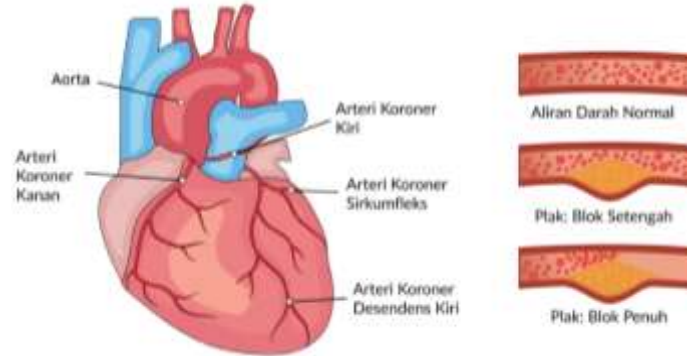


## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Definisi Penyakit Jantung Koroner



**Gambar 2. 1** Penyakit Jantung Koroner (Heartology Cardiovascular, 2024)

Penyakit Jantung Koroner (PJK) atau yang dikenal dengan istilah *Coronary Artery Disease* (CAD) merupakan salah satu penyakit kardiovaskular yang paling banyak ditemukan di masyarakat dan dikaitkan dengan angka kematian yang cukup tinggi. Kondisi ini terjadi ketika arteri koroner mengalami penyempitan akibat penumpukan plak yang terdiri dari lemak, kolesterol, dan berbagai zat lain pada dinding pembuluh darah epikardial, yang merupakan bagian dari proses aterosklerosis (Dipiro *et al.*, 2023). Penumpukan plak tersebut menyebabkan terhambatnya suplai darah ke otot jantung sehingga terjadi iskemia miokard. Ketidakseimbangan antara suplai dan kebutuhan oksigen tersebut menimbulkan gejala klinis, seperti nyeri dada (angina pektoris), serangan jantung, hingga kematian mendadak (Erdania *et al.*, 2023; Triyono *et al.*, 2021).

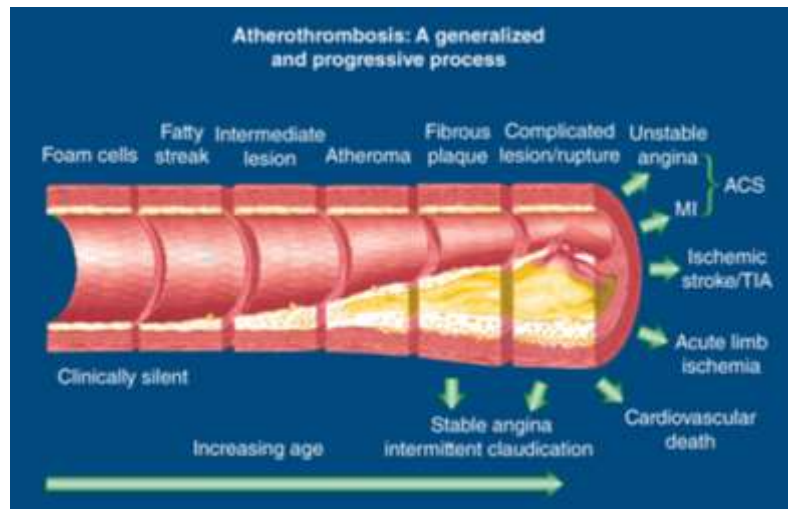
Proses aterosklerosis dimulai sejak muda, ditandai dengan pembentukan *fatty streak* pada dinding pembuluh darah yang secara perlahan berkembang menjadi plak aterosklerotik. Seiring berjalannya waktu, plak ini menebal dan mempersempit lumen arteri koroner, sehingga mengganggu aliran darah ke jantung. Dalam kondisi lanjut, plak dapat mengalami ruptur (pecah) dan memicu pembentukan trombus akut, yang berpotensi menimbulkan infark miokard (serangan jantung) atau kematian mendadak (Dipiro *et al.*, 2023).

## 2.2 Epidemiologi Penyakit Jantung Koroner

Penyakit jantung koroner (PJK) atau *coronary artery disease* (CAD) merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Data Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) memperkirakan bahwa penyakit kardiovaskular, termasuk PJK sebagai penyumbang sekitar 17,9 juta kematian setiap tahunnya, atau setara dengan 32% dari total kematian global. Di Amerika Serikat, penyakit jantung koroner menyebabkan 371.506 kematian pada tahun 2022. Menurut *World Health Organization* (2021), penyakit jantung koroner tercatat sebagai salah satu penyebab kematian terbanyak di dunia, dengan angka mencapai sekitar 17,7 juta jiwa atau setara dengan 31% dari seluruh kematian global. Di tingkat nasional, data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Kementerian Kesehatan RI mencatat adanya kenaikan prevalensi penyakit jantung yang terdiagnosis oleh tenaga kesehatan, dari 1,5% pada tahun 2013 menjadi 2,4% pada tahun 2018, dengan PJK menjadi penyumbang terbesar dari peningkatan tersebut.

Kementerian Kesehatan (2018) juga memperkirakan terdapat sekitar 2.784.064 orang yang hidup dengan PJK di Indonesia. Provinsi Jawa Timur merupakan salah satu wilayah penyumbang angka PJK tertinggi. Rachmawati *et al.*, (2021) melaporkan bahwa estimasi jumlah penderita PJK di Jawa Timur pada tahun 2019 mencapai 375.127 orang (1,3%). Di tingkat kota, data dari Dinas Kesehatan Surabaya menunjukkan lonjakan kasus PJK yang cukup drastis dalam tiga tahun berturut-turut, dari 1.870 kasus pada 2014, melonjak menjadi 11.644 kasus pada 2015, dan terus bertambah menjadi 12.412 kasus pada tahun 2016.

### 2.3 Patofisiologi Penyakit Jantung Koroner



**Gambar 2. 2** Patofisiologi PJK (Erizon & Karani, 2020)

Aterosklerosis merupakan landasan patologis utama yang mendasari terjadinya PJK. Mekanisme patologis ini dimulai dengan disfungsi endotel, kondisi ketika lapisan endotel pembuluh darah kehilangan kemampuannya dalam menjaga keseimbangan antara vasodilatasi dan vasokonstriksi. Gangguan fungsi endotel dapat meningkatkan permeabilitas dinding arteri terhadap partikel *Low-Density Lipoprotein* (LDL) yang kemudian menembus dan menumpuk di ruang subendotel (Erizon & Karani, 2020). LDL yang menumpuk di ruang subendotel selanjutnya mengalami proses oksidasi. Kondisi ini memicu sel endotel untuk mengekspresikan molekul adhesi seperti VCAM-1 dan ICAM-1 yang berperan dalam merekrut leukosit ke area yang mengalami kerusakan. Monosit yang bermigrasi ke jaringan kemudian bertransformasi menjadi makrofag dan menelan LDL teroksidasi melalui reseptor *scavenger*, membentuk *foam cell* atau sel busa yang menjadi penanda awal lesi aterosklerotik berupa *fatty streak* (Erizon & Karani, 2020)

Pada tahap berikutnya, makrofag dan sel busa mengeluarkan sitokin proinflamasi yang menstimulasi migrasi serta proliferasi sel otot polos vaskular dari lapisan media ke intima. Sel otot polos ini kemudian menghasilkan matriks ekstraseluler yang berperan dalam pembentukan plak ateroma yang menebal dan mempersempit lumen arteri koroner. Proses inflamasi kronis yang berlangsung akan menyebabkan perubahan struktur dan stabilitas plak aterosklerotik, termasuk nekrosis pada inti lipid dan penipisan lapisan fibrosa



(*fibrous cap*). Plak ini rentan mengalami ruptur, kemudian memicu aktivasi trombosit dan sistem koagulasi yang akan membentuk trombus. Ruptur plak dan pembentukan trombus akut menjadi dasar terjadinya sindrom koroner akut (SKA), meliputi angina tidak stabil, *infark miokard* non-ST elevasi (NSTEMI), dan *infark miokard* ST elevasi (STEMI) (Erizon & Karani, 2020; PERKI, 2024).

## 2.4 Manifestasi Klinis Penyakit Jantung Koroner

Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan hasil akhir dari proses aterosklerosis pada pembuluh darah koroner yang menghambat suplai darah ke otot jantung. Pada tahap awal, aterosklerosis sering kali bersifat asimtomatik, terutama pada individu dengan faktor risiko penyakit kardiovaskular. Kondisi tanpa gejala ini dapat berlangsung lama hingga terjadi iskemia miokard, yaitu ketidakseimbangan antara suplai dan kebutuhan oksigen jaringan jantung (Wahidah & Harahap, 2021). Manifestasi klinis aterosklerosis akan muncul pada usia dewasa pertengahan atau lanjut usia. Namun sebenarnya, proses aterosklerosis sudah dimulai sejak usia muda dalam bentuk *fatty streak* pada dinding arteri. Penumpukan lipid dan inflamasi kronis akan mempersempit lumen pembuluh darah, sehingga menimbulkan gejala klinis bila suplai oksigen ke miokardium tidak lagi mencukupi. Penilaian klinis terhadap penyakit aterosklerosis dan PJK dapat dilakukan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan penunjang seperti elektrokardiogram (EKG) dan penilaian biomarker jantung (PERKI, 2024).

Manifestasi khas dari sindrom koroner akut (SKA) adalah timbulnya rasa tidak nyaman di dada yang seperti ditekan, diremas, ditusuk, terbakar, atau seperti tertindih benda berat. Nyeri biasanya dirasakan di belakang tulang dada (*sternum*) dan dapat menjalar ke seluruh dada, bahu kiri, leher, rahang bawah, punggung, atau ekstremitas kiri atas. Terdapat keluhan tambahan berupa sensasi nyeri di daerah epigastrium yang tidak jelas penyebabnya (Luthfiyah *et al.*, 2021; Wahidah & Harahap, 2021).

## 2.5 Diagnosis Penyakit Jantung Koroner

### 2.5.1 Anamnesis

Langkah awal dalam menegakkan diagnosis penyakit jantung koroner (PJK) dengan melakukan anamnesis secara menyeluruh dan sistematis untuk mengumpulkan informasi terkait keluhan utama, riwayat penyakit, faktor risiko, serta kondisi sosial dan keluarga pasien (Joegijantoro Rudy, 2023). Nyeri dada merupakan gejala klinis utama PJK, meskipun tidak semua pasien menunjukkan gejala khas angina. Variasi gejala dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, ras, status sosial ekonomi, dan faktor geografis, sehingga gejala angina diklasifikasikan menjadi angina tipikal, angina atipikal (ekuivalen angina), dan nyeri non-angina (ESC, 2023). Ciri khas angina tipikal adalah munculnya rasa nyeri atau tekanan di bagian tengah dada yang dapat menjalar ke lengan kiri, bahu, leher, rahang, punggung atas, maupun epigastrium. Durasi nyeri berkisar dari beberapa menit hingga lebih dari 20 menit dan kerap disertai keluhan penyerta seperti diaforesis, mual, muntah, dispnea, atau episode sinkop.

Sebaliknya, angina tipikal menampilkan gejala yang kurang khas seperti rasa tidak nyaman di dada, gangguan pencernaan, sesak napas, atau kelemahan mendadak tanpa sebab yang jelas. Gejala ini umumnya lebih banyak dijumpai pada pasien perempuan, kelompok usia (25–40 tahun), dan lanjut usia (>75 tahun), serta pada pasien yang disertai penyakit penyerta berupa DM, gagal ginjal kronis, atau demensia. Jika gejala tersebut muncul saat beraktivitas, kondisi ini perlu dicurigai sebagai angina ekuivalen pada pasien dengan riwayat PJK (PERKI, 2024). Sementara itu, nyeri non-angina atau nyeri non-kardiak biasanya tidak berhubungan dengan kelainan jantung. Ciri khasnya berupa nyeri tajam yang memburuk saat bernapas atau batuk (pleuritik), nyeri yang terlokalisasi dan dapat ditunjuk dengan satu jari, nyeri akibat pergerakan tubuh atau tekanan, serta nyeri yang hanya berlangsung beberapa detik.

### 2.5.2 Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik berperan penting dalam membantu menegakkan diagnosis penyakit jantung koroner dengan cara mengidentifikasi faktor pemicu iskemia, menilai adanya penyakit penyerta, mendeteksi komplikasi iskemia miokard, serta menyingkirkan diagnosis banding (Kemenkes RI, 2019; PERKI, 2024). Temuan klinis seperti regurgitasi mitral akut, bunyi jantung (S3), ronkhi basah halus, dan tekanan darah yang rendah dapat menjadi tanda adanya komplikasi iskemik. Ditandai diaforesis, edema paru, atau hipotensi juga perlu meningkatkan kecurigaan terhadap sindrom koroner akut (PERKI, 2024). Selain itu, beberapa temuan fisik perlu diperhatikan sebagai diagnosis banding, seperti gesekan perikardium yang dapat mengindikasikan perikarditis, perbedaan kualitas nadi atau adanya regurgitasi katup aorta mengarah pada diseksi aorta, serta nyeri pleuritik disertai suara napas tidak simetris dapat mencurigai adanya pneumotoraks pada pasien dengan dugaan sindrom koroner akut (PERKI, 2024).

### 2.5.3 Pemeriksaan Penunjang

#### 1. Elektrokardiogram (EKG)



**Gambar 2. 3** Elektrokardiogram (Thesiana, 2024)

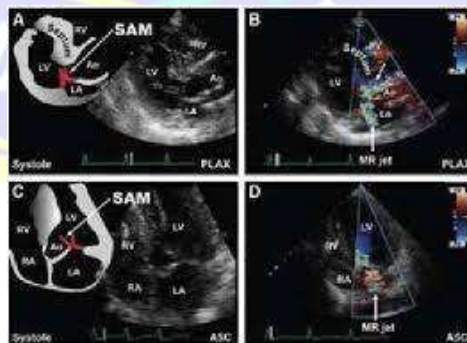
Elektrokardiogram (EKG) 12 sadapan merupakan pemeriksaan penunjang utama yang harus dilakukan segera pada pasien dengan keluhan nyeri dada atau gejala yang mengarah pada iskemia miokard. Pemeriksaan ini dilakukan dalam waktu kurang dari 10 menit setelah pasien tiba di unit gawat darurat. Hasil pemeriksaan EKG pada pasien dengan gejala angina dapat bervariasi, dari yang tampak normal, tidak spesifik, hingga



munculnya kelainan baru seperti blok cabang berkas kiri (LBBB) atau kanan (RBBB). Selain itu, dapat pula ditemukan elevasi segmen ST bertahan  $\geq 20$  menit elevasi sementara, serta depresi segmen ST dengan atau tanpa inversi gelombang T. Pada poin J, elevasi ST ditemukan pada dua sadapan yang berdekatan. Nilai ambang elevasi segmen ST untuk diagnosis STEMI pada pria dan perempuan umumnya sebesar 0,1 mV namun nilai tersebut dapat bervariasi bergantung pada usia dan jenis kelamin (Kemenkes RI, 2019; PERKI, 2024).

Hasil pemeriksaan EKG 12 sadapan yang berada dalam batas normal tidak dapat mengeliminasi kemungkinan adanya penyakit jantung koroner tanpa elevasi ST, mengingat iskemia yang terjadi pada area sirkumfleks atau keterlibatan ventrikel kanan sering tidak tergambar secara jelas pada rekaman EKG standar. Pada pasien dengan STEMI, dapat dijumpai depresi segmen ST yang bersifat resiprokal pada sadapan yang berlawanan dengan lokasi elevasi ST, kecuali bila infark terjadi di area mid-anterior (V3-V6). Apabila pasien mengalami nyeri dada akut namun tidak ditemukan elevasi segmen ST yang menetap pada hasil EKG, maka diagnosisnya adalah NSTEMI atau angina pectoris tidak stabil (APTS) (Kemenkes RI, 2019).

## 2. Ekokardiografi

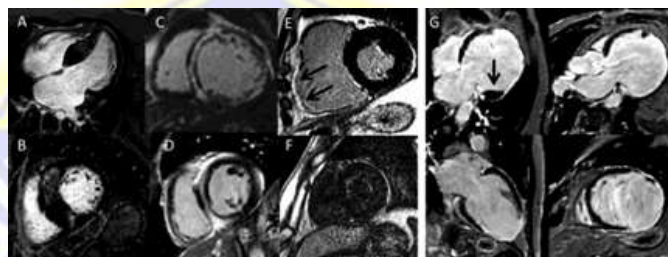


**Gambar 2. 4** Ekokardiografi (Thesiana, 2024)

Merupakan pemeriksaan ultrasonografi yang menampilkan gambar jantung saat berdetak untuk menilai struktur dan fungsinya. Pemeriksaan ini dapat mendeteksi pelebaran ruang atau penebalan

dinding jantung, gangguan fungsi pompa dan relaksasi, kelainan katup, penumpukan cairan di perikardium, gumpalan darah, maupun kelainan pada aorta. Pada dugaan sindrom koroner akut pemeriksaan ini bermanfaat untuk mengidentifikasi tanda iskemia atau *infark miokard*, serta membantu menyingkirkan penyebab nyeri dada non-koroner. Selain itu, berguna untuk menilai fungsi ventrikel kiri dan kanan serta mendeteksi komplikasi mekanik yang mungkin menyertai SKA (PERKI, 2024).

### 3. *Magnetic Resonance Imaging* (MRI)

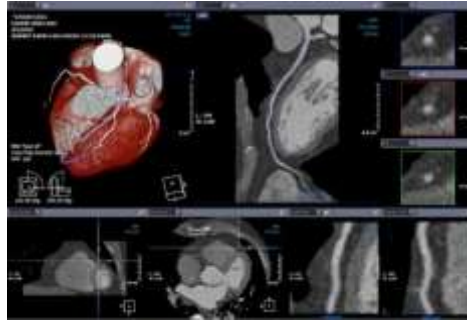


**Gambar 2. 5** *Magnetic Resonance Imaging* (Thesiana, 2024)

*Magnetic Resonance Imaging* (MRI) jantung merupakan metode pencitraan *non* invasif dengan memanfaatkan medan magnet kuat dan gelombang radio untuk memperoleh gambaran jantung dan pembuluh darah secara detail. Pemeriksaan ini pada pasien dengan kelainan jantung kompleks ketika hasil ekokardiografi belum memberikan informasi yang cukup. Dengan resolusi jaringan tinggi, yang memungkinkan evaluasi kerusakan miokard pasca infark, iskemia, miokarditis, serta kelainan pada aorta dan perikardium, termasuk perikarditis konstriktif (PERKI, 2024).



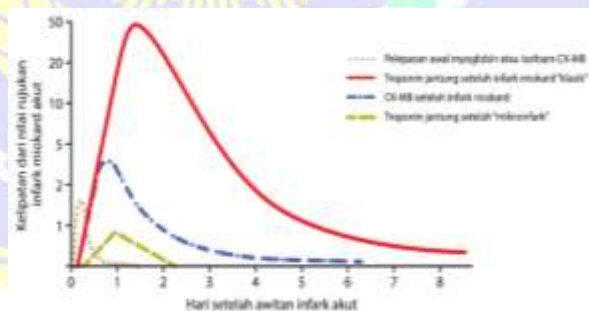
#### 4. CT Scan Jantung



**Gambar 2. 6** CT Scan Jantung (Thesiana, 2024)

*Computed Tomography* (CT) jantung merupakan teknik pencitraan yang memanfaatkan sinar-X dari berbagai sudut untuk menghasilkan gambaran tiga dimensi beresolusi tinggi dari struktur jantung dan pembuluh darah. Dapat dilakukan dengan atau tanpa pemberian zat kontras, dan mampu menampilkan detail anatomi jantung meskipun organ tersebut sedang bergerak. CT jantung mampu memvisualisasi arteri koroner, ruang dan otot jantung, serta katup jantung, sekaligus mendeteksi adanya kelainan seperti penyempitan atau sumbatan arteri, infeksi, tumor, maupun kelainan pembuluh darah koroner (Thesiana, 2024).

#### 5. Pemeriksaan Biomarka Jantung



**Gambar 2. 7** Waktu Timbulnya Berbagai Jenis Marka Jantung (Thesiana, 2024)

Pemeriksaan biomarka jantung, seperti troponin I dan T, berperan dalam mendeteksi adanya kerusakan pada jaringan otot jantung (miosit). Namun, hasil peningkatan biomarka jantung tidak dapat langsung disimpulkan sebagai akibat dari penyakit arteri

koroner. Hal ini dapat disebabkan karena troponin tidak spesifik terhadap etiologi koroner saja, melainkan dapat meningkat pada berbagai kondisi *non*-koroner yang juga menimbulkan stres atau kerusakan pada miokardium. Beberapa kondisi *non*-koroner yang dapat menyebabkan peningkatan troponin antara lain gangguan irama jantung (aritmia), cedera akibat trauma jantung, gagal jantung kronis maupun akut, hipertrofi ventrikel kiri akibat beban kerja jantung yang meningkat, serta proses inflamasi seperti miokarditis dan pericarditis (Erizon & Karani, 2020; Kemenkes RI, 2019).

#### 6. *Treadmill Test*



**Gambar 2. 8** *Treadmill Test* (Thesiana, 2024)

*Treadmill test* atau yang dikenal juga sebagai tes stres latihan, bertujuan untuk menilai bagaimana jantung merespons peningkatan aktivitas fisik. Dalam pemeriksaan ini, pasien diminta berjalan atau berlari di atas *treadmill* dengan kecepatan dan kemiringan yang bertahap meningkat, sementara aktivitas listrik jantung, tekanan darah, serta frekuensi denyut jantung dimonitor secara kontinu. Bermanfaat untuk mengevaluasi fungsi jantung secara keseluruhan, mendeteksi adanya gangguan pada otot atau katup jantung, serta menilai kecukupan aliran darah koroner. Pemeriksaan ini juga sering digunakan untuk membantu mendiagnosis penyakit arteri koroner (PJK), khususnya pada pasien dengan keluhan nyeri dada yang dicurigai bersifat iskemik. (Nafisah *et al.*, 2024).

## 2.6 Klasifikasi Penyakit Jantung Koroner

Melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, elektrokardiogram (EKG), dan pemeriksaan penunjang lainnya. Serta berdasarkan Kemenkes RI (2019), penyakit jantung koroner diklasifikasikan menjadi 3, diantaranya :

### 1. Angina Pektoris Tidak Stabil (APTS)

Disebabkan oleh terbentuknya trombus non-oklusif pada plak aterosklerosis yang mengalami ruptur atau erosi, sehingga menimbulkan penyempitan aliran darah koroner (Goyal, Singh, Intisar, *et al.*, 2025). Kondisi ini muncul secara mendadak, tidak selalu dipicu oleh aktivitas fisik, dan dapat berlanjut meskipun pasien sudah beristirahat atau mengonsumsi obat anti angina. Durasi nyeri pada APTS lebih lama dan intensitasnya lebih berat dibandingkan dengan angina stabil (Luthfiyah *et al.*, 2021). Secara klinis, pasien akan mengalami nyeri dada seperti ditekan, diremas, atau berat di daerah retrosternal selama lebih dari 20 menit, disertai gejala penyerta seperti sesak napas, diaforesis, mual, muntah, dan mudah lelah. Pasien juga akan merasakan perubahan pada aspek psikologis seperti stres, depresi, dan kurangnya dukungan sosial juga sering ditemukan. Kondisi ini memerlukan perhatian serius karena dapat berkembang menjadi bentuk yang lebih berat, yaitu infark miokard akut (Gangopadhyay & Bhopal, 2020).

### 2. *Infark Miokard* dengan elevasi segmen Non-ST (NSTEMI)

Penyebab umum dari NSTEMI meliputi penyempitan berat arteri koroner, sumbatan koroner yang bersifat sementara, atau mikroemboli yang berasal dari trombus maupun material ateromatous. Pada kondisi ini, terjadi peningkatan biomarker jantung, meskipun tidak ditemukan elevasi segmen ST pada hasil elektrokardiogram (EKG), yang menjadi perbedaan utama antara NSTEMI dan angina pektoris tidak stabil (APTS). Menggunakan *high-sensitivity cardiac troponin* (hs-cTn), troponin, dan *creatine kinase-MB* (CK-MB) merupakan biomarka jantung yang paling umum. Terjadinya peningkatan signifikan kadar biomarker menandakan adanya NSTEMI, sedangkan ketidakterdapatannya mengarah pada APTS (PERKI, 2024).



### 3. *Infark Miokard* dengan elevasi segmen ST (STEMI)

STEMI terjadi akibat aterosklerosis pada arteri koroner atau faktor lain yang memicu tidak seimbangnya antara pasokan dan suplai oksigen miokardium. Gejala khasnya adalah nyeri substernal yang berlangsung lebih dari 20 menit dan dapat menyebar ke lengan kiri, punggung, atau rahang, disertai keringat dingin serta rasa tidak nyaman di ulu hati. Pada tahap awal, iskemia miokardium menjadi manifestasi awal akibat aliran darah yang terganggu. Namun, jika reperfusi tidak segera dilakukan, maka sel-sel miokard akan mengalami nekrosis permanen (*irreversible*). STEMI dapat didiagnosis apabila hasil perekaman EKG menunjukkan gambaran elevasi segmen ST yang menetap dan ditemukan pada setidaknya dua sadapan yang bersebelahan (Rifqi, 2021).

## 2.7 Faktor Risiko Penyakit Jantung Koroner

Menurut *American Heart Associations*, Faktor risiko penyakit jantung koroner di bagi menjadi 2 yaitu faktor risiko yang tidak dapat diubah (*Nonmodifiable risk factor*), dan yang dapat diubah (*Modifiable risk factor*) (Usri *et al.*, 2022).

### 2.7.1 Faktor Risiko yang Tidak Dapat Dimodifikasi

#### 1. Usia

Seiring bertambahnya usia risiko untuk terkena PJK semakin besar. Laki-laki usia diatas 45 tahun dan perempuan usia diatas 55 tahun terdapat dalam kelompok dengan risiko yang lebih tinggi. Usia di atas 45 tahun dianggap sebagai masa pra-lansia, di mana fungsi tubuh mulai menurun secara alami. Penurunan ini membuat tubuh lebih rentan terhadap penyakit degeneratif. Usia di atas 55 tahun, perubahan pada pembuluh darah seperti penumpukan plak dan pengerasan dinding arteri menjadi lebih jelas, sehingga memicu terjadinya penyakit jantung koroner (Sawu *et al.*, 2022).

#### 2. Jenis kelamin

Laki-laki memiliki peluang tiga kali lebih besar mengalami aterosklerosis (pengerasan arteri) dibandingkan perempuan. Hal ini karena hormon estrogen pada perempuan membantu menjaga

kelenturan pembuluh darah. Namun, setelah perempuan mengalami menopause dan produksi estrogen menurun, risiko mereka untuk terkena penyakit jantung koroner menjadi meningkat dan hampir setara dengan laki-laki (Sawu *et al.*, 2022).

Selain faktor hormonal, perbedaan risiko ini juga dipengaruhi oleh faktor perilaku. Peluang terjadinya penyakit jantung koroner pada laki-laki tercatat 2,97 kali lebih tinggi dibandingkan perempuan. Hal ini dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor gaya hidup, antara lain kebiasaan merokok, konsumsi alkohol, pola makan yang kurang seimbang, serta tingginya tingkat stres (Sembiring & Lubis, 2025). Dalam penelitian yang dilakukan oleh (Desyanti *et al.*, 2023) ditegaskan, bahwa laki-laki menunjukkan predisposisi yang lebih tinggi terhadap penyakit jantung koroner karena salah satu determinan utamanya adalah kebiasaan merokok. Kandungan zat kimia dalam rokok dapat menyebabkan ketidakstabilan plak aterosklerotik, sehingga meningkatkan risiko ruptur pada arteri koroner dan berujung pada terjadinya serangan jantung.

### 3. Keturunan

Riwayat penyakit dalam keluarga merupakan salah satu penanda risiko genetik yang signifikan. Seseorang yang memiliki Riwayat keluarga dengan penyakit jantung koroner berisiko lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki Riwayat tersebut (Citra *et al.*, 2021)

### 2.7.2 Faktor Risiko yang Dapat Dimodifikasi

#### 1. Aktivitas fisik

Melakukan aktivitas fisik secara rutin dapat menekan risiko terkena penyakit jantung koroner. Olah raga secara konsisten terbukti membantu mengendalikan berbagai faktor risiko PJK seperti hipertensi, kelebihan berat badan, kolesterol tinggi, serta diabetes. Gaya hidup yang buruk serta kurangnya aktivitas fisik rutin justru akan meningkatkan peluang terkena PJK, karena berbagai faktor risiko saling mempengaruhi dan memperburuk (Triyono *et al.*, 2021).

#### 2. Hiperlipidemia

Kondisi hiperlipidemia mendorong terbentuknya plak lemak yang secara progresif menyempitkan lumen pembuluh darah. Penyempitan ini pada akhirnya membatasi suplai darah ke otot jantung dan memunculkan keluhan nyeri dada atau angina. Penumpukan plak lemak juga dapat menyebabkan pembuluh darah menyempit, sehingga tekanan darah meningkat dan terjadi penebalan dan kekakuan pada dinding arteri melalui proses aterosklerosis (Nafisah *et al.*, 2024).

#### 3. Hipertensi

Hipertensi atau tekanan darah tinggi berperan penting dalam meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular. Dengan memaksa jantung bekerja lebih keras dalam jangka panjang dan dapat menimbulkan kerusakan pada dinding pembuluh darah. Kerusakan ini memicu akumulasi plak aterosklerotik yang mengakibatkan arteri mengeras dan menyempit, sehingga jantung semakin sulit memompa darah secara efektif. Terjadinya penyempitan dapat membatasi pasokan oksigen ke otot jantung. Kondisi ini dapat menimbulkan angina pectoris (nyeri dada) dan dalam situasi yang kritis, berpotensi menyebabkan ruptur (pecahnya) pembuluh darah (Nafisah *et al.*, 2024).



#### 4. Merokok

Kebiasaan merokok merupakan salah satu faktor risiko utama penyakit jantung koroner yang dapat meningkatkan angka kematian. Data Badan Pengawas Obat dan Makanan (FDA) menunjukkan bahwa merokok menyumbang seperlima hingga sepertiga dari total kematian kardiovaskular tahunan. Nikotin memberikan dampak negatif pada sistem kardiovaskular secara mekanisme, antara lain kerusakan pada lapisan dinding pembuluh darah, peningkatan denyut jantung dan tekanan darah, terbentuknya plak aterosklerosis dan gumpalan darah, serta berkurangnya kadar oksigen dalam darah. Bahkan paparan sebagai perokok pasif tetap meningkatkan risiko PJK sebesar 25-30% dibandingkan dengan mereka yang tidak terpapar asap rokok sama sekali (Erdania *et al.*, 2023).

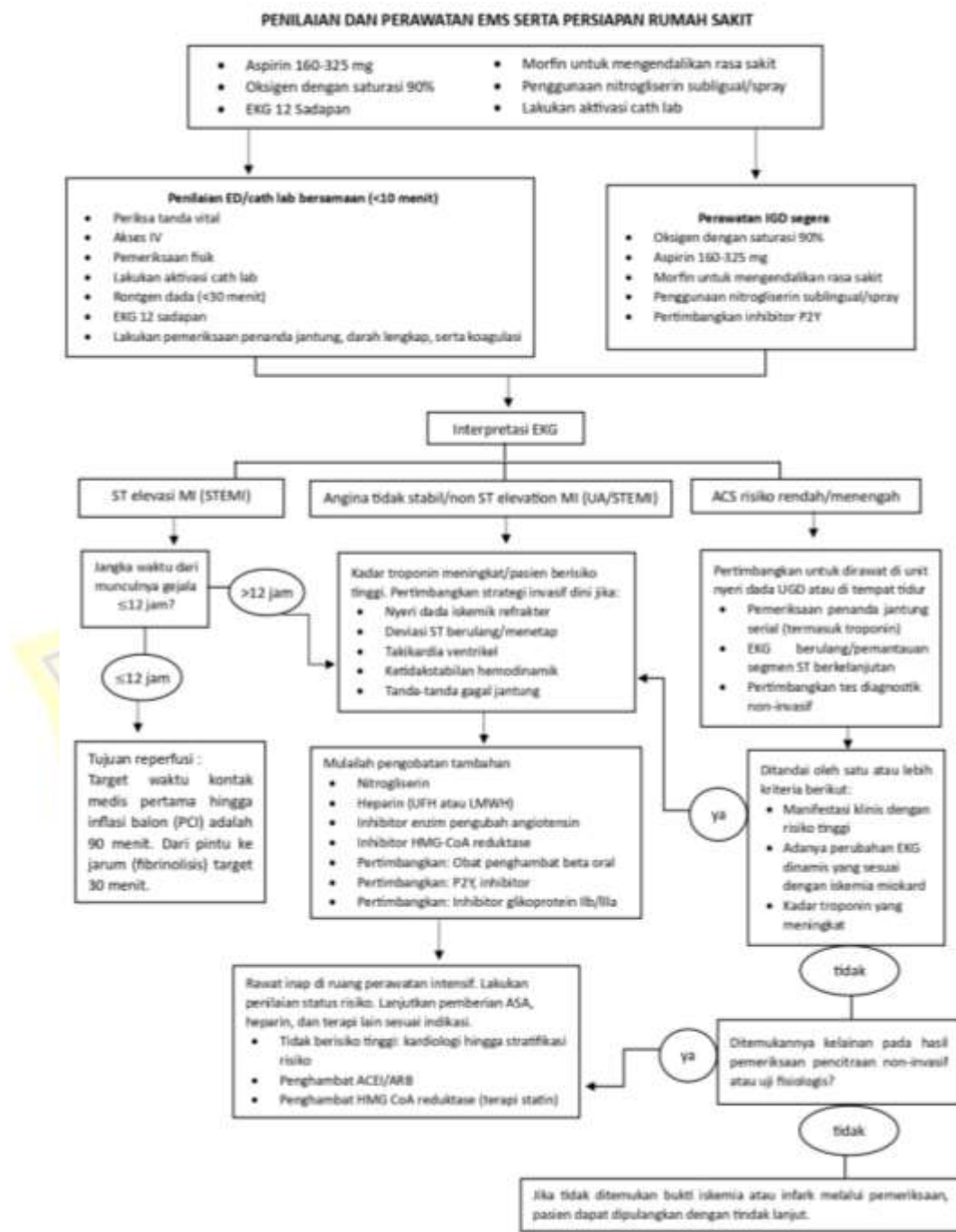
#### 5. Diabetes Melitus

Hiperglikemia atau tingginya kadar gula dalam darah membuat jantung bekerja lebih keras dalam memompa darah ke seluruh tubuh. Kelebihan gula dapat merusak dinding pembuluh darah dan memicu penyempitan pembuluh darah jantung. Kondisi ini menyebabkan gejala seperti jantung berdebar dan cepat lelah, terutama jika disertai dengan akumulasi lemak di sekitar jantung (Erdania *et al.*, 2023).

#### 6. Obesitas

Akumulasi lemak tubuh yang berlebihan memicu proses aterosklerosis dan trombosis. Kondisi yang disertai dengan komorbiditas seperti hipertensi, hiperlipidemia, dan diabetes melitus yang saling memperburuk kondisi. Melakukan penurunan berat badan dapat membantu mengurangi risiko tersebut, dikarenakan obesitas dapat meningkatkan risiko infark miokard dan stroke hingga dua kali lipat (Naomi *et al.*, 2021)

## 2.8 Penatalaksanaan Penyakit Jantung Koroner



**Gambar 2. 9** Tata Laksana Penyakit Jantung Koroner (ACLS, 2024)

Pada gambar di atas merupakan tatalaksana pada gambar penanganan pasien dengan sindrom koroner akut (*Acute Coronary Syndrome/ACS*) dilakukan secara sistematis mulai dari fase pra-rumah sakit hingga penentuan terapi lanjutan di rumah sakit. Pada tahap awal, dilakukan penilaian dan perawatan oleh *Emergency Medical Services (EMS)* serta persiapan rumah

sakit, yang meliputi pemberian aspirin dosis 160–325 mg, pemberian oksigen apabila saturasi  $\leq 90\%$ , serta perekaman EKG 12 sadapan untuk mendeteksi adanya kelainan listrik jantung. Selain itu, pasien dapat diberikan morfin untuk mengendalikan nyeri dan nitrogliserin sublingual atau semprot bila diindikasikan, disertai dengan aktivasi cath lab bila dicurigai kondisi iskemik berat.

Setelah pasien tiba di unit gawat darurat, dilakukan penilaian awal secara cepat dalam waktu kurang dari 10 menit, yang meliputi pemeriksaan tanda vital, pemasangan akses intravena, pemeriksaan fisik, perekaman ulang EKG 12 sadapan, pemeriksaan radiologi berupa rontgen dada, serta pemeriksaan laboratorium yang mencakup penanda jantung (termasuk troponin), darah lengkap, dan koagulasi. Selanjutnya, dilakukan interpretasi EKG untuk mengelompokkan pasien ke dalam tiga kategori utama, yaitu STEMI, angina tidak stabil atau (UA/NSTEMI), dan ACS risiko rendah atau menengah.

Pada pasien dengan STEMI, dilakukan penilaian waktu sejak timbulnya gejala. Apabila onset gejala  $\leq 12$  jam, maka dilakukan tindakan reperfusi segera, dengan target waktu *first medical contact to balloon* (PCI)  $\leq 90$  menit atau fibrinolisis  $\leq 30$  menit, tanpa menunda terapi. Pada pasien dengan UA/NSTEMI, terutama yang disertai peningkatan kadar troponin atau kriteria risiko tinggi, dipertimbangkan strategi invasif dini. Terapi farmakologis yang diberikan meliputi nitrat, antikoagulan (UFH atau LMWH), *beta-blocker*, inhibitor enzim pengubah angiotensin (ACE inhibitor) atau ARB, serta statin (inhibitor HMG-CoA reduktase), dengan penyesuaian berdasarkan kondisi klinis pasien.

Pada pasien dengan ACS risiko rendah atau menengah, dilakukan pemantauan lanjutan berupa pemeriksaan EKG dan troponin, serta pemeriksaan diagnostik *non-invasif*. Apabila pasien menunjukkan satu atau lebih kriteria risiko tinggi atau ditemukan bukti iskemia, maka pasien dirawat inap dan mendapatkan terapi lanjutan. Sebaliknya, apabila tidak ditemukan bukti iskemia maupun *infark miokard*, pasien dapat dipulangkan dengan rencana tindak lanjut yang sesuai.



## 2.9 Terapi Farmakologi

Berdasarkan panduan tata laksana dari (AHA, 2025; ESC, 2023; PERKI, 2024) penanganan farmakologi pada pasien penyakit jantung koroner mencakup beberapa kelompok obat, antara lain:

### 2.9.1 Anti platelet

Obat anti platelet berperan utama dalam fase akut sindrom koroner akut (SKA) dengan mencegah agregasi trombosit dan pembentukan trombus. Pemilihan regimen disesuaikan dengan risiko perdarahan pasien, sebagaimana diklasifikasikan oleh ARC-HBR, di mana satu faktor risiko mayor sudah menandakan risiko perdarahan tinggi. Aspirin diberikan sedini mungkin dalam dosis awal, dilanjutkan dosis pemeliharaan 75–100 mg per hari. Terapi anti platelet ganda (*dual anti platelet therapy*) berupa kombinasi aspirin dan penghambat reseptor P2Y<sub>12</sub> poten (prasugrel atau tikagrelor) merupakan terapi standar pada SKA, sedangkan klopidoogrel digunakan bila kedua obat tersebut tidak dapat diberikan. Studi *ISAR-REACT 5* menunjukkan prasugrel lebih unggul dari tikagrelor dalam menurunkan kejadian kardiovaskular tanpa meningkatkan risiko perdarahan pada pasien yang menjalani PCI.(ESC, 2023).

**Tabel 2. 1** Dosis Golongan Anti platelet (AHA, 2025)

| Jenis Obat  | Dosis                                                                                                                                                             |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Asetosal    | Dosis <i>Loading</i> : 150-300 mg po, diikuti<br>Dosis <i>Maintenance</i> : 75-100 mg (1x1) po                                                                    |
| Klopidogrel | Dosis <i>Loading</i> 300-600 mg po, diikuti Dosis<br><i>Maintenance</i> : 75 mg (1x1) po                                                                          |
| Tikagrelor  | Dosis <i>Loading</i> : 180 mg po, diikuti<br>Dosis <i>Maintenance</i> : 90 mg atau 60 mg (2x1) po                                                                 |
| Prasugrel   | Dosis <i>Loading</i> : 60 mg po, diikuti<br>Dosis <i>Maintenance</i> : 10 mg (1x1) po atau 5 mg<br>(1x1) po pada pasien berusia $\geq 75$ tahun atau<br>dengan BB |

### 2.9.2 Anti koagulan

Anti koagulan berfungsi mencegah terbentuknya gumpalan darah (*blood clots*) dengan menghambat proses koagulasi. Mekanismenya meliputi penghambatan fase inisiasi kompleks *Tissue Factor–VIIa (TF–VIIa)* pada jalur ekstrinsik serta penurunan aktivitas jalur intrinsik sekunder. Selain itu, beberapa anti koagulan berikatan dengan antitrombin III sehingga menginaktivasi faktor pembekuan darah. Mekanisme kerja utama anti koagulan dengan menghambat faktor-faktor spesifik dalam kaskade koagulasi, sehingga pembentukan bekuan darah dapat dicegah (Zesh Mekal, 2023).

**Tabel 2. 2** Dosis Golongan Anti koagulan (Zesh Mekal, 2023)

| Jenis Obat    | Dosis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fondaparinuks | Dosis awal 2,5 mg/hari secara subkutan. Selama prosedur PCI dianjurkan pemberian satu bolus heparin tak terfraksinasi (UFH). Penggunaan obat ini perlu dihindari pada pasien dengan CrCl < 20 mL/menit.                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Enoksaparin   | Berikan enoksaparin 1 mg/kg secara subkutan dua kali sehari minimal selama 2 hari, lalu lanjutkan hingga kondisi klinis stabil. Pada pasien dengan CrCl < 30 mL/menit, ubah menjadi 1 mg/kg sekali sehari. Pada saat prosedur PCI, apabila dosis subkutan terakhir diberikan kurang dari 8 jam sebelum inflasi balon maka tidak diperlukan dosis tambahan. Jika pemberian subkutan terjadi lebih dari 8 jam sebelum inflasi, berikan bolus intravena natrium enoksaparin 0,3 mg/kg. |
| Bivalirudin   | Selama prosedur PPCI, obat diberikan dalam bentuk bolus intravena dengan dosis 0,75 mg/kg, dilanjutkan dengan infus intravena 1,75 mg/kg/jam selama 4 jam pasca-prosedur                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                                            |                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | Pada pasien yang CrCl-nya <30 mL/menit, infus pemeliharaan harus dikurangi menjadi 1 mg/kg/jam.                                                 |
| UFH<br>( <i>Unfractionated</i><br>heparin) | Pengobatan awal : iv. bolus 70–100 U/kg diikuti dengan iv. infus dititrasi untuk mencapai aPTT 60–80 detik. Selama PCI : 70–100 U/kg iv. bolus. |

### 2.9.3 $\beta$ -blockers

Obat golongan  $\beta$ -blockers bekerja dengan menghambat reseptor beta-adrenergik yang terdapat pada berbagai organ seperti jantung, pembuluh darah perifer, bronkus, pankreas dan hati. Dengan menargetkan reseptor  $\beta_1$  di jantung, sehingga menurunkan denyut jantung, kontraktilitas miokard, dan konsumsi oksigen jantung. Apabila tidak terdapat kontraindikasi, pemberian  $\beta$ -blocker oral dianjurkan dalam 24 jam pertama setelah *onset* penyakit. Terapi  $\beta$ -blocker juga direkomendasikan bagi pasien dengan gangguan fungsi ventrikel kiri, karena dapat meningkatkan stabilitas hemodinamika. Pada pasien yang sebelumnya telah menggunakan  $\beta$ -blocker jangka panjang dan kemudian mengalami SKA, terapi tersebut sebaiknya dilanjutkan selama tidak ada alasan medis untuk menghentikannya (Kemenkes RI, 2019).

**Tabel 2. 3** Dosis Golongan  $\beta$ -blocker (AHA, 2025)

| Jenis Obat  | Dosis               |
|-------------|---------------------|
| Atenolol    | 50 – 200 mg/hari    |
| Bisoprolol  | 10 mg/hari          |
| Propranolol | 2 × 20 – 80 mg/hari |
| Metoprolol  | 50 – 200 mg/hari    |

### 2.9.4 Nitrat

Bekerja dengan merangsang pelepasan *nitric oxide* (NO) dari endotelium, yang menimbulkan vasodilatasi pada vena dan arteri. Vasodilatasi vena menurunkan *preload* dan kebutuhan oksigen miokard, sedangkan vasodilatasi arteri menurunkan tekanan darah serta *afterload*. Efek ini membantu mengurangi beban kerja jantung dan meredakan iskemia. Selain itu, dilatasi arteri koroner mengatasi vasospasme dan meningkatkan aliran darah serta memperbaiki oksigenasi miokard. Mekanisme ini membantu mencegah kekurangan oksigen akibat angina pectoris. Selain memberikan efek vasodilatasi, nitrat juga memperbaiki perfusi jantung dengan melebarkan pembuluh darah koroner, termasuk pada area yang mengalami penyempitan karena proses aterosklerosis (Kemenkes RI, 2019).

**Tabel 2. 4** Dosis Golongan Nitrat (AHA, 2025)

| Jenis Obat                                       | Dosis                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Isosorbid Dinitrat (ISDN)                        | Oral: 15 – 80 mg/hari dibagi dalam 2–3 dosis<br><i>Patch</i> transdermal: 5 – 10 mg selama 24 jam<br>Intravena: 1,25 – 5 mg/jam<br>Sublingual: 2,5 – 15 mg |
| Isosorbid Mononitrat                             | Oral: 2 × 20 mg/hari<br>Oral (lepas lambat): 120 – 140 mg/hari                                                                                             |
| Nitrogliserin (Trinitin, TNT, Gliseril Trinitat) | Sublingual: 0,3 – 0,6 mg, dapat diulang sampai 5 kali dalam 5 menit<br><i>Patch</i> transdermal: 5 – 10 mg selama 24 jam<br>Intravena: 5 – 200 mcg/menit   |

### 2.9.5 Calcium Chanel Blocker (CCB)

CCB digunakan untuk meredakan gejala angina dan mengontrol tekanan darah. Dengan menghambat masuknya ion kalsium ke sel otot polos pembuluh darah dan miokard, obat ini meningkatkan dilatasi pembuluh darah, sehingga beban kerja jantung, resistensi vaskular, dan kebutuhan oksigen miokard menjadi lebih rendah. Pada



sindrom koroner akut (SKA), CCB diberikan jika gejala iskemia menetap meskipun telah mendapat terapi  $\beta$ -blocker dan nitrat, atau pada pasien dengan angina vasospastik maupun kontraindikasi terhadap  $\beta$ -blocker (Kemenkes RI, 2019).

**Tabel 2. 5** Dosis Golongan CCB (AHA, 2025)

| Jenis Obat | Dosis                                       |
|------------|---------------------------------------------|
| Amlodipin  | 5 – 10 mg/hari                              |
| Nifedipin  | GITS ( <i>long acting</i> ) 30 – 90 mg/hari |
| Diltiazem  | 120 – 360 mg/hari dibagi dalam 3 – 4 dosis  |
| Verapamil  | 180 – 240 mg/hari dibagi dalam 2 – 3 dosis  |

#### 2.9.6 Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACE-I)

Golongan obat ini banyak digunakan sebagai terapi antihipertensi dan gagal jantung kongestif. Mekanisme kerjanya adalah dengan menghambat terbentuknya angiotensin II, yaitu suatu hormon yang diketahui dapat menyebabkan penyempitan pembuluh darah, gangguan fungsi endotel, pembentukan bekuan darah, peradangan, serta perubahan struktural dan kerusakan pada plak di dinding pembuluh darah. Penghambatan angiotensin II oleh ACE-I membantu memperlebar pembuluh darah dan menurunkan tekanan darah, sehingga kerja jantung menjadi lebih ringan serta distribusi darah ke jaringan tubuh lebih optimal. Selain itu, ACE-I memiliki efek kardioprotektif yang signifikan serta memberikan manfaat tambahan berupa perbaikan profil lipid dan penurunan resistensi insulin, sehingga pilihan yang tepat untuk hipertensi pada diabetes, dislipidemia, dan obesitas (Agatha & Melisa, 2021; Dwiputri et al., 2024).

**Tabel 2. 6** Dosis Golongan ACE-I (AHA, 2025)

| Jenis Obat | Dosis                                                                |
|------------|----------------------------------------------------------------------|
| Kaptopril  | 2 – 3 × 6,25 – 50 mg/hari<br>Dosis target: 3 × 25 – 50 mg/hari       |
| Ramipril   | 2,5 – 10 mg/hari dalam 1 atau 2 dosis<br>Dosis target: 2 × 5 mg/hari |
| Lisinopril | 2,5 – 20 mg/hari dalam 1 dosis<br>Dosis target: 1 × 10 – 40 mg/hari  |
| Enalapril  | 5 – 20 mg/hari dalam 1 atau 2 dosis                                  |

### 2.9.7 *Angiotensin II Receptor Blocker (ARB)*

*Angiotensin Receptor Blocker (ARB)* bekerja lebih efektif dalam menurunkan tekanan darah karena menghambat interaksi angiotensin II dengan reseptor angiotensin II sub tipe 1 (AT1), baik yang terbentuk melalui jalur ACE maupun jalur lain di luar ACE. Meskipun demikian, ARB tidak menurunkan konsentrasi angiotensin II dalam tubuh (Purwaningtyas & Barliana, 2021). Golongan obat ini dapat digunakan sebagai alternatif bagi pasien yang tidak dapat mentoleransi ACE inhibitor. Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa penggunaan kombinasi antara ACE-I/ARB dengan antagonis aldosteron dapat memperlambat perkembangan kerusakan pada infark transmural dan meningkatkan angka harapan hidup pasien (Kemenkes RI, 2019).

**Tabel 2. 7** Dosis Golongan ARB (AHA, 2025)

| Jenis Obat  | Dosis                                               |
|-------------|-----------------------------------------------------|
| Kandesartan | 8 – 16 mg/hari, dapat ditingkatkan sampai 2 × 40 mg |
| Valsartan   | dosis lanjutan 80 – 160 mg, dosis maksimal 320 mg   |
| Irbesartan  | 150 – 300 mg/hari                                   |

### 2.9.8 Statin

Statin merupakan terapi utama untuk menurunkan kolesterol sekaligus menghambat perkembangan aterosklerosis. Mekanisme kerjanya berpusat pada penghambatan enzim HMG-CoA reduktase, yang menyebabkan produksi kolesterol di hati berkurang dan meningkatkan ekspresi reseptor LDL pada permukaan sel hati. Meningkatnya jumlah reseptor tersebut mempercepat proses pengambilan LDL dari aliran darah, yang pada akhirnya menurunkan kadar *low-density lipoprotein cholesterol* (LDL-C) secara signifikan. Setiap penurunan kadar LDL-C sebesar 1% berkorelasi dengan penurunan risiko kejadian aterosklerotik sebesar 1% (Zeind *et al.*, 2024).

Terapi statin dengan intensitas tinggi seperti atorvastatin 40–80 mg atau rosuvastatin 20–40 mg direkomendasikan segera setelah pasien distabilisasi pasca-SKA dan dilanjutkan secara jangka panjang untuk mempertahankan penurunan LDL-C  $\geq 50\%$  dari nilai awal. ESC 2023 juga menegaskan bahwa terapi penurunan lipid harus dimulai secepat mungkin setelah kejadian SKA, bahkan sebelum prosedur PCI bila memungkinkan, untuk memperbaiki prognosis dan meningkatkan kepatuhan pasien. Target terapi sekunder adalah LDL-C  $< 55$  mg/dL (1,4 mmol/L) serta penurunan  $\geq 50\%$  (Dipiro *et al.*, 2023; Zeind *et al.*, 2024).

Apabila target LDL-C tidak tercapai dengan statin dosis maksimal, kombinasi dengan ezetimibe, karena dapat menurunkan LDL-C tambahan 15–25% dengan cara menghambat absorpsi kolesterol di usus halus. Jika kombinasi tersebut belum mencapai target, penambahan PCSK9 inhibitor dapat menurunkan LDL-C secara cepat, memperbaiki morfologi plak aterosklerosis, dan menurunkan risiko kejadian kardiovaskular (AHA, 2025; Dipiro *et al.*, 2023; ESC, 2023).

**Tabel 2. 8** Dosis Golongan Statin (AHA, 2025)

| Intensitas Tinggi     | Intensitas Sedang     | Intensitas Rendah    |
|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| Atorvastatin 40-80 mg | Atorvastatin 10-20 mg | Simvastatin 10 mg    |
| Rosuvastatin 20-40 mg | Rosuvastatin 5-10 mg  | Pravastatin 10-20 mg |
|                       | Simvastatin 20-40 mg  | Lovastatin 20 mg     |
|                       | Pravastatin 40-80 mg  | Fluvastatin 20-40 mg |
|                       | Lovastatin 40 mg      |                      |
|                       | Fluvastatin XL 80 mg  |                      |
|                       | Fluvastatin 40 mg     |                      |
|                       | BID                   |                      |
|                       | Pitavastatin 1-4 mg   |                      |

## 2.10 Terapi Non-Farmakologi

### 2.10.1 Revaskularisasi

Selain terapi medikamentosa (MED) yang bertujuan untuk mengontrol gejala angina serta mencegah progresi aterosklerosis, pendekatan non farmakologis melalui revaskularisasi juga berperan penting dalam penatalaksanaan penyakit jantung koroner. Revaskularisasi dilakukan untuk memulihkan aliran darah ke jaringan miokardium iskemia akibat penyempitan atau sumbatan berat pada pembuluh koroner. Revaskularisasi memiliki dua metode yang umum digunakan dan terbukti efektif untuk mengatasi stenosis arteri koroner kanan maupun kiri adalah *percutaneous coronary intervention* (PCI) dan *coronary artery bypass graft* (CABG) (Leopold, 2023; Popova *et al.*, 2024).



### 2.10.2 Rehabilitas Jantung

Program multidisiplin terstruktur, yang mencakup evaluasi klinis, latihan klinis, latihan fisik, konseling gizi dan perilaku, edukasi pasien, serta pengelolaan faktor risiko kardiovaskular. Pelaksanaan rehabilitasi jantung terbukti efektif dalam morbiditas dan mortalitas penyakit jantung koroner, memperbaiki sirkulasi darah, meningkatkan kapasitas pompa miokard, serta mengurangi risiko kecacatan dan rawat inap berulang. Semua pasien dengan penyakit jantung koroner dianjurkan mengikuti program rehabilitasi jantung komprehensif, yang dimulai sedini mungkin setelah kejadian kardiovaskular untuk mengoptimalkan hasil pemulihan. Dilaksanakan melalui tiga fase, yaitu fase I (rehabilitasi di rumah sakit), fase II (rehabilitasi dini di luar rumah sakit), dan fase III (fase pemeliharaan jangka panjang). Rehabilitasi jantung terbukti menurunkan stres psikologis dan fisiologis, mengurangi angka kematian, serta mempercepat pemulihan pasca kejadian kardiovaskular (Kemenkes RI, 2019).

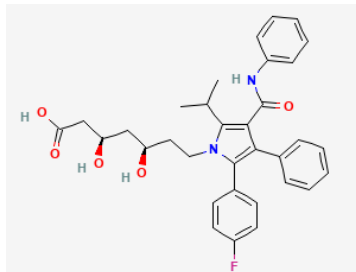
### 2.10.3 Modifikasi Faktor Risiko

Dengan melakukan perubahan/modifikasi faktor risiko merupakan langkah yang tepat dalam pencegahan *non* farmakologi untuk menurunkan kemungkinan terjadinya penyakit jantung koroner. Upaya ini meliputi penerapan gaya hidup sehat, seperti rutin beraktivitas fisik, mempertahankan berat badan ideal, serta mengatur pola makan dengan mengurangi asupan lemak dan menjaga konsumsi kolesterol harian. Selain itu, berhenti merokok, mengendalikan stres melalui dukungan psikologis, dan membatasi asupan alkohol juga merupakan bagian penting dalam modifikasi gaya hidup untuk mencegah progresivitas penyakit jantung koroner (Kemenkes RI, 2019; PERKI, 2024).

## 2.11 Tinjauan Statin

### 2.11.1 Atorvastatin

#### a) Struktur kimia



**Gambar 2. 10** Struktur Atorvastatin (*National Center for Biotechnology Information, 2025f*)

#### b) Mekanisme kerja

Atorvastatin bekerja dengan penghambatan enzim HMG-CoA reduktase dalam proses sintesis kolesterol. Selain itu, atorvastatin juga meningkatkan ekspresi reseptor LDL pada permukaan sel hati, yang berkontribusi terhadap penurunan kadar LDL dalam sirkulasi darah. Penggunaan atorvastatin berkontribusi terhadap perbaikan profil lipid dengan menurunkan kadar kolesterol total, LDL, ApoB, TG, VLDL-C, dan IDL-C, serta meningkatkan kadar HDL-C (Valentovic, 2025a).

#### c) Farmakokinetik

Setelah dikonsumsi secara oral, atorvastatin mencapai kadar plasma maksimum dalam waktu 1–2 jam. Meskipun bioavailabilitasnya relatif rendah ( $\pm 14\%$ ) karena mengalami metabolisme lintas pertama yang luas di hati, obat ini memiliki ikatan protein plasma yang sangat tinggi ( $>98\%$ ) dan volume distribusi yang besar, yaitu sekitar 380 L. Metabolisme atorvastatin berlangsung terutama melalui enzim CYP3A4 dan CYP3A5, menghasilkan metabolit aktif orto- dan parahidroksi, serta produk  $\beta$ -oksidasi. Atorvastatin dan metabolitnya dieliminasi terutama melalui empedu tanpa resirkulasi enterohepatik yang signifikan. Memiliki waktu paruh sekitar 14 jam, sedangkan metabolit aktifnya bertahan selama 20–30 jam sebelum dieliminasi dari tubuh (Valentovic, 2025a).

d) Farmakodinamik

Penghambatan enzim HMG-CoA reduktase oleh atorvastatin menyebabkan penurunan sintesis kolesterol di hati, yang akan meningkatkan ekspresi reseptor LDL pada permukaan hepatosit. Efek ini menurunkan kadar kolesterol total, LDL, VLDL, apolipoprotein B, non-HDL, dan trigliserida, serta meningkatkan kadar HDL. Perubahan profil lipid tersebut berkontribusi terhadap penurunan risiko aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular. Selain efek hipolipidemik, atorvastatin juga memiliki efek pleiotropik seperti peningkatan fungsi endotel, penurunan stres oksidatif, dan penghambatan angiogenesis. (Valentovic, 2025a)

e) Interaksi obat

Penggunaan bersamaan dengan inhibitor kuat enzim CYP3A4 dapat meningkatkan kadar plasma atorvastatin, sehingga memperbesar risiko efek samping seperti miopati atau rabdomiolisis. Sebaliknya, induktor CYP3A4 dapat menurunkan konsentrasi plasma atorvastatin, yang berpotensi mengurangi efektivitas terapinya. Selain itu, penghambatan transporter OATP1B1 dapat meningkatkan bioavailabilitas atorvastatin, mengakibatkan kadar obat dalam sirkulasi menjadi lebih tinggi. Pasien yang menggunakan digoksin bersamaan dengan atorvastatin juga perlu mendapat pemantauan ketat, karena dapat meningkatkan kadar plasma digoksin (Valentovic, 2025a).

f) Kontraindikasi

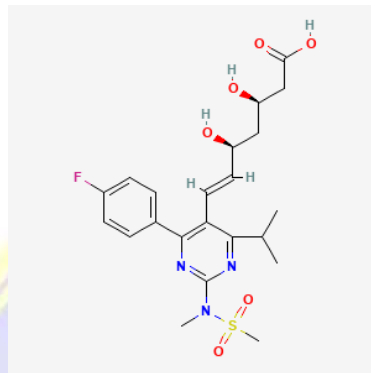
Atorvastatin tidak dianjurkan untuk pasien dengan riwayat hipersensitivitas terhadap obat ini. Selain itu juga pada kehamilan serta wanita usia subur yang berpotensi hamil, karena berisiko menimbulkan efek teratogenik, terutama pada trimester pertama. Penggunaan pada ibu menyusui juga tidak disarankan, karena atorvastatin dapat diekskresikan ke dalam ASI (Valentovic, 2025a).

g) Efek samping

Efek samping umum pada pasien yang mengonsumsi atorvastatin meliputi artralgia, dispepsia, diare, mual, nasofaringitis, insomnia, infeksi saluran kemih, dan nyeri pada ekstremitas (Valentovic, 2025a).

### 2.11.2 Rosuvastatin

a) Struktur Kimia



**Gambar 2. 11** Struktur Rosuvastatin (*National Center for Biotechnology Information, 2025g*)

b) Mekanisme Kerja

Rosuvastatin bekerja dengan menghambat enzim HMG-CoA reduktase, yang berperan sebagai tahap pembatas laju dalam sintesis kolesterol, sehingga menurunkan pembentukan asam mevalonat dari HMG-CoA. Akibatnya, terjadi peningkatan ekspresi reseptor LDL pada membran hepatosit dan percepatan katabolisme lipoprotein densitas rendah. Selain menurunkan kadar LDL, rosuvastatin juga dapat menurunkan kadar C-reactive protein (CRP) sensitivitas tinggi dan menunjukkan efek pleiotropik, seperti menghambat agregasi trombosit, mengurangi inflamasi pada plak aterosklerotik, memiliki efek antikoagulan, serta memperbaiki fungsi endotel (Tushar & Giwa, 2025).

c) Farmakokinetik

Rosuvastatin tidak mengalami metabolisme ekstensif, dengan sekitar 10% dosisnya dikonversi menjadi metabolit. Obat ini memiliki waktu paruh sekitar 19 jam, bioavailabilitas 20%, dan



ikatan protein plasma 88%. Karena bersifat hidrofilik, rosuvastatin dimetabolisme terutama oleh enzim CYP2C9 dan diekskresikan melalui feses (90%), dengan sekitar 10% dieliminasi lewat urin (Tushar & Giwa, 2025).

d) Farmakodinamik

Dengan menghambat enzim HMG-CoA reduktase, rosuvastatin dapat menurunkan sintesis kolesterol endogen di hati dan meningkatkan ekspresi reseptor LDL pada permukaan hepatosit. Efek ini menyebabkan penurunan kadar kolesterol total, LDL, VLDL, apolipoprotein B, non-HDL, dan trigliserida, serta peningkatan kadar HDL dalam plasma. Perubahan profil lipid dapat menurunkan risiko aterosklerosis serta morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Bukti klinis juga menunjukkan bahwa penurunan kadar LDL sebesar 1 mmol/L melalui terapi rosuvastatin dapat menurunkan kejadian kardiovaskular mayor hingga 20–22% tanpa efek samping bermakna (Tushar & Giwa, 2025).

e) Interaksi Obat

Peningkatan risiko miopati dapat terjadi bila digunakan bersamaan dengan obat-obatan seperti acipimox, berbagai fibrat (bezafibrate, ciprofibrate, fenofibrate, gemfibrozil), colchicine, daptomicin, asam fusidat, niacin atau niacinamide, raltegravir, beras ragi merah, dan rupatadine. Sebaliknya, penurunan kadar serum rosuvastatin dapat terjadi akibat penggunaan bersamaan dengan antasida, apalutamide, elagolix, atau eslicarbazepine. Obat-obatan berikut dapat meningkatkan konsentrasi serum rosuvastatin, termasuk asunaprevir, clopidogrel, cobicistat, cyclosporine, serta berbagai agen antivirus seperti daclatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, ledipasvir, ombitasvir,, simeprevir, velpatasvir, dan voxilaprevir, juga obat seperti dronedarone, eltrombopag, eluxadoline, fostamatinib, itraconazole, letermovir, osimertinib, protease inhibitor lain, dan teriflunomide (Tushar & Giwa, 2025).

## f) Kontraindikasi

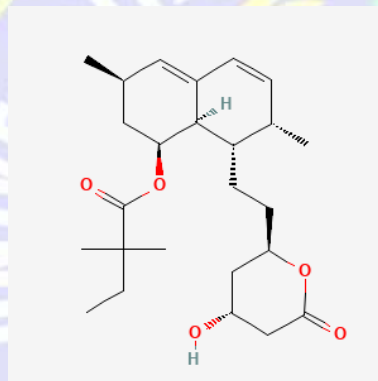
Rosuvastatin tidak dianjurkan pada pasien dengan riwayat hipersensitivitas terhadap obat ini. Selain itu, penggunaan rosuvastatin dikategorikan kontraindikasi pada kondisi berikut: kehamilan, menyusui, dan gangguan fungsi hati (Tushar & Giwa, 2025)

## g) Efek samping

Meliputi sakit kepala, pusing, mual, sembelit, dan sistitis. Serta terdapat efek samping jarang terjadi seperti diabetes melitus, hematuria, proteinuria, dan hipersensitivitas (Tushar & Giwa, 2025).

### 2.11.3 Simvastatin

## a) Struktur Kimia



**Gambar 2. 12** Struktur Simvastatin (*National Center for Biotechnology Information, 2025d*)

## b) Mekanisme Kerja

Simvastatin mengalami perubahan menjadi bentuk aktif  $\beta,\delta$ -dihidroksi asam di dalam tubuh. Senyawa aktif dalam golongan statin memiliki kemiripan struktur dengan HMG-CoA, sehingga mampu menghambat kerja enzim HMG-CoA reduktase di hati. Enzim ini secara normal mengkatalisis konversi HMG-CoA menjadi mevalonat, yang merupakan tahap awal sekaligus penentu laju dalam rangkaian biosintesis kolesterol. Hambatan terhadap enzim ini dapat menurunkan kadar kolesterol di hati, merangsang peningkatan jumlah reseptor LDL, dan mempercepat penyerapan

LDL dari darah. Simvastatin juga dapat mengurangi pembentukan VLDL, sehingga secara keseluruhan menurunkan kadar LDL dan VLDL plasma (Valentovic, 2025b).

c) Farmakokinetik

Simvastatin dimetabolisme terutama melalui sistem enzim CYP450, khususnya CYP3A4 dan CYP2C6, yang berperan penting dalam menentukan kadar obat serta risiko interaksi dengan obat lain. Proses eliminasi simvastatin terjadi melalui feses dan urin, dengan waktu paruh eliminasi berkisar antara 2 hingga 5 jam. Metabolisme hepatic yang dominan membuat fungsi hati menjadi faktor penting dalam pengaturan dosis dan keamanan terapi (Valentovic, 2025b)

d) Farmakodinamik

Pengambatan enzim pada obat simvastatin dapat menurunkan sintesis kolesterol intrahepatik, sehingga meningkatkan ekspresi reseptor low-density lipoprotein (LDL) pada permukaan hepatosit. Peningkatan jumlah reseptor LDL mempercepat pengambilan dan degradasi LDL dari plasma, yang berakibat pada penurunan kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida, serta peningkatan kadar high-density lipoprotein (HDL). Perubahan profil lipid ini menghasilkan efek antihiperlipidemik yang berperan dalam pencegahan aterosklerosis dan komplikasi kardiovaskular (Valentovic, 2025b).

e) Interaksi Obat

Penggunaan bersama inhibitor kuat CYP3A4 seperti ketoconazole, clarithromycin, atau protease inhibitor dapat meningkatkan kadar simvastatin dan risiko miopati/rabdomiolisis. Interaksi juga terjadi dengan gemfibrozil, fenofibrate, niacin dosis tinggi, amiodaron, verapamil, diltiazem, dan amlodipin. Kombinasi dengan warfarin memerlukan pemantauan INR karena dapat meningkatkan risiko perdarahan (Valentovic, 2025b).

f) Kontraindikasi

Simvastatin tidak dianjurkan pada pasien dengan riwayat hipersensitivitas. Obat ini juga kontraindikasi pada pasien dengan

gangguan fungsi hati atau peningkatan kadar transaminase serum yang menetap tanpa penyebab yang jelas. Penggunaan simvastatin tidak diperbolehkan selama kehamilan dan masa menyusui, karena berpotensi menimbulkan efek teratogenik serta dapat diekskresikan ke dalam ASI. Selain itu, obat ini tidak boleh diberikan bersamaan dengan inhibitor kuat enzim CYP3A4, karena kombinasi tersebut dapat meningkatkan kadar simvastatin dalam plasma secara signifikan dan memicu risiko miopati atau rabdomiolisis. Interaksi serius juga dapat terjadi jika simvastatin diberikan bersama gemfibrozil, siklosporin, atau danazol, sehingga kombinasi ini harus dihindari. Pada pasien dengan hiperkolesterolemia familial homozigot (HoFH), penggunaan lomitapide bersamaan dengan simvastatin dosis lebih dari 40 mg juga kontraindikasi karena dapat meningkatkan risiko toksisitas hepatik (Valentovic, 2025b)

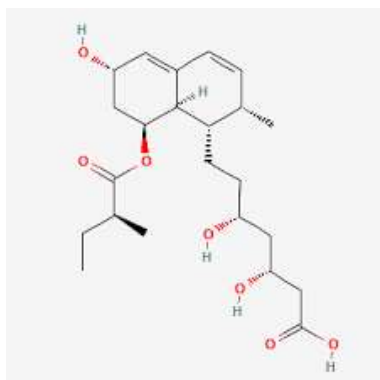
g) Efek samping

Efek samping dari simvastatin meliputi sakit kepala, mialgia, sakit perut, gastritis, sembelit, infeksi saluran pernapasan atas, peningkatan AST atau ALT, dan gangguan kontrol glukosa serum (Valentovic, 2025b)



### 2.11.4 Pravastatin

#### a) Struktur Kimia



**Gambar 2. 13** Struktur Pravastatin (*National Center for Biotechnology Information, 2025e*)

#### b) Mekanisme Kerja

Pravastatin merupakan inhibitor kompetitif enzim HMG-CoA reduktase. Mampu menurunkan produksi kolesterol di hati dan menstimulasi peningkatan ekspresi reseptor LDL pada permukaan hepatosit, sehingga mempercepat metabolisme dan pembersihan kolesterol LDL dari sirkulasi darah. Akibatnya, kadar kolesterol total dalam plasma menurun. Selain itu, pravastatin juga terbukti menurunkan kadar VLDL, trigliserida, dan apolipoprotein B, serta meningkatkan kadar HDL, sehingga berkontribusi terhadap profil lipid yang lebih baik (Valentovic, 2023a).

#### c) Farmakokinetik

Setelah diabsorpsi atorvastatin mengalami metabolisme lintas pertama secara ekstensif di hati, dengan bioavailabilitas sekitar 17%. Waktu paruhnya berkisar antara 2,6 hingga 3,2 jam, dan sebagian besar obat dieliminasi melalui feses. Proses ini menunjukkan bahwa hati merupakan organ utama dalam metabolisme pravastatin (Valentovic, 2023).

#### d) Farmakodinamik

Pravastatin merupakan inhibitor kompetitif enzim HMG-CoA reduktase yang berperan dalam biosintesis kolesterol di hati. Dapat menurunkan produksi kolesterol endogen dan meningkatkan

ekspresi reseptor LDL pada hepatosit, sehingga mempercepat klirens LDL dari plasma dan menurunkan kadar kolesterol total serta LDL dalam darah. Secara klinis, pravastatin terbukti menurunkan kolesterol total sebesar  $\pm 18\%$ , LDL sebesar  $\pm 27\%$ , dan trigliserida sekitar 6%, serta meningkatkan HDL sekitar 4%. Kombinasi dengan kolestiramin dapat meningkatkan penurunan kadar LDL hingga 50%, memperlambat progresi aterosklerosis, dan menurunkan risiko infark miokard serta kematian akibat penyakit jantung koroner (Valentovic, 2023b)

e) Interaksi Obat

Pravastatin dapat berinteraksi dengan beberapa obat yang memengaruhi penyerapan maupun metabolisme sehingga meningkatkan risiko miopati dan rabdomiolisis. Kombinasi dengan resin pengikat asam empedu seperti kolestiramin atau kolestipol diperbolehkan, namun pravastatin harus diberikan 1 jam sebelum atau minimal 4 jam setelah resin untuk mencegah penurunan absorpsi. Penggunaan bersama siklosporin memerlukan kehati-hatian, dengan dosis awal 10 mg/hari dan maksimal 20 mg/hari, karena peningkatan kadar pravastatin dapat memicu toksisitas otot. Pemberian bersama klaritromisin meningkatkan risiko miopati, sehingga dosis pravastatin tidak boleh melebihi 40 mg/hari. Antibiotik makrolida lain seperti eritromisin dan azitromisin juga dapat meningkatkan kadar obat sehingga perlu pemantauan. Kolkisin dan gemfibrozil meningkatkan risiko rabdomiolisis; khusus untuk gemfibrozil, kombinasi ini kontraindikasi. Penggunaan dengan fibrat lain atau niasin juga meningkatkan risiko efek merugikan pada otot, sehingga dosis pravastatin sebaiknya dikurangi atau diberikan dengan hati-hati (Valentovic, 2023b).

f) Kontraindikasi

Pravastatin kontraindikasi pada gangguan fungsi hati apa pun (misalnya, hepatitis, ensefalopati hepatik, penyakit kuning, gangguan hati) atau kadar transaminase serum yang terus meningkat.

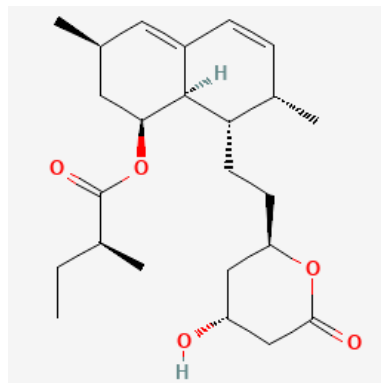
Diperlukan pemantauan pada pasien dengan riwayat gangguan hati atau penyalahgunaan alkohol berat, karena berisiko mengalami perburukan fungsi hepatic. Terapi harus dihentikan jika muncul gejala kelemahan otot, mialgia, atau dugaan rabdomyolisis. Penggunaan bersamaan dengan fibrat, niasin, atau siklosporin dapat meningkatkan risiko miopati, sehingga perlu penyesuaian dosis dan pemantauan klinis. Pada pasien dengan diabetes melitus, pravastatin harus digunakan dengan hati-hati karena berpotensi meningkatkan kadar glukosa darah. Kontraindikasi pada kehamilan dan masa menyusui akibat risiko teratogenik dan ekskresi ke dalam ASI. Penggunaan pada lansia juga memerlukan perhatian karena rentan terhadap miopati. Serta hindari kombinasi dengan penginduksi atau inhibitor sitokrom P450, karena dapat memengaruhi kadar dan efektivitas obat (Valentovic, 2023).

g) Efek samping

Efek samping pravastatin meliputi mual dan muntah, pusing, artralgia, mialgia, sakit kepala, konstipasi, diare, nyeri perut, kemerahan pada wajah, dispepsia, insomnia, peningkatan kreatin fosfokinase, dan infeksi saluran kemih. Selain itu, kelelahan, pruritus, ruam, batuk, nyeri ulu hati, dan gejala seperti flu juga dapat muncul pada pasien yang mengonsumsi pravastatin. Efek samping serius yang berpotensi memerlukan penyesuaian dosis atau frekuensi pemberian dapat meliputi nyeri dada, edema, hepatitis, penyakit kuning, gangguan ginjal, penglihatan kabur, dan kebingungan (Valentovic, 2023).

### 2.11.5 Lovastatin

#### a) Struktur Kimia



**Gambar 2. 14** Struktur Lovastatin (*National Center for Biotechnology Information, 2025c*)

#### b) Mekanisme Kerja

Lovastatin dimetabolisme menjadi bentuk aktifnya, asam beta-hidroksi, di lambung serta berfungsi untuk menghambat HMG-CoA reduktase secara kompetitif. Enzim ini terlibat dalam langkah pembatas laju sintesis kolesterol. Inhibitor HMG-CoA juga menurunkan kadar protein C-reaktif sensitivitas tinggi (hsCRP), meningkatkan fungsi endotel, mengurangi peradangan pada lokasi plak koroner, menghambat agregasi trombosit, dan memiliki efek antikoagulan. Selain itu, penurunan kolesterol serum menstimulasi ekspresi reseptor LDL pada hepatosit, yang selanjutnya meningkatkan katabolisme LDL (Hanh & Tushar, 2023).

#### c) Farmakokinetik

Lovastatin memiliki bioavailabilitas sekitar 30% dan mengalami metabolisme lintas pertama yang ekstensif, sehingga kurang dari 5% dosis yang diberikan mencapai sirkulasi sistemik. Pemberian tanpa makanan dapat menurunkan bioavailabilitas hingga 50%, sehingga disarankan dikonsumsi bersama makanan untuk meningkatkan absorpsi. Obat ini memiliki waktu paruh eliminasi 1,1–1,7 jam dan tingkat ikatan protein plasma lebih dari 95%. Secara metabolik, lovastatin dikatalisis oleh enzim CYP3A4 menjadi bentuk aktifnya, yaitu asam  $\beta$ -hidroksi, dengan ekskresi utama melalui feses (80–



85%) dan sekitar 10% melalui urin. Efek terapeutik akan terlihat dalam waktu sekitar dua minggu, dan respons maksimal umumnya tercapai setelah 4–6 minggu terapi (Hanh & Tushar, 2023)

d) Farmakodinamik

Lovastatin dapat menurunkan sintesis kolesterol endogen di hati, yang akan meningkatkan ekspresi reseptor LDL pada hepatosit dan mempercepat klirens LDL dari plasma. Efek ini menyebabkan penurunan kadar kolesterol total, LDL, VLDL, apolipoprotein B, non-HDL, serta trigliserida, disertai peningkatan kadar HDL. Perbaikan profil lipid akan menurunkan risiko aterosklerosis dan kejadian kardiovaskular. Berbagai uji klinis menunjukkan bahwa penurunan kadar LDL sebesar 1 mmol/L melalui terapi statin, termasuk lovastatin, dapat mengurangi kejadian kardiovaskular mayor hingga 20–22% tanpa efek samping yang bermakna. Secara spesifik, lovastatin dapat menurunkan kadar kolesterol total dan LDL sebesar 25–40%, dengan potensi penghambatan ( $IC_{50}$ ) sekitar 46  $\mu\text{g/kg}$  yang setara dengan penurunan kolesterol plasma  $\pm 30\%$  (Hanh & Tushar, 2023).

e) Interaksi Obat

Penggunaan bersamaan dengan penghambat kuat CYP3A4 seperti itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, klaritromisin, telitromisin, inhibitor protease HIV, boceprevir, telaprevir, nefazodon, dan eritromisin dapat meningkatkan kadar lovastatin dalam plasma, sehingga meningkatkan risiko miopati dan rabdomiolisis. Selain itu, obat lain seperti siklosporin, danazol, diltiazem, verapamil, amiodaron, kolkisin, dan ranolazin juga dapat meningkatkan risiko miopati bila digunakan bersamaan dengan lovastatin. Pada pasien yang menerima lovastatin bersama danazol, diltiazem, dronedaron, atau verapamil, disarankan memulai dengan dosis rendah (10 mg/hari) dan tidak melebihi 20 mg per hari untuk mencegah toksisitas otot. Obat yang harus dihindari saat mengonsumsi lovastatin adalah siklosporin dan gemfibrozil. Pada penggunaan

bersamaan dengan amiodaron, dosis lovastatin tidak boleh melebihi 40 mg per hari, karena peningkatan dosis lebih lanjut dapat memperbesar risiko terjadinya miopati maupun rabdomiolisis (Hanh & Tushar, 2023)

f) Kontraindikasi

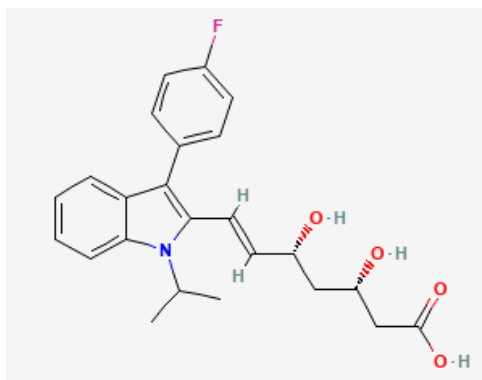
Lovastatin tidak dianjurkan pada pasien dengan riwayat hipersensitivitas terhadap zat aktif. Obat ini juga dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan fungsi hati atau peningkatan kadar transaminase serum. Penggunaan lovastatin tidak diperbolehkan selama kehamilan dan masa menyusui. Selain itu, obat ini tidak boleh diberikan bersamaan dengan inhibitor kuat enzim CYP3A4 (Hanh & Tushar, 2023).

g) Efek samping

Lovastatin memiliki efek samping yang ringan dan bersifat sementara. Efek yang sering muncul meliputi peningkatan enzim hati (AST, ALT), peningkatan kadar kreatinin fosfokinase, sakit kepala, pusing, ruam kulit, gangguan gastrointestinal (mual, diare, dispepsia), mialgia, kelemahan, dan penglihatan kabur. Efek samping serius yang jarang terjadi antara lain diabetes melitus, disfungsi endokrin, hepatotoksisitas, serta miopati atau rabdomiolisis. Gangguan kognitif seperti amnesia dan kebingungan bersifat reversibel dan tidak signifikan secara klinis. Penggunaan pada lansia, pasien dengan gangguan hati atau ginjal, serta pada kondisi tertentu seperti sepsis atau operasi mayor memerlukan kewaspadaan karena peningkatan risiko miopati dan komplikasi lain (Hanh & Tushar, 2023).

### 2.11.6 Fluvastatin

#### a) Struktur Kimia



**Gambar 2. 15** Struktur Fluvastatin (*National Center for Biotechnology Information, 2025a*)

#### b) Mekanisme Kerja

Fluvastatin termasuk dalam golongan penghambat HMG-CoA reduktase. HMG-CoA reduktase, enzim pertama yang terikat pada jalur mevalonat pada pembatas laju sintesis kolesterol di hati. Obat ini berkompetisi dengan substrat alami HMG-CoA untuk berikatan pada situs aktif enzim karena memiliki kesamaan struktur molekul, sehingga menghambat pembentukan mevalonat, prekursor utama dalam biosintesis kolesterol. Berkurangnya produksi kolesterol di dalam sel hati akibat penghambatan tersebut mendorong peningkatan ekspresi reseptor LDL pada permukaan hepatosit. Kondisi ini mempercepat pengambilan kolesterol LDL dari aliran darah, pada akhirnya berdampak pada penurunan kadar kolesterol total dan LDL secara signifikan (Ramsamooj & Preuss, 2023)

#### c) Farmakokinetik

Bioavailabilitas fluvastatin dalam bentuk kapsul sebesar 24%, sedangkan dalam bentuk tablet lepas lambat (*extended release/ER*) mencapai sekitar 29%. Pemberian makanan berlemak tinggi dapat menyebabkan penundaan waktu penyerapan, tetapi justru meningkatkan bioavailabilitas tablet ER hingga sekitar 50%. Hal ini menunjukkan bahwa makanan dapat memengaruhi kecepatan dan jumlah obat yang diserap ke dalam sirkulasi sistemik. Dalam tubuh,

fluvastatin terikat kuat pada protein plasma hingga 98%. Obat ini memiliki volume distribusi sekitar 0,35 L/kg. Pada konsentrasi terapeutik, ikatan fluvastatin terhadap protein plasma tidak dipengaruhi oleh obat lain seperti warfarin, aspirin, maupun gliburida, sehingga kemungkinan terjadinya perpindahan kompetitif dari ikatan protein relatif kecil.

Fluvastatin mengalami metabolisme ekstensif di hati melalui proses hidroksilasi, dengan peran utama dari sistem sitokrom P450 (CYP). Isoenzim CYP2C9 berkontribusi terhadap sekitar 75% metabolisme fluvastatin, diikuti oleh CYP3A4 sebesar 20%, dan CYP2C8 sebesar 5%. Dominasi metabolisme oleh CYP2C9 menjadikan enzim ini sangat berperan dalam menentukan kadar fluvastatin di dalam tubuh serta berpotensi menimbulkan interaksi obat bila diberikan bersama inhibitor atau induktor CYP2C9. Proses ekskresi fluvastatin terjadi melalui feses sebesar 95%, sedangkan sekitar 5% diekskresikan melalui urin (Ramsamooj & Preuss, 2023).

d) Farmakodinamik

Fluvastatin merupakan agen antilipemik yang bekerja di hati untuk menurunkan kadar kolesterol total dan trigliserida pada pasien dengan hiperkolesterolemia primer maupun dislipidemia campuran. Senyawa ini disiapkan sebagai rasemat dari dua enantiomer eritro yang mana enantiomer 3R,5S-nya yang memberikan efek farmakologis (Ramsamooj & Preuss, 2023).

e) Interaksi Obat

Rentan berinteraksi dengan obat yang memengaruhi aktivitas enzim CYP2C9. Contoh obatnya seperti fluconazole, amiodarone, metronidazole, dan isoniazid yang dapat meningkatkan kadar fluvastatin dan risiko miopati atau rhabdomyolisis, sedangkan induktor CYP2C9 seperti rifampisin, carbamazepine, dan phenytoin dapat menurunkan efektivitasnya. Kombinasi dengan gemfibrozil, fenofibrate, meningkatkan risiko toksisitas otot melalui mekanisme farmakodinamik, sementara cyclosporine menghambat transport



hepatik fluvastatin, sehingga kadar plasmanya meningkat. Fluvastatin dapat memperkuat efek warfarin dengan meningkatkan INR melalui inhibisi metabolisme oleh CYP2C9. Penggunaan bersama alkohol, isoniazid, atau methotrexate berpotensi menimbulkan hepatotoksisitas aditif (Ramsamooj & Preuss, 2023).

f) Kontraindikasi

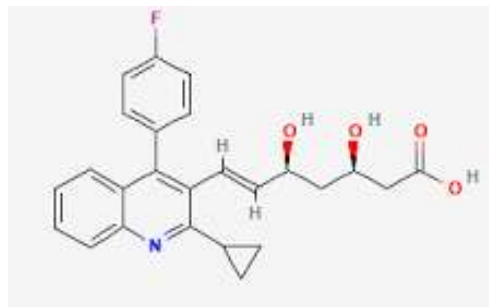
Tidak dianjurkan pasien dengan riwayat hipersensitivitas terhadap zat aktif. Kontraindikasi pada pasien dengan gangguan fungsi hati atau peningkatan kadar transaminase serum. Penggunaan obat ini tidak diperbolehkan selama kehamilan dan masa menyusui. Memiliki potensi interaksi obat yang serius, sehingga penyesuaian dosis atau frekuensi pemberian mungkin diperlukan. Kombinasi fluvastatin dengan fibrat, niasin, atau inhibitor protease dapat meningkatkan risiko miopati berat hingga rabdomiolisis (Ramsamooj & Preuss, 2023).

g) Efek samping

Efek samping kognitif muncul setelah penghentian obat. Diperlukan pemantauan pada pasien riwayat gangguan hati, konsumsi alkohol berat, gagal ginjal, atau riwayat gangguan fungsi hati, karena dapat meningkatkan risiko terjadinya diabetes melitus (Ramsamooj & Preuss, 2023)

### 2.11.7 Pitavastatin

#### a) Struktur Kimia



**Gambar 2. 16** Struktur Pitavastatin (*National Center for Biotechnology Information, 2025b*)

#### b) Mekanisme Kerja

Pitavastatin bekerja melalui penghambatan enzim HMG-CoA reduktase, yang merupakan enzim utama pengendali jalur biosintesis kolesterol dalam tubuh. Dengan terhambatnya enzim tersebut, pembentukan asam mevalonat sebagai prekursor kolesterol mengalami penurunan. Dengan terjadinya penurunan tersebut, sel hati meningkatkan jumlah reseptor LDL di permukaannya, yang akhirnya mempercepat proses pembongkaran kolesterol LDL dari aliran darah (Bhatti & Tadi, 2025).

#### c) Farmakokinetik

Pitavastatin memiliki profil absorpsi yang cepat dengan konsentrasi plasma puncak tercapai sekitar satu jam setelah pemberian oral. Obat ini memiliki bioavailabilitas tinggi, yaitu lebih dari 60%, yang menunjukkan efisiensi absorpsi yang baik di saluran cerna. Penyerapan pitavastatin terutama terjadi di usus halus. Di antara golongan statin, pitavastatin diketahui memiliki waktu pencapaian kadar puncak tercepat serta bioavailabilitas tertinggi. Distribusi pitavastatin terikat kuat pada protein plasma (>99%), terutama pada albumin dan glikoprotein, dengan volume distribusi rata-rata sebesar 148 L. Metabolisme pitavastatin berlangsung terutama di hati oleh UGT1A3 dan UGT2B7, dan minimal oleh CYP2C9 dan CYP2C8. Waktu paruh pitavastatin sekitar 12 jam. Sebagian besar pitavastatin

(79%) diekskresikan melalui feses, sedangkan sekitar 15% diekskresikan melalui urin (Bhatti & Tadi, 2025).

d) Farmakodinamik

Pitavastatin bekerja dengan cara menghambat enzim HMG-CoA reduktase secara kompetitif. Terjadinya penghambatan ini menyebabkan penurunan produksi kolesterol intrahepatik, yang kemudian memicu peningkatan ekspresi reseptor LDL pada permukaan hepatosit. Mekanisme ini menghasilkan peningkatan katabolisme kolesterol LDL dari sirkulasi darah, sehingga menurunkan kadar kolesterol total dan LDL. Pitavastatin juga menunjukkan efek pleiotropik termasuk perbaikan fungsi endotel dan stabilisasi plak aterosklerotik (Bhatti & Tadi, 2025).

e) Interaksi Obat

Pitavastatin mengalami proses metabolisme oleh glukuronidasi melalui UGT hati, dan hanya metabolisme minimal oleh enzim sitokrom P450. Beberapa obat diketahui dapat menurunkan konsentrasi serum pitavastatin, di antaranya kombinasi antiretroviral darunavir/ritonavir dan lopinavir/ritonavir, serta ezetimibe, dan digoksin. Beberapa obat lain dapat meningkatkan kadar serum pitavastatin, antara lain siklosporin, eritromisin, rifampisin, gemfibrozil, dan fenofibrat (Bhatti & Tadi, 2025).

f) Kontraindikasi

Tidak dianjurkan pada pasien dengan riwayat hipersensitivitas, ruam, pruritus, terhadap komponen obat ini. Kontraindikasi pada pasien dengan gangguan fungsi hati atau peningkatan kadar transaminase serum. Penggunaan pitavastatin tidak diperbolehkan selama kehamilan dan masa menyusui (Bhatti & Tadi, 2025).

g) Efek samping

Efek samping penggunaan pitavastatin meliputi nyeri punggung, konstipasi, diare, mialgia, dan nyeri pada ekstremitas. Pengguna pitavastatin juga dapat kadar glukosa serum puasa dan kadar HgA1c menjadi tinggi (Bhatti & Tadi, 2025)

**Tabel 2. 9** Karakteristik Farmakologi Terapi Statin

| Aspek              | Atorva<br>statin                                                                                                                                    | Rosuva<br>statin                                                                                                                                                                 | Simva<br>statin                                                                                                                                                                              | Prava<br>statin                                                                                                                                                                        | Lova<br>statin                                                                                                                                           | Fluva<br>statin                                                                                                                                        | Pitava<br>statin                                                                                                                                                                   |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mekanisme<br>kerja | Menghambat<br>HMG-CoA<br>reduktase.<br>Meningkatkan<br>reseptor LDL<br>hati. Menurunkan<br>LDL, TC, ApoB,<br>TG, VLDL, IDL;<br>meningkatkan<br>HDL. | Menghambat<br>HMG-CoA<br>reduktase.<br>Meningkatkan<br>katabolisme LDL.<br>Menurunkan LDL<br>& hs-CRP. Efek<br>pleiotropik (anti-<br>agregasi<br>trombosit, anti-<br>inflamasi). | Bentuk aktif<br>(asam $\beta$ -hidroksi)<br>menghambat<br>HMG-CoA<br>reduktase.<br>Menurunkan<br>sintesis kolesterol,<br>meningkatkan<br>reseptor LDL,<br>menurunkan<br>pembentukan<br>VLDL. | Inhibitor<br>kompetitif HMG-<br>CoA reduktase.<br>Meningkatkan<br>ekspresi reseptor<br>LDL,<br>mempercepat<br>klirens LDL.<br>Menurunkan<br>VLDL, TG,<br>ApoB;<br>meningkatkan<br>HDL. | Bentuk aktif (asam<br>beta-hidroksi)<br>menghambat HMG-<br>CoA reduktase.<br>Menurunkan hs-<br>CRP. Meningkatkan<br>fungsi endotel &<br>katabolisme LDL. | Inhibitor<br>kompetitif HMG-<br>CoA reduktase.<br>Menghambat<br>sintesis<br>mevalonat.<br>Meningkatkan<br>ekspresi reseptor<br>LDL dan klirens<br>LDL. | Menghambat<br>HMG-CoA<br>reduktase.<br>Menurunkan<br>sintesis kolesterol,<br>meningkatkan<br>reseptor LDL,<br>mempercepat<br>katabolisme LDL.<br>Efek pleiotropik<br>pada endotel. |
| Dosis              | <i>High-intensity<br/>therapy</i> : 40-80<br>mg                                                                                                     | <i>High-intensity<br/>therapy</i> : 20-40<br>mg<br><br><i>Moderate intensity<br/>therapy</i> : 5-10 mg                                                                           | <i>Moderate-<br/>intensity therapy</i> :<br>20-40 mg<br><br><i>Low intensity<br/>therapy</i> : 10 mg                                                                                         | <i>Moderate-<br/>intensity therapy</i> :<br>40-80 mg                                                                                                                                   | <i>Moderate-intensity<br/>therapy</i> : 40 mg<br><br><i>Low intensity<br/>therapy</i> : 20 mg                                                            | <i>Moderate-<br/>intensity therapy</i><br>:<br>XL 80 mg, BID<br>40 mg                                                                                  | <i>Moderate-<br/>intensity therapy</i> :<br>1-4 mg                                                                                                                                 |



| Aspek                          | Atorva<br>statin                                                                               | Rosuva<br>statin                                      | Simva<br>statin                                                                                                                     | Prava<br>statin                                                                                     | Lova<br>statin                                                                                                                         | Fluva<br>statin                                                   | Pitava<br>statin                                                                                              |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | <i>Moderate<br/>intensity therapy :</i><br>10-20 mg                                            |                                                       |                                                                                                                                     | <i>Low intensity<br/>therapy :</i> 10-20<br>mg                                                      |                                                                                                                                        |                                                                   |                                                                                                               |
| Bioavailabilitas<br>& absorpsi | 14% ; cepat<br>diserap (Tmax 1–<br>2 jam)                                                      | 20% ; tidak<br>banyak<br>dimetabolisme                | Rendah ;<br>dipengaruhi<br>makanan                                                                                                  | 17% ; lintas<br>pertama di hati                                                                     | 30% ; naik bila<br>diminum bersama<br>makanan                                                                                          | 24-29% ;<br>meningkat bila<br>dengan makanan<br>berlemak          | >60%; absorpsi<br>cepat (Tmax ±1<br>jam)                                                                      |
| Ikatan protein<br>plasma       | >98%                                                                                           | 88%                                                   | ~95%                                                                                                                                | ~50%                                                                                                | >95%                                                                                                                                   | 98%                                                               | >99%                                                                                                          |
| Ekskresi &<br>waktu paruh      | Empedu ; t½ 14<br>jam (metabolit<br>20–30 jam)                                                 | Feses (90%), urin<br>(10%) ; t½ 19 jam                | Feses & urin ; t½<br>2–5 jam                                                                                                        | Feses ; t½ 2,6–3,2<br>jam                                                                           | Feses (80–85%),<br>urin (10%) ; t½ 1–2<br>jam                                                                                          | Feses (95%), urin<br>(5%)                                         | Feses ; t½ ±12<br>jam                                                                                         |
| Efek samping                   | Artralgia,<br>dispepsia, diare,<br>mual,<br>nasofaringitis,<br>insomnia, nyeri<br>ekstremitas. | Sakit kepala,<br>pusing, sembelit,<br>proteinuria, DM | Sakit kepala,<br>mialgia, sakit<br>perut, gastritis,<br>konstipasi, ISPA,<br>peningkatan<br>AST/ALT,<br>gangguan kontrol<br>glukosa | Mual, muntah,<br>pusing, artralgia,<br>mialgia, sakit<br>kepala, konstipasi,<br>diare, nyeri perut. | Peningkatan enzim<br>hati & CK, sakit<br>kepala, pusing,<br>ruam, gangguan GI,<br>mialgia.<br>(Jarang:<br>hepatotoksitas,<br>miopati). | Efek kognitif<br>(reversibel),<br>peningkatan<br>risiko diabetes. | Nyeri punggung,<br>konstipasi, diare,<br>mialgia, nyeri<br>ekstremitas,<br>peningkatan<br>glukosa &<br>HbA1c. |