

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tinjauan tentang *Garcinia mangostana* L.

2.1.1. Klasifikasi *Garcinia mangostana* L.



Gambar 2.1 : Buah manggis (*G. mangostana* L.)

Kedudukan tanaman manggis dalam sistematika tumbuhan (taksonomi) diklasifikasikan sebagai berikut :

Kingdom : Plantae (Tumbuhan)

Divisi : Spermatophyta (Tumbuhan berbiji)

Sub-divisi : Angiospermae (Berbiji tertutup)

Kelas : Dicotyledoneae (Biji berkeping dua)

Ordo : Guttiferanales

Famili : Guttiferae

Genus : *Garcinia*

Spesies : *Garcinia mangostana* L.

(Juanda dan Cahyono, 2000)

2.1.2. Nama Daerah

Di Indonesia, manggis (*G. mangostana* L.) mempunyai berbagai macam nama lokal seperti :

Jawa : Manggu (Jawa Barat)

Sumatra : Manggus (Lampung), manggista (Sumatra Barat)

Sulawesi : Manggusto (Sulawesi Utara)

(Prihatman, 2000; ICUC,2003)

2.1.3. Morfologi Tanaman

Buah manggis (*G. mangostana* L.) adalah buah musiman dengan kulitnya berwarna ungu tua karena mengandung banyak antosianin dan isi berwarna putih. Dalam satu buah terdapat 5-6 daging buah. Mempunyai 1-3 biji, selaput biji tebal berair, putih serta dapat dimakan. Pohon selalu hijau, tinggi 6-20 m. Batang tegak, batang pokok jelas, kulit batang coklat, memiliki getah kuning. Daun tunggal, duduk daun berhadapan atau bersilang berhadapan, helaian; mengkilat dipermukaan, permukaan atas hijau gelap permukaan bawah hijau terang, bentuk elips memanjang, 12-23 x 4,5-10 cm, tangkai 1,5-2 cm. Bunga betina 1-3 di ujung batang, susunan menggarpu, garis tengah 5-6 cm. Kelopak daun kelopak, dua daun kelopak yang terluar hijau kuning, 2 yang terdalam lebih kecil, bertepi merah, melengkung kuat, tumpul. Mahkota terdiri dari 4 daun mahkota, bentuk telur terbalik, berdaging tebal, hijau kuning, tepi merah atau hampir semua merah. Bakal buah beruang 4-8, kepala putik berjari-jari 4-6. Buah berbentuk bola tertekan, garis tengah 3,5-7 cm, ungu tua, dengan kepala putik duduk (tetap), kelopak tetap, dinding buah tebal, berdaging, ungu, dengan getah

kuning. Pohon manggis mempunyai akar tunggang (Dalimartha S, 2003).

Bunga manggis muncul dari ujung ranting, berpasangan dengan tangkainya yang pendek, tebal dan teratur (aktinomorf). Bunga manggis mempunyai alat kelamin jantan dan betina atau disebut bunga sempurna, namun benang sarinya berukuran kecil dan mongering (rudimenter), hingga tidak mampu membuahi sel telur. Oleh sebab itu, meskipun manggis berbunga sempurna sering disebut hanya berbunga betina saja. Jadi, buah atau biji yang tumbuh dan berkembang tanpa melalui penyerbukan lebih dulu atau disebut apomixis (Rukmana, 1995).

2.1.4. Kandungan Tanaman

Kandungan dari buah manggis adalah sebagai berikut :

a. Xanthone

Antioksidan yang terdapat dalam kulit buah manggis dengan kadar yang tinggi memiliki sifat yang baik dan bermanfaat bagi tubuh, seperti anti-peradangan, anti-diabetes, anti-kanker, anti-bakteri, antijamur, anti-plasmodial, penyakit jantung dan mampu meningkatkan kekebalan tubuh, hepatoprotektif. Di dalam senyawa xanthone (alfa mangostin, beta mangostin, beta tavopilin, mangostenol, mangostanol, alfa mangostinon, beta mangostinon, trapezifolixanton, beta garcinon, epikatekin, dan gartanin) yang paling banyak terkandung dalam buah manggis ialah kandungan alfa-mangostin dan gamma-mangostin.

b. Alfa-mangostin

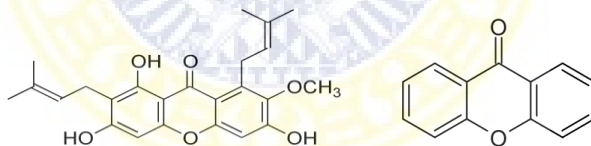
Alfa-mangostin adalah senyawa yang sangat berkhasiat dalam menekan pembentukan senyawa karsinogen pada kolon, memiliki aktivitas anti kolesterol.

c. Tanin

Tanin adalah senyawa lain yang terkandung dalam kulit buah manggis, memiliki aktifitas anti-oksidan.

d. Antosianin

Antosianin memiliki kemampuan sebagai antioksidan yang baik dan memiliki peranan yang cukup penting dalam mencegah beberapa penyakit seperti kanker, diabetes, kardiovaskuler, dan neuronal. Antosianin merupakan kelompok pigmen yang terdapat dalam tanaman dan biasanya banyak ditemukan dalam bunga, sayuran maupun buah-buahan seperti manggis, strawberry, rasberry, apel, dan lainnya.



Gambar 2.2 : Struktur Alfa Mangostin dan xanton

2.1.5. Manfaat (bioaktivitas)

Beberapa penelitian menyatakan bahwa manggis (*G. mangostana* L.) mempunyai banyak manfaat, diantaranya yaitu:

a. Antijamur

Aktivitas antijamur dari beberapa xanton diisolasi dari lambung buah manggis (*G. mangostana* L.) dan beberapa turunan dari mangostin terhadap beberapa jenis jamur. Xanton secara alami menghambat pertumbuhan semua jamur. Pergantian di cincin A dan C memodifikasi bioaktivitas senyawa (Anthony, 2003).

b. Antibakteri

Ekstrak manggis (*G. mangostana* L.) menunjukkan efek penghambatan terhadap pertumbuhan *Staphylococcus aureus* dan beberapa komponen memiliki aktivitas terhadap methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). (Anthony, 2003).

c. Antioksidan

Ekstrak metanol dari buah manggis (*G. mangostana* L.) yang berasal di Vietnam ditemukan menunjukkan efek radikal kuat. Dengan memonitor efek radikal ini, dua xanthones, alpha dan gamma-mangostin diisolasi bersama-sama dengan (-) - epicatechin dan procyanidins A-2 dan B-2, sebagai prinsip aktif. Aktivitas antioksidan dari dua xantone diukur dengan metode tiosianat besi; gamma mangostin-lebih aktif daripada butylhydroxyanisol dan alpha-tocopherol (Anthony, 2003).

d. Kosmetik

Ekstrak perikarpium manggis dapat digunakan pada kulit berjerawat sebagai sabun dan krim untuk mencuci kulit (Anthony, 2003).

e. Obat disentri, radang usus

Kulit dari buah yang mengandung resin digunakan untuk diare dan disentri. Kulit dan daun muda juga digunakan untuk tujuan yang sama dan untuk penyakit dari saluran kemih. Zat berkhasiat pada kulit terletak pada resin kuning yang dapat bertindak sebagai stimulan usus. Rebusan akar diminum untuk kondisi dismenorea (Anthony, 2003).

f. Antikolesterol

Kulit dari buah manggis mengandung derivasi xanthone, alfa-mangostin yang meningkatkan aktifitas enzim lipoprotein lipase untuk menghidrolisis LDL menjadi asam lemak dan gliserol. Sehingga kadar LDL (*Low Density Lipoprotein*) menurun dan HDL atau kolesterol baik meningkat. Kulit buah manggis juga dapat digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol jahat didalam darah (Williams *et al.*, 1994).

2.2. Tinjauan tentang *Allium sativum* L.

2.2.1. Klasifikasi *Allium sativum* L.



Gambar 2.3 : Bawang putih (*A. sativum* L.)

Kedudukan tanaman bawang putih dalam sistematika tumbuhan (taksonomi) diklasifikasikan sebagai berikut :

Kingdom : Plantae (tumbuhan)
 Divisi : Magnoliophyta (tumbuhan berbunga)
 Kelas : Liliopsida (berkeping satu / monokotil)
 Ordo : Liliales
 Famili : Liliaceae (suku bawang-bawangan)
 Genus : *Allium*
 Spesies : *Allium sativum* L.

(Ida Untari, 2010)

2.2.2. Nama Daerah

Di Indonesia *A. sativum* Linn mempunyai berbagai macam nama lokal seperti :

Jawa : Bawang bodas (Sunda), bawang di daerah Jawa, Kasuna (Bali), bhabang pote (Madura)

Kalimantan : Bawang pulak (Tarakan)

- Sulawesi : Lasuna moputih (Minahasa), pia moputi (Gorontalo), lasuna kebo (Makassar), Lasuna pute (Bugis)
- Maluku : Bawa de are (Halmahera), bawa bodudo (Ternate)
- Papua : Bawa fiufer (Papua), Kalfeo foleu (Timor)
- Sumatra : Lasuna (Karo), Bawang handak (Lampung)
- (Ida Untari, 2010)

2.2.3. Morfologi Tanaman

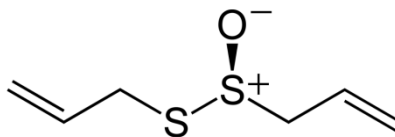
Bawang putih merupakan tanaman herba parenial yang membentuk umbi lapis. Tanaman ini tumbuh secara berumpun dan berdiri tegak sampai setinggi 30-75 cm. Batang yang tampak di atas permukaan tanah adalah batang semu yang terdiri dari pelepah-pelepah daun. Sedangkan batang yang sebenarnya berada di dalam tanah. Dari pangkal batang tumbuh akar berbentuk serabut kecil yang banyak dengan panjang kurang dari 10 cm. Akar yang tumbuh pada batang pokok bersifat rudimenter, berfungsi sebagai alat penghisap makanan (Santoso, 2000).

Bawang putih membentuk umbi lapis berwarna putih. Sebuah umbi terdiri dari 8-20 siung (anak bawang). Antara siung satu dengan yang lainnya dipisahkan oleh kulit tipis dan liat, serta membentuk satu kesatuan yang kuat dan rapat. Di dalam siung terdapat lembaga yang dapat tumbuh menerobos pucuk siung menjadi tunas baru, serta daging pembungkus lembaga yang berfungsi sebagai pelindung sekaligus gudang persediaan makanan. Bagian dasar umbi pada hakikatnya adalah batang pokok yang mengalami rudimentasi (Santoso, 2000; Zhang, 1999).

Helaian daun bawang putih berbentuk pita, panjang dapat mencapai 30–60 cm dan lebar 1–2,5 cm. Jumlah daun 7–10 helai setiap tanaman. Pelepah daun panjang, merupakan satu kesatuan yang membentuk batang semu. Bunga merupakan bunga majemuk yang tersusun membulat; membentuk infloresensi payung dengan diameter 4–9 cm. Perhiasan bunga berupa tenda bunga dengan 6 tepala berbentuk bulat telur. Stamen berjumlah 6, dengan panjang filamen 4–5 mm, bertumpu pada dasar perhiasan bunga. Ovarium superior, tersusun atas 3 ruangan. Buah kecil berbentuk kapsul loculicidal (Zhang, 1999).

2.2.4. Kandungan Tanaman

Bawang putih dapat mengurangi pembekuan darah dan mengurangi tekanan darah, sehingga penting dalam terapi penyakit kardiovaskuler. Allicin merupakan senyawa utama yang terdapat pada ekstrak bawang putih yang dihasilkan dengan cara menghancurkan siung bawang putih. Allicin bermanfaat dalam memberikan efek biologis, termasuk spektrum yang luas dari aktivitas antimikroba, efek antihipertensi dan antikolesterol (Choudhary, 2008).



Gambar 2.4 : Struktur Allicin

2.2.5. Manfaat (bioaktivitas)

Beberapa penelitian menyatakan bahwa bawang putih (*A. sativum* L.) mempunyai banyak manfaat, diantaranya yaitu:

a. Anti-diabetes

Allisin mampu menurunkan kadar glukosa darah 60% lebih efektif daripada tolbutamid. Allisin dan aliin mampu menjadi agen anti-diabetes dengan mekanisme perangsangan pankreas untuk mengeluarkan sekret insulinnya lebih banyak (Hernawan *et al.*, 2003).

b. Anti-hipertensi

Hipertensi merupakan salah satu bentuk penyakit kardiovaskuler. Mekanisme penurunan tekanan darah diperkirakan berkaitan dengan vasodilatasi otot pembuluh darah yang dipengaruhi senyawa dalam ekstrak umbi bawang putih. Potensial membran otot polos mengalami penurunan hingga nilainya negatif. Hal ini menyebabkan tertutupnya Ca^{2+} -channel dan terbukanya K^{+} -channel sehingga terjadi hiperpolarisasi, diikuti relaksasi otot. Relaksasi menyebabkan ruangan dalam pembuluh darah melebar, sehingga tekanan darah turun (Hernawan *et al.*, 2003).

c. Anti-oksidan

Allisin merupakan anti-oksidan utama dalam umbi bawang putih. Senyawa ini mampu menekan produksi nitrat oksida (NO) melalui 2 jalur, yakni pada konsentrasi rendah (10 μ M), menghambat kerja enzim cytokine-induced NO synthase melalui pengendalian iNOS mRNA, sedangkan pada konsentrasi tinggi (40 μ M) menghambat transport arginin melalui mekanisme pengendalian

CAT-2 mRNA (cationic amino acid transporter-2 mRNA) (Hernawan *et al.*, 2003).

d. Anti-kolesterol

Bawang putih memiliki kandungan allisin yang dapat menurunkan kadar kolestrol karena allisin mempunyai senyawa struktur dialil sulfida yang tidak jenuh yang dapat menurunkan kadar NADP dan NADPH yang penting untuk sintesis kolesterol, selain itu allisin akan berkompetisi dengan asetat sehingga akan mereduksi masukan asetil Ko A suatu substrat untuk sintesis kolesterol. Dengan demikian ekstrak bawang putih berkasiat dapat menurunkan kadar kolesterol darah (Harjana, 2011).

2.2.6. Kontraindikasi dan Efek Samping

Asupan dari satu atau dua bawang putih mentah per hari mempunyai efek positif pada orang dewasa. Efek yang tidak diinginkan setelah memakan bawang putih adalah bau napas dan bau badan. Konsumsi bawang putih mentah dalam jumlah yang berlebihan, terutama saat perut kosong, dapat menyebabkan gangguan gastrointestinal, flatulensi, dan perubahan pada flora usus. Selain itu, dilaporkan juga adanya dermatitis alergik, terbakar dan melepuh setelah penggunaan topikal dari bawang putih mentah (Tattelman, 2005).

2.3. Tinjauan tentang Ekstrak

2.3.1. Definisi Simplisia

Simplisia adalah bahan alam kering yang digunakan sebagai obat dan belum mengalami pengolahan.

Macam-macam simplisia :

- Simplisia nabati adalah simplisia yang berasal dari tanaman utuh, bagian tanaman dan eksudat tanaman.
- Simplisia hewani adalah simplisia berupa hewan utuh, bagian atau zat yang dihasilkan hewan yang belum berupa zat kimia murni.
- Simplisia mineral adalah simplisia dari bumi, baik telah diolah atau belum, tidak berupa zat kimia murni.

Simplisia harus bebas serangga, fragmen hewan atau kotoran hewan, tidak boleh menyimpang bau dan warnanya, tidak boleh mengandung lender, cendawan atau menunjukkan adanya zat pengotor lainnya, tidak boleh mengandung racun atau zat berbahaya (Farmakope Indonesia Ed. IV, 1995).

2.3.2. Definisi Ekstrak

Ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hamper semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan.

Sebagian besar ekstrak dibuat dengan mengekstraksi bahan baku obat secara perkolasi. Seluruh perkolat biasanya dipekatkan dengan cara destilasi dengan pengurangan tekanan, agar bahan utama obat sesedikit mungkin terkena panas.

Ekstrak cair adalah sediaan cair simplisia nabati, yang mengandung etanol sebagai pelarut atau sebagai pengawet atau

sebagai pelarut dan pengawet. Jika tidak dinyatakan lain pada masing-masing monografi, tiap ml ekstrak mengandung bahan aktif dari 1 g simplisia yang memenuhi syarat.

Ekstrak cair yang cenderung membentuk endapan dapat didiamkan dan disaring atau bagian yang bening diendapkan. Beningan yang diperoleh memenuhi persyaratan Farmakope. Ekstrak cair dapat dibuat dari ekstrak yang sesuai (Farmakope Indonesia Ed. IV, 1995).

2.4. Tinjauan tentang Mencit (*Mus musculus*)

2.4.1. Klasifikasi Mencit (*Mus musculus*)



Gambar 2.5 : Mencit (*Mus musculus*)

Kedudukan mencit dalam sistematika hewan, diklasifikasikan sebagai berikut :

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Sub Filum	: Vertebrata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia

Famili : Muridae
Genus : *Mus*
Spesies : *Mus musculus*

2.5. Tinjauan tentang Kolesterol

2.5.1. Definisi

Hiperlipidemia merupakan abnormalitas kadar kolesterol dalam darah yang terdiri dari peningkatan kadar kolesterol total, LDL (*Low Density Lipoprotein*), trigliserida, penurunan kadar HDL (*High Density Lipoprotein*) atau kombinasi dari abnormalitas tersebut. Lemak (disebut juga lipid) adalah zat yang kaya energi, yang berfungsi sebagai sumber energy utama untuk proses metabolisme tubuh (Dipiro *et al*, 2008).

2.5.2. Patofisiologi

Peningkatan kadar LDL dalam darah dapat terjadi akibat kelainan genetik sehingga LDL reseptor tidak dapat mendegradasi jumlah LDL dalam darah. Selain itu dapat terjadi akibat konsumsi makanan berkolesterol dan mengandung asam lemak jenuh yang mengakibatkan pengurangan aktivitas LDL-reseptor, peningkatan kecepatan produksi LDL dan peningkatan kadar LDL dalam darah (Dipiro *et al*, 2008).

LDL merupakan kolesterol utama transport lipoprotein yang memiliki apolipoprotein B-100. Secara umum, LDL diperoleh dari katabolisme VLDL dan sintesis seluler. Pada saat seseorang yang normal mengkonsumsi makanan rendah lemak, sebagian besar kolesterol akan disintesis dan digunakan dalam organ extrahepatic dan sebagiannya akan dibawa oleh LDL ke hati untuk dikatabolisme. LDL dikatabolisme melalui interaksi pada reseptor permukaan sel

yang ditemukan di hati, adrenal, dan sel peripheral (termasuk fibroblast dan sel otot polos). Sel-sel ini mengenali apolipoprotein B-100 pada LDL, kemudian akan didegradasi. Pada orang normal, sekitar 70% dari LDL akan dikatabolisme melalui mekanisme *receptor-dependent*, namun hal ini berkaitan dengan ketersediaan dan jenis lemak jenuh dari sumber makanan. Mengonsumsi kolesterol dan asam lemak jenuh yang tinggi dapat mengurangi aktivitas reseptor LDL, meningkatkan produksi LDL, dan meningkatkan konsentrasi LDL dalam plasma. Meningkatnya kolesterol intraselular sebagai akibat dari katabolisme LDL menghambat aktivitas 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzim A (HMG-CoA) reduktase, sehingga mengurangi jumlah enzim yang berperan dalam biosintesis kolesterol intraselular. Selain itu dengan meningkatnya kolesterol intraselular termasuk didalamnya adalah berkurangnya sintesis reseptor LDL sehingga terbatasnya pengambilan kolesterol dalam plasma, terjadi percepatan aktivitas *acylcoenzyme A cholesterol acyltransferase* (ACAT) yang dapat memfasilitasi penyimpanan kolesterol dalam sel (Dipiro *et al*, 2008).

2.5.3. Nilai Normal Kolesterol

- **LDL (Low Density Lipoprotein)**

Nilai normal : <130 mg/dL SI: < 3,36 mmol/L

Nilai batas : 130 - 159 mg/dL SI: 3,36 - 4,11 mmol/L

Risiko tinggi: ≥ 160 mg/dL SI: $\geq 4,13$ mmol/L

Nilai LDL tinggi dapat terjadi pada penyakit pembuluh darah koroner atau hiperlipidemia bawaan. Peninggian kadar dapat terjadi pada sampel yang diambil segera. Hal serupa terjadi pula pada DM, hipotiroidism,

sakit kuning yang parah, sindrom nefrotik, hiperlipidemia bawaan dan idiopatik serta penggunaan kontrasepsi oral yang mengandung estrogen. Sedangkan penurunan LDL dapat terjadi pada pasien dengan hipoproteinemia atau alfa-beta-lipoproteinemia.

- **HDL (High Density Lipoprotein)**

Nilai normal : Dewasa: 30 - 70 mg/dL SI = 0,78 - 1,81 mmol/L

HDL merupakan produk sintetis oleh hati dan saluran cerna serta katabolisme trigliserida. Terdapat hubungan antara HDL – kolesterol dan penyakit arteri coroner. Peningkatan HDL dapat terjadi pada alkoholisme, sirosis bilier primer, tercemar racun industri. Peningkatan kadar HDL juga dapat terjadi pada pasien yang menggunakan klofi brat, estrogen, asam nikotinat, kontrasepsi oral dan fenitoin. Penurunan HDL terjadi dapat terjadi pada kasus sirosis hati, DM, sindrom nefrotik, malaria dan beberapa infeksi akut. Penurunan HDL juga dapat terjadi pada pasien yang menggunakan probucol, hidroklortiazid, progestin dan infus nutrisi parenteral.

- **TGL (Trigliserida)**

Nilai normal dewasa yang diharapkan :

- a. Pria : 40 - 160 mg/dL SI: 0,45 - 1,80 mmol/L
- b. Wanita : 35 - 135 mg/dL SI: 0,4 - 1,53 mmol/L

Trigliserida meningkat dapat terjadi pada pasien yang mengidap sirosis alkoholik, alkoholisme, anoreksia

nervosa, sirosis bilier, obstruksi bilier, trombosis cerebral, gagal ginjal kronis, DM, Sindrom Down's, hipertensi, hiperkalsemia, idiopatik, hiperlipoproteinemia (tipe I, II, III, IV, dan V), penyakit penimbunan glikogen (tipe I, III, VI), gout, penyakit iskemia hati hipotiroidism, kehamilan, sindrom sesak nafas, talasemia mayor, hepatitis viral dan sindrom Werner, s. Kolestiramin, kortikosteroid, estrogen, etanol, diet karbohidrat, mikonazol i.v, kontrasepsi oral dan spironolakton dapat meningkatkan trigliserida. Penurunan trigliserida dapat terjadi pada obstruksi paru kronis, hiperparatiroidism, hipolipoproteinemia, limfa ansietas, penyakit parenkim hati, malabsorpsi dan malnutrisi. Vitamin C, asparagin, klofi brat dan heparin dapat menurunkan konsentrasi serum trigliserida.

2.5.4. Terapi Farmakologi (Obat)

Empat golongan obat utama yang dipertimbangkan untuk mengatasi hiperlipidemia antara lain :

- a. HMG CoA *Reductase Inhibitors* (Statin) : lovastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin.

Mekanisme kerja :

Statin bekerja dengan menghambat sintesis kolesterol dalam hati, dengan menghambat enzim HGM CoA reduktase. Akibat penurunan sintesis kolesterol ini, maka SREBP yang terdapat pada membran dipecah oleh protease, lalu diangkut ke nukleus. Faktor-faktor transkripsi kemudian akan berikatan dengan gen reseptor LDL, sehingga terjadi peningkatan sintesis reseptor LDL. Peningkatan jumlah reseptor LDL pada membran sel

hepatosit akan menurunkan kadar kolesterol darah lebih besar lagi. Selain LDL, VLDL, dan IDL juga menurun, sedangkan HDL meningkat (Farkol UI, 2005).

- b. *Bile acid sequestrants* : cholestyramine, colestipol, colesevelam
Mekanisme kerja :

Mengikat asam empedu di usus melalui pertukaran anion, ikatan ini mengurangi resirkulasi enterohepatic dari asam empedu, yang melepaskan *feedback* regulasi dalam konversi kolesterol menjadi asam empedu di hati. Hasil penurunan pada kolesterol hepatocyte akan meningkatkan reseptor LDL, yang nantinya akan menurunkan konsentrasi LDL dalam plasma.

- c. *Nicotinic acid* : crystalline

Mekanisme kerja :

Mengurangi sintesis hepatic VLDL yang nantinya akan mengurangi LDL. Selain itu *nicotinic acid* juga meningkatkan HDL dengan mengurangi katabolismenya.

- d. *Fibric acid derivates* : gemfibrozil, fenofibrate, clofibrate

Mekanisme kerja :

Fibrat merupakan agonis untuk faktor transkripsi nuclear peroxisome *proliferator-activated receptor-alpha* (PPAR-*alpha*). Melalui mekanisme ini, fibrat mengurangi apolipoprotein C-III dan meningkatkan apolipoprotein A-I, transport protein asam lemak, oksidasi asam lemak, dan lipoprotein lipase. Dampaknya pada lipoprotein lipase dan apolipoprotein C-III (inhibitor dari lipoprotein lipase) meningkatkan katabolisme dari TGRLP, sedangkan dengan meningkatkan oksidasi asam lemak akan mengurangi

pembentukan VLDL trigliserida. Dengan kata lain dampak ini adalah mengurangi serum trigliserida, yang merupakan kerja utama dari fibrat. Penurunan serum trigliserida dikombinasikan dengan meningkatnya sintesis apolipoprotein A-I dan A-II cenderung meningkatkan kadar HDL.

2.5.5. Terapi Non Farmakologi

Pengobatan untuk orang-orang yang mengalami hiperlipidemia adalah *Therapeutic Lifestyle Changes* (TLC), yang terdiri dari :

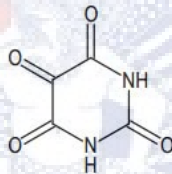
- Mengurangi jumlah makanan berlemak (terutama lemak jenuh) dan kolesterol dalam makanan
- Mengonsumsi makanan berserat
- Menurunkan berat badan jika mengalami kelebihan berat badan
- Melakukan aktivitas fisik atau berolahraga (Dipiro, *et al.*, 2008).

2.6. Tinjauan tentang Aloksan

Aloksan (2,4,5,6-tetraoksipirimidin; 5,6-dioksiurasil) merupakan senyawa hidrofilik dan tidak stabil pada suhu 230⁰C dan terdekomposisi pada suhu 256⁰C (Merck Index). Waktu paro pada suhu 37⁰C dan pH netral adalah 1,5 menit dan bisa lebih lama pada suhu yang lebih rendah.

Pada penelitian ini, aloksan berfungsi sebagai penginduksi. Aloksan yang digunakan adalah aloksan monohidrat. Aloksan akan mendegradasi sel β -pankreas, sehingga pankreas akan melepaskan insulin secara besar-besaran. Sehingga akan terjadi metabolisme

disorder yang meliputi metabolisme karbohidrat, protein dan lemak. Karakteristik dari diabetik dislipidemia adalah kadar trigliserida plasma tinggi, kadar HDL-kolesterol rendah, dan peningkatan LDL-kolesterol. Ketidakmampuan insulin dalam menghambat pelepasan asam lemak bebas menyebabkan meningkatnya produksi VLDL-kolesterol. Peningkatan VLDL-kolesterol dan trigliserida menurunkan HDL-kolesterol dan meningkatkan LDL-kolesterol karena aktivasi dari lipoprotein lipase dan lesitin asil-kolesterol transferase (Sharma, *et al.*, 2010). Aloksan monohidrat didinduksikan secara intraperitoneal dengan dosis 150 mg/kg BB (Etuk, 2010).



Gambar 2.6: Struktur kimia aloksan

2.7. Tinjauan tentang Diet Tinggi Kolesterol

2.7.1. Propiltiourasil (PTU)

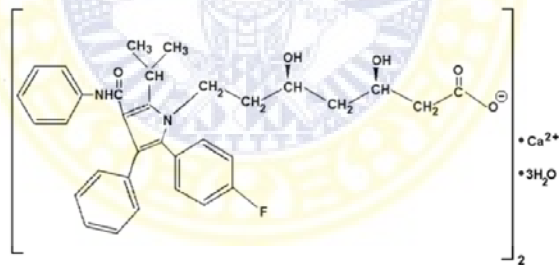
Propiltiourasil (PTU) adalah obat antihipertiroid dengan mekanisme menghambat biosintesis hormone tiroid (Dipiro, 2008). Hipotiroid biasanya dihubungkan dengan hiperlipidemia. Propiltiourasil (PTU) digunakan untuk menginduksi hipotiroidisme dengan cara menghambat oksidasi iodida pada kelenjar tiroid. Hipotiroidisme berhubungan dengan lebih tingginya tingkat LDL dalam darah yang dihubungkan dengan menurunnya katabolisme molekul LDL sehingga terjadi peningkatan kolesterol plasma (Alfred

dan Wong, 2009). Hormon tiroid dapat meningkatkan sintesis kolesterol dengan cara mengaktivasi hidroksi-metil-glutaril koenzim A (HMG-CoA) di hepar, ini memegang peranan penting dalam mengaktivasi 7 α -hidroksilase mendorong terjadinya ekskresi kolesterol melalui empedu. Maka dari itu, pasien dengan hipotiroidisme memiliki tingkat serum kolesterol total yang tinggi (Yang, *et.al.*, 2014).

2.8. Tinjauan tentang Atorvastatin (Statin)

2.8.1. Manfaat

Statin merupakan hipolipidemik yang paling efektif dan aman. Obat ini terutama efektif untuk menurunkan kolesterol. Pada dosis tinggi, statin juga dapat menurunkan trigiserida yang disebabkan oleh peninggian VLDL (Farkol UI, 2005).



Gambar 2.7 : Struktur Atorvastatin

2.8.2. Farmakodinamik

Statin bekerja dengan menghambat sintesis kolesterol dalam hati, dengan menghambat enzim HGM CoA reduktase. Akibat penurunan sintesis kolesterol ini, maka SREBP yang terdapat pada membran dipecah oleh protease, lalu diangkut ke nukleus. Faktor-

faktor transkripsi kemudian akan berikatan dengan gen reseptor LDL, sehingga terjadi peningkatan sintesis reseptor LDL. Peningkatan jumlah reseptor LDL pada membran sel hepatosit akan menurunkan kadar kolesterol darah lebih besar lagi. Selain LDL, VLDL, dan IDL juga menurun, sedangkan HDL meningkat (Farkol UI, 2005).

2.8.3. Farmakokinetik

Semua statin, kecuali lovastatin dan simvastatin berada dalam bentuk asam β -hidroksi. Kedua statin disebut diatas merupakan prodrug dalam bentuk laktone dan harus dihidrolisis lebih dahulu menjadi bentuk aktif asam β -hidroksi. Statin diabsorpsi sekitar 40-75%, kecuali fluvastatin yang diabsorpsi hampir sempurna. Semua obat mengalami metabolisme lintas pertama di hati. Waktu paruhnya sekitar 1-3 jam, kecuali atorvastatin (14 jam) dan rosuvastatin (19 jam). Obat-obat ini sebagian besar terikat protein plasma. Sebagian besar diekskresi oleh hati dalam cairan empedu dan sebagian kecil lewat ginjal (Farkol UI, 2005).