

POTENSI MINYAK JAGUNG DALAM MEMPERBAIKI KERUSAKAN BULI-BULI PADA PENGGUNAAN SIMVASTATIN: STUDI IN VIVO PENGEMBANGAN OBAT BAHAN ALAM BERBASIS POTENSI LOKAL

Andin Zahrani Pateda¹, Abdi Dzul Ikram Hasanuddin^{2*}, Kuni Zakiiyah Sumargo¹, Alviyani Mahdalina Adzani¹, Atikah¹

¹Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Negeri Gorontalo, Gorontalo, Indonesia

²Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Negeri Gorontalo, Gorontalo, Indonesia

*Email korespondensi: ikramhasanuddin@ung.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang: Penggunaan simvastatin dapat menimbulkan efek kerusakan pada buli-buli dan berdampak pada kepatuhan minum obat. Penuaan sel (senescence) mendasari patomekanisme kerusakan tersebut dan dapat diimbangi oleh kandungan zat senolitik pada bahan alam seperti pada minyak jagung.

Tujuan: untuk menilai perbaikan kerusakan jaringan yang ditimbulkan oleh simvastatin dengan menggunakan minyak jagung secara in vivo. Hal ini diharapkan sebagai langkah awal meningkatkan potensi nilai jual minyak jagung yang merupakan bahan pangan lokal unggulan wilayah Gorontalo.

Metode Penelitian: Penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimental laboratorik pada 28 mencit *Mus musculus* yang dibagi rata secara acak ke dalam 4 kelompok: kontrol positif (KP, simvastatin saja), kontrol negatif (KN, minyak jagung saja), perlakuan 1 (P1, simvastatin+minyak jagung dosis rendah), dan perlakuan 2 (P2, simvastatin+minyak jagung dosis tinggi). Setelah perlakuan selama 14 hari, mencit diterminasi dan diambil jaringan vesika urinaria untuk diamati berat buli relatif, derajat edema, dan derajat hemoragik makroskopik yang terjadi.

Hasil: Terdapat tren perbaikan derajat edema makroskopik pada seluruh kelompok, dimana paling rendah ditemukan pada kelompok KN, diikuti oleh kelompok P1, P2, dan KP ($p=0,08$). Sebaliknya, berat buli relatif dan derajat hemoragik makroskopik tidak berbeda antara keempat kelompok.

Diskusi: Pemberian simvastatin dapat mengakibatkan hipertrofi, yaitu sel yang mengalami penuaan menjadi membesar secara morfologi. Kandungan α -tocopherol sebagai antioksidan berperan dalam mencegah penuaan sel ditandai dengan adanya peradangan yang dinilai sebagai inflamasi jaringan dan kerusakan sel payung pada jaringan. Hasil uji statistik menunjukkan tren perbaikan setelah diberikan minyak jagung dengan dosis relatif rendah

Simpulan: Minyak jagung berpotensi mengimbangi kerusakan vesika urinaria pada pemberian simvastatin.

Kata-Kata Kunci: Buli-Buli, Edema Jaringan, Minyak Jagung, Simvastatin

Pendahuluan

Simvastatin merupakan golongan statin yang sering digunakan orang untuk menurunkan kolesterol. Statin banyak digunakan masyarakat untuk menurunkan kolesterol Low Density Lipoprotein (LDL) dan mencegah penyakit kardiovaskular. Statin menghambat reduktase 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A (HMG-CoA) yang mensintesis kolesterol. Simvastatin juga termasuk golongan obat kuat yang harus digunakan dengan benar untuk mengurangi risiko efek samping dan meningkatkan efektivitas obat. Risiko efek samping meningkat bila obat disalahgunakan atau digunakan dengan obat lain yang tidak boleh dikonsumsi bersamaan.¹ Simvastatin merupakan senyawa analog struktural HMG-KoA (3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A) atau prodrug lakton inaktif yang dihidrolisis pada saluran pencernaan menjadi turunan β -hidroksi aktif, sedangkan pravastatin memiliki sebuah cincin lakton yang terbuka aktif.² Statin banyak dimanfaatkan sebagai penurun kadar kolesterol LDL dan dapat mencegah penyakit kardiovaskular.

Penggunaan statin secara luas masih terkendala oleh mengakibatkan efek samping, mempengaruhi tingkat kepatuhan obat. Efek samping dari statin ini bisa mencapai 30%, dari yang paling umum adalah otot terkait statin gejala. Selain itu, efek samping yang telah terbukti adalah diabetes melitus tipe 2 onset baru, gangguan neurokognitif, hepatotoksisitas, toksisitas ginjal, dan lainnya. Berdasarkan studi sebelumnya, statin bisa menginduksi *senescence* dalam 20 hari secara *in vivo*.³ *Senescence* adalah hasil dari interaksi terus menerus antara individu susunan genetik dan faktor lingkungan, ditandai dengan akumulasi kerusakan dan hilangnya fungsi

jaringan serta organ secara progresif. Peningkatan risiko terkena sejumlah gangguan neurodegeneratif, penyakit kardiovaskular, diabetes, osteoarthritis, dan kanker, yang biasa disebut sebagai penyakit terkait usia (ARDs) dapat melibatkan *senescence*.⁴

Penggunaan simvastatin dalam jangka panjang dapat menimbulkan efek samping seperti gangguan saluran cerna, nyeri otot, iritasi lambung, kerusakan hati, batu empedu, dan kerusakan ginjal. Selain itu, efek samping lainnya antara lain miopati/mialgia, hepatotoksisitas, proteinuria akibat penyakit ginjal, disfungsi ereksi, arthritis, gangguan saraf seperti gangguan memori, gangguan kognitif dan gangguan tidur.⁵ Penggunaan simvastatin dapat meningkatkan risiko sistitis interstisial. Pada sistitis interstisial, terdapat disfungsi barrier urothelium kandung kemih, yang menyebabkan gejala urgensi, frekuensi dan dysuria.³ Efek samping yang dapat terjadi dari obat ini berkisar antara 10-15%, bahkan dalam penelitian lainnya dapat mencapai hingga 30%.

Efek samping statin yang tersering adalah statin-associated muscle symptoms (SAMSs). Selain itu, efek samping serius lainnya yang sudah ditemukan hingga kini yaitu Diabetes Mellitus tipe 2 onset baru, hepatotoksik, renal toksik, dan efek neurologis - neurokognitif. simvastatin dapat berkontribusi pada kronisitas sistitis interstisial akut melalui modulasi hipervaskularisasi jaringan dan keadaan hipertrofi.⁶ Efek samping simvastatin dapat mempengaruhi kepatuhan terhadap konsumsi obat tersebut. Beberapa studi di luar negeri menunjukkan rendahnya tingkat kepatuhan statin, berkisar pada angka 50-54%. Hal ini dominan terjadi

pada pengguna statin yang baru dan hanya bertahan selama satu tahun. Salah satu studi yang dilakukan di RS Harapan Kita Jakarta menunjukkan tingkat kepatuhan penggunaan obat statin tergolong sangat rendah (70,4%), padahal hampir dua pertiga pasien tersebut memiliki penyakit jantung coroner.⁷ Mekanisme efek samping simvastatin dihubungkan dengan aktivitas *senescence* yang ditimbulkan. Hal ini terjadi melalui peningkatan aktivitas apoptosis sel melalui upregulasi p16, p53, caspase 6, caspase 8, dan caspase 9. Pada jaringan kandung kemih, simvastatin dapat mengakibatkan denudasi urothelial sehingga dapat mengubah fungsi barier urothelial secara *in vivo*.³ Oleh karena itu, penggunaan zat senolitik yang berfungsi menghambat terjadinya proses *senescence* sel 2 berpotensi untuk diterapkan dalam meminimalisir efek samping simvastatin. Zat ini dapat diperoleh secara sintesis, semi-sintesis, maupun dari bahan alam murni.⁴

Bahan alam dipercaya lebih aman dan lebih mudah ditemukan di lingkungan masyarakat. Salah satu bahan alam yang dinilai mempunyai efek senolitik adalah jagung. Pada jagung ditemukan kandungan alpha tokoferol yang dapat menjadi zat senolitik melawan mekanisme peningkatan apoptosis sel dan penurunan proliferasi sel yang diakibatkan oleh simvastatin. Hal ini diharapkan dapat menurunkan risiko efek samping penggunaan simvastatin jangka panjang.⁸ Tanaman jagung (*Zea mays, L.*) merupakan tanaman sereal yang berasal dari famili poaceae, ordo Poales yang termasuk tanaman berumah satu (Monious). Tanaman jagung bisa dimanfaatkan dalam berbagai macam keperluan, hampir di setiap bagiannya baik dalam hal sebagai konsumsi maupun industry.⁹ Salah satu contoh pemanfaatan

tanaman jagung yakni pembuatan minyak jagung yang merupakan minyak sehat dengan kandungan yang ada didalamnya. Jagung banyak dimanfaatkan dengan beragam, antara lain adalah pemanfaatan sebagai bahan pakan, pangan, industri, serta bioenergi, dengan ini diperkirakan konsumsi jagung akan semakin meningkat.¹⁰

Minyak jagung mengandung 59% asam lemak tak jenuh ganda, 24% asam lemak tak jenuh tunggal, 13% asam lemak jenuh, ubiquinon dan tokoferol. Minyak jagung mengandung asam lemak tak jenuh ganda paling banyak dibandingkan dengan minyak bunga matahari, kacang-kacangan, safflower, zaitun dan biji gandum.¹¹ Senyawa α -tokoferol merupakan antioksidan yang larut dalam lemak, sehingga lebih efektif sebagai pelindung terhadap stres oksidatif dan mencegah pembentukan lipid peroksida dengan menangkap radikal bebas. Molekul α -tokoferol dapat menyumbangkan satu atom hidrogen dari gugus OH ke radikal peroksil lipid, sehingga menghentikan peroksidasi lipid. Dengan demikian, radikal bebas menjadi kurang reaktif dan tidak terlalu merusak.^{8,12} Pemberian antioksidan eksogen atau antioksidan dengan efek senolitik dapat digunakan untuk mengatasi penuaan sel. Dengan demikian, antioksidan dalam minyak jagung merupakan efek senolitik dari senyawa dalam minyak jagung.

Pada penelitian terdahulu penggunaan hewan model (hewan coba) dapat berkontribusi dalam sebuah penelitian tentang fungsi gen, etiologi, mekanisme suatu penyakit, uji efektivitas dan keamanan suatu obat atau bahan kimia lainnya. Hewan model yang biasa banyak digunakan untuk penelitian antara lain tikus, mencit dan hewan pengerat lainnya.

Dari banyaknya hewan coba yang digunakan sebanyak 40% peneliti menggunakan mencit sebagai hewan model laboratorium. Mencit banyak digunakan pada penelitian yang berkaitan dengan bidang fisiologi, farmakologi, toksikologi, patologi, histopatologi, serta psikiatri. Mencit digunakan sebagai hewan model laboratorium karena memiliki beberapa kelebihan seperti siklus hidup yang relatif pendek, banyaknya jumlah anak per-kelahiran, mudah ditangani, memiliki karakteristik baik reproduksinya maupun sistem perkemihan yang mirip dengan hewan mamalia lain, struktur anatomi, fisiologi serta genetik yang juga mirip dengan manusia.¹³

Vesika urinaria merupakan organ penting untuk menampung urin sampai tekanannya cukup untuk menginduksi keinginan miksi. Mukosa vesika urinaria berperan sebagai sawar osmotik antara urin dengan lamina propria. Secara makroskopis, berat buli-buli relatif memiliki perbedaan yang signifikan sesuai dengan perlakuan yang diberikan. Perbedaan derajat leukosituria, derajat hematuria, derajat edema dan hemoragik vesika urinaria antara kelompok perlakuan dianalisis dengan uji Kruskal Wallis dianggap signifikan.⁶ Sel yang paling superfisial kandung kemih kosong merupakan sel besar, terkadang binukleus, dan berbentuk kubah yang menonjol ke lumen. Sel yang paling superfisial kandung kemih kosong merupakan sel besar, terkadang binukleus, dan berbentuk kubah yang menonjol ke lumen. Bagian yang memberikan ciri unik pada sel epitel transisional adalah plasmalema, yang terdiri dari gabungan daerah menebal, khusus, dan kaku, yakni plak, diselingi oleh membran sel normal, bagian

interplak.¹⁴ Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh minyak jagung sebagai penyeimbang efek samping kerusakan jaringan buli-buli pada tikus galur wistar yang mendapatkan simvastatin.

Metode Penelitian

Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain eksperimental laboratorium menggunakan post test only group design dengan rancangan acak lengkap (RAL). Kriteria inklusi pada penelitian, yakni dilakukan pada mencit jantan berumur 8-12 minggu dan berat badan 20-30 gram. Sedangkan kriteria eksklusi mencakup mencit yang sedang stres, penyakit, cedera, dan obesitas. Penelitian akan dibagi rata menjadi 4 kelompok menggunakan metode pengacakan sederhana dengan total sampel hewan coba 28 ekor. Masing-masing hewan coba yang telah dibagi rata 4 kelompok, yakni kontrol positif (KP, Simvastatin saja), kontrol negatif (KN, Minyak jagung saja), Kelompok perlakuan pertama (P1, Kombinasi Simvastatin+Minyak Jagung), dan kelompok perlakuan kedua (P2, kombinasi Simvastatin+Minyak jagung) akan ditandai menggunakan Spidol marker pada bagian telinga kanan (a), telinga kiri (b), Ubun-ubun (c), leher atas (d), punggung kanan (e), punggung kiri (f), punggung belakang (g).

Persiapan Hewan

Dalam penelitian ini sampel yang digunakan sebanyak 28 mencit kemudian diaklimatisasi selama lima hari. Setelah itu, pengelompokan dilakukan menggunakan metode simple random sampling yang dibagi rata menjadi empat

kelompok: kontrol positif (+), yaitu pemberian simvastatin 0.5mL dosis 50 mg/kgBB/hari (n=7), kontrol negatif (-), yaitu pemberian minyak jagung 0.12 mL/ekor/hari (n=7), kelompok Perlakuan pertama (P1), yaitu pemberian simvastatin 0.5 mL dosis tinggi (50 mg/kgBB/hari) serta minyak jagung 0.06 mL/ekor/hari (n=7), dan kelompok Perlakuan kedua (P2), yaitu pemberian simvastatin 0.5 mL dosis tinggi (50 mg/kgBB/hari) serta minyak jagung 0.15 mL/ekor/hari (n=7).

Setelah dibagi dalam empat kelompok kontrol maupun perlakuan, mencit dipelihara dalam kandang terbuka, lembab, berventilasi baik, serta cahaya ruangan yang baik. Semua mencit tetap menerima pakan standar dan akses gratis ke air minum ad libitum.

Pemberian Simvastatin

Simvastatin disuspensi dari bentuk tablet generik dengan dosis berdasarkan perhitungan rerata berat badan pada kelompok kontrol positif (KP), kelompok perlakuan pertama (P1), dan kelompok perlakuan kedua (P2). Pemberian dosis obat berdasar pada penelitian sebelumnya yaitu 50 mg/KgBB. Perlakuan simvastatin dilakukan setiap hari sekali dengan sonde oral sebanyak 0.5 mL selama 16 hari.

Pemberian Minyak Jagung

Pemberian minyak jagung dilakukan pada kelompok kontrol negatif (KN), kelompok perlakuan pertama (P1), serta kelompok perlakuan kedua (P2) melalui sonde oral. Adapun jumlah minyak jagung yang diberikan dari masing-masing kelompok yaitu 0.12 mL, 0.06 mL, dan 0.15 mL selama 16 hari perlakuan.

Pengukuran Berat Buli Relatif, Derajat Edema dan Derajat Hemoragik Makroskopik

Mencit dilakukan euthanasia dengan anestesi inhalasi menggunakan eter selama 3-5 menit, kemudian diterminasi menggunakan teknik dislokasi servikal. Pembedahan dilakukan dari perut untuk mengambil jaringan buli-buli dan dilakukan pengamatan secara makroskopik baik itu pengukuran derajat edema buli-buli, derajat hemoragik, serta berat buli-buli relatif.

Secara makroskopik, klasifikasi derajat edema terdiri dari derajat 0 (tidak ada gejala edema), derajat +1 (diantara normal dan +2), derajat +2 (edema cairan terbatas pada mukosa), dan derajat +3 (edema cairan dapat dilihat secara eksternal dan internal pada dinding buli-buli). Sedangkan secara makroskopik, klasifikasi derajat hemoragik terdiri dari derajat 0 (tidak ada gejala iritabilitas vesika atau pendarahan), derajat +1 (hematuria mikroskopik), derajat +2 (hematuria makroskopik), derajat +3 (hematuria makroskopik dengan sedikit klot), dan derajat +4 (hematoma massif dan obstruksi).

Analisis Data

Analisis data statistik pada penelitian ini menggunakan aplikasi Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versi 17.0 dengan interval kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$) dan power 80% ($\beta=0,20$). Data numerik pada studi ini yaitu berat buli-buli relatif dinyatakan dalam Mean \pm Standard Deviation. Data skala ordinal pada studi ini yakni derajat hemoragik makroskopik, dan derajat edema makroskopik dinyatakan dalam frekuensi dan persentase di tiap kategori. Perbedaan nilai tengah variabel berat buli-buli relatif antara

kelompok perlakuan dianalisis dengan uji One Way Anova. Perbedaan derajat edema dan hemoragik vesika urinaria antara kelompok perlakuan dianalisis dengan uji Kruskal Wallis. Nilai $p > 0.05$ sehingga tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan.

Hasil

Sampai akhir penelitian saat akan dilakukan penilaian, jumlah mencit yang terlibat adalah 20 ekor. Pengukuran berat buli relatif semua tikus dilakukan di seluruh kelompok setelah pemberian perlakuan sampai akhir. Parameter diukur dengan menimbang berat basah jaringan dibandingkan dengan total berat badan pada pengukuran terakhir. Hasil berat buli-buli relatif dapat dilihat pada Tabel 1. Uji *one way anova* digunakan dalam penelitian ini dikarenakan sampel yang digunakan merupakan sampel numerik dan untuk membandingkan antara kelompok perlakuan. Data dengan berat badan buli relatif paling tinggi ditemukan pada kelompok P1 (n=5) yaitu 1.05 ± 0.48 . Hasil rerata berat buli relatif yang berbeda ini kemungkinan dapat terjadi karena perbedaan jumlah sampel yang terdapat pada setiap kelompok perlakuan, dan diperoleh tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada nilai berat buli-buli relatif antara kelompok perlakuan ($p=0.092$)

Tabel 1. Perbedaan berat buli relative antar kelompok perlakuan

Kelompok	Mean \pm SD
KP (n=7)	0.75 ± 0.23
KN (n=6)	0.60 ± 0.11
P1 (n=5)	1.05 ± 0.48
P2 (n=2)	0.57 ± 0.04
<i>p-value=0.092*</i>	

*Uji One Way Anova

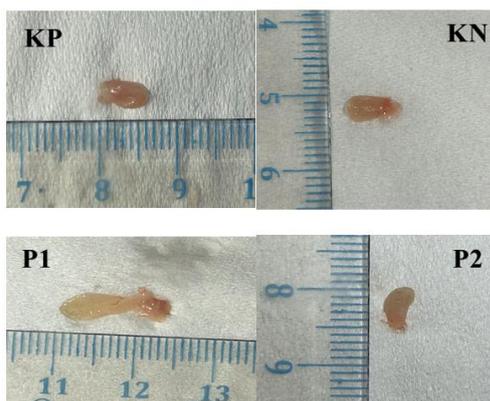
Pemeriksaan derajat edema dilakukan dengan pengamatan makroskopik secara langsung melalui gambar yang telah didokumentasikan sesaat setelah organ

diambil dan dieksisi dari tubuh mencit. Hasil penilaian derajat edema dan derajat hemoragik yang dilihat secara makroskopik ditampilkan pada Tabel 2. Parameter persebaran derajat edema dan derajat hemoragik pada masing-masing kelompok perlakuan diperoleh hasil yang berbeda-beda. Pada KP (n=7) derajat edema paling banyak pada derajat 1 (n=4) dan derajat hemoragik 0 (n=6), sedangkan pada KN (n=6) ditemukan derajat edema paling banyak pada derajat 0 (n=3) dan derajat hemoragik 0 (n=4), pada P1 (n=5) diperoleh derajat edema paling banyak pada derajat 0 (n=0) dan derajat hemoragik 0 (n=3), dan pada P2 (n=2) diperoleh derajat edema paling banyak yaitu 2 (n=2) dan derajat hemoragik 0 (n=2). Dari hasil uji diperoleh bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna pada proporsi derajat nilai edema jaringan antara kelompok perlakuan ($p>0.05$). Selain itu, penilaian pada hasil derajat hemoragik juga didapatkan nilai yang sama yaitu tidak terdapat adanya perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan ($p>0.05$). Gambar respresentatif hasil pemeriksaan makroskopik dari jaringan buli-buli pada penelitian ini ditampilkan pada Gambar 1.

Tabel 2. Perbedaan derajat edema dan derajat hemoragik antar kelompok perlakuan

Kelompok	Derajat Edema (n=20)			Derajat Hemoragik (n=20)		
	0	1	2	0	1	3
KP (n=7)	1	4	2	6	0	1
KN (n=6)	3	3	0	4	1	0
P1 (n=5)	3	1	1	3	2	0
P2 (n=2)	0	0	2	2	0	0
<i>p=0.084*</i>			<i>p=0.706*</i>			

*Uji Kruskal Wallis



Gambar 1. Makroskopik jaringan buli pada masing-masing kelompok perlakuan

Dalam menentukan korelasi berat buli relatif dengan derajat edema dilakukan uji Spearman's rho yang menunjukkan hasil nilai $p=0.373$, hal ini berarti bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan pada nilai berat buli relatif dengan perbedaan derajat edema yang ditimbulkan pada jaringan. Derajat edema yang terdapat pada jaringan secara umum tidak mempengaruhi bertambahnya nilai jumlah pada hasil berat buli relatif. Teori ini perlu dikaji ulang untuk membuktikan bahwa bertambahnya derajat edema tidak memberikan perubahan bermakna pada nilai berat buli relatif

Tabel 3. Hasil uji korelasi spearman's rho

Variabel	Koefisien Korelasi (R)	<i>p-value</i>
Edema Berat Buli Relatif	0.223	0.373*

*Uji Spearman's rho

Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa mencit dengan kelompok kontrol positif (KP) memiliki gambaran makroskopik dengan derajat edema 1 yang dominan. Dalam keadaan normal, menurut Hasanuddin *et al.* (2023) tidak terdapat edema pada jaringan buli mencit.⁶ Hasil penelitian menunjukkan bahwa mencit dengan perlakuan kontrol negatif (KN)

pada pemberian dosis 0.12 mL minyak jagung memiliki gambaran derajat edema makroskopik 0 dan 1 yang sama (1:1).

Kelompok mencit perlakuan pertama (P1), yaitu kombinasi simvastatin 0.5 mL (50 mg/kgBB) dengan minyak jagung 0.06 mL memberikan gambaran makroskopik berupa derajat edema 0 yang dominan. Sedangkan kelompok perlakuan kedua (P2), yakni kombinasi simvastatin 0.5 mL (50 mg/kgBB) dengan minyak jagung 0.15 mL memiliki derajat edema 2 yang dominan.

Pada studi ini, derajat edema tidak berkorelasi dengan berat relatif buli-buli. Hal ini teramati pada hasil seluruh kelompok yang diuji. Temuan ini mungkin mengindikasikan terjadinya proses hipertrofi yang lebih dominan pada kelompok simvastatin. Sel yang mengalami *senescence* dapat menjadi membesar secara morfologi.⁶ Kelompok mencit yang diinduksi dengan simvastatin dan minyak jagung juga memperlihatkan adanya tren perbaikan positif dengan derajat sedang ($p=0.084$). Minyak jagung memiliki senyawa α -tokoferol yang merupakan antioksidan larut lemak dengan efek senolitik yang sejalan dengan teori *senescence*.⁹ Minyak jagung menyebabkan edema derajat 0 dan 1. Hasil uji statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara berat buli-buli dan derajat edema ($p>0.05$).

Jagung belum banyak digunakan oleh masyarakat untuk mengatasi efek samping dari simvastatin. Dalam penelitian ini, pemberian minyak jagung sebagai penyeimbang efek samping simvastatin menunjukkan dapat mengurangi risiko terjadinya edema yang mengarah ke sistitis interstisial. Penelitian ini memiliki keterbatasan dengan tidak dilakukannya pemeriksaan biomarker molekuler yang memiliki sifat lebih sensitif dan spesifik. Selain itu jumlah sampel yang relatif sedikit menjadikan nilai validitas eksternal dari hasil studi ini tergolong rendah. Desain penelitian pra eksperimental dalam studi ini juga menjadikan kesimpulan yang

didapatkan belum utuh dan butuh diperkuat dengan desain yang lebih sempurna. Tidak dilakukannya pemeriksaan mikroskopik dan mikrobiologi urin pada studi ini berpotensi menjadikan infeksi saluran kemih menjadi bias penyebab luaran dalam studi ini.

Penutup

Minyak jagung berpotensi memperbaiki derajat edem yang diakibatkan oleh simvastatin. Dalam penelitian selanjutnya, dibutuhkan data yang lebih banyak, waktu penelitian yang lebih lama serta penelitian terhadap pemberian dosis minyak jagung yang sesuai untuk pemberian perlakuan. Hal ini diharapkan dapat menjadi acuan dan referensi bagi penelitian selanjutnya dalam menginvestigasi minyak jagung sebagai penyeimbang efek samping simvastatin.

Ucapan Terima kasih

Tidak ada yang perlu diungkapkan.

Daftar Pustaka

1. Hariadini A, Sidharta B, Ebtavanny T, Minanga E. Hubungan Tingkat Pengetahuan dan Ketepatan Penggunaan Obat Simvastatin pada Pasien Hiperkolesterolemia di Apotek Kota Malang. *Pharm J Indones.* 2020;5(2):91-96.
2. Katzung B, Masters S, Trevor A. *Basic and Clinical Pharmacology.* 12th Edition. McGraw-Hill Medical; 2013.
3. Yusuf MNS, Hasanuddin ADI, Yusuf ZK, et al. Effect of Simvastatin on Eosinophilic Inflammation of Bladder Tissue in Interstitial Cystitis Rat Model. *J Kedokt Brawijaya.* Published online November 4, 2022:76-81. doi:10.21776/ub.jkb.2022.032.02.1
4. Banach M, Mikhailidis DP. Statin Intolerance: Some Practical Hints. *Cardiol Clin.* 2018;36(2):225-231. doi:10.1016/j.ccl.2017.12.004
5. Dwinanda A, Afriani N, Dasman H. Pengaruh Jus Seledri (*Apium graveolens* L.) terhadap Gambaran Mikroskopis Hepar Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Diet Hiperkolesterol. *J Kesehatan Andalas.* 2019;8:68. doi:10.25077/jka.v8.i1.p68-75.2019
6. Hasanuddin A, Minhajat R, Muis M. Efek simvastatin terhadap Urin dan Jaringan Buli-Buli pada Tikus Model Sistitis Interstisial Akut yang Diinduksi Protamin Sulfat. *ALAMI J Alauddin Islam Med J.* 2023;7(2):48-57.
7. Yulianingsih C. *Gambaran Kepatuhan Penggunaan Obat Statin Pada Pasien Yang Menerima Pelayanan Telefarmasi Di RS Jantung Dan Pembuluh Darah Harapan Kita Periode Juli – Desember 2021.* Tugas Akhir. Politeknik Kemenkes Jakarta II; 2022.
8. Gurău F, Baldoni S, Prattichizzo F, et al. Anti-senescence compounds: A potential nutraceutical approach to healthy aging. *Ageing Res Rev.* 2018;46:14-31. doi:10.1016/j.arr.2018.05.001
9. Suleman R, Kandowanko NY, Abdul A. Karakterisasi morfologi dan analisis proksimat jagung (*Zea mays*, L.) Varietas momala gorontalo. *Jambura Edu Biosf J.* 2019;1(2):72-81. doi:10.34312/jebj.v1i2.2432
10. Sopandie D. *Fisiologi Adaptasi Tanaman Terhadap Cekaman Abiotik Pada Agroekosistem Tropika.* PT Penerbit IPB Press; 2013.
11. Karomah N, Suwarno WB, Azrai dan M. Kandungan Minyak 30 Genotipe Jagung dan Korelasinya terhadap Beberapa Karakter Agronomi. *Indones J Agron.* 2018;46(3):254-261. doi:10.24831/jai.v46i3.19013

12. Górnicka M, Ciecierska A, Hamulka J, et al. α -Tocopherol Protects the Heart, Muscles, and Testes from Lipid Peroxidation in Growing Male Rats Subjected to Physical Efforts. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:8431057. doi:10.1155/2019/8431057
13. Mutiarahmi C, Hartady T, Lesmana R. Kajian Pustaka: Penggunaan Mencit Sebagai Hewan Coba di Laboratorium yang Mengacu pada Prinsip Kesejahteraan Hewan | Indonesia Medicus Veterinus. *Indones Med Veterinus*. 2021;10(1):134-145.
14. Gartner L, Hiatt J. *Color Atlas and Text of Histology*. 6th edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2014.

