

KATA PENGANTAR

Dengan penuh rasa syukur kehadiran Allah SWT, Media Farmasi Vol. 12 No. 1 Tahun 2015 telah terbit.

Pada edisi ini, Jurnal Media Farmasi menyajikan 11 artikel yang kesemuanya merupakan hasil penelitian. Enam artikel dari luar Fakultas Farmasi UAD membahas, (1) Formulasi dan evaluasi masker wajah *peel-off* yang mengandung kuersetin (2) Pengaruh polivinil pirolidon (PVP) dalam absorpsi piroksikam (3) Uji perbandingan aktivitas antijamur *Pityrosporum ovale* dari kombinasi ekstrak etanol buah belimbing wuluh dan daun sirih (4) Aktivitas inhibisi α -amilase ekstrak karagenan dan senyawa polifenol (5) Uji antihipertensi infus kombinasi biji dan rambut jagung (6) Layanan pesan singkat penguat meningkatkan kepatuhan minum obat. Lima artikel dari peneliti Fakultas Farmasi UAD yang membahas tentang : (1) Formulasi emulgel minyak biji bunga matahari (2) Aktivitas antifungi fraksi etil asetat ekstrak daun pacar kuku (3) Karakteristik genetik *Actinomyces* (4) Simvastatin sebagai hepatoprotektor (5) Faktor yang diprediksi berpengaruh terhadap pengobatan sendiri.

Harapan kami, jurnal ini dapat bermanfaat bagi pembaca atau menjadi referensi peneliti lain. Kritik dan saran membangun, senantiasa kami terima dengan tangan terbuka.

Dewan Editor

SIMVASTATIN SEBAGAI HEPATOPROTEKTOR PADA TIKUS *Sprague Dawley* YANG DIINDUKSI ALOKSAN

HEPATOPROTECTOR ACTIVITY OF SIMVASTATIN IN RATS *Sprague Dawley* INDUCED BY ALLOXAN

Akrom, Meilan

Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta
Email: akmaa_uad@yahoo.co.id

ABSTRAK

Secara klinis simvastatin dimanfaatkan tidak hanya sebagai antidislipidemia namun juga diindikasikan sebagai antiinflamasi dan antioksidan. Adanya gugus karbonil pada struktur simvastatin yang dapat berikatan dengan electron bebas dari radikal reaktif diduga kuat berhubungan dengan aktifitas antioksidan ini. Bagaimana pengaruh simvastatin terhadap fungsi hepar pada tikus SD yang diinduksi aloksan belum diketahui. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh simvastatin terhadap kadar SGPT dan SGOT pada tikus *Sprague dawley* (SD) yang diinduksi aloksan. Penelitian ini menggunakan metode *pre and post test design* pada 7 kelompok hewan uji (n=7). Kelompok pertama sebagai kontrol normal. Kelompok kedua, kontrol negatif, hewan uji diberi aloksan (12,5 mg/kgBB). Kelompok ketiga diberi simvastatin (15mg/kgBB) selama 7 hari sebelum dan 2 hari setelah diinduksi aloksan. Kelompok keempat diberi vitamin C (20mg/kgBB) selama 7 hari sebelum dan 2 hari setelah diinduksi aloksan. Induksi aloksan dilakukan pada hari ke-7 secara intraperitoneal. Darah tikus diambil melalui sinus orbitalis pada hari ke-7 sebelum diinduksi aloksan dan pada hari ke-9. Kadar SGPT dan SGOT ditetapkan secara enzimatik. Kadar SGPT/SGOT yang diperoleh dianalisis dengan *One Way ANOVA*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian perlakuan 7 hari dengan simvastatin dan vitamin C tidak mempengaruhi kadar SGPT dan SGOT. Rerata kadar SGPT/SGOT kelompok perlakuan tidak berbeda dengan rerata kadar SGPT/SGOT kelompok normal ($p>0,05$). Induksi aloksan meningkatkan rerata kadar SGPT/SGOT. Pemberian simvastatin dan vitamin C sebelum dan setelah diinduksi aloksan dapat mengurangi peningkatan rerata kadar SGPT/SGOT pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol positif. Rerata kadar SGPT/SGOT kelompok simvastatin lebih rendah dari pada kelompok vitamin C ($p<0,05$). Rerata kadar SGPT/SGOT kelompok simvastatin dan vitamin C lebih rendah dari kelompok aloksan ($p<0,05$). Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa simvastatin dapat mencegah kenaikan kadar SGPT/SGOT tikus yang diinduksi aloksan.

Kata Kunci : Simvastatin; hepatoprotektor; aloksan, SGPT/SGOT.

ABSTRACT

Simvastatin is clinically used not only as antidiislipidemia but also indicated as an anti-inflammatory and antioxidant. The existence of carbonyl groups in the structure of simvastatin that can bind to the free electron of the radical reactive allegedly relate to this antioxidant activity. How simvastatin effect on liver function in rats induced by alloxan SD unknown. The purpose of this study was to determine the effect of simvastatin on SGPT and SGOT levels in rats Sprague Dawley (SD) induced alloxan. This study uses the pre and posttest design in 7 groups of test animals (n = 7). The first as a normal control group, test animals received standart beverage and food. The second as the negative control group, test animals received alloxan (12.5 mg / kg). The third group, test animals received simvastatin (15mg / kg) for 7 days before and 2 days after alloxan induced. The fourth group, test animals received vitamin C (20mg / kg) for 7 days before and 2 days after alloxan induced. Induction alloxan performed on the 7th day intraperitoneally. Blood was drawn through orbital sinus on 7th day before induced alloxan and on day 9th. SGPT and SGOT levels determined enzymatically. SGPT /SGOT level were analyzed by crascal wallis . The results showed that administration of 7-day treatment with simvastatin and vitamin C did not affect the SGPT and SGOT level. SGPT / SGOT level of treatment groups did not differ with SGPT /SGOT level of normal group ($p > 0.05$). Induction alloxan increased SGPT /SGOT level. Administration of simvastatin and vitamin C before and after inducing alloxan reduced the increase SGPT/ SGOT level in the treatment group and positive control group. SGPT/SGOT level of simvastatin group was lower than in the vitamin C group ($p < 0.05$). SGPT/SGOT level of simvastatin and vitamin C group were lower than alloxan group ($p < 0.05$). Based on the results of this study concluded that simvastatin can prevent the increase in the levels of ALT / AST alloxan-induced mice.

Key word : Simvastatin; hepatoprotector; alloxane; SGPT/SGOT.

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan salah satu penyakit degenerative yang menjadi permasalahan kesehatan masyarakat saat ini (ADA, 2005). Insidensi dan prevalensi DM mengalami peningkatan pada 10 tahun terakhir (Asdie, 2000; Wild *et al.*, 2004). Meskipun sudah dikelola dengan terapi obat yang terencana, penyakit DM masih menimbulkan berbagai komplikasi termasuk penyakit kardiovaskuler, stroke, gagal ginjal dan gangguan hati (Adam *et al.*, 2005; Adult, 2001; Furukawa, 2004). Perlu dicari strategi baru dalam penanganan masalah DM di Indonesia (Perkeni, 2011).

Aloksan merupakan bahan kimia yang cepat menghasilkan kondisi diabetik eksperimental pada hewan uji (Watkins *et al.*, 2008). *Thiol intraseluler* seperti *glutathion* pada aloksan akan membentuk *reactive oxygen species* (ROS) pada reaksi siklik bersama dengan asam dialurik. Autooksidase dari asam dialurik akan membentuk radikal superoksida (O_2^-), hidrogen peroksida

(H_2O_2), dan radikal hidroksil (OH^\cdot). Radikal hidroksil melakukan peran penting pada kerusakan sel betapankreas (Lenzen, 2007; McLetchie, 2002). Disamping merusak pankreas, radikal reaktif juga dapat merusak hepar (Hasan, 2006). Simvastatin dengan gugus karbonil yang dimilikinya selain dikenal sebagai antihiperkholesterol juga telah diindikasikan secara klinis dan laboratorik sebagai antioksidan dan antinflamasi (McAuley *et al.*, 2014; Celesteno *et al.*, 2013).

Diabetes melitus menyebabkan lebih dari 20% kasus perlemakan hati non-alkoholik (McPhee, 2008). Kerusakan hati biasanya ditandai dengan peningkatan kadar *Serum Glutamate Oxaloacetate Transaminase* (SGPT) dan *Serum Glutamate Pyruvic Transaminase* (SGOT), namun hanya SGPT yang spesifik. SGOT selain dihati juga terdapat pada miokardium, otot rangka, otak, dan ginjal (Sugondo, 2004). SGPT merupakan yang paling dekat hubungannya dengan akumulasi lemak hati. Peningkatan konsentrasi SGPT dianggap sebagai akibat kerusakan hepatosit pada

perlemakan hati (Talwar *et al.*, 2006; Thomas, 1998; Widjaya, 2011). Adanya kadar lemak yang berlebihan dalam tubuh seperti obesitas, hipertrigliserida, dan diabetes melitus akan menyebabkan penimbunan lemak dalam jaringan hati sehingga terjadi perlemakan hati (Hasan, 2006; Mittal, 2005).

Kerusakan hati akibat paparan radikal reaktif pada penderita DM dapat dicegah oleh senyawa antioksidan (Tomasi *et al.*, 2003; Winarsi, 2009). Pemberian agen antioksidan, seperti vitamin C dosis tinggi (20 mg/kgbb) (Wang *et al.*, 2014) pada hewan uji diabetes menunjukkan efektifitas sebagai hepatoprotektor secara laboratorik (Sies & Stahl, 1995; Sizer & Whitney, 2007). Simvastatin disamping dimanfaatkan sebagai antidislipdemia juga diindikasikan sebagai antiinflamasi dan antioksidan secara klinis (Criner *et al.*, 2014). Meskipun trial klinik pada pasien PPOK berisiko tinggi eksaserbasi belum menunjukkan hasil yang diharapkan namun penelitian retrospektif mendukung untuk indikasi tersebut (Shishehbor *et al.*,

2003). Penelitian *in vivo* pada tikus yang diinduksi L-arginin dosis tinggi, simvastatin dapat mencegah terjadinya ketoksikan akut pankreas melalui mekanisme antioksidan dengan meningkatkan kadar GST (Matalaka *et al.*, 2013). Simvastatin juga terbukti sebagai antioksidan pada hyperlipidemia dimana statins berlaku sebagai antioksidan terhadap peroksidasi lipid (Bonetti *et al.*, 2001; Matalaka *et al.*, 2014).

Aktifitas antioksidan simvastatin dikaitkan dengan adanya gugus karbonil (Ahmed *et al.*, 2011; Armstrong *et al.*, 2011). Gugus karbonil pada simvastatin dapat berikatan dengan electron bebas dari radikal reaktif atau sebagai scavenger agent (Stoll *et al.*, 2008; Ceriello *et al.*, 2004). Gugus karbonil yang terdapat pada simvastatin diduga bereaksi langsung dengan radikal reaktif akibat paparan aloksan (Tomasi *et al.*, 2003; Walter, 2008). Meskipun uji klinik simvastatin sebagai antioksidan antiinflamasi sudah banyak dilakukan namun penelitian praklinik mengenai pengaruh pemberian simvastatin terhadap kadar SGPT dan SGOT

pada tikus *sprague dawley* (SD) yang diinduksi aloksan belum banyak dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektifitas simvastatin sebagai hepatoprotektor pada hewan uji diabetes terinduksi aloksan.

METODE PENELITIAN

Jenis rancangan penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental dengan rancangan *preand post control design*.

Bahan yang digunakan adalah simvastatin (Hexpram Jaya), vitamin Cipi (Supra Ferbindo Farma), dimetil sulfoksida (Merck), aloksan monohidrat (Aldrich), aquadest, heparin dan monoreagen SGPT dan SGOT (Diasys).

Hewan percobaan yang digunakan adalah tikus putih galur *Sprague dawley* jantan umur 8 minggu dengan berat berkisar 180 – 200 gram yang diperoleh dari Bagian penangkaran dan pemeliharaan hewan uji Balai POM. Jumlah hewan coba yang digunakan sebanyak 28 tikus. Dua puluh delapan ekor tikus galur SD umur 8 minggu

dikandangkan individual dalam kandang besi. Sebelum digunakan untuk penelitian tikus dipelihara dan diadaptasikan selama 7 minggu di kandang pemeliharaan sehingga diperoleh berat badan hewan uji menjadi sekitar 180-200 g. Tikus dipelihara dengan kondisi dan pakan yang sama. Selama karantina hewan uji diberi makan dan minum sesuai standar pemeliharaan hewan uji di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi UAD.

Alat yang digunakan adalah spektrofotometer UV-1201V (Shimadzu), timbangan, spuit injeksi, sonde oral tikus, pipa kapiler, alat-alat gelas (Pyrex), mortir stamper, endroff dan flakon.

Jalannya Penelitian

Pengelompokan Hewan Uji dan Pemberian induksi aloksan

Pada minggu kedelapan dimana hewan uji memiliki berat badan rata-rata 200 g secara acak dibagi dalam empat kelompok, masing – masing kelompok terdiri dari 7 ekor. Kelompok 1 sebagai kelompok normal, hewan uji mendapatkan makan minum standar. Kelompok 2 sebagai kelompok

aloksan, hewan uji mendapatkan makan minum standard dan diinduksi aloksan pada hari ke-7. Kelompok 3 sebagai kelompok perlakuan, hewan uji mendapatkan simvastatin dosis 15 mg/kgbb 1x1/hari per oral dan diinduksi aloksan pada hari ke-7. Kelompok 4 sebagai kelompok control vitamin C, hewan uji mendapatkan vitamin C dosis 20 mg/kgbb, 1x1/hari per oral. Pembagian kelompok dan perlakuan yang diberikan disajikan pada Tabel I.

Tabel I. Jadwal perlakuan pada uji efek hepatoprotektif simvastatin pada tikus SD yang diinduksi aloksan dengan kontrol positif vitamin C

No	Nama Perlakuan	Hari ke-								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
1.	Kelompok Nomal	-	-	-	-	-	-	-	-	S
2.	Kelompok Negatif	-	-	-	-	-	-	DN	-	S
3.	Simvastatin dosis 15 mg/kgbb	D	D	D	D	D	D	DN	D	S
4.	Vitamin C dosis 20 mg/kgbb	D	D	D	D	D	D	DN	D	S

Keterangan : D = Pemberian dosis
 DN = Pemberian aloksan dan dosis
 S = Sampling darah
 P = Pemberian pelarut

Pemberian larutan aloksan dilakukan oleh tenaga laboran yang sudah terlatih di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi UAD. Larutan aloksan diberikan dengan

dosis 125 mg/kgBB secara intraperitoneal. Semua kelompok hewan uji mendapatkan induksi aloksan pada hari ke-7 perlakuan kecuali kelompok normal.

Pada hari ke-7 perlakuan sebelum diinduksi aloksan dan hari kesembilan semua hewan uji diambil darahnya melalui sinus orbitalis untuk pemeriksaan SGPT dan SGOT. Pengukuran Kadar SGPT dan SGOT

Kadar SGPT dan SGOT diukur berdasarkan reaksi enzimatik menggunakan reagen SGPT dan reagen SGOT. Reagen 1 SGPT berisi *Tris Buffer, L-alanin, LDH (lactate dehydrogenase)*, sedangkan reagen 2 SGPT berisi *2-oxoglutarate* dan NADH. Reagen 1 SGOT berisi *Tris Buffer, L-aspartate, MDH (malate dehydrogenase), LDH (lactase dehydrogenase)*, sedangkan reagen 2 SGOT berisi *2-oxoglutarate* dan NADH. Prinsip kerja berdasarkan prosedur *diasys* GPT dan GOT (Wibowo *et al.*, 2008; Carlton & Gavin, 1995).

Sampel darah dimasukan kedalam ependroff yang berisi heparin. Sampel darah disentrifugasi dengan kecepatan 4000 rpm. Setelah

disentrifuge, plasma sampel dipisahkan dengan menggunakan pipet. Penetapan kadar SGPT/SGOT menggunakan 200 µl plasma sampel ditambahkan 1000 µl monoreagen. Masing-masing diinkubasi pada suhu 25⁰C selama 60 detik lalu dibaca pada panjang gelombang 344 nm sebagai (A1). Kemudian sampel didiamkan selama 60 detik lalu dibaca kembali absorbansinya dan hasil bacaannya sebagai (A2). Sampel didiamkan kembali selama 60 detik dan baca kembali absorbansinya sebagai (A3). Absorbansi yang didapat digunakan untuk mengukur kadar SGPT dan SGOT menggunakan persamaan 1.

Kadar SGPT atau SGOT (U/I) =

$$\Delta A / \text{menit} \times F \quad \dots (1)$$

Keterangan:

$\Delta A / \text{menit}$ = perubahan kadar rata rata permenit

$$= \frac{(A1-A2) + (A2-A3)}{2}$$

F = Faktor (971)

Definisi Operasional Variabel

Peningkatan kadar SGPT dan SGOT sering berkaitan dengan kerusakan hati. Adanya perbedaan

kadar SGPT dan SGOT yang terjadi karena pemberian minyak biji jintan hitam dibandingkan dengan kelompok kontrol. Kadar SGPT dan SGOT adalah kadar SGPT/SGOT yang ditetapkan 48 jam setelah induksi aloksan.

Simvastatin yang digunakan adalah simvastatin tablet yang diproduksi oleh (Hexpram Jaya). Simvastatin diberikan dengan dosis 15 mg/kgbb per oral 1x1/hari selama 7 hari sebelum diinduksi aloksan dan dua hari setelah diinduksi aloksan.

Vitamin C yang digunakan adalah vitamin C yang diproduksi ipi (Supra Ferbindo Farma). Vitamin C diberikan dengan dosis 20 mg/kgBB per oral 1x1/hari selama 7 hari sebelum diinduksi aloksan dan dua hari setelah diinduksi aloksan.

Analisis Data

Data hasil pengukuran kadar SGPT dan SGOT dianalisis menggunakan program SPSS. Data diuji terlebih dahulu dengan tes *Kolmogorov-Smirnov* untuk mengetahui apakah data terdistribusi normal atau tidak, dilanjutkan dengan analisis *Levene* untuk

mengetahui apakah data homogen atau tidak. Data yang yang diperoleh yaitu terdistribusi normal dan tidak homogen. Dilakukan analisis dengan uji *Kruskal Wallis* (uji non parametik) untuk melihat apakah kadar SGPT dan SGOT antarkelompok memiliki perbedaan secara statistik. Uji kemudian dilanjutkan menggunakan *Mann Whitney* untuk melihat perbedaan kadar antar masing-masing kelompok.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kadar SGPT dan SGOT Hewan Uji Kadar SGPT

Hasil pengukuran kadar SGPT pada tikus SD sebelum dan setelah diinduksi aloksan dengan pemberian simvastatin dan vitamin C selama 7 hari sebelum iinduksi aloksan dapat dilihat pada Tabel II. Tabel II menunjukkan tidak terdapat perbedaan kadar SGPT hepar pada tikus SD yang mendapatkan simvastatin dan vitamin C sebelum diinduksi aloksan. Perlakuan yang diberikan kepada hewan uji tidak mempengaruhi kadar SGPT dan tidak merubah kondisi

normal, menurut Giknis and Clifford (2008) kadar SGPT normal tikus SD adalah 30 ± 15 U/l.

Tabel II. Kadar SGPT tikus SD sebelum dan sesudah diinduksi aloksan dengan pemberian simvastatin dan vitamin C selama 7 hari sebelum diinduksi dan dua hari setelah diinduksi aloksan

Perlakuan	(Kadar SGPT Pre \pm SD) U/l	(Kadar SGPT Post \pm SD) U/l
Normal	18,73 \pm 0,638	19,28 \pm 0,542
Negatif	18,15 \pm 0,268	27,31 \pm 0,612*
Simvastatin	18,58 \pm 0,540	21,36 \pm 0,887*
Vitamin C	17,96 \pm 0,592	23,01 \pm 0,554*

Keterangan : * = $p < 0,05$ (ada perbedaan signifikan terhadap kontrol normal)
** = $p < 0,05$ (tidakada perbedaan signifikan terhadap kontrol negatif setelah induksi aloksan)

Setelah induksi aloksan hari ke 9 kadar SGPT kelompok normal memiliki pebedaan yang signifikan dibandingkan dengan kadar SGPT perlakuan lain. Kadar SGPT kelompok negatif jika dibandingkan dengan kelompok normal memiliki perbedaan yang signifikan. Pemberian aloksan mempengaruhi kadar SGPT yang ditandai dengan kenaikan kadar SGPT kelompok aloksan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol normal. Menurut penelitian Mardiasuti (2002) hasil pengamatan secara mikroskopis pada

organ hati yang diinduksi aloksan 12,5 mg/kgBB menunjukkan adanya kerusakan hati yang berupa degenerasi hingga nekrosa.

Kadar SGPT kelompok simvastatin jika dibandingkan dengan kelompok aloksan memiliki perbedaan yang signifikan ($21,36 \pm 0,887 \text{ U/l}$ vs $27,31 \pm 0,612 \text{ U/l}$; $p < 0,05$). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa simvastatin dapat mencegah kenaikan kadar SGPT tikus yang telah diinduksi aloksan. Rata-rata kadar SGPT kelompok simvastatin lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok normal dan berbeda bermakna ($21,36 \pm 0,887 \text{ U/l}$ vs $19,28 \pm 0,542$; $p < 0,05$).

Kadar SGOT

Hasil pengukuran kadar SGOT sebelum dan setelah diinduksi aloksan pada tikus SD yang diberi simvastatin/ vitamin C selama 7 hari dapat dilihat pada Tabel III. Kadar SGOT kelompok perlakuan dan kelompok normal setelah pemberian perlakuan selama 7 hari tidak berbeda ($p > 0,05$). Pemberian simvastatin dan vitamin C selama 7 hari kepada hewan uji tidak

mempengaruhi kadar SGOT dan tidak merubah kondisi normal. Kadar SGOT normal pada penelitian ini berbeda dengan yang dinyatakan oleh Giknis and Clifford (2008) dimana kadar rata-rata SGOT normal tikus SD adalah $101 \pm 36 \text{ U/l}$.

Tabel III. Rata-rata kadar SGOT tikus SD sebelum dan sesudah diinduksi aloksan dengan pemberian simvastatin dan vitamin C

Perlakuan	(Kadar SGOT Pre \pm SD) UI/dl	(Kadar SGOT Post \pm SD) UI/dl
Normal	23,35 \pm 1,107	23,71 \pm 0,542
Negatif	23,35 \pm 1,107	33,62 \pm 0,469*
Simvastatin	23,65 \pm 0,542	24,76 \pm 0,794*
Vitamin C	22,42 \pm 0,720	27,86 \pm 0,552*

Keterangan : * = $p < 0,05$ (ada perbedaan signifikan terhadap kelompok normal)
 ** = $p < 0,05$ (tidak ada perbedaan signifikan terhadap kontrol negatif setelah induksi aloksan)

Setelah induksi aloksan pada hari ke-9 menunjukkan bahwa kelompok aloksan jika dibandingkan dengan kelompok normal memiliki rata-rata kadar SGOT lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok normal ($33,62 \pm 0,469$ v.s. $23,71 \pm 0,542 \text{ IU}$; $p < 0,05$). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa induksi aloksan mampu mempengaruhi peningkatan kadar SGOT. Menurut

penelitian Mardiasuti (2002) hasil pengamatan secara mikroskopis pada organ hati yang diinduksi aloksan 12,5 mg/kgBB menunjukkan adanya kerusakan hati yang berupa degenerasi hingga nekrosa. Kerusakan hepatosit diikuti dengan peningkatan kadar SGOT.

Kadar SGOT kelompok simvastatin setelah diinduksi aloksan jika dibandingkan dengan kelompok normal adalah lebih tinggi dan bermakna secara statistik ($24,76 \pm 0,794$ vs $23,71 \pm 0,542$; $p < 0,05$) tetapi jauh lebih rendah dari pada kadar SGOT kelompok aloksan ($24,76 \pm 0,794$ vs $33,62 \pm 0,469$; $p < 0,05$). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian simvastatin selama 7 hari mampu memberikan perlindungan terhadap peningkatan radikal reaktif dari aloksan sehingga kerusakan hati yang terjadi akibat paparan aloksan tidak separah pada kelompok aloksan.

Kadar SGOT kelompok vitamin C setelah diinduksi aloksan jika dibandingkan dengan kelompok normal adalah lebih tinggi dan bermakna secara statistik

($27,86 \pm 0,554$ vs $23,71 \pm 0,542$; $p < 0,05$) tetapi jauh lebih rendah dari pada kadar SGOT kelompok aloksan ($27,86 \pm 0,554$ vs $33,62 \pm 0,469$; $p < 0,05$). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian vitamin C selama 7 hari mampu memberikan perlindungan terhadap peningkatan radikal reaktif dari aloksan sehingga kerusakan hati yang terjadi akibat paparan aloksan tidak separah pada kelompok aloksan.

Serum aspartate transaminase (AST) atau *Serum Glutamate Oxaloacetate Transaminase* (SGOT) dan *Alanine Transaminase* (ALT) atau *Serum Glutamate Pyruvic Transaminase* (SGPT) merupakan parameter adanya kerusakan hati. Keduanya terdapat pada sel hati. Enzim-enzim ini adalah yang paling penting dalam memperkirakan dan memonitoring kerusakan sel (Mardiasuti, 2002; Linder, 2010). SGPT merupakan parameter spesifik untuk hati. SGOT dapat meningkat dikarenakan kerusakan jaringan lainnya, contohnya infark miokardial, nekrosis otot, gangguan renal, gangguan otak dan hemolisis

intravaskular. Kerusakan tersebut menjadikan jumlah serum SGOT lebih besar daripada jumlah SGPT. Walaupun demikian, pada penyakit hati umumnya kenaikan konsentrasi SGPT jauh lebih tinggi daripada SGOT (Price *et al.*, 2005; Rofles *et al.*, 2006; Talwar & Srivastava, 2006).

Dari penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa simvastatin merupakan senyawa yang bersifat pleiotropik terhadap hepar. Pada dosis 20 mg/kgBB simvastatin bersifat hepatotoksik (Rao *et al.*, 2012; Ahmed & Rao, 2013), namun pada dosis rendah atau kurang dari 20 mg/kgBB simvastatin bersifat hepatoprotektor (Kocak *et al.*, 2015). Telah ditunjukkan oleh Rao *et al.* (2012) dan Ahmed & Rao (2013) pemberian per oral simvastatin dosis 20 mg/kgBB terbukti meningkatkan secara signifikan kadar SGPT dan SGOT hewan uji. Simvastatin menghambat secara kompetitif perubahan HMG-CoA menjadi mevalonat, sedangkan mevalonat merupakan precursor koenzim Q10. Di dalam tubuh koenzim Q10 berfungsi antara lain sebagai

antioksidan, menstabilkan membran sel dan respirasi seluler di mitokondria (Kucharska *et al.*, 2007). Simvastatin menyebabkan stress oksidatif dan kerusakan hepar akibat penurunan enzim antioksidan, koenzim Q10 (Ahmed & Rao, 2013). Sementara itu secara klinis dan laboratorik, peneliti lain juga telah menunjukkan aktifitas simvastatin sebagai antioksidan dan hepatoprotektor baik pada hewan uji yang iskemik maupun pada pasien diabetes mellitus dengan dyslipidemia dan iskemia jantung. Penggunaan simvastatin dosis 5 mg/kgBB sampai 15 mg/kgBB terbukti efektif menurunkan kadar lemak dan kolesterol darah disertai dengan peningkatan aktifitas enzim antioksidan glutathion S transferase (GST), superoksida dismutase (SOD) maupun katalase (Kocak *et al.*, 2015; Tavridou *et al.*, 2006).

Vitamin C atau asam askorbat mendonorkan dua elektron yang berasal dari ikatan rangkap. Senyawa reaktif yang diberi elektron oleh vitamin C kemudian berubah menjadi senyawa yang stabil. Antioksidan vitamin C mampu

bereaksi dengan radikal bebas kemudian mengubahnya menjadi radikal askorbil yang relatif stabil dan kurang reaktif. Berdasarkan mekanisme donor elektron yang dilakukan oleh vitamin C inilah maka vitamin C berfungsi sebagai antioksidan (Landvik *et al.*, 2002). Vitamin C dapat bereaksi dengan oksigen teraktivasi, seperti anion superoksida dan radikal hidroksil (Winarsi, 2007). Vitamin C dapat mencegah peroksidasi membran dengan meningkatkan aktifitas tokoferol dan mencegah kerusakan sel akibat radikal bebas (Crowin, 2000; Eckel *et al.*, 2005; Sies & Stahl, 1995).

Simvastatin merupakan golongan statin yang dapat digunakan sebagai antioksidan. Mekanisme golongan statin ini dengan penghambatan pembentukan oksidan dengan mempengaruhi NADPH oksidase, memblokir efek dari ROS sebagai antioksidan, atau peningkatan oksidan nitrat yang menetralkan radikal ROS, termasuk radikal bebas seperti HO•, O₂•-, dan hidrogen peroksida (Grune, 2005; Stoll *et al.*, 2004). Radikal bebas

dapat merusak hepar sehingga diharapkan pemberian simvastatin dapat mencegah kerusakan yang disebabkan oleh radikal tersebut. Selain sebagai antioksidan, simvastatin juga dapat sebagai antikolesterol. Banyak bukti yang merujuk resistensi insulin memegang peranan pada kondisi dislipidemia. Penyebab utama dislipidemia diabetik adalah meningkatnya asam lemak bebas dari sel lemak yang resisten terhadap insulin. Peningkatan asam lemak bebas pada hepar memicu produksi *triglycerid* (TG), yang akan memicu sekresi apolipoprotein B (ApoB) dan kolesterol *very low density lipoprotein* (VLDL). Kegagalan insulin untuk menghambat pelepasan asam lemak bebas, memicu peningkatan produksi VLDL kolesterol oleh hepar, yang berkaitan dengan tingkat akumulasi lemak di hepar (Mittal, 2008; Soegondo, 2004) sehingga tidak akan terjadi perlemakan hati yang menyebabkan kerusakan hati dan dapat mencegah peningkatan kadar SGPT dan SGOT (Gustaviani, 2006; Price *et al.*, 2005).

KESIMPULAN

Pemberian simvastatin dosis 15 mg/kgBB dapat mencegah peningkatan kadar SGPT dan SGOT pada tikus jantan *Sprague dawley* yang diinduksi aloksan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada Pimpinan UAD yang telah menyediakan sarana dan prasarana untuk pelaksanaan penelitian dan Dirjen Dikti Depdiknas yang telah membantu pembiayaan untuk penelitian ini melalui skim hibah penelitian Penelitian Tim Pasca Sarjana.

DAFTAR PUSTAKA

- Adam, LA., Angulo, P., Lindor, KD., 2005, Nonalcoholic Fatty Liver Disease, *CMAJ*, Mar, 29 : 172-7.
- Adult, 2001, Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, *JAMA*, 285: 2486-2496.
- Ahmed, M.F. & Rao, A.S., 2013, Comparative Hepatoprotective Activities of Selected Indian Medicinal Plants, *Global Journal of medicinal Research Pharma Drug Discovery, Toxicology and Medicine*, 13 (2): 14-21
- Ahmed, M.M., Ahmed, A.E., Hala S.A., Gehan, M.M., Fahad, A.A., 2011, Protective Effects of Simvastatin an HMG-CoA Reductase Inhibitor Against Oxidative Damage in Experimental Diabetic Rats, *Int. J. PharmTech Res*, Vol. 3, pp 1780-179.
- American Diabetes Association, 2005, Diagnosis and classification of diabetes mellitus, *Diabetes Care* , 28: 37-42.
- Armstrong, D., Gadoth, N., Gobel, H.H., 2011, *Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice: Oxidative Stress and Free Radical Damage in Neurology*, HUMANA Pres, Springer, New York.
- Asdie, A.H., 2000, Patogenesis dan Terapi Diabetes Melitus Tipe-2, 1-7, 13-23, *Medika Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada*, Yogyakarta.
- Bonetti, P.O., Lerman, P.O., Napoli, C., Leeman, A., 2001, Statin Effects Beyond Lipid Lowering are The Clinically Relevant, *Eur Heart J*, 24: 225-248.
- Carlton, W.W., and Gavin, 1995, *Special Veterinary Pathology*, 2nd, Edition. St. Louis,

- Missouri, Mosby-Year Book, Inc.
- Celestino, M.T., Magalhães, U.O., Fraga, A.G.M., Carmo, F.A., Lione, V., Castro, H.C., 2012, Rational Use of Antioxidants in Solid Oral Pharmaceutical Preparations, *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 48, 3.
- Ceriello, A., Motz, E., 2004, Is Oxidative Stress The Pathogenic Mechanism Underlying Insulin Resistance, Diabetes, CVD, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 24:816-23.
- Criner, G.J., Connett, J.E., Aaron, S.D., Albert, R.K., Bailey, W.C., Casaburi, R., Cooper, J.A.D., et al., 2014. Simvastatin for the Prevention of Exacerbations in Moderate-to-Severe COPD, *N Engl J Med*. ;370: 2201-10
- Crowin, E.J., 2000, *Handbook Of Pathophysiology*, 2nd ed, 573, Lippincott, New York.
- Eckel, R.H., Grundy, S.M., Zimmet, P.Z., 2005, *The Metabolic Syndrome*, *Lancet*, 365, 1415–1428.
- Furukawa, S., 2004, Increased Oxidative Stress in Obesity and Its Impact on Metabolic Syndrome, *J Clin Invest*, (114), 1752-1761.
- Giknis, M.L.A., and Clifford, C.B., 2008, *Clinical Laboratory Parameters for Crl:WI (Han) Sprague Dawley Rat*, Charles River Laborato.
- Grune, T., 2005, *Free Radicals and Diseases: Gene Expression, Cellular Metabolism and Pathophysiology*, IOS Press, Amsterdam.
- Gustaviani, R., 2006, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FK-UI, Jakarta.
- Hasan, I., 2006, *Perlemakan Hati Non Alkoholik*, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, 464-4724, Pusat Penerbit Ilmu Penyakit Dalam FK UI, Jakarta.
- Kocak, F.E., Kucuk, A, Ozyigit, F, Tosun, M., Kocak, C, Kocak, A, Ekici, M.F., 2015, Protective Effects of Simvastatin Administered in The Experimental Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury Rat Model, *J Surg Res*, 12, pii: S0022-4804(15)00694-0. doi: 10.1016/j.jss.2015.06.009. [Epub ahead of print]
- Kucharska, J., Gvozdjakova, A., Simko, F., 2007, Simvastatin Decreased Coenzyme Q in The Left Ventricle and Skeletal Muscle But Not in The Brain and Liver in L-NAME Induced Hypertension, *Physiol. Res.*, 36 (2):S49-54
- Landvik, S.V., A.T., Diplock, L., Packer, 2002, Efficacy of Vitamin E in Human Health and Disease, In: E., Cadenas & L., Packer (Eds). *Handbook of Antioxidants*, Marcel Dekker, Inc., New York, p.75-90.
- Lenzen, S., 2007, The Mechanisms of Alloxan and Streptozotocin-Induced Diabetes, *Diabetologia*, 51: 216-226.
- Linder, M.C., 2010, *Biokimia Nutrisi dan Metabolisme dengan Pemakaian secara Klinis*, UI Press, Jakarta.
- Mardiastuti, E., 2002, *Gambaran Histopatologi Organ Hati dan*

- Ginjal Tikus Diabetes Mellitus yang Diberi Infus Batang Brotowali (*Tinospora tuberculata*) sebagai Bahan Antidiabetik, *Skripsi*, Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Matalka, I.I., Mhaidat, N.M., Lina A Fatlawi, L.A., 2013, Antioxidant Activity of Simvastatin Prevents L-Arginine-Induced Acute Toxicity of Pancreas, *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, 5(2): 102-108.
- McAuley, D.F., John G. Laffey, J.G., O’Kane, C.M., Perkins, G.D., Mullan, B., 2014, Simvastatin in The Acute Respiratory Distress Syndrome, *N Engl J Med*, 371;18.
- McLetchie, 2002, Alloxan Diabetes, A Discovery, Albeit A Minor One, *JR Coll Physician Edinb*, 32:1.
- Mittal, S., 2008, *The Metabolic Syndrome in Clinical Practice*, Springer-Verlag, London.
- Perkeni, 2011, *Konsesus Pengendalian Diabetes Melitus di Indonesia*, Jakarta.
- Price, S.A., Wilson, L.M., 2005, *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*, diterjemahkan oleh Brahm, U., Huriawati, H., Pita, W., Dewi, A.M., E.G.C., Edisi 6 Vol.6, hal 475-479, Jakarta.
- Rao, A.S., Ahmed, M.F., Ibrahim, M., 2012, Hepatoprotective Activity of Melia Azedarach Leaf Extract Against Simvastatin Induced Hepatotoxicity in Rats, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 02(07): 144 -148.
- Rofles, S. R.K., Pinna, E., & Whitney, 2006, *Understanding Normal and Clinical Nutrition*, Pp : 115: 143: 174-5: 466:791: 798, Belmont, USA.
- Shishehbor, M.H., Brennan, M., Aviles, R.J., Fu, X., Penn, M.S., Sprecher, D.L., Hazen, M.L., 2003, Statins Promote Potent Systemic Antioxidant Effects Through Specific Inflammatory Pathways, *Circulation*, 108:426-431.
- Sies, H., Stahl, W., 1995, Vitamins E and C, β -carotene, and Other Carotenoids as Antioxidants, *American Journal Clinical Nutrition*, 62 (suppl): 1315S-21S.
- Sizer, F.S.E., Whitney, 2007, *Nutrition Concept and Controversies*, Belmont, USA, Thompson Wadsworth. Pp : 118-9 : 121:157.
- Stoll, L.L., McCormick, M.L., Denning, G.M., Weintraub, N.L., 2004, Antioxidant Effects of Statins, *Drugs Today (Barc)*, 40:975–90.
- Soegondo, S., 2004, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, 1860-2, Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FK-UI, Jakarta.
- Talwar, G.P., Srivastava, L.M., 2006, *Textbook of Biochemistry and Human Biology*, 3rd Ed, 267, Prentice-Hall Of India Private Limited, New Delhi.
- Tavridou, A., Efthimiadis, A., Efthimiadis, I., Pschalidou, H., 2006, Antioxidants Effects of Simvastatin in Primary and Secondary Prevention of Coronary Hearth Disease, *Eur*

- J.Clin Pharmacol*, 62: 485 - 489
- Thomas, L., 1998, *Alanine Aminotransferase (ALT), Aspartate Aminotransferase (APT)*, 1sted, p.55-65, TH-Books Verlagsgesellschaft, Frankfurt.
- Tomasi,A., Ozben, T.,Skulachev, V.P., 2003, *Free radicals, NO, And Inflammation:Molecular Biochemical and Clinical Aspect*, OS Press, Amsterdam.
- Walter H. Hsu, 2008, *Handbook of Veterinary Pharmacology*, 5th edition, Iowa State University, Iowa.
- Wang, K.W., Wang, H.K., Chen, H.J., Liliang, P.C., Liang, C.L., Tsai, Y.D., 2014, Simvastatin Combined with Antioxidant Attenuates the Cerebral Vascular Endothelial Inflammatory Response in A Rat Traumatic Brain Injury, *BioMed Research International*, Volume 2014, Article ID 910260, 6 pages.
- Watkins, D., Cooperstein, S.J., Lazarow, A., 2008, Effect of alloxan permeability of pancreatic islet tissue in vitro, *Am J Physiol*. 6(9):10-20
- Wibowo, H., Bladt, S.,Kalia, N., Sing, B., Sood, R., Zgainski, E.M., 2008, *Drogenanalyse*, p276-281, Berlin, Springer Verlag.
- Widjaya, B., 2010, Tes Fungsi Hati Langkah Awal Menentukan Kesehatan Hati, *Health First*, Vol 10, Hal 8-9, Pondok Indah Health care Group, Jakarta.
- Wild, S., Gojka, R., Anders, G., Richard S., Hilary, K., 2004, *Global Prevalence of Diabetes*, *WHO-Diabetes Care*, 27:1047-1053.
- Winarsi, H., 2007, *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas. Potensi dan Aplikasinya Dalam Kesehatan*, Kanisius, Yogyakarta.

