

KOMBINASI ATORVASTATIN DAN SUPLEMEN OMEGA-3 DALAM MEMPERBAIKI PROFIL LIPID PADA MENCIT (*MUS MUSCULUS*) MODEL DISLIPIDEMIA

Asri Wido Mukti^{1*}, Dewi Perwito Sari², Solichatin³

Program Studi Farmasi, Fakultas Sains dan Kesehatan, Universitas PGRI Adi Buana, Surabaya^{1,2}

Program Studi Pendidikan Profesi Bidan, Fakultas Sains dan Kesehatan, Universitas PGRI Adi Buana, Surabaya³

*Corresponding Author: asriwidomukti@unipasby.ac.id

ABSTRAK

Dislipidemia didefinisikan sebagai kelainan metabolisme lipid (lipoprotein, kolesterol total, dan trigliserida) dengan kadar yang melampaui batas normal. Di Indonesia, penelitian terdahulu yang relevan guna melihat efektivitas kombinasi atorvastatin dan omega-3 dalam terapi dislipidemia masih sangat terbatas dikarenakan adanya perancu pada penelitian yaitu berupa penyakit komorbid yang dapat mempengaruhi hasil. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan pengaruh pemberian monoterapi atorvastatin dan kombinasi dengan suplemen omega-3 terhadap profil lipid (TG, HDL, dan LDL) pada mencit (*Mus musculus*). Penelitian eksperimental ini menggunakan 10 ekor mencit putih jantan jenis ddy yang diinduksi kolesterol dan dibagi menjadi 2 kelompok secara acak. Perlakuan diberikan selama 1 bulan, lalu diambil sampel darah dan dicek profil lipidnya (HDL, LDL, dan TG). Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan bermakna pada kadar HDL dan LDL dengan sig. $0,000 < 0,05$ dan nilai sig. pada TG $0,009 < 0,05$ antar kelompok perlakuan. Penambahan suplemen omega-3 terbukti memiliki efek yang signifikan dalam meningkatkan kadar HDL, menurunkan kadar LDL dan TG.

Kata kunci : atorvastatin, dislipidemia, kolesterol, omega-3

ABSTRACT

*Dyslipidemia is defined as a disorder of lipid metabolism (lipoprotein, total cholesterol, and triglycerides) with levels that exceed normal limits. In Indonesia, relevant previous research to see the effectiveness of the combination of atorvastatin and omega-3 in the treatment of dyslipidemia is still very limited due to confounders in the research, namely in the form of comorbid diseases that can affect results. This study aims to compare the effect of atorvastatin monotherapy and combination with omega-3 supplements on lipid profiles (TG, HDL, and LDL) in mice (*Mus musculus*). This experimental study used 10 ddy type male white mice which were cholesterol induced and divided into 2 groups randomly. The treatment was given for 1 month, then a blood sample was taken and the lipid profile (HDL, LDL, and TG) was checked. The results showed that there were significant differences in HDL and LDL levels with sig. $0.000 < 0.05$ and sig. at TG $0.009 < 0.05$ between treatment groups. the addition of omega-3 supplements is proven to have a significant effect in increasing HDL levels, reducing LDL levels and TG.*

Keywords : atorvastatin, cholesterol, dislipidemia, omega-3

PENDAHULUAN

Dislipidemia didefinisikan sebagai lemak dalam darah yang terdiri dari 3 komponen yaitu lipoprotein, kolesterol total, dan trigliserida dengan kadar yang melampaui batas normal. Hal ini ditandai dengan adanya peningkatan fraksi lipid dalam plasma dengan peningkatan kadar kolestrol total (>200 mg), trigliserida (TG) (≥ 150 mg/dl), kolestrol *Low Density Lipoprotein* (LDL) (≥ 130 mg/dl), atau penurunan kadar kolestrol *High Density Lipoprotein* (HDL) (< 40 mg/dl). Dislipidemia dapat terjadi karena gangguan metabolisme lemak yang diakibatkan oleh faktor lingkungan maupun genetik (PERKI, 2017; Sari et al., 2017). Hasil riskesdas 2018 menunjukkan kelompok umur 55-64 Tahun adalah 12,6%, 65-74

Tahun (10,6%) dan >75 Tahun (7,8%). Beberapa penyakit yang diakibatkan karena adanya dislipidemia antara lain hipertensi sebesar 34,1 %, penyakit jantung yaitu 1,5%, dan penyakit stroke yaitu 10,9%. Prevalensi hipertensi tersebut jika dibandingkan dengan tahun 2013 mengalami peningkatan yaitu sebesar 8,3 % karena berdasarkan data pada tahun 2013 yaitu sebesar 25,8% (Kemenkes RI, 2018)

Pada penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Choi & Chae pada tahun 2018 mengatakan bahwa penggunaan terapi farmakologi dislipidemia golongan statin yang dikombinasi dengan omega-3 dapat meningkat profil lipid HDL (*High Density Lipoprotein*), dan menurunkan kadar LDL (*Low Density Lipoprotein*) serta TG (Triglesirida) dibanding dengan penggunaan monoterapi statin (Choi & Chae, 2018). Pada studi Simvastatin (COMBOS) menegaskan bahwa resep asam lemak omega-3 diberikan dalam kombinasi dengan simvastatin mencapai peningkatan yang signifikan secara statistik di berbagai indikator lipid di luar target utama LDL (*Low Density Lipoprotein*), termasuk trigliserida, kolesterol lipoprotein non-kepadatan tinggi, dan ukuran partikel lipoprotein. Beberapa golongan obat termasuk asam lemak omega-3 dapat digunakan dalam kombinasi statin untuk memperbaiki profil lipid (Barter & Ginsberg, 2008). Son et al juga memaparkan pada penelitian yang dilakukan pada pasien DM-2 (*Diabetes Mellitus Type 2*) dengan hipertriglisirdemia bahwa peresepan asam lemak omega-3 dengan kombinasi statin dapat mengurangi kadar TG (Triglesirida) lebih efektif dibandingkan terapi tunggal statin (Son et al., 2019). Dilaporkan pada penelitian Dizaye & Jarjees pada tahun 2014 yang dilakukan dengan hewan uji coba mencit dengan perbedaan dosis omega-3 terbukti efektif dalam mengontrol profil lipid dalam terutama pada kolestrol total, Triglesirida dan LDL. Dari kedua dosis omega-3 tersebut tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Pada penelitian ini juga dilakukan membandingkan dengan monoterapi atorvastatin yang terbukti meningkatkan kadar HDL (Dizaye & Jarjees, 2014). Efek hipolipidemia dari Omega-3 bertindak terutama melalui modulasi transkripsi gen metabolisme hati dan hal tersebut terbukti secara klinis dengan penelitian yang dilakukan terhadap hewan uji coba mencit putih yang di induksi hiperlipidemia dengan hipotiroid (Abdel-Moneim et al., 2015). Asam lemak omega-3 digunakan sebagai perbaikan metabolisme lipid yang ditunjukkan melalui profil lipid organ, peroksidasi lipid dan aktivasi HMG-CoA reductase, penelitian ini dilakukan pada dislipidemia pada organ mencit diabetes yang diinduksi aloksan (Ugbaja et al., 2013).

Hingga saat ini penelitian terdahulu yang relevan di Indonesia untuk melihat efektivitas pemberian monoterapi atorvastatin dan kombinasi dengan suplemen omega-3 terhadap profil lipid (TG, HDL, dan LDL) masih memiliki keterbatasan terkait adanya perancu pada penelitian berupa penyakit komorbid dari pasien, sehingga peneliti mengalami kesulitan dalam melihat efektivitas khusus untuk pasien dislipidemia. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian atorvastatin dan suplemen omega-3 dengan dosis konversi terhadap berat badan mencit putih jantan terhadap penurunan profil lipid berupa triglesirida, HDL, dan LDL pada mencit putih jantan yang menderita dislipidemia.

METODE

Alat yang digunakan adalah alat uji kolesterol total (Accu Check); timbangan analitik (GW 6018), sonde, gelas ukur (Pyrex), beaker glass (Pyrex), pipet, seperangkat kandang hewan coba. Bahan yang digunakan adalah supelem omega-3 (Ome-Heart), Atorvastatin, diet tinggi kolesterol. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratoris dan telah dinyatakan laik etik oleh komisi etik hewan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga dengan No: 3.KE.136.12.2021. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmakologi Prodi Farmasi Universitas PGRI Adi Buana Surabaya dengan menggunakan hewan coba mencit jantan (*Mus musculus*), jenis ddy, usia 3 bulan dengan berat badan ± 30

gram. Selanjutnya sebanyak 10 mencit diaklimatisasi selama 1 minggu. Selanjutnya mencit diinduksi hiperlipidemia dengan pemberian diet tinggi kolestrol selama 2 minggu. Terbentuknya model hewan coba dislipidemia dilakukan dengan menguji kadar kolesterol total mencit menggunakan alat cek kolesterol.

Hewan coba dikatakan mengalami dislipidemia bila kadar gula darah >200 mmHg. Setelah model terbentuk, mencit secara acak dibagi menjadi 2 kelompok yaitu:

Kelompok monoterapi : Kelompok monoterapi, diberikan atorvastatin 2mg/kgBB (M)

Kelompok Kombinasi : Kelompok perlakuan omega-3, diberikan atorvastatin 2mg/kgBB dan Omega-3 (Om3Heart) sebesar 30 mg/kgBB (K)

Terapi ini dilakukan selama 4 minggu (1 bulan) dengan pemantauan secara ketat. Setelah 1 bulan pengobatan, di akhir masa pengobatan, hewan uji tersebut dipuasakan semalaman lalu darah dikumpulkan melalui ekor. Sampel darah (serum) dikumpulkan sebanyak 1 ml dalam tabung pengumpul darah. Selanjutnya dilakukan pengukuran kadar HDL, LDL dan TG di Unit Pengujian Lab. Patologi Klinik Veteriner FKH UNAIR. Data yang diperoleh dianalisis secara statistik menggunakan perangkat lunak SPSS. Analisis dilakukan dengan menggunakan uji independent T Test untuk membandingkan masing-masing perbedaan profil lipid (HDL, LDL, TG).

HASIL

Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Profil Lipid Hewan Coba

Kelompok Hewan Coba	Profil Lipid		
	HDL	LDL	TG
Kelompok M	37	15,7	107
	40	17,5	105
	37	15,3	128
	36	16,0	110
	39	15,1	108
Kelompok K	49	9,6	98
	55	10,5	96
	48	8,1	100
	49	8,5	82
	50	7,9	80

Berdasarkan tabel 1 dapat diketahui bahwa terdapat perbedaan profil lipid baik HDL, LDL maupun TG antara kelompok hewan coba yang hanya mendapatkan terapi tunggal atorvastatin dibandingkan dengan kelompok kombinasi. Selanjutnya dilakukan uji komparatif untuk mengetahui perbedaan antara dua kelompok uji dilakukan dengan uji statistika independent T Tes. Hasil uji beda kadar HDL diperoleh nilai sig. $0,000 < 0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara kelompok monoterapi dengan kelompok yang memperoleh omega-3. Uji beda pada kadar LDL menunjukkan nilai sig. $0,000 < 0,05$, sehingga dapat disimpulkan terdapat perbedaan bermakna kadar LDL dari dua kelompok uji. Hasil uji beda kadar TG juga menunjukkan hal yang sama, dimana nilai signifikansi yang diperoleh adalah $0,009 < 0,005$. Hasil ini menunjukkan terdapat perbedaan bermakna kadar TG antara kelompok monoterapi dengan kelompok kombinasi. Hasil uji statistik ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan hasil terapi pada pemberian monoterapi atorvastatin dengan kombinasi atorvastatin-suplemen omega-3 terhadap profil lipid. Penambahan suplemen omega-3 terbukti memiliki efek yang signifikan dalam meningkatkan kadar HDL, menurunkan kadar LDL dan TG.

PEMBAHASAN

Penelitian lain menyebutkan bahwa pada pasien dengan hipertrigliseridemia residual meskipun menerima pengobatan statin, kombinasi asam lemak atorvastatin/-3 dosis tinggi dikaitkan dengan penurunan trigliserida dan non-HDL-C yang lebih besar dibandingkan dengan atorvastatin dan plasebo, tanpa efek samping yang signifikan (Woo et al., 2021). Adanya penyakit komorbid dapat menyebabkan perbedaan hasil pada penelitian sejenis. Salah satunya pada penelitian lain dimana penurunan TG adalah signifikan terlepas dari keberadaan DM, sementara tingkat non-HDL-C menurun secara signifikan hanya pada subjek dengan DM ketika Omega-3 ditambahkan (Kim et al., 2018). Efek penurunan TG dan non-HDL-C lebih jelas pada subjek dengan DM dibandingkan dengan mereka yang tidak, ketika omega-3 ditambahkan ke atorvastatin. Sementara terapi kombinasi dan atorvastatin saja mengurangi kadar TG dan non-HDL-C pada subjek tanpa DM, hanya terapi kombinasi yang efektif untuk menurunkannya pada subjek dengan DM. Temuan ini menunjukkan bahwa pengobatan penurun TG tambahan mungkin diperlukan untuk mengurangi kadar TG dan non-HDL-C pada subjek dengan DM (Jun et al., 2020).

Mekanisme penurun TG yang dari omega-3 mengurangi produksi hepatic dari partikel VLDL kaya TG dan meningkatkan laju konversi VLDL menjadi partikel LDL, sementara atorvastatin ditemukan menurunkan konsentrasi VLDL-TG dengan meningkatkan fraksional VLDL-TG tingkat katabolik (Ng et al., 2014; Maki et al., 2012). Meskipun menambahkan omega-3 ke statin menyebabkan penurunan yang signifikan pada tingkat TG dan non-HDL-C, uji coba pencegahan primer dan sekunder dari terapi kombinasi umumnya menunjukkan efek yang berbeda pada CVD (Bowen et al., 2016). Studi Intervensi Lipid EPA Jepang (JELIS) menemukan bahwa pasien Jepang yang menerima EPA dan statin secara signifikan mengurangi risiko CVD, yang merupakan gabungan dari kematian jantung mendadak, miokard infark (MI), angina tidak stabil, dan revaskularisasi koroner, dibandingkan dengan mereka yang diobati dengan statin saja (Yokoyama et al., 2007). Penjelasan potensial untuk hasil yang berbeda ini mungkin perbedaan di seluruh studi, seperti komposisi dan dosis omega-3, durasi pemberian suplemen, durasi tindak lanjut, populasi penelitian, pengobatan CVD bersamaan, dan tingkat TG awal.

KESIMPULAN

Pada penelitian ini didapatkan kesimpulan yaitu setelah 4 minggu pengobatan dengan pemberian Omega-3, ketika dikombinasi dengan atorvastatin, secara signifikan mengurangi kadar TG dan LDL serta meningkatkan HDL dibandingkan dengan penggunaan monoterapi atorvastatin saja. Untuk membuktikan pengurangan kejadian kardiovaskular diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menjelaskan hubungan antara peningkatan dislipidemia dan pencegahan CVD (*Cardiovascular Disease*).

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih disampaikan oleh peneliti kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Pada Masyarakat Universitas PGRI Adi Buana Surabaya yang telah memberikan pembiayaan dalam penelitian ini melalui Hibah Internal Universitas.

DAFTAR PUSTAKA

Abdel-Moneim, A., Mahmoud, B., & Mahmoud, R. (2015). *The Beneficial Effects Of Fish Oil Supplementation On Hyperlipidemic And Hypothyroid Albino Rats*. 8(4).

- Barter, P., & Ginsberg, H. N. (2008). Effectiveness of Combined Statin Plus Omega-3 Fatty Acid Therapy for Mixed Dyslipidemia. *The American Journal of Cardiology*, 102(8), 1040–1045. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.05.056>
- Bowen, K. J., Harris, W. S., & Kris-Etherton, P. M. (2016). Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Are There Benefits? *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, 18(11), 69. <https://doi.org/10.1007/s11936-016-0487-1>
- Choi, H. D., & Chae, S. M. (2018). Comparison of efficacy and safety of combination therapy with statins and omega-3 fatty acids versus statin monotherapy in patients with dyslipidemia. *Medicine*, 97(50), e13593. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013593>
- Dizaye, K., & Jarjees, H. (2014). Effects of Omega-3 on Lipid Profile and Haematological Parameters in Hyperlipidemic Rats. *Middle East Journal of Internal Medicine*, 7(3), 34–40. <https://doi.org/10.5742/MEIM.2014.92553>
- Eussen, S. R. B. M., Geleijnse, J. M., Giltay, E. J., Rompelberg, C. J. M., Klungel, O. H., & Kromhout, D. (2012). Effects of n-3 fatty acids on major cardiovascular events in statin users and non-users with a history of myocardial infarction. *European Heart Journal*, 33(13), 1582–1588. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr499>
- Jun, J. E., Jeong, I. K., Yu, J. M., Kim, S. R., Lee, I. K., Han, K. A., Choi, S. H., Kim, S. K., Park, H. K., Mok, J. O., Lee, Y. H., Kwon, H. S., Kim, S. H., Kang, H. C., Lee, S. A., Lee, C. B., Choi, K. M., Her, S. H., Shin, W. Y., ... Lee, M. K. (2020). Efficacy and Safety of Omega-3 Fatty Acids in Patients Treated with Statins for Residual Hypertriglyceridemia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Diabetes & Metabolism Journal*, 44(1), 78–90. <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0265>
- Kemenkes RI. (2018). *Hasil Utama Riskesdas 2018*. Kementerian Kesehatan RI.
- Kim, C. H., Han, K. A., Yu, J., Lee, S. H., Jeon, H. K., Kim, S. H., Kim, S. Y., Han, K. H., Won, K., Kim, D.-B., Lee, K.-J., Min, K., Byun, D. W., Lim, S.-W., Ahn, C. W., Kim, S., Hong, Y. J., Sung, J., Hur, S.-H., ... Kim, H.-S. (2018). Efficacy and Safety of Adding Omega-3 Fatty Acids in Statin-treated Patients with Residual Hypertriglyceridemia: ROMANTIC (Rosuvastatin-OMAcor iN residual hyperTrIglyCeridemia), a Randomized, Double-blind, and Placebo-controlled Trial. *Clinical Therapeutics*, 40(1), 83–94. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.11.007>
- Maki, K. C., Bays, H. E., & Dicklin, M. R. (2012). Treatment options for the management of hypertriglyceridemia: Strategies based on the best-available evidence. *Journal of Clinical Lipidology*, 6(5), 413–426. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2012.04.003>
- Ng, T. W. K., Ooi, E. M. M., Watts, G. F., Chan, D. C., & Barrett, P. H. R. (2014). Atorvastatin plus omega-3 fatty acid ethyl ester decreases very-low-density lipoprotein triglyceride production in insulin resistant obese men. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 16(6), 519–526. <https://doi.org/10.1111/dom.12243>
- PERKI. (2017). *Pandan Tatalaksana Dislipidemia 2017*. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia. <https://spesialis1.kardio.fk.unair.ac.id/wp-content/uploads/2021/02/PERKI-DYSLIPIDEMIA-2017.pdf>
- Sari, D. P., Susilo, I., & Khotib, J. (2017). THE MECHANISM OF ALPHA LIPOIC ACID ON REDUCING THE MDA LEVEL AND MCP-1 EXPRESSION IN ENDOTHELIAL DYSFUNCTION OF HYPERCHOLESTEROLEMIA RAT (*Rattus norvegicus*) MODEL. *Folia Medica Indonesiana*, 52(3), 154. <https://doi.org/10.20473/fmi.v52i3.5444>
- Son, J. W., Kim, C.-H., Nam, M. S., Park, I. B., & Yoo, S. J. (2019). Efficacy and Safety of Prescription Omega-3 Fatty Acids Added to Stable Statin Therapy in Korean Patients with Type 2 Diabetes and Hypertriglyceridemia: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Lipid and Atherosclerosis*, 8(2), 221–231. <https://doi.org/10.12997/jla.2019.8.2.221>

- Ugbaja, R. N., Owoeye, F. D., DosumuA, O. A., Onunkwor, B. O., Rotimi, S. O., Ademuyiwa, O., Fayemi, A. E., Oginni, F. F., & Ogundana, D. A. (2013). *Beneficial effects of omega-3 fatty acid on dyslipidemia in organs of alloxan-induced diabetic rats.*
- Woo, J. S., Hong, S. J., Cha, D. H., Kim, K. S., Kim, M. H., Lee, J.-W., Jeong, M. H., Jeong, J.-O., Lee, J.-H., Jeon, D. S., Cho, E. J., Kim, S. K., Kwan, J., Park, C. G., Lee, H. Y., Hong, T. J., Shin, J., Youn, H. J., Jeon, D. W., ... Kim, C. J. (2021). Comparison of the Efficacy and Safety of Atorvastatin 40 mg/ ω -3 Fatty Acids 4 g Fixed-dose Combination and Atorvastatin 40 mg Monotherapy in Hypertriglyceridemic Patients who Poorly Respond to Atorvastatin 40 mg Monotherapy: An 8-week, Multicenter, Randomized, Double-blind Phase III Study. *Clinical Therapeutics*, 43(8), 1419–1430. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.07.001>
- Yokoyama, M., Origasa, H., Matsuzaki, M., Matsuzawa, Y., Saito, Y., Ishikawa, Y., Oikawa, S., Sasaki, J., Hishida, H., Itakura, H., Kita, T., Kitabatake, A., Nakaya, N., Sakata, T., Shimada, K., Shirato, K., & Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. (2007). Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): A randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet (London, England)*, 369(9567), 1090–1098. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60527-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60527-3)