

Literature Review: Mekanisme Kerja Obat Antidislipidemia

Baha Udin¹, Eva Kholifah^{1*}

¹Prodi Sarjana Farmasi STIKes Salsabila Serang, email: farmasissalsabila@gmail.com

*Corresponding author email: evakholifah.apt@gmail.com

ABSTRAK

Dislipidemia merupakan kondisi tubuh manusia yang memiliki kadar lipid yang abnormal. Penggunaan obat merupakan salah satu metode yang ideal untuk menangani pasien dislipidemia. Saat ini, terdapat cukup bervariasi golongan obat yang digunakan untuk mengatasi dislipidemia dengan memiliki mekanisme kerjanya masing-masing. Berdasarkan mekanisme kerja obat antidislipidemia saat ini terdapat tujuh golongan, seperti golongan statin, fibrat dan derivatnya, *bile acid sequestrants* (bass), ezetimibe, asam nikotinic dan derivatnya, PCSK9 *inhibitor*, asam lemak omega-3. Terdapat perbedaan target dan mekanisme kerja suatu golongan obat.

Kata Kunci: Dislipidemia, Obat Antidislipidemia, Hiperlipidemia

PENDAHULUAN

Sindrom metabolik atau MetS memiliki beberapa istilah seperti *insulin resistance syndrome*, *syndrome X*, *hypertriglyceridemic waist*, dan *the deadly quartet*. Perhimpunan konsultan diabetes WHO pada tahun 1998 menyatakan istilah metabolit sekunder sebagai terjadinya dislipidemia (HDL kolesterol rendah, hipertrigliseridemia), obesitas (rasio pinggang-pinggul atau indeks massa tubuh), resistensi insulin (tipe 2 diabetes melitus, glukosa puasa terganggu, atau juga toleransi glukosa terganggu), serta juga mikroalbuminuria, atau hipertensi (Del Mar Bibiloni et al., 2016). Dislipidemia adalah kondisi tubuh manusia yang mengalami gangguan metabolisme lipid. Kadar lipid atau lipoprotein dalam darah yang abnormal memiliki pengaruh terhadap kondisi dislipidemia, yaitu penurunan HDL dan kenaikan ringan LDL (Adelina & Kurniatri, 2018).

Sebagai upaya untuk menurunkan angka kematian akibat penyakit jantung koroner dan stroke iskemik, diperlukan kompleksitas pengobatan untuk menurunkan kadar lipid dalam darah. Setiap penurunan kadar LDL (Low Density Lipoprotein) dalam darah sebesar 30 mg/dL akan menekan naiknya risiko relatif terhadap kejadian penyakit

jantung koroner yaitu sebesar 30 %. Penanganan hiperlipidemia adalah strategi ideal untuk mengurangi beban penyakit kardiovaskular (Hasan, 2021).

Pengobatan terhadap pasien hiperlipidemia termasuk pengobatan yang memerlukan terapi jangka panjang. Perhatian ini dirasa perlu seiring dengan tingginya prevalensi penyakit ini di Indonesia maupun di dunia (Anwar & Hasan, 2019).

METODE DAN PENELITIAN

Pada review artikel ini menggunakan metode yang digunakan adalah studi literatur atau dengan melakukan pencarian kajian pustaka sebagai data ilmiah yang dilakukan secara online pada database PubMed dan Google Scholar dengan kata kunci yakni "*Mechanism Action of Antidislipidemia*".

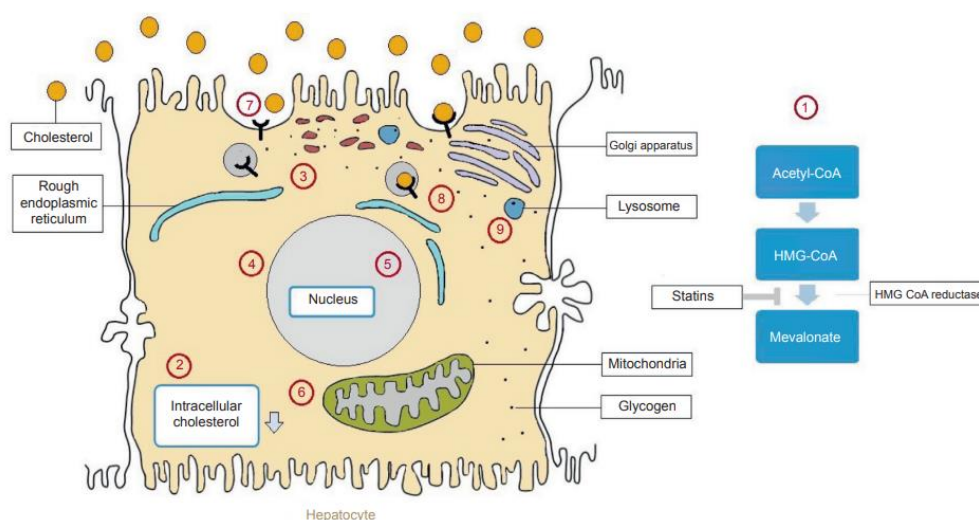
HASIL DAN PEMBAHASAN

Dislipidemia merupakan salah satu kelainan sintesis lipid ketika terjadi peningkatan maupun penurunan kadar lipid dalam plasma. Kelainan sintesis lipid kenaikan kadar kolesterol total (K-total), kolesterol LDL (K-LDL) dan atau trigliserid (TG), serta penurunan kolesterol HDL (K-HDL). Dislipidemia akan teridentifikasi dengan

melakukan pemeriksaan laboratorium (PERKENI, 2019). Dislipidemia pada klasifikasinya terbagi menjadi dua berdasarkan penyebabnya, yaitu dislipidemia primer dan dislipidemia sekunder. Dislipidemia primer merupakan dislipidemia yang disebabkan karena adanya penyakit kelainan genetic, seperti hiperkolesterolemia familial, hipertrigliseridemia primer, dan dislipidemia remnan. Dislipidemia sekkunder merupakan dislipidemia yang disebabkan karena pola hidup dan penyakit (PERKENI, 2019). Pada saat ini terdapat tujuh golongan obat yang dapat digunakan untuk mengobati pasien dislipidemia. Golongan obat tersebut dapat dilihat secara ringkas pada tabel 1.

Golongan Statin

Statin merupakan golongan obat dislipidemia yang bekerja dengan mengurangi sintesis kolesterol di hati. Statin dapat menghambat enzim 3-Hidroksi-3-Metilglutaril Koenzim-A (HMG-CoA) Reduktase secara kompetitif (Ferri & Corsini, 2020). HMG-CoA merupakan suatu politopik yang mengkatalisasi proses sintesis koleterol dan isoprenoid non-sterol esensial di retikulum endoplasma glikoprotein (Chen et al., 2022). Mekanisme kerja goongan obat statin dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Mekanisme Kerja Golongan Statin (Sultan *et al.*, 2019)

Sekitar 50% pembentukan LDL kolesterol terjadi di hepatosit. Berdasarkan gambar 5. terdapat Sembilan tahap mekanisme kerja golongan statin. Pada tahap pertama enzim HMG-CoA akan membantu proses perubahan dari asetil-CoA menjadi HMG-CoA. HMG-CoA akan dimetabolisme menjadi asam mevalonat. Asam mevalonat merupakan prekursor dari kolesterol. Pada tahap ini obat golongan statin akan berikatan dengan reseptor enzim HMG-CoA sehingga terjadi penghambatan proses pembentukan asam mevalonat. Tahap kedua terjadi pengurangan produksi kolesterol secara intraseluler karena tidak terbentuknya asam mevalonat. Pada tahap ketiga dan keempat, penurunan kadar kolesterol pada sel dapat mengakibatkan sel

terinduksi untuk menyeimbangkan kadar kolesterol dengan memicu SREBP (*Sterol Regulatori Element-Binding Protein*) keluar dari retikulum endoplasma menuju nucleus (Sultan et al., 2019).

Tahap kelima dan keenam, SREBP yang telah sampai di nukleus akan berikatan dengan SRE (*Sterol Regulatory Element*) yang menghasilkan peningkatan transkripsi gen LDL-R (*LDL- Receptor*) sehingga terjadi meningkatnya ekspresi mRNA LDL-R dan sintesis protein LDL-R. Pada tahap ketujuh, meningkatnya kadar protein LDL-R pada hepatosit dapat memicu proses eksositosis pada permukaan sela tau membaran sel. Tahap kedelapan, semakin meningkatnya jumlah LDL-R maka semakin banyak pengikatan

kolesterol LDL bebas dari ekstraseluler sehingga dapat masuk ke dalam sel. Pada tahap terakhir, proses degradasi lisosomal pada kolesterol LDL yang telah berikatan dengan LDL-R dan masuk ke dalam sel dapat meningkatkan kadar kolesterol dalam sel sehingga dapat mempertahankan homeostasis sel. Hal tersebut dapat memicu berkurangnya kadar kolesterol LDL yang beredar di dalam tubuh (Sultan et al., 2019). Obat yang termasuk pada golongan obat ini, yaitu simvastatin, atorvastatin dan pravastatin.

Obat golongan statin dapat dijadikan pengobatan lini pertama menurunkan kadar kolesterol LDL dalam darah. Selain itu, obat golongan statin dapat digunakan untuk pencegahan primer maupun sekunder penyakit kardiovaskular. Pada pasien yang berisiko tinggi terkena penyakit kardiovaskular obat golongan statin dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas. Obat golongan statin memiliki efek penurunan progresivitas pembentukan plak atherosklerotik sehingga dapat menurunkan kejadian penyakit kardiovaskular yang buktikan oleh beberapa *Randomized Clinical Trial* (RCT), seperti *Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering* (MIRACL) dan *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy* (PROVE-IT) (Purnama & Maria, 2017).

Golongan Fibrat dan Derivatnya

Fibrat dan derivatnya merupakan golongan obat yang dapat digunakan untuk menurunkan kadar trigliserida dalam darah. Golongan obat ini dapat disebut juga sebagai agonis PPARs, karena fibrat dan derivatnya berkerja dengan cara mengaktifkan PPARs (*Peroxisome proliferator-activated receptors*). PPARs merupakan subkelompok dari tiga faktor transkripsi yang teraktivasi oleh ligan dan berperan dalam metabolisme lipid dalam tubuh. Aktivasi PPARs oleh ligan dapat menyebabkan terjadinya transkripsi gen yang menjadi target reseptor tersebut dan dapat mengatur homeostasis glukosa, trigliserida, serta berperan dalam metabolisme lipoprotein, proliferasi sel, fungsi jaringan pembuluh darah dan peradangan (Muscoli et al., 2022).

Fibrat dan derivatnya bekerja dengan merangsang aktivasi PPARs yang dapat meningkatkan produksi enzim LPL (Lipoprotein Lipase) sehingga jumlah trigliserida yang terhidrolisis lebih banyak dan dapat juga menurunkan jumlah Apo-CIII (Apoprotein CIII) yang berperan dalam pembentukan trigliserida, kilomikron dan kolesterol VLDL. Selain itu, fibrat dan derivatnya dapat menurunkan sintesis kolesterol VLDL yang diakibatkan karena terjadinya pengurangan trigliserida yang dapat memicu terjadinya beta oksidasi asam lemak di hati (De Barros et al., 2022). Obat yang termasuk kedalam golongan ini, yaitu fenofibrate dan gemfibrozil.

Beberapa uji klinis telah membuktikan manfaat dari fibrat dan derivatnya seperti uji VA-HIT (*Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial*) dan uji BIP (*Bezafibrate Infarction Prevention Study*). Pada uji VA-HIT yang dilakukan pada pasien penyakit jantung koroner yang memiliki kolesterol HDL dan LDL yang rendah menunjukkan bahwa penggunaan gemfibrozil dapat menurunkan angka kematian sebesar 22%. Pada uji BIP dilakukan untuk mengevaluasi pengobatan dengan menggunakan derivat fibrat, yaitu bezafibrate yang dibandingkan dengan placebo pada pasien arteri koroner. Hasil pengujian tersebut menunjukkan terdapat pengurangan angka kematian sebesar 11% pada penggunaan bezafibrate (Prasad, 2019).

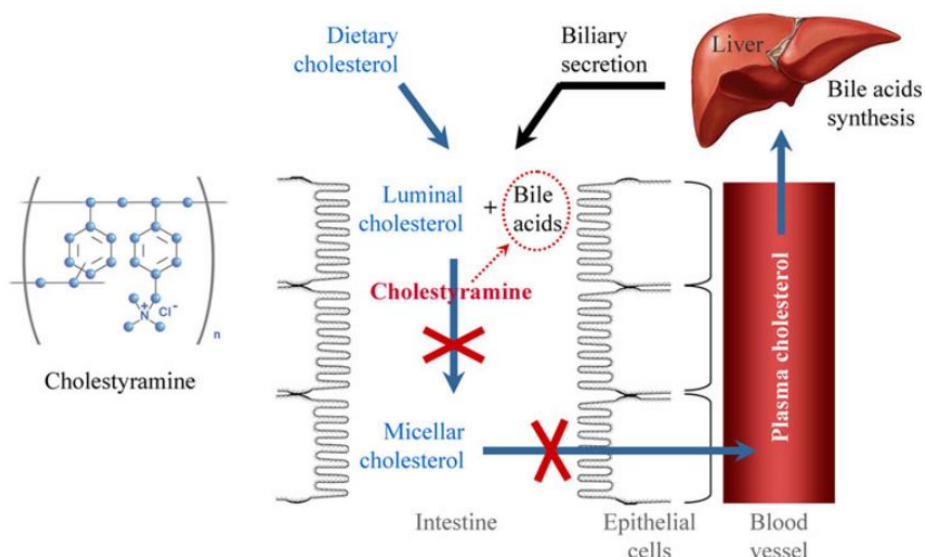
***Bile Acid Sequestrants* (BASs)**

BASs merupakan golongan obat yang bekerja di saluran pencernaan. BASs digunakan secara oral yang tidak masuk ke dalam sirkulasi sistemik atau dimetabolisme oleh enzim pencernaan. BASs akan mengikat dua komponen asam empedu utama, yaitu asam glikolat dan asam taurokolik sehingga dapat menurunkan kelarutan kolesterol yang dapat menyebabkan penurunan absorpsi kolesterol. Kolesterol dan asam empedu yang berikatan dengan BASs akan diekskresikan dengan feses. Hal tersebut menyebabkan asam empedu secara terus menerus terbuang melalui

feses meskipun asam empedu yang berasal dari sirkulasi enterohepatik. Akibatnya, konsentrasi asam empedu di dalam hati menurun yang dapat merangsang untuk memproduksi asam empedu dari kolesterol sehingga terjadi penurunan kadar kolesterol di dalam hati. Penurunan konsentrasi kolesterol di dalam hati

dapat memicu peningkatan produksi LDL-R (Zodda et al., 2018).

Obat yang termasuk ke dalam golongan ini diantaranya kolestiramin, kolesevelam dan kolestipol. Mekanisme kerja obat golongan BASs dapat jelas terlihat pada gambar 2.

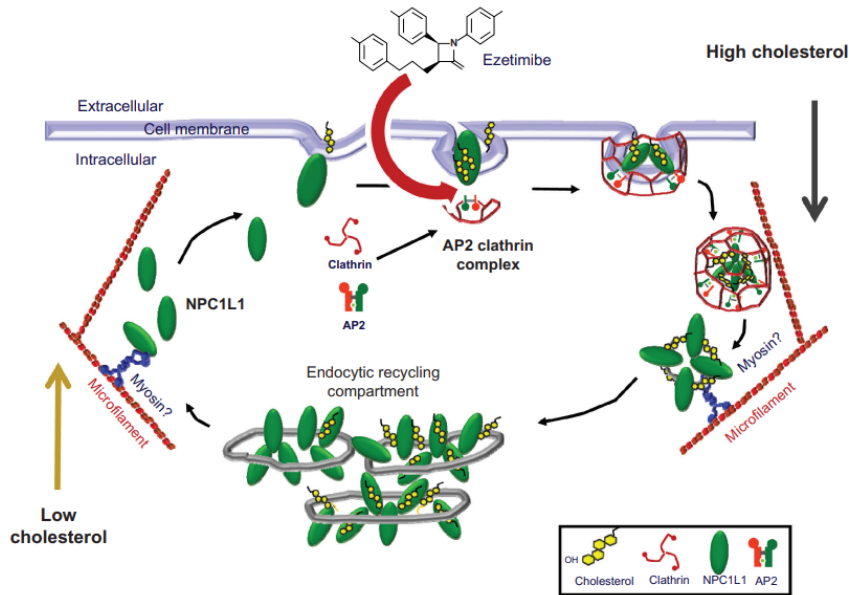


Gambar 2. Mekanisme Kerja BASs (Lazarova et al., 2019).

Kolesteramin dan kolestipol merupakan senyawa yang memiliki molekul dengan ukuran yang besar. Kedua senyawa tersebut efektif untuk menurunkan kadar kolesterol LDL dan kolesterol total. Selain itu, kolesteramin dan kolestipol dapat mengurangi angka kematian sebesar 7% dan mencegah kejadian penyakit kardiovaskular sebesar 24%. Kolesteramin dan kolestipol diindikasikan pada pasien yang tidak melakukan diet secara adekuat untuk pengobatan hiperkolesterolemia primer, yaitu hipertrigliserida. Kolesteramin dan kolestipol tidak efektif pada pasien hiperkolesterolemia yang termasuk familial homozigot yang tidak mempunyai fungsional reseptor. Kolesevelam merupakan obat golongan BASs yang memiliki daya pengikatan asam empedu lebih tinggi dibandingkan dengan kolesteramin, karena memiliki afinitas yang tinggi terhadap asam glikolat. Terdapat studi melaporkan kolesevelam memiliki efek penurun lipid setelah penggunaannya selama dua minggu pengobatan (Zodda et al., 2018).

Ezetimibe

Ezetimibe merupakan obat yang digunakan pada pengobatan pada penderita dislipidemia. Selain golongan BASs, ezetimibe secara selektif dapat menghambat penyerapan kolesterol di usus (Hammersley & Signy, 2017). Penggunaan ezetimibe dapat menghambat penyerapan kolesterol yang sangat kuat dan secara selektif sehingga terjadi pengurangan produksi kolesterol secara eksogen dan berakibat kadar kolesterol di hati menjadi rendah yang dapat memicu peningkatan sintesis LDL-R. Selain itu ezetimibe juga dapat menghambat penyerapan pitosterol (Bruckert et al., 2003). Ezetimibe menghambat transporter sterol NPC1L1 (*NiemannPick C1-Like 1*). Ezetimibe dapat digunakan pada pasien penyakit ginjal kronis ringan sampai berat tanpa menyesuaikan dosis. Ezetimibe digunakan secara monoterapi dengan dosis 10 mg dengan rute pemberian oral dapat mengurangi 15-22% kadar kolesterol LDL dan dapat dikombinasikan dengan obat statin dapat menurunkan 21-27% (Rossi et al., 2022). Mekanisme kerja ezetimibe dapat dicermati pada gambar 3.



Gambar 3. Mekanisme Kerja Ezetimibe (Phan, Dayspring and Toth, 2012).

Kolesterol yang berada di dalam lumen usus akan bergabung ke dalam sel dengan cara berikatan dengan protein NPC1L1. Ikatan antara kolesterol dan protein NPC1L1 akan mengalami endositosis melalui penggabungan dengan AP2 klatrin sehingga akan membentuk kompleks vasikel. Kemudian akan terjadi translokasi dengan dibantu oleh miosin sepanjang mikrofiliamen. Ezetimibe dapat menghambat absorpsi kolesterol di usus dengan cara memblokir protein NPC1L1 secara selektif yang berlokasi di permukaan jejenum. Belum diketahui secara pasti proses penghambatan kolesterol masuk ke dalam enterosit dan hepatosit. Namun, menurut Ge et al., menyatakan bahwa ezetimibe dapat mencegah interaksi kompleks NPC1L1-Sterol dengan AP2 pada vesical yang berlapis klatrin. Bentuk NPC1L1 dapat diubah oleh ezetimibe sehingga NPC1L1 tidak mampu berikatan dengan sterol yang mengakibatkan kolesteros bebas tidak sampai ke hati (Phan et al., 2012).

Asam Nikotik dan Derivatnya

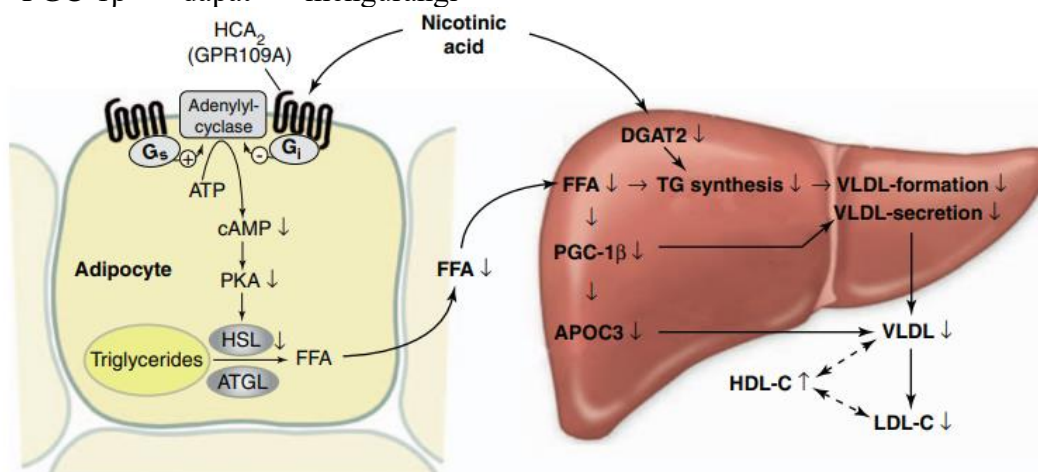
Asam nikotik dan nikotinamid merupakan vitamin esensial yang dibutuhkan untuk mengatur dan memepertahankan fungsional (Sinthupoom et al., 2015). Kombinasi dari asam nikotik dan nikotinamid disebut dengan niasin-vitamin B. Niasin memiliki peranan penting di dalam

tubuh karena merupakan precursor dari koenzim nikotinamidadenin dinukleotida dan nikotinamidadenin fosfat. Niasin menjadi farmakoterapi heperlipidemia tertua, yaitu sejak tahun 1955. Niasin digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, LDL dan VLDL serta dapat meningkatkan HDL dalam plasma (Murthy et al., 2021).

Niasin berperan dalam penghambatan mobilitas atau perpindahan FFA (*Free Fatty Acid*) dari jaringan adiposity ke dalam sel hepatosit. Niasin terbukti menurunkan kosentrasi FFA dalam palsma arter pada manusia yang berpuasa. Penghambatan mobilitas FFA ke dalam hati dapat menyebabkan penurunan suplai bahan baku proses sintesis trigliserida, VLDL dan LDL. Niasin juga dapat menghambat diasigliserol asiltransferase 2 di hati. Degredasi Apo-B intraseluler dapat dipercepat oleh niasin sehingga dapat menurunkan sintesis VLDL dan trigliserida di hati. Penurunan mobilitas FFA dari adiposit dapat menurunkan produksi trigliserida, LDL dan VLDL. Umumnya, terdapat kolerasi yang kuat naming bersifat negatif antara kadar trigliserida dengan kosentrasi kolesterol HDL. Hal tersebut tekait dengan pertukaran ester kolesterol antara VLDL dan HDL yang diperantarai oleh CETP (*Cholesteryl Ester Transfer Protein*) (Song & FitzGerald, 2013).

Aktivasi reseptor asam nikotinat HCA-2 (*HydroxyCarboxylic Acid*) pada adiposit dapat menyebabkan penghambatan adenilat siklase melalui protein G heterotrimerik. Penghambatan proses lipolisis dapat terjadi karena penurunan cAMP (*Cyclic Adenosine Mono Phosfat*) melalui penurunan PKA (Protein Kinase A). Hal tersebut mengakibatkan rendahnya kadar FFA dalam plasma dan sintesis trigliserida di hati menjadi menurun serta terjadi penghambatan pembentukan VLDL. Pemasokan FFA ke dalam hati yang berkurang dapat menekan ekspresi PGC-1 β (PPAR γ *Coactivator-1 β) dan Apo-CIII (Apoprotein CII). Penurunan ekspresi PGC-1 β dapat mengurangi*

pembentukan VLDL dan sekresinya. Secara in vitro niasin terbukti memiliki efek penghambatan pada DGAT2 (*Diacylglycerol Acyltransferase 2*) yang berakibat penurunan sintesis trigliserida. Penurunan ekspresi Apo-CIII dapat mempengaruhi produksi VLDL karena dapat meningkatkan pergantian VLDL sehingga dapat menurunkan kadar LDL dalam plasma. Peningkatan HDL dalam plasma terjadi karena terdapat penurunan ekspresi CETP atau karena penurunan pertukaran antara trigliserida dengan VLDL dan LDL terhadap ester kolesterol HDL (Lazarova et al., 2019). Mekanisme kerja niasin terhadap metabolisme lipid dapat dilihat pada gambar 4.

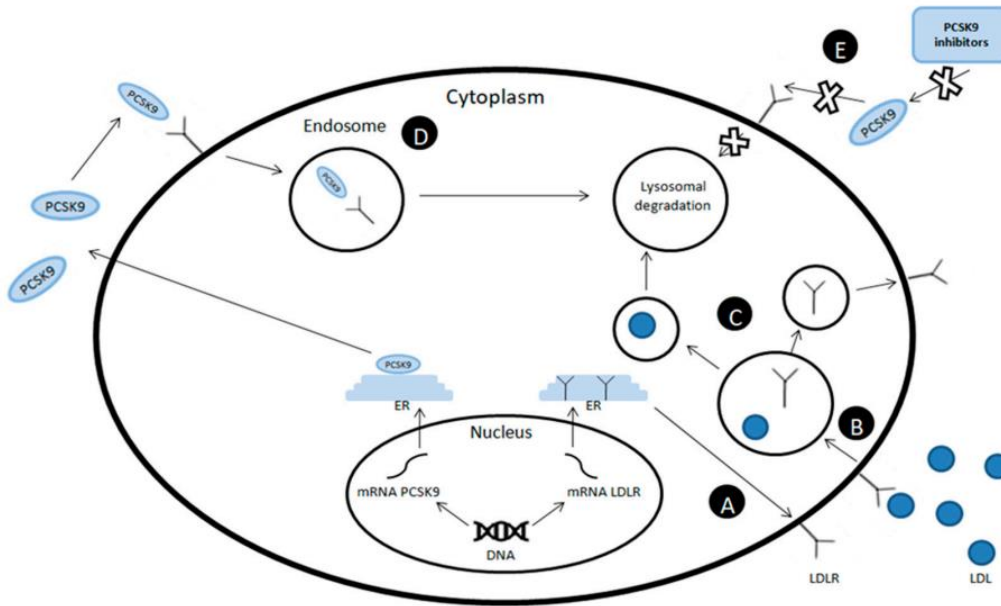


Gambar 4. Mekanisme Kerja Niasin (Lazarova et al., 2019)

PCSK9 Inhibitor (*Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitor*)

Protein PCSK9 merupakan protein yang terbentuk dari adanya ikatan peptide sinyal, katalitik, dan karboksil yang terletak pada kromosom 1P32. PCSK9 termasuk jenis protease subtilisin tipe ke sembilan. Protein PCSK9 terdapat di hati, ginjal dan usus. PCSK9 merupakan invertase proto-protein yang disekresikan menuju sirkulasi, setelah terjadi pembelahan autokatalitik intramolekul protein di hati sebagai heterodimer. PCSK9 dapat mengikat dan bergabung dengan EGF-A (*Ephidermal Growth Factor-A*). PCSK9 mengatur sirkulasi pada permukaan hepatosit dalam mengelola konsentrasi kolesterol LDL (Liu et al., 2022).

Kemampuan berikatan antara PCSK9 dengan LDL-R dapat terjadi peningkatan ketika dalam kondisi asam. PCSK9 yang berikatan dengan LDL-R dapat memicu konformasi sehingga membentuk suatu kompleks LDL-R dan PCSK9. Selain berikatan dengan LDL-R, PCSK9 juga dapat berikatan dengan TLRs (*Toll-Like Receptor*) dalam memperantarai proses peradangan, dan reseptor SR-B (*Scavenger-B*) dalam membantu proses PA (*Platelet Activation*) dan trombosis. PCSK9 dapat mempengaruhi konsentrasi lipoprotein dan proses hiperplasia endotel vascular ketika berikatan dengan LRP1 (*Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 1*), ApoER2 (*Apolipoprotein E Receptor-2*), VLDL-R dan reseptor lainnya (Liu et al., 2022). Mekanisme kerja obat PCSK9 Inhibitor dapat dilihat pada gambar 5.



Gambar 5. Mekanisme Kerja PCSK9 inhibitor (Basiak *et al.*, 2021).

Mekanisme kerja PCSK9 inhibitor dengan cara menghambat terjadinya ikatan antara PCSK9 dengan LDL-R. Produksi LDL-R terjadi di nucleus secara intraseluler. LDL-R yang telah terbentuk akan menuju membrane sel dan bertugas untuk berikatan dengan LDL bebas dari ekstraseluler (A). Setelah LDL-R berikatan dengan LDL bebas maka akan terjadi endositosis dan kemudian akan terjadi pemecahan LDL-R yang berikatan dengan LDL menjadi substrat di endosome (B). LDL akan mengalami degradasi lisosom, sedangkan LDL-R akan kembali ke membrane sel (C). Pada saat bersamaan, bagian lain pada membrane sel terjadi pengikatan antara PCSK9 dengan LDL-R yang mengakibatkan terjadinya endositosis yang membentuk kompleks PCSK9-LDL-R dan terjadi degradasi di lisosom (D). Penggunaan PCSK9 inhibitor dapat berikatan dengan PCSK9 bebas sehingga dapat mencegah pengikatan LDL-R dengan PCSK9 dan degradasi lisosom (E) (Basiak *et al.*, 2021). Obat yang termasuk kedalam golongan ini, yaitu alirokumab dan evolokumab.

Omega-3 Fatty Acid (FA) atau Asam Lemak Omega-3

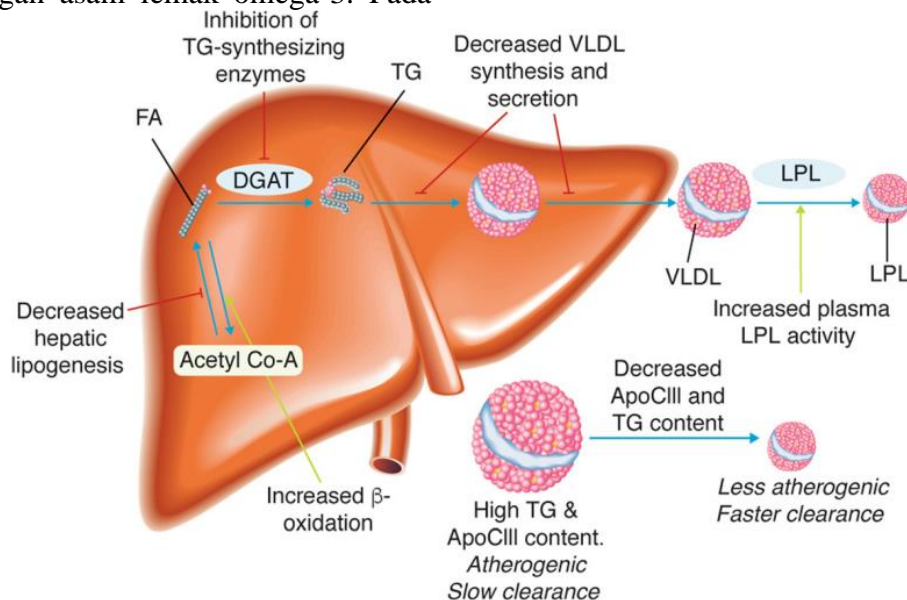
Asam lemak omega-3 merupakan kelompok asam lemak yang tidak jenuh. Asam

lemak omega-3 ditentukan oleh ikatan rangkap yang terletak pada karbon ketiga dari ujung metil rantai karbon. Pada dasarnya, manusia tidak mempunyai enzim desaturase omega-3 untuk membantu pembentukan ikatan rangkap pada rantai karbon asam lemak ke-15 sehingga tidak dapat mensintesis ALA (*Alfa-Linoleat*), asam linoleate secara endogen dan asam linoleate menjadi asam lemak esensial. Asam alfa linolat dimetabolisme menjadi EPA (*Eicosapentaenoic Acid*) dan DHA (*Docosahexaenoic Acid*), sedangkan asam linoleate dimetabolisme menjadi *arachidonic acid* (Jeromson *et al.*, 2015).

Asam lemak omega-3 dapat digunakan untuk mengobati hipertrigiserida. Berdasarkan hasil uji praklinik dan klinik menunjukkan bahwa asam lemak omega-3 dapat menurunkan konsentrasi trigliserida dengan pengurangan sintesis trigliserida, menghambat penggabungan trigliserida dengan VLDL, mengurangi sekresi trigliserida, dan meningkatkan hidrolisis VLDL. Asam lemak omega-3 dapat menghambat lipogenesis di hati dengan menurunkan ekspresi protein pengikat elemen pengatur sterol. Selain itu, asam lemak omega-3 dapat menyebabkan penurunan ekspresi enzim pensistesis kolesterol, trigiserida, dan asam lemak. Asam lemak omega-3 dapat meningkatkan beta oksidasi

asam lemak yang menghasilkan penurunan jumlah substrat yang tersedia untuk proses sintesis trigliserida dan VLDL. Enzim asam fosfatidat fosfatase dan diasilgliserol asiltransferase merupakan enzim yang berperan penting dalam sintesis trigliserida di hati dapat dihambat produksi kedua enzim tersebut dengan asam lemak omega-3. Pada

akhirnya, asam lemak omega-3 dapat meningkatkan konsentrasi LPL di plasma yang membuat pembuangan trigliserida dari VLDL dan kilomikron menjadi meningkat di sirkulasi sistemik (Backes et al., 2016). Mekanisme kerja asam lemak omega-3 dapat cermati pada gambar 6.



Gambar 11. Mekanisme Kerja Asam Lema Omega-3 (Backes et al., 2016).

SIMPULAN

Sindrom metabolit merupakan kondisi adanya kelainan proses kimiawi dalam tubuh yang disebabkan oleh berbagai factor, seperti kondisi penyakit, genetic dan gaya hidup. Kelainan pada proses pembentukan metabolit sekunder di dalam tubuh diantaranya gangguan sintesis lipid dan gangguan metabolisme glukosa. Gangguan sintesis lipid umumnya yang ditemui, yaitu dislipidemia. Terapi farmakologi yang dapat diberikan kepada penderita dislipidemia meliputi obat pada golongan statin, fibrat dan derivatnya, niasin, PCSK9 inhibitor, asam lemak omega-3, ezetimibe dan asam nikotinamk.

DAFTAR PUSTAKA

- Adelina, R., & Kurniatri, A. A. (2018). Metabolic Syndrome: Pathophysiology, Management, and Modulation by Natural Compounds. *Therapeutic Advances in*
- Vaccines*, 9(6), 259–261. <https://doi.org/10.1177/https>
- Anwar, V. A., & Hasan, D. (2019). Profil Kepatuhan Penggunaan Obat Antihiperlipidemia di Salah satu Rumah Sakit Swasta Jakarta. *Pharmaceutical and Biomedical Sciences Journal (PBSJ)*, 1(1), 37–42. <https://doi.org/10.15408/pbsj.v1i1.12629>
- Backes, J., Anzalone, D., Hilleman, D., & Catini, J. (2016). The clinical relevance of omega-3 fatty acids in the management of hypertriglyceridemia. *Lipids in Health and Disease*, 15(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0286-4>
- Basiak, M., Kosowski, M., Cyrnek, M., & Bułdak, Ł. (2021). *Pleiotropic Effects of PCSK-9 Inhibitors*.
- Bruckert, E., Giral, P., & Tellier, P. (2003). Perspectives in cholesterol-lowering therapy: The role of ezetimibe, a new selective inhibitor of intestinal cholesterol absorption. *Circulation*, 107(25), 3124–

3128.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000072345.98581.24>
- Chen, H., Qi, X., Faulkner, R. A., Schumacher, M. M., Donnelly, L. M., DeBose-Boyd, R. A., & Li, X. (2022). Regulated degradation of HMG CoA reductase requires conformational changes in sterol-sensing domain. *Nature Communications*, *13*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32025-5>
- De Barros, M. F. C. B., Silva, M. B., Da Silva, B. M., Franco, L. C. de S., Camacho, G. D., Dos Santos, P. L. C., De Oliveira, M. D., De Oliveira, M. O. X., E Silva, A. do N., Gonzalez, F. G., & Bach Hi, E. M. (2022). Statins, Fibrates and Myopathy: pathophysiological mechanism, risk factors and laboratory markers / Estatinas, Fibratos e Miopatia: mecanismos fisiopatológicos, fatores de risco e marcadores laboratoriais. *Brazilian Journal of Development*, *8*(6), 46340–46361. <https://doi.org/10.34117/bjdv8n6-244>
- Del Mar Bibiloni, M., Salas, R., De La Garza, Y. E., Villarreal, J. Z., Sureda, A., & Tur, J. A. (2016). Serum lipid profile, prevalence of dyslipidaemia, and associated risk factors among Northern Mexican adolescents. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *63*(5), 544–549. <https://doi.org/10.1097/MPG.00000000000001325>
- Ferri, N., & Corsini, A. (2020). Clinical Pharmacology of Statins: an Update. *Current Atherosclerosis Reports*, *22*(7). <https://doi.org/10.1007/s11883-020-00844-w>
- Hammersley, D., & Signy, M. (2017). Ezetimibe: an update on its clinical usefulness in specific patient groups. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, *8*(1), 4–11. <https://doi.org/10.1177/2040622316672544>
- Hasan, R. (2021). Studi Interaksi Obat Antihiperlipidemia Pada Pasien Rawat Jalan RSUD Dr. M.M. Dunda Limboto. *Jurnal Farmasi Tinctura*, *3*(1), 15–22. <https://doi.org/10.35316/tinctura.v3i1.1610>
- Jeromson, S., Gallagher, I. J., Galloway, S. D. R., & Hamilton, D. L. (2015). Omega-3 fatty acids and skeletal muscle health. *Marine Drugs*, *13*(11), 6977–7004. <https://doi.org/10.3390/md13116977>
- Lazarova, D., Shibata, S., Ishii, I., Zlateva, G., Zhelev, Z., Aoki, I., & Bakalova, R. (2019). Imaging of redox-imbalance and oxidative stress in kidney in vivo, induced by dietary cholesterol. *Biotechnology and Biotechnological Equipment*, *33*(1), 294–301. <https://doi.org/10.1080/13102818.2019.1573153>
- Liu, C., Chen, J., Chen, H., Zhang, T., He, D., Luo, Q., Chi, J., Hong, Z., Liao, Y., Zhang, S., Wu, Q., Cen, H., Chen, G., Li, J., & Wang, L. (2022). PCSK9 Inhibition: From Current Advances to Evolving Future. *Cells*, *11*(19). <https://doi.org/10.3390/cells11192972>
- Murthy, S., Thakur, S., Kumar, A., & Gupta, S. (2021). Nicotinic acid, its mechanism of action and pharmacological effects. *RESEARCH REVIEW International Journal of Multidisciplinary*, *6*(5), 56–62. <https://doi.org/10.31305/rrijm.2021.v06.i05.007>
- Muscoli, S., Ifrim, M., Russo, M., Candido, F., Sanseviero, A., Milite, M., Di Luozzo, M., Marchei, M., & Sangiorgi, G. M. (2022). Current Options and Future Perspectives in the Treatment of Dyslipidemia. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(16). <https://doi.org/10.3390/jcm11164716>
- PERKENI. (2019). Pedoman Pengelolaan Dislipidemi di Indonesia 2019. *PB. Perkeni*, 9.
- Phan, B. A. P., Dayspring, T. D., & Toth, P. P. (2012). Ezetimibe therapy: Mechanism of action and clinical update. *Vascular Health and Risk Management*, *8*(1), 415–427. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S33664>
- Prasad, A. S. V. (2019). Biochemistry and

- Molecular Biology of Mechanisms of Action of Fibrates – An Overview. *International Journal of Biochemistry Research & Review*, June, 1–12. <https://doi.org/10.9734/ijbcrr/2019/v26i230094>
- Purnama, D. I., & Maria, S. M. (2017). Editorial ; Peranan Obat Golongan Statin. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 22(4), 321–338.
- Rossi, M., Fabris, E., Barbisan, D., Massa, L., & Sinagra, G. (2022). Lipid-Lowering Drug Therapy: Critical Approach for Implementation in Clinical Practice. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 22(2), 141–155. <https://doi.org/10.1007/s40256-021-00497-3>
- Sinthupoom, N., Prachayasittikul, V., Prachayasittikul, S., Ruchirawat, S., & Prachayasittikul, V. (2015). Nicotinic acid and derivatives as multifunctional pharmacophores for medical applications. *European Food Research and Technology*, 240(1), 1–17. <https://doi.org/10.1007/s00217-014-2354-1>
- Song, W. L., & FitzGerald, G. A. (2013). Niacin, an old drug with a new twist. *Journal of Lipid Research*, 54(10), 2586–2594. <https://doi.org/10.1194/jlr.R040592>
- Sultan, S., D'Souza, A., Zabetakis, I., Lordan, R., Tsoupras, A., Kavanagh, E. P., & Hynes, N. (2019). Statins: Rationale, mode of action, and side effects. In *The Impact of Nutrition and Statins on Cardiovascular Diseases*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813792-5.00006-9>
- Zodda, D., Giammona, R., & Schifilliti, S. (2018). Treatment Strategy for Dyslipidemia in Cardiovascular Disease Prevention: Focus on Old and New Drugs. *Pharmacy*, 6(1), 10. <https://doi.org/10.3390/pharmacy6010010>