

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 1. Tinjauan Pustaka dari Review Artikel

Arti kata artikel dalam Kamus Besar Bahasa Indonesia (KBBI) adalah karya tulis lengkap, laporan berita, esai dalam majalah, surat kabar, dan sebagainya. Artikel adalah sebuah karya tulis yang berisi gagasan, opini, ide, atau informasi yang dipublikasikan melalui beberapa media. Berdasarkan dari asal katanya, "review" yang berasal dari bahasa Inggris dapat diterjemahkan ke bahasa Indonesia menjadi "tinjauan". Sedangkan dalam Kamus Besar Bahasa Indonesia (KBBI), kata tinjauan memiliki definisi hasil meninjau, pandangan atau pendapat (sesudah menyelidiki, mempelajari, dan sebagainya). Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa *review* artikel atau tinjauan artikel adalah suatu kegiatan menganalisis yang memberikan hasil berupa ulasan, rangkuman atau kritik dari suatu penelitian yang telah dilakukan terhadap suatu topik khusus dari bidang keilmuan sehingga dapat dijadikan sebagai referensi bagi penelitian selanjutnya.

Tinjauan pustaka (*literature/narrative review*) adalah salah satu metode tinjauan yang memberikan informasi secara narasi atau deskriptif tentang suatu karya yang diterbitkan mencakup metodologi, pertanyaan penelitian, dan hasil karya yang diterbitkan mengenai topik tertentu, lalu metode tinjauan lainnya adalah tinjauan sistematis (*systematic review*) yang mengidentifikasi dan menganalisis kriteria dengan menjawab pertanyaan penelitian tertentu menggunakan statistik, sehingga mensintesis temuan secara kualitatif atau kuantitatif, dan selanjutnya ada pula metode *meta-analysis review* atau tinjauan meta-analisis dimana merupakan tinjauan yang menggabungkan dan melaporkan beberapa data analisis penelitian ilmiah untuk membandingkan hasilnya dan menjawab beberapa pertanyaan penelitian umum (Taylor dan Francis, 2024).

Perbedaan antara *systematic review* dan *literature review/narrative review* adalah *systematic review* merupakan metode penelitian sekunder yang merangkum hasil dari tiga atau lebih penelitian primer untuk menjawab pertanyaan penelitian dengan menyajikan fakta yang lebih komprehensif dan berimbang, sedangkan *literature review/narrative review* adalah metode ringkasan kualitatif satu atau lebih penelitian

yang cara sintesisnya tidak mengikuti cara-cara baku dan relatif lebih cepat dibandingkan dengan *systematic review* dan tinjauan meta-analisis (Nihayati, 2021).

Untuk mempermudah dan memperjelas pembaca dalam memahami kelebihan dan kekurangan dari tiga jenis *review* atau metode tinjauan literatur tersebut, penulis membuat tabel sebagai berikut:

**Tabel 2.** Kelebihan dan kekurangan dari *systematic review*, *narrative review* dan *meta-analysis review*.

| Jenis <i>review</i> | <i>systematic review</i>   | <i>narrative review</i>  | <i>meta-analysis review</i>   |
|---------------------|--|--|---|
| Kelebihan           | <ul style="list-style-type: none"> <li>● spesifik</li> <li>● metodologi eksplisit</li> <li>● hasil akurat</li> <li>● komprehensif</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● lebih fleksibel</li> <li>● lebih cepat</li> <li>● pertanyaan terperinci</li> <li>● metodologi eksplisit</li> <li>● pembahasan luas</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● lebih lengkap</li> <li>● hasil akurat</li> <li>● kredibilitas</li> <li>● komprehensif</li> </ul> |
| Kekurangan          | <ul style="list-style-type: none"> <li>● produksi massal</li> <li>● risiko bias hasil</li> <li>● perbedaan interpretasi</li> </ul>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>● hasil kurang akurat</li> <li>● risiko bias hasil</li> <li>● perbedaan interpretasi</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>● lebih lama</li> <li>● bias publikasi</li> <li>● sampel terbatas</li> </ul>                       |

Setelah melihat kelebihan dan kekurangan dari ketiga metode tersebut, penulis memutuskan untuk akan menggunakan metode *narrative review* dalam penelitian ini. Sedangkan untuk menghindari atau mengurangi poin-poin dari kekurangan atau kelemahan metode tersebut, maka perlu dilakukan hal-hal seperti peninjauan berdasarkan lebih dari satu sumber artikel sehingga dapat memberi hasil yang lebih akurat, lalu melakukan penelitian secara jelas, netral danimbang agar tidak terjadi bias hasil, kemudian terkait perbedaan sudut pandang dapat diatasi dengan memberikan hasil tinjauan secara terbuka dan jujur sesuai dengan data dari sumber terpercaya yang didapatkan setelah dilakukan pencarian dan melewati *screening* inklusi serta eksklusi yang telah ditentukan oleh penulis.

## 2. Tinjauan Pustaka dari Indikasi

Indikasi merupakan elemen penting dalam pengambilan keputusan medis, membantu memastikan bahwa intervensi yang diberikan kepada pasien didasarkan pada alasan yang jelas dan tepat (Harrison, 2018). Indikasi adalah istilah yang sering digunakan dalam dunia medis untuk menggambarkan penyebab atau kondisi yang menjadi dasar alasan dilakukannya tindakan medis tertentu, seperti pemberian obat,

prosedur diagnostik atau intervensi lainnya (Goodman & Gilman, 2017). Indikasi bisa dianggap sebagai “alasan medis” atau “petunjuk” yang mengarahkan seorang profesional kesehatan untuk mengambil tindakan tertentu. Menurut Kevin Kron (2016), terdapat 3 jenis indikasi, yaitu:

1. Indikasi Terapeutik (kondisi penyakit tertentu yang memerlukan terapi pengobatan);
2. Indikasi Diagnostik (kondisi yang memerlukan pemeriksaan lebih lanjut untuk menegakkan diagnosis);
3. Indikasi Profilaksis atau Pencegahan (kondisi yang memerlukan tindakan untuk mencegah terjadinya penyakit atau komplikasi)

### **2.1 Indikasi Absolut dan Indikasi Relatif**

Indikasi Absolut adalah kondisi dimana medis harus dilakukan karena manfaatnya jauh lebih besar daripada risikonya, misalnya operasi apendisitis akut. Sedangkan indikasi relatif merupakan kondisi dimana tindakan medis bisa dilakukan, tetapi ada alternatif lainnya atau pertimbangan risiko serta manfaatnya (Gordon D Schiff, 2016).

### **2.2 Indikasi dan Kontraindikasi**

Indikasi merupakan alasan yang mendasari dalam pengambilan keputusan untuk dilakukan tindakan medis, sedangkan kontraindikasi adalah sebaliknya, atau dengan kata lain merupakan kondisi atau faktor yang menjadi alasan untuk tidak melakukan tindakan medis karena risiko yang dapat terjadi lebih besar daripada manfaat yang dapat diberikan (Galazka, 1984).

## **3. Tinjauan Pustaka dari Farmakokinetika**

Setelah membahas mengenai indikasi, selanjutnya tidak akan lepas dari pembahasan mengenai bagaimana farmakokinetika dan farmakodinamika dari obat-obat tersebut pula. Dalam buku Goodman & Gilman (2017) dijelaskan bahwa farmakokinetik berasal dari kata farmako yang berarti obat dan kinetik yang berarti pergerakan, sehingga definisi dari farmakokinetik adalah salah satu cabang ilmu yang mempelajari apa yang dialami obat di dalam tubuh, mulai sejak obat masuk ke dalam tubuh sampai kembali dikeluarkan dari dalam tubuh. Rovina (2023) menyatakan bahwa proses farmakokinetik menentukan konsentrasi obat dalam darah pasien sehingga berkontribusi terhadap reaksi yang terjadi, baik efek terapi yang diinginkan maupun efek atau reaksi yang tidak diinginkan.

**a. ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme dan Ekskresi)**

Apabila membahas mengenai farmakokinetik, tidak akan lepas dari 4 proses yang tercakup didalamnya, yaitu proses absorpsi, proses distribusi, proses metabolisme atau proses biotransformasi dan yang terakhir adalah proses ekskresi (biasa disingkat dengan ADME) (Setiawati dan Dermawan, 2008).

**1. Proses Absorpsi**

Proses pertama adalah proses absorpsi. Proses absorpsi merupakan proses masuknya obat dari tempat pemberian hingga ke dalam sirkulasi sistemik atau darah. Bergantung pada cara pemberiannya, tempat pemberian obat dapat berasal dari saluran cerna atau oral (mulut sampai dengan rektum), kulit atau subkutan, paru, otot atau intramuskular, vena atau intravena dan lain-lainnya (Setiawati dan Dermawan, 2008). Ritschel (1986) menyatakan bahwa metode absorpsi dapat dibagi menjadi dua, yaitu transpor aktif yang membutuhkan energi untuk menggerakkan obat dan transpor pasif yang tidak membutuhkan energi. Menurut Andrew dan Shargel (2005), laju dan jumlah absorpsi obat dalam tubuh dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti luas permukaan dinding usus, kecepatan pengosongan lambung, pergerakan saluran cerna dan aliran darah ke tempat absorpsi. Terlepas dari tempat penyerapannya, obat harus melewati membran sel untuk mencapai sirkulasi sistemik. Hal ini dapat terjadi melalui difusi pasif atau transpor membran yang dimediasi oleh pembawa. Menurut hukum difusi Fick, proses difusi pasif merupakan proses dimana molekul obat bergerak sesuai dengan gradien konsentrasi dari konsentrasi obat yang lebih tinggi ke konsentrasi yang lebih rendah hingga tercapai kesetimbangan (Bielinski dan Kaoui, 2022).

Mekanisme penyerapan lainnya adalah melalui transpor membran yang dimediasi pembawa untuk mengangkut ion dan nutrisi. Dengan kata lain, difusi aktif adalah sistem yang memakan energi yang penting untuk penyerapan dan ekskresi banyak obat melalui ginjal dan empedu. Berbeda dengan difusi pasif, difusi aktif memungkinkan perpindahan obat dari daerah dengan konsentrasi obat rendah ke daerah dengan konsentrasi obat lebih tinggi (Abdulrahman, Mark dan Vikas, 2024).

Contoh sistem difusi aktif atau difusi terfasilitasi menurut Dujic et al (2016) adalah transporter kation organik 1 (OCT1) yang memfasilitasi pergerakan

obat seperti metformin. Meskipun beberapa transporter memfasilitasi penyerapan, transporter seperti P-glikoprotein secara efektif menghambat penyerapan obat. P-glikoprotein atau P-gp (MDR1) adalah transporter penghambatan yang bergantung pada energi yang memfasilitasi sekresi molekul kembali ke lumen usus, sehingga membatasi penyerapan secara keseluruhan (Sunakawa et al, 2024).

## **2. Proses Distribusi**

Proses kedua setelah obat melalui proses absorpsi atau penyerapan adalah proses distribusi. Distribusi adalah tahapan saat obat mencapai sirkulasi sistemik ke berbagai jaringan atau organ tubuh yang menjadi sasaran terapi melalui aliran darah (Irma, 2024). Tahap pertama dalam proses distribusi adalah obat mengikuti aliran darah menuju jaringan atau organ-organ yang memiliki perfusi tinggi darah (jantung, paru-paru ginjal dan hati), lalu selanjutnya obat akan terdistribusi ke jaringan lemak, tulang, otot dan jaringan ikat yang memiliki perfusi lebih rendah. Obat-obat yang tidak larut atau polar dalam lemak atau jaringan, tidak mengalami distribusi pada tahap kedua tersebut dan hanya berada dalam sirkulasi sistemik (Ernstmeyer, Christman dan Eau, 2023).

Selain karakteristik obat dan karakteristik jaringan, faktor aliran darah, permeabilitas kapiler dan pengikatan obat dengan protein juga menjadi faktor yang sangat berpengaruh dalam proses distribusi obat. Beberapa protein yang berikatan dengan obat adalah albumin, globulin, glikoprotein dan lipoprotein. Obat akan berikatan dengan protein albumin apabila obat memiliki sifat asam lemah, dan akan berikatan dengan glikoprotein dan lipoprotein apabila bersifat basa lemah (Fradgley, 2003).

## **3. Proses Metabolisme**

Proses selanjutnya adalah proses metabolisme atau biotransformasi yang melibatkan pemecahan molekul obat. Setelah obat yang dikonsumsi diserap dan didistribusikan, kemudian obat tersebut diubah dari non-polar menjadi lebih polar, dari hidrofobik menjadi hidrofilik dan dari lipofilik menjadi lipofobik dalam proses metabolisme agar lebih larut air dan lebih mudah

sebelum dikeluarkan dari tubuh melalui organ ginjal atau empedu dalam proses ekskresi (Setiawati dan Dermawan, 2008).

Mekanisme proses metabolisme menurut Mycek et al (2001) dapat dikategorikan menjadi dua fase, yaitu fase pertama atau modifikasi dan fase kedua atau konjugasi. Metabolisme fase pertama adalah modifikasi atau mengubah struktur kimia obat dengan pembentukan gugus fungsi baru atau termodifikasi dengan reaksi oksidasi atau penambahan oksigen, reaksi reduksi atau penambahan hidrogen dan reaksi hidrolisis atau memecah molekul air guna meningkatkan efektivitas pengobatan. Selanjutnya, fase kedua adalah konjugasi atau pemasangan dengan senyawa lain yang bersifat endogen atau berasal dari dalam tubuh (seperti glukuronat, asam sulfat atau asam amino) guna membuat senyawa tersebut secara farmakologis menjadi inert dan larut untuk diekskresikan (Tjay dan Rahardja, 2007).

Untuk efisiensi pada proses metabolisme, faktor jenis dan konsentrasi enzim hati seperti monoamine oksidase dan sitokrom P450 sangat diperlukan. Monoamine oksidase (MAO-A dan MAO-B) adalah enzim mitokondria yang secara oksidatif mendeaminasi atau mengkatalisis neurotransmitter amina bionik endogen seperti dopamin, serotonin, norepinefrin dan epinefrin (Arthur, 2007). Sedangkan sitokrom P450 atau *cytochrome P450 (CYP)* adalah hemoprotein atau keluarga koenzim yang mengandung heme, bertanggung jawab dalam metabolisme obat atau senyawa seperti lipid dan steroid serta mengkatalisis metabolisme obat psikoaktif seperti amfetamin dan opioid terutama pada organ hati dan saluran pencernaan (Bernhardt, 2006).

Selain faktor yang mempengaruhi efisiensi proses metabolisme, terdapat pula faktor pengganggu utama proses metabolisme seperti faktor pengikatan depot atau *reservoir* dan faktor induksi enzim. Pengikatan depot adalah penggabungan molekul obat dengan tempat tidak aktif di dalam tubuh, sehingga obat tidak dapat dimetabolisme. Sedangkan faktor induksi enzim merupakan penggunaan obat yang sama secara konstan berulang-ulang akan diinduksi enzim, sehingga tubuh menjadi terbiasa dan dibutuhkan peningkatan pada dosis obat yang efektif untuk tetap memberikan efek terapi (Ernstmeyer, Christman dan Eau, 2023).

#### 4. Proses Ekskresi

Proses terakhir setelah proses absorpsi, proses distribusi dan proses metabolisme adalah proses ekskresi atau proses eliminasi. Menurut Anief (2012), terdapat berbagai macam rute ekskresi, seperti melalui organ ginjal, organ hati dan organ lainnya. Organ yang paling umum menjadi rute ekskresi adalah organ ginjal. Setelah darah disaring, organ ginjal mengeluarkan filtrasi atau ekskresi dalam bentuk urin. Melalui ginjal, terdapat tiga proses ekskresi, yaitu filtrasi glomerulus, sekresi tubulus proksimal dan reabsorpsi tubulus. Organ selanjutnya yang menjadi rute ekskresi menurut Arvin dan Behrman (2000) adalah organ hati. Selain menjadi organ yang berperan dalam proses metabolisme, organ hati juga menjadi organ yang berperan dalam proses ekskresi. Setelah darah disaring oleh organ hati dan diangkut oleh hepatosit (sel hati) ke empedu, beberapa senyawa diserap sebagian usus kembali ke aliran darah dan sebagian lainnya dikeluarkan dalam bentuk tinja. Ada pula enzim yang dihasilkan oleh hepatosit sebagai respon terhadap kerusakan atau penyakit hati adalah Alanine Aminotransferase (ALT) atau Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT) dan Aspartate Aminotransferase (AST) atau Serum Glutamic Oksaloasetat Transaminase (SGOT). Ernstmeyer, Christman dan Eau (2023) menyatakan bahwa selain organ ginjal dan organ hati, ada pula hasil ekskresi yang dikeluarkan melalui keringat, air liur, air mata, cairan reproduksi dan ASI.

##### b. Parameter Farmakokinetika

Setelah membahas mengenai proses pada farmakokinetika obat, selanjutnya terdapat pula parameter farmakokinetika. Definisi dari parameter farmakokinetika menurut Mutschler, Mathilda dan Anna (1986) adalah besaran yang diturunkan berdasarkan hasil pengukuran konsentrasi obat atau metabolitnya dalam cairan fisiologis seperti plasma darah atau urin untuk mengkaji bagaimana obat diabsorpsi, didistribusikan, dimetabolisme dan diekskresikan dalam tubuh. Parameter farmakokinetika dapat digolongkan menjadi tiga parameter, yaitu parameter primer, parameter sekunder dan parameter turunan (Tillement dan Tremblay, 2007). Parameter primer merupakan parameter dari variabel biologis seperti  $V_d$  (volume distribusi),  $Cl$  (klirensi) dan  $K_a$  (konstanta laju absorpsi). Lalu parameter kedua adalah parameter sekunder, parameter yang berhubungan

dengan eliminasi obat, seperti waktu paruh eliminasi ( $t_{1/2}$  eliminasi) dan konstanta laju eliminasi ( $K_{el}$ ). Selanjutnya parameter ketiga atau parameter turunan adalah parameter yang tergantung dari dosis dan kecepatan pemberian obat seperti waktu maksimum ( $t_{maks}$ ), kadar maksimum ( $C_{p_{maks}}$ ) dan Area Under Curve (AUC) (Andrew dan Shargel, 2005).

### 1. $V_d$ (volume distribusi)

$V_d$  atau volume distribusi adalah volume hipotetik (dugaan sementara) dalam tubuh tempat obat terlarut dan menjadi salah satu faktor dalam memperkirakan jumlah relatif obat di luar kompartemen sentral atau dalam jaringan tubuh. Menurut definisi, volume distribusi adalah parameter yang menghubungkan antara jumlah total obat dalam tubuh dengan konsentrasi plasma obat pada waktu tertentu (Lukman, 2014). Sehingga nilai dari  $V_d$  atau volume distribusi dapat dihitung menggunakan rumus:

$$V_d (L) = \frac{\text{dosis atau jumlah obat dalam tubuh (mg)}}{\text{konsentrasi obat dalam plasma (mg/L)}}$$

### 2. Cl (klirensi)

Cl atau klirens adalah parameter primer yang menunjukkan jumlah volume obat yang dikeluarkan sepenuhnya (ginjal atau renalis, hati atau hepatic dan rute eliminasi lainnya) per satuan waktu untuk memperkirakan dosis yang harus diberikan agar tingkat paparan senyawa (AUC) menghasilkan efek terapeutik (Turfus et al, 2017). Rumus yang digunakan untuk mengetahui nilai klirens adalah:

$$Cl = \frac{0,693 \times V_d}{t_{1/2}}$$

$$Cl = V_d \times K$$

$$Cl = \frac{\text{dosis}}{AUC}$$

Keterangan:

Cl = klirens (ml/menit atau L/jam)

$V_d$  = volume distribusi (ml atau L)

$t_{1/2}$  = waktu paruh eliminasi

K = konstanta laju eliminasi (menit atau jam)

AUC = Area Under Curve ( $\mu\text{g jam/ml}$ )

### 3. $K_a$ (konstanta laju absorpsi)

$K_a$  atau konstanta laju absorpsi adalah parameter untuk menggambarkan kecepatan atau laju masuknya obat ke dalam sistem tubuh (Murphy dan John, 2017). Rumus yang dapat digunakan untuk menghitung nilai  $K_a$  adalah:

$$K_a = \frac{0,693}{t_{1/2}^a}$$

Keterangan:

$K_a$  = tetapan laju absorpsi (menit atau jam)

$t_{1/2}$  = waktu paruh absorpsi atau penyerapan

### 4. Konstanta laju eliminasi ( $K_{el}$ )

Selain konstanta laju absorpsi, ada pula konstanta laju eliminasi ( $K_{el}$ ) untuk menunjukkan kecepatan atau laju eliminasi obat per satuan waktu. Namun,  $K_{el}$  juga tergantung pada klirens dan  $V_d$ , sehingga  $K_{el}$  juga dapat dihitung dengan rumus:

$$K_{el} = \frac{0,693}{t_{1/2}}$$

$$K_{el} = \frac{Cl}{V_d}$$

Keterangan:

$K_{el}$  = konstanta laju eliminasi (menit atau jam)

$t_{1/2}$  = waktu paruh eliminasi

Cl = klirens (ml/menit atau L/jam)

$V_d$  = volume distribusi (ml atau L)

### 5. Waktu paruh eliminasi ( $t_{1/2}$ eliminasi)

Waktu paruh atau  $t_{1/2}$  adalah parameter untuk mengetahui waktu yang dibutuhkan untuk konsentrasi obat dalam plasma berkurang 50% atau setengahnya. Rumus yang dapat digunakan untuk mengetahui nilai waktu paruh atau  $t_{1/2}$  adalah:

$$t_{1/2 \text{ eliminasi}} = \frac{0,693}{k}$$

$$t_{1/2 \text{ eliminasi}} = 0,693 \times \frac{V_d}{Cl}$$

Keterangan:

$t_{1/2}$  = waktu paruh

$K$  = konstanta laju (menit atau jam)

$V_d$  = volume distribusi (ml atau L)

$Cl$  = klirens (L/jam)

## 6. Waktu maksimum ( $t_{maks}$ )

Waktu puncak atau  $t_{maks}$  adalah parameter untuk mengetahui waktu yang dibutuhkan untuk mencapai konsentrasi plasma puncak maksimum ( $C_p \max$ ).

Rumus yang digunakan untuk mengetahui nilai waktu puncak atau  $t_{maks}$  adalah:

$$t_{maks} \text{ (jam)} = \frac{\ln\left(\frac{K_a}{k}\right)}{K_a - K}$$

Keterangan:

$K_a$  = konstanta laju absorpsi (jam)

$K$  = konstanta laju eliminasi (jam)

## 7. Kadar maksimum ( $C_{p \max}$ )

Kadar maksimum ( $C_{p \max}$ ) adalah kadar darah, serum atau plasma puncak maksimum pada waktu yang sama dengan  $t_{maks}$  atau pada waktu puncak (Jambhekar dan Breen, 2012). Rumus yang dapat digunakan untuk mengetahui nilai kadar maksimum atau  $C_{p \max}$  adalah:

$$(C_p)_{maks} \text{ (mg/L)} = \frac{K_a \cdot F \cdot X_0}{V(K_a - K)} (e^{-k \cdot t_{maks}} - e^{-K_a \cdot t_{maks}})$$

Keterangan:

$K_a$  = konstanta laju absorpsi (menit atau jam)

$F$  = fraksi atau persentase dosis untuk mencapai sirkulasi umum (%)

$X_0$  = dosis obat yang diberikan (mg)

$K$  = konstanta laju eliminasi (menit atau jam)

$t_{maks}$  = waktu puncak (jam)

## 8. Area Under Curve (AUC)

*Area Under Curve* atau *AUC* adalah permukaan atau area di bawah kurva (grafik) yang menggambarkan kadar plasma pada waktu tertentu guna membandingkan kecepatan eliminasi kadar plasma obat pada masing waktu tersebut (Tjay dan Rahardja, 2007). Rumus yang dapat digunakan untuk mengetahui nilai *AUC* adalah:

$$AUC (\mu\text{g jam/ml}) = \frac{\text{dosis atau jumlah obat dalam tubuh (mg)}}{K (\text{menit atau jam}) \times V_d (\text{ml atau L})}$$

Berikut adalah tabel perbandingan lipofilisitas, volume distribusi dalam satuan L, waktu paruh dalam satuan jam, klirens dalam satuan L per jam, onset dalam satuan jam, durasi efek dalam satuan jam, konsentrasi maksimal dalam satuan mg per L, konsentrasi kadar tunak dalam satuan mg per L, waktu mencapai C<sub>ss</sub> dalam satuan jam, dan waktu mencapai C<sub>ss</sub> dalam kali waktu paruh eliminasi untuk simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin, lovastatin, dan pravastatin berdasarkan data farmakokinetik yang peneliti dapatkan dari literatur ilmiah.

**Tabel 3.** Perbandingan parameter farmakokinetika berbagai jenis statin

|              | Lipofilisitas | Volume Distribusi (L) | Waktu Paruh (jam) | Klirens (L/jam) | Onset (jam) | Durasi Efek (jam) | Konsentrasi Maksimal (mg/L) | Konsentrasi Kadar Tunak (mg/L) | Waktu Mencapai C <sub>ss</sub> (jam) | Waktu Mencapai C <sub>ss</sub> (kali waktu paruh) |
|--------------|---------------|-----------------------|-------------------|-----------------|-------------|-------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|---|
| Simvastatin  | Lipofilik     | ~ 50-100              | 2-3               | ~ 30-60         | 1-2         | 12-24             | 0.02-0.04                   | 0.01-0.02                      | 10-15                                | 4-5   |
| Atorvastatin | Lipofilik     | 381                   | 14                | 50-70           | 1-2         | 24-30             | 0.1-0.3                     | 0.05-0.1                       | 60-70                                | 4-5   |
| Rosuvastatin | Hidrofilik    | 134                   | 19                | 50              | 1-2         | 24-30             | 0.02-0.05                   | 0.01-0.02                      | 80-90                                | 4-5   |
| Pitavastatin | Lipofilik     | 0.4-0.5               | 11-12             | 15-20           | 1-2         | 12-24             | 0.04-0.1                    | 0.02-0.04                      | 44-48                                | 4   |
| Lovastatin   | Lipofilik     | 17-30                 | 3                 | 30-50           | 1-2         | 12-24             | 0.01-0.03                   | 0.005-0.01                     | 12-15                                | 4-5   |
| Pravastatin  | Hidrofilik    | 17                    | 1.8               | 50-60           | 1-2         | 12-24             | 0.02-0.05                   | 0.01-0.02                      | 8-10                                 | 4-5   |

Setelah melihat pada tabel di atas (**Tabel 3**), diketahui bahwa simvastatin, atorvastatin, pitavastatin, dan lovastatin bersifat lipofilik atau larut dalam lemak, sedangkan rosuvastatin dan pravastatin lebih hidrofilik atau larut dalam air, lipofilisitas tersebut mempengaruhi distribusi dan penetrasi obat di dalam jaringan (Ogura T. dan Shiraishi C., 2025). Atorvastatin memiliki volume distribusi yang terbesar dari jenis statin lainnya, menunjukkan distribusi luas ke jaringan, sedangkan pitavastatin memiliki volume distribusi terkecil dari jenis statin lainnya. Rosuvastatin dan atorvastatin memiliki waktu paruh yang lebih panjang jika dibandingkan dengan simvastatin dan lovastatin, dimana waktu paruh tersebut yang berdampak pada durasi efek dan waktu mencapai *steady state* (C<sub>ss</sub>) (Mitsuo Saito et. al., 2007). Variasi klirens tergantung pada bagaimana obat tersebut bermetabolisme dan ekskresi, dan semua statin pada umumnya mulai bekerja dalam 1-2 jam setelah pemberian, dengan durasi efek yang bisa mencapai 12-30 jam tergantung pada jenis statin (Khalid Pasha et. al., 2005). Konsentrasi plasma tertinggi dan kadar tunak bervariasi, dengan atorvastatin memiliki kadar plasma yang lebih tinggi dibandingkan statin lainnya. Pada umumnya memerlukan sekitar 4-5 kali waktu paruh eliminasi untuk mencapai

*steady state*, sehingga waktu mencapai C<sub>ss</sub> berkisar antara 8 hingga 90 jam tergantung pada jenis statin yang digunakan (Saleta Sierra et. al., 2011).

#### 4. Tinjauan Pustaka dari Farmakodinamika

Setelah membahas bagaimana tubuh menyerap, mendistribusikan, memetabolisme dan mengeluarkan suatu obat, kemudian bagaimana obat bekerja di dalam tubuh baik dari secara fisiologi maupun biokimia serta hubungan antara mekanisme kerja obat dengan konsentrasi dan efek obat yang disebut pula dengan farmakodinamik (Youngs dan Shafer, 1997). Terdapat beberapa aspek penting dalam farmakodinamik obat seperti interaksi obat reseptor yang dapat menimbulkan respons biologis, hubungan dosis obat dengan respon pada tubuh untuk menentukan dosis obat yang optimal untuk efektivitas terapeutik serta mempertimbangkan variabilitas respon obat antar individu (Keller dan Hann, 2018). Secara keseluruhan, farmakodinamik berperan dalam interaksi obat dengan tubuh seperti pengembangan obat, peresapan obat dan pengoptimalan hasil terapeutik dengan meminimalisir efek samping pada tubuh (Shafer, 1998).

##### a. Parameter Farmakodinamik

Sama halnya seperti farmakokinetik yang memiliki beberapa parameter, farmakodinamik juga memiliki beberapa parameter untuk mengetahui variabilitas respon obat dalam tubuh satu individu.

##### 1. Interaksi Obat

Menurut Yasin et al (2005), definisi dari interaksi obat adalah suatu interaksi antara dua (atau lebih) obat atau antara obat dan makanan, minuman atau suplemen yang kemudian dapat mempengaruhi respon tubuh pada obat dan *outcome* terapi pada pasien, seperti peningkatan atau penurunan efek. Interaksi obat antara dua macam obat disebut dengan obat obyek (obat yang aksi atau efek kerjanya dipengaruhi oleh obat lain) dan obat presipitan (obat yang mempengaruhi aksi atau efek kerja dari obat lain) (Tatro, 2006). Setelah dua atau lebih obat berinteraksi, Hussar (2007) menjelaskan ada 3 macam interaksi obat yang bisa terjadi, yaitu duplikasi (meningkatkan persentase efek samping), lalu yang kedua ada oposisi atau *opposition* (menurunkan persentase efektivitas salah satu atau keduanya) dan yang ketiga adalah alterasi atau *alteration* (merubah salah satu obat melalui proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi).

Menurut Ganiswara (1995), interaksi obat mempengaruhi respon farmakodinamika dikarenakan dua atau lebih obat yang memiliki efek samping yang sama atau berlawanan bekerja pada sistem fisiologi yang sama dan berkompetisi pada reseptor yang sama pula. Beberapa kemungkinan efek yang dapat terjadi pada respon farmakodinamika dikarenakan interaksi dua atau lebih obat menurut Stockley et al (2003) yaitu, adanya efek sinergisme atau penambahan efek, efek antagonisme atau pengurangan efek dan ada pula penggantian efek satu atau lebih obat.

Derajat atau tingkat level perubahan kondisi pasien dikarenakan interaksi dua atau lebih obat disebut juga dengan istilah *clinical significance*. Terkait dengan *clinical significance*, terdapat 3 penggolongan interaksi obat, yaitu penggolongan tingkat keparahan atau *severity* yang mungkin terjadi pada pasien, penggolongan dokumentasi atau kemungkinan terjadi interaksi (*probability*) dan penggolongan kecepatan efek klinis interaksi obat pada tubuh. Untuk tingkat keparahan atau *severity* yang mungkin terjadi pada pasien dapat digolongkan menjadi 3, yaitu tingkat rendah atau dapat diatasi dengan baik, tingkat sedang atau menyebabkan kerusakan organ dan yang ketiga adalah tingkat tinggi yang dapat menyebabkan kematian. Sedangkan untuk macam dokumentasi atau kemungkinan terjadi interaksi (*probability*) dapat digolongkan menjadi 5, yaitu *established* (sangat pasti terjadi), *probable* (dapat terjadi), *suspected* (diduga terjadi), *possible* (belum pasti terjadi) dan *unlikely* (kemungkinan tidak terjadi). Lalu, untuk kecepatan efek klinis interaksi obat pada tubuh dapat digolongkan menjadi 2, yaitu *rapid* atau cepat (kurang dari 24 jam) dan *delayed* atau lambat (beberapa hari atau beberapa minggu) (Tatro, 2006).

## **2. Efektivitas Obat**

Tujuan utama dari pengembangan obat adalah untuk menunjukkan efektivitas dan keamanan obat tersebut pada pasien hingga tercapainya target terapi yang diinginkan meskipun tingkat keamanannya bersifat relatif, namun terdapat *margin of safety* atau perbedaan antara dosis efektif terapeutik dan dosis toksik yang memberikan efek samping buruk, serius hingga mengancam jiwa. Untuk memastikan keamanan dan efektivitas suatu obat, informasi riwayat kesehatan dan riwayat pengobatan pasien perlu diketahui untuk

meminimalisir efek samping dan masalah lainnya yang mungkin terjadi pada pasien selama pengobatan atau terapi (Shalini S. Lynch, 2022).

Ada beberapa faktor terkait bahan obat yang dapat mempengaruhi efektivitas dari obat itu sendiri, seperti sifat fisikokimia, besar partikel, dosis dan rute atau jenis sediaan obat. Sedangkan faktor eksternal yang mempengaruhi efektivitas adalah genetik dan lingkungan (Tjay dan Rahardja, 2007).

Sebelum mengetahui bagaimana efektivitas dari suatu obat golongan HMG CoA Reduktase, perlu terlebih dahulu diketahui nilai kadar normal, sedang dan tinggi dari lipid itu sendiri. Dikutip dari website Kemenkes RI (2024), diketahui:

**Tabel 4.** Nilai kadar normal, sedang dan tinggi dari lipid.

|                  | Normal      | Sedang          | Tinggi      |
|------------------|-------------|-----------------|-------------|
| Kolesterol Total | < 200 mg/dL | 200 – 239 mg/dL | > 240 mg/dL |
| Kolesterol LDL   | < 130 mg/dL | 130 – 159 mg/dL | > 160 mg/dL |
| Kolesterol HDL   | > 60 mg/dL  | 40 – 59 mg/dL   | < 40 mg/dL  |
| Trigliserida     | < 150 mg/dL | 150 – 199 mg/dL | > 200 mg/dL |

Kemudian, setelah diketahui nilai kadar normal, sedang dan tinggi dari lipid, selanjutnya perlu diketahui bahwa setiap obat memiliki persentase efektivitas dalam mencapai target terapi atau dalam penelitian ini obat-obat golongan HMG CoA Reduktase memiliki persentase yang berbeda-beda dalam menurunkan nilai LDL. Sehingga, pemberian obat atau terapi dislipidemia bergantung pada nilai tingkat lipid pada pasien serta sesuai dengan persentase penurunan LDL yang dibutuhkan, semakin tinggi tingkat lipid pasien maka dibutuhkan obat golongan HMG CoA Reduktase dengan persentase penurunan lipid lebih tinggi pula.

## 5. Tinjauan Pustaka dari Dislipidemia

Sebelum membahas mengenai dislipidemia atau gangguan lipid, perlu diketahui terlebih dahulu definisi dari lipid itu sendiri. Lipid adalah lemak penting yang ditemukan dalam aliran darah. Di antara jenis lipid yang paling umum dan berdampak adalah trigliserida dan kolesterol (*low-density lipoprotein* (LDL) dan *high-density lipoprotein* (HDL)). Masing-masing memainkan peran penting dalam fungsi tubuh

manusia seperti penyimpanan energi, regulasi hormon, transmisi impuls saraf, dan transportasi nutrisi yang larut dalam lemak (Ophardt, 2003). Meningkat atau menurunnya jumlah lipid dalam tubuh melewati batas normal akan sangat berpengaruh dan dapat menyebabkan gangguan atau penyakit. Jenis kelainan ini biasanya meningkatkan kadar trigliserida, LDL atau keduanya (Xiao et al, 2021). Tubuh manusia membutuhkan asam lemak HDL dalam membantu mengangkut kolesterol jahat atau LDL dan trigliserida keluar dari tubuh. Demikian pula akumulasi dalam jumlah berlebih lemak jahat yang tidak diinginkan, seperti LDL dan trigliserida dapat merusak arteri dan akan menimbulkan masalah serius bagi kesehatan.

Setelah mengetahui definisi dan urgensi lipid dalam tubuh, selanjutnya adalah mengenai dislipidemia atau penyakit dari lipid. Menurut Natesan dan Kim (2021), definisi dari dislipidemia adalah jumlah akumulasi lipid yang lebih tinggi atau lebih rendah dari batas normal dalam tubuh yang kemudian dapat menyebabkan gangguan. Gangguan lipid tersebut dapat diklasifikasikan berdasarkan karakteristiknya, seperti hiperkolesterolemia (meningkatnya jumlah LDL), hipertrigliseridemia (meningkatnya jumlah trigliserida dan menurunnya HDL), hipoalfalipoproteinemia (menurunnya HDL) dan hipolipoproteinemia campuran (meningkatnya LDL dan trigliserida serta menurunnya HDL). Beberapa penyebab tingginya kadar lipid adalah diabetes, konsumsi alkohol berlebihan, penyakit ginjal, hipotiroidisme, penyakit hati, dan stres. Lipid yang bertambah mudah menempel pada dinding saraf sirkulasi darah, lalu penumpukan lemak dapat menyebabkan berbagai gangguan aterosklerosis (penyempitan arteri melalui penumpukan plak secara bertahap), seperti stroke atau serangan jantung (Nelson, 2013). Selain dapat menyebabkan penyakit kardiovaskular, dislipidemia juga dapat menyebabkan penyakit hati berlemak non-alkoholik (NAFLD/*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*) dan pankreatitis akut, serta dapat meningkatkan risiko diabetes mellitus tipe 2 dan gangguan ginjal (Verma, 2017).

Kelainan lipid dapat berkembang akibat faktor genetik, gaya hidup, atau kombinasi keduanya. Faktor gaya hidup yang umumnya berkontribusi termasuk tidak banyak bergerak dalam kehidupan sehari-hari dan mengonsumsi makanan tinggi lemak jenuh atau kolesterol (Batu, 1994). Gangguan berbasis lipid ini dapat dikendalikan dengan berbagai metode, seperti metode aktivitas fisik bersifat sedang hingga berat, sistem pangan seperti asupan sayuran, buah-buahan, hingga biji-bijian

dengan kebutuhan kalori yang sesuai dan terkontrol, perubahan gaya hidup terapeutik, terapi obat, dan pemeriksaan kesehatan yang rutin dan tepat (Pahan, 2006).

## 6. Tinjauan Pustaka dari HMG CoA Reduktase

Kolesterol adalah lipid tidak terhidrolisis yang diproduksi di organ hati dan menjadi kebutuhan pada kadar harian tidak lebih dari 160-200 mg/dl<sup>3</sup>. Pembentukan kolesterol terjadi melalui reaksi enzimatik HMG-CoA reduktase (reduktase Hidroksi Metil Glutaryl-Koenzim A) (Cruz et al, 2013). Inhibitor reduktase HMG-CoA atau disebut pula dengan “statin” merupakan obat lini pertama dalam terapi dislipidemia sebagai penghambat enzim HMG-CoA reduktase yang bekerja dengan menurunkan produksi kolesterol melalui aktivasi regulasi sterol pengikat protein lalu meningkatkan regulasi HMG-CoA reduktase sehingga mengarah pada penurunan kadar kolesterol LDL dan trigliserida serta peningkatan HDL (Baskaran et al, 2015).

Saat ini terdapat tujuh inhibitor HMG-CoA reduktase (statin) yang disetujui di Amerika Serikat untuk menurunkan kadar kolesterol. Tiga statin berasal dari jamur (lovastatin, simvastatin, dan pravastatin) dan empat statin disintesis (atorvastatin, rosuvastatin, fluvastatin, dan pitavastatin) (Bonfim, 2015).

### a. Statin yang berasal dari jamur

#### 1. Lovastatin

Lovastatin adalah salah satu obat golongan statin atau penghambat reduktase 3-hidroksi-3-metilglutaryl-koenzim A (HMG-CoA), enzim pembatas laju utama dalam sintesis kolesterol atau dengan kata lain sebagai agen penurun kolesterol dalam terapi dislipidemia dan penyakit lipid lainnya (Bethesda, 2012). Beberapa spesies jamur digunakan untuk produksi lovastatin, seperti *Aspergillus terreus*, *Monascus purpureus*, *Monascus ruber*, *Monascus pilosus*, *Penicillium citrinum*, *Pleurotus ostreatus* atau *Paecilomyces viridis*. Lovastatin pertama kali diisolasi atau diproduksi dari jamur *Aspergillus terreus* dan menjadi statin pertama yang disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) Amerika Serikat sebagai obat hiperkolesterolemia (penyakit dislipidemia dimana meningkatnya jumlah LDL) pada 1987 (Hajjaj, 2001).

Lovastatin tersedia dalam tablet oral 10, 20 dan 40 mg dengan nama merek Mevakor dan dosis penggunaan yang dianjurkan sesuai dengan toleransi atau sesuai dengan tingkat lipid pasien (Barrios, 2009). Efek samping dari

lovastatin yang umum adalah kram otot, sakit kepala, nyeri sendi, mual hingga sakit perut (Robert, 2003).

## **2. Simvastatin**

Simvastatin merupakan salah satu obat golongan statin atau 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) reduktase inhibitor sebagai agen penurun kolesterol, terutama kolesterol lipoprotein densitas rendah (LDL). Simvastatin tersedia dalam bentuk tablet oral 5, 10, 20, 40 dan 80 mg dengan nama merek Zocor. Efek samping dari simvastatin merupakan efek samping umum yang terjadi pada semua statin, yaitu kram otot, sakit kepala, nyeri sendi, mual hingga sakit perut (Bethesda, 2012). Produksi simvastatin memerlukan asam trihidroksi setelah hidrolisis lengkap lovastatin, yang kemudian produk hidrolisis tersebut dipanaskan agar dapat menginduksi relaktonisasi serta menghasilkan dihidroksi lakton dan menggunakan tetrabutyl amonium klorida untuk menghilangkan gugus pelindung tert-butyl dimetilalil hingga terbentuk simvastatin (Murthy et al, 2001).

## **3. Pravastatin**

Pravastatin atau Pravachol juga merupakan salah satu obat golongan statin atau penghambat reduktase 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) sebagai agen penurun kolesterol (Bethesda, 2012). Biosintesis pravastatin dimulai dengan fermentasi *Penicillium citrinum* (spesies jamur yang juga dapat menghasilkan lovastatin), lalu menghasilkan compactin (molekul prekursor yang mengalami transformasi enzimatis), kemudian akan disintesis untuk menghasilkan pravastatin (Chakravarti dan Sahai, 2004).

### **b. Statin sintesis**

Selain berasal dari asam mevinat alami atau jamur, statin juga dapat terbentuk dari turunan asam heptanoat sintesis atau hasil dari proses sintesis modifikasi struktur kerangka statin (Domling, 2006).

## **1. Atorvastatin**

Atorvastatin atau Lipitor adalah salah satu obat golongan statin atau penghambat reduktase 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) sintesis kedua yang ditemukan setelah fluvastatin, bersifat lipofilik (larut lemak) dan diindikasikan hiperkolesterolemia dan dislipidemia campuran (Abraham, 2017).

## **2. Rosuvastatin**

Rosuvastatin atau Krestor adalah salah satu obat golongan statin atau penghambat reduktase 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) sintesis bersifat hidrofilik (larut air) yang diindikasikan untuk hiperkolesterolemia dan dislipidemia campuran (Taggart, 2003).

## **3. Fluvastatin**

Fluvastatin atau Leskol adalah salah satu obat golongan statin sintesis pertama yang ditemukan, bersifat lipofilik (larut lemak) dan diindikasikan untuk hiperkolesterolemia dan dislipidemia campuran untuk menurunkan jumlah kolesterol total dalam darah (Yuan et al, 1991).

## **4. Pitavastatin**

Pitavastatin adalah salah satu obat golongan statin yang relatif baru dikembangkan dan dikaitkan dengan peningkatan serum aminotransferase yang ringan, tanpa gejala, dan dapat sembuh sendiri selama terapi, namun penggunaannya terbatas dan belum dikaitkan dengan cedera hati akut yang tampak secara klinis. Pitavastatin diindikasikan untuk pengobatan hiperkolesterolemia pada orang yang berisiko tinggi terkena penyakit arteri koroner, serebrovaskular, dan perifer dengan nama dagang Livalo dan Zypitamag. Pitavastatin adalah salah satu statin yang lebih manjur dan biasanya digunakan dalam dosis yang jauh lebih rendah. Dosis yang dianjurkan adalah 2 hingga 4 mg sekali sehari berdasarkan toleransi dan tingkat lipid (Bethesda, 2012).