

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS KLINIK SIMVASTATIN DAN
ATORVASTATIN TERHADAP PROFIL LIPID DARAH: STUDI
KASUS DI RUMAH SAKIT UNIVERSITAS HASANUDDIN**

STUDY ON THE CLINICAL EFFECTIVENESS OF SIMVASTATIN
AND ATORVASTATIN ON THE BLOOD LIPID PROFILES: A
CASE STUDY AT HASANUDDIN UNIVERSITY HOSPITAL

WENRY DESTON LATIF

N012191016



FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS KLINIK SIMVASTATIN DAN
ATORVASTATIN TERHADAP PROFIL LIPID DARAH: STUDI
KASUS DI RUMAH SAKIT UNIVERSITAS HASANUDDIN**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Farmasi

Disusun dan diajukan oleh

WENRY DESTON LATIF

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR

2022

LEMBAR PENGESAHAN

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS KLINIK SIMVASTATIN DAN
ATORVASTATIN TERHADAP PROFIL LIPID DARAH : STUDI
KASUS DI RUMAH SAKIT UNIVERSITAS HASANUDDIN**

Disusun dan diajukan oleh

**WENRY DESTON LATIF
N012191016**

telah dipertahankan dihadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Magister Farmasi Klinik
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin

pada tanggal 20 Juli 2022

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan
Menyetujui,

Pembimbing Utama

apt. Muhammad Aswad, Ph.D
NIP. 19800101 20031 2 004

Pembimbing Pendamping

apt. Muji Akbar Bahar, Ph.D.
NIP. 19860516 200912 1 005

Ketua Program Studi Magister
Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi

apt. Muhammad Aswad, Ph.D
NIP. 19800101 20031 2 1004

Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin,

Prof. Dr. rer.nat. Apt. Marianti A.Manggau
NIP. 19750925 20012 1 002



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Wenry Deston Latif
NIM : N012191016
Program studi : Farmasi
Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

"Perbandingan Efektivitas Klinik Simvastatin Dan Atorvastatin Terhadap Profil Lipid Darah: Studi Kasus Di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin"

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain bahwa tesis yang saya tulis ini benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 1 Agustus 2022

Vari Menyatakan

METERAI
TEMPEL
BD12FAJX968417495
wenry Deston Latif

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Tuhan yang Maha Esa, karena atas Rahmat dan Hidayah-Nya sehingga Tesis yang berjudul “Perbandingan Efektivitas Klinik Simvastatin Dan Atorvastatin Terhadap Profil Lipid Darah: Studi Kasus Di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin” bisa diselesaikan.

Penulis menyadari bahwa kekurangan yang terdapat dalam Tesis ini, sebagai akibat keterbatasan pengetahuan penulis. Olehnya itu, penulis selalu membuka diri untuk menerima kritik dan saran konstruktif dari berbagai pihak sebagai supaya penyempurnaan Tesis ini.

Dalam penyusunan Tesis ini, penulis mendapat bantuan, dorongan dan semangat serta bimbingan dari berbagai pihak. Olehnya itu, suatu kewajiban bagi penulis untuk menyampaikan rasa terima kasih yang tulus dan ikhlas, serta penghargaan yang setinggi-tingginya, terutama kepada:

1. Tuhan yang Maha Esa yang telah memberikan kemudahan dalam penulisan ini, hamba senantiasa bersyukur atas segala limpahan nikmat dan rahmat yang senantiasa Engkau berikan.
2. apt. Muhammad Aswad, Ph.D. dan apt. Muh. Akbar Bahar, M. Pharm.Sc., Ph.D. yang telah banyak meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan, saran dan dukungan selama proses penelitian sampai pada penyelesaian Tesis ini.

3. Prof. Dr. rer-nat. apt. Marianti A.Manggau, apt.Yusnita Rifai, S.Si., M.Pharm, Ph.D, apt. Yulia Yusrini Djabir, M.Si., MBM.Sc., Ph.D. yang telah memberikan masukan, koreksi dan saran dalam penyusunan Tesis ini. Tidak Lupa pula penulis mengucapkan Terima Kasih kepada Dekan/Wakil Dekan, Ketua Prodi, Staf Dosen, Akademik, Perpustakaan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
4. Direktur Rumah Sakit Universitas Hasanuddin beserta jajarannya (terkhusus Instalasi Rekam Medik) telah mengizinkan melakukan penelitian.
5. Kedua orang tua tercinta (Ayahanda Latif dan ibunda Margaretha Pa'pak Kaditti) yang telah banyak berkorban dan tidak mengenal lelah dalam mengasuh, membesarkan, membina dan mendidik serta menyantuni penulis sejak kecil hingga saat ini. Serta saudara-saudara penulis (Ruth Resty Latif, Lory Iswanto Latif, Rinto Patandianan, Kieral Aron Patandianan, Kristan Patandianan dan Keiyon Patandianan) yang telah membantu doa dalam rangka penyelesaian studi penulis.
6. Pratiwi Damayanti sebagai istri saya yang telah mendengar keluh kesah serta selalu mendukung saya dalam pendidikan.

7. Rekan-rekan mahasiswa/i Magister Farmasi Angkatan 2019 yang tidak sempat disebutkan satu-persatu atas kerjasamanya selama ini.
8. Terima kasih buat Welliam, Adven, Hildyah, Alfi, Putri, Elsy, Ode, Trito, Aldila dan Esta atas motivasi dan kerjasamanya.

Penulis menyadari bahwa penyusunan tesis ini tidak luput dari kesalahan karena penulis selaku manusia biasa yang kapasitas ilmunya masih sangat terbatas. Oleh karena itu, penulis harapkan masukan dan kritikan yang bersifat konstruktif untuk perbaikan selanjutnya. Akhirnya, penulis berharap semoga tesis ini bermanfaat bagi yang membutuhkan.

Makassar, 1 Agustus 2022

Penyusun

Wenry Deston Latif

ABSTRAK

WENRY DESTON LATIF. “*Perbandingan Efektivitas Klinik Simvastatin Dan Atorvastatin Terhadap Profil Lipid Darah : Studi Kasus Di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin*” (Dibimbing Oleh Muhammad Aswad dan Muh. Akbar Bahar).

Simvastatin dan atorvastatin merupakan obat golongan statin yang bekerja dengan menghambat enzim HMG CoA reduktase. Tujuan penelitian ini adalah mengevaluasi efektivitas klinik simvastatin dan atorvastatin dalam mempengaruhi profil lipid darah pasien dislipidemia di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin Makassar. Penelitian ini menggunakan metode *cross sectional* dengan sampel penelitian yaitu data rekam medik pasien dislipidemia yang menggunakan simvastatin 10 mg dan atorvastatin 20 mg yang dirawat di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin pada periode 2017-2020. Efektivitas obat golongan statin dinilai dari perubahan nilai LDL, TC, TG, dan HDL sebelum dan setelah penggunaan obat. Analisis regresi linear digunakan untuk menilai perbedaan efek simvastatin dan atorvastatin terhadap parameter lipid darah. Dibandingkan dengan simvastatin 10 mg, perbedaan efek atorvastatin 20 mg terhadap nilai LDL, TC, TG dan HDL, berturut-turut adalah $12,11 \pm 20,60$ (95% CI: -28,90-53,21), $-11,70 \pm 11,30$ (95% CI: -14,84-38,24), $-5,02 \pm 11,54$ (95% CI: -28,04-18,00) dan $0,42 \pm 4,04$ (95% CI: -7,65-8,48). Hasil analisis menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna dalam efektivitas klinik atorvastatin 20 mg dan simvastatin 10 mg terhadap profil kadar lipid darah pasien dislipidemia.

Kata kunci: Atorvastatin, simvastatin, profil lipid darah

ABSTRACT

WENRY DESTON LATIF. *“Study on The Clinical Effectiveness Of Simvastatin and Atorvastatin on The Blood Lipid Profiles: A Case Study At Hasanuddin University Hospital”* (Supervised by Muhammad Aswad dan Muh. Akbar Bahar).

Simvastatin and atorvastatin are statin drugs that work by inhibiting the HMG CoA reductase enzyme. The use of simvastatin and atorvastatin in patients with dyslipidemia can affect blood lipid profiles because of the differences in drug structure. This study aimed to evaluate the clinical effectiveness of simvastatin and atorvastatin in improving the blood lipid profiles of patients with dyslipidemia at the Hasanuddin University Hospital Makassar. This research is a cross-sectional study using medical records of dyslipidemic patients treated with simvastatin 10 mg and atorvastatin 20 mg in the Hasanuddin University Hospital from 2017 to 2020. The effectiveness of statin drugs was assessed based on the changes in the values of Low-Density Lipoprotein (LDL), Total Cholesterol (TC), Total Triglyceride (TG), and High-Density Lipoprotein (HDL) before and after the treatment. Linear regression analysis was applied to analyze the differences in the clinical effectiveness of simvastatin and atorvastatin on the blood lipid parameters. Compared with simvastatin 10 mg, the differences in the effect of atorvastatin 20 mg on LDL, TC, TG and HDL values were 12.11 ± 20.60 (95% CI: -28.90-53.21), -11.70 ± 11.30 (95% CI: -14.84-38.24), -5.02 ± 11.54 (95% CI: -28.04-18.00) and 0.42 ± 4.04 (95% CI: -7.65-8.48), respectively. The results indicate that atorvastatin users had better TC, HDL, and TG levels than simvastatin users.

Meanwhile, simvastatin users had better LDL levels than atorvastatin users. Due to the limited samples, statistical analysis indicates that the differences did not reach the significant threshold. Therefore, a future study with adequate power is needed to ascertain the comparative effectiveness of these statins in Indonesian dyslipidemic patients.

Keywords: Atorvastatin, simvastatin, blood lipid profile

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB I : PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	5
BAB II : TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. Statin.....	6
1. Simvastatin	13
2. Atorvastatin.....	14
B. Kolesterol	15
C. Dislipidemia.....	19
1. Epidemiologi Dislipidemia.....	20
2. Faktor yang mempengaruhi terjadinya dislipidemia.....	21
D. Kerangka Teori.....	23
E. Kerangka Konsep.....	24
BAB III : METODE PENELITIAN.....	25
A. Rancangan Penelitian	25
B. Waktu dan Lokasi Penelitian.....	25
C. Populasi dan Sampel Penelitian.....	25

1. Populasi.....	25
2. Sampel.....	26
D. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	26
1. Variabel Penelitian	26
2. Definisi Operasional.....	27
E. Pengumpulan Data	29
F. Analisis Data Secara Statistik	29
BAB IV : HASIL DAN PEMBAHASAN.....	31
BAB V : PENUTUP	40
A. Kesimpulan	40
B. Saran	40
DAFTAR PUSTAKA.....	41
LAMPIRAN.....	45

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik obat statin	11
Tabel 2. Definisi operasional penelitian	27
Tabel 3. Karakteristik dari pasien pengguna simvastatin 10 mg dan atorvastatin 20 mg : (n = 71)	31
Tabel 4. Perbandingan karakteristik dasar pengguna simvastatin 10 mg dan atorvastatin 20 mg	33
Tabel 5. Perbandingan efek simvastatin 10 mg dan atorvastatin 20 mg pada profil lipid sebelum dan sesudah terapi.....	35

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Rumus Struktur Obat Golongan Statin	7
Gambar 2. HMG CoA berikatan dengan atorvastatin	10
Gambar 3. Alur Biosintesis Kolesterol	16
Gambar 4. Reaksi Biosintesis Mevalonat.....	17
Gambar 5. Pembentukan kolesterol	18
Gambar 6. Kerangka teori penelitian.....	23
Gambar 7. Kerangka konsep penelitian	24

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Kode Etik	45
Lampiran 2. Dokumentasi Penelitian	46
Lampiran 3. Analisis statistik.....	46

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kolesterol adalah sterol utama pada jaringan hewan yang berperan dalam berbagai proses metabolisme yang penting pada tubuh manusia. Kolesterol merupakan komponen struktural yang membentuk membran sel dan memainkan peran dalam menjaga fluiditas membran. Selain itu, kolesterol juga merupakan substrat dari hormon-hormon steroid yang dapat menghasilkan estrogen, progesteron, testosterone dan vitamin D. Kemudian, kolesterol juga berperan dalam proses persinyalan seluler dan apoptosis (Soliman, 2018; Trapani et al., 2012).

Kolesterol yang bersifat hidrofobik terdistribusi dalam darah dalam bentuk makromolekul yang disebut sebagai lipoprotei. Ini terdiri dari kilomikron, *Very LowDensity Lipoprotein* (VLDL), *Low Density Lipoprotein* (LDL), dan *High Density Lipoprotein* (HDL). LDL membawa kolesterol ke jaringan perifer, sementara HDL bertanggung jawab terhadap transpor kolesterol dari jaringan perifer menuju hati untuk sintesis asam empedu dan steroid (Soliman, 2018). Kedua lipoprotein ini berperan penting sebagai penanda awal dislipidemia pada tubuh.

Dislipidemia merujuk pada kondisi tidak normal dari satu atau lebih jenis lipoprotein tersebut pada darah. Contohnya, seperti kondisi saat kadar LDL dan trigliserida yang terlalu tinggi, dan kadar HDL yang rendah (Yuan et al., 2021). Dislipidemia merupakan pencetus terjadinya *Cardiovascular Disease* (CVD), oleh karena itu, penghambatan pembentukan kolesterol dapat mencegah penyakit tersebut (Shuhaili et al., 2017).

Statin merupakan pilihan pertama penatalaksanaan pasien yang mengalami dislipidemia. Obat ini bekerja dengan menghambat fungsi 3-hydroxy-3-methyl-glutary coenzyme reductase (HMG CoA reductase) yang merupakan kunci dari sintesis kolesterol (Pose et al., 2019; Shuhaili et al., 2017). Kolesterol mengalami biosintesis yang kompleks melalui 25 reaksi katalisasi dari beberapa enzim diantaranya adalah enzim HMG CoA reductase. Enzim ini merupakan enzim yang utama dalam biosintesis kolesterol sehingga menjadi target utama dalam pengobatan hiperkolesterolemia (Moorthy et al., 2015).

Penelitian yang dilakukan oleh Xiodan Zhang, *et al.* (2020) menunjukkan bahwa penggunaan obat golongan statin yang berbeda dapat mempengaruhi profil lipid darah yang berbeda (Zhang et al., 2020). Walaupun antar golongan statin memiliki mekanisme yang sama, namun terdapat perbedaan struktur kimia dari obat-obat golongan statin yang dapat mempengaruhi absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresinya (Schachter, 2005). Secara struktur kimia, perbedaan simvastatin dan

atorvastatin terletak pada cincin yang mengikat statin itu sendiri, yang akan berikatan secara kovalen dengan HMG-CoA reduktase. Akibatnya, perbedaan tersebut mempengaruhi nilai konstanta inhibitor enzim (Ki) terhadap HMG-CoA reductase. Nilai Ki simvastatin yang lebih besar dibandingkan atorvastatin menunjukkan ikatan simvastatin dengan HMG-CoA reduktase lebih kuat dibandingkan atorvastatin (Murphy et al., 2020). Selain nilai Ki, struktur atorvastatin yang memiliki daerah hidrofobik lebih banyak sehingga menyebabkan ikatannya dengan HMG-CoA reduktase jauh lebih baik (Murphy et al., 2020).

Beberapa tahun terakhir dalam dunia farmasi terjadi perubahan dari farmasi yang berpusat hanya pada penyedia obat, menjadi farmasi yang berpusat pada pasien untuk memberikan kebutuhan informasi yang dibutuhkan oleh pasien (Alsharif & Faulkner, 2020). Untuk melakukan pemberian informasi obat dibutuhkan beberapa pendekatan diantaranya pendekatan secara kimia untuk mengetahui aktivitas terapeutik dari struktur molekul dari obat (Roche, 2005). Di Brazil pembelajaran menggunakan kimia medisinal dijadikan dasar untuk mendiskusikan efek farmakoterapi suatu obat, dengan latar belakang *Structure Activity Relationship* (SAR) sebagai informasi untuk penerapan klinis (Fernandes, 2018). Pengenalan basis struktur kimia digunakan untuk melihat fungsi obat, metabolisme obat, jalur transduksi obat dan pengikatan obat ke reseptornya sehingga dapat

dilakukan evaluasi terhadap afinitas reseptor, selektivitas pengikatan obat dan reseptor, distribusi, metabolisme dan ekskresi (Roche, 2005).

Pada penelitian ini dilakukan investigasi mengenai evaluasi efektivitas klinis golongan statin terhadap profil lipid darah pasien dislipidemia di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin. Obat golongan statin yang akan diteliti pada penelitian ini adalah simvastatin 10 mg dan atorvastatin 20 mg. Kedua obat ini adalah golongan statin yang paling banyak digunakan dalam layanan kesehatan di Indonesia (Handayani & Simatupang, 2019).

B. Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini adalah bagaimana perbandingan efektivitas klinik simvastatin dan atorvastatin terhadap profil lipid darah pasien di rumah sakit Universitas Hasanuddin.

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan efektivitas klinik terhadap terhadap profil lipid darah pasien di rumah sakit Universitas Hasanuddin.

D. Manfaat Penelitian

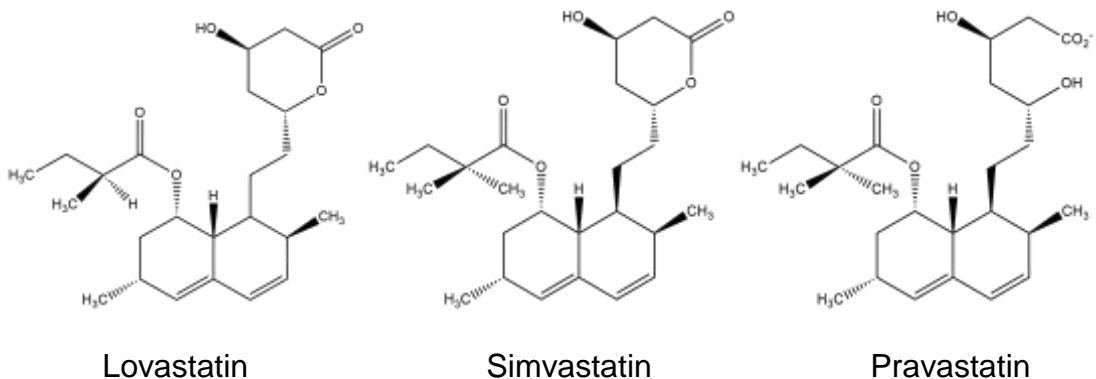
Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan pengembangan ilmu pengetahuan di bidang kesehatan, terkhusus dalam bidang farmasi klinik pada pemanfaatan dan evaluasi terapi.

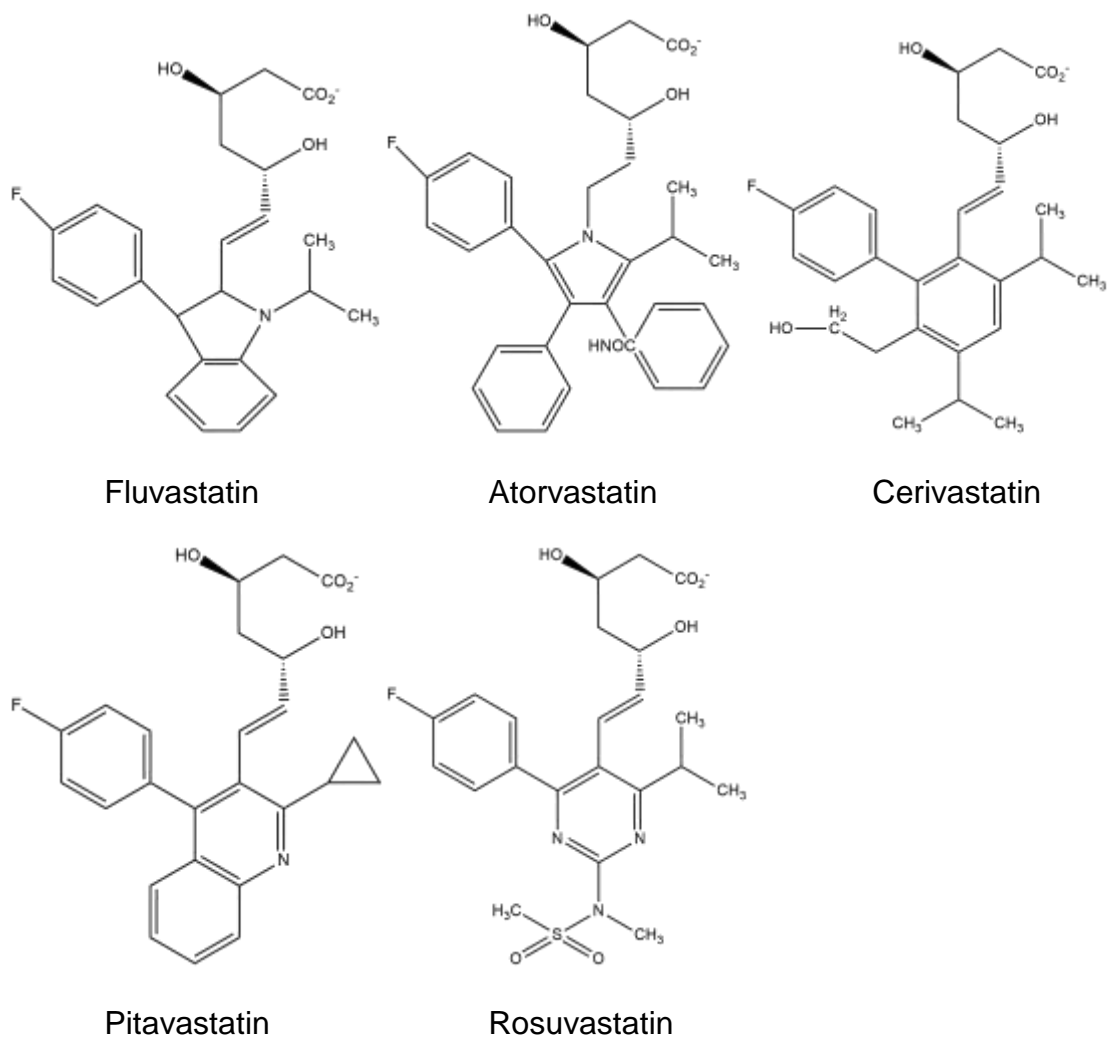
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Statin

Statin adalah senyawa yang disintesis dari mikroba *Penicillium citrinum* yang berfungsi sebagai penghambat HMG CoA reductase. Tiga produk lain yaitu simvastatin, lovastatin dan pravastatin disintesis dari fungi *Aspergillus terreus* dan *Monascus ruber* sedangkan untuk atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin, pitavastatin dan rosuvastatin merupakan produk sintesis (Roche, 2005; Schachter, 2005). Statin memberikan efek terapeutik dengan cara menghambat HMG-CoA reductase sehingga tidak terbentuk asam mevalonat yang merupakan senyawa pembentuk kolesterol (Feely & O'Connor, 1991; Roche, 2005).





Gambar 1. Rumus Struktur Obat Golongan Statin

(sumber: Roche, 2005)

Struktur dari obat golongan statin ditunjukkan pada gambar 1. dibagi menjadi 2 segmen:

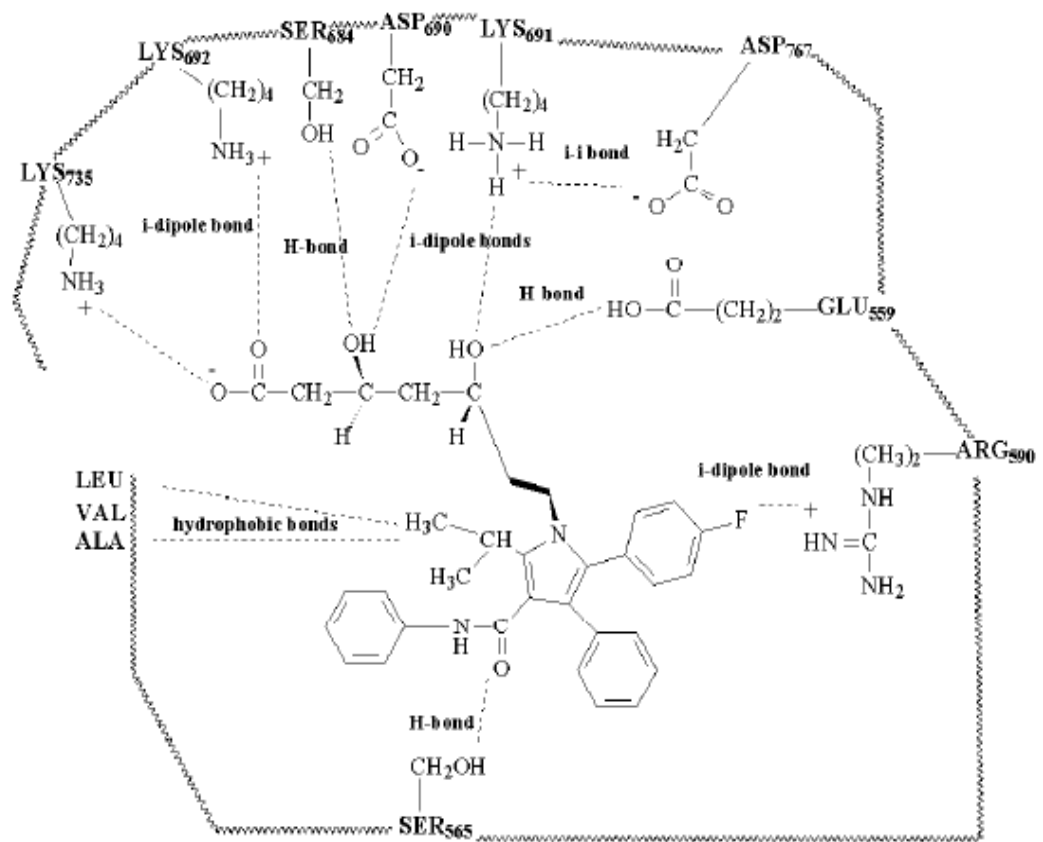
1. Farmakofor: segmen asam dihydroxyheptanoic, yang merupakan analog dari enzim HMG-CoA target
2. Bagian farmakofor yang terdiri dari:

- Struktur cincin hidrofobik kompleks yang secara kovalen terkait dengan analog substrat dan terlibat dalam pengikatan dengan enzim HMG-CoA reduktase. Struktur cincin dapat direduksi sebagian naftalena (lovastatin, simvastatin, pravastatin), pirol (atorvastatin), indol (fluvastatin), pirimidin (rosuvastatin), piridin (cerivastatin), atau kuinolin (pitavastatin).
- Gugus samping pada cincin menentukan kelarutan (hidrofobisitas)

Perbedaan fungsional antara statin alami dan sintetik bergantung pada kemampuannya untuk berinteraksi dan menghambat reduktase HMG-CoA dan pada hidrofobitasnya. Statin yang terbentuk secara sintesis diketahui membentuk lebih banyak interaksi dengan HMG-CoA reduktase karena karakteristik strukturnya. Atorvastatin dan rosuvastatin memiliki interaksi pengikatan hidrogen tambahan. Selain itu, rosuvastatin juga menunjukkan interaksi polar antara gugus metana sulfonamida dan enzim HMG-CoA reduktase. Dengan sifat struktur tersebut, rosuvastatin memiliki efek paling efisien untuk menurunkan aktivitas enzim HMG-CoA reduktase hingga 50%. Pravastatin dan rosuvastatin lebih bersifat hidrofilik karena gugus hidroksil polar dan gugus metana sulfonamida. Fluvastatin, lovastatin, atorvastatin, dan simvastatin adalah senyawa yang relatif lipofilik. Statin lipofilik (kecuali pitavastatin dan cerivastatin) memiliki sifat bioavailabilitas sistemik yang rendah. Statin lipofilik dapat secara pasif menembus sel-sel jaringan ekstrahepatik, kemungkinan menyebabkan efek samping seperti keracunan

otot. Di sisi lain, statin hidrofilik lebih hepato selektif karena bergantung pada mekanisme transpor aktif untuk masuk ke hati; karenanya, obat tersebut dikeluarkan oleh jaringan ekstrahepatik (Shuhaili et al., 2017).

Pengikatan statin dengan reseptornya dengan cara pengikatan asam dehidro hepatik dari statin yang mengikat HMG CoA memiliki ikatan elektrostatik, ion dipol dan hidrogen yang terlibat di dalamnya. Pada gambar dua ditunjukkan pengikatan yang terjadi pada Atom anionik C1 oksigen karboksilat berikatan pada Lys735 melalui ikatan ion-ion, oksigen kedua (karbonil) dari gugus karboksilat berikatan secara dipol ion-dipol terhadap Lys 692 dimana oksigen karbonil bersifat Δ^- dan Lys bersifat kationik, hidrogen dari gugus C3-OH berikatan secara ion-dipol dengan anionik Asp690, atom oksigen dari C3-OH berikatan hidrogen dengan Ser684 yang berfungsi sebagai pendonor ion H, dan hidrogen dengan gugus C5-OH berikatan secara ionic dan hidrogen terhadap Lys691, Glu559 dan Asp767. Dengan adanya ikatan yang memanfaatkan fleksibilitas reseptor HMG, statin mengikat pada HMG sehingga membentuk bagian yang bersifat hidrofobik (Roche, 2005).



Gambar 2. HMG CoA berikatan dengan atorvastatin

(sumber: Roche, 2005)

Beberapa interaksi juga ditunjukkan pada gambar 2. Antara statin dan HMG CoA, di mana Atom Δ - F dari gugus fluorofenil berikatan secara ion dipol terhadap kationik Arg590, substituent kaya karbon metilbutirat, isopropil dan metil pada cincin statin yang berikatan secara hidrofobik pada Leu562, Val683, Leu853, Ala856, dan Leu857 pada enzim, Oksigen karbonil dari rantai samping amida dari atorvastatin dan rantai samping sulfonamide dari

rosuvastatin berinteraksi menggunakan ikatan hidrogen terhadap Ser565 (Roche, 2005).

Tabel 1. Karakteristik obat statin

Nama Obat	Derivat	Cincin	Kelarutan	Bentuk aktif	Metabolisme	Klirens
Atorvastatin	Sintetik	Pyrrrole	Lipofilik	Asam hidroksi aktif	CYP3A4	Hati
Cerivastatin	Sintetik	Pyridine	Lipofilik	Asam hidroksi aktif	Various CYP3A4	Hati
Fluvastatin	Sintetik	Indole	Lipofilik	Asam hidroksi aktif	CYP2C9	Hati
Lovastatin	Fungal	Naphthalene	Lipofilik	Lakton inaktif	CYP3A4	Hati
Pitavastatin	Sintetik	Quinoline	Lipofilik	Asam hidroksi aktif	Non-CYP450 Limited CYP1C9/19	Hati
Pravastatin	Fungal	Naphthalene	Hidrofilik	Asam hidroksi aktif	Non-CYP450	Hati dan Ginjal
Rosuvastatin	Sintetik	Pyridine	Hidrofilik	Asam hidroksi aktif	Non-CYP450 Limited CYP1C9/8	Hati dan Ginjal
Simvastatin	Fungal	Naphthalene	Lipofilik	Lakton inaktif	CYP3A4	Hati

(sumber : Ward et al., 2019)

Statin berbeda dalam karakteristik farmakokinetiknya karena sebagian dari bentuk pemberiannya dan sebagian karena lipofilisitasnya (Tabel 1). Simvastatin dan lovastatin diberikan sebagai bentuk lakton tidak aktif yang diubah menjadi bentuk aktif di dalam tubuh. Sebaliknya, atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin, dan pitavastatin diberikan dalam bentuk asam aktif. Statin hidrofilik membutuhkan serapan yang dimediasi oleh

pembawa ke dalam hati, sedangkan statin lipofilik dapat berdifusi secara pasif melalui membran sel, yang menurunkan hepato selektivitas karena dapat berdifusi ke jaringan lain (Ward et al., 2019).

Statin lipofilik memiliki bioavailabilitas yang rendah karena metabolisme tahap pertama yang terjadi di hati. Meskipun fluvastatin, cerivastatin, dan pitavastatin bersifat lipofilik, bioavailabilitas-nya masing-masing sekitar 24% (19% - 29%), 60%, dan 80%, yang secara signifikan lebih tinggi daripada rosuvastatin dan pravastatin. Pravastatin adalah satu-satunya statin yang tidak terikat pada protein plasma. Karena paparan sistemik terhadap obat yang tidak terikat, tingkat aktivitas farmakologinya relatif rendah, dan tingkat sirkulasi statin ini lebih tinggi dibandingkan dengan yang lain. Pravastatin, cerivastatin, pitavastatin, rosuvastatin, dan atorvastatin membutuhkan anion organik yang mengangkut polipeptida C (OATP1B1) untuk melintasi membran basolateral dan apikal hepatosit (Shuhaili et al., 2017).

Bentuk utama metabolisme obat untuk kebanyakan statin terjadi melalui enzim CYP450. Yang paling umum subkategori enzim CYP450 untuk metabolisme statin adalah sistem enzim CYP3A4 dan CYP2C9. Simvastatin, atorvastatin, dan lovastatin dimetabolisme oleh enzim CYP3A4, sedangkan fluvastatin, pitavastatin, dan rosuvastatin dimetabolisme oleh enzim CYP2C9. Karena CYP3A4 adalah enzim yang paling umum terlibat dalam metabolisme obat, simvastatin, atorvastatin, dan lovastatin akan lebih banyak mengalami

interaksi obat yang mungkin memerlukan intervensi (Wiggins et al., 2016). Selain itu, semua statin adalah substrat dari beberapa transporter membran (Ward et al., 2019). Statin lipofilik menunjukkan aktivitas yang efisien di kedua bagian hepatic dan ekstrahepatic, dimana statin hidrofilik lebih hepato selektif (Shuhaili et al., 2017).

1. **Simvastatin** (Althanoon et al., 2020; Grundy et al., 2019)

- Farmakodinamik

Simvastatin merupakan golongan obat statin yang secara kompetitif menghambat 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG CoA) reduktase, enzim yang terlibat dalam sintesis kolesterol di hati. Inhibisi enzim ini akan menyebabkan penurunan kadar kolesterol total, *low density lipoprotein* (LDL), apolipoprotein B, dan trigliserida (TG). Peningkatan konsentrasi LDL dan TG serta rendahnya kadar HDL pada plasma dapat menjadi faktor risiko aterosklerosis dan penyakit kardiovaskuler. Sehingga dengan menurunnya kadar LDL dan TG, simvastatin dapat mengurangi risiko morbiditas dan mortalitas dari penyakit kardiovaskuler.

- Farmakokinetik

Absorpsi: Simvastatin diabsorpsi secara oral sebagai *prodrug* lakton yang akan mengalami reaksi hidrolisis menjadi bentuk aktif berupa asam hidroksil dengan bioavailabilitas sebesar 5%. Absorpsi simvastatin tidak dipengaruhi oleh makanan.

Distribusi: Simvastatin yang merupakan statin lipofilik terdistribusi melalui mekanisme difusi pasif.

Metabolisme: Simvastatin dimetabolisme oleh enzim sitokrom CYP3A4 di hati menjadi metabolit aktif berupa hidroksisimvastatin, hidoksimetilsimvastatin, dan eksometilensimvastatin.

Ekskresi: Ekskresi simvastatin utamanya melalui empedu dengan waktu paruh simvastatin selama 3 jam.

2. **Atorvastatin** (Althanoon et al., 2020)

- Farmakodinamik

Atorvastatin adalah obat penghambat kompetitif enzim HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A) reduktase, yang mengkatalisis konversi HMG-CoA menjadi mevalonat, langkah awal yang membatasi laju dalam biosintesis kolesterol. Atorvastatin bekerja terutama di hati, di mana penurunan konsentrasi kolesterol hati merangsang upregulasi reseptor low-density lipoprotein (LDL) di hati, yang meningkatkan penyerapan LDL pada hati. Atorvastatin juga mengurangi Very-Low-Density Lipoprotein-Cholesterol (VLDL-C), serum trigliserida (TG) dan Intermediate Density Lipoproteins (IDL), serta jumlah partikel yang mengandung apolipoprotein B (apo B), tetapi meningkatkan High-Density Kolesterol Lipoprotein (HDL-C).

Farmakokinetik

Absorpsi : Atorvastatin diabsorpsi secara oral dalam bentuk yang telah aktif dengan bioavailabilitas sebesar 12%. Absorpsi atorvastatin dipengaruhi oleh makanan.

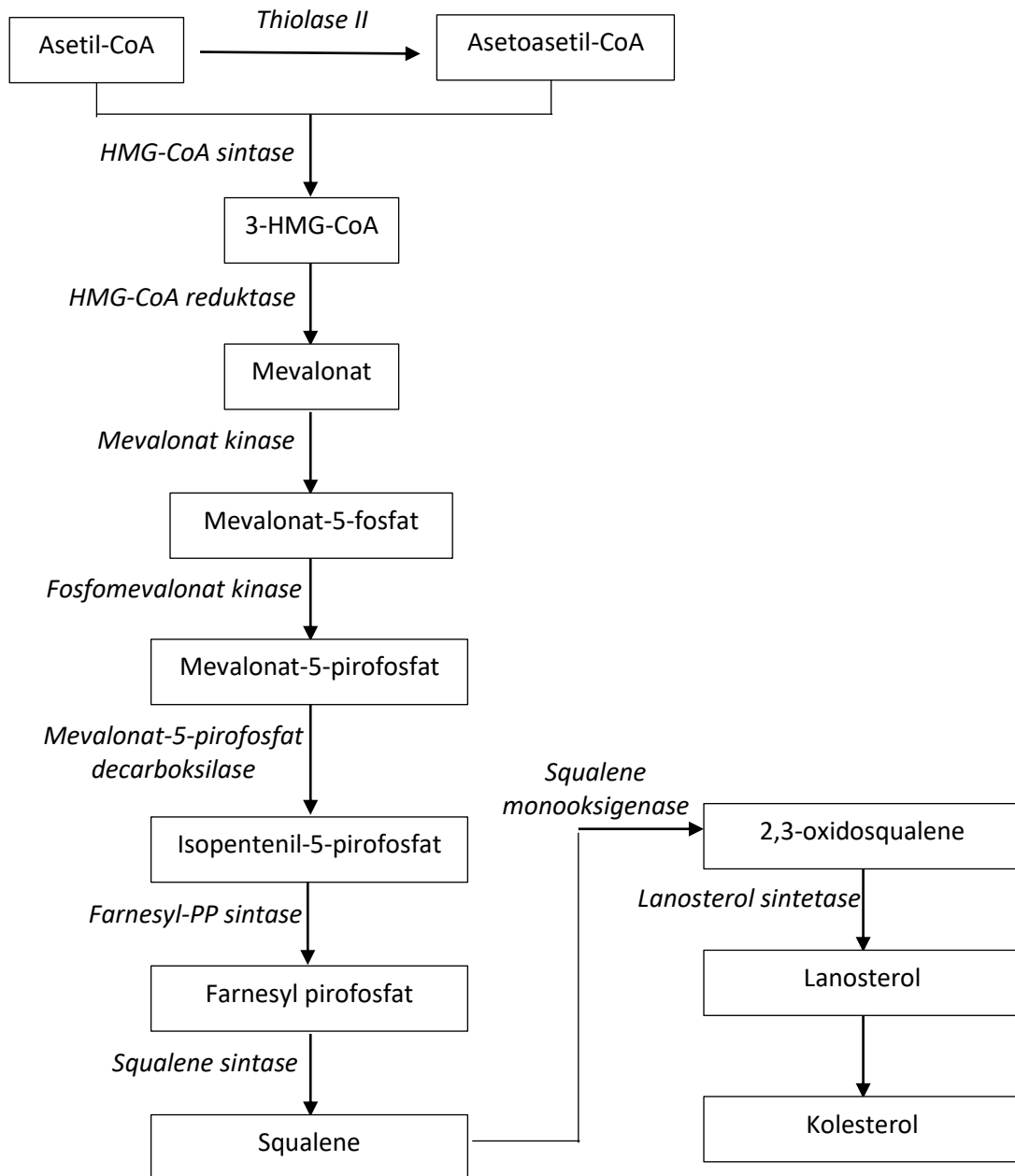
Distribusi : Atorvastatin yang merupakan statin lipofilik terdistribusi melalui mekanisme difusi pasif dengan volume distribusi 381 L.

Metabolisme : Atorvastatin dimetabolisme oleh enzim sitokrom CYP3A4 di hati menjadi metabolit aktif 2-hidroksiatorvastatin atau 4-hidroksiatorvastatin.

Ekskresi : Ekskresi atorvastatin utamanya melalui empedu dengan waktu paruh atorvastatin selama 14 jam.

B. Kolesterol

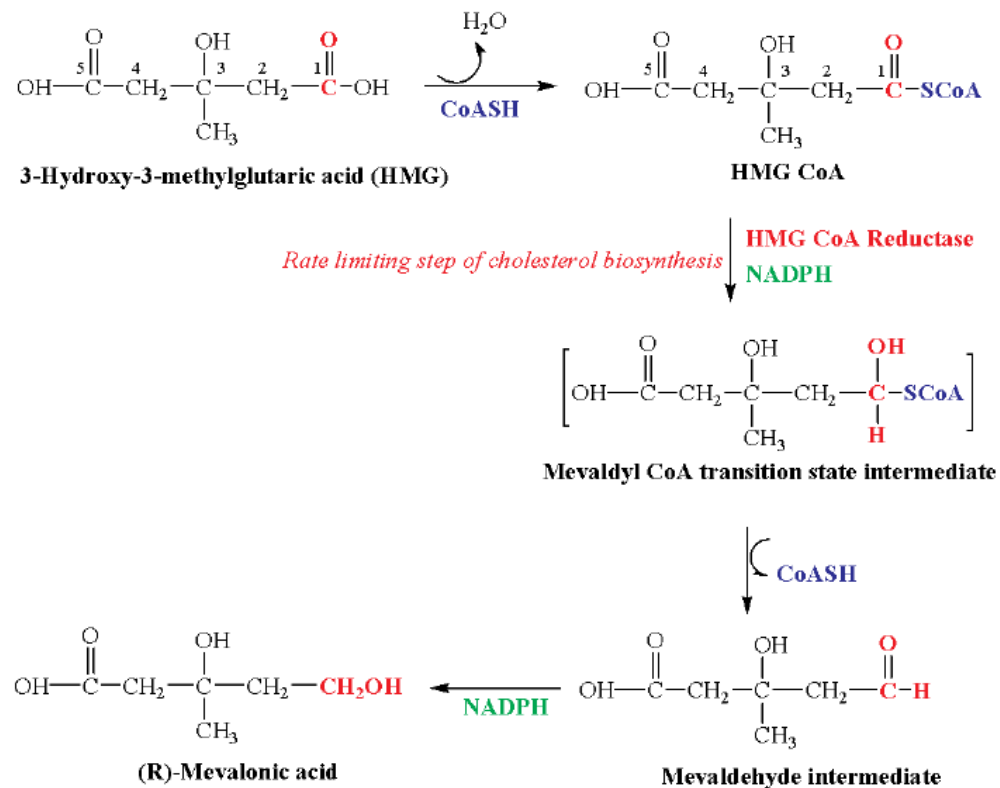
Kolesterol merupakan sterol utama yang berada pada jaringan tubuh manusia yang berperan penting pada proses yang terjadi di tubuh manusia. Selain itu, cincin kolesterol merupakan prekursor pembentukan hormon steroid seperti estrogen, progesteron, testosteron dan prekursor sintesis vitamin D (Soliman, 2018).



Gambar 3. Alur Biosintesis Kolesterol

(Sumber : Cerqueira et al., 2016)

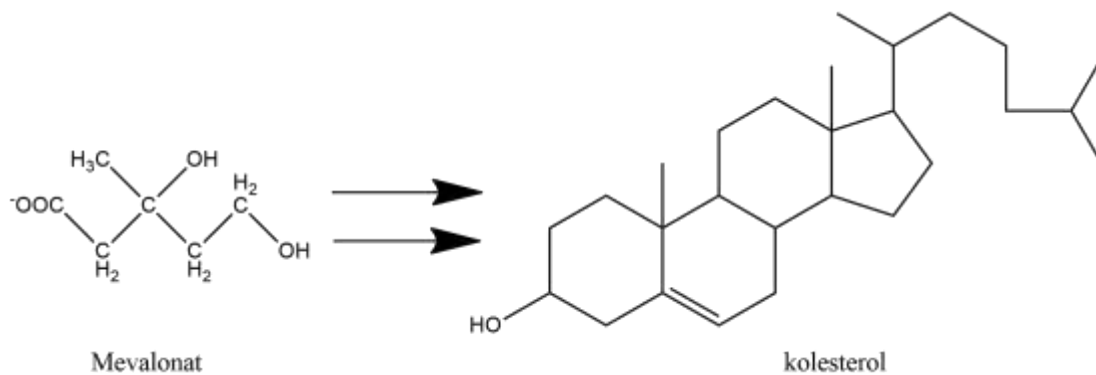
Kolesterol dibiosintesis melalui reaksi enzimatik dan 25-30 reaksi kimia bersama asetat yang merupakan prekursornya. Pada gambar 3. di tunjukkan alur biosintesis kolesterol yang diawali dengan reduksi HMG CoA oleh enzim HMG CoA reductase hingga membentuk mevalonat, kemudian akan membentuk isopentasil yang merupakan isopropen aktif. Pada fase berikutnya terjadi kondensasi dari enam molekul isopentasil pyrophospat menjadi squalene dan pada fase akhirnya membentuk kolesterol (Silva Afonso et al., 2018; Soliman, 2018).



Gambar 4. Reaksi Biosintesis Mevalonat

(Sumber : Roche, 2005)

Reaksi biosintesis Mevalonat yang ditunjukkan pada gambar 4. Memerlihatkan salah satu karboksil HMG CoA mengalami reduksi menjadi alkohol, melepaskan CoA dan membentuk mevalonat. Reaksi katalisis oleh HMG CoA reductase tersebut menggunakan NADPH tereduksi sebagai donor hydrogen. Mevalonat yang menerima gugus fosforil dari ATP untuk membentuk 5-fosfo mevalonat. Senyawa ini menerima fosfat lain untuk membuat mevalonate-5-pyrophosphate. Setelah fosforilasi ketiga, senyawa tidak stabil terbentuk, dan mengalami dekarboksilasi sehingga menghasilkan isopentenyl pyrophosphate (Young & Gaw, 2012).



Gambar 5. Pembentukan kolesterol

(sumber : Young & Gaw, 2012)

Tiga molekul ATP yang diperlukan untuk sintesis kolesterol digunakan dalam tahapan dari mevalonat hingga isopentenyl pyrophosphate. Senyawa ini diubah oleh isomerase menjadi dimetilalil pyrophosphate dengan ikatan rangkap yang terletak pada posisi berbeda. Isopentenil pirofosfat dan dimetilalil pyrophosphate terkondensasi membentuk geranyl pyrophosphate,

yang mengandung 10 karbon. Geranyl pyrophosphate bereaksi dengan molekul isopentenil pirofosfat lain dan menghasilkan farnesyl pyrophosphate, suatu senyawa dengan 15 karbon. Setiap reaksi kondensasi isoprenoid membebaskan pyrophosphate, yang segera terhidrolisis. Energi yang dihasilkan digunakan untuk membentuk tautan C–C. Pengikatan dua molekul farnesyl pyrophosphate membentuk squalene. Dalam reaksi ini, koenzim NADPH bertindak sebagai donor hidrogen (Young & Gaw, 2012).

Struktur squalene mirip dengan steroid. Proses pembentukan squalene menjadi kolesterol diawali dengan proses yang terdiri dari penutupan empat cincin, perpindahan gugus metil, dan penjenuhan ikatan rangkap, membentuk lanosterol (molekul dengan 30 atom karbon dan dua ikatan rangkap). Setelah hilangnya tiga gugus metil, dilepaskan sebagai CO₂, perpindahan ikatan rangkap rantai samping ke posisi lain (C5–6) mengubah lanosterol menjadi kolesterol (Young & Gaw, 2012).

C. Dislipidemia

Dislipidemia atau hiperlipoproteinemia didefinisikan sebagai peningkatan abnormal dari satu atau lebih lipid atau lipoprotein dalam darah. Hiperlipoproteinemia terjadi ketika ada sejumlah besar lipid (lemak) dalam aliran darah dimana terjadi ketidakseimbangan antara *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan *High Density Lipoprotein* (HDL) menyebabkan dislipidemia yang ditandai dengan peningkatan lipid dalam aliran darah, Lipid

yang dimaksudkan adalah trigliserida, fosfolipid, kolesterol, dan ester kolesterol (Karr, 2017; Nouh et al., 2019).

Pada dasarnya lipoprotein yang memiliki densitas rendah merupakan lipoprotein aterogenik yang paling melimpah dalam plasma dan merupakan penyalur utama kolesterol pada dinding arteri. Banyak faktor resiko yang memodulasi kecenderungan LDL dan lipoprotein aterogenik lainnya untuk melewati endotelium dan memasuki intima pada vena (Borén et al., 2020).

1. Epidemiologi Dislipidemia

Penelitian yang dilakukan oleh Alshamiri dkk pada 2018 menunjukkan prevalensi dislipidemia di Indonesia sebesar 43% mengalami peningkatan kolesterol total, 26% mengalami peningkatan trigliserida, 83% mengalami peningkatan LDL, dan 23% mengalami penurunan kadar HDL (Alshamiri et al., 2018). Dislipidemia merupakan faktor resiko primer untuk penyakit jantung koroner dan berperan sebelum faktor resiko utama lainnya muncul. Data epidemiologi menunjukkan bahwa setiap penurunan LDL sebesar 30 mg/dL maka akan terjadi penurunan risiko untuk penyakit jantung koroner sebesar 30% (Grundy et al., 2019).

Asupan asam lemak jenuh yang dianjurkan untuk memenuhi kebutuhan dalam tubuh adalah 10% dari energi total per-hari dan kolesterol >300 mg/ hari. Konsumsi asam lemak dapat meningkatkan kadar kolesterol LDL. Jika kolesterol LDL meningkat serta HDL

menurun, akan terjadi penimbunan kolesterol di jaringan perifer termasuk pembuluh darah (Grundy et al., 2019).

2. Faktor yang mempengaruhi terjadinya dislipidemia

Faktor yang mempengaruhi dislipidemia diantaranya :

1. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi (Nouh et al., 2019) :
 - Faktor Umur, jenis kelamin dan genetik

Gaya hidup yang kurang baik berperan penting pada faktor ini dalam meningkatkan kolesterol.

Dalam pengaruh genetik dislipidemia juga dapat diwariskan melalui keturunan.

Dislipidemia terjadi pada pria dengan umur 45 tahun dan wanita umur 55 tahun. Hal tersebut di akibatkan oleh seiring bertambahnya usia maka fungsi kerja otot jantung juga semakin melemah sehingga meningkatkan tekanan pada arteri. Pada wanita yang telah mengalami menopause terjadi peningkatan pada LDL-C dan apolipoprotein B serta penurunan pada HDL.

2. Faktor yang dapat dimodifikasi (Nouh et al., 2019) :
 - Faktor Penyakit kronis.

Penyakit kronis yang berperan dalam meningkatkan resiko terjadinya dislipidemia diantaranya penyakit terkait jantung, diabetes dan penyakit yang berkaitan dengan tiroid atau kelenjar pituitari serta penyakit yang berkaitan pada hati.

- Faktor Pengobatan

Beberapa obat-obatan diketahui mempengaruhi resiko terjadinya dislipidemia diantaranya obat golongan tiazid, glukokortikoid, estrogen dan retinoid.

- Faktor Nutrisi

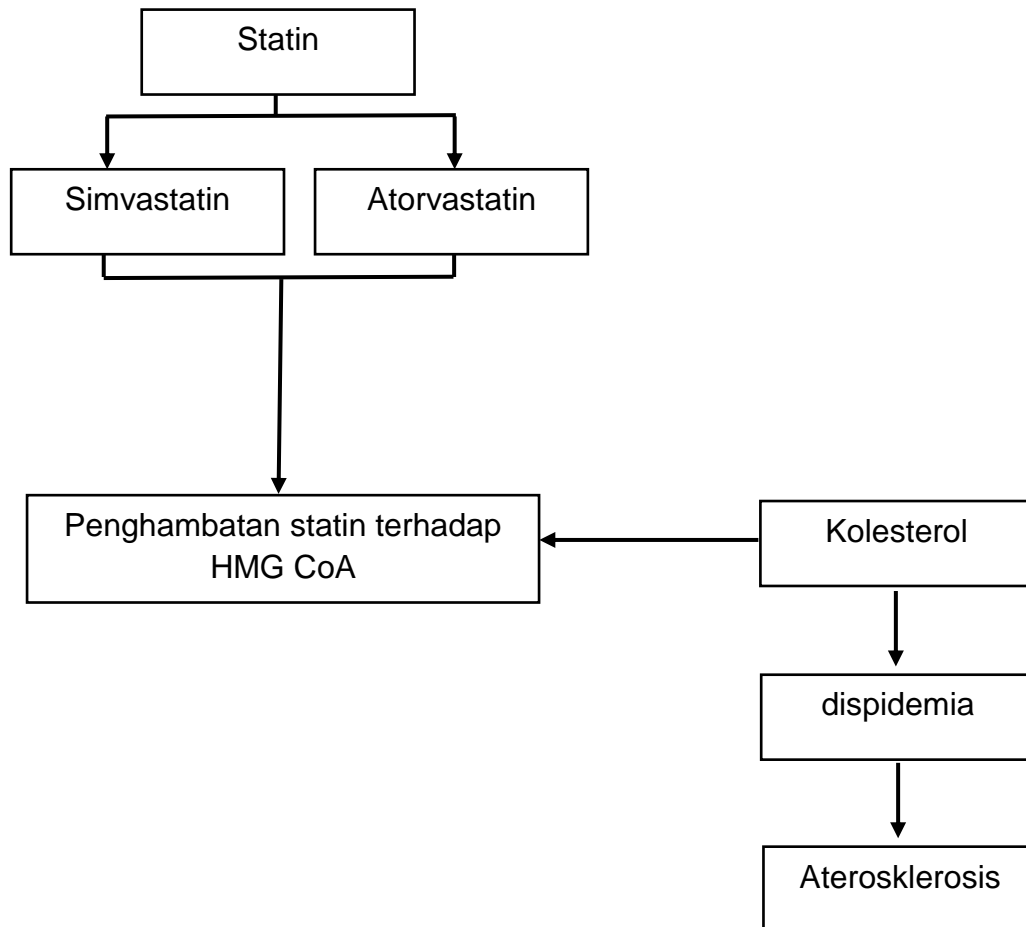
Pola makan yang tidak sehat merupakan faktor terjadinya dislipidemia. Makanan yang mengandung lemak dan kolesterol yang tinggi dapat meningkatkan lipid di dalam darah, selain itu peningkatan kalori yang tertimbun sebagai lemak dipengaruhi oleh konsumsi kalori yang berlebihan. Hal inilah yang memicu terjadi peningkatan kadar lipid darah dan memberikan resiko dislipidemia.

- Faktor Keaktifan fisik

Kurangnya olahraga atau jarang beraktivitas merupakan salah satu faktor resiko dislipidemia, hal ini diakibatkan dengan adanya penimbunan lemak pada tubuh tanpa adanya pembakaran.

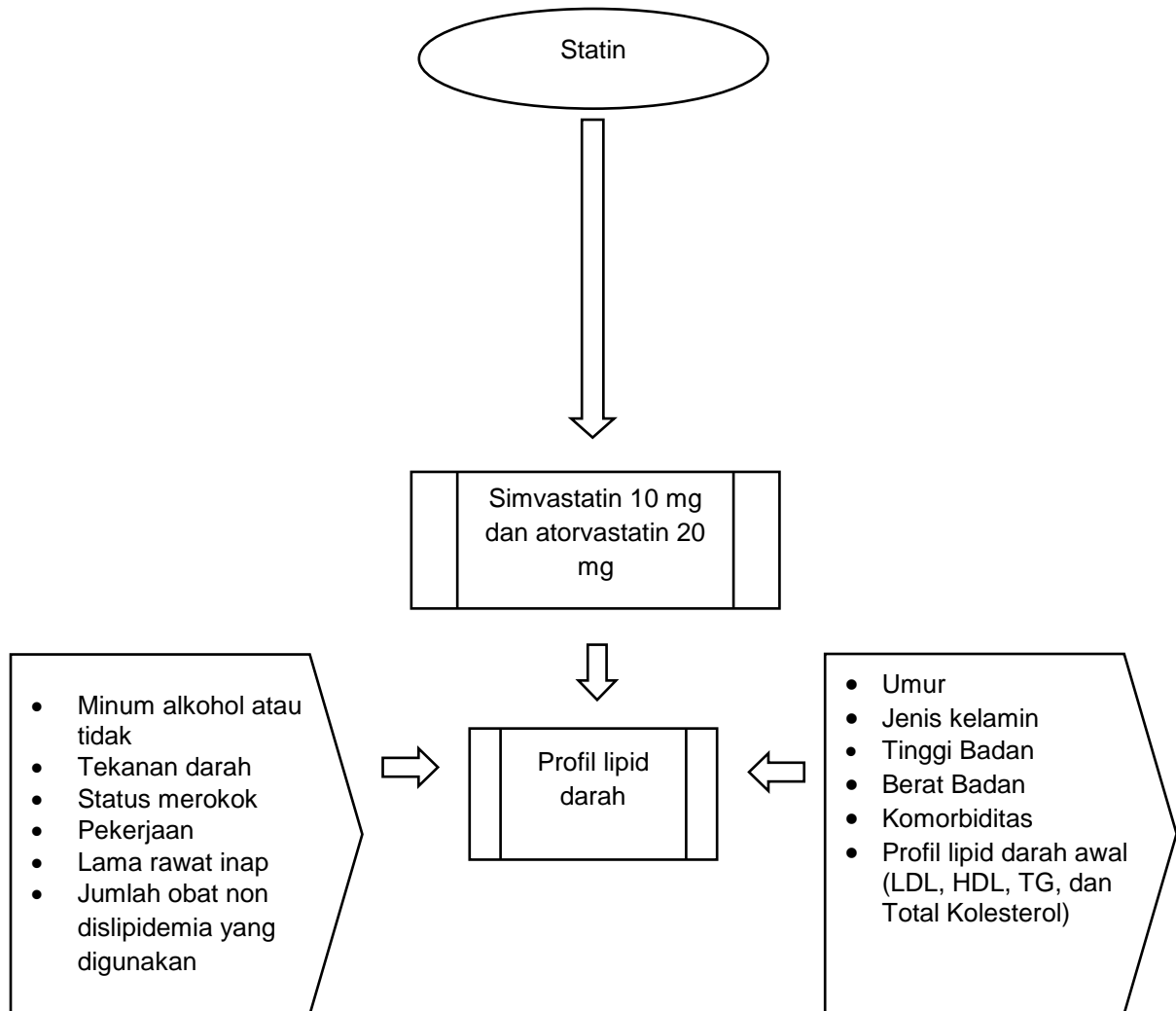
Rokok juga berperan penting dalam merusak dinding pembuluh darah yang menyebabkan penumpukan lemak pada dinding pembuluh darah yang rusak, penurunan HDL juga dapat dipengaruhi oleh rokok .

D. Kerangka Teori

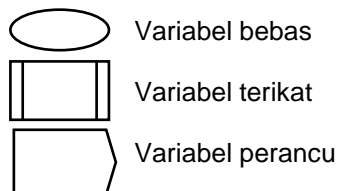


Gambar 6. Kerangka teori penelitian

E. Kerangka Konsep



Keterangan:



Gambar 7. Kerangka konsep penelitian