

Pengaruh Komorbid dan Jenis Terapi Terhadap *Outcome* Kolesterol Total Pasien Dislipidemia

The influence of comorbid and types of therapy on total cholesterol of dyslipidemic patients

Fitri Apriliany^{1*}, Zullies Ikawati², I Dewa Putu Pramantara³

¹ Program Studi Farmasi, Fakultas Kesehatan Universitas Bumigora Mataram

² Fakultas Farmasi, Prodi Magister Farmasi Klinik UGM Yogyakarta

³ KSM Penyakit Dalam RSUP DR Sardjito Yogyakarta

Submitted: 25-02-2021

Revised: 24-07-2021

Accepted: 27-09-2021

Corresponding : Fitri Apriliany ; Email : fitriapriliany@universitasbumigora.ac.id

ABSTRAK

Dislipidemia adalah salah satu faktor risiko utama penyakit kardiovaskular yang berkontribusi lebih dari 25% kematian di dunia. Hipertensi dan diabetes melitus seringkali menjadi kondisi komorbid penyakit kronis, termasuk pada dislipidemia. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh komorbid dan jenis terapi terhadap *outcome* kolesterol total pasien dislipidemia di Instalasi Rawat Jalan Puskesmas Jetis Yogyakarta. Jenis penelitian ini adalah penelitian observasional deskriptif analitik dengan rancangan *cross sectional study*. Pengambilan data penelitian berasal dari data primer dan data sekunder. Kriteria inklusi pasien dengan terapi antidislipidemia minimal 3 bulan sebelum penelitian, pasien dengan data rekam medik lengkap dan bersedia menjadi responden serta dapat berkomunikasi dengan baik. Kriteria eksklusi meliputi kondisi hamil atau menyusui. Analisis data menggunakan uji *Wilcoxon*. Responden penelitian mayoritas adalah wanita (86,14%), komorbid yang paling banyak adalah hipertensi (42,46%), Jenis terapi yang digunakan yaitu simvastatin (76,24%), gemfibrozil (16,83%) dan kombinasi simvastatin+gemfibrozil (6,93%). Hasil analisis menunjukkan ada pengaruh yang signifikan pada komorbid diabetes dengan terapi simvastatin nilai sebelum dan sesudah terapi selama 3 bulan ($P<0,05$). Hal ini menjelaskan bahwa terdapat pengaruh komorbid diabetes dan terapi simvastatin terhadap *outcome* kolesterol total. Sehingga implikasi penelitian ini yaitu dalam memberikan terapi statin perlu mempertimbangkan komorbid karena akan mempengaruhi kolesterol total. Tata kelola komorbid yang baik sangat diperlukan untuk mencapai *outcome* terapi yang optimal dan pemilihan jenis terapi harus benar untuk meningkatkan *outcome*.

Kata Kunci : Dislipidemia; Gemfibrozil; Kolesterol total; Komorbid; Simvastatin

ABSTRACT

Dislipidemia is one of the main risk factors of cardiovascular diseases that contributed more than 25% of death in this world. Hypertension and DM are associated with comorbidity in chronic disease, include of dislipidemia. This study aimed to determine the effect of comorbid and type of therapy on clinical outcomes in the outpatient installation at Puskesmas Jetis, Yogyakarta. This research is descriptive observational analytic with a cross-sectional. Data derived from primary data and secondary data. The inclusion criteria were patients dyslipidemia, received antidyslipidemia at least 3 months before the study, completed medical record, willing to able respondents, and can communicate well. Those who were pregnant or breastfeeding were excluded from the study. Data analysis used the Wilcoxon test. Most of respondents were majority dominated by women (86,14%), hypertension is the most comorbid (42,46%), most of patients used simvastatin (76,24%), gemfibrozil (16,83%), and combination of simvastatin+gemfibrozil (6,93%). The analysis showed that there was a significant effect on patients with comorbid diabetes and used simvastatin value before and after therapy for 3 months ($p<0,05$). This result showed that there was an effect of diabetes comorbidities and simvastatin therapy on the total cholesterol of patients, So this study implies that in providing statin therapy need to consider comorbid because they will affect to total cholesterol which one comorbid management that good need to achieve optimal therapeutic and type of therapy must be correct to improve outcome.

Keywords: Dyslipidemia; Gemfibrozil; Total cholesterol; comorbid; simvastatin

PENDAHULUAN

Dislipidemia adalah ketidaknormalan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan atau penurunan fraksi lipid di dalam plasma. Kelainan utama lipid meliputi peningkatan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, trigliserida dan penurunan HDL¹. Dislipidemia dapat menyebabkan faktor risiko utama kardiovaskular dan menyebabkan kematian didunia sebanyak lebih dari 25%. Menurut Grover dkk (2017)², menyatakan bahwa dislipidemia berkontribusi sebagai faktor risiko CVD (*Cardiovascular Disease*) serta menyebabkan penyakit serebrovaskular sebesar 18%, dan penyakit jantung iskemik sebanyak 56%².

Beberapa penelitian mengkaji dislipidemia pada pasien diabetes dan non diabetes dengan komplikasi hipertensi. Hasil menunjukkan bahwa kadar trigliserida dan VLDL meningkat signifikan pada pasien diabetes dengan hipertensi dan peningkatan kadar trigliserida pada pasien non diabetes dengan hipertensi dan mempengaruhi *outcome*³. Sama halnya dengan penelitian lain yang mengkaji hubungan kadar glukosa darah terhadap dislipidemia. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kadar glukosa darah dengan kadar lemak darah terutama kadar kolesterol dan trigliserida ($p < 0,05$)⁴. Penelitian lain meneliti kadar trigliserida dan kolesterol HDL terhadap kadar *alanine aminotransferase* pada pasien *non alcoholic fatty liver disease*. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa terdapat hubungan kadar ALT dengan kadar trigliserida pada pasien penderita NAFLD namun tidak dengan kolesterol HDL⁵.

Sama halnya dengan penelitian diatas, pada dislipidemia khususnya dislipidemia sekunder sering terjadi karena suatu penyakit lainnya seperti diabetes melitus, sindrome metabolik, sindrome nefrotik dan hipotiroidisme¹. Diabetes pada dislipidemia dapat meningkatkan risiko penyakit koroner yang mempengaruhi *outcome* dan biasanya menjadi lebih aterosgenik serta mempunyai andil pada penyakit

kardiovaskular^{6,7}. Menurut Mithal dkk (2014)⁸, lebih dari setengah pasien diabetes dengan dislipidemia tidak dapat mencapai target LDL, meskipun telah memperoleh terapi antidislipidemia sesuai dengan rekomendasi yang dikeluarkan oleh *American Diabetes Association* (ADA). Hal ini menyebabkan adanya pengaruh komorbid diabetes dan jenis terapi pada *outcome* klinis pasien dislipidemia⁸.

Komorbid lain yang sering terjadi pada dislipidemia adalah hipertensi⁹. Sebanyak 88,9% pasien yang menderita hipertensi mengalami dislipidemia. Tingginya proporsi tersebut merupakan indikator meningkatnya kejadian *sindrome metabolik* yang merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskular seperti penyakit jantung koroner, stroke dan penyakit arteri koroner⁹. Secara fisiologi abnormalitas lipid menyebabkan kerusakan endotel dan mengganggu vasomotor sehingga meningkatkan tekanan darah⁹. Penelitian Pakpahan dkk (2018)¹⁰, terdapat hubungan dislipidemia dengan penyakit jantung koroner ($P < 0,05$) dengan nilai OR = 3,50. Hal ini menjelaskan bahwa pasien yang menderita penyakit jantung koroner kemungkinan memiliki riwayat dislipidemia 3,50 kali lebih besar daripada orang yang tidak menderita penyakit jantung koroner¹⁰. Gangguan pembuluh darah koroner terjadi karena adanya aterosklerosis. Salah satu faktor aterosklerosis adalah peningkatan kadar lipid darah seperti peningkatan kadar LDL darah, kolesterol total dan trigliserida darah serta penurunan HDL darah. Peningkatan kadar kolesterol total dan LDL darah dapat disebabkan oleh peningkatan konsumsi lemak jenuh dan kolesterol yang tinggi dalam makanan¹⁰. Pada perjalanan dislipidemia, apabila kadar kolesterol tidak terkontrol dengan baik, maka akan meningkatkan risiko terjadinya komplikasi baik akut maupun kronis. Komplikasi menimbulkan masalah yang signifikan terhadap *outcome* klinis serta meningkatkan terjadinya mortalitas. Kejadian ini menyebabkan adanya pengaruh komorbid hipertensi pada *outcome* klinis pasien dislipidemia¹⁰.

Kemunculan hipertensi meningkatkan risiko mortalitas dan morbiditas pasien dislipidemia serta dapat menyebabkan aterosklerosis berkembang lebih cepat dan berpengaruh pada *outcome* klinis pasien^{9,10}. Manajemen terhadap komorbid tersebut menjadi sangat penting untuk mencegah kejadian kardiovaskular. Pengendalian yang tidak terkontrol dapat meningkatkan keparahan dislipidemia yang berkembang kearah kardiovaskular dan mempengaruhi *outcome* klinis. Komorbid penyakit menyebabkan semakin banyaknya jenis terapi penggunaan obat dan pengaruh pada *outcome*. Dengan adanya penelitian ini maka dapat memberikan sumbangsih atau keterbaruan penelitian bagi ilmu pengetahuan yaitu dapat memberikan gambaran pengaruh komorbid dan jenis terapi terhadap *outcome* klinis pasien. Sehingga dalam memberikan terapi perlu mempertimbangkan komorbid dan jenis terapi untuk dapat meningkatkan *outcome*. Oleh karena itu, peneliti ingin mengetahui pengaruh komorbid dan jenis terapi terhadap *outcome* kolesterol total pasien dislipidemia di Instalasi Rawat Jalan Puskesmas Jetis Yogyakarta.

METODE

Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini adalah observasional dengan rancangan *cross sectional* yang dilakukan pada bulan Maret 2018 di Instalasi Rawat Jalan Puskesmas Jetis Yogyakarta. Penelitian ini telah memperoleh izin Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada (Ref: KE/FK/0110/EC/2018) dan izin penelitian Dinas Kesehatan Yogyakarta (Nomor: 070/2146). Pengambilan data berasal dari data primer dengan secara *concurrent* melalui wawancara dengan pasien pada saat kontrol rutin atau saat menunggu pengambilan obat dan data sekunder dari catatan medik pasien yang bertujuan untuk mengetahui penggunaan antidislipidemia sehingga didapatkan data penggunaan antidislipidemia dan *outcome* terapi. Data yang diambil dari data primer adalah data kuesioner karakteristik gaya hidup pasien dan terapi antidislipidemia pasien yang dilakukan

dengan wawancara. Kriteria inklusi mencakup pasien baik laki-laki atau perempuan dengan diagnosa dislipidemia periode januari 2017 sampai maret 2018 dan memperoleh terapi antidislipidemia minimal 3 bulan sebelum penelitian, pasien dengan rekam medik yang lengkap, bersedia menjadi responden dan dapat berkomunikasi dengan baik. Kriteria eksklusi meliputi wanita hamil atau menyusui.

Pengumpulan Data

Pengambilan sampel penelitian *purposive sampling* berdasarkan kriteria inklusi. Data terapi antidislipidemia dan komorbid diperoleh dari data sekunder dari rekam medik pasien sedangkan data primer yaitu pengambilan data kuesioner karakteristik gaya hidup dan jenis terapi antidislipidemia yang dilakukan secara *concurrent* melalui wawancara dengan pasien pada saat kontrol rutin atau saat menunggu pengambilan obat. Pasien dislipidemia yang bersedia menjadi responden mengisi kuesioner yang sudah disediakan. rentang waktu pengumpulan data yaitu 3 bulan.

Analisis Data

Analisis data penelitian menggunakan *Statistical Package for the Social Science (SPSS) software version 23*. Data sosiodemografi, gambaran pola persepsian dan komplikasi digambarkan secara deskriptif. Analisis pengaruh komorbid dan jenis terapi terhadap *outcome* klinis kadar trigliserida dan kolesterol total dinilai dari selisih kadar sebelum dan sesudah pemberian terapi berdasarkan terapi antidislipidemia yang sama yang di dapatkan pasien selama 3 bulan melalui data sekunder dari rekam medik pasien menggunakan uji *Wilcoxon*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Pasien

Penelitian ini dilakukan di puskesmas Jetis Yogyakarta dengan metode pengambilan data berasal dari data primer dengan *concurrent* melalui wawancara dengan pasien pada saat kontrol rutin atau saat menunggu pengambilan obat dan data sekunder dari

Tabel I. Karakteristik pasien dislipidemia di puskesmas Jetis Yogyakarta Januari 2017- Maret 2018

Karakteristik	Jumlah subyek (n=101)	Persentase (%)
Usia		
< 60 tahun	50	49,5
≥ 60 tahun	51	50,5
Rerata (59.40±10.14)		
Jenis kelamin		
Laki-laki	14	13,86
Perempuan	87	86,14
Komorbid		
Dengan komorbid	74	73,27
Tanpa komorbid	27	26,73
IMT (index masa tubuh)		
18,5-25 kg/m ²	45	44,55
>25 kg/m ²	56	55,45
Lama diagnosis		
< 12 bulan	20	19,80
12-24 bulan	24	23,76
>24 bulan	57	56,44

catatan medik pasien antara Januari 2017 – Maret 2018. Sebanyak 150 pasien dislipidemia. Sampel yang memenuhi syarat kriteria inklusi diperoleh 101 pasien. Jumlah tersebut sudah mencapai jumlah minimum berdasarkan perhitungan jumlah sampel.

Karakteristik demografi pasien dislipidemia didominasi oleh usia ≥ 60 tahun (50,5%) yang dapat dilihat pada tabel I. Menurut Tan dkk (2017)¹¹, pasien dislipidemia lebih banyak terjadi pada usia ≥ 60 tahun dengan prevalensi kejadian 55,4% dibandingkan usia dibawah 60 tahun dengan prevalensi 44,6%¹¹. Hal ini disebabkan karena semakin bertambahnya usia maka semakin menurunnya fungsi organ, serta kemampuan tubuh untuk memetabolisme lemak akan semakin menurun karena adanya perubahan pada sekresi hormone adiponektin. Penelitian ini sejalan dengan penelitian Rahmawati dkk (2020)⁹ yang menjelaskan bahwa semakin bertambahnya usia kemampuan tubuh untuk memetabolisme lemak akan semakin berkurang karena adanya perubahan pada sekresi hormone adiponektin⁹. Penelitian sebelumnya juga mengungkapkan bahwa dengan usia yang lebih tua memungkinkan

untuk terpapar dengan faktor risiko lebih lama dan kecenderungan bertambahnya berat derajat setiap faktor risiko^{1,12}.

Pada penelitian ini karakteristik demografi pasien dislipidemia didominasi oleh perempuan (86,14%). Hal ini disebabkan pada wanita sebelum dan sesudah menopause mengalami perubahan hormone estrogen⁹. Pada saat sebelum menopause hormone estrogen berfungsi untuk mengatur keseimbangan kolesterol dan profil lipid darah. akan tetapi pada saat menopause kadar hormone estrogen berkurang yang menyebabkan peningkatan profil lipid⁹. Sama halnya dengan penelitian lain menjelaskan bahwa prevalensi dislipidemia pada wanita lebih tinggi daripada laki-laki. Salah satu penyebab hal ini adalah perbedaan prevalensi berat badan, obesitas dan obesitas sentral¹³.

Terkait komorbid dan lama diagnosis, pada penelitian ini paling banyak pasien dislipidemia dengan komorbid (73,27%) dengan lama diagnosa lebih dari 24 bulan (56,44%). Komorbid yang paling banyak pada penelitian ini adalah diabetes dan hipertensi. Penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan durasi mengidap dislipidemia lebih 24

Tabel II. Gambaran jenis terapi antidislipidemia Puskesmas Jetis Yogyakarta Januari 2017 – April 2018

Karakteristik	Jumlah subyek (n=101)	Persentase (%)
Jenis obat		
Simvastatin	77	76,24
Gemfibrozil	17	16,83
Simvastatin+gemfibrozil	7	6,93

bulan memiliki risiko tinggi terkena komplikasi baik akut maupun kronis. Penyakit penyerta (komorbid) yang sering dijumpai pada pasien dislipidemia adalah diabetes, sindrome koroner akut, stroke iskemik, penyakit ginjal kronik, penyakit jantung koroner, hipertensi berat^{12,1}. Hal ini disebabkan karena terjadinya diabetes pada pasien dislipidemia sebagian besar disebabkan oleh diabetes yang tidak terkontrol dan terjadinya hipertrigliserid. Hipertrigliserid adalah endogen yang berasal dari peningkatan VLDL yang diproduksi berlebihan di hati dan pembersihan VLDL yang buruk pada jaringan perifer. Peningkatan VLDL pada pasien diabetes disebabkan oleh peningkatan ketersediaan glukosa dan terjadi penurunan aktifitas lipoprotein lipase yang menyebabkan penurunan VLDL dari sirkulasi perifer³.

Berdasarkan indeks massa tubuh (IMT) didominasi oleh IMT lebih dari 25 kg/m² (55,45%). Hal ini sesuai dengan penelitian oleh PERKENI (2015)¹, bahwa pasien dengan IMT *overweight* dan obesitas memiliki kadar kolesterol ≥ 240 mg/dL sebanyak 13,8% dari jumlah populasi di Amerika¹. Penelitian lain oleh Jellinger dkk (2017)¹⁴ juga mengungkapkan sekitar dua per tiga orang dewasa di U.S memiliki kelebihan berat badan dengan IMT 25-29,9 kg/m² dan berisiko tinggi hipertensi, diabetes dan dislipidemia¹⁴. Pada penelitian Rahmawati dkk (2020)⁹, menjelaskan bahwa IMT berhubungan erat dengan abnormalitas fraksi lipid dalam darah dan mengganggu toleransi insulin. Pada penelitian tersebut dijelaskan bahwa pasien dengan lingkaran pinggang ≥ 90 cm (obesitas sentral) berisiko 2,3 kali lipat lebih besar

menderita dislipidemia dibandingkan mereka yang memiliki lingkaran pinggang < 90 cm. Hal ini disebabkan karena peningkatan lemak abdominal berhubungan dengan hipertrigliserid dan penurunan kolesterol HDL. Selain itu, penumpukan sel lemak pada bagian abdominal dapat meningkatkan sekresi adipokin dan trigliserida yang kaya akan *over* produksi VLDL. Hal ini diikuti dengan peningkatan penyerapan asam lemak bebas oleh hati dan menstimulasi sekresi apo B-100 dan meningkatkan partikelnya dalam darah sehingga menyebabkan hipertrigliserida⁹.

Gambaran Terapi Antidislipidemia

Terapi antidislipidemia pasien dislipidemia di Instalasi Rawat Jalan Puskesmas Jetis Yogyakarta dikategorikan menjadi tiga kelompok yaitu monoterapi oral simvastatin, monoterapi oral gemfibrozil, serta kombinasi oral simvastatin dan gemfibrozil yang ditampilkan pada tabel II. Pada penelitian ini antidislipidemia yang paling banyak digunakan adalah simvastatin (76,24%). Terdapat beberapa penelitian yang sesuai dengan penelitian ini, bahwa penggunaan statin lebih besar dibandingkan gemfibrozil dalam mengontrol kadar lipid pasien. Pemberian terapi antidislipidemia disesuaikan dengan kondisi klinik pasien dan faktor risiko pasien. Berdasarkan algoritma terapi dislipidemia oleh AHA/ACC tahun 2013 yaitu jika kadar kolesterol LDL ≥ 190 mg/dl terapi yang diberikan adalah statin. Statin direkomendasikan untuk mengontrol kadar kolesterol darah dengan mengurangi faktor risiko ASCVD (*atherosclerotic cardiovascular disease*) pada dewasa. Pasien dengan faktor risiko rendah, terapi statin di

Tabel III. Gambaran komorbid pasien dislipidemia Puskesmas jetis Yogyakarta tahun 2017 – April 2018

Komorbid	Jumlah subyek (n=73)	Persentase (%)
Hipertensi	31	42,46
Diabetes Melitus	19	26,03
Hipertensi+Diabetes	17	23,28
Hipertensi+Stroke iskemia	6	8,23

Tabel IV. Outcome klinis (kadar kolesterol total) berdasarkan terapi antidislipidemia selama 3 bulan Puskesmas Jetis Yogyakarta (n=70)

Variabel	Sebelum (Mean±SD)	Sesudah (Mean±SD)	P
Jenis obat			
Simvastatin (n=56)	214,82±35,47	196,21±35,03	0,003 ^a
Gemfibrozil (n=10)	196,5±29,66	197,3±37,42	0,959 ^a
Simvastatin+gemfibrozil (n=4)	219±14,63	222,25±56,69	0,713 ^a

a: Wilcoxon ; * = berbeda bermakna

rekomendasikan untuk terapi *first choice* dislipidemia¹.

Gambaran Komorbid

Gambaran komorbid pasien dislipidemia dibagi menjadi 4 kelompok yang terdiri dari Hipertensi (HT), Diabetes Melitus (DM), Hipertensi dan diabetes, Hipertensi dan stroke iskemia. Berdasarkan tabel III, jumlah pasien dislipidemia yang mengalami komorbid hipertensi paling besar sebanyak 42,46%. Terdapat penelitian yang mendukung hasil penelitian ini bahwa jumlah pasien dislipidemia dengan komorbid hipertensi adalah kondisis umum yang mempengaruhi 50 juta orang Amerika dan merupakan faktor risiko penting penyakit kardiovaskular dan hipertensi ini sering dikaitkan dengan faktor risiko dislipidemia. Dislipidemia merupakan prediktor kuat penyakit kardiovaskular dan menyebabkan kerusakan endotel dan menyebabkan peningkatan tekanan darah⁹. Penelitian lain juga menyebutkan bahwa komorbid yang sering terjadi pada dislipidemia adalah hipertensi. Dengan adanya hipertensi dan dislipidemia dapat menyebabkan aterosklerosis berkembang lebih cepat¹⁰.

Komorbid terbanyak kedua pada penelitian ini adalah diabetes mellitus (26,03%). Pada pasien dislipidemia dengan komorbid diabetes mellitus sering terjadi peningkatan kadar trigliserida dan kolesterol total yang dapat menyebabkan hipoksia, cedera jaringan dan merangsang reaksi peradangan karena terjadinya perburukan sirkulasi ke jaringan serta terjadinya atelosklerosis. Atelosklerosis ini menyebabkan gangguan sirkulasi jaringan sehingga suplai darah ke pembuluh darah menurun¹⁵.

Outcome Klinis Berdasarkan Terapi Antidislipidemia

Pada penelitian ini dilakukan uji *Wilcoxon* untuk melihat perbedaan pada data sebelum dan sesudah pemberian terapi pada masing-masing variabel. Berdasarkan tabel IV, terdapat jumlah sampel sebanyak 70 pasien. Hal ini berbeda dengan jumlah sampel pada tabel I sebanyak 101 responden karena hanya terdapat sebanyak 70 pasien yang memiliki data lengkap kadar kolesterol total sebelum dan sesudah pemberian terapi selama 3 bulan. Pada tabel IV terdapat perbedaan antara ke tiga kelompok terapi antidislipidemia yang signifikan ($P=0,003$) pada domain simvastatin.

Tabel V. Outcome klinis (kadar trigliserida) berdasarkan terapi antidislipidemia selama 3 bulan Puskesmas Jetis Yogyakarta (n=47)

Variabel	Sebelum (Mean±SD)	Sesudah (Mean±SD)	P
Jenis obat			
Simvastatin (n=36)	183,81±82,76	176,67±66,62	0,606 ^a
Gemfibrozil (n=7)	236,43±119,81	284,57±136,22	0,866 ^a
Simvastatin+gemfibrozil (n=4)	278,75±138,79	336,75±185,39	0,465 ^a

a: Wilcoxon

Hal ini menjelaskan bahwa terdapat pengaruh simvastatin terhadap *outcome* kolesterol total yang artinya pemberian simvastatin efektif dalam mencapai *outcome* kadar kolesterol total. Penelitian ini sesuai dengan penelitian oleh Malhotra et al (2016)¹⁶ bahwa statin efektif menurunkan atau mencapai kadar LDL < 70mg/dl pada 141 pasien, LDL 70-100 mg/dl pada 453 pasien, HDL 40-59 mg/dl sebanyak 1014 pasien, HDL ≥ 60 mg/dl pada 180 pasien dan kolesterol total <200 mg/dl pada 948 pasien¹⁶. Penelitian sebelumnya oleh Zhu, Y dkk (2020)¹⁷ menyatakan statin adalah terapi pertama pada pasien dislipidemia dan penyakit aterosklerosis¹⁷. Statin dapat mengurangi kadar kolesterol LDL sebanyak ≥ 50% dan penggunaan statin direkomendasikan jika kadar kolesterol LDL ≥ 70 mg/dL¹⁸.

Pada tabel V terdapat jumlah sampel sebanyak 47 pasien. Hal ini berbeda dengan jumlah sampel pada tabel I sebanyak 101 responden karena hanya terdapat sebanyak 47 pasien yang memiliki data lengkap kadar trigliserida sebelum dan sesudah pemberian terapi selama 3 bulan. Tabel V, menunjukkan pemberian terapi simvastatin terhadap penurunan kadar trigliserid dengan nilai signifikan $p > 0,05$. Hal ini menjelaskan bahwa pemberian terapi simvastatin tidak berpengaruh pada *outcome* klinis (kadar trigliserida). Sehingga pemberian terapi simvastatin tidak efektif untuk mencapai *outcome* kadar trigliserida. Hal ini dapat terjadi karena mekanisme simvastatin adalah menghambat HMG CoA reduktase sehingga efektif menurunkan kadar LDL dan kurang efektif menurunkan kadar trigliserid.

Penelitian lain yang mendukung penelitian ini menjelaskan bahwa golongan statin efektif menurunkan kadar LDL sebesar 21-55% namun kurang efektif menurunkan kadar trigliserid (6-30%) dan HDL sebesar 2-10%¹⁴.

Pada penelitian ini gemfibrozil juga tidak efektif untuk mencapai *outcome* kadar trigliserida. Hal ini disebabkan karena tidak adanya data baseline awal sebelum pemberian terapi dan terapi yang diberikan tidak efektif untuk menurunkan kadar trigliserid pasien setelah 3 bulan sehingga *outcome* klinis tidak tercapai. Selain itu faktor yang menyebabkan kegagalan terapi adalah faktor penyakit penyerta seperti hipertensi, diabetes, terapi tunggal serta dosis obat yang kurang poten untuk menurunkan kadar lipid darah. Penelitian ini didukung oleh Bolli (2014)¹⁹, kegagalan terapi dislipidemia menjadi tidak efektif disebabkan oleh faktor seperti penyakit kronis, masalah kepatuhan dan pengobatan¹⁹.

Outcome klinis berdasarkan komorbid

Pada tabel VI terdapat jumlah sampel sebanyak 70 pasien. Hal ini berbeda dengan jumlah sampel pada tabel I sebanyak 101 responden karena hanya terdapat sebanyak 70 pasien yang memiliki data lengkap kadar kolesterol total sebelum dan sesudah pemberian terapi selama 3 bulan dengan komorbid. Tabel VI, menjelaskan ada pengaruh yang signifikan pada komorbid diabetes nilai sebelum dan sesudah yang berbeda bermakna yaitu $p < 0,05$. Hal ini menjelaskan bahwa terdapat pengaruh komorbid diabetes terhadap *outcome* kolesterol total yang artinya komorbid diabetes efektif dalam mencapai *outcome* kadar

Tabel VI. *Outcome* klinis (kadar kolesterol total) berdasarkan komorbid (n=70)

Komorbid	Sebelum (Mean±SD)	Sesudah (Mean±SD)	P
Hipertensi	208,35±47,67	192±39,09	0,083 ^a
Diabetes Melitus	208,77±38,14	186,35±37,72	0,044 ^{*a}
Hipertensi + Diabetes Melitus	211,07±30,55	214,4±45,32	0,487 ^a
Hipertensi + Stroke Iskemi	203,33±29,09	218,33±8,62	0,593 ^a

a: Wilcoxon ; * = berbeda bermakna

kolesterol total. Hal ini disebabkan karena pasien diabetes pada dislipidemia berhasil diterapi dengan metformin, sulfonilurea maupun insulin yang digunakan pasien. Keadaan ini terlihat pada tingkat keterkendalian kadar glukosa darah. Terapi yang dapat menormalkan kadar glukosa darah, sebaliknya efektif pula menurunkan kadar kolesterol yang mengikutinya. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Chen et al (2015)²⁰ menyatakan bahwa terapi sulfonilurea dapat menurunkan kadar kolesterol total ketika dibandingkan dengan tiazolidion meskipun efek penurunannya sedikit pada pasien diabetes dengan dislipidemia²⁰. *American Diabetes Association* (ADA) dan *European Association For The Study of Diabetes* (EASD)²¹ merekomendasikan metformin untuk DM2 dengan penyakit aterosklerosis dengan evidence A. selain metformin dapat juga diberikan pioglitazone yang memiliki efek meningkatkan kadar HDL, menurunkan kadar trigliserida dan menurunkan kejadian aterosklerosis²¹.

Pada komorbid hipertensi, hipertensi+DM dan hipertensi+stroke iskemi menunjukkan hasil nilai sebelum dan sesudah tidak berbeda signifikan ($P > 0,05$) (tabel VI). Hal ini menjelaskan bahwa tidak terdapat pengaruh yang signifikan pada kelompok tersebut terhadap *outcome* yang artinya komorbid tersebut tidak efektif dalam mencapai target *outcome* kadar kolesterol total. Hal ini disebabkan karena pada penelitian ini pasien memiliki lebih dari satu komorbid (hipertensi+DM dan Hipertensi+stroke) dan usia pasien yang didominasi oleh usia lebih

dari 60 tahun. Dimana semakin bertambahnya usia maka terjadi penurunan fungsi fisiologis tubuh yang menyebabkan tidak tercapai *outcome* klinis kolesterol total. Penelitian ini sejalan dengan penelitian Rahmawati, 2020⁹ yang menjelaskan bahwa pada pasien dislipidemia dengan komorbid hipertensi+DM terjadi tidak tercapai target terapi pada *outcome* yang disebabkan karena adanya indikasi dari meningkatnya kejadian sindrom metabolik yang merupakan faktor risiko utama penyakit kardiovaskuler (penyakit jantung koroner, stroke dan penyakit arteri koroner)⁹. Penelitian lain menjelaskan terdapat hubungan antara kolesterol total dengan penyakit kardiovaskular (hipertensi, penyakit jantung koroner, stroke) yang dipengaruhi oleh sosiodemografik, gaya hidup, usia, faktor komorbiditas dalam mencapai target *outcome* klinis. Pada keadaan target terapi tidak tercapai dengan statin dan intervensi gaya hidup maka direkomendasikan untuk menambah ezetimibe²².

Pada tabel VII terdapat jumlah sampel sebanyak 47 pasien. Hal ini berbeda dengan jumlah sampel pada tabel I sebanyak 101 responden karena hanya terdapat sebanyak 47 pasien yang memiliki data lengkap kadar trigliserid sebelum dan sesudah pemberian terapi selama 3 bulan dengan komorbid. Tabel VII, menunjukkan *outcome* klinis kadar trigliserid berdasarkan komorbid. Berdasarkan uji *Wilcoxon* nilai sebelum dan sesudah tidak berbeda signifikan ($P > 0,05$). Hal ini menjelaskan bahwa tidak terdapat pengaruh yang signifikan pada kelompok komorbid (hipertensi, diabetes mellitus,

Tabel VII. *Outcome* klinis (kadar trigliserid) berdasarkan komorbid (n=47)

Komorbid	Sebelum (Mean±SD)	Sesudah (Mean±SD)	P
Hipertensi	184,61±93,89	217,77±139,41	0,972 ^a
Diabetes Melitus	227,17±87,67	203,92±56,42	0,583 ^a
Hipertensi + Diabetes Melitus	201,22±80,36	216,44±92,16	0,515 ^a
Hipertensi + Stroke Iskemi	120,5±170,41	168±15,56	0,655 ^a

a: Wicoxon

hipertensi+diabetes mellitus dan hipertensi+stroke iskemia) yang artinya komorbid tidak efektif dalam mencapai *outcome* kadar trigliserid. Hal ini disebabkan karena ada penyakit lain yang mempengaruhi ketercapaian *outcome* klinis sehingga obat tidak efektif terhadap *outcome* klinis. Penelitian ini didukung oleh Mithal dkk (2014)⁸ bahwa lebih dari setengah pasien diabetes dengan dislipidemia tidak dapat mencapai target LDL, meskipun telah memperoleh terapi antidislipidemia sesuai dengan rekomendasi yang dikeluarkan oleh *American Diabetes Association* (ADA)⁸.

Dengan adanya penelitian ini maka dapat memberikan implikasi klinis yaitu sebagai masukan untuk panduan pedoman terapi dislipidemia pada komorbid tertentu. Sehingga dalam memberikan terapi statin dokter perlu mempertimbangkan komorbid karena akan mempengaruhi kolesterol total. Tata kelola komorbid yang baik sangat diperlukan untuk mencapai *outcome* terapi yang optimal serta dokter juga harus benar dalam pemilihan jenis terapi untuk meningkatkan *outcome*. Keterbatasan dalam penelitian ini adalah terdapat banyak data yang tidak adanya data baseline awal sebelum pemberian terapi yang menyebabkan perbedaan jumlah sampel pada 101 pasien dislipidemia pada penelitian ini. Pasien yang memiliki data baseline awal pada kolesterol total hanya sebanyak 70 pasien dan trigliserid sebanyak 47 pasien. Namun, hasil penelitian ini dapat memberikan gambaran mengenai pengaruh komorbid dan jenis terapi terhadap *outcome* klinis pasien.

KESIMPULAN

Terdapat pengaruh komorbid diabetes dan terapi simvastatin terhadap *outcome* klinis kolesterol total pasien dislipidemia yang artinya komorbid diabetes dan terapi simvastatin efektif dalam mencapai *outcome* klinis kadar kolesterol total.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada berbagai pihak yang telah membantu penelitian ini yaitu Puskesmas Jetis Yogyakarta.

DAFTAR PUSTAKA

1. PERKENI. *Panduan Pengelolaan Dislipidemia Di Indonesia -2015*. Juli 2015. PB. PERKENI; 2015.
2. Grover A, Rehan HS, Gupta LK, Yadav M. Correlation of compliance to statin therapy with lipid profile and serum HMGCoA reductase levels in dyslipidemic patients. *Indian Heart J*. 2017;69(1):6-10.
3. Tharaheswari M, Yogamoorthi A. Studies on Dyslipidemia in Diabetic and Non Diabetic Hypertensive Patients. *Am J Phytomedicine Clin Ther*. 2014;2(5):636-643.
4. Arifin AY, Ernawati F, Prihatini M. Hubungan Kadar Glukosa Darah Terhadap Peningkatan Kadar Lemak Darah Pada Populasi Studi Kohor Kecamatan Bogor Tengah 2018 bahwa terjadi peningkatan prevalensi PTM hubungan kadar glukosa darah dikaitkan yang berasal dari darah vena, selanjutnya Laboratori. *J Biotek Medisian Indones Vol; 822019 Hal 87-93*. 2018;vol;

- 8.2.2:87-93.
5. Gemilang B, Yanwirasti Y, Miro S. Hubungan Kadar Trigliserida dan Kolesterol-HDL Terhadap Kadar Alanine Aminotransferase pada Pasien Non Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Kesehat Andalas*. 2016;5(1):179-184.
 6. Rasyid NQ, Muawanah, Rahmawati. Gangguan dislipidemia pada pasien diabetes mellitus. *Pros Semin Has Penelit*. 2018;2018(2014):149-152.
 7. Betaubun, A.M; Nurahmi; Bahrun, U; Pakasi R. Indeks Aterogenik Plasma di Penyakit Diabetes Melitus Tipe 2. *Indones J Clin Pathol Med Lab*. 2015;22(1):82-86.
 8. Mithal A, Majhi D, Shunmugavelu M, Talwarkar PG, Vasawala H, Raza AS. Prevalence of dyslipidemia in adult Indian diabetic patients: A cross sectional study (SOLID). *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(5):642-647.
 9. Rahmawati ND, Dewi Sartika RA. Analisis Faktor-Faktor Risiko Kejadian Dislipidemia pada Karyawan Pria Head Office PT.X, Cakung, Jakarta Timur. *Nutr Diata*. 2020;12(01):1-9.
 10. Pakpahan J, Sarumpaet S, Lubis R. Hubungan Dislipidemia dan Hipertensi Terhadap Kejadian Penyakit Jantung Koroner Pada Anggota Tentara Nasional Indonesian (Tni) < 40 Tahun Di Rumah Sakit Tk Ii Putri Hijau Medan. *J Muara Sains, Teknol Kesehatan, dan Ilmu Kesehat*. 2018;2(1):291-298.
 11. Tan NC, Koh EYL, Goh CC, Goh PSC, Koh KH. A cross-sectional study of gender differences in lifestyle behavior and usage of medications among community-dwelling Asians towards achieving their LDL-Cholesterol treatment goals. *Proc Singapore Healthc*. 2017;26(3):158-165.
 12. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia. Pedoman tatalaksana dislipidemia di Indonesia. *J Kardiol Indones*. 2013;1:1-60.
 13. Qi L, Ding X, Tang W, Li Q, Mao D, Wang Y. Prevalence and risk factors associated with dyslipidemia in Chongqing, China. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(10):13455-13465.
 14. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract*. 2017;23(April):1-87.
 15. Wiratmoko W, Anggunan. Hubungan Antara Kolesterol Total , Trigliserida Dan Status Vaskuler (Abi). *J Med Malahayati*. 2014;1(3):101-106.
 16. Malhotra, N., Keshan, M., dan Agarwal A. DemographIc Assessment and EValuation of DEgree of Lipid Control in High Risk Indian DySlipidemia PatiEnts (DIVERSE Study). *J Assoc Physicians India*. 2016;64:38-46.
 17. Zhu Y, Hu H, Yang J, et al. The efficacy and safety of statin in combination with ezetimibe compared with double-dose statin in patients with high cardiovascular risk: A meta-analysis. *Bosn J Basic Med Sci*. 2020;20(2):169-182.
 18. Riddle M et all. American Diabetes Association standards of medical care in diabetes 2021. *J diabetes care*. 2021;44(1):133. https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2020/12/09/44.Supplement_1.DC1/DC_44_S1_final_copyright_stamped.pdf
 19. Bolli P. Treatment of dyslipidemia: The problem of reaching the goal. *Elsevier*. 2014;236(1):142-143.
 20. Chen YH, Du L, Geng XY, et al. Effects of sulfonylureas on lipids in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Evid Based Med*. 2015;8(3):134-148.
 21. Soelistijo. S. et al. *Pedoman Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa Di Indonesia 2019*. PB. PERKENI;

- 2019.
22. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia. *Panduan Tata Laksana Dislipidemia 2017*. Vol 148. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia; 2017. <https://spesialis1.kardio.fk.unair.ac.id/wp-content/uploads/2021/02/PERKI-DYSLIPIDEMIA-2017.pdf>