



Eksplorasi Kimia Medisinal untuk Terapi Kolesterol Tinggi : Analisis Struktur-Aktivitas dan Target Molekuler Obat

Saeful Amin¹, Putri Nasywa Nabilah Ma'rifatillah^{2*}, Intan Permatasari³, Siti Maryam⁴

¹⁻⁴ Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, Indonesia

*Korespondensi penulis: putnasywa234@gmail.com

Abstract. Hypercholesterolemia is a significant global health problem, with a high prevalence in Indonesia. Although conventional therapies such as statins have been the mainstay of treatment, limited efficacy and side effects necessitate the development of new, more effective and selective drugs. This article explores the role of medicinal chemistry in the discovery and development of cholesterol-lowering drugs, focusing on structure-activity analysis (SAR) and molecular targets. Through structure-based approaches, compounds such as statins and PCSK9 inhibitors have been optimized to increase affinity for biological targets. In addition, exploration of new targets and formulation innovations have shown great potential in improving therapeutic efficacy. Thus, medicinal chemistry contributes significantly to providing safer and more effective therapeutic solutions for the management of hypercholesterolemia.

Keywords: medicinal chemistry, cholesterol-lowering drugs.

Abstrak. Hiperkolesterolemia merupakan masalah kesehatan global yang signifikan, dengan prevalensi yang tinggi di Indonesia. Meskipun terapi konvensional seperti statin telah menjadi pilihan utama, keterbatasan efektivitas dan efek samping mengharuskan pengembangan obat baru yang lebih efektif dan selektif. Artikel ini mengeksplorasi peran kimia medisinal dalam penemuan dan pengembangan obat penurun kolesterol, dengan fokus pada analisis struktur-aktivitas (SAR) dan target molekuler. Melalui pendekatan berbasis struktur, senyawa seperti statin dan inhibitor PCSK9 telah dioptimalkan untuk meningkatkan afinitas terhadap target biologis. Selain itu, eksplorasi target baru dan inovasi formulasi menunjukkan potensi besar dalam meningkatkan efektivitas terapi. Dengan demikian, kimia medisinal berkontribusi signifikan dalam menghadirkan solusi terapeutik yang lebih aman dan efektif untuk pengelolaan hiperkolesterolemia.

Kata kunci: kimia medis, obat penurun kolesterol.

1. LATAR BELAKANG

Prevalensi kolesterol tinggi atau hiperkolesterolemia merupakan masalah kesehatan yang signifikan di tingkat global, termasuk di Indonesia. Berdasarkan data WHO, sekitar 45% populasi dunia mengalami hiperkolesterolemia, dengan angka di Asia Tenggara mencapai 30%, dan di Indonesia sendiri sekitar 35% pada tahun 2016. Kondisi ini ditandai dengan kadar kolesterol total dalam darah ≥ 200 mg/dl dan telah terbukti menjadi faktor risiko utama dalam perkembangan penyakit kardiovaskular, terutama penyakit jantung koroner (PJK). Plak aterosklerotik yang terbentuk akibat kolesterol tinggi dapat menyumbat aliran darah di arteri koroner, menyebabkan iskemia yang dapat bersifat akut maupun kronis. Dalam sebuah penelitian di RS Ibnu Sina Makassar, ditemukan bahwa 73,3% pasien rawat jalan dengan PJK mengalami hiperkolesterolemia, dan faktor usia serta riwayat penyakit kronis menjadi penyumbang terbesar terhadap kondisi tersebut. Bahkan, peningkatan kolesterol diperkirakan menyebabkan sekitar 2,6 juta kematian dan hampir 30 juta kecacatan setiap tahunnya. Temuan

ini memperkuat pentingnya pencegahan dan pengelolaan hiperkolesterolemia untuk menekan insidensi penyakit kardiovaskular yang menjadi penyebab utama kematian di dunia dan di Indonesia (Ali Aspar Mappahya and Safitri, 2023).

Namun demikian, pengelolaan hiperkolesterolemia tidak lepas dari berbagai kendala. Terapi yang tersedia saat ini, seperti penggunaan statin, meskipun menjadi pilihan utama, memiliki keterbatasan efektivitas terutama pada pasien dengan komorbiditas seperti diabetes dan hipertensi. Sebagian pasien gagal mencapai target kadar lipid meski telah menjalani terapi sesuai pedoman klinis, dan tidak jarang ditemukan resistensi atau ketidakpatuhan terhadap pengobatan akibat efek samping atau beban konsumsi obat jangka panjang. Evaluasi penggunaan obat juga menunjukkan adanya ketidaktepatan dosis dan waktu pemberian yang dapat memengaruhi hasil terapi (Apriliany *et al.*, 2021). Dengan demikian, kebutuhan akan pengembangan obat yang lebih efektif, selektif, dan dapat disesuaikan dengan karakteristik individu pasien menjadi hal yang sangat mendesak untuk meningkatkan keberhasilan pengendalian kolesterol dan mencegah komplikasi kardiovaskular lebih lanjut.

Dalam menjawab tantangan pengelolaan hiperkolesterolemia yang belum sepenuhnya teratasi oleh terapi konvensional, bidang medicinal chemistry atau kimia medisinal berperan penting dalam penemuan, desain, dan optimalisasi cholesterol-lowering drugs (Paulina *et al.*, 2023). Melalui pendekatan berbasis struktur, kimia medisinal memungkinkan pengembangan senyawa yang menargetkan molecular targets spesifik dalam jalur metabolisme lipid, seperti HMG-CoA reductase pada terapi statin dan PCSK9 pada generasi baru inhibitor. Statin, sebagai HMG-CoA reductase inhibitors, merupakan hasil dari analisis structure-activity relationship (SAR) yang mendalam, yang mengungkap bahwa modifikasi gugus fungsional tertentu pada inti lakton meningkatkan afinitas terhadap enzim target dan menurunkan efek samping. Selain itu, studi SAR juga diaplikasikan pada lipid-lowering agents lainnya untuk mengevaluasi hubungan antara struktur kimia dan aktivitas biologisnya. Penggunaan teknologi *in silico* dan pemodelan molekuler semakin memperkuat kemampuan prediksi efikasi dan farmakokinetika senyawa sejak tahap awal penelitian. Oleh karena itu, artikel ini bertujuan untuk mengeksplorasi pendekatan-pendekatan dalam kimia medisinal yang mendukung inovasi terapi penurun kolesterol, dengan fokus pada pengembangan senyawa baru, eksplorasi target molekuler yang lebih selektif, dan strategi optimasi berdasarkan prinsip SAR.

2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini bersifat kualitatif dengan pendekatan deskriptif-analitis, yang difokuskan pada kajian teoritis dan ilmiah mengenai struktur, aktivitas, serta mekanisme kerja molekuler dari berbagai senyawa yang digunakan dalam terapi kolesterol tinggi. Pendekatan ini dipilih untuk memberikan pemahaman menyeluruh tanpa mengikuti alur sistematis yang ketat seperti pada systematic review.

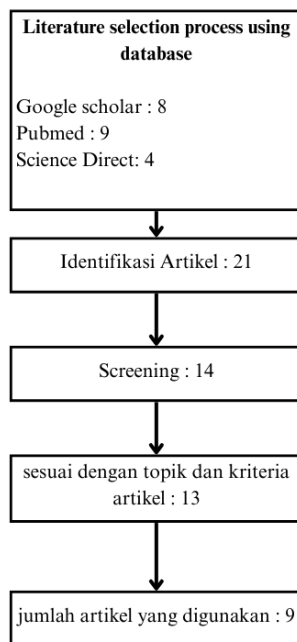
Sumber pustaka diperoleh dari jurnal-jurnal ilmiah nasional dan internasional yang tersedia dalam basis data daring seperti PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar. Literatur yang digunakan dipilih berdasarkan keterkaitan isinya dengan topik utama, yaitu strategi terapi sinusitis dari sudut pandang mekanisme aksi obat dan struktur senyawa. Waktu pencarian difokuskan pada publikasi dalam 5 tahun terakhir (2020–2025) guna memastikan relevansi dan aktualitas informasi. Pencarian literatur dilakukan menggunakan kata kunci yang relevan, antara lain: “medicinal chemistry”, “cholesterol-lowering drugs”, “HMG-CoA reductase inhibitors”, “PCSK9 inhibitors”, “SAR statins”, “structure-activity relationship lipid-lowering agents”, dan “molecular targets cholesterol.

Kriteria inklusi:

- Artikel berbahasa Inggris atau Indonesia yang diterbitkan antara tahun 2020 hingga 2025.
- Studi yang membahas struktur kimia obat penurun kolesterol seperti statin, fibrat, ezetimibe, PCSK9 inhibitors, dan senyawa lainnya.
- Literatur yang memuat data tentang mekanisme aksi molekuler, interaksi obat-target, dan analisis struktur–aktivitas (SAR) dalam konteks kimia medisinal.

Kriteria eksklusi:

- Artikel non-ilmiah, opini, atau review populer yang tidak memuat data teknis atau ilmiah.
- Studi dengan cakupan terlalu sempit yang tidak relevan dengan fokus kimia medisinal.



Gambar 1. Flowchart pencarian literatur

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Hasil Pencarian Literatur

Peneliti	Judul	Hasil
(Setiani, 2022)	GAMBARAN FAKTOR YANG MEMPENGARUHI KADAR KOLESTEROL PADA PASIEN HIPERKOLESTEROLEMIA DI RUMAH SAKIT ISLAM SULTAN AGUNG SEMARANG	Faktor-faktor yang memengaruhi kadar kolesterol dalam tubuh meliputi usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, pola makan, dan aktivitas fisik. Individu berusia lanjut, terutama dalam rentang 51–65 tahun, cenderung memiliki kadar kolesterol yang lebih tinggi. Perempuan menunjukkan prevalensi lebih tinggi dibandingkan laki-laki, yang dapat dikaitkan dengan perubahan hormonal dan kebiasaan gaya hidup. Tingkat pendidikan juga berpengaruh, di mana responden dengan pendidikan rendah memiliki kecenderungan kurang memahami pentingnya pola makan sehat dan aktivitas fisik. Pola makan tinggi kolesterol, seperti konsumsi makanan berlemak secara berlebihan, serta aktivitas fisik yang rendah, secara signifikan berkorelasi dengan peningkatan kadar kolesterol. Oleh karena itu, perubahan gaya hidup yang mencakup diet seimbang dan

		peningkatan aktivitas fisik sangat penting dalam mengontrol kadar kolesterol dan mencegah risiko penyakit kardiovaskular.
(REZA DIKO UTAMA and INDASAH, 2021)	Kolesterol dan penanganannya STRADA PRESS	Buku ini membahas secara komprehensif tentang kolesterol, jenis-jenisnya, penyebab peningkatan kadar lemak darah, gejala, hingga metode penanganan. Kolesterol dijelaskan sebagai senyawa lemak penting bagi tubuh, namun jika berlebihan—terutama jenis LDL (kolesterol jahat) dan trigliserida—dapat menyebabkan penyumbatan pembuluh darah, aterosklerosis, serta meningkatkan risiko penyakit jantung dan stroke. Faktor-faktor seperti pola makan tinggi lemak, kurang olahraga, merokok, obesitas, dan faktor genetik dijelaskan sebagai penyebab utama hiperlipidemia. Penanganannya meliputi perubahan gaya hidup sehat seperti diet rendah lemak, aktivitas fisik, serta penggunaan obat-obatan penurun kolesterol. Buku ini juga menyoroti hubungan antara obesitas, kebiasaan merokok, dan kadar kolesterol, serta menjelaskan jenis-jenis hiperlipidemia herediter yang diturunkan secara genetik dan memerlukan penanganan khusus.
(Yuliana <i>et al.</i> , 2020)	Fermentation and Determination of Anti-Cholesterol Monakolin K from Different <i>Monascus purpureus</i> Isolates	Penelitian ini mengevaluasi kemampuan lima isolat jamur <i>Monascus purpureus</i> dalam menghasilkan monakolin K, senyawa aktif yang memiliki efek menurunkan kolesterol, melalui fermentasi padat menggunakan beras IR 64. Monakolin K, yang juga dikenal sebagai lovastatin, bekerja dengan menghambat enzim HMG-CoA reduktase yang berperan dalam sintesis kolesterol di hati. Hasil penelitian menunjukkan bahwa setiap isolat menghasilkan kadar monakolin K yang bervariasi, dengan isolat IPB-A menghasilkan kadar tertinggi (15,05 ppm) dan isolat LIPI F147 menghasilkan kadar terendah (1,42 ppm). Analisis dilakukan

		menggunakan kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC), dan variasi hasil dipengaruhi oleh faktor seperti suhu, pH, kelembapan, dan intensitas pigmentasi selama fermentasi. Studi ini menunjukkan potensi pemanfaatan isolat <i>Monascus purpureus</i> tertentu sebagai sumber alami agen penurun kolesterol.
(Trijuliamos Manalu <i>et al.</i> , 2021)	Penghambatan Aktivitas HMG-CoA Reductase dari Senyawa Aktif Jahe (<i>Zingiber officinale</i>)	Penelitian ini mengevaluasi potensi senyawa aktif dari tanaman jahe seperti gingerol, shogaol, paradol, capsaicin, dan curcumin dalam menghambat aktivitas enzim HMG-CoA reduktase secara <i>*in-silico*</i> . Enzim ini merupakan target utama dalam terapi penurunan kolesterol, karena berperan dalam biosintesis kolesterol di hati. Melalui metode <i>*molecular docking*</i> menggunakan perangkat lunak PLANTS, kelima senyawa jahe menunjukkan skor pengikatan (binding score) lebih rendah daripada obat standar simvastatin dan atorvastatin, menandakan potensi penghambatan yang lebih kuat. Tiga senyawa dengan afinitas tertinggi adalah shogaol, capsaicin, dan gingerol. Semua senyawa memenuhi aturan Lipinski, yang menunjukkan kesesuaian sebagai kandidat obat oral. Hasil ini mengindikasikan bahwa senyawa aktif dari jahe berpotensi dikembangkan sebagai alternatif alami dalam terapi dislipidemia dan penurunan kadar kolesterol darah.
(Kim and Choi, 2022)	A New Modality in Dyslipidemia Treatment: Antisense Oligonucleotide Therapy	Artikel ini membahas pendekatan terapi terbaru untuk dislipidemia melalui teknologi antisense oligonucleotide (ASO). Terapi ini menggunakan molekul sintesis pendek yang dirancang untuk menargetkan dan menghambat ekspresi gen penyebab gangguan lipid, seperti apolipoprotein CIII, apolipoprotein(a), dan angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3). Berbagai uji klinis menunjukkan bahwa ASO mampu menurunkan kadar trigliserida, LDL-C, dan lipoprotein(a) secara signifikan,

		terutama pada pasien berisiko tinggi yang tidak merespons terapi konvensional seperti statin. Beberapa obat yang telah dikembangkan antara lain volanesorsen, pelacarsen, dan vupanorsen, yang semuanya menunjukkan potensi besar dalam pengendalian lipid darah melalui jalur genetik.
(Kosmas <i>et al.</i> , 2021)	A New Modality in Dyslipidemia Treatment: Antisense Oligonucleotide Therapy	Dokumen ini membahas berbagai terapi terbaru yang sedang dikembangkan atau telah disetujui untuk menurunkan kadar kolesterol LDL, terutama pada pasien dengan risiko tinggi penyakit kardiovaskular yang tidak mencapai target LDL-C dengan statin atau tidak toleran terhadapnya. Terapi yang dibahas meliputi PCSK9 inhibitors, bempedoic acid, inclisiran, ANGPTL3 inhibitors, dan PPAR β/δ agonists. Masing-masing memiliki mekanisme kerja berbeda, seperti menghambat produksi PCSK9 secara langsung (monoklonal antibodi) atau lewat RNA interferensi, serta menargetkan jalur metabolisme lipid lain di hati. Studi klinis menunjukkan bahwa terapi-terapi ini efektif menurunkan LDL-C dan parameter lipid lainnya, serta aman digunakan, termasuk bagi pasien dengan intoleransi statin. Selain itu, terapi seperti inclisiran memiliki keunggulan dalam frekuensi dosis yang jarang (dua kali per tahun), memberikan kenyamanan dan kepatuhan lebih baik bagi pasien.
(Ameta <i>et al.</i> , 2023)	Recent Advances in Improving the Bioavailability of Hydrophobic/Lipophilic Drugs and Their Delivery via Self-Emulsifying Formulations	Dokumen ini membahas berbagai kemajuan terbaru dalam meningkatkan bioavailabilitas obat-obatan hidrofobik dan lipofilik, terutama melalui formulasi berbasis self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS). Sistem ini memanfaatkan campuran minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan untuk membentuk emulsi nano atau mikro secara spontan di saluran cerna, sehingga meningkatkan kelarutan dan penyerapan obat yang sulit larut dalam air. Beragam strategi, termasuk

		penggunaan nanoemulsi, Pickering emulsions, dan sistem berbasis polimer, telah diteliti untuk mengoptimalkan pelepasan, stabilitas, dan efektivitas oral berbagai obat seperti curcumin, silymarin, atorvastatin, dan cannabidiol. Pendekatan ini juga menunjukkan potensi besar dalam terapi penyakit kronis dan formulasi obat berbasis tanaman alami dengan efikasi yang lebih tinggi.
(Wu <i>et al.</i> , 2022)	Integrating gene expression and clinical data to identify drug repurposing candidates for hyperlipidemia and hypertension	Tricyclic antidepressants (TCA) berfungsi untuk mengatasi depresi dengan mempengaruhi keseimbangan neurotransmitter di otak, terutama serotonin dan norepinefrin. Obat ini bekerja dengan menghambat pengambilan kembali neurotransmitter tersebut, sehingga meningkatkan konsentrasi mereka di sinaps dan membantu memperbaiki suasana hati. Meskipun efeknya dapat terlihat lebih lambat dibandingkan dengan antidepresan modern, TCAs tetap digunakan, terutama ketika pasien tidak merespons pengobatan lain. Selain itu, dosisnya dapat dipantau melalui kadar plasma untuk memastikan efektivitas dan mengurangi efek samping.
(Pebiansyah <i>et al.</i> , 2023)	Integrating gene expression and clinical data to identify drug repurposing candidates for hyperlipidemia and hypertension	Edukasi tentang kolesterol dan penggunaan obat simvastatin dilakukan di Kecamatan Rancah, Ciamis, dengan melibatkan 187 responden. Metode penyuluhan dan kuesioner digunakan untuk meningkatkan pemahaman masyarakat mengenai bahaya kolesterol dan cara penggunaan simvastatin yang benar. Hasilnya menunjukkan peningkatan pengetahuan yang signifikan setelah penyuluhan, dengan nilai rata-rata skor kuis meningkat dari 86,75 menjadi 93,72. Kegiatan ini bertujuan untuk mencegah penyakit kolesterol dan memastikan penggunaan obat yang tepat dalam masyarakat.

Kolesterol adalah senyawa lipid yang secara alami terdapat dalam tubuh dan berperan penting dalam berbagai fungsi fisiologis, seperti pembentukan membran sel, sintesis hormon steroid, dan produksi empedu. Sebagian besar kolesterol disintesis di hati, sementara sisanya diperoleh dari makanan hewani. Kolesterol dalam darah tidak larut dalam air, sehingga dibawa oleh lipoprotein (UTAMA,INDASAH, 2021). Berdasarkan jenis lipoprotein pembawanya, kolesterol terbagi menjadi beberapa jenis utama:

- Low-Density Lipoprotein (LDL) – sering disebut sebagai "kolesterol jahat", karena kelebihanannya dapat menumpuk di dinding arteri dan membentuk plak aterosklerotik.
- High-Density Lipoprotein (HDL) – dikenal sebagai "kolesterol baik", karena membantu mengangkut kolesterol dari jaringan kembali ke hati untuk dikeluarkan.
- Very-Low-Density Lipoprotein (VLDL) – membawa trigliserida dan juga dapat berkontribusi pada pembentukan plak.
- Trigliserida – jenis lipid lain yang juga meningkatkan risiko penyakit jantung jika kadarnya tinggi.

Ketika keseimbangan antara berbagai jenis kolesterol tersebut terganggu, khususnya jika kadar LDL dan trigliserida meningkat secara signifikan sementara HDL tetap rendah, maka kondisi patologis yang dikenal sebagai hiperkolesterolemia dapat terjadi. Hiperkolesterolemia merupakan faktor risiko utama dalam perkembangan berbagai penyakit kardiovaskular, terutama karena peran LDL dalam membentuk plak aterosklerotik di pembuluh darah. Kondisi ini tidak hanya dipengaruhi oleh asupan makanan, tetapi juga oleh faktor genetik, gaya hidup, dan metabolisme tubuh. Oleh karena itu, memahami mekanisme terjadinya kolesterol tinggi menjadi langkah penting sebelum meninjau pendekatan kimia medisinal yang bertujuan menurunkan kadar kolesterol secara lebih selektif dan efektif.

Meskipun kolesterol memiliki peran vital dalam fungsi biologis tubuh, kelebihan kadar kolesterol tertentu—khususnya LDL (low-density lipoprotein) dan trigliserida—dapat memicu gangguan metabolik serius. Ketika kadar LDL dalam darah meningkat tanpa disertai kompensasi oleh HDL (high-density lipoprotein), maka kelebihan kolesterol akan mengendap di dinding pembuluh darah arteri. Endapan ini secara bertahap membentuk plak aterosklerotik yang menyempitkan lumen pembuluh dan mengganggu aliran darah. Proses ini dikenal sebagai aterosklerosis, yang merupakan titik awal dari berbagai komplikasi kardiovaskular.

Kondisi patologis inilah yang disebut sebagai hiperkolesterolemia, yaitu keadaan di mana kadar kolesterol total dalam darah melebihi batas normal yang ditetapkan oleh organisasi kesehatan dunia (WHO), yakni ≥ 200 mg/dL untuk kolesterol total dan ≥ 100 mg/dL untuk LDL. Hiperkolesterolemia dapat bersifat primer, yang diturunkan secara genetik (seperti pada familial hypercholesterolemia), atau sekunder akibat faktor gaya hidup, seperti konsumsi makanan tinggi lemak jenuh, merokok, obesitas, serta kurangnya aktivitas fisik. Penyakit metabolik seperti diabetes melitus dan sindrom metabolik juga memperparah kondisi ini (Kosmas *et al.*, 2022).

Dampak klinis dari hiperkolesterolemia sangat luas dan berbahaya. Selain menjadi penyebab utama penyakit jantung koroner (PJK), kondisi ini juga meningkatkan risiko terjadinya stroke iskemik, penyakit arteri perifer, dan komplikasi vaskular lainnya. Fakta ini menjadikan kolesterol tinggi sebagai salah satu kontributor terbesar angka morbiditas dan mortalitas global.

Meskipun pengobatan dengan statin telah menjadi standar terapi pertama untuk menurunkan kolesterol, berbagai keterbatasan mulai muncul, seperti resistensi obat, efek samping jangka panjang (misalnya mialgia dan gangguan fungsi hati), hingga ketidakpatuhan pasien. Oleh karena itu, pendekatan kimia medisinal menjadi sangat relevan dan strategis. Dengan memahami interaksi molekuler, struktur kimia, dan jalur metabolisme target, kimia medisinal dapat berkontribusi langsung dalam pengembangan obat penurun kolesterol generasi baru yang lebih efektif, selektif, dan memiliki profil keamanan yang lebih baik (Fauzia and H. Bahti, 2023).

Kimia medisinal berperan penting dalam eksplorasi senyawa obat melalui desain molekul, optimasi struktur, dan pemahaman interaksi senyawa dengan target biologis. Beberapa target molekuler utama dalam terapi kolesterol meliputi:

1. HMG-CoA Reductase

Merupakan target utama statin. Inhibitor enzim ini mencegah sintesis kolesterol di hati. Studi *in silico* menunjukkan bahwa senyawa dari jahe seperti gingerol dan shogaol memiliki potensi penghambatan yang tinggi terhadap enzim ini.

2. NPC1L1

Target dari ezetimibe yang berfungsi menghambat penyerapan kolesterol di usus.

3. PCSK9

Target terapi biologis modern. Inhibitor PCSK9 meningkatkan jumlah reseptor LDL di hati dan meningkatkan pembersihan kolesterol dari darah.

4. Target Baru

Seperti ANGPTL3, ApoCIII, dan CETP yang sedang dikembangkan melalui pendekatan terapi genetik dan antisense oligonucleotide .

Dalam kimia medisinal, pendekatan structure–activity relationship (SAR) merupakan metode penting untuk memahami bagaimana struktur kimia suatu senyawa memengaruhi aktivitas biologisnya. Dalam konteks obat penurun kolesterol, analisis SAR telah banyak diterapkan untuk mengoptimalkan efikasi dan keamanan berbagai golongan obat. Salah satu contoh paling dikenal adalah statin, di mana struktur inti lakton sangat krusial untuk pengikatan terhadap enzim HMG-CoA reductase, target utama dalam biosintesis kolesterol. Modifikasi gugus polar pada sisi rantai statin sintetis seperti atorvastatin telah terbukti meningkatkan afinitas ikatan sekaligus memperbaiki profil farmakokinetiknya. Sementara itu, fibrat golongan obat yang bekerja dengan mengaktifasi reseptor PPAR- α menunjukkan bahwa perubahan pada struktur fenoksi-isobutirat dapat memperkuat ikatan dengan reseptor tersebut, sehingga meningkatkan kemampuan menurunkan kadar trigliserida dan meningkatkan kadar HDL. Di sisi lain, pengembangan inhibitor PCSK9 dan antisense oligonucleotide (ASO) menunjukkan pendekatan SAR yang lebih kompleks, karena melibatkan desain molekul biologis atau nukleotida sintetis yang dapat secara spesifik menargetkan ekspresi gen yang mengatur metabolisme lipid. Hal ini menunjukkan bahwa SAR tidak hanya berlaku untuk senyawa kecil (small molecules), tetapi juga untuk terapi berbasis biologis yang kini menjadi tren dalam pengembangan obat kardiovaskular modern (Yiu *et al.*, 2024).

Optimalisasi obat dalam kimia medisinal tidak hanya terbatas pada penemuan senyawa baru, tetapi juga melibatkan strategi pengembangan lanjutan dari struktur senyawa yang telah ada. Salah satu pendekatan yang banyak dilakukan adalah pengembangan analog, yakni modifikasi struktur senyawa seperti statin dan fibrat untuk meningkatkan afinitas terhadap target molekuler serta mengurangi toksisitas. Sebagai contoh, perubahan pada gugus aromatik dan substituen polar dapat memperkuat ikatan dengan enzim target sekaligus meningkatkan kestabilan metabolik. Selain itu, tantangan umum dari obat lipofilik seperti atorvastatin adalah rendahnya bioavailabilitas oral. Untuk mengatasi hal ini, dikembangkanlah formulasi inovatif seperti self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) dan sistem nanoemulsi yang mampu meningkatkan kelarutan, absorpsi, dan efektivitas obat, seperti yang dibuktikan pada studi Ameta *et al.* (2023). Strategi lain yang semakin banyak dikaji adalah drug repurposing, yaitu penggunaan kembali obat dari golongan lain untuk indikasi baru. Misalnya, penelitian terbaru menunjukkan bahwa antidepresan trisiklik memiliki potensi aktivitas penurun kolesterol

melalui pengaruhnya terhadap ekspresi gen yang berkaitan dengan metabolisme lipid, berdasarkan integrasi data ekspresi gen dan klinis. Pendekatan-pendekatan ini menunjukkan bahwa kimia medisinal sangat strategis dalam menghadirkan solusi terapeutik baru yang lebih efektif dan aman dalam pengobatan hiperkolesterolemia.

4. KESIMPULAN

Hiperkolesterolemia merupakan kondisi medis yang serius dan menjadi faktor risiko utama berbagai penyakit kardiovaskular seperti penyakit jantung koroner dan stroke. Meskipun pengobatan konvensional seperti statin telah banyak digunakan, keterbatasan dari segi efektivitas, efek samping, dan ketidakpatuhan pasien menjadi tantangan tersendiri dalam pengelolaannya. Dalam konteks ini, pendekatan kimia medisinal memberikan kontribusi besar dalam memahami dan mengembangkan terapi kolesterol tinggi yang lebih selektif dan efisien.

Melalui analisis struktur-aktivitas (SAR), berbagai golongan obat seperti statin, fibrat, dan inhibitor PCSK9 telah dioptimalkan untuk meningkatkan afinitas terhadap target biologis dan memperbaiki profil farmakokinetik. Selain itu, eksplorasi target molekuler baru seperti ANGPTL3, ApoCIII, dan CETP melalui teknologi antisense oligonucleotide menunjukkan arah pengembangan terapi berbasis gen yang lebih personal dan spesifik. Strategi kimia medisinal seperti pengembangan analog senyawa, inovasi formulasi berbasis SEDDS, dan pendekatan drug repurposing semakin memperluas peluang untuk menghadirkan terapi yang lebih efektif, aman, dan dapat diterima oleh pasien. Dengan demikian, kimia medisinal tidak hanya menjadi fondasi dalam perancangan molekul obat, tetapi juga menjadi kunci dalam menjawab tantangan klinis masa kini, khususnya dalam pengobatan hiperkolesterolemia yang kompleks dan beragam.

DAFTAR PUSTAKA

- Ali Aspar Mappahya, K., & Safitri, A. (2023). Hubungan faktor risiko kejadian hiperkolesterolemia pasien rawat jalan jantung RS Ibnu Sina Makassar.
- Ameta, R. K., Soni, K., & Bhattarai, A. (2023). *Colloids*, 7(1), Article 16. <https://doi.org/10.3390/colloids7010016>
- Apriliany, F., Ikawati, Z., & Pramantara, I. D. P. (2021). Pengaruh komorbid dan jenis terapi terhadap outcome kolesterol total pasien dislipidemia. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi (Journal of Management and Pharmacy Practice)*, 11(3), 153. <https://doi.org/10.22146/jmpf.64328>

- Fauzia, R. P., & Bahti, H. (2023). Sintesis dan karakterisasi (3-aminopropil)-trimetoksisilan terkonjugasi asam folat untuk fungsionalisasi nanopartikel. *Chimica et Natura Acta*, 11(1), 36–40. <https://doi.org/10.24198/cna.v11.n1.45884>
- Kim, K., & Choi, S. H. (2022). *Journal of Lipid and Atherosclerosis*, 11(3), 250. <https://doi.org/10.12997/jla.2022.11.3.250>
- Kosmas, C. E., Martinez, I., Sourlas, A., Bouza, K. V., Montan, P. D., & Garcia, M. J. (2022). *Clin Pharmacol Adv Appl*, 14, 105–110. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S345072>
- Kosmas, C. E., Martinez, I., Sourlas, A., Bouza, K. V., Montan, P. D., & Garcia, M. J. (2021). *Drug Interactions & Contraindications*, 8(3), Article e210803. <https://doi.org/10.7573/DIC.2021-8-3>
- Paulina, A., Perangin Angin, M., & Hidayaturahmah, R. (2023). Evaluasi penggunaan obat kolesterol pada pasien hiperlipidemia di instalasi rawat jalan Rumah Sakit Mutiara Bunda.
- Pebiansyah, A., Putri, D. M., Sudrajat, A., Ramadhan, A., & Andriani, A. (2023). Education of cholesterol disease and the use of simvastatin drugs in Rancah District, Ciamis Regency. *Jurnal Mandala Pengabdian Masyarakat*, 4(1), 85–90. <https://doi.org/10.35311/jmpm.v4i1.155>
- Setiani, A. (2022). Gambaran faktor yang mempengaruhi kadar kolesterol pada pasien hiperkolesterolemia di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
- Trijuliamos Manalu, R., Meheda, I. O., & Octaviani, C. (2021). Penghambatan aktivitas HMG-CoA reductase dari senyawa aktif jahe (*Zingiber officinale*): Studi in-silico. Retrieved from <http://www.rscb.org/pdb>
- Utama, R. D., & Indasah. (2021). Kolesterol dan penanganannya. STRADA Press.
- Wu, P., Li, Y., Zhou, J., Zhang, J., & Lin, J. (2022). Integrating gene expression and clinical data to identify drug repurposing candidates for hyperlipidemia and hypertension. *Nature Communications*, 13(1), Article 5432. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27751-1>
- Yiu, H. H. E., Chan, Y. T., Cheung, M. L., & Lee, C. H. (2024). Lipid-lowering agent preferences among patients with hypercholesterolemia: A focus group study. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*, 17(1). <https://doi.org/10.1080/20523211.2024.2421261>
- Yuliana, A., Wardani, S. G., Wibowo, D., & Pratiwi, R. (2020). Fermentation and determination of anti-cholesterol monakolin K from different *Monascus purpureus* isolates.