAN

Dengan ini saya menerangkan bahwa :

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik, baik di Universitas Muhammadiyah Palembang, maupun perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan tim pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebut nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.
4. Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi.

Palembang, 2 Febuari 2015

Yang membuat pernyataan

Tdd



(Anisa Penidaria)

Nim : 702011038

**PERSETUJUAN PENGALIHAN HAK PUBLIKASI KARYA ILMIAH
UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Dengan penyerahan naskah artikel dan *softcopy* berjudul: Uji Potensi Beberapa Produk Obat Paten Simvastatin Pada Mencit (*Mus musculus*) Jantan Galur Wistar Hiperglikemia. Kepada Unit Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (UP2M) Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang (FK-UUMP), Saya:

Nama : Anisa Penidaria
NIM : 702011038
Program Studi : Pendidikan Kedokteran Umum
Fakultas : Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang
Jenis Karya Ilmiah : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, setuju memberikan kepada FK UUMP, pengalihan Hak Cipta dan Publikasi Bebas Royalti Kerja Ilmiah, Naskah dan *softcopy* diatas. Dengan hak tersebut, FK-UUMP berhak menyimpan, mengalih media/ formatkan, dalam bentuk pangkalan data (*database*), mendistribusikan, menampilkan, mempublikasikan di internet atau media lain untuk kepentingan akademis, tanpa perlu meminta izin dari Saya, selama tetap mencantumkan nama Saya, dan Saya memberikan wewenang kepada pihak FK-UUMP untuk menentukan salah satu Pembimbing sebagai Penulis Utama dalam Publikasi. Segala bentuk tuntutan hukum yang timbul atas pelanggaran Hak Cipta dalam Karya Ilmiah ini menjadi tanggungjawab Saya pribadi.

Demikian pernyataan ini, Saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Palembang

Pada tanggal : 2 Februari 2015

Yang Menyetujui,

Anisa Penidaria
NIM. 702011038

MOTTO DAN HALAMAN PERSEMBAHAN

Yang penting bukanlah dari mana kamu dapat pengetahuan itu, tapi di mana kamu bisa menerapkannya

(Aoyama Goshō)

"Barang siapa bertakwa kepada Allah maka Dia akan menjadikan jalan keluar baginya, dan memberinya rizki dari jalan yang tidak ia sangka, dan barang siapa yang bertawakkal kepada Allah maka cukuplah Allah baginya, Sesungguhnya Allah melaksanakan kehendak-Nya, Dia telah menjadikan untuk setiap sesuatu kadarnya" (Q.S. Ath-Thalaq: 2-3)

Karya tulis ini dipersembahkan untuk:

Allah SWT tuhan pencipta semesta alam hingga karya ini bisa ku persembahkan, semua ini atas izin dan karuniannya.

Kepada kedua orangtua saya bapak H. Muhammad Sesda Machmuddin dan ibu Hj. Yusmaria, terima kasih atas kasih sayang yang engkau curahkan dan kerja keras serta doa yang tak henti-hentinya mengalir untuk kebahagiaan hidupku dan kelancaran urusanku.

Kepada ketiga adikku, Ahmad Fauzan Amin, Ahmtad Fakhri Sodiq dan Bilqis Zia Alona yang membuatku terus semangat agar menjadi yang terbaik untuk kalian jadikan panutan.

Kepada semua keluarga besarku yang telah menyemangati.

Kepada ibu Ertati Suarni, S.Si, M.Farm, Apt dan dr. Putri Rizki Amalia Badri, selaku pembimbing satu dan dua yang selalu memberikan ilmu serta saran yang membangun. dr. Yesi Astri, M.Kes selaku penguji serta seluruh dosen yang telah memberikan ilmu selama ini

Kepada Eksaka Fajarnata terima kasih atas segala bantuan, perhatian dan semangat yang diberikan selama ini, terima kasih sudah percaya bahwa saya dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik. Stand by my side 😊

Kepada rekan penelitian Ira Maulani dan Putra Manggala Wicaksana terima kasih atas kerjasamanya.

Kepada Fabyenne Vasilefa, Nedya Bellinawati dan SgM serta teman sejawat angkatan 2011 yang selalu berjuang bersama-sama selama ini

**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PALEMBANG
FAKULTAS KEDOKTERAN**

**SKRIPSI, JANUARI 2015
ANISA PENIDARIA**

**UJI POTENSI BEBERAPA PRODUK OBAT PATEN SIMVASTATIN PADA
MENCIT (*Mus musculus*) JANTAN GALUR WISTAR HIPERGLIKEMIA**

Xiv + 56 halaman + 12 tabel + 4 gambar + 14 lampiran

ABSTRAK

Simvastatin merupakan obat antihiperkolestolemia yang paling efektif dan aman dibanding obat antihiperkolesterolemia lainnya. Senyawa simvastatin bekerja dengan cara menghambat sintesis kolesterol di hati. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan potensi penurunan kolesterol pada mencit (*Mus Musculus*) jantan galur wistar pada sediaan obat simvastatin generik dengan simvastatin paten. Mengingat saat ini terdapat sekitar 20 obat paten simvastatin dengan harga yang lebih mahal dibandingkan obat generiknya. Jenis penelitian ini adalah eksperimental dengan desain metode "The Randomized Pretest-Posttest Control Group Design". Penelitian ini menggunakan 25 ekor mencit (*Mus Musculus*) jantan yang dibagi dalam 5 kelompok perlakuan. Seluruh mencit dibuat hiperglikemia dengan induksi aloksan serta dibuat hiperkolesterolemia dengan memberi pakan tinggi lemak. Hasil penelitian menunjukkan kadar kolesterol pretest dengan range 249,8 mg/dl–278,8 mg/dl. Sedangkan kadar kolesterol posttest menunjukkan range 124,2 mg/dl–222,4 mg/dl. Berdasarkan uji statistik ANOVA dan post hoc diperoleh nilai signifikansi $p < 0,05$ yang berarti bahwa H_0 ditolak, menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kadar kolesterol darah menurun secara signifikan pada kelompok kontrol negatif (Aquadest) terhadap kelompok intervensi obat simvastatin. Sedangkan kelompok intervensi menggunakan obat simvastatin BPFI, generik, paten 1 dan 2 paten diperoleh nilai $p > 0,05$ yang berarti tidak ada perbedaan dalam potensi penurunan kolesterol darah secara signifikan. Kesimpulan Penelitian yaitu tidak ada perbedaan potensi penurunan kadar kolesterol darah secara signifikan pada mencit (*Mus Musculus*) jantan yang mengalami hiperkolesterolemia yang diberi intervensi berupa simvastatin generik dan simvastatin paten.

Referensi : 64 (2001-2013)

Kata kunci : Kolesterol, simvastatin, aloksan

**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PALEMBANG
MEDICAL SCHOOL**

**THESIS, JANUARY 2015
ANISA PENIDARIA**

**POTENTIAL TEST OF SOME MEDICAL PRODUCTS ON PATENTS
SIMVASTATIN IN MICE (*Mus Musculus*) MALE WISTAR STRAIN
HYPERGLYCEMIA**

Xiv + 56 pages + 12 tables + 4 picture + 12 attachments

ABSTRACT

Simvastatin is an antihypercholesterolemia agent that most effective and safer than others. Simvastatin inhibits the synthesis of cholesterol in the liver. This study aimed to compare the potential decrease of cholesterol in mice (*Mus musculus*) male wistar strain between generics and some patent drugs of simvastatin. The current approximately 20 patent drugs simvastatin is more expensive than generic drugs. This study is an experimental study with pretest-posttest control group design using a research subject is mice (*Mus musculus*) Wistar male 25 tail which is divided into 5 groups. Alloxan induced mice become hyperglycemia and high-fat feeding were made hypercholesterolemia. The results showed pre-test blood cholesterol levels with a range of 249.8 mg/dl-278.8 mg/dl, while the post-test blood cholesterol levels with a range of 124.2 mg/dl-222.4 mg/dl. Based on statistical tests ANOVA and post hoc obtained significance value of $p < 0.05$ which means that H_0 is rejected, suggesting that there are differences in blood cholesterol levels drop significantly in the negative control group (distilled water) with simvastatin drug intervention group. The intervention group using BPF1 simvastatin drug, generic, patent 1 and 2 patents obtained p values > 0.05 which means there is no difference in potential reduction in blood cholesterol drops significantly. The study concluded, there was no difference in potential of cholesterol levels drop significantly on hypercholesterol mice given simvastatin interventions using generic drugs and patent drugs.

Reference: 64 (2001-2013)

Keywords: cholesterol, simvastatin, alloxan

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis memanjatkan kepada Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Uji Potensi Beberapa Produk Obat Paten Simvastatin Pada Mencit (*Mus musculus*) Jantangalur Wistar Hiperglikemia” sebagai salah satu syarat memperoleh gelar sarjana kedokteran (S.Ked). shalawat dan salam selalu tercurah kepada Rasulullah Muhammad SAW beserta para keluarga, sahabat dan pengikutnya sampai akhir zaman.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini belum sempurna, oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun sebagai bahan pertimbangan perbaikan di masa mendatang.

Dalam penyelesaian skripsi ini, penulis banyak mendapat bantuan, bimbingan, dan saran dari berbagai pihak, baik yang diberikan secara lisan maupun tulisan. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa hormat dan terima kasih kepada :

1. dr. Ali Muchtar, M.Sc selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang
2. Ertati Suarni, S.Si,M.Farm,Apt selaku pembimbing 1 dan ketua penguji yang telah memberikan banyak ilmu, saran, dan bimbingan dalam penyelesaian penelitian.
3. dr. Putri Rizki Amalia Badri selaku pembimbing 2 dan penguji pertama yang telah memberikan banyak ilmu, saran, dan bimbingan dalam penyelesaian penelitian.
4. dr. Yesi Astri, M.Kes selaku penguji kedua yang telah memberikan ilmu, saran, dan dukungan dalam penyelesaian penelitian.
5. Seluruh pihak staf laboratorium fakultas teknik kimia dan fakultas kedokteran yang telah membantu selama penelitian.
6. Seluruh dosen dan karyawan Fakultas Kedokteran atas ilmu, bimbingan dan saran dalam penelitian.
7. Rekan sejawat angkatan 2011 yang selalu kompak.

Semoga Allah memberikan balasan dan pahala atas segala amal yang telah diberikan dan semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua dan perkembangan ilmu pengetahuan kedokteran. Semoga selalu dalam lindungan Allah SWT. Aamiin.

Palembang, 2 Febuari 2015

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iii
HALAMAN PERSETUJUAN PENGALIHAN HAK PUBLIKASI	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO	v
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Landasan Teori.....	5
2.1.1 Kolesterol	5
A. Definisi	5
B. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Kolesterol Plasma	8
C. Manfaat Khusus Kolesterol	9
D. Peran Insulin Dalam Metabolisme Lemak	10
E. Jenis Makanan Tinggi Lemak Kolesterol	12
2.1.2 Hiperkolesterolemia	13
A. Definisi	13
B. Etiologi	15
C. Epidemiologi	17

D. Cara Pengelolaan.....	17
E. Komplikasi.....	19
2.1.3 Simvastatin.....	19
A. Definisi.....	20
B. Mekanisme Kerja.....	20
C. Penggunaan dan Dosis Terapeutik.....	21
D. Toksisitas/Efek Samping.....	21
E. Konversi Dosis Obat.....	22
2.1.4 Aloksan.....	23
A. Definisi.....	23
B. Mekanisme Kerja.....	23
2.1.5 Potensi Obat Antihiperkolesterolemia.....	25
2.2 Kerangka Teori.....	28
2.3 Hipotesis.....	29

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian.....	30
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	30
3.2.1. Waktu.....	30
3.2.2. Tempat Penelitian.....	30
3.3 Populasi dan Sampel.....	30
3.3.1. Populasi.....	30
3.3.2. Sampel dan Besar Sampel.....	30
A. Sampel.....	30
B. Besar Sampel Mencit.....	31
C. Perhitungan Besar Dosis Simvastatin.....	31
D. Perhitungan Dosis Aloksan.....	32
E. Perhitungan Pembuatan Makan Diet Lemak Tinggi....	33
F. Teknik Pengambilan Sampel Darah.....	34
3.3.3. Kriteria Inklusi Dan Eksklusi.....	34
A. Kriteria Inklusi.....	34
B. Kriteria Eksklusi.....	34

3.3.4. Cara Sampling.....	34
3.4 Variabel Penelitian	34
3.4.1. Variabel Independent	34
3.4.2. Variabel Dependent.....	34
3.5 Definisi Operasional.....	35
3.6 Cara Kerja/Cara Pengumpulan Data	35
3.6.1. Data Primer	35
3.6.2. Alat.....	37
3.6.3. Bahan	37
3.6.4. Etik Penggunaan Hewan Percobaan	38
3.7 Metode Teknis Analisis Data	40
3.7.1. Cara Pengolahan Analisis Data.....	40
3.8 Alur Penelitian	42
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	43
4.1 Hasil Penelitian	43
4.2 Analisis Data	46
4.3 Pembahasan	49
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	55
5.1 Kesimpulan	55
5.2 Saran	55
DAFTAR PUSTAKA	56
LAMPIRAN	62
BIODATA RINGKAS	76

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi Kolesterol Total	7
Tabel 2.2 Klasifikasi Kolesterol Total menurut NCEP ATP III 2001	8
Tabel 2.3 Kadar Kolesterol pada Makanan	13
Tabel 2.4 Komposisi Makanan untuk Hiperkolesterolemia	18
Tabel 2.5 Konversi Dosis Hewan dengan Manusia	22
Tabel 3.1 Definisi Operasional.....	35
Tabel 3.2 Hasil Pemeriksaan Kelompok I (Aquades).....	41
Tabel 3.3 Hasil Rata- Rata Penelitian Semua Kelompok.....	41
Tabel 4.1 Hasil Rata- Rata Kadar Glukosa Semua Kelompok.....	43
Tabel 4.2 Hasil Rata- Rata Kadar Kolesterol Semua Kelompok	44
Tabel 4.4 Hasil Uji Anova.....	47
Tabel 4.5 Hasil Uji Post Hoc	48

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur Simvastatin.....	20
Gambar 2.2 Kerangka Teori.....	28
Gambar 3.1 Contoh Desain Grafik Hasil Penelitian	41
Gambar 3.2 Alur Penelitian	42

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Perhitungan Dosis Obat Simvastatin	62
Lampiran 2. Perhitungan Dosis Aloksan	62
Lampiran 3. Perhitungan Pembuatan Pakan Lemak	63
Lampiran 4. Hasil Pemeriksaan Glukosa	64
Lampiran 4. Hasil Pemeriksaan Kolesterol	66
Lampiran 5. Analisis Statistik	68
Lampiran 6. Dokumentasi Penelitian	72

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Simvastatin merupakan obat yang termasuk dalam golongan statin yang sering digunakan sebagai penurun kadar kolesterol. Obat ini digunakan bagi pasien hiperkolesterolemia setelah pengendalian kolesterol dengan perubahan pola hidup belum juga mencapai target penurunan kolesterol (Reiner, 2011). Hiperkolesterolemia adalah suatu keadaan dengan kadar kolesterol yang lebih dari normal (Wiryowidagdo, 2008).

Hiperkolesterolemia dapat terjadi karena gaya hidup (life style) yang tidak sehat, mulai dari pola makan yang tidak seimbang sampai kurangnya aktivitas olah raga. Pola makan tidak seimbang meliputi konsumsi makanan yang tinggi lemak dan karbohidrat, konsumsi makanan yang rendah serat, serta kebiasaan merokok dan juga minum alkohol. Kadar kolesterol yang tinggi di dalam tubuh dapat disebabkan oleh sintesis kolesterol (endogen) dan penyerapan kolesterol yang tinggi dan juga karena konsumsi makanan yang tinggi lemak (eksogen) (Sudha, 2009). Hiperkolesterolemia juga bisa diakibatkan oleh penyakit diabetes melitus. Berdasarkan gangguan metabolisme yang terjadi pada diabetes mellitus, pada penyakit ini terjadi defisiensi insulin yang mengakibatkan kelebihan kadar glukosa dalam darah atau hiperglikemia. Hal tersebut juga mempengaruhi metabolisme lemak di dalam tubuh. Akibat berkurangnya hormon insulin maka akan terjadi peningkatan mobilisasi lemak dari daerah penyimpanan lemak, sehingga menyebabkan terjadinya peningkatan katabolisme lemak (Nugroho, 2012).

Berdasarkan Survei Konsumsi Rumah Tangga (SKRT) 2004 Prevalensi hiperkolesterolemia di Indonesia rentang umur 25-65 tahun adalah sebesar 1,5%, pada laki-laki 0,6% dan 2.2% pada perempuan (Badan penelitian Depkes RI, 2007). Sedangkan menurut Anwar (2004) prevalensi hiperkolesterolemia di Indonesia pada masyarakat pedesaan mencapai 10,9 % dari total populasi pada

tahun 2004. Penderita pada generasi muda, yakni usia 25 – 34 tahun, mencapai 9,3 %. Wanita menjadi kelompok paling banyak menderita masalah ini, yakni 14,5 %, atau hampir dua kali lipat kelompok laki-laki.

Berdasarkan panduan terapi ATP (Adult Treatment Panel) III pada tahun 2001 yang ditentukan oleh *National Cholesterol Education Program* memfokuskan pada kecocokan intensitas penurunan kadar kolesterol menggunakan dua metode utama terapi penurunan kolesterol yaitu perubahan gaya hidup dan terapi obat. Perubahan gaya hidup terapeutik ini untuk menurunkan LDL kolesterol mencakup terapi diet yang memperkuat penurunan asupan lemak tersaturasi (<7% kalori) dan kolesterol (<200mg/hari). Sedangkan terapi obat penurun kolesterol tersedia beberapa pilihan, salah satunya HMG CoA (3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA) inhibitor reduktase yakni statin (Price, 2005).

Statin memiliki senyawa yang bekerja dengan cara menghambat sintesis kolesterol di hati. Kolesterol terbentuk dari asetil CoA yang berkondensasi membentuk HMG-CoA yang kemudian dikonversi menjadi asam mevalonat oleh HMG-CoA reduktase (Queenan et al, 2007). Statin yang pertama diteliti pada manusia adalah kompaktin, kemudian diganti namanya menjadi mevastatin yang menunjukkan kegunaan terapeutik golongan obat ini. Namun, Albert dan rekannya di Merck mengembangkan lagi statin pertama yang diizinkan penggunaannya pada manusia yaitu lovastatin. Pada tahun 1987 sejak lovastatin diizinkan, dikembangkan lagi lima statin lain yang telah diizinkan beredar dan dikonsumsi manusia yaitu pravastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin dan serivastatin (Goodman, 2012). Keunggulan obat golongan statin, khususnya simvastatin telah mempunyai sediaan generik di Indonesia, yang berarti obat lebih murah dan sudah teruji di masyarakat lebih dari 20 tahun. Sedangkan menurut penelitian pada buku *Harrison's Principles Of Internal Medicine*, simvastatin menurunkan 20% kadar kolesterol dan penurunan resiko penyakit pembuluh darah sebanyak 24% dengan dosis 40mg/hari (Genest, 2007). Menurut KEMENKES RI NO : 328/MENKES/SK/VIII/2013 tentang Formularium Nasional, simvastatin terpilih menjadi obat yang dibutuhkan dan harus tersedia di fasilitas pelayanan kesehatan tingkat 1,2, dan 3 sebagai acuan dalam pelaksanaan Jaminan Kesehatan

Nasional (JKN). Disamping itu, golongan statin ini juga memiliki efikasi dan keamanan yang paling baik dibanding obat hiperkolesterol lainnya (Reiner, 2011).

Dosis statin diberikan sesuai dengan rencana target penurunan kadar kolesterol. Semakin besar kadar kolesterol yang hendak diturunkan. Semakin besar pula dosis statin yang diberikan. Ada berbagai jenis statin yang beredar dipasaran, dengan potensi penurunan kolesterol yang beragam pula (Yahya, 2010). Simvastatin tersedia dalam bentuk generik dan bentuk obat paten. Terdapat sekitar 20 obat paten tablet simvastatin dengan harga yang jauh lebih mahal dibandingkan obat generiknya (ISFI, 2009). Dengan demikian, kemungkinan bisa jadi konsumsi satu jenis statin dari merek paten perlu 40 mg, sementara jenis statin generik cukup dengan dosis 10 mg. Hal ini menimbulkan pertanyaan, apakah dengan perbedaan nama obat akan memberi efek yang berbeda pula. Padahal, semua obat yang beredar baik obat paten maupun generik harus memenuhi persyaratan mutu. Maka dari itu peneliti melakukan uji potensi beberapa produk obat paten dari simvastatin pada mencit untuk menentukan potensi yang bermakna terhadap penurunan kadar kolesterol darah sesudah mengkonsumsi obat generik dan obat paten simvastatin.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah ada perbedaan potensi penurunan kadar kolesterol darah antara produk obat generik dan obat paten simvastatin pada mencit jantan galur wistar?

1.3. Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui perbedaan potensi penurunan kadar kolesterol darah antara produk obat generik dan obat paten simvastatin pada mencit jantan galur wistar.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Bagi Peneliti

Dengan adanya penelitian ini peneliti dapat meningkatkan pengetahuan dan wawasan tentang potensi obat simvastatin dalam menurunkan kadar kolesterol serta memperoleh pengalaman belajar dan pengetahuan dalam melakukan penelitian.

1.4.2. Bagi Masyarakat

Dengan adanya penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan dan informasi kepada masyarakat mengenai potensi dari sediaan obat simvastatin generik dengan obat patennya.

1.4.3. Bagi Akademik

Dengan adanya penelitian ini dapat menjadi data awal, data referensi dan pembanding untuk penelitian selanjutnya yang berhubungan dengan potensi obat simvastatin.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Landasan Teori

2.1.1. Kolesterol

A. Definisi

Kolesterol adalah lipid amfipatik dan merupakan komponen struktural esensial pada membran plasma dan lapisan luar lipoprotein plasma. Senyawa ini disintesis di banyak jaringan dari Asetil-CoA dan merupakan prekursor semua steroid lain di tubuh, termasuk kortikosteroid, hormon seks, asam empedu dan vitamin D. Kolesterol terdapat di jaringan dan plasma sebagai kolesterol bebas atau dalam bentuk simpanan, yang berikatan dengan asam lemak rantai panjang sebagai ester kolesterol. Didalam plasma kedua bentuk tersebut diangkut dalam lipoprotein (Murray, 2009).

Sekitar separuh kolesterol tubuh berasal dari proses sintesis (sekitar 700mg/hari) dan sisanya diperoleh dari makanan. Hati dan usus masing-masing menghasilkan sekitar 10% dari sintesis total pada manusia. Hampir semua jaringan yang mengandung sel berinti mampu membentuk kolesterol, yang berlangsung di retikulum endoplasma dan sitosol (Murray, 2009).

Kolesterol terdapat dalam diet semua orang, dan dapat diabsorpsi dengan lambat dari saluran pencernaan ke dalam saluran limfe usus. Kolesterol sangat larut dalam lemak tetapi hanya sedikit larut dalam air. Kolesterol secara spesifik mampu membentuk ester dengan asam lemak. Hampir 70 persen kolesterol dalam lipoprotein plasma memang dalam bentuk ester kolesterol (Guyton, 2007). Pada dasarnya kolesterol beredar dalam bentuk lipoprotein plasma yang dibentuk oleh hati, tetapi semua sel tubuh selain hati juga membentuk kolesterol meskipun dalam jumlah yang sedikit. Manfaat kolesterol non membran yang paling banyak dalam tubuh adalah untuk membentuk asam kolat di dalam hati. Sekitar 80% kolesterol digunakan untuk

membentuk asam kolat ini. Selain itu kolesterol berkonjugasi dengan zat lain untuk membentuk garam empedu, yang membantu pencernaan dan absorpsi lemak. Sisanya sekitar 20% kolesterol digunakan untuk berbagai keperluan antara lain membentuk hormon adrenokortikal, membentuk progesteron dan estrogen, serta untuk membentuk testosteron. Sebagian besar kolesterol diendapkan dalam lapisan korneum. Sekitar 1 gram kolesterol dieliminasi dari tubuh setiap hari. Separuh dari kolesterol ini diekskresikan ke dalam feses setelah dikonversi menjadi asam empedu, dan sisanya diekskresikan sebagai kolesterol (Guyton, 2007).

Menurut Murray (2009) Biosintesis kolesterol dapat dibagi menjadi 5 tahap :

1. Sintesis mevalonat dari asetil-CoA

HMG-CoA (3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA) dibentuk melalui reaksi-reaksi yang digunakan di mitokondria untuk membentuk badan keton. Namun, karena sintesis kolesterol berlangsung di luar mitokondria, kedua jalur ini berbeda. Pada awalnya, dua molekul asetil-CoA bersatu untuk membentuk asetoasetil-CoA yang dikatalisis oleh tiolase sitosol. Asetoasetil-CoA mengalami kondensasi dengan molekul asetoasetil-CoA lain yang dikatalisis oleh HMG-CoA sintase untuk membentuk HMG-CoA yang direduksi menjadi mevalonat oleh NADPH dan dikatalisis oleh HMG-CoA reduktase. Ini adalah tahap regulatorik utama di jalur sintesis kolesterol dan merupakan tempat kerja golongan obat penurun kadar kolesterol paling efektif, yaitu inhibitor HMG-CoA reduktase (golongan statin).

2. Pembentukan unit isoprenoid dari mevalonat melalui pengeluaran CO₂.

Mevalonat mengalami fosforasi secara sekuensial oleh ATP dengan tiga kinase, dan setelah dekarboksilasi terbentuk unit isoprenoid aktif.

3. Kondensasi enam unit isoprenoid untuk membentuk skualen.

Isopentenil difosfat mengalami isomerisasi melalui pergeseran ikatan rangkap untuk membentuk dimetilalil difosfat, yang kemudian bergabung dengan molekul lain isopentenil difosfat untuk membentuk zat antara sepuluh karbon geranyl difosfat. Kondensasi lebih lanjut dengan isopentenil difosfat membentuk farnesil difosfat. Dua molekul farnesil difosfat bergabung di ujung difosfat untuk

membentuk skualen. Pada awalnya, pirofosfat anorganik dieliminasi, yang membentuk praskualen difosfat, yang kemudian mengalami reduksi oleh NADPH disertai eliminasi satu molekul pirofosfat anorganik lainnya.

4. Siklisasi skualen menghasilkan steroid induk, lanosterol.

Skualen dapat melipat membentuk suatu struktur yang sangat mirip dengan inti steroid. Sebelum terjadi penutupan cincin, skualen diubah menjadi skualen 2,3-epoksida oleh oksidase berfungsi campuran, skualen epoksidase di reticulum endoplasma. Gugus metal di C₁₄ dipindahkan ke C₁₃ dan yang ada di C₈ ke C₁₄ sewaktu terjadi siklisasi, dikatalisis oleh oksidoskualen : lanosterol siklase.

5. Pembentukan kolesterol dari lanosterol.

Pembentukan kolesterol dari lanosterol berlangsung di membran reticulum endoplasma dan melibatkan pertukaran-pertukaran di inti steroid dan rantai samping. Gugus metal di C₁₄ dan C₄ dikeluarkan untuk membentuk 14-desmetil lanosterol dan kemudian zimosterol. Ikatan rangkap di C₈-C₉ kemudian dipindahkan ke C₅-C₆ dalam dua langkah yang membentuk desmosterol. Akhirnya ikatan rangkap rantai samping direduksi, dan menghasilkan kolesterol (Murray, 2009).

Ada beberapa klasifikasi nilai kolesterol, menurut Khatib (2006), mengklasifikasikan kolesterol total yaitu :

Tabel 2.1. Klasifikasi kolesterol total

Kolestrol total (mmol/l)	Kolestrol total (mg/dl)	Klasifikasi
<5.17	<200	Normal
5.17-6.18	200-239	Mendekati tinggi
>6.20	>240	Tinggi

Sumber : Khatib, 2006

Sedangkan *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) 2001 telah membuat satu batasan yang dapat dipakai secara

umum mengenai klasifikasi kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, dan trigliserida seperti dapat dilihat pada tabel 2.2.

Tabel 2.2. Klasifikasi kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, dan trigliserida menurut NCEP ATP III 2001 (mg/dl)

Profil Lipid	Interpretasi
Kolesterol Total	
<200	Optimal
200-239	Diinginkan
≥240	Tinggi
Kolesterol LDL	
<100	Optimal
100-129	Mendekati Optimal
130-159	Diinginkan
160-189	Tinggi
≥190	Sangat Tinggi
Kolesterol HDL	
<40	Rendah
≥60	Tinggi
Trigliserid	
<150	Optimal
150-189	Diinginkan
200-499	Tinggi
≥500	Sangat Tinggi

Sumber : Adam, 2009

B. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Konsentrasi Kolesterol Plasma

Menurut Guyton (2007), Faktor-faktor yang mempengaruhi konsentrasi kolesterol plasma adalah sebagai berikut

1. Peningkatan jumlah kolesterol yang dicerna setiap hari sedikit meningkatkan konsentrasi plasma. Akan tetapi, bila kolesterol dicernakan, peningkatan konsentrasi kolesterol menghambat enzim terpenting untuk pembentukan kolesterol endogen, 3-hidroksi-3-metilglutaril CoA reductase, sehingga tersedia suatu system kontrol umpan balik intrinsik untuk mencegah peningkatan konsentrasi kolesterol plasma yang berlebihan. Akibatnya, konsentrasi kolesterol

- plasma biasanya tidak berubah naik atau turun lebih dari 15% dengan mengubah jumlah kolesterol dalam diet, walaupun respon individu sangat berbeda – beda (Guyton, 2007).
2. Diet lemak yang sangat jenuh meningkatkan konsentrasi kolesterol darah 15 sampai 25 persen. Keadaan ini akibat peningkatan penimbunan lemak dalam hati, yang kemudian menyebabkan peningkatan jumlah asetil-CoA di dalam sel hati untuk menghasilkan kolesterol. Oleh karena itu, untuk menurunkan konsentrasi kolesterol darah, mempertahankan diet rendah lemak jenuh biasanya sama pentingnya dengan mempertahankan diet rendah kolesterol (Guyton, 2007).
 3. Pencernaan lemak yang mengandung asam lemak tak jenuh yang tinggi biasanya menekan konsentrasi kolesterol darah dari jumlah sedikit sampai sedang (Guyton, 2007).
 4. Kekurangan insulin atau hormon tiroid meningkatkan konsentrasi kolesterol darah, sedangkan kelebihan hormon tiroid menurunkan konsentrasinya. Efek ini kemungkinan disebabkan terutama oleh perubahan derajat aktivitas enzim-enzim khusus yang bertanggung jawab terhadap metabolisme zat lipid (Guyton, 2007).

C. Manfaat Khusus Kolesterol

Sejauh ini manfaat kolesterol yang terbanyak dalam tubuh selain membentuk membran adalah untuk membentuk asam kolat di dalam hati. Sebanyak 80 persen kolesterol dikonversi menjadi asam kolat. Kolesterol berkonjugasi dengan zat lain membentuk garam empedu, yang membantu meningkatkan pencernaan dan absorpsi lemak. Sebagian kecil dari kolesterol dipakai oleh kelenjar adrenal untuk membentuk hormon adrenokortikal, ovarium, untuk membentuk progesteron dan estrogen dan testis untuk membentuk testosteron. Kelenjar-kelenjar ini juga dapat membentuk sterol sendiri dan kemudian membentuk hormon dari sterol tersebut. Sejumlah besar kolesterol diendapkan dalam lapisan korneum kulit. Hal ini bersama dengan lipid lainnya, membuat kulit lebih resisten terhadap absorpsi zat yang larut dalam air dan

juga kerja dari berbagai zat kimia, karena kolesterol dan lipid kulit lainnya sangat *inert* terhadap zat-zat seperti asam dan berbagai pelarut, yang dapat lebih mudah menembus tubuh. Zat lipid ini membantu mencegah evaporasi air dari kulit, tanpa proteksi ini jumlah evaporasi dapat mencapai 5 sampai 10 liter setiap hari (seperti terjadi pada pasien yang kehilangan kulitnya karena luka bakar) sedangkan kehilangan yang biasa hanya 300 sampai 400 mililiter (Guyton, 2007).

D. Peran insulin dalam metabolisme lemak

Asupan lemak dalam kadar tinggi juga akan menurunkan sensitivitas insulin (Shreeve, 2005). Insulin mempunyai berbagai efek yang dapat menyebabkan timbulnya penyimpanan lemak di jaringan lemak. Pertama insulin meningkatkan pemakaian glukosa oleh sebagian besar jaringan tubuh, yang secara otomatis akan mengurangi pemakaian lemak sehingga berfungsi sebagai suatu “penghemat lemak”. Akan tetapi insulin juga meningkatkan pembentukan asam lemak. Hal ini terutama terjadi bila lebih banyak karbohidrat yang dicerna daripada yang dapat digunakan untuk energi sehingga substrat untuk sintesis lemak akan tersedia. Hampir semua sintesis lemak terjadi di sel hati, dan asam lemak kemudian di transport dari hati melalui lipoprotein darah ke sel adiposa untuk disimpan (Guyton, 2007).

Peningkatan asam lemak terjadi karena insulin meningkatkan transport glukosa ke dalam hati, yang akan di ubah menjadi piruvat di jalur glikolisis, dan piruvat diubah menjadi asetil CoA yang merupakan substrat asal untuk mensintesis asam lemak. Insulin juga mengaktivasi lipoprotein lipase di dinding kapiler jaringan adiposa untuk diubah kembali trigliserida menjadi asam lemak (Guyton, 2007).

Peran insulin dalam penyimpanan lemak di sel adiposa bekerja dengan cara menghambat kerja *lipase peka-hormon*. Enzim ini menyebabkan hidrolisis dari trigliserida yang tersimpan di sel lemak dan menghambat pengeluaran asam lemak dari jaringan adiposa. Insulin juga menaikkan transport glukosa ke dalam membran sel lemak yang digunakan untuk sintesis asam lemak dan α -gliserol fosfat. Zat ini menyediakan gliserol yang akan berikatan dengan asam lemak membentuk

trigliserida yang merupakan bentuk lemak yang disimpan di jaringan adiposa. Oleh karena itu, bila tidak ada insulin, penyimpanan sejumlah besar asam lemak yang diangkut oleh hati dalam bentuk lipoprotein akan terhambat dan semua aspek pemecahan serta penggunaan lemak sebagai sumber energi akan sangat meningkat. Keadaan ini secara normal akan terjadi diantara waktu makan saat sekresi insulin minimum, namun menjadi sangat berlebihan pada keadaan diabetes mellitus saat sekresi insulin hampir nol. Efek yang terjadi adalah sebagai berikut :

Defisiensi insulin menyebabkan lipolisis simpanan lemak dan pelepasan asam lemak bebas dengan cara peningkatan aktivitas enzim *lipase peka-hormon* yang terdapat di sel lemak. Keadaan ini akan menyebabkan hidrolisis trigliserid yang tersimpan, yang akan melepaskan sejumlah besar asam lemak dan gliserol ke dalam sirkulasi darah. Akibatnya, konsentrasi asam lemak bebas plasma akan meningkat dalam beberapa menit (Guyton, 2007).

Defisiensi insulin meningkatkan konsentrasi fosfolipid dan kolesterol plasma dengan cara kelebihan asam lemak di plasma akibat defisiensi insulin juga memacu perubahan sejumlah asam lemak menjadi fosfolipid dan kolesterol di hati, yang merupakan dua zat utama yang dihasilkan dari metabolisme lemak. Kedua zat ini, bersama-sama dengan kelebihan trigliserida yang dibentuk pada waktu yang sama di hati, kemudian dilepaskan ke dalam darah dalam bentuk lipoprotein (Guyton, 2007).

Berdasarkan gangguan metabolisme yang terjadi pada diabetes mellitus, pada penyakit ini terjadi defisiensi insulin pada penderita hiperglikemia mengakibatkan kelebihan kadar glukosa dalam darah. Hal tersebut juga mempengaruhi metabolisme lemak di dalam tubuh. Akibat berkurangnya hormon insulin maka akan terjadi peningkatan mobilisasi lemak dari daerah penyimpanan lemak, sehingga menyebabkan terjadinya peningkatan katabolisme lemak (Nugroho, 2012).

E. Jenis Makanan Tinggi Lemak Kolesterol

Pada umumnya, makanan yang mengandung banyak lemak juga mengandung kolesterol. Bagi penderita kolesterol tinggi harus mengurangi asupan lemak jenuh dan makanan yang mengandung kalori tinggi, seperti kue tart, es krim dan gorengan. Setiap asupan lemak jenuh 1% dari total energi sehari dapat meningkatkan 2,7 mg/dl kadar kolesterol (Murray, 2009). Semakin banyak lemak jenuh yang dimakan, semakin tinggi pula kadar kolesterol dalam tubuh. Selain itu penderita kolesterol tinggi harus menghindari jenis makanan rendah lemak namun tinggi kolesterol, seperti kuning telur, otak dan jeroan (Canahar, 2006). Daging juga mengandung kolesterol, walaupun dalam jumlah yang relative lebih rendah dibandingkan dengan bagian jeroan maupun otak. Kadar kolesterol daging sekitar 500mg/100gram, kadar kolesterol otak 1.800-2.000mg/100 gram dan kadar kolesterol pada kuning telur 1.500mg/100gram atau satu butir telur 17 gr mengandung 213 mg kolesterol (Matizih, 2007). Terlalu banyak lemak khususnya lemak jenuh (lemak dari produk hewani) dapat meningkatkan resiko penyakit jantung dengan cara meningkatkan kadar kolesterol darah. Jumlah maksimum lemak yang dibutuhkan tergantung pada umur, berat badan dan aktivitas. Lemak jenuh berasal dari daging dan produk olahan susu, lemak nabati yang dipadatkan dalam margarin serta makanan-makanan olahan. Lemak jenuh dapat meningkatkan kadar kolesterol dan menghambat produksi asam lemak rantai panjang esensial dari sayuran dan minyak ikan dalam pola makan (Marshall, 2005). Kolesterol banyak terdapat dalam otak, lidah, hati dan jeroan (usus, babat, ampela, limpa, ginjal, jantung, paru-paru), kuning telur, udang, kerang, daging sapi, daging ayam ras, kulit ayam, susu berlemak dan minyak jelantah (minyak goreng yang telah digunakan beberapa kali untuk mengoreng hingga minyak menjadi lebih pekat) (Apriadji, 2007). Pemberian diet hiperkolesterol dapat meningkatkan kadar kolesterol total dan LDL, hal ini dikarenakan dalam diet hiperkolesterol mengandung 240 mg/100 gram pakan yang dapat meningkatkan secara nyata kadar kolesterol total dan LDL serum darah (Dwiloka, 2003).

Berikut ini daftar bahan makanan yang mengandung lemak tinggi :

Tabel 2.3 Kadar kolesterol pada makanan

Jenis Makanan	Tingkat Kolesterol/100 gram Bahan
Otak	2.000 mg
Kuning telur	1.500 mg
Telur ayam	550 mg
Ginjal	375 mg
Hati	300 mg
Caviar	200 mg
Udang	250 mg
Mentega	250 mg
Keju	120 mg
Lemak babi	95 mg
Daging	70 mg
Ayam	60 mg

Sumber : Herliana dan Sitanggang, 2009

2.1.2. Hiperkolesterolemia

A. Definisi

Hiperkolesterolemia adalah suatu keadaan naiknya kadar kolesterol dalam darah. Kondisi ini terjadi pada saat konsentrasi kolesterol total serum melebihi normal. Konsentrasi kolesterol total dalam darah pada kondisi normal kurang dari 200 mg/dl. Hiperkolesterolemia terjadi karena adanya gangguan metabolisme lemak yang dapat menyebabkan peningkatan kadar lemak darah yang bisa disebabkan oleh karena defisiensi enzim lipoprotein, lipase, defisiensi reseptor *Low Density Lipoprotein* (LDL) atau bisa juga disebabkan oleh ketidaknormalan genetik dalam produksi kolesterol (Neal, 2006).

Hiperkolesterolemia merupakan penyakit gangguan metabolisme kolesterol yang disebabkan oleh kadar kolesterol dalam darah melebihi batas normal (Murray, 2009). Kondisi kolesterol berlebihan di dalam darah disebut hiperkolesterolemia (Krummel, 2008). Menurut Anwar (2004), patokan kadar kolesterol total dalam mendiagnosa hiperkolesterolemia adalah:

1. Kadar yang diinginkan dan diharapkan masih aman adalah < 200 mg/dl.

2. Kadar yang sudah mulai meningkat dan harus diwaspadai untuk mulai dikendalikan (*borderline high*) adalah 200-239 mg/dl.
3. Kadar yang tinggi dan berbahaya bagi pasien (*high*) adalah > 240 mg/dl.

Hiperkolesterolemia merupakan faktor resiko utama untuk terjadinya arterosklerosis dan meskipun tanpa kehadiran faktor lain keadaan ini sendiri sudah cukup untuk merangsang perkembangan pembentukan lesi. Komponen utama yang terkait dalam meningkatkan resiko ini adalah low-density lipoprotein (LDL) kolesterol dimana LDL berperan utama dalam mengangkut kolesterol ke jaringan perifer. Sebaliknya high-density lipoprotein (HDL) kolesterol terkait terutama dalam menurunkan resiko pembentukan lesi arterosklerosis. HDL berperan dalam mobilisasi kolesterol dari berkembang dan membentuk arteroma. HDL juga berperan dalam mengangkut kolesterol ke hati untuk diekskresi melalui empedu (Kumar, 2007). Hiperkolesterolemia dapat diklasifikasikan menjadi :

a. Hiperkolesterolemia Primer (Familial/Hereditas)

Hiperkolesterolemia ini terjadi akibat kelainan genetik atau mutasi gen pada tempat kerja reseptor LDL, sehingga menyebabkan pembentukan jumlah LDL yang tinggi atau berkurangnya kemampuan reseptor LDL. Kejadian ini biasanya ditandai dengan kadar kolesterol yang mencapai 400 mg/dl dan kadar HDL dibawah 35 mg/dl, meskipun penderita sering berolahraga, memakan makanan berserat, jarang mengkonsumsi lemak hewani dan tidak merokok (Suharti, 2006). Pasien dengan hiperkolesterolemia familial yang parah memiliki konsentrasi kolesterol darah sebesar 600 sampai 1000 mg/dl, yaitu empat sampai enam kali nilai normal. Banyak pasien seperti ini yang meninggal sebelum usia 20 tahun, karena infark miokardium atau gejala sisa penyumbatan arterosklerosis di seluruh pembuluh darah tubuh (Guyton, 2007).

b. Hiperkolesterolemia Sekunder

Hiperkolesterolemia Sekunder terjadi akibat penderita mengidap suatu penyakit tertentu, misalnya diabetes mellitus, gangguan tiroid, penyakit hepar, dan penyakit ginjal. Prevalensinya hanya sekitar 3-5% penduduk dewasa (Munaf, 2008).

B. Etiologi

Menurut Murray (2009) etiologi dari hiperkolesterolemia dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya adalah sebagai berikut

a. Faktor jenis kelamin

Risiko terjadinya hiperkolesterolemia pada pria usia muda lebih besar daripada wanita usia muda. Hal tersebut disebabkan karena pada wanita produktif terdapat efek perlindungan dari hormon estrogen. Hormon estrogen mempunyai pengaruh bagaimana tubuh bekerja menghadapi lemak dan kolesterol, sehingga menghasilkan kadar HDL tinggi dan LDL rendah. Sehingga pada pemeriksaan darah umumnya perempuan memiliki kadar HDL lebih tinggi daripada laki-laki.

b. Faktor Usia

Semakin tua usia seseorang maka fungsi organ tubuhnya semakin menurun, begitu juga dengan penurunan aktivitas reseptor LDL, sehingga lemak dalam tubuh semakin meningkat dan menyebabkan kadar kolesterol total lebih tinggi, sedangkan kolesterol HDL relatif tidak berubah.

c. Faktor Genetik

Faktor genetik menyebabkan produksi kolesterol setiap orang berbeda, karenanya, sebagian orang mengalami hiperkolesterol meskipun hanya sedikit mengkonsumsi makanan dengan kandungan kolesterol tinggi seperti pada hiperkolesterolemia familial (Herliana dan Sitanggang, 2009).

d. Faktor Kegemukan (obesitas)

Kegemukan erat hubungannya dengan peningkatan resiko sejumlah komplikasi yang dapat terjadi sendiri ataupun bersamaan. Kegemukan disebabkan oleh ketidakseimbangan antara energi yang masuk bersama makanan, dengan energi yang dipakai. Kelebihan energi ini ditimbun dalam sel lemak dalam jumlah besar.

e. Faktor Olahraga

Olahraga yang teratur dapat menurunkan LDL plasma, meningkatkan HDL dan kadar triasilgliserol juga berkurang, kemungkinan besar karena meningkatnya sensitivitas insulin yang meningkatkan ekspresi lipoprotein lipase.

f. Faktor Merokok

Merokok dapat meningkatkan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, trigliserida, dan menekan kolesterol HDL. Pada seseorang yang merokok, rokok akan merusak dinding pembuluh darah. Nikotin yang terkandung dalam asap rokok akan merangsang hormon adrenalin, sehingga akan mengubah metabolisme lemak yang dapat menurunkan kadar kolesterol HDL dalam darah.

g. Faktor Makanan

Asupan tinggi asam lemak jenuh dan kolesterol menyebabkan konsentrasi kolesterol yang ada dalam tubuh meningkat dan menurunkan sintesis dan aktivitas reseptor LDL. Setiap asupan lemak jenuh 1% dari total energi sehari dapat meningkatkan 2,7 mg/dl kadar kolesterol (Murray, 2009). Salah satu sumber penyebab kenaikan kadar kolesterol di dalam darah adalah mengkonsumsi makanan yang mengandung kolesterol maupun lemak jenuh. Sumber kolesterol berasal dari produk hewani, seperti daging, limpa, otak, ginjal, kuning telur dan udang (Baraas, 2006). Diet asam lemak yang sangat jenuh dapat meningkatkan konsentrasi kolesterol dalam darah (Guyton, 2007). Keadaan ini disebabkan karena asam lemak dapat diubah menjadi asetil CoA melalui oksidasi beta, sedangkan asetil CoA adalah prekursor dari kolesterol. Kenaikan jumlah prekursor dapat menyebabkan peningkatan kadar kolesterol dalam darah (Murray, 2009).

h. Faktor Penyakit Penyerta

Pada penyakit diabetes mellitus, nefrosis lipid, hipotiroidisme, anoreksia nervosa, hipopituitarisme, kelebihan kortikosteroid dan penyakit hiperlipidemia lainnya.

C. Epidemiologi

Di Indonesia, angka kejadian hiperkolesterolemia menurut penelitian MONICA I (1988) sebesar 13,4 % untuk wanita usia tua dan 11,4 % untuk pria usia tua. Pada MONICA II (1994) didapatkan meningkat menjadi 16,2 % untuk wanita dan 14 % pria. Prevalensi hiperkolesterolemia masyarakat pedesaan mencapai 10,9 % dari total populasi pada tahun 2004. Penderita pada generasi muda, yakni usia 25 – 34 tahun, mencapai 9,3 %. Wanita pada usia tua menjadi kelompok paling banyak menderita masalah ini, yakni 14,5 %, atau hampir dua kali lipat kelompok laki-laki (Anwar, 2004). Prevalensi hiperkolesterolemia di Indonesia rentang umur 25-65 tahun menurut Survei Konsumsi Rumah Tangga (SKRT) 2004 adalah sebesar 1,5%, pada laki-laki 0,6% dan 2.2% pada perempuan (Badan penelitian Depkes RI, 2007).

D. Cara Pengelolaan

Panduan terapi ATP III yang ditentukan oleh National Cholesterol Education Program memfokuskan pada kecocokan intensitas penurunan LDL terhadap risiko absolut. Dua metode utama terapi penurunan LDL adalah perubahan gaya hidup dan terapi obat. Perubahan gaya hidup terapeutik untuk menurunkan LDL kolesterol mencakup terapi diet yang memperkuat penurunan asupan lemak tersaturasi (<7% kalori) dan kolesterol (<200mg/hari) dan peningkatan asupan sterol tumbuhan dan serat yang dapat larut (10-25 g/hari). Konsumsi makanan yang kaya kandungan kolesterol misalnya daging organ dan kuning telur dan konsumsi lemak binatang harus dikurangi. Harus diperbanyak makanan pengganti daging tanpa lemak seperti ikan, unggas dan lemak sayur tak jenuh ganda seperti minyak kedelai dan minyak jagung (Price, 2005). Mengonsumsi bahan makanan serat terutama sayur dan buah juga baik bagi penderita kolesterol tinggi. Untuk menurunkan kolesterol bisa mengonsumsi vitamin E, vitamin C dan berbagai zat lain seperti niasin dan lesitin yang terkandung dalam beras, kedelai, gandum dan bawang putih (Canahar, 2006).

Menurut Adam (2009), Berikut ini adalah terapi nutrisi pada hiperkolesterolemia :

Tabel 2.4. Komposisi Makanan untuk Hiperkolesterolemia

Makanan	Asupan yang dianjurkan
Total lemak	20-25% dari kalori total
- Lemak jenuh	<7% dari kalori total
- Lemak tidak jenuh rantai ganda	Sampai 10% dari kalori total
- Lemak tidak jenuh rantai tunggal	Sampai 10% dari kalori total
Karbohidrat	60% dari kalori total (terutama karbohidrat kompleks)
Serat	30gr perhari
Protein	Sekitar 15% dari kalori total
Kolesterol	<200 mg/hari

Sumber : Adam, 2009

Penting dilakukan pembatasan asupan alkohol, normalisasi berat badan dan peningkatan aktifitas fisik seperti olahraga. Latihan fisik yang teratur seperti jalan kaki, naik sepeda, berenang dan lain-lain merupakan intervensi yang sangat penting karena mengurangi banyak faktor resiko CHD, termasuk meningkatnya HDL kolesterol, menurunkan kadar LDL kolesterol dan VLDL, mengurangi obesitas, menurunkan tekanan darah, menurunkan resistensi insulin, mengurangi stress, dan meningkatkan latihan kardiovaskuler. Apabila gagal dengan pengobatan non-farmakologis maka harus dimulai dengan pemberian obat penurun lipid. NCEP ATP III menganjurkan sebagai obat pilihan pertama adalah golongan *HMG-CoA reduktase inhibitor* (Adam, 2009). Golongan *HMG-CoA reduktase inhibitor* (statin) adalah obat yang bekerja menghambat HMG-CoA reduktase yaitu suatu enzim dalam jalur biosintesis kolesterol. Akibatnya, sintesis LDL kolesterol menurun, dan bersihan oleh hati semakin kuat (Price, 2005).

E. Komplikasi

Menurut Herliana dan Sitanggang (2009), komplikasi akibat hiperkolesterol bias muncul di organ tubuh yang terserang. Bahkan beberapa penyakit yang banyak dikenal ternyata disebabkan oleh hiperkolesterol seperti

- a. Hipertensi akibat penumpukan kolesterol dalam darah.
- b. Diabetes mellitus akibat dari pembuluh darah yang menyempit karena timbunan kolesterol maka akan meningkatkan kadar gula dalam darah.
- c. Stroke akibat penyumbatan pembuluh darah otak.
- d. Gagal ginjal

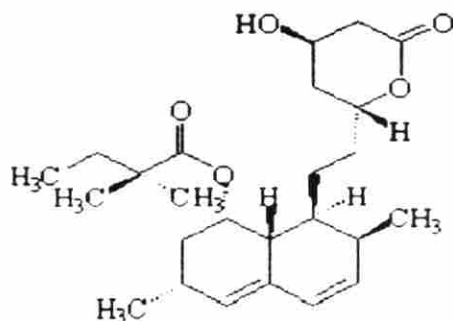
2.1.3. Simvastatin

A. Definisi

Suatu golongan obat yang dikenal sebagai statin telah terbukti sangat efektif pada hampir semua pasien dengan kadar kolesterol LDL tinggi (Goodman, 2012). Contoh obat yang saat ini digunakan salah satunya adalah simvastatin. Simvastatin merupakan senyawa yang diisolasi dari jamur *Penicillium citrinum*, senyawa ini memiliki struktur yang mirip dengan HMG-CoA reduktase. Simvastatin bekerja dengan cara menghambat HMG-CoA reduktase secara kompetitif pada proses sintesis kolesterol di hati dan meningkatkan reseptor LDL. Efek tersebut meningkatkan kecepatan ekstraksi LDL oleh hati, sehingga mengurangi simpanan LDL plasma, efek lain meliputi penurunan stress oksidatif dan inflamasi vascular dengan peningkatan stabilitas lesi aterosklerotik (Katzung, 2010).

Simvastatin merupakan produk dalam bentuk lakton yang harus dihidrolisis di saluran gastrointestinal terlebih dulu menjadi bentuk aktifnya yaitu asam β -hidroksi di hati. Simvastatin mengalami ekstraksi lintas pertama yang tinggi di hati. Kebanyakan dosis yang diabsorpsi diekskresi dalam empedu sedangkan 5-20% diekskresi dalam urine. Waktu paruh plasma obat-obat ini berkisar 1 jam hingga 3 jam. Dosis awal pemberian obat adalah sebesar 5-10 mg/hari, dengan dosis maksimal

40 mg/hari (Katzung, 2010). Menurut Moffat, et al (2004), Simvastatin memiliki Rumus Bangun sebagai berikut :



Sumber : Moffat, et al, 2004

Gambar 2.1. Rumus Bangun Simvastatin

B. Mekanisme Kerja

Reduktase HMG-CoA memperlancar tahap khusus pertama dalam biosintesis sterol. Bentuk aktif penghambat reduktase merupakan analog struktural HMG-CoA yang dibentuk oleh reduktase HMG-CoA dalam sintesis mevalonate (Katzung, 2010). Obat ini mengalami metabolisme lintas pertama terutama bekerja di dalam hati dan bekerja sebagai inhibitor kompetitif enzim HMG-CoA reduktase yang reversible. Karena aktivitasnya yang kuat terhadap enzim, obat ini sangat efektif sebagai antihiperlipidemia dengan cara berkompetitif menempati reseptor HMG-CoA reduktase. HMG-CoA reduktase adalah enzim yang bertanggung jawab untuk konversi HMG-CoA menjadi asam mevalonat yang merupakan tahap awal dalam jalur biosintesis kolesterol. Penghambatan biosintesis kolesterol dihati oleh inhibitor HMG-CoA reduktase meningkatkan ekspresi reseptor LDL dalam mengikat partikel LDL dalam hepar dan mengeluarkannya dari sirkulasi. Jadi efek obat ini ialah menurunkan sintesis kolesterol dalam sel hati dengan cara meningkatkan jumlah reseptor LDL sehingga katabolisme kolesterol semakin banyak terjadi, serta meningkatkan bersihan LDL plasma yang mengakibatkan penurunan kadar kolesterol LDL dan kolesterol total dalam darah (Munaf, 2008).

C. Penggunaan dan Dosis Terapeutik

Penghambat reduktase HMG-CoA bermanfaat pada penggunaan secara tunggal maupun bersama dengan resin pengikat asam empedu atau niacin untuk pengobatan gangguan yang melibatkan peningkatan kadar LDL plasma. Wanita yang hamil, sedang menyusui, atau yang berencana untuk hamil sebaiknya tidak diberi obat tersebut. Oleh karena sintesis kolesterol terutama terjadi pada malam hari, obat ini sebaiknya diberikan pada malam hari dan harus diminum sebelum tidur apabila menggunakan dosis tunggal satu kali sehari. Absorpsi pada umumnya meningkat dengan penggunaannya bersama dengan makanan. Dosis harian Simvastatin dua kali lebih kuat dan diberikan dalam dosis sebesar 5-80 mg sehari (Katzung, 2010). Efek simvastatin sebagai penurun kolesterol sudah terlihat dalam waktu dua minggu dan maksimal setelah penggunaan satu bulan (Rahardja, 2002).

D. Toksisitas / Efek Samping

Peningkatan serum amino transferase pada beberapa pasien dan peningkatan minor plasma keratin kinase. Pengobatan harus segera diputus pada pasien asimtomatik yang aktivitas amino transferasinya meningkat secara persisten sehingga lebih dari tiga kali lipat batas atas normal. Obat-obat ini harus digunakan secara hati-hati, dan dosisnya harus diturunkan pada penderita penyakit parenkim hepatic dan orang yang berusia lanjut (Katzung, 2010). Efek samping utama ialah gangguan faal hati, faal ginjal dan miopati. Pada beberapa kasus dapat terjadi insufisiensi ginjal atau bila diberikan bersama siklosporin, itrakonazol, eritromisin, gemfibrozil atau niasin (Munaf, 2008).

E. Konversi Dosis Obat

Tabel konversi dosis obat menurut Laurence Dan Bacharach (1964), pada tabel berikut

Tabel 2.5. konversi dosis obat

Dicari Diketahui	Mencit 20 g	Tikus 200 g	Marmut 400 g	Kelinci 1,5 Kg	Kucing 1,5 Kg	Kera 4 Kg	Anjing 12 Kg	Manusia 70 Kg
Mencit 20 g	1,0	7,0	12,23	27,80	29,7	64,10	124,20	387,9
Tikus 200 g	0,14	1,0	1,74	3,9	4,20	9,20	17,80	56,0
Marmut 400 g	0,08	0,57	1,0	2,25	2,40	5,20	10,20	31,50
Kelinci 1,5 Kg	0,04	0,25	0,44	1,0	1,08	2,40	4,50	14,20
Kucing 1,5 Kg	0,03	0,23	0,41	0,92	1,0	2,20	4,10	13,0
Kera 4 Kg	0,016	0,11	0,19	0,42	0,43	0,1	1,9	6,1
Anjing 12 Kg	0,008	0,06	0,10	0,22	1,24	0,52	1,0	3,10
Manusia 70 Kg	0,0026	0,018	0,031	0,07	0,076	0,16	0,32	1,0

Sumber : Laurence Dan Bacharach, 1964 (Dalam Anggara, 2009)

2.1.3. Aloksan

A. Definisi

Aloksan adalah senyawa kimia tidak stabil dan senyawa hidrofilik. Waktu paruh aloksan pada pH 7,4 dan suhu 37°C adalah 1,5 menit. Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi binatang percobaan untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) secara cepat. Aloksan dapat diberikan secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan pada binatang percobaan. Tikus hiperglikemik dapat dihasilkan dengan menginjeksikan 120-150 mg/kgbb (Yuriska, 2009). Dosis aloksan 150 mg/kgbb yang diinjeksi secara intraperitoneal dipilih karena dosis ini merupakan dosis optimal untuk menyebabkan kondisi diabetes yang stabil dalam jangka waktu yang lama (Szkudelski, 2001). Setelah 3 hari injeksi aloksan, dilakukan pengambilan darah dari ekor mencit untuk mengukur kadar glukosa darah mencit karena dalam waktu 12- 48 jam pasca induksi aloksan telah terjadi kondisi hiperglikemia yang menetap (Yana, Kurniawaty, dan Soleha, 2013). Pemberian aloksan dilakukan satu kali dan untuk melihat pengaruhnya dilakukan optimasi Aloksan selama 72 jam (Simanjuntak *et al.*, 2002).

Aloksan secara selektif merusak sel dari pulau Langerhans dalam pankreas yang mensekresi hormon insulin (Fatmawati, 2008). Aloksan bersifat toksik selektif terhadap sel beta pankreas yang memproduksi insulin karena terakumulasinya aloksan secara khusus melalui transporter glukosa yaitu GLUT2. Aloksan bereaksi dengan merusak substansi esensial di dalam sel beta pankreas sehingga menyebabkan berkurangnya granula-granula pembawa insulin di dalam sel beta pankreas (Watkins, 2008).

B. Mekanisme Kerja

Aloksan memiliki bentuk molekul yang mirip dengan glukosa (glukomimetik). Sehingga pada saat aloksan di induksi ke tubuh tikus atau mencit, maka glukosa transpoter GLUT 2 yang ada di dalam sel beta pankreas akan

mengenalinya sebagai glukosa, dan aloksan akan dibawa menuju sitosol. Di dalam sitosol, aloksan akan mengalami reaksi redoks yang menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Terbentuknya ROS akan menyebabkan depolarisasi membran sel beta dan peningkatan Ca^{2+} , sehingga sitosol akan mengaktifkan berbagai enzim yang menyebabkan peroksidasi lipid, fragmentasi DNA, dan fragmentasi protein. Akibatnya sel beta pankreas menjadi nekrosis, sehingga fungsinya untuk sintesis dan sekresi insulin menurun (Lenzen, 2007).

Efek insulin pada metabolisme lipoprotein adalah insulin dapat menghambat kerja lipase di jaringan adiposa, sehingga jumlah asam lemak bebas sebagai substrat produksi *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) yang masuk ke hati menurun, insulin menghambat produksi VLDL, insulin akan mempercepat *clearance* LDL dengan meningkatkan ekspresi dan aktifitas reseptor LDL, insulin membantu metabolisme HDL dengan meningkatkan aktifitas enzim *Lecithin Cholesterol Acyl Transferase* (LCAT), insulin membantu metabolisme HDL dengan meningkatkan aktifitas lipase hati (Verges, 2009).

Meningkatnya kadar kolesterol darah pada pemberian aloksan dapat disebabkan oleh dua proses, mekanisme yang pertama yaitu terbentuknya radikal bebas yang menyebabkan teroksidasinya LDL yang merupakan alat angkut bagi kolesterol. LDL ini merupakan suatu kolesterol yang kurang stabil dan rentan terhadap proses oksidasi. Mekanisme yang kedua yaitu aloksan menyebabkan kerusakan permeabilitas membran sel sehingga terjadi kerusakan sel beta pankreas yang berfungsi menghasilkan insulin. Dimana keberadaan insulin ini secara tidak langsung dapat mempengaruhi metabolisme lemak termasuk kolesterol (Nugroho, 2012). Insulin diketahui dapat menghambat lipolisis oleh lipase. Insulin dapat mengaktifkan lipoprotein lipase, yang meningkatkan katabolisme lipoprotein dalam menghambat produksi VLDL oleh hati. Insulin juga dapat merangsang aktivitas reseptor Apo B yang merupakan reseptor LDL sehingga mempertinggi degradasi LDL. Seperti dipaparkan oleh Kurnadi (2009), bahwa LDL hanya mengandung reseptor Apo B yang berfungsi melekatkan LDL kepada reseptor sel sehingga LDL

dapat diendositosisis oleh sel-sel tubuh. Lebih lanjut diketahui pula bahwa insulin merangsang lipogenesis dengan cara meningkatkan transport glukosa ke dalam sel sehingga terjadi peningkatan persediaan piruvat untuk sintesis asam lemak dan gliserol. Aktivasi *hormone-sensitive lipase* (HSL) pada keadaan defisiensi insulin menyebabkan dilepaskannya asam lemak bebas dari jaringan adiposa. Kelebihan asam lemak bebas akan meningkatkan perubahan asam lemak bebas menjadi fosfolipid dan kolesterol (Rajasekaran *et al.*, 2006).

2.1.5. Potensi Obat Antihiperkolesterolemia

Statin memiliki senyawa yang bekerja dengan cara menghambat sintesis kolesterol di hati. Kolesterol terbentuk dari asetil CoA yang berkondensasi membentuk HMG-CoA yang kemudian dikonversi menjadi asam mevalonat oleh HMG-CoA reduktase (Queenan *et al.*, 2007). Statin memiliki efek yang baik terhadap profil lipid secara keseluruhan. Statin, menurunkan kadar low-density lipoprotein(LDL), menurunkan kadar trigliserida dan kadar kolesterol total dalam serum.

Statin yang pertama diteliti pada manusia adalah kompaktin, kemudian diganti namanya menjadi mevastatin yang menunjukkan kegunaan terapeutik golongan obat ini. Namun, Albert dan rekannya di Merck mengembangkan lagi statin pertama yang diizinkan penggunaannya pada manusia yaitu lovastatin. Pada tahun 1987 sejak lovastatin diizinkan, dikembangkan lagi lima statin lain yang telah diizinkan beredar dan dikonsumsi manusia yaitu pravastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin dan serivastatin (Goodman, 2012). Lovastatin dan simvastatin merupakan prodrug lakton yang diubah di hati menjadi bentuk asam hidroksi yang aktif. Karena kedua obat tersebut merupakan senyawa lakton, lovastatin dan simvastatin kurang larut dalam air dibandingkan statin lain. Pravastatin (bentuk aktifnya berupa asam), fluvastatin dan serivastatin (garam natrium), dan atorvastatin (garam kalsium), semuanya diberikan dalam bentuk cincin terbuka yang aktif. Sekitar 30% lovastatin dan 85% simvastatin

diabsorpsi, pravastatin 34% dosis oral diabsorpsi, fluvastatin 50-80% diabsorpsi sedangkan atorvastatin diabsorpsi di dalam tubuh sekitar 70% (Goodman, 2012).

Tiap statin mempunyai dosis anjuran awal rendah yang menurunkan LDL kolesterol sebesar 20%-30%. Dosis awal simvastatin yang diizinkan untuk sebagian besar pasien adalah 20 mg sebelum tidur, kecuali jika penurunan LDL yang dibutuhkan lebih dari 45%, maka diperlukan dosis awal 40mg. dosis maksimumnya 80mg dan obat ini harus diminum sebelum tidur.

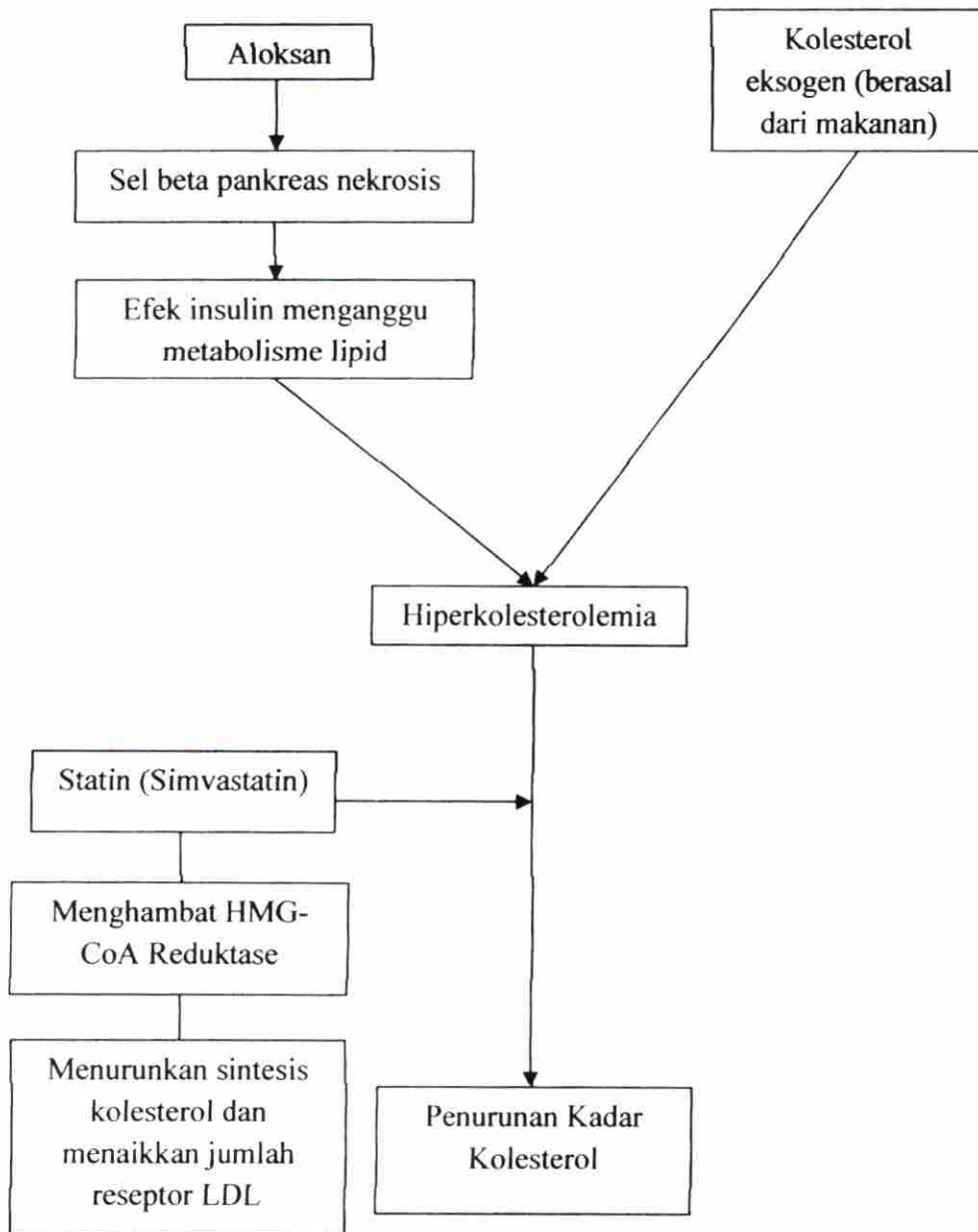
Popularitas statin dipengaruhi oleh banyaknya data uji klinik yang mengkonfirmasi bahwa penurunan kadar lipid pada pasien yang diterapi akan berakibat juga pada turunnya resiko penyakit kardiovaskuler (Helen, 2005). Selain itu juga statin merupakan obat yang efektif dan memberikan manfaat kepada pasien dalam hal pencegahan primer dan sekunder penyakit jantung koroner. Penurunan kolesterol total dari 25% atau lebih dan kolesterol LDL lebih dari 30% dicatat untuk dosis tetap simvastatin 40 mg, 10 mg atorvastatin, dan rosuvastatin 5 mg dan 10 mg.

Pada uji-uji besar yang membandingkan potensi berbagai senyawa statin, dosis yang setara tampaknya 5 mg simvastatin = 15 mg lovastatin = 15 mg pravastatin = 40 mg fluvastatin. Analisis hubungan dosis respon untuk semua statin menunjukkan bahwa khasiat penurunan LDL kolesterol adalah linier log, LDL kolesterol diturunkan sebesar sekitar 6% (dari kadar awal) dengan setiap kali penggandaan dosis (Goodman, 2012). Penggandaan dosis statin 2 kali lipat berhubungan dengan penurunan kadar kolesterol LDL lebih besar, yaitu sebesar 4% hingga 6% dan untuk kolesterol non-HDL sebesar 3% hingga 6%. Pencapaian target kadar lemak yang lebih besar dengan peningkatan dosis, mendukung kegunaan dari terapi statin dosis tinggi untuk pengobatan hiperkolesterol dan pencegahan penyakit kardiovaskuler yang lebih efektif (Djangan Sargowo 2012).

Pemilihan statin harus didasarkan pada khasiat dan biayanya. Beberapa data yang lebih baru mendukung penggunaan atorvastatin dosis tinggi, tetapi ada kekhawatiran mengenai keamanan dan pertimbangan biaya, terutama jika digunakan untuk masyarakat luas (Helen, 2005). Kedua obat golongan statin mengalami

kenaikan serupa di tingkat HDL-C pada dosis rendah. Namun, pada dosis obat yang lebih tinggi (40 dan 80 mg), HDL-C menunjukkan peningkatan signifikan lebih besar dengan simvastatin dibandingkan dengan atorvastatin (Davidson, 2003). Menurut penelitian dilakukan Ballantyne pada tahun 2003 menyatakan bahwa simvastatin lebih berpotensi dalam meningkatkan HDL-C dan apo AI secara signifikan dibandingkan dengan 80 mg atorvastatin pada pasien dengan hiperkolesterolemia. Selain itu juga, Simvastatin lebih efektif dan ditoleransi dengan baik dalam pengelolaan gangguan lipid di Nigeria pada pasien dengan Diabetes Melitus (Okeoghee, 2013).

2.2 Kerangka Teori



Sumber : Modifikasi Munaf, 2008 ; Guyton, 2007 ; Murray, 2009 ; Lenzen, 2007 ; Goldberg, 2001
 Gambar 2.3. Kerangka Teori

2.3 Hipotesis

Ho : Tidak ada perbedaan potensi penurunan kadar kolesterol antara pemberian obat generik dan obat paten yang signifikan dari tablet Simvastatin terhadap kadar kolesterol dalam darah mencit yang mengalami hiperkolesterolemia.

Ha : Ada perbedaan potensi penurunan kadar kolesterol antara pemberian obat generik dan obat paten yang signifikan dari tablet Simvastatin terhadap kadar kolesterol dalam darah mencit yang mengalami hiperkolesterolemia.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian

Jenis penelitian adalah ekperimental dengan desain yang digunakan adalah “*The Randomized Pretest-Posttest Control Group Design*” (Fraenkel dan Wallen, 2008). Jenis penelitian ini menggunakan pretest dan posttest di setiap kelompok yang akan diteliti, yaitu dengan memberikan perlakuan pada suatu sampel yang telah diberikan *pretest* sebelumnya. Untuk menguji keberhasilan perlakuan yang diberikan, dilakukan *posttest* terhadap kelompok tersebut.

3.2. Waktu Dan Tempat Penelitian

3.2.1. Waktu

Penelitian ini dilakukan dari bulan Oktober sampai dengan November 2014.

3.2.2. Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran dan Laboratorium Teknik Kimia Universitas Muhammadiyah Palembang.

3.3. Populasi Dan Sampel Penelitian

3.3.1. Populasi

Populasi penelitian ini adalah mencit jantan galur wistar.

3.3.2. Sampel Dan Besar Sampel

A. Sampel

Sampel penelitian ini meliputi mencit jantan galur wistar.

B. Besar Sampel Mencit

Besar sampel dihitung dengan rumus *Federer*, dengan perhitungan sebagai berikut:

$$(n-1)(t-1) \geq 15$$

Keterangan:

n = besar sampel

t = jumlah perlakuan

$$(n-1)(t-1) \geq 15$$

$$(n-1)(5-1) \geq 15$$

$$(n-1)4 \geq 15$$

$$(n-1) \geq 3,75$$

$$n \geq 4,75$$

Setiap kelompok perlakuan terdapat minimal 5 ekor mencit wistar jantan. Peneliti memilih untuk menggunakan 5 ekor mencit wistar jantan tiap kelompok dengan jumlah kelompok perlakuan sebanyak 5 kelompok sehingga jumlah seluruh sampel penelitian sebanyak 25 ekor.

C. Perhitungan Besar Dosis Simvastatin

Simvastatin dalam penelitian ini digunakan yaitu obat simvastatin BPFI, obat generik simvastatin dan obat paten. Berdasarkan Laurence dan Bacharach pada tabel konversi dosis untuk manusia 70 kg ke mencit $20 \text{ g} = 0,0026$

- Dosis simvastatin manusia 70 kg = 10 mg

Konversi dosis untuk manusia 70 kg ke mencit $20 \text{ g} = 0,0026$

Rumus :

dosis untuk manusia $\times 0,0026 = \dots \text{ mg/mencit } 20 \text{ gram}$

jadi dosis simvastatin untuk mencit adalah

$10 \text{ mg} \times 0,0026 = 0,026 \text{ mg /mencit}$ dengan berat 20 gram

Misal :

- Dosis yang dibutuhkan untuk mencit 30 g

$$= \frac{30}{20} \times 0,026 = 0,039 \text{ mg}$$

Sedangkan kebutuhan sediaan obat untuk diintervensi secara oral dalam bentuk suspensi sebagai berikut :

$$\frac{\text{dosis yang dibutuhkan}}{\text{dosis yang tersedia}} \times \text{volume yang ada} = \quad \text{ml}$$

Misal :

Untuk mencit dengan berat badan 30 g

$$= \frac{0,039}{1,3} \times 10 = 0,3 \text{ ml yang diberikan peroral pada mencit}$$

Jadi dosis yang digunakan pada mencit yaitu 0,3 ml peroral yang akan diberikan setiap hari pada sore hari jam 5 selama 2 minggu.

D. Perhitungan Dosis Aloksan

Aloksan dapat diberikan secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan pada binatang percobaan. Tikus hiperglikemik dapat dihasilkan dengan menginjeksikan 120-150 mg/kgbb (Yuriska, 2009). Dosis aloksan 150 mg/kgbb yang diinjeksi secara intraperitoneal dipilih karena dosis ini merupakan dosis optimal untuk menyebabkan kondisi diabetes yang stabil dalam jangka waktu yang lama (Katsumata *et al.*, 1992 dalam Szkudelski, 2001). Aloksan yang didapatkan dalam serbuk 10 gram dilarutkan dengan aquades sebanyak 1 liter (Lubis, Saepudin, dan Soesilawati, 2014). Maka perhitungan dosis aloksan pada penelitian ini adalah :

- Dosis aloksan = 150 mg/kgBB

Contoh :

- Dosis untuk mencit 20 g yaitu :

$$= \frac{20}{1000} \times 150 \text{ mg} = 3 \text{ mg}$$

- Dilarutkan menggunakan CMC 1-2%

$$\frac{\text{dosis yang dibutuhkan}}{\text{larutan yang tersedia}} \times \text{volume yang ada} = \dots \text{ ml}$$

Contoh :

$$= \frac{3}{1000} \times 100 \text{ ml} = 0,3 \text{ ml}$$

Jadi, aloksan yang disuntikan adalah 0,3 ml disuntik di intraperitoneal

E. Perhitungan Pembuatan Makan Diet Lemak Tinggi

Menurut Schlesinger (2011), makanan seperti daging, hati, otak, dan jeroan dan kuning telur yang diberikan pada hewan dalam *pet food*, dapat menyebabkan kelebihan kolesterol dalam tubuh. Menurut Herliana dan Sitanggang (2009), makanan yang mengandung tinggi kolesterol adalah otak dan kuning telur. Maka, peneliti menetapkan bahwa makanan yang tinggi kolesterol yang baik diberikan untuk induksi mencit menjadi hiperkolesterolemia dengan kadar kolesterol menjadi $<240\text{mg/dl}$ (Adam,2009) adalah otak atau kuning telur.

Maka perhitungan diet lemak tinggi pada penelitian ini adalah

Kandungan kolesterol otak per100g = 2.000 mg

Kandungan kolesterol kuning telur per100g = 1.500 mg

Kolesterol total normal = <200

Kolesterol total yang ingin dicapai = 300

$$\frac{\text{kolesterol yang ingin dicapai}}{\text{kolesterol normal}} \times \text{Kandungan kolesterol} = \dots \text{ Mg}$$

Jadi, pemberian otak untuk mencit adalah

$$= \frac{300}{200} \times 2.000 = 3.000 \text{ mg} = 3 \text{ g}$$

Jadi, pemberian kuning telur untuk mencit adalah

$$= \frac{300}{200} \times 1.500 = 2.250 \text{ mg} = 2,25 \text{ g}$$

Jadi makanan yang digunakan sebagai makan tinggi lemak pada penelitian ini adalah otak sapi 3 g atau kuning telur 2,25 g yang dicampur dengan pakan standar sampai 100 g yang akan diberikan 2 kali sehari yaitu pada jam 7 pagi dan jam 4 sore selama 2 minggu.

F. Teknik Pengambilan Sampel Darah

Menurut Sirois (2005), pengambilan darah pada mencit dan tikus hampir sama yaitu melalui plexus reorbitalis pada mata, vena ekor (v. lateralis ekor), pada vena saphena yang terdapat pada bagian kaki dan pengambilan langsung dari jantung. Pada penelitian ini mencit diambil darahnya pada bagian vena ekor (v. lateralis ekor) dengan cara mencit dimasukkan dalam kandang atau tempat yang sesuai ukuran tubuh mencit. Ekor mencit dijulurkan keluar dan vena lateralis pada ekor di tusuk menggunakan lanset dan darah di tampung pada strip kolesterol.

3.3.3. Kriteria Inklusi Dan Eksklusi

A. Kriteria Inklusi

1. Mencit jantan berumur 2-3 bulan.
2. Mencit jantan dengan berat badan 20 - 35 gram.
3. Mencit dalam kondisi sehat (aktif dan tidak cacat).

B. Kriteria Eksklusi

1. Mencit dengan berat >35 gram dan berumur > 3 bulan.
2. Mencit tidak bergerak aktif.
3. Mencit mati selama masa penelitian.

3.3.4. Cara Sampling

Pada penelitian ini sampel diperoleh dengan metode *simple random sampling*.

3.4. Variabel Penelitian

3.4.1. Variabel independent

Variabel independen dalam penelitian ini adalah pemberian obat generik simvastatin dan beberapa obat paten simvastatin.

3.4.2. Variabel dependent

Variabel dependen dalam penelitian ini adalah kadar kolesterol darah mencit jantan galur wistar.

3.5. Definisi Operasional

Tabel 3.1. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi	Alat ukur	Cara ukur	Hasil ukur	Skala Ukur
1.	Dependent	Kolesterol adalah lipid amfipatik dan merupakan komponen structural esensial pada membran plasma dan lapisan luar lipoprotein plasma (Murray, 2009).	Alat yang digunakan adalah <i>glukometer nesco</i>	Dengan cara mengambil darah dari ekor mencit dan dihitung menggunakan glukometer	<200mg/dl : Optimal ≥240mg/dl : Tinggi	Rasio
2.	Independent	Simvastatin adalah obat golongan statin yang bekerja dengan cara menghambat HMG-CoA reduktase secara kompetitif pada proses sintesis kolesterol di hati dan meningkatkan reseptor LDL (Katzung, 2010).	Timbangan	Melakukan konversi dosis obat manusia ke mencit	Didapatkan hasil dari konversi dosis manusia ke mencit yaitu 0,2 ml peroral	Rasio

3.6. Carakerja/ Cara Pengumpulan Data

3.6.1. Data primer

Data yang dikumpulkan dalam penelitian ini adalah data primer berupa kadar kolesterol darah mencit wistar yang telah diberi makanan diet lemak tinggi, data diperoleh sebelum dan sesudah intervensi obat simvastatin.

Langkah – langkah yang dilakukan untuk mengumpulkan data sebagai berikut :

a. Langkah 1 :

Mempersiapkan sampel sebanyak 25 ekor mencit wistar jantan diaklimatisasikan selama 1 minggu di laboratorium dan diberi pakan standar.

b. Langkah 2 :

25 mencit dibagi menjadi 5 kelompok secara acak.

c. Langkah 3 :

Dilakukan pemeriksaan awal kadar kolesterol total darah dan glukosa darah awal mencit wistar yang sebelumnya telah dipuasakan selama 12 jam pada hari ke 8 setelah aklimatisasi. Catat hasilnya.

d. Langkah 4 :

Mencit wistar diberi induksi aloksan 0,3 ml dan diberi makan diet lemak tinggi otak sapi 3 g atau kuning telur 2,25 g yang dicampur dengan pakan standar sampai 100 g sebanyak 2 kali sehari selama 2 minggu.

e. Langkah 5 :

Setelah 3 hari di induksi aloksan, mencit diukur kadar glukosa darah pada hari ke 11.

f. Langkah 6 :

Mencit diukur kadar kolesterol total darahnya pada hari ke 22 yang sebelumnya telah dipuasakan selama 12 jam (*pre test*) dan catat hasilnya.

g. Langkah 7 :

Setelah mencit mencapai kadar kolesterol darah hiperkolesterolemia yaitu >240mg/dl (Adam, 2009), mencit diberi intervensi yaitu pada masing-masing kelompok :

1. Kelompok 1 (kontrol negatif (-)) : aquadest

Mencit diberikan perlakuan berupa diberi makan diet lemak tinggi, dan aquadest.

2. Kelompok 2 (kontrol positif (+)) : obat simvastatin BPF (Baku

Pembanding Farmakope Indonesia)

Mencit diberikan perlakuan berupa makan diet lemak tinggi, aquadest dan obat simvastatin BPF dengan dosis 0,2 ml diberikan per oral dengan jarak pemberian keduanya diberi jarak \pm 1jam.

3. Kelompok 3 : obat simvastatin generik

Mencit diberikan perlakuan berupa makan diet lemak tinggi, aquadest dan obat simvastatin generik dengan dosis 0,2 ml diberikan per oral dengan jarak pemberian keduanya diberi jarak \pm 1jam.

4. Kelompok 4 : obat paten A

Mencit diberikan perlakuan berupa makan diet lemak tinggi, aquadest dan obat paten A dengan dosis 0,2 ml diberikan per oral dengan jarak pemberian keduanya diberi jarak \pm 1jam.

5. Kelompok 5 : obat paten B

Mencit diberikan perlakuan berupa makan diet lemak tinggi, aquadest dan obat paten B dengan dosis 0,2 ml diberikan per oral dengan jarak pemberian keduanya diberi jarak \pm 1jam.

h. Langkah 8 :

Setelah perlakuan pemberian obat simvastatin selama 2 minggu pada hari ke 36, dilakukan pemeriksaan kadar kolesterol darah mencit wistar yang sebelumnya telah dipuasakan selama 12 jam (*Post test*).

i. Langkah 9 :

Semua data kadar kolesterol sesudah diadaptasi, kolesterol sebelum dan setelah perlakuan yang diperoleh, ditabulasi, dibuat rata-rata dan dianalisis.

3.6.2. Alat yang digunakan berupa :

1. Kandang mencit
2. Sepuit
3. Kapas
4. Lancet
5. Strip kolesterol dan glukosa
6. Sonde lambung
7. Tabung reaksi
8. Timbangan
9. Glukometer *nescor*

3.6.3. Bahan yang digunakan berupa :

1. Obat generik simvastatin
2. Obat simvastatin BPF I
3. Dua macam obat paten simvastatin
4. *Aquadest*
5. Makan diet lemak tinggi
6. Alkohol 70%
7. CMC

3.6.4. Etik Penggunaan Hewan Percobaan

Menurut Hanafiah dan Amir (2008) Hewan percobaan akan mengalami berbagai keadaan luar biasa yang menyebabkan penderitaan, seperti rasa nyeri, ketidaknyamanan, ketidak seimbangan, dan pada akhirnya kematian. Sebagai bangsa yang beradab hewan percobaan yang menderita untuk kebaikan manusia, wajib dihormati hak azasinya dan diperlakukan secara manusiawi.

Penelitian kesehatan dengan menggunakan hewan percobaan secara etis dapat dipertanggung jawabkan, jika :

1. Tujuan penelitian dinilai cukup bermanfaat.
2. Desain penelitian dapat menjamin bahwa penelitian mencapai tujuannya.
3. Tujuan penelitian tidak dapat dicapai menggunakan subjek atau prosedur alternatif.
4. Manfaat yang akan diperoleh jauh lebih berarti dibandingkan dengan penderitaan yang dialami oleh hewan tersebut.

Beberapa prinsip dasar adalah sebagai berikut:

1. Untuk menjamin pengetahuan biologi dan pengembangan cara-cara lebih baik dalam melindungi kesehatan dan kesejahteraan manusia, diperlukan pada spesies hewan yang utuh. Ini dilakukan setelah pertimbangan yang seksama karena jika layak, harus digunakan metode seperti model matematika, simulasi komputer, dan sistem *in vitro*.
2. Hewan yang dipilih untuk penelitian harus sesuai spesies dan mutunya serta jumlahnya hendaknya sekecil mungkin, namun hasil penelitiannya absah secara ilmiah.
3. Peneliti dan tenaga kerja lainnya harus memperlakukan hewan percobaan sebagai makhluk perasa, memperhatikan pemeliharaan dan pemanfaatannya secara memahami cara mengurangi penderitaannya.
4. Peneliti harus menganggap bahwa prosedur yang menimbulkan rasa nyeri pada manusia, juga menimbulkan rasa nyeri pada *spesies* bertulang belakang termasuk primata.

5. Pada akhir penelitian bahkan pada waktu dilakukan percobaan, hewan yang menderita nyeri hebat atau terus menerus menjadi cacat yang tidak dapat dihilangkan harus dimatikan tanpa rasa nyeri.
6. Hewan yang akan dimanfaatkan untuk penelitian hendaknya dipelihara dengan baik, termasuk kandang, makan, air minum, transportasi dan cara penanganannya sesuai tingkah laku dan kebutuhan biologik tiap *species*.
7. Pimpinan lembaga yang memanfaatkan hewan percobaan bertanggung jawab penuh atas segala hal yang tidak mengikuti etik pemanfaatan hewan percobaan di lembaganya sebaliknya pimpinan wajib menjaga keselamatan dan kesehatan para pengelola, dengan cara :
 - a. Pemeriksaan kesehatan setiap satu tahun sekali dan memberikan imunisasi terhadap penyakit-penyakit yang mungkin ditularkan akibat pekerjaannya.
 - b. Menyediakan alat pelindung seperti masker, sarung tangan, sepatu karet/ pelindung sepatu, tutup kepala, pelindung mata, dan jas laboratorium.
 - c. Menyediakan fasilitas fisik ruangan maupun peralatan yang memenuhi persyaratan keamanan kerja dan ergonomis sehingga mengurangi kemungkinan terjadinya kecelakaan.
 - d. Penanganan limbah yang baik dan benar untuk mencegah terjadinya pencemaran.

Dalam hal memanfaatkan hewan percobaan untuk penelitian kesehatan digunakan prinsip 3R, yaitu : replacement, reduction, dan refinement.

1. Replacement

Ada dua alternatif untuk replacement, yaitu :

- a. Replacement relatif : yaitu tetap memanfaatkan hewan percobaan sebagai donor organ, jaringan, atau sel.
- b. Replacement absolut, yaitu tidak memerlukan bahan dari hewan, melainkan pemanfaatan galur sel (cell lines) atau program komputer.

2. Reduction

Mengurangi pemanfaatan jumlah hewan percobaan sehingga sesedikit mungkin, dengan bahan bantuan ilmu statistik, program komputer, dan teknik-

teknik biokimia serta tidak mengurangi penelitian dengan hewan percobaan apabila tidak perlu.

3. Refinement

Mengurangi ketidaknyamanan yang diderita oleh hewan percobaan sebelum, selama, dan setelah penelitian, misalnya pemberian analgetik.

Peneliti mengajukan surat keterangan ethical clearance kepada Unit Bioetika Humaniora-Kedokteran Islam (UBH-KI) Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang.

3.7. Metode Teknis Analisis Data

3.7.1. Cara Pengolahan Analisis Data

Data hasil pengamatan dianalisis secara statistik dengan Anova menggunakan program SPSS (Statistical Product and Service Solution) versi 16 dan $p < 0,05$ dipilih sebagai tingkat minimal signifikansinya. Dipilih one way anova karena penelitian ini menggunakan lebih dari dua kelompok untuk menguji generalisasi sehingga data sampel dianggap mewakili populasi. Ada pun syarat yang harus dipenuhi pada uji *one way* ANOVA sebagai berikut :

1. Data numerik pada kelompok kategorik
2. Distribusi data harus normal
3. Varians data harus sama

Jika tidak memenuhi syarat, maka diupayakan untuk melakukan transformasi data supaya distribusi menjadi normal dan varians menjadi sama (Dahlan, 2013).

Desain tabel hasil penelitian lima kelompok uji dan desain tabel hasil rata-rata penelitian dari semua kelompok akan ditampilkan seperti contoh pada tabel 3.2 dan tabel 3.3.

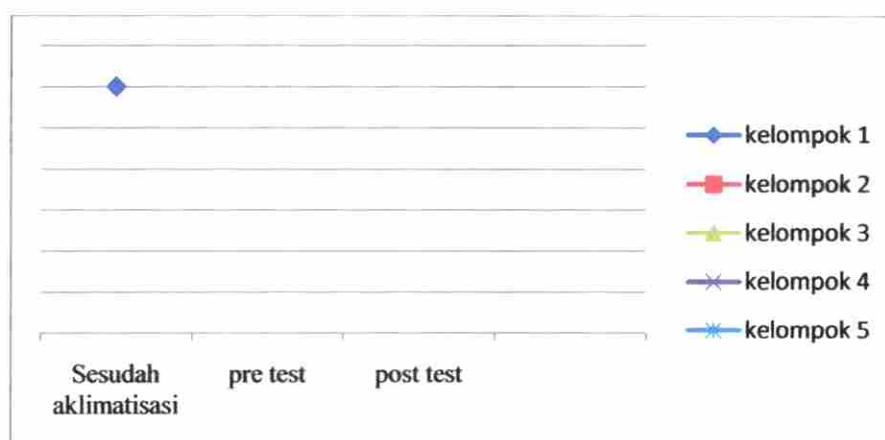
Tabel 3.2. Hasil Pemeriksaan Kelompok I (Aquadest)

No	Kelompok I (aquadest)	Sesudah aklimatisasi	Sesudah diberi makan diet tinggi lemak (<i>pre test</i>)	Sesudah diberi intervensi (<i>post test</i>)
1.	Mencit 1			
2.	Mencit 2			
3.	Mencit 3			
4.	Mencit 4			
5.	Mencit 5			
	Rata – rata			

Tabel 3.3. Hasil Rata- Rata Penelitian Semua Kelompok

No	Kadar kolesterol	Sesudah aklimatisasi	Sesudah diberi makan diet tinggi lemak (<i>pre test</i>)	Sesudah diberi intervensi (<i>post test</i>)
	Kelompok			
1.	Aquadest (kontrol (-))			
2.	Simvastatin BPFi (kontrol (+))			
3.	Simvastatin generik			
4.	Obat paten simvastatin A			
5.	Obat paten simvastatin B			

Desain grafik hasil rata-rata penelitian dari semua kelompok akan ditampilkan seperti contoh pada grafik 3.1.



Gambar 3.1 Contoh desain grafik hasil rata-rata penelitian.

3.8. Alur Penelitian



Gambar 3.2. Alur Penelitian

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Pada penelitian ini kadar kolesterol diukur dengan desain “*The Randomized Pretest-Posttest Control Group Design*”. Penelitian ini dilakukan selama 35 hari dan dilakukan pemeriksaan kadar kolesterol pada mencit selama 3 kali ulangan dan 2 kali pemeriksaan kadar glukosa darah. Sebelum perlakuan mencit di adaptasi selama 7 hari untuk penyesuaian terhadap lingkungan. Lalu mencit di induksi aloksan dan diberi pakan lemak berupa otak sapi 3 g atau kuning telur 2,25 g perkandang selama 14 hari yang bertujuan untuk mengoptimalkan kadar kolesterol darah mencit. Lalu selama 14 hari kemudian masing-masing kelompok perlakuan yaitu kelompok 2 (BPFI), kelompok 3 (generik), kelompok 4 (paten 1), dan kelompok 5 (paten 2) diberi intervensi obat kecuali kelompok 1 (aquadest). Selama penelitian didapatkan 25 ekor mencit wistar jantan dan tidak ada mencit yang di eksklusi.

Data hasil penelitian berupa rata-rata kadar glukosa darah sesudah di induksi aloksan dan data rata-rata kolesterol darah mencit sebelum diberi pakan, sesudah diberi pakan (hiperkolesterolemia) dan sesudah diintervensi obat menunjukkan perbedaan kadar kolesterol seperti tercantum pada Tabel 4.1 dan tabel 4.2.

Tabel 4.1. Kadar rata-rata glukosa darah awal dan sesudah induksi aloksan.

No	Kadar Glukosa	Sebelum diberi aloksan	Sesudah diberi aloksan
	Kelompok		
1.	K1 Aquadest	74,2 mg/dl	137,4 mg/dl
2.	K2 Simvastatin BPFI	69,4 mg/dl	149,8 mg/dl
3.	K3 Simvastatin Generik	78,4 mg/dl	150,4 mg/dl
4.	K4 Simvastatin paten 1	76,2 mg/dl	145,6 mg/dl
5.	K5 Simvastatin paten 2	75 mg/dl	157 mg/dl

Berdasarkan data tersebut dapat terlihat bahwa kelima kelompok mengalami hiperglikemia setelah pemberian induksi aloksan. Hal ini dikarenakan aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi binatang percobaan untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) secara cepat dengan cara merusak sel dari pulau Langerhans dalam pankreas yang mensekresi hormon insulin (Fatmawati, 2008). Hal ini menyebabkan Insulin disekresikan oleh sel beta pankreas sebagai respon terhadap kenaikan kadar gula darah sehingga mencit menjadi hiperglikemia. Dalam penelitian ini hasil rata-rata kadar gula darah tidak di analisis lebih lanjut dikarenakan peneliti hanya ingin mengetahui bahwa mencit sudah mengalami hiperglikemia..

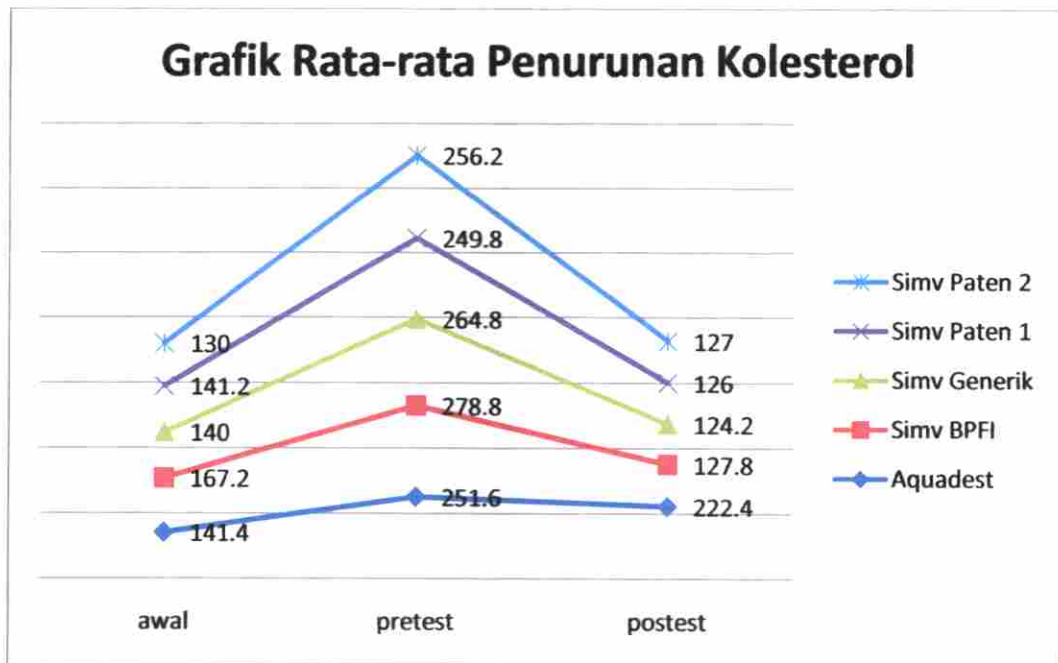
Tabel 4.2. Kadar rata-rata kolesterol sebelum percobaan (awal), setelah diberi pakan lemak (*pretest*) dan sesudah perlakuan (*posttest*).

No	Kadar Kolesterol	Sebelum diberi makan lemak (awal)	Sesudah diberi makan lemak (<i>pretest</i>)	Sesudah diberi intervensi obat (<i>posttest</i>)
	Kelompok			
1.	K1 Aquadest	141,4 mg/dl	251,6 mg/dl	222,4 mg/dl
2.	K2 Simvastatin BPFI	167,2 mg/dl	278,8 mg/dl	127,8 mg/dl
3.	K3 Simvastatin Generik	140 mg/dl	264,8 mg/dl	124,2 mg/dl
4.	K4 Simvastatin paten 1	141,2 mg/dl	249,8 mg/dl	126 mg/dl
5.	K5 Simvastatin paten 2	130 mg/dl	256,2 mg/dl	127 mg/dl

Keterangan :

1. K 1: Kelompok kontrol negatif (-) menggunakan aquadest
2. K 2: Kelompok kontrol positif (+) menggunakan simvastatin murni atau BPFI
3. K 3: Kelompok obat simvastatin generik
4. K 4: Kelompok obat simvastatin paten 1
5. K 5: Kelompok obat simvastatin paten 2

Lalu data pada Tabel 4.2. diatas disajikan dalam bentuk grafik dibawah ini yang menggambarkan rata-rata kolesterol darah mencit pada setiap kelompok.



Gambar 4.1 Rata-rata Kadar Kolesterol Darah Mencit

Berdasarkan grafik diatas dapat terlihat penurunan kadar kolesterol yang signifikan pada kelompok 2 (BPF1), kelompok 3 (generik), kelompok 4 (paten 1) dan kelompok 5 (paten 2) dibandingkan dengan kelompok 1 (aquadest) yang hanya mengalami penurunan sedikit tetapi tidak secara signifikan. Hal ini dikarenakan pada kelompok perlakuan 1 terjadi penurunan yang sedikit kemungkinan dikarenakan efek toksik dari aloksan yang tidak merusak seluruh sel beta pankreas tetapi hanya sebagian sehingga fungsi sintesis dan sekresi insulin tidak begitu menurun sehingga pengaruhnya terhadap metabolisme lemak masih dapat ditoleransi oleh tubuh mencit.

4.2. Analisis Data

Untuk membuktikan hipotesis yang sudah peneliti buat yaitu H_0 berarti Tidak ada perbedaan potensi penurunan kadar kolesterol antara pemberian obat generik dan obat paten yang signifikan dari tablet simvastatin terhadap kadar kolesterol dalam darah mencit yang mengalami hiperkolesterolemia. Sedangkan H_a berarti Ada perbedaan potensi penurunan kadar kolesterol antara pemberian obat generik dan obat paten yang signifikan dari tablet simvastatin terhadap kadar kolesterol dalam darah mencit yang mengalami hiperkolesterolemia. Maka dilakukan uji analisis statistic yang berupa uji normalitas, uji homogenitas dan uji anova yang dilanjutkan dengan uji post hoc.

1. Uji normalitas

Uji normalitas dilakukan untuk mengetahui apakah populasi data berdistribusi normal atau tidak. Hasil uji normalitas penurunan kadar kolesterol darah mencit pada masing-masing kelompok seperti pada tabel 4.2 (lampiran) menunjukkan nilai probabilitas $p > 0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa populasi data berdistribusi normal.

2. Uji Homogenitas

Uji homogenitas digunakan untuk mengetahui apakah varian populasi homogen atau tidak. Setelah dilakukan uji homogenitas pada tabel 4.3 (lampiran) didapatkan nilai sig. atau p adalah 0,124, yang mana $p > 0,05$ berarti bahwa varian dari dua atau lebih kelompok data adalah homogen dan dapat dilanjutkan pada uji anova.

3. Uji Anova

Uji anova dilakukan untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan penurunan kadar kolesterol darah antar kelompok mencit yang telah dilakukan intervensi. Data yang digunakan pada uji ini adalah data yang memiliki distribusi normal dan memiliki varians yang sama atau homogen.

Tabel 4.4. Hasil Uji Anova

	DK	Db	MK	F hitung	Nilai p
Antar kelompok	37015,440	4	9253,860	15,350	0,000
Dalam kelompok	12056,800	20	602,840		
Total	49072,240	24			

Keterangan:

DK : jumlah kuadrat

MK : Mean Kuadrat

db : derajat kebebasan

Fh : F hitung

Dari tabel di atas (Tabel 4.4) menunjukkan bahwa antar kelompok mencit mempunyai nilai $p = 0,0005$ yang mana $p < 0,05$. Ini berarti H_0 ditolak dan H_a diterima yang berarti bahwa ada perbedaan penurunan kadar kolesterol darah yang signifikan antar kelompok perlakuan. Selanjutnya jika telah dilakukan uji anova dan diketahui terdapat perbedaan yang bermakna maka dapat dilakukan uji post hoc, guna untuk melihat dimanakah kelompok perlakuan yang mengalami perbedaan bermakna tersebut.

4. Uji Post Hoc

Uji post hoc dilakukan untuk melihat dimanakah kelompok perlakuan yang mengalami perbedaan bermakna tersebut (Dahlan, 2013).

Tabel 4.5 Hasil Post Hoc

(I) kelompok	(J) kelompok	Sig.
K(-)	K(+)	.000
	K(generik)	.000
	K(paten 1)	.000
	K(paten 2)	.000
K(+)	K(-)	.000
	K(generik)	.819
	K(paten 1)	.909
	K(paten 2)	.959
K(generik)	K(-)	.000
	K(+)	.819
	K(paten 1)	.909
	K(paten 2)	.859
K(paten 1)	K(-)	.000
	K(+)	.909
	K(generik)	.909
	K(paten 2)	.949
K(paten 2)	K(-)	.000
	K(+)	.959
	K(generik)	.859
	K(paten 1)	.949

Berdasarkan perhitungan statistik uji post hoc sumber variasi kelompok perlakuan menunjukkan bahwa perbandingan antar kelompok perlakuan aquadest dengan obat simvastatin BPF1, simvastatin generik, obat simvastatin paten 1 dan obat paten 2 memiliki signifikan ($p < 0,05$) yang berarti H_0 ditolak. Ini berarti ada perbedaan penurunan kolesterol darah yang bermakna antara kelompok perlakuan aquades dengan kelompok perlakuan simvastatin BPF1, simvastatin generik, obat simvastatin paten 1 dan obat simvastatin paten 2.

Sedangkan perbandingan antara kelompok perlakuan simvastatin BPF1, simvastatin generik, obat simvastatin paten 1, obat simvastatin paten 2 memiliki

signifikan ($p > 0,05$) yang berarti H_0 diterima. Ini berarti tidak ada perbedaan penurunan kolesterol darah yang bermakna antara kelompok perlakuan simvastatin BPFI, simvastatin generik, obat simvastatin paten 1 dan obat simvastatin paten 2.

4.3. Pembahasan

Pada penelitian ini hewan percobaan menggunakan mencit jantan galur wistar. Mencit (*Mus musculus*) dengan berat 20-35 gram diinduksi aloksan secara injeksi intraperitoneal, dengan cara mengelus badan mencit terlebih dahulu agar mencit tenang, lalu memegang leher mencit dengan menggunakan tangan kiri dan menjepit ekor mencit, mencit kemudian dijepit dan mengangkat kulit pada bagian abdomen lalu di injeksi menggunakan spuit 1 cc, untuk melihat pengaruhnya dilakukan optimasi aloksan selama 72 jam (Simanjuntak *et al.*, 2002). Waktu optimasi 72 jam perlu dilakukan agar mencit mengalami hiperglikemia. Aloksan merupakan toksik selektif yang merusak sel beta pankreas yang menyebabkan fungsi sintesis dan sekresi insulin menurun yang dapat berefek pada metabolisme lemak (Nugroho, 2012). Insulin yang diketahui dapat menghambat lipolisis akan terganggu dikarenakan jumlahnya yang sedikit akibat rusaknya sel beta pankreas oleh aloksan. Hal ini mengakibatkan dilepaskannya asam lemak bebas dari jaringan adiposa, asam lemak bebas ini akan meningkatkan perubahan asam lemak bebas menjadi kolesterol, yang lama-kelamaan kolesterol dalam darah meningkat atau yang disebut dengan hiperkolesterolemia (Rajasekaran *et al.*, 2006) dan (Bilbis, 2002). Dalam penelitian ini mencit menjadi hiperkolesterolemia dibuktikan dengan adanya peningkatan lipolisis dan terjadi penurunan berat badan pada mencit. Hal ini dikarenakan salah satu komplikasi utama dari diabetes mellitus adalah penurunan berat badan yang terjadi karena penurunan fungsi insulin dalam konversi glukosa menjadi glikogen dan katabolisme lemak. Peningkatan lipolisis yang terjadi biasanya disertai dengan peningkatan trigliserida plasma dan kolesterol (Phing, 2011) dan (Gillespie, 2006).

Peningkatan kadar kolesterol total dalam penelitian ini selain efek hiperglikemia, juga disebabkan karena peneliti menambahkan pemberian diet hiperkolesterol berupa pakan otak sapi dan kuning telur selama 14 hari (Gani, 2013), hal ini dikarenakan dalam diet hiperkolesterol mengandung 240 mg/100 gram pakan yang dapat meningkatkan secara nyata kadar kolesterol total dalam darah (Dwiloka, 2003). Peningkatan kolesterol total ini dipengaruhi kandungan kolesterol dan asam lemak jenuh yang terdapat dalam otak dan kuning telur. Otak dan kuning telur merupakan sumber kolesterol eksogen di dalam tubuh yang mampu meningkatkan kadar kolesterol total di dalam darah (Agraeni et al. 2009). Pada setiap 100 gram otak terdapat 1.800-2.000 mg kadar kolesterol dan setiap 100 gram kuning telur terdapat 1.500 mg kadar kolesterol atau satu butir telur 17 gram mengandung 213 mg kolesterol (Matizih, 2007). Asupan tinggi asam lemak jenuh dan kolesterol menyebabkan konsentrasi kolesterol yang ada dalam tubuh meningkat dan menurunkan sintesis dan aktivitas reseptor LDL, hal ini dikarenakan setiap asupan lemak jenuh 1% dari total energi sehari dapat meningkatkan 2,7 mg/dl kadar kolesterol (Murray, 2009). Hal ini sejalan dengan penelitian Dachriyanus, dkk (2007) yang menunjukkan bahwa pemberian pakan lemak dapat meningkatkan kadar kolesterol total dan trigliserida darah.

Mencit yang hiperglikemia yang diamati memiliki peningkatan kolesterol darah. Tingkat kolesterol mencit diabetes disebabkan oleh peningkatan mobilisasi asam lemak bebas dari depot perifer dan juga karena lipolisis disebabkan oleh kerusakan sel beta pancreas (Ei-Soud, 2007). Mekanisme peningkatan kadar kolesterol total yang terjadi pada penelitian ini yaitu akibat peningkatan kadar asam lemak bebas dalam plasma yang dapat meningkatkan sekresi VLDL oleh hati, meliputi triasilgliserol dan kolesterol tambahan ke dalam sirkulasi darah. VLDL merupakan prekursor IDL, dan IDL prekursor dari LDL. LDL bertugas untuk mendistribusikan kolesterol dari hati ke jaringan. LDL untuk dapat memasuki sel, LDL berikatan dengan reseptor LDL yang terletak pada permukaan membran sel. LDL yang berikatan akan mengalami endositosis dan dipecah dalam ribosom. Peningkatan kolesterol ke dalam sel dapat menurunkan jumlah reseptor LDL. Penurunan reseptor LDL dapat menyebabkan jumlah LDL kolesterol dalam

sirkulasi darah meningkat (Murray, 2009). Dalam panduan terapi ATP (Adult Treatment Panel) III pada tahun 2001 yang ditentukan oleh *National Cholesterol Education Program* menyatakan bahwa ada dua metode utama terapi penurunan kolesterol yaitu perubahan gaya hidup dan terapi obat. Terapi obat penurunan kolesterol tersedia beberapa pilihan, salah satunya HMG CoA (3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA) inhibitor reduktase yakni statin. Statin dapat mengurangi LDL-C sekitar 20% sampai 45%, tergantung pada dosis dan obat (Antonio, 2008). Menurut penelitian yang dilakukan Parris (2005), menyatakan bahwa statin sangat efektif untuk menurunkan kadar kolesterol LDL pada pasien dengan dislipidemia, termasuk mereka dengan diabetes, dengan syarat pasien harus patuh dalam terapi statin yang diberikan. Ada beberapa obat golongan statin yaitu pravastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin dan serivastatin (Goodman, 2012). Salah satu contoh obat golongan statin yang sering digunakan dan terbukti efektif adalah simvastatin. Hal ini terbukti pada penelitian yang dilakukan Ballantyne pada tahun 2003 menyatakan hasilnya yaitu 80 mg simvastatin lebih efektif meningkatkan HDL-C dan apo AI secara signifikan dibandingkan dengan 80 mg atorvastatin pada pasien dengan hiperkolesterolemia. Simvastatin memiliki mekanisme kerja dengan cara menghambat HMG-CoA reduktase secara kompetitif pada proses sintesis kolesterol di hati dan meningkatkan reseptor LDL, sehingga katabolisme kolesterol semakin banyak terjadi, serta meningkatkan bersihan LDL plasma yang mengakibatkan penurunan kadar kolesterol LDL dan kolesterol total dalam darah (Munaf, 2008).

Berdasarkan tabel 4.1 didapatkan nilai rata-rata kadar kolesterol total pada kelompok perlakuan mencit hiperkolesterolemia yang hanya di beri aquadest (kelompok 1) adalah 222,4 mg/dl. Nilai tersebut menunjukkan bahwa rata-rata kadar kolesterol pada kelompok perlakuan aquadest hanya mengalami penurunan sedikit tidak secara signifikan selama penelitian. Hal ini kemungkinan dikarenakan efek toksik dari aloksan yang tidak merusak seluruh sel beta pankreas tetapi hanya sebagian sehingga fungsi sintesis dan sekresi insulin tidak begitu menurun sehingga pengaruhnya terhadap metabolisme lemak masih dapat ditoleransi oleh tubuh mencit. Hal ini sesuai dengan pernyataan Setiawan (2010),

bahwa penurunan yang terjadi pada kelompok negatif (aquadest) dapat diakibatkan karena aloksan pada dosis 125-150 mg/kgBB belum mampu merusak sel β pankreas secara ireversibel.

Penurunan kadar kolesterol darah setelah dilakukan intervensi menggunakan tablet simvastatin pada kelompok BPFI, simvastatin generik, simvastatin obat paten 1 dan paten 2 diberikan secara peroral menggunakan sonde lambung, yang dilakukan dengan cara menjepit kulit bagian leher menggunakan ibu jari dan jari telunjuk tangan kiri serta menjepit bagian ekor menggunakan jari kelingking, kemudian sonde dimasukkan secara perlahan. Berdasarkan penelitian didapatkan nilai rata-rata kelompok perlakuan mencit hiperkolesterolemia yang di terapi obat simvastatin adalah kelompok 2 (BPFI), kelompok 3 (generik), kelompok 4 (paten 1), kelompok 5 (paten 2) masing-masing adalah 127,8 mg/dl, 124,20 mg/dl, 126 mg/dl, 127 mg/dl. Hasil tersebut menunjukkan perbedaan nyata pada masing-masing perlakuan yang mana terjadi penurunan kadar kolesterol pada masing-masing kelompok perlakuan yang di terapi obat dibandingkan dengan kelompok mencit kolesterol yang hanya di beri aquadest. Terapi obat pada masing-masing kelompok dilakukan dengan dosis terapi sebesar 10 mg yang nantinya dosis akan diberikan sesuai dengan berat masing-masing mencit, ini dikarenakan simvastatin dapat mengurangi LDL-C sekitar 20% sampai 45%, tergantung pada dosis dan obat (Antonio M, 2008).

Berdasarkan data peneliti yang ada bahwa besarnya dosis yang diberikan pada mencit berpengaruh terhadap tinggi rendahnya penurunan kadar kolesterol darah. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Djanggan Sargowo (2012), menyatakan bahwa penggandaan dosis statin 2 kali lipat berhubungan dengan penurunan kadar kolesterol LDL lebih besar, yaitu sebesar 4% hingga 6% dan untuk kolesterol non-HDL sebesar 3% hingga 6%. Pencapaian target kadar lemak yang lebih besar dengan peningkatan dosis, mendukung kegunaan dari terapi statin dosis tinggi untuk pengobatan hiperkolesterol dan pencegahan penyakit kardiovaskuler yang lebih efektif.

Penurunan kadar kolesterol pada masing-masing kelompok perlakuan menunjukkan bahwa obat yang diberikan telah memberikan potensi penurunan

pada setiap kelompok mencit yang diberi intervensi obat. Simvastatin menurunkan kadar kolesterol dengan cara menghambat HMG-CoA reduktase secara kompetitif pada proses sintesis kolesterol di hati dan meningkatkan reseptor LDL, efek tersebut meningkatkan kecepatan ekstraksi LDL oleh hati, sehingga mengurangi simpanan LDL plasma (Katzung, 2010). Hal serupa sama dengan penelitian yang dilakukan Dean Ornish, MD (2002), yang menyatakan bahwa obat statin memiliki manfaat dalam terapi dan efektif mengobati kolesterol dan membantu mencegah penyakit jantung koroner. Statin memiliki kemampuan untuk menurunkan kolesterol LDL, namun akan lebih banyak manfaat lagi jika diturunkan dengan perubahan gaya hidup yang direkomendasikan oleh Pedoman NCEP ATP III.

Rata-rata hasil pengukuran kadar kolesterol total darah mencit kemudian diuji normalitasnya untuk mengetahui apakah data yang didapat mempunyai distribusi data yang normal. Data yang mempunyai distribusi normal berarti mempunyai sebaran data yang normal juga sehingga data tersebut dapat dianggap mewakili populasi. Nilai $p > 0,05$ merupakan distribusi normal dari suatu data (Priyatno, 2011). Hasil tes normalitas diperoleh nilai signifikansi kelompok I,II,III,IV,V $> 0,05$ yang menunjukkan sebaran data normal. Homogen varians data dapat dicari dengan uji varians pada SPSS, didapatkan nilai signifikansi menunjukkan $p = 0.124$ ($p > 0,05$) sehingga varians data homogen.

Selanjutnya data dianalisis menggunakan uji statistik (uji anova dan uji post hoc) dengan tingkat kepercayaan 95%. Hasil statistik uji anova (tabel 4.4) menunjukkan bahwa perbandingan antar kelompok perlakuan aquadest, obat simvastatin BPGI, simvastatin generik, obat simvastatin paten 1 dan obat paten simvastatin 2 memiliki signifikansi ($p < 0,05$) yang berarti H_0 ditolak. Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan penurunan kolesterol darah yang bermakna antara kelompok perlakuan aquadest dengan kelompok perlakuan simvastatin BPGI, simvastatin generik, obat simvastatin paten 1 dan obat simvastatin paten 2.

Kemudian dilanjutkan menggunakan uji post hoc untuk melihat pada kelompok mana yang mengalami perbedaan. Pada Perhitungan statistik uji post

hoc menunjukkan bahwa perbandingan antar kelompok perlakuan aquadest dengan obat simvastatin BPF1, simvastatin generik, obat simvastatin paten 1, dan obat simvastatin paten 2 memiliki signifikan ($p < 0,05$) yang berarti H_0 ditolak. Ini berarti ada perbedaan penurunan kolesterol darah yang bermakna antara kelompok perlakuan aquades dengan kelompok perlakuan simvastatin BPF1, simvastatin generik, obat simvastatin paten 1, dan obat simvastatin paten 2.

Sedangkan antara kelompok perlakuan simvastatin BPF1, simvastatin generik, obat simvastatin paten 1, dan obat simvastatin paten 2 didapatkan nilai signifikan ($p > 0,05$) yang berarti H_0 diterima dan ini berarti tidak ada perbedaan penurunan kolesterol darah yang bermakna antara kelompok perlakuan simvastatin BPF1, simvastatin generik, obat simvastatin paten 1, dan obat simvastatin paten 2. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Arthur Jahari (2011) dengan hasil setelah 7 hari pemberian obat menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antar kelompok uji ($p > 0,05$).

Berdasarkan hasil tersebut, hal ini menunjukkan bahwa sediaan obat simvastatin generik dan simvastatin obat paten memiliki potensi yang sama dalam menurunkan kadar kolesterol dalam tubuh. Hal ini karena pabrik selaku produsen pembuat obat telah sesuai dengan CPOTB (Cara Pembuatan Obat yang Baik). Dengan demikian, pada proses aplikasinya di kehidupan sehari-hari sediaan simvastatin generik dapat dijadikan sebagai pengganti simvastatin paten karena berdasarkan data yang diperoleh masing-masing sediaan memiliki potensi yang sama untuk menurunkan kadar kolesterol.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Hasil penelitian yang dilakukan terhadap tablet Simvastatin BPFI, generik dan obat paten simvasatin dapat disimpulkan :

1. Tidak ada perbedaan potensi penurunan kadar kolesterol darah pada kelompok pemberian tablet simvastatin generik dan obat paten simvastatin dalam kemampuannya menurunkan kadar kolesterol darah mencit yang mengalami hiperkolesterolemia.

5.2 Saran

1. Disarankan agar peneliti selanjutnya meneliti mengenai sifat fitokimia dan stabilitas dari tablet simvastatin dalam plasma.

DAFTAR PUSTAKA

- Adam, J. M. F., 2009. Dislipidemia. dalam : Sudoyo, A.W., Setiyohadi, B., Alwi,I., Simadibrata, M., Setiati, S. (ed.) : Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi V Jilid III. Pusat penerbit IPD FK UI, Jakarta. Hal: 1984-1992.
- Anggara Ranu. 2009. Pengaruh Ekstrak Kangkung Darat terhadap Efek Sedasi pada Mencit BALB/C. Karya tulis ilmiah. Fakultas kedokteran universitas diponegoro. Semarang.
- Angraeni, C.D., Subandono, J & Kustiwinarni. 2009. Pengaruh Pemberian Angkak Terhadap Kadar Kolesterol Total Darah Tikus Putih (Ratus novgicus). *Cermin Dunia Kedokteran* 36: 94-95.
- Antonio M. Gotto Jr, MD, DPhil. 2008. Statins: Powerful Drugs for Lowering Cholesterol. Weill Medical College of Cornell University. AHA
- Anwar, Bahri. 2004. Dislipidemia Sebagai Faktor Risiko Penyakit Jantung Koroner. E-USU respiratory. (diakses tanggal 28 Agustus 2014).
- Apriadji, Wied Harry. 2007. Good Mood Food : "Makanan Sehat Alami". Gramedia Pustaka Utama. Jakarta. Hal 31.
- Arthur, Jahari. 2011. Uji Perbandingan Efek Penurunan Kadar Kolesterol Tablet Simvastatin Generik dengan Merek Dagang Menggunakan Alat Vitros. Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara. Medan.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar 2007: Laporan Nasional 2007. Diunduh dari : www.litbang.depkes.go.id/download.html. (Akses tanggal 8 September 2014).
- Ballantyne, Christie M, Davidson, Michael H; Yuan, Zhong; et al. 2003. Effect On High-Density Lipoprotein Cholesterol Of Maximum Dose Simvastatin And Atorvastatin In Patients With Hypercholesterolemia: Results of the Comparative HDL Efficacy and Safety Study (CHESS). *The American Heart Journal* : 862-9.
- Baraas F. 2006. Kardiologi Molekuler : "Radikal Bebas, Disfungsi Endotel, Aterosklerosis, Antioksidan, Latihan Fisik dan Rehabilitasi Jantung. Yayasan Kardita Iqratama. Jakarta. Hal 232-264.
- Bilbis, L S, Shehu, R A, Abubakar, M G. 2002. Hypoglycemic and Hypolipidemic Effects of Aqueous Extract of Arachis Hypogaea In Normal And Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Proquest* : 553-5.

- Borengasser, Hungate, Watkins R. 2008. *Hyperspectral Remote Sensing Principal and Applications*. New York: CRC Press.
- Canahar, P. 2006. *Makan Sehat Hidup Sehat*. Kompas Media Nusantara. Jakarta. Hal 38.
- Dachriyanus, Delpa Oria Katrin, Rika Oktarina, Olvia Ernas, Suhatri, Husmi Mukhtar. 2007. Uji Efek A-Mangosten Terhadap Kadar Kolesterol Total, Trigliserida, Kolesterol HDL, dan Kolesterol LDL Darah Mencit Putih Jantan Serta Penentuan Lethal Dosis 50 (Ld_{50}). *Jurnal Sains Teknik Farmasi*. Volume 12 Nomor (2) : 64-72. <http://repository.unand.ac.id/992/>.
- Dahlan, S. 2013. *Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan*. Jakarta: Salemba Medika. Hal. 87-88.
- Davidson MH. 2003. Differential Effects of Simvastatin and Atorvastatin On High-Density Lipoprotein Cholesterol and Apolipoprotein A-I Are Consistent Across Hypercholesterolemic Patient Subgroups. *Pubmed* :509-14.
- Dean, Ornish MD. 2002. *Statins and the Soul of Medicine*. The American Journal of Cardiology Vol. 89. Excerpta Medica, Inc.
- Dwiloka.B. 2003. Efek Kolesterolik Berbagai Telur. *Media Gizi dan Keluarga* Desember 2003, 27 (2) : 58-65.
- Edwards JE 2003. Statins In Hypercholesterolaemia: A Dose-Specific Meta-Analysis of Lipid Changes In Randomised, Double Blind Trials. *Pubmed* 1;4:18.
- Ei-Soud NH, Khalil MY, Oraby FS, Farrag AR. 2007. Antidiabetic Effects of Fenugreek Alkaloid Extract In Streptozotocin Induced Hypoglycemic Rats. *J App Sci* ; 3:1073–83
- Fatmawati, Emi. 2008. Pengaruh Lama Pemberian Ekstrak Daun Sambiloto (*Andrographis Paniculata* Ness.) Terhadap Kadar Kolesterol, LDL (Low Density Lipoprotein), Hdl (High Density Lipoprotein) Dan Trigliserida Darah Tikus (*Rattus Norvegicus*) Diabetes. Skripsi. Jurusan Biologi Fakultas Sains Dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN). Malang.
- Fraenkel, J., Wallen, N., 2008. *How to Design and Evaluate Research in Education*, New York, McGraw-Hill Higher Education.
- Gani, N. 2013. Profil Lipid Plasma Tikus Wistar yang Hiperkolesterolemia pada Pemberian Gedi Merah (*Abelmoschus manihot* L). *Jurnal MIPA Unsrat* 2 (1) : 44-49

- Genest J, Libby P. 2007. Clinical Trials of Drugs Affecting Lipid Metabolism. In: Libby, Bonow, Mann, Zipes. Braunwald's heart disease. Saunders Elsevier.
- Gillespie K.M. Type 1 Diabetes: Pathogenesis and Prevention. CMAJ. Pubmed. 2006;175(2):165-170.
- Goodman dan Gilman. 2012. Dasar Farmakologi Terapi. EGC. Jakarta. Indonesia. Hal. 956-961.
- Guyton, Arthur C. 2007. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. EGC . Jakarta. Indonesia. Hal 882-894 dan Hal 1014-1016.
- Herliana, Ersi dan Sitanggang, Maloedyn. 2009. Solusi Sehat Mengatasi Kolesterol Tinggi. Agromedika Pustaka. Jakarta. Hal 6.
- ISFI. 2009. Informasi Spesialite Obat Indonesia Volume 44. PT. ISFI Penerbitan. Jakarta. Hal 303-311.
- Katzung, Bertram G. 2010. Farmakologi Dasar dan Klinik. EGC. Jakarta. Indonesia. Hal. 575-583.
- Khatib, O.MN., 2006. Guideline for The Prevention, Management and Care of Diabetes Mellitus.
- Keputusan Menteri Kesehatan Republik indonesia nomor 328/menkes/sk/viii/2013.2013. *Formularium Nasional*. Jakarta : MENKES RI.
- Krummel, D.A., 2008. Medical Nutrition Therapy for Cardiovascular Disease. In: Mahan, L.K., Escott-Stump, S., Krausse's Food and Nutirition Therapy. Canada: Saunders Elsevier.
- Kumar V, Abbas A, Fausto N, Mitchell R. Robin's Basic Pathology. 8th ed. Saunders Elsevier. 2007; p.388-90.
- Kurnadi KA. 2009. Dasar-Dasar Anatomi dan Fisiologi Tubuh Manusia. Bandung: Jurusan Pendidikan Biologi, FPMIPA UPI.
- Lenzen, S. 2007. The Mechanisms of Aloxan and Streptozotocin Induced Diabetes. Clinical And Experimental Diabetes And Metabolism. 51: 216-226.
- Marshall, Janette. 2005. Makanan Sumber Tenaga : Terjemahan oleh : Pracasti, Angiea. Erlangga. Indonesia. Hal 18.

- Matizih. 2007. Seri Diet Kolektif : "Diet Atkins". Elek Media Komputindo. Jakarta. Hal 128.
- Moffat, A.C., et al. 2004. Clarke's Isolation and Identification of Drug. Second Edition. The Pharmaceutical Press. London.
- Munaf, Sjamsuir. 2008. Obat-Obat Penurun Lipid Darah. dalam : Staf Pengajar Farmakologi FK UNSRI. 2008. Kumpulan Kuliah Farmakologi Edisi 2. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Indonesia. Hal. 404-420.
- Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell, V.W. 2009. Biokimia Harper edisi 27. EGC, Jakarta. Hal 225-249.
- Neal MJ. 2006. At a Glance : Farmakologi Medis. Diterjemahkan oleh Juwalita Surapsari. Gelora Aksara Pratama. Jakarta.
- Nugroho, CA. 2012. Aktivitas Hipokolesterolimik Ekstrak Rosela (*Hibiscus sabdariffa*) Pada Tikus Putih Diabetes. Widya Warta. 01.
- Okeoghene. 2013. The Efficacy and Safety of Simvastatin In The Treatment of Lipid Abnormalities In Diabetes Mellitus. Indian J Endocrinol Metab. 105-9. doi: 10.4103/2230-8210.107817.
- Parris ES. 2005. Adherence To Statin Therapy and LDL Cholesterol Goal Attainment By Patients With Diabetes And Dyslipidemia.. Pubmed
- Phing-How Lou. 2011. Increased Lipolysis and Energy Expenditure in a Mouse Model with Severely Impaired Glucagon Secretion. Pubmed. 10.1371/journal.pone.0026671
- Price, Sylvia Anderson. 2006. Buku Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses penyakit. EGC. Jakarta. Hal 580-582.
- Queenan KM, Stewart L, Maria E. 2007. Concentrated Oat B-Glucan, A Fermentable Fiber, Lowers Serum Cholesterol In Hypercholesterolemic Adults In A Randomized Controlled Trial. nutrition journal. Vol.6.No.6. Biomed Central. America.
- Rahardja, K. 2002. Obat-Obat Penting, Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya. Edisi Keenam. PT. Elex Media Komputindo. Jakarta. Hal 578-580.
- Rajasekaran S. Kasiappan R, Karuran S, Sorimuthu S. 2006. Beneficial Effects of Aloe vera Leaf Gel Extract on Lipid Profile Status In Rats with Streptozotisin Diabetes. Journal of Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 33: 232-237.

- Reiner Z, Catapano AL, De backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. 2011. ESC/EAS Guidelines For The Management Of Dyslipidaemias. The Task Force For The Management Of Dyslipidaemias Of The European Society Of Cardiology (ESC) And The European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur H Journal*. 32:1769–818.
- Sargowo, Djanggan. 2012. Lipid, dyslipidemia and cv impact : the urgency to treatment. Universitas Brawijaya Malang. Indonesia
- Schlesinger, D.P. 2011. Raw Food Diets In Companion Animals: A Critical Review. *Canadian Veterinary Journal*. 52(1): 50-54.
- Shreeve, Caroline M. 2005. Makanan Pembakar Lemak : Terjemahan oleh : Tyas, Damaring. Erlangga. Indonesia. Hal 24.
- Simanjuntak JW, Badjongga HT, Yulinah, Andreanus AS. 2002. Pengaruh Ekstrak Etanol Akar Pasak Bumi (*Eurycoma longifolia* jack) pada Organ Reproduksi, Testosteron dan Perilaku Seksual Tikus Sprague Dawley Jantan dan Mencit ddY Jantan. Sekolah Farmasi ITB. Bandung. [online]. Tersedia: <http://bahan-alam.fa.itb.ac.id> [diakses tanggal 8 September 2014].
- Sirois, M. 2005. *Laboratoty Animal Medicine : Principles and Procedures*. Elsevier Mosby, Philadelphia, USA. Pp 167,172.
- Sudha MR, Chauhan P, Dixit K, Babu S, Jamil K. 2009. Probiotics As Complementary Therapy For Hypercholesterolemia. *Biol Med*.1(4):1-13.
- Suharti, K.S. 2006. Pencegahan Stroke dan Serangan Jantung pada Usia Muda. Balai Penerbit Fakultas Kedokteran universitas Indonesia. Jakarta. Hal 73
- Szkudelski, T. 2001. The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action In B Cell Of The Rat Pancreas, *Physiological Research* 50: 536-546.
- Verges, B. 2009. Lipid Disorder In Type I Diabetes, *Diabetes And Metabolism*. 35: 353-360.
- Wirjowidagdo S, dan M. Sitanggang. 2008. Tanaman Obat untuk Penyakit Jantung, Darah Tinggi Dan Kolesterol. *Agro Media*. Jakarta. Hal 16-17.
- Yahya, Fauzi. 2010. Menakhlukan Pembunuh No. 1 : Mencegah dan Mengatasi Penyakit Jantung Koroner Secara Tepat dan Tepat. Qanita. Bandung.

- Yana E, Kurniawaty E, Soleha T. 2013. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Biji Jengkol (*Pithecellobium Lobatum Benth*) terhadap Kadar LDL Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Sprague dawley yang Diinduksi Aloksan. Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
- Yuriska, A., F., 2009, Efek Aloksan Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar, Laporan Akhir Penelitian, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Perhitungan Besar Dosis Simvastatin

- Dosis untuk manusia $\times 0,0026 = \dots$ mg/mencit 20 gram

jadi dosis simvastatin untuk mencit adalah

$$10 \text{ mg} \times 0,0026 = 0,026 \text{ mg /mencit dengan berat 20 gram}$$

Misal :

- Dosis yang dibutuhkan untuk mencit 30 g

$$= \frac{30}{20} \times 0,026 = 0,039 \text{ mg}$$

Sedangkan kebutuhan sediaan obat untuk diintervensi secara oral dalam bentuk suspensi sebagai berikut :

$$\frac{\text{dosis yang dibutuhkan}}{\text{dosis yang tersedia}} \times \text{volume yang ada} = \dots \text{ ml}$$

Misal :

Untuk mencit dengan berat badan 30 g

$$= \frac{0,039}{1,3} \times 10 = 0,3 \text{ ml yang diberikan peroral pada mencit}$$

Jadi dosis yang digunakan pada mencit yaitu 0,3 ml peroral yang akan diberikan setiap hari pada sore hari jam 5 selama 2 minggu.

Lampiran 2. Perhitungan Dosis Aloksan

- Dosis aloksan = 150 mg/kgBB

Contoh :

- Dosis untuk mencit 20 g yaitu :

$$= \frac{20}{1000} \times 150 \text{ mg} = 3 \text{ mg}$$

- Pelarutannya dilakukan dengan perbandingan 1 g : 100 ml aquadest

$$\frac{\text{dosis yang dibutuhkan}}{\text{larutan yang tersedia}} \times \text{volume yang ada} = \dots \text{ ml}$$

Contoh :

$$= \frac{3}{1000} \times 100 \text{ ml} = 0,3 \text{ ml}$$

Jadi, aloksan yang disuntikan adalah 0,3 ml disuntik di intraperitoneal

Lampiran 3. Perhitungan Pembuatan Makan Diet Lemak Tinggi

Kandungan kolesterol otak per100g = 2.000 mg

Kandungan kolesterol kuning telur per100g = 1.500 mg

Kolesterol total normal = <200

Kolesterol total yang ingin dicapai = 300

$\frac{\text{kolesterol yang ingin dicapai}}{\text{kolesterol normal}} \times \text{Kandungan kolesterol} = \dots \text{ Mg}$

Jadi, pemberian otak untuk mencit adalah

$$= \frac{300}{200} \times 2.000 = 3.000 \text{ mg} = 3 \text{ g}$$

Jadi, pemberian kuning telur untuk mencit adalah

$$= \frac{300}{200} \times 1.500 = 2.250 \text{ mg} = 2,25 \text{ g}$$

Jadi makanan yang digunakan sebagai makan tinggi lemak pada penelitian ini adalah otak sapi 3 g atau kuning telur 2,25 g.

Lampiran 4. Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah mencit pada masing-masing kelompok perlakuan.

Pemeriksaan kelompok I (Aquadest)

	Kelompok 1 Aquadest	BB mencit sesudah periksa	Sebelum aloksan	Sesudah aloksan
1.	Mencit 1 (25,70 g)	25,78 g	51	142
2.	Mencit 2 (31,45 g)	29,67 g	98	154
3.	Mencit 3 (26,23 g)	25,39 g	84	144
4.	Mencit 4 (25,07 g)	25,07 g	60	126
5.	Mencit 5 (25,01 g)	25,01 g	78	121
	Rata – rata		74,2	137,4

Pemeriksaan kelompok II (BPFI)

No	Kelompok 2 BPFI	BB mencit sesudah periksa	Sebelum aloksan	Sesudah Alokasan
1.	Mencit 1 (26,93 g)	26,93 g	61	131
3.	Mencit 2 (31,70 g)	31,70 g	87	142
3.	Mencit 3 (27,35 g)	27,35 g	71	146
4.	Mencit 4 (26,57 g)	26,57 g	85	156
5.	Mencit 5 (35,78 g)	31,04 g	43	174
	Rata – rata		69,4	149,8

Pemeriksaan kelompok III (Generik)

No	Kelompok 3 Generic	BB mencit	Sebelum aloksan	Sesudah Alokasan
1.	Mencit 1(28,07 g)	28,07 g	83	153
2.	Mencit 2 (29,49 g)	25,20 g	96	122
3.	Mencit 3 (31,33 g)	28,65 g	72	186
4.	Mencit 4 (28,56 g)	28,56 g	56	132
5.	Mencit 5 (33,11 g)	30,05 g	85	159
	Rata – rata		78,4	150,4

Pemeriksaan kelompok IV (Paten 1)

No	Kelompok 4 Paten 1	BB mencit Sesudah periksa	Sebelum aloksan	Sesudah Aloksan
1.	Mencit 1 (29,56 g)	29,56 g	92	146
2.	Mencit 2 (26,82 g)	26,82 g	60	123
3.	Mencit 3 (28,08 g)	27,86 g	53	171
4.	Mencit 4 (28,66 g)	28,01 g	97	150
5.	Mencit 5 (27,67 g)	27,67 g	79	138
	Rata – rata		76,2	145,6

Pemeriksaan kelompok V (Paten 2)

No	Kelompok 5 paten 2	BB mencit sesudah periksa	Sebelum aloksan	Sesudah Aloksan
1.	Mencit 1 (33.85 g)	33.05 g	67	141
2.	Mencit 2 (33,54 g)	33,54 g	91	186
3.	Mencit 3 (29,30 g)	29,30 g	62	146
4.	Mencit 4 (25,82 g)	25,82 g	71	160
5.	Mencit 5 (34,40 g)	34,40 g	84	152
	Rata – rata		75	157

No	Kadar Glukosa	Sebelum diberi aloksan	Sesudah diberi aloksan
	Kelompok		
1.	K1 Aquadest	74,2 mg/dl	137,4 mg/dl
2.	K2 Simvastatin BPII	69,4 mg/dl	149,8 mg/dl
3.	K3 Simvastatin Generik	78,4 mg/dl	150,4 mg/dl
4.	K4 Simvastatin paten 1	76,2 mg/dl	145,6 mg/dl
5.	K5 Simvastatin paten 2	75 mg/dl	157 mg/dl

Lampiran 5. Hasil pemeriksaan kadar kolesterol darah mencit pada masing-masing kelompok perlakuan.

Pemeriksaan kelompok I (Aquadest)

No	Kelompok aquadest	Sebelum diberi makan lemak	Sesudah diberi makan lemak	Sesudah diberi intervensi obat
1.	Mencit 1(25,70 g)	154 mg/dl	261 mg/dl	238 mg/dl
2.	Mencit 2(31,45 g)	154 mg/dl	251 mg/dl	255 mg/dl
3.	Mencit 3(26,23 g)	128 mg/dl	253 mg/dl	190 mg/dl
4.	Mencit 4(25,07 g)	128 mg/dl	245 mg/dl	249 mg/dl
5.	Mencit 5(25,01 g)	143 mg/dl	248 mg/dl	180 mg/dl
	Rata – rata	141,4 mg/dl	251,6 mg/dl	222,40 mg/dl

Pemeriksaan kelompok II (BPFi)

No	Kelompok BPFi	Sebelum diberi makan lemak	Sesudah diberi makan lemak	Sesudah diberi intervensi obat
1.	Mencit 1(26,93 g)	168 mg/dl	247 mg/dl	159 mg/dl
2.	Mencit 2(31,70 g)	149 mg/dl	256 mg/dl	120 mg/dl
3.	Mencit 3(27,35 g)	188 mg/dl	261 mg/dl	136 mg/dl
4.	Mencit 4(26,57 g)	160 mg/dl	264 mg/dl	112 mg/dl
5.	Mencit 5(35,78 g)	171 mg/dl	366 mg/dl	112 mg/dl
	Rata – rata	167,2 mg/dl	278,80 mg/dl	127,80 mg/dl

Pemeriksaan kelompok III (Generik)

No	Kelompok generik	Sebelum diberi makan lemak	Sesudah diberi makan lemak	Sesudah diberi intervensi obat
1.	Mencit 1(28,07 g)	129 mg/dl	243 mg/dl	120 mg/dl
2.	Mencit 2(29,49 g)	138 mg/dl	298 mg/dl	115 mg/dl
3.	Mencit 3(31,33 g)	151 mg/dl	253 mg/dl	149 mg/dl
4.	Mencit 4(28,56 g)	128 mg/dl	281 mg/dl	123 mg/dl
5.	Mencit 5(33,11 g)	154 mg/dl	249 mg/dl	103 mg/dl
	Rata – rata	140 mg/dl	264,80 mg/dl	124,20 mg/dl

Pemeriksaan kelompok IV (Obat Paten 1)

No	Kelompok 4	Sebelum diberi makan lemak	Sesudah diberi makan lemak	Sesudah diberi intervensi obat
1.	Mencit 1(29,56 g)	144 mg/dl	248 mg/dl	103 mg/dl
2.	Mencit 2(26,82 g)	160 mg/dl	251 mg/dl	103 mg/dl
3.	Mencit 3(28,08 g)	143 mg/dl	245 mg/dl	170 mg/dl
4.	Mencit 4(28,66 g)	128 mg/dl	262 mg/dl	120 mg/dl
5.	Mencit 5(27,67 g)	131 mg/dl	243 mg/dl	134 mg/dl
	Rata – rata	141,20 mg/dl	249,80 mg/dl	126 mg/dl

Pemeriksaan kelompok V (Obat Paten 2)

No	Kelompok 5	Sebelum diberi makan lemak	Sesudah diberi makan lemak	Sesudah diberi intervensi obat
1.	Mencit 1(33,85 g)	129 mg/dl	254 mg/dl	151 mg/dl
2.	Mencit 2(33,54 g)	149 mg/dl	248 mg/dl	134 mg/dl
3.	Mencit 3(29,30 g)	134 mg/dl	261 mg/dl	121 mg/dl
4.	Mencit 4(25,82 g)	128 mg/dl	241 mg/dl	103 mg/dl
5.	Mencit 5(34,40 g)	110 mg/dl	277 mg/dl	126 mg/dl
	Rata – rata	130 mg/dl	256,20 mg/dl	127 mg/dl

Hasil Rata- Rata Penelitian Semua Kelompok

No	Kadar kolesterol Kelompok	Sebelum diberi makan lemak	Sesudah diberi makan lemak	Sesudah diberi intervensi obat
1.	Kelompok 1 aquadest	141,4 mg/dl	251,6 mg/dl	222,4 mg/dl
2.	Kelompok 2 bpfi	167,2 mg/dl	278,8 mg/dl	127,8 mg/dl
3.	Kelompok 3 generik	140 mg/dl	264,80 mg/dl	124,20 mg/dl
4.	Kelompok 4 paten 1	141,20 mg/dl	249,80 mg/dl	126 mg/dl
5.	Kelompok 5 paten 2	130 mg/dl	256,20 mg/dl	127 mg/dl

Lampiran 6. Analisis Statistik

Tabel Analisis Deskriptif

kelompok		Statistic	Std. Error	
Kadarkolesterolmencitsetelah K(-) intervensiobat	Mean	222.40	15.590	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	179.11	
		Upper Bound	265.69	
	5% Trimmed Mean	222.94		
	Median	238.00		
	Variance	1.215E3		
	Std. Deviation	34.861		
	Minimum	180		
	Maximum	255		
	Range	75		
	Interquartile Range	67		
	Skewness	-.521	.913	
	Kurtosis	-2.902	2.000	
K(+)	Mean	127.80	8.947	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	102.96	
		Upper Bound	152.64	
	5% Trimmed Mean	126.94		
	Median	120.00		
	Variance	400.200		
	Std. Deviation	20.005		
	Minimum	112		
	Maximum	159		
	Range	47		
	Interquartile Range	36		
	Skewness	1.174	.913	
	Kurtosis	.433	2.000	
K(generik)	Mean	124.20	7.946	

	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	102.14	
		Upper Bound	146.26	
	5% Trimmed Mean		124.00	
	Median		120.00	
	Variance		315.700	
	Std. Deviation		17.768	
	Minimum		103	
	Maximum		149	
	Range		46	
	Interquartile Range		32	
	Skewness		.432	.913
	Kurtosis		-.513	2.000
K(paten 1)	Mean		126.00	12.438
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	91.47	
		Upper Bound	160.53	
	5% Trimmed Mean		124.83	
	Median		120.00	
	Variance		773.500	
	Std. Deviation		27.812	
	Minimum		103	
	Maximum		170	
	Range		67	
	Interquartile Range		49	
	Skewness		1.184	.913
	Kurtosis		1.011	2.000
K(paten 2)	Mean		127.00	7.868
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	105.16	
		Upper Bound	148.84	
	5% Trimmed Mean		127.00	
	Median		126.00	

Variance	309.500	
Std. Deviation	17.593	
Minimum	103	
Maximum	151	
Range	48	
Interquartile Range	30	
Skewness	.010	.913
Kurtosis	.707	2.000

Tabel. Uji normalitas

kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
kadarkolesterolmencitsetelah K(-)	.273	5	.200	.845	5	.179
intervensiobat K(+)	.252	5	.200	.857	5	.216
K(generik)	.193	5	.200	.979	5	.929
K(paten 1)	.204	5	.200	.874	5	.285
K(paten 2)	.167	5	.200	.992	5	.986

Tabel. Uji homogenitas

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.063	4	20	.124

Tabel. Uji anova

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	37015.440	4	9253.860	15.350	.000
Within Groups	12056.800	20	602.840		
Total	49072.240	24			

Tabel. Uji post hoc

(I) kelompok	(J) kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
K(-)	K(+)	94.600*	15.529	.000	62.21	126.99
	K(generik)	98.200*	15.529	.000	65.81	130.59
	K(paten 1)	96.400*	15.529	.000	64.01	128.79
	K(paten 2)	95.400*	15.529	.000	63.01	127.79
K(+)	K(-)	-94.600*	15.529	.000	-126.99	-62.21
	K(generik)	3.600	15.529	.819	-28.79	35.99
	K(paten 1)	1.800	15.529	.909	-30.59	34.19
	K(paten 2)	.800	15.529	.959	-31.59	33.19
K(generik)	K(-)	-98.200*	15.529	.000	-130.59	-65.81
	K(+)	-3.600	15.529	.819	-35.99	28.79
	K(paten 1)	-1.800	15.529	.909	-34.19	30.59
	K(paten 2)	-2.800	15.529	.859	-35.19	29.59
K(paten 1)	K(-)	-96.400*	15.529	.000	-128.79	-64.01
	K(+)	-1.800	15.529	.909	-34.19	30.59
	K(generik)	1.800	15.529	.909	-30.59	34.19
	K(paten 2)	-1.000	15.529	.949	-33.39	31.39
K(paten 2)	K(-)	-95.400*	15.529	.000	-127.79	-63.01
	K(+)	-.800	15.529	.959	-33.19	31.59
	K(generik)	2.800	15.529	.859	-29.59	35.19
	K(paten 1)	1.000	15.529	.949	-31.39	33.39

Lampiran 7. Dokumentasi Penelitian



1. Alat yang digunakan

2. Mortil



3

3. Kandang mencit

4

4. Obat simvastatin

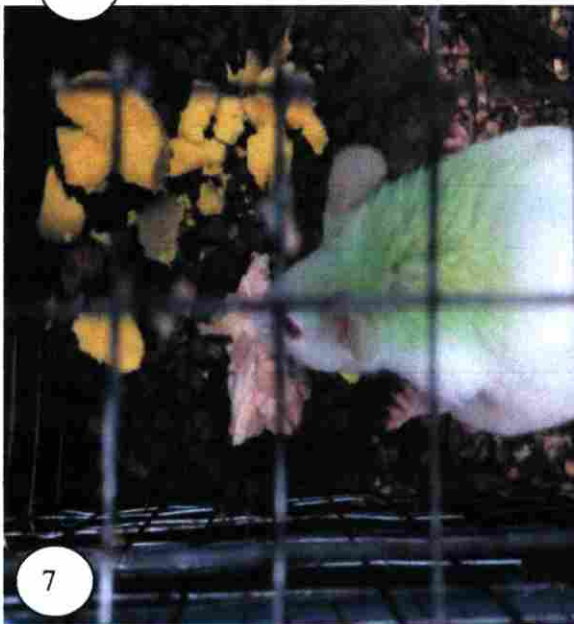
Gambar. Alat dan bahan



5 Menimbang pakan



6 Menggerus obat simvastatin



7

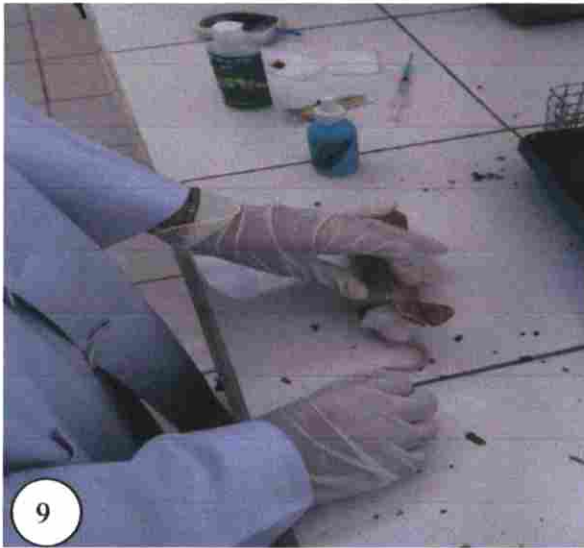
7. Mencit memakan pakan otak



8

8. Mencit memakan pakan kuning telur

Gambar. Cara kerja



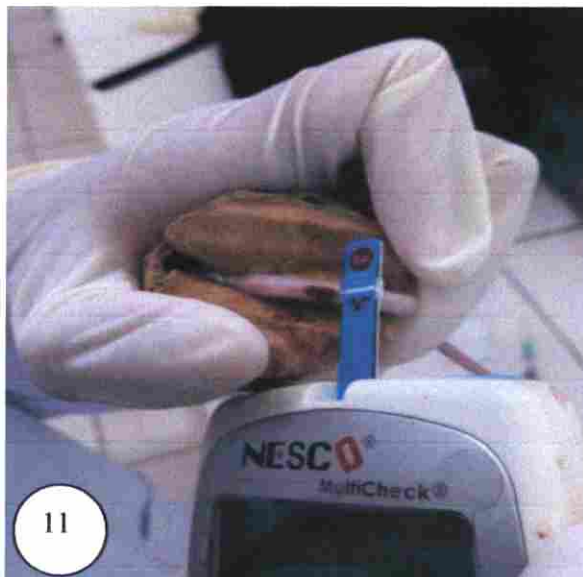
9

9. Mencit dimasukkan ke tempat fiksasi



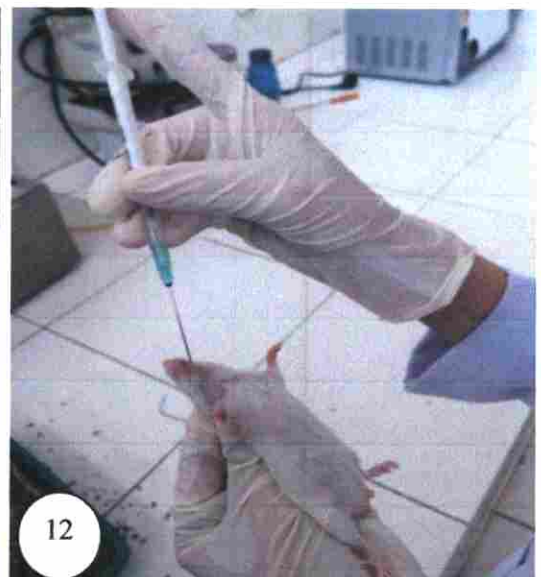
10

10. Mencit di tusuk menggunakan scapel



11

11. Mencit diambil darahnya



12

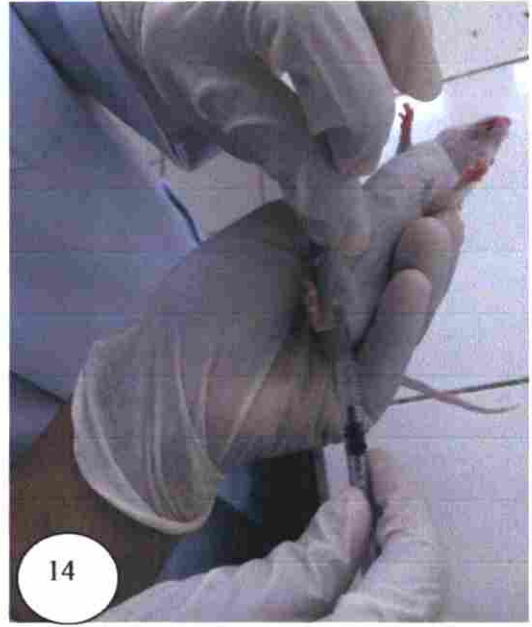
12. Menyonde mencit

Gambar. Cara kerja



13

13. Memegang mencit

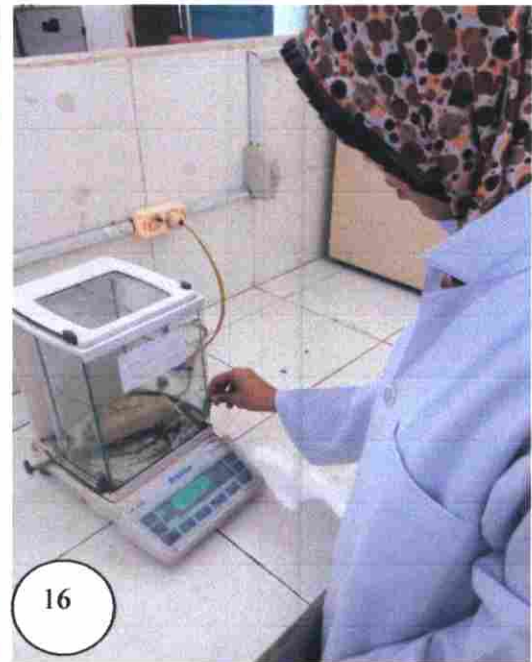


14

14. Induksi aloksan



15

15. Memasukkan mencit ke tempat
fiksasi

16

16. Menimbang mencit

Gambar. Cara kerja



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

KARTU AKTIVITAS BIMBINGAN SKRIPSI

NAMA MAHASISWA : Anisa Penidaria
NIM : 70.2011.038

PEMBIMBING I : Ertati Suarni S.s, M. Farm, Apt
PEMBIMBING II : dr. Putri Rizki Analia Badri

JUDUL SKRIPSI : Uji Potensi Beberapa Produk Obat Paten Simvastatin Pada Mencit (Mus musculus) Jantan Galur Wistar Hiperlipidemia.

NO	TGL/BLN/THN KONSULTASI	MATERI YANG DIBAHAS	PARAF PEMBIMBING		KETERANGAN
			I	II	
1	26/10 2014	laporan mulai penelitian			
2	30/10 2014	laporan mulai penelitian			
3	4/11 2014	konsultasi membuat obat			
4	9/12 2014	laporan selesai penelitian			
5	12/12 2014	Penyerahan hasil & konsultasi bab 4			
6	14/12 2014	konsultasi bab 4 & 5			
7	17/12 2014	konsultasi bab 4 & 5			
8	21/12 2014	konsultasi pembahasan bab 4 & 5			
9	23/12 2014	konsultasi penulisan bab 4 & 5			
10	23/12 2014	Revisi bab 4 & 5			
11	30/12 2014	konsultasi bab 4 & 5 (tabel, penulisan)			
12	7/1 2015	konsultasi bab 4 & 5			
13	10/1 2015	konsultasi abstrak & lampiran			
14	10/1 2015	konsultasi abstrak & lampiran			
15	12/1 2015	ACC			
16	13/1 2015	ACC			

CATATAN :

Dikeluarkan di : Palembang
 Pada Tanggal : / /
 a.n. Dekan
 Ketua UPK

 Astri, M.Kes



SERTIFIKAT
Animal's Certificate

Dengan sertifikat ini, dinyatakan bahwa:

By this certificate, hereby stated that:

Jenis hewan <i>Animal's type</i>	:	Mencit (<i>Mus musculus</i>)
Galur <i>Galur</i>	:	Wistar
Jenis kelamin <i>Sex</i>	:	Jantan
Umur <i>Age</i>	:	60 Hari
Berat <i>Body weight</i>	:	20 gram - 35 gram

Digunakan dalam penelitian ilmiah dengan judul:

Used in scientific research, entitled:

Oleh peneliti:

By the researcher:

Palembang,

Bobby Aryadi
Manajemen Perusahaan
Company in Chief

KLINIK HEWAN

Drh. Rahmat Budi S.

Jl. Talang Jambe No. 11 Rt 12 Rw 3 Kp. Talang Jambe, Palembang

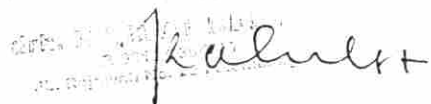
Telah dilakukan pemeriksaan terhadap hewan

Jenis hewan : Menut
Nama :
Jenis kelamin : Jantan
Umur : 60 Hari
Ciri-ciri :
Nama pemilik : Bobby Aryadi
Alamat : Jln. KH. A. Bastari, Jakabaring, Sumatera Selatan, Indonesia

Hewan tersebut dinyatakan sehat dan tidak menderita penyakit menular.

Demikianlah surat keterangan kesehatan hewan ini untuk digunakan dengan semestinya.

Palembang,.....2013



Drh. Rahmat Budi S.



FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PALEMBANG

SK. DIRJEN DIKTI NO. 2130 / D / T / 2008 TGL. 11 JULI 2008 - IZIN PENYELENGGARA PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

Kampus B - Jl. KH. Bhalqi / Talang Banten 13 Ulu Telp. 0711 - 520045
Fax: 0711 516899 Palembang (30263)

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

Palembang, 14 Oktober 2014

Nomor : 019/1-13/FK-UMP/X/2014
Lampiran : -
Perihal : Mohon izin Penggunaan Lab. Kimia

Kepada : Yth. Sdr. Dekan
Fakultas Teknik
Universitas Muhammadiyah
Palembang.

Assalamu'alaikum. Wr. Wb.

Ba da salami, semoga kita semua mendapatkan rahmat dan hidayah dari Allah SWT,
Amin Ya Robbal Alamin.

Sehubungan dengan rencana pelaksanaan penelitian dan penyusunan skripsi
mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang, atas nama

:
Nama : Eksaka Fajarnata
NIM : 702011046
Jurusan : Ilmu Kedokteran
Judul Skripsi : Uji Perbandingan Efektifitas Beberapa Produk Obat Paten
Metformin pada Mencit (Mus Musculus) Jantan Galur Wistar.

Nama : Anisa Penidaria
NIM : 702011038
Jurusan : Ilmu Kedokteran
Judul Skripsi : Uji Potensi Beberapa Produk Obat Paten Simvastatin
pada Mencit (Mus Musculus) Jantan Galur Wistar.

Maka dengan ini kami mohon kepada Saudara agar kiranya berkenan memberikan
izin peminjaman Laboratorium Teknik Kimia Fakultas Teknik Universitas
Muhammadiyah Palembang untuk pengambilan data yang dibutuhkan dalam
penyusunan proposal dan skripsi kepada nama tersebut diatas .

Dernikianlah, atas segala perhatian dan kerjasamanya diucapkan terima kasih.

Nasrun minallah wafathun Qorib.
Wassalamu'alaikum. Wr. Wb.

Dekan

dr.HM. Ali Muchtar, M.Sc.
NBM/NIDN : 060347091062484

Tembusan :

1. Yth. Wakil Dekan I, II, III, IV FK UMP.
2. Yth. Ka. UPK FK UMP.
3. Arsip.



UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PALEMBANG
FAKULTAS TEKNIK
PRODI TEKNIK KIMIA

Status Terakreditasi Berdasarkan Keputusan Badan Akreditasi Nasional Perguruan Tinggi
Nomor : 016/BAN-PT/AK-XII/S1/VI/2009 Tanggal : 26 Juni 2009

Jalan Jenderal Ahmad Yani 13 Ulu Palembang 30263; Telp. (0711) 8856380; Fax. (0711) 519408 E-mail : ftump@plg.mega.net

Bismillahirrahmannirrahim

Palembang, 30 Oktober 2014

Nomor : 079/I-13/FT-K/X/2014
Lamp : -
Perihal : Izin Melakukan Penelitian

Kepada Yth. Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Muhammadiyah Palembang
Di
Palembang.

Assalamu'alaikum Wr.Wb

Ba'da salam, semoga kita semua mendapat taufiq dan hidayah serta senantiasa dibawah lindungannya dalam menjalankan aktivitas sehari-hari. Amin.

Menindaklanjuti surat Dekan Fakultas Kedokteran No:1019/I-13.FK-UMP/X.2014 Tanggal 14 Oktober 2014 Perihal Permohonan izin Peminjaman Lab. Kimia untuk penelitian Mahasiswa Atas Nama:

Nama : Eksaka Fajarnata
NIM : 702011046
Jurusan : Ilmu Kedokteran

Nama : Anisa Penidaria
NIM : 702011038
Jurusan : Ilmu Kedokteran

Pada prinsipnya kami memberikan izin pemakaian Laboratorium Program Studi Teknik Kimia Mulai Tanggal 01 November 2014 sampai 30 Desember 2014

Demikianlah atas perhatian dan kerjasamanya diucapkan terimakasih

Wassalam

Ketua Prodi

Dr. Eko Ariyanto, M.Chem.Eng
NBM/NIDN:856363/0217067504

Tembusan:

1. Mahasiswa yang Bersangkutan
2. Arsip



FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PALEMBANG

SK. DIRJEN DIKTI NO. 2130 / D / T / 2008 TGL. 11 JULI 2008 : IZIN PENYELENGGARA PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKT

Kampus B : Jl. KH. Bhalqi / Talang Banten 13 Ulu Telp. 0711 - 520045
Fax : 0711 516899 Palembang (30263)

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Palembang, 22 Rabiul Awwal 1436 H
13 Januari 2015 M

Nomor : 29 / H-5/FK-Ump/I/2015
Lampiran : 1 (satu) berkas.
Perihal : Permohonan dibuatkan
Surat Keterangan

Kepada : Yth. Sdr. Dekan
Fakultas Teknik
Universitas Muhammadiyah
Palembang.

Assalamu'alaikum. Wr.Wb.

Ba'da salam, semoga kita semua selalu mendapatkan rahmad dan karunia dari Allah SWT. Amin.

Menindaklanjuti surat kami No. /I-13/FK-Ump/X/2014 tanggal 16 Oktober 2014 tentang Mohon izin Peminjaman Lab. Kimia Fakultas Teknik Jurusan Teknik Kimia Universitas Muhammadiyah Palembang, atas nama :

Nama : Anisa Penidaria
NIM : 702011038
Semester : VII (Tujuh)
Program Studi : Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Muhammadiyah Palembang.

Judul Skripsi : Uji Potensi Beberapa Produk Obat Paten Simvastatin pada Mencit (Mus Musculus) Jantan Galur Wistar Hiperqlikemia.

Maka dengan ini kami mengajukan kepada Saudara untuk dibuatkan Surat Keterangan telah selesai melaksanakan penelitian di laboratorium

Demikian , atas segala perhatian dan bantuannya diucapkan terima kasih.

Billahittaufiq walhidayah.
Wassalamu'alaikum. Wr. Wb.

An, Dekan
Wakil Dekan I

Dr. Hj. Yanti Rosita, M.Kes.
NBM. 0603 5710 1079954

Tembusan :

1. Yth. Wakil Dekan II, III, IV FK-Ump.
2. Yth. Ka. UPK FK-Ump.
3. Yang bersangkutan



UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PALEMBANG
FAKULTAS TEKNIK
PRODI TEKNIK KIMIA

Status Terakreditasi Berdasarkan Keputusan Badan Akreditasi Nasional Perguruan Tinggi
Nomor : 016/BAN-PT/AK-XII/S1/VI/2009 Tanggal : 26 Juni 2009

Jalan Jenderal Ahmad Yani 13 Ulu Palembang 30263; Telp. (0711) 8856380; Fax. (0711) 519408 E-mail : ftump@plg.mega.r

Bismillahirrahmannirrahim

SURAT KETERANGAN SELESAI PENELITIAN
NOMOR: 003/H-5/FT-K/I/2015

Bersama ini kami menerangkan Bahwa:

Nama : Anisa Penidaria
NIM : 702011038
Jurusan : Ilmu Kedokteran

Benar mahasiswa tersebut telah selesai melakukan Penelitian dari Bulan November sampai Desember 2014 di Laboratorium di Program Studi Teknik Kimia Fakultas Teknik Universitas Muhammadiyah Palembang dengan Judul Penelitian:

“Uji Potensi beberapa Produk Obat Paten Simvastatin pada Mencit (*Mus Musculus*) Jantan Galur Wistar”

Yang bersangkutan berhak mendapatkan surat keterangan selesai melakukan Penelitian di Laboratorium Program Studi Teknik Kimia Fakultas Teknik Universitas Muhammadiyah Palembang.

Demikian surat keterangan ini dibuat sehingga dapat dipergunakan sebagaimana mestinya. Atas kerjasama yang baik diucapkan terima kasih

Palembang, 12 Januari 2015

Ketua Program Studi

Dr. Eko Ariyanto, M.Chem.Eng
NBM/NIDN:856363/0217067504

BIODATA

Nama : Anisa Penidaria
Tempat Tanggal Lahir : Kotabumi, 04 Mei 1993
Alamat : Jl. Ahmad Akuan No.69/26 RT.001 RW.004 Kel.
Gapura, Kec. Kotabumi, Lampung Utara,
Provinsi Lampung
Telp/Hp : 082377117793
Email : Anisapenidaria_2011@yahoo.com
Agama : Islam
Nama Orang Tua
Ayah : Ir. H. M. Sesda Machmuddin
Ibu : Hj. Yusmaria
Jumlah Saudara : 3 (tiga)
Anak Ke : 1 (satu)
Riwayat Pendidikan : TK Tunas Harapan Kotabumi (1998-1999)
SD Negeri 1 Rejosari (1999-2005)
SMP Negeri 1 Kotabumi (2005-2008)
SMA Negeri 4 Kotabumi (2008-2011)



Palembang, 2 Febuari 2015

(Anisa Penidaria)