

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hiperkolesterolemia

2.1.1 Definisi Hiperkolesterolemia

Hiperkolesterolemia merupakan suatu gangguan yang ditandai dengan adanya peningkatan kadar kolesterol total darah lebih dari 240 mg/dl. Peningkatan kadar kolesterol diatas normal dapat meningkatkan risiko terjadinya penyakit jantung dan *cerebrovascular accident* (CVA) yang membahayakan.

Hiperkolesterolemia merupakan dampak dari meningkatnya produksi atau meningkatnya penggunaan LDL (*Low Density Lipoprotein*). Hiperkolesterolemia dapat berupa *hiperkolesterol familial* (HF) atau dapat disebabkan karena konsumsi makanan tinggi lemak jenuh, selain itu hiperkolesterolemi juga merupakan suatu kondisi dimana meningkatnya konsentrasi kolesterol dalam darah yang melebihi nilai normal. Nilai normal kadar kolesterol total adalah < 200 mg/dl. (Prawitasari, dkk., 2011; NCEP, 2011; Guyton dan Hall, 2008)

Hiperkolesterolemia familial (HF) merupakan kelainan genetik tersering penyebab terjadinya penyakit jantung koroner. Hiperkolesterol terutama fraksi LDL, adalah faktor terpenting terbentuknya aterosklerosis (Murwani, dkk., 2006).

Kolesterol adalah salah satu lemak tubuh yang berada dalam bentuk bebas dan ester dengan asam lemak, serta merupakan komponen utama selaput sel otak dan saraf. Delapan puluh persen kolesterol dihasilkan dari dalam tubuh (pembentukan oleh hati) dan 20 persen sisanya dari luar tubuh (makanan yang dikonsumsi). Kolesterol adalah produk khas hasil metabolisme hewan dan produk olahannya seperti kuning telur, daging, hati, otak, susu, keju, mentega, dan lainlain. Kolesterol yang berasal dari makanan jarang dalam bentuk kolesterol bebas, biasanya berbentuk kolesterol dengan asam lemak atau sering disebut ester

kolesterol. Kolesterol hanya terdapat pada sel-sel hewan dan manusia, tidak terdapat pada sel tumbuh-tumbuhan. Sel-sel jaringan tubuh memerlukan kolesterol untuk tumbuh dan berkembang secara semestinya. Peran kolesterol dalam tubuh adalah sebagai komponen struktural penting dari membran sel hewan. Kolesterol juga berfungsi sebagai prekursor untuk biosintesis hormon steroid, asam empedu, dan vitamin D pada hewan vertebrata sedangkan pada *Mycoplasma*, kolesterol dibutuhkan untuk pertumbuhan. Kolesterol sangat penting untuk semua kehidupan hewan dan manusia, namun demikian karena hiperkolesterolemia yang berdampak pada aterosklerosis banyak orang yang khawatir akan keberadaannya dalam tubuh. Tingginya kadar kolesterol dalam tubuh menjadi pemicu munculnya berbagai penyakit. Tidak semua kolesterol berdampak buruk bagi tubuh, hanya kolesterol yang termasuk kategori LDL saja yang berakibat buruk sedangkan jenis HDL kolesterol merupakan kolesterol yang dapat melarutkan kolesterol jahat dalam tubuh (Schwartz, dkk., 2010)

Kolesterol juga terbukti mengganggu dan mengubah struktur pembuluh darah yang mengakibatkan gangguan fungsi endotel yang menyebabkan lesi, plak, oklusi, dan emboli. Kolesterol juga diduga bertanggung jawab atas peningkatan stress oksidatif (Stapleton, dkk., 2010).

Adapun jenis kolesterol, antara lain;

a. Jenis Kolesterol

1) *Low Density Lipoprotein* (LDL)

LDL atau disebut sebagai kolesterol jahat, LDL lipoprotein deposito kolesterol bersama didalam dinding arteri, yang menyebabkan terjadinya juga sebagai plak kolesterol, dan dengan seiring berjalannya waktu dapat menempel didalam dinding arteri dan terjadinya penyempitan arteri (Yovina, 2012).

2) *High Density Lipoprotein* (HDL)

HDL adalah kolesterol yang bermanfaat bagi tubuh manusia, fungsi dari HDL yaitu mengangkut LDL didalam jaringan perifer ke hepar akan membersihkan lemak-lemak yang

menempel di pembuluh darah yang kemudian akan dikeluarkan melalui saluran empedu dalam bentuk lemak empedu (Sutanto, 2010).

Hiperkolesterolemia dapat digolongkan menjadi 3, antara lain:

1. Hiperkolesterolemia Primer

Hiperkolesterolemia primer adalah gangguan lipid yang terbagi menjadi 2 bagian, yakni hiperkolesterol poligenik dan hiperkolesterol familial. Hiperkolesterolemia poligenik disebabkan oleh berkurangnya daya metabolisme kolesterol, dan meningkatnya penyerapan lemak. Hiperkolesterolemia familial adalah meningkatnya kadar kolesterol yang sangat dominan (banyak) akibat ketidakmampuan reseptor LDL. Penderita biasanya akan mengalami gangguan penyakit jantung koroner dengan kadar kolesterol mencapai 1.000 mg/dl.

2. Hiperkolesterolemia Sekunder

Hiperkolesterolemia sekunder terjadi akibat penderita mengidap suatu penyakit tertentu seperti stress atau kurang olahraga. Berbagai macam obat juga dapat meningkatkan kadar kolesterol. Wanita yang telah masuk masa menopause jika diberi terapi estrogen akan mengalami peningkatan kadar kolesterol (Wiryowidagdo, 2002).

3. Hiperkolesterolemia Tersier

Hiperkolesterolemia ini terjadi akibat kelainan genetik atau mutasi gen pada tempat kerja reseptor LDL, sehingga menyebabkan pembentukan jumlah LDL yang tinggi atau berkurangnya kemampuan reseptor HDL. Kejadian ini biasanya ditandai dengan kadar kolesterol yang mencapai 400 mg/dl dan kadar HDL dibawah 35 mg/dl, meskipun penderita sering berolahraga, memakan makanan berserat, jarang mengkonsumsi lemak hewani dan tidak merokok (Suharti, 2006).

2.1.2 Faktor yang Mempengaruhi

a. Faktor Jenis Kelamin

Jenis kelamin merupakan faktor hiperkolesterolemia yang berhubungan dengan rendahnya kolesterol HDL. Resiko terjadinya hiperkolesterolemia pada wanita lebih besar daripada pria. Sebagaimana penelitian *Cooper* pada 589 perempuan didapatkan respon peningkatan kolesterol sedikit berbeda yaitu kadar LDL kolesterol meningkat lebih cepat sedangkan kadar HDL kolesterol juga meningkat sehingga rasio kadar kolesterol total atau HDL menjadi rendah (Djauzi, 2005).

b. Faktor Usia

Semakin tua usia seseorang maka fungsi organ tubuhnya semakin menurun, begitu juga dengan penurunan aktivitas reseptor LDL, sehingga bercak perlemakan dalam tubuh semakin meningkat dan menyebabkan kadar kolesterol total lebih tinggi, sedangkan kolesterol HDL relatif tidak berubah. Pada usia 10 tahun bercak perlemakan sudah dapat ditemukan di pembuluh darah. Prevalensi hiperkolesterolemia pada kelompok usia 25-34 tahun adalah 9,3% dan meningkat sesuai dengan pertambahan usia hingga 15,5% pada kelompok usia 55-64 tahun (Djauzi, 2005).

c. Faktor Genetik

Faktor genetik merupakan salah satu faktor terjadinya hiperkolesterolemia. Dalam ilmu genetika menyebutkan bahwa gen diturunkan secara berpasangan memerlukan satu gen dari ibu dan satu gen dari ayah, sehingga kadar hiperlipidemia tinggi dan diakibatkan oleh faktor hiperkolesterolemia primer karena faktor genetik (Djauzi, 2005).

d. Faktor Kegemukan

Salah satu penyebab kolesterol naik adalah karena kelebihan berat badan atau juga bisa disebut dengan penyakit obesitas. Kelebihan berat badan ini juga bisa disebabkan oleh makanan yang terlalu banyak yang mengandung lemak jahat tinggi di dalamnya.

Kelebihan berat badan dapat meningkatkan trigliserida dan dapat menurunkan HDL (Anwar, 2004).

e. Faktor Olahraga

Manfaat berolahraga secara teratur dapat membantu untuk meningkatkan kadar kolesterol baik atau HDL dalam tubuh. Selain itu berolahraga mampu memproduksi enzim yang berperan untuk membantu proses memindahkan kolesterol LDL dalam darah terutama pada pembuluh arteri kemudian dikembalikan menuju ke hati untuk diubah menjadi asam empedu. Asam empedu ini diperlukan melancarkan proses pencernaan kadar lemak dalam darah. Semakin rutin berolahraga dengan teratur maka kadar kolesterol LDL dalam tubuh akan semakin berkurang sampai menuju ke titik normal (Arisman, 2008).

f. Faktor Merokok

Merokok dapat meningkatkan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, trigliserida, dan menurunkan kolesterol HDL. Ketika pengguna rokok menghisap rokok maka secara otomatis akan memasukkan karbon monoksida ke dalam paru-paru dan akan merusak dinding pembuluh darah. Nikotin yang terkandung dalam asap rokok akan merangsang hormon adrenalin, sehingga akan mengubah metabolisme lemak yang dapat menurunkan kadar kolesterol HDL dalam darah (Anwar, 2004).

g. Faktor Makanan

Konsumsi tinggi kolesterol menyebabkan hiperkolesterolemia. Asupan tinggi kolesterol dapat menyebabkan peningkatan kadar kolesterol total dan LDL sehingga mempunyai resiko terjadinya hiperkolesterolemia (Anwar, 2004).

2.1.3 Komplikasi Hiperkolesterolemia

Apabila hiperkolesterolemia bertambah berat dan terjadi secara kronis, maka akan menimbulkan komplikasi seperti, penyakit kardiovaskuler

(ateroskelosis), terjadinya progresifitas (kemajuan) penyakit ginjal, dan proses thrombosis (Harun, dkk., 2006).

Kolesterol secara terus-menerus dibentuk atau disintesis di dalam hati (liver). Bahkan sekitar 70% kolesterol dalam darah merupakan hasil sintesis di dalam hati, sedangkan sisanya berasal dari asupan makanan. Kolesterol juga merupakan bahan dasar pembentukan hormon-hormon steroid (Anies, 2015).

Makin tinggi kadar kolesterol maka akan semakin tinggi pula proses aterosklerosis (penyumbatan pembuluh arteri) berlangsung. Berbagai penelitian epidemiologi, biokimia maupun eksperimental menyatakan bahwa yang memegang peranan penting terhadap terbentuknya aterosklerosis adalah kolesterol. Telah dibuktikan bahwa konsentrasi LDL kolesterol yang tinggi dalam darah akan menyebabkan terbentuknya aterosklerosis (Wigati, 2007).

Apabila sel-sel otot arteri tertimbun lemak maka elastisitasnya akan menghilang dan berkurang dalam mengatur tekanan darah. Akibatnya akan terjadi berbagai penyakit seperti hipertensi, aritmia, serangan jantung dan stroke, dan lain-lain (Wigati, 2007).

2.1.4 Pengobatan Hiperkolesterolemia

Penanganan diperlukan untuk mengendalikan kadar kolesterol darah sebagai upaya mencegah terjadinya dampak lebih lanjut dari hiperkolesterol. *Therapeutic Lifestyle Changes* (TLC) mencakup penurunan asupan lemak jenuh dan kolesterol, pemilihan bahan makananyang dapat menurunkan kadar LDL, penurunan berat badan, dan peningkatan aktivitas fisik yang teratur (Wells, dkk., 2006).

Pada penanganan hiperkolesterolemia diharapkan terjadi penurunan kadar kolesterol total yang berperan dalam pembentukan lesi ateromatous pada pembuluh darah, sehingga perkembangannya menjadi penyakit jantung koroner dapat dicegah (Wells, dkk., 2006).

Terapi awal hiperlipidemia termasuk hiperkolesterolemia adalah terapi

non farmakologi melalui perubahan gaya hidup yang terdiri dari pengaturan diet, penurunan berat badan, dan peningkatan aktivitas fisik. Berhenti merokok dapat meningkatkan kadar HDL, sedangkan meningkatkan konsumsi makanan berserat dapat menurunkan kolesterol sebesar 5-20% (Elin, dkk., 2008).

Bila terapi non farmakologi tidak cukup adekuat dalam menurunkan kadar lipid plasma, maka terapi farmakologi menjadi langkah selanjutnya yang harus dipilih. Saat ini terdapat beberapa golongan obat yang dapat digunakan untuk terapi hiperlipidemia yaitu statin, resin pengikat asam empedu, niasin, fibrat, inhibitor absorpsi kolesterol, dan minyak ikan. Obat golongan statin cenderung menjadi pilihan utama karena umumnya dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien (O'Sullivan, 2007).

Statin merupakan HMG-CoA reduktase inhibitor yang secara kompetitif menghambat proses sintesis kolesterol di hati sehingga dapat menurunkan kadar LDL darah. Obat ini menurunkan kadar kolesterol dengan cara meningkatkan jumlah dan afinitas reseptor LDL sehingga katabolisme kolesterol semakin meningkat dan mengurangi simpanan LDL di plasma. Obat ini juga dapat berpengaruh terhadap kadar Trigliserida dan HDL. Contoh obat golongan statin antara lain Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, dan Rosuvastatin (Katzung, 2002).

Efek samping statin yang paling berbahaya adalah miopati dan rabdomiolisis, namun dengan insiden yang sangat rendah (<1%) (Suyatna, 2011). Selain itu, pada kira-kira 1-2% pasien yang menggunakan agen hipolipidemik golongan statin mengalami peningkatan kadar enzim transaminase hingga melebihi 3 kali nilai normal. Peningkatan kadar enzim transaminase serum mengindikasikan kelainan yang terjadi pada hati. Mengingat hati merupakan organ penting yang bertanggung jawab pada proses detoksifikasi dan menjaga keseimbangan kolesterol dalam darah (Guyton dan Hall, 2011), maka perlu dilakukan pemeriksaan kadar enzim transaminase sebelum dan 3

bulan setelah pemberian statin untuk memastikan keamanan obat tersebut bagi pasien (Suyatna, 2011).

Perubahan gaya hidup sangat dipengaruhi oleh motivasi diri dan lingkungan yang memerlukan konseling gizi yang baik serta berkelanjutan. Terapi bekam menurunkan kadar kolesterol pada pasien hiperkolesterol umur 45 tahun ke atas dan pemberian jus buah naga merah pada kelompok perlakuan dengan dosis 2,86 gram/kg BB setiap hari selama 21 hari berpengaruh secara bermakna terhadap penurunan kadar kolesterol total pria hiperkolesterolemia (Yani, 2015).

2.2 Tatalaksana Terapi dan Obat – obatan Hiperkolesterolemia

2.2.1 Statin (inhibitor HMG-CoA reduktase)

Golongan Statin dapat menghambat reduktase 3-*hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme* (HMG-CoA), menghambat HMG-CoA menjadi *mevalnoat*, mengurangi katabolisme LDL. Bila digunakan sebagai terapi golongan Statin paling banyak digunakan (Dipiro, dkk., 2015).

Terapi kombinasi antara Statin dengan resin pengikat asam empedu / BARs (*Bile Acis Resins*) rasional karena jumlah LDL dapat meningkat, menyebabkan kolesterol LDL menurun lebih tinggi. Terapi kombinasi Statin dengan Ezetimibe juga rasional karena Ezetimibe dapat menghambat penyerapan kolesterol di usus. Efek samping pada penggunaan golongan Statin terjadi konstipasi 10%, peningkatan kreatinin kinase, dan miopati (Dipiro, dkk., 2015).

Tabel 2. 1 Nama Obat Golongan Statin

Bahan Aktif	Bentuk Sediaan	Potensi Sediaan
Simvastatin	Tablet	5 mg, 10 mg, 20 mg
Atorvastatin	Tablet	10 mg, 20 mg, 40 mg
Lovastatin	Tablet	10 mg, 20 mg, 40 mg
Pravastatin	Tablet	10 mg, 20 mg, 40 mg
Fluvastatin	Kapsul	20 mg, 40 mg

Sumber : ISO, 2014

2.2.2 Golongan Fibrat

Terapi Fibrat yaitu Gemfibrozil, Fenofibrat, dan Clofibrat. Golongan fibrat efektif dalam mengurangi VLDL, LDL, dan nilai kolesterol total. Konsentrasi HDL dalam plasma dapat meningkat menjadi 10%-15%. Gemfibrozil dapat mengurangi sintesis VLDL dan lebih beresiko menyebabkan miopati dibandingkan fenofibrat jika dikombinasi dengan Statin. Jika Fibrat diberikan bersamaan dengan statin maka sebaiknya waktu pemberiannya dipisah, misalnya Fibrat pada pagi hari dan Statin diberikan pada malam hari. Penggunaan klofibrat kurang efektif dibandingkan Gemfibrozil atau Niasin dalam mengurangi produksi VLDL (Charles, 2009).

Fenofibrat merupakan golongan fibrat yang baik jika dikombinasi dengan Statin untuk menurunkan kadar trigliserida dan meningkatkan kadar kolesterol HDL dengan Hiperkolesterolemia campuran dan penyakit jantung koroner (Goldfine, dkk., 2011).

Efek samping Fibrat yaitu gangguan gastrointestinal (GI) terjadi pada 3% - 5%, ruam, pusing, pandangan kabur, vertigo, sembelit, diare (Charles, 2009).

2.2.3 Resin Pengikat Asam Empedu

Resin pengikat asam empedu (*cholestyramine*, colestipol, colesevelam) dapat bekerja dengan cara mengikat asam empedu di dalam usus dan meningkatkan LDL. Resin pengikat asam empedu digunakan untuk

mengobati hiperkolesterolemia primer. Dosis harian *Cholestyramine* yaitu 4 mg-24 mg, *Colestipol* 5 mg-30 mg, dan *Colesevalam* 3,8 mg-4,5 mg. penggunaan dosis tinggi *Cholestyramine* atau *Colestipol* dapat menurunkan konsentrasi LDL sebesar 18%-25%. Pada dosis maksimum obat ini sering menimbulkan rasa tidak nyaman pada abdomen (Dipiro, dkk., 2015).

Efek samping Resin pengikat asam empedu yaitu konstipasi, kembung, dan mengurangi bioavailabilitas obat seperti warfarin, asam nikotinat, asetaminofen, loperamid, hidrokortison. Interaksi obat dapat dihindari dengan selang waktu 6 jam atau lebih antara obat golongan ini dengan penggunaan obat lain (Dipiro, dkk., 2015).

2.2.4 Ezetimibe

Ezetimibe merupakan obat penurun lipid yang dapat menghambat kolesterol tanpa mempengaruhi absorpsi nutrisi yang larut dalam lemak dan merupakan pilihan yang tepat untuk meningkatkan efektivitas terapi yang dikombinasi dengan Statin. Dosis yang direkomendasikan adalah 10 mg/hari diberikan dengan atau tanpa makanan. Ezetimibe bila digunakan tanpa kombinasi akan menyebabkan penurunan kolesterol LDL 18%. Bila dikombinasi dengan Statin maka dapat menurunkan LDL lebih besar (12%- 20%). Ezetimibe 10 mg dapat dikombinasi dengan Simvastatin dengan kekuatan 10 mg, 20 mg, 40 mg, atau 80 mg (Dipiro, dkk., 2015).

Efek samping Ezetimibe yaitu dapat mengalami gangguan gastrointestinal (GI) 4%, sakit kepala, kelelahan, miopati, hepatitis (Dipiro, dkk., 2015).

2.2.5 Asam nikotinat (niasin)

Niasin merupakan obat penurun lipid yang dapat mengurangi sintesis dalam hati dari VLDL. Niasin juga dapat meningkatkan HDL dengan mengurangi katabolisme. Penggunaan Niasin digunakan untuk terapi hiperkolesterolemia campuran atau sebagai kombinasi untuk

hiperkolesterolemia. Pada dosis maksimum Niasin diberikan dengan makanan secara perlahan-lahan untuk meminimalkan dosis Niasin. Obat golongan Niasin sangat baik bila dikombinasi dengan Statin karena dapat menghasilkan kadar lipid dalam plasma yang signifikan (Dipiro, dkk., 2015).

2.2.6 Inhibitor CETP (Cholesteryl ester transfer protein)

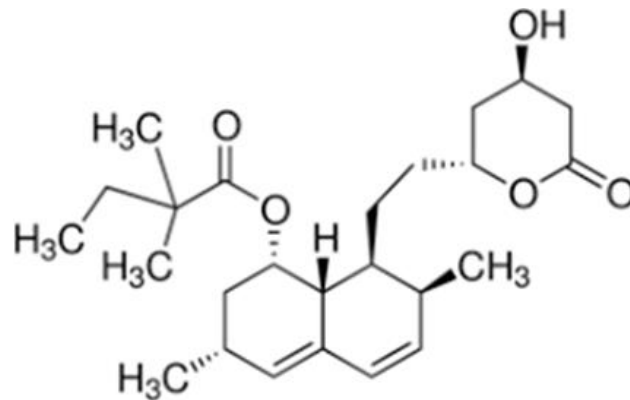
Cholesteryl ester transfer protein berfungsi membantu *transfer cholesteryl ester* dari kolesterol HDL kepada VLDL dan LDL yang selanjutnya akan dibersihkan dari sirkulasi melalui reseptor LDL di hepar. Terapi dengan inhibitor CETP mempunyai efek ganda yaitu meningkatkan konsentrasi kolesterol HDL dan menurunkan konsentrasi kolesterol LDL melalui *reversed cholesterol transport*. Inhibitor CETP dapat bersifat proaterogenik jika *cholesteryl ester* dari kolesterol VLDL atau LDL diambil oleh makrofag. Sebaliknya, jika *cholesteryl ester* diambil oleh hepar melalui reseptor LDL, inhibitor CETP bersifat antiaterogenik (Erwinanto, dkk., 2013).

Di antara 3 inhibitor CETP (torcetrapib, dalcetrapib dan anacetrapib), torcetrapib telah ditarik dari pasaran karena meningkatkan kematian. Monoterapi anacetrapib 40 mg, 150 mg, atau 300 mg selama 8 minggu menurunkan konsentrasi kolesterol LDL berturut-turut sebesar 16%, 27%, 40%, dan 39% serta meningkatkan konsentrasi kolesterol HDL berturut-turut sebesar 44%, 86%, 139%, dan 133% (Erwinanto, dkk., 2013).

2.2.7 Aferesis kolesterol LDL

Tindakan aferesis ditujukan bagi pasien dengan HoFH atau HeFH berat. Dengan teknik yang mahal tetapi efektif ini, kolesterol LDL dan Lipoprotein(a) dibuang dari plasma selama dilakukan sirkulasi ekstrakorporeal setiap 1 atau 2 minggu sekali 9 (Erwinanto, dkk., 2013).

2.3 Simvastatin



Gambar 2. 1 Struktur Simvastatin

Sumber: Goodman dan Gilman, 2008

2.3.1 Definisi

Simvastatin merupakan nama generik dari golongan statin, yaitu *inhibitor 3-hidroksi 3-metilglutaril koenzim A reduktase* yang merupakan obat antihiperlipidemia yang telah banyak digunakan untuk menurunkan kadar Trigliserida, kolesterol total, LDL dan meningkatkan HDL. Kerja simvastatin adalah dengan menghambat enzim pembentuk kolesterol sehingga kadar kolesterol dalam darah akan berkurang. Simvastatin juga dikenal memiliki efek pleiotrofik, yaitu memiliki khasiat yang banyak selain dari menurunkan faktor risiko jantung koroner, memperbaiki kadar gula darah dan mengurangi risiko terkena stroke (Dewi, dkk., 2014).

Simvastatin tersedia dalam dosis 5-80 mg, namun dosis yang lazim digunakan adalah 20 mg dosis tunggal, kecuali bagi pasien yang ingin menurunkan kadar kolesterol lebih dari 45%, maka digunakan simvastatin dengan dosis 40 mg. simvastatin dikonsumsi saat malam hari sebelum tidur karena simvastatin memiliki waktu paruh yang pendek yaitu 2 jam sehingga waktu paling optimal untuk mengonsumsinya adalah pada saat tubuh beristirahat karena sintesis

kolesterol sangat tinggi. Penggunaan obat simvastatin mempunyai kecenderungan meningkat (Charles, 2009).

Dikarenakan meningkatnya jumlah pasien hiperkolesterolemia oleh karena pola hidup tidak sehat dan keunggulan simvastatin sebagai obat penurun kadar lemak darah. Keunggulan simvastatin adalah pertama simvastatin telah mempunyai sediaan generik di Indonesia, yang berarti obat lebih murah dan sudah teruji di masyarakat lebih dari 20 tahun.

Efek samping dari pemakaian simvastatin adalah miopati, gangguan psikis (depresi, ketakutan, kecenderungan bunuh diri) dan kerusakan hati (sirosis), sakit kepala, konstipasi, gangguan penglihatan, anemia (MIMS, 2017).

2.3.2 Indikasi

Indikasi Simvastatin yaitu untuk mengurangi kadar kolesterol total dan LDL pada penderita hiperkolesterolemia primer maupun sekunder (ISO, 2014).

Dosis awal pemberian obat adalah 10 mg pada malam hari, bila perlu dinaikkan dengan interval 4 minggu sampai maksimal 40 mg, pasien harus melakukan diet pengurangan kolesterol dan selama memulai pengobatan dengan Simvastatin, jika hanya memerlukan pengurangan kolesterol LDL dapat diberikan dosis dengan kekuatan 10 mg sekali sehari pada malam hari (Charles, 2009).\

2.3.3 Kontraindikasi

Kontraindikasi pada obat Simvastatin yaitu pada wanita hamil, menyusui, pasien yang mengalami gagal fungsi hati atau pernah mengalami gagal fungsi hati, pasien yang mengalami peningkatan jumlah serum transaminase yang abnormal, pecandu alkohol (MIMS, 2017).

Peringatan yang harus di ketahui oleh pasien yang menggunakan obat Simvastatin yaitu tidak boleh dikonsumsi oleh ibu hamil, bagi wanita pada usia subur gunakan kontrasepsi yang efektif karena simvastatin

dapat berdampak buruk pada janin. Jadi penting untuk mencegah kehamilan semasa mengonsumsi obat ini, jangan mengonsumsi jus anggur karena akan meningkatkan kadar simvastatin dalam darah, harap berhati-hati bagi penderita gangguan hati, ginjal, serta yang rutin mengonsumsi minuman keras (MIMS, 2017).

Interaksi terjadi pada fase metabolisme, dimana amlodipine mengganggu proses eliminasi statin dengan menghambat CYP450 3A4 (protein kinase), dimana simvastatin merupakan substratnya sehingga kadar simvastatin meningkat. Interaksi tidak diinginkan, karena dapat menimbulkan efek serius (Cupp, 2012).

2.4 Kepatuhan

2.4.1 Definisi Kepatuhan

Kepatuhan Menurut Kamus Besar Bahasa Indonesia (Pranoto, 2007), patuh adalah suka menurut perintah, taat pada pemerintah, sedangkan kepatuhan adalah perilaku sesuai aturan dan berdisiplin. Sedangkan menurut Ali (1999) dalam Slamet (2007), kepatuhan berasal dari kata dasar patuh, yang berarti disiplin dan taat. Patuh adalah suka menurut perintah, taat pada perintah atau aturan. Sedangkan kepatuhan adalah perilaku sesuai aturan dan berdisiplin. Kepatuhan petugas profesional (perawat) adalah sejauh mana perilaku seorang perawat sesuai dengan ketentuan yang telah diberikan pimpinan perawat ataupun pihak rumah sakit (Neil, 2002).

Ada beberapa macam terminologi yang biasa digunakan dalam literatur untuk mendeskripsikan kepatuhan pasien diantaranya *compliance*, *adherence*, dan *persistence*. *Compliance* adalah secara pasif mengikuti saran dan perintah dokter untuk melakukan terapi yang sedang dilakukan (Osterberg dan Blaschke dalam Nurina, 2012). *Adherence* adalah sejauh mana pengambilan obat yang diresepkan oleh penyedia layanan kesehatan. Tingkat kepatuhan (*adherence*) untuk pasien biasanya dilaporkan sebagai persentase dari dosis resep obat yang

benar-benar diambil oleh pasien selama periode yang ditentukan (Osterberg dan Blaschke dalam Nurina, 2012). Di dalam konteks psikologi kesehatan, kepatuhan mengacu kepada situasi ketika perilaku seorang individu sepadan dengan tindakan yang dianjurkan atau nasehat yang diusulkan oleh seorang praktisi kesehatan atau informasi yang diperoleh dari suatu sumber informasi lainnya seperti nasehat yang diberikan dalam suatu brosur promosi kesehatan melalui suatu kampanye media massa (Ian dan Marcus, 2011).

Berdasarkan penjelasan diatas dapat disimpulkan bahwa perilaku kepatuhan terhadap pengobatan adalah sejauh mana upaya dan perilaku seorang individu menunjukkan kesesuaian dengan peraturan atau anjuran yang diberikan oleh profesional kesehatan untuk menunjang kesembuhannya.

2.4.2 Faktor – faktor yang Berkaitan

Faktor-faktor yang mempengaruhi kepatuhan menurut Feuer Stein dalam Niven, (2002) diantaranya ialah :

a. Pendidikan

Pendidikan adalah usaha sadar dan terencana untuk mewujudkan suasana belajar dan proses pembelajaran agar peserta didik secara aktif mengembangkan potesni dirinya untuk memiliki kekuatan spiritual keagamaan, pengendalian diri, kepribadian, kecerdasan, akhlak mulia, serta keterampilan yang diperlukan dirinya, masyarakat, bangsa dan negara. Tingginya pendidikan seorang perawat dapat meningkatkan kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat secara teratur.

b. Modifikasi Faktor Lingkungan dan Sosial

Hal ini berarti membangun dukungan sosial dari pimpinan rumah sakit, kepala perawat, perawat itu sendiri dan teman-teman sejawat. Lingkungan berpengaruh besar pada pelaksanaan prosedur penting untuk memberikan umpan balik. Suatu penjelasan tentang prosedur tetap dan bagaimana cara menerapkannya dapat meningkatkan

kepatuhan. Semakin baik pelayanan yang diberikan tenaga kesehatan, maka semakin mempercepat proses penyembuhan penyakit klien.

c. Usia

Usia adalah umur yang dihitung mulai saat dilahirkan sampai saat akan berulang tahun. Semakin cukup umur, tingkat kematangan dan kekuatan seseorang akan lebih matang dalam berpikir dan bekerja. Dari segi kepercayaan, masyarakat yang lebih dewasa akan lebih dipercaya dari pada orang yang belum cukup tinggi tingkat kedewasaannya. Hal ini sebagai akibat dari pengalaman dan kematangan jiwanya. Semakin dewasa orang seseorang, maka cara berfikir semakin matang dan teratur melakukan suatu tindakan (Notoatmojo, 2007).

Sedangkan menurut Neil (2009), faktor-faktor yang mempengaruhi ketidakpatuhan yaitu;

1) Pemahaman Tentang Instruksi

Tak seorang pun dapat memenuhi intruksi jika ia salah paham tentang intruksi yang diberikan padanya. Lcy dan Spelman (dalam Neil, 2000) menemukan bahwa lebih dari 60% yang diwawancarai setelah bertemu dengan dokter salah mengerti tentang instruksi yang diberikan pada mereka. Kadang-kadang hal ini disebabkan oleh kegagalan profesional kesehatan dalam memberikan informasi yang lengkap, penggunaan istilah-istilah media dan memberikan banyak instruksi yang harus diingat oleh pasien.

2) Kualitas Interaksi

Kualitas interaksi antara profesional kesehatan dan pasien merupakan bagian yang penting dalam menentukan derajat kepatuhan. Jadi konsultasi yang pendek tidak akan menjadi tidak produktif jika tidak diberikan perhatian untuk meningkatkan kualitas interaksi.

3) Isolasi Sosial dan Keluarga

Keluarga dapat menjadi faktor yang sangat berpengaruh dalam menentukan keyakinan dan nilai kesehatan individu serta dapat juga menentukan tentang programam pengobatan yang dapat mereka terima. Pratt (dalam Neil, 2012) telah memperhatikan bahwa peran yang dimainkan keluarga dalam pengembangan kebiasaan kesehatan dan pengajaran terhadap anak-anak mereka. Keluarga juga memberi dukungan dan membuat keputusan mengenai perawat dari anggota keluarga yang sakit.

4) Keyakinan, sikap dan keluarga

Bocker dalam Neil (2012) telah membuat suatu usulan bahwa model keyakinan kesehatan berguna untuk memperkirakan adanya ketidakpatuhan. Mereka menggambarkan kegunaan model tersebut dalam suatu penelitian bersama Hartman dan Becker yang memperkirakan ketidakpatuhan terhadap ketentuan untuk pasien hemodialisa. Hartman dan Becker menemukan bahwa setiap pengukuran dari tiap-tiap dimensi yang utama dari model tersebut sangat berguna sebagai faktor yang mempengaruhi seseorang terhadap pengobatan.

2.4.3 Metode Pengukuran Tingkat Kepatuhan

Menurut Osterbeg dan Terenve (2005), tingkat kepatuhan terhadap pengobatan dapat diukur melalui dua metode, yaitu:

a. Metode langsung

Pengukuran kepatuhan melalui metode langsung yang dapat dilakukan dengan beberapa cara seperti mengukur kosentrasi obat atau metabolit obat didalam darah atau urin, mengukur atau mendeteksi petanda biologi didalam. Metode ini umumnya mahal memberatkan tenaga kesehatan dan rentan terhadap penolakan pasien.

b. Metode tidak langsung

Pengukuran kepatuhan melalui metode tidak langsung dapat dilakukan dengan bertanya kepada pasien tentang penggunaan obat menggunakan kuisisioner, menilai respon klinik pasien, menghitung jumlah pil obat dan menghitung tingkat pengambilan kembali resep obat.

2.4.4 Kuesioner Pengukuran Tingkat Kepatuhan

Pengambilan data menggunakan kuesioner MMAS 8. Metode ini menggunakan 8 pertanyaan, meliputi aspek motivasi dan pengetahuan pasien terhadap pengobatan yang dilakukan. Pertanyaan 1, 2, 6 dan 8 mengenai motivasi, sedangkan pertanyaan 3, 4, 5, dan 7 mengenai pengetahuan. Kuesioner MMAS 8 memiliki keunggulan yaitu sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi. Metode ini juga bisa digunakan secara luas pada berbagai macam untuk mengukur tingkat kepatuhan salah satu nya seperti penelitian ini yaitu mengukur tingkat kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat simvastatin.

Adapun contohnya seperti di bawah ini :

Tabel 2. 2 Internal consistency of MMAS 8

No.	Question	Yes	No
1.	<i>Sometimes forget to take medication</i>		
2.	<i>Any day did not take medication</i>		
3.	<i>Stop medication without warning to doctor</i>		
4.	<i>Forget medication when travelling</i>		
5.	<i>Take medication yesterday</i>		
6.	<i>Stop medication when cholesterol is controlled</i>		
7.	<i>Distressed for following treatment</i>		
8.	<i>Difficulty to remember taking anticholesterol</i> ➤ <i>Never</i> ➤ <i>Almost Never</i>		

	➤ <i>Sometimes</i>		
	➤ <i>Frequently</i>		
	➤ <i>Always</i>		

Sumber: Vika, Dkk., 2016

Tabel 2. 3 Konsistensi internal MMAS 8

No.	Pertanyaan	Ya	Tidak
1.	Kadang lupa minum obat		
2.	Setiap hari tidak minum obat		
3.	Menghentikan pengobatan tanpa konsultasi ke dokter		
4.	Lupa membawa obat saat bepergian		
5.	Minum obat yang kemarin		
6.	Menghentikan pengobatan ketika kolesterol sudah terkontrol		
7.	Keberatan untuk menjalani perawatan		
8.	Kesulitan untuk mengingat minum obat kolesterol ➤ Tidak Pernah ➤ Hampir Tidak Pernah ➤ Terkadang ➤ Sering ➤ Selalu		

Sumber: Vika, dkk., 2016

KUESIONER PENELITIAN

KEPATUHAN PASIEN BPJS DALAM MENGGUNAKAN OBAT SIMVASTATIN DI APOTEK KIMIA FARMA 546 SUTOYO BANJARMASIN TAHUN 2021

A. IDENTITAS RESPONDEN

Nama :

Umur :

Jenis kelamin :

Pekerjaan :

Tingkat Pendidikan :

NO	PERTANYAAN	YA	TIDAK
1	Apakah terkadang anda lupa untuk meminum obat simvastatin yang seharusnya di minum malam hari sesudah makan / sebelum tidur?		
2	Kadang-kadang lupa untuk meminum obat simvastatin adalah menjadi suatu alasan, apakah dalam 2 minggu terakhir anda dengan sengaja tidak meminum obat simvastatin?		
3	Apakah anda pernah menghentikan pengobatan sendiri tanpa konsultasikan dulu ke dokter?		
4	Jika anda sedang bepergian atau keluar rumah dengan waktu yang lama apakah anda meninggalkan obat simvastatin?		
5	Apakah anda tidak rutin / jarang mengkonsumsi obat simvastatin yang sudah di resepkan dokter?		
6	Apakah anda akan berhenti meminum obat simvastatin jika kondisi anda sudah merasa terkontrol?		
7	Apakah anda merasa terganggu / tidak nyaman apabila		

	harus mengkonsumsi obat simvastatin setiap hari?		
8	Apakah anda merasa kesulitan untuk mengingat obat yang harus anda minum? Jika “YA” pilih salah satu keadaan dibawah ini : • Tidak Pernah • Hampir Tidak Pernah • Terkadang • Sering • Selalu		

2.5 Gambaran Umum Apotek

2.5.1 Definisi Apotek

Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan No. 73 tahun 2016 tentang standar pelayanan kefarmasian di Apotek. Apotek adalah sarana pelayanan kefarmasian tempat dilakukan praktik kefarmasian oleh apoteker, sebagai sarana farmasi untuk melaksanakan peracikan, pengubahan bentuk, pencampuran dan penyerahan obat atau bahan obat, dan sebagai tempat atau sarana penyaluran perbekalan farmasi dalam menyebarkan obat-obatan yang diperlukan masyarakat secara luas dan merata.

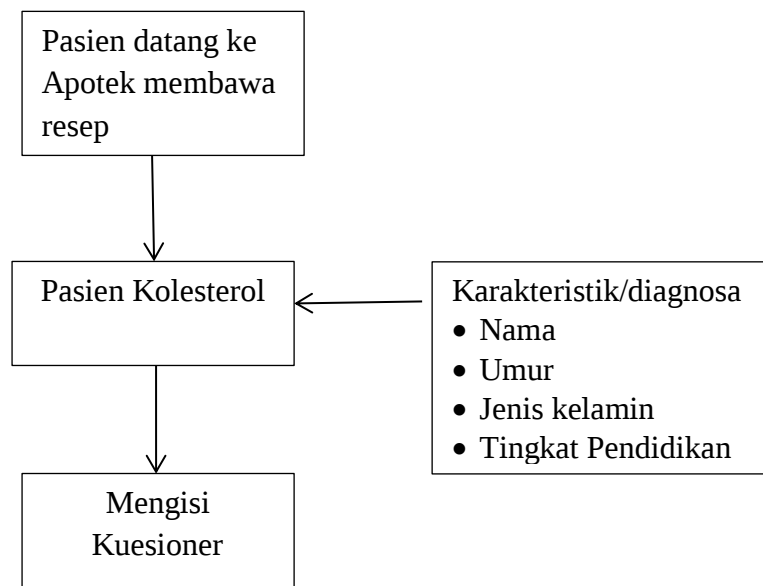
Bangunan apotek harus memiliki fungsi keamanan, kenyamanan, dan kemudahan dalam pemberian pelayanan kepada pasien serta perlindungan dan keselamatan bagi semua orang termasuk penyandang cacat, anak-anak, orang tua lanjut usia. Peralatan apotek meliputi semua peralatan yang dibutuhkan dalam pelaksanaan pelayanan kefarmasian (Anonim, 2017).

2.5.2 Fungsi Apotek

Menurut PP (Peraturan Pemerintah) No.51 Tahun 2009, tugas dan fungsi apotek adalah :

- a. Tempat pengabdian profesi seorang Apoteker yang telah mengucapkan sumpah jabatan Apoteker.
- b. Sarana yang digunakan untuk melakukan pekerjaan kefarmasian.
- c. Sarana yang digunakan untuk memproduksi dan distribusi sediaan farmasi antara lain obat, bahan obat, obat tradisional, kosmetika.
- d. Sarana pembuatan dan pengendalian mutu sediaan farmasi, pengamanan, pengadaan, penyimpanan dan pendistribusian atau penyaluran obat, pengelolaan obat, pelayanan obat dan resep dokter, pelayanan informasi obat serta pengembangan obat, bahan obat dan obat tradisional (Anonim, 2009).

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 2. 2 Kerangka Konsep