

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Gambaran Umum Penelitian

Penelitian ini dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil Padang sebagai salah satu rumah sakit rujukan utama di Provinsi Sumatera Barat yang melayani pasien dengan berbagai kasus kardiovaskular, termasuk pasien yang menjalani tindakan *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI). Penelitian ini sudah lulus kaji etik dan di laksanakan pada bulan mei – juli 2026, perekrutan pasien di lakukan di instalasi rawat inap jantung dengan menggunakan data rekam medis pasien, lalu di lanjutkan di instalasi rawat jalan jantung dan laboratorium patologi klinik saat pasien kontrol ulang. Pasien yang di rekrut yaitu yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Selama periode penelitian, jumlah pasien yang menjalani tindakan PCI cukup beragam dan ada yang berasal dari luar kota padang maupun luar provinsi sumatera barat. Jumlah pasien yang di rekrut yaitu sebanyak 76 pasien, namun tidak semua pasien melakukan pemeriksaan kolesterol lengkap (kolesterol total, LDL, HDL, Trigliserida) dan Fungsi hati (ALT dan AST) di RSUP Dr. M. Djamil padang. Dari jumlah 76 pasien yang di rekrut hanya 32 pasien yang melakukan pemeriksaan kolesterol lengkap dan fungsi hati di RSUP Dr. M.djamil padang. Beberapa pasien ada yang menolak untuk di lakukan pengambilan darah, ada yang tidak kembali kontrol ulang ke RSUP Dr. M. Djamil, dan beberapa pasien yang tidak bisa di hubungi.

Pada periode penelitian di lakukan pengumpulan data dasar (baseline) berupa data demografi, data klinis, dan profil lipid baseline. Kemudian, di lakukan follow up selama 4-6 minggu sampai pemeriksaan laboratorium kontrol dilakukan. Hasil yang di dapatkan di sajikan dalam bentuk microsoft excel dan di analisis menggunakan perangkat statistik SPSS.

B. Karakteristik Demografi

Karakteristik demografi dalam penelitian ini meliputi jenis kelamin dan usia. Deskripsi karakteristik demografi digunakan untuk memberikan gambaran umum mengenai distribusi pasien yang menjadi sampel penelitian. Usia dan jenis kelamin, diketahui berperan dalam kejadian penyakit jantung koroner serta dapat memengaruhi kondisi klinis pasien pasca *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI).

Tabel 4.1 karakteristik demografi pasien

Karakteristik	Jumlah (n)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	27	84,4
Perempuan	5	15,6
Usia (tahun)		
45–54	5	15,6
55–65	16	50
66–74	9	28,1
75–90	2	6,3

Berdasarkan Tabel 4.1, dari 32 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dalam penelitian ini, pasien berjenis kelamin laki-laki yaitu sebanyak 27 orang (84,4%), sedangkan responden perempuan berjumlah 5 orang (15,6%). Hasil ini menunjukkan bahwa pasien laki-laki lebih banyak menjalani tindakan *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI) dibandingkan perempuan selama periode penelitian.

Mayoritas pasien pada penelitian ini yaitu laki-laki, sejalan dengan penelitian visseren dkk yang menyatakan bahwa laki-laki memiliki risiko lebih tinggi mengalami penyakit jantung koroner pada usia yang lebih muda dibandingkan perempuan. Salah satu faktor yang berperan adalah pengaruh hormon estrogen pada perempuan usia reproduktif yang memiliki efek protektif terhadap sistem kardiovaskular. Estrogen diketahui dapat memperbaiki fungsi endotel, meningkatkan kadar *high-density lipoprotein* (HDL), serta menurunkan proses inflamasi dan pembentukan plak aterosklerosis. Setelah memasuki masa menopause, kadar estrogen menurun

sehingga risiko penyakit jantung koroner pada perempuan meningkat dan menjadi lebih mendekati laki-laki (Visseren *et al.*, 2021).

Selain dipengaruhi oleh faktor hormonal, tingginya jumlah pasien laki-laki dalam penelitian ini juga dapat dipengaruhi oleh faktor risiko kardiovaskular seperti kebiasaan merokok, konsumsi alkohol, stres pekerjaan, serta gaya hidup yang kurang sehat. Faktor-faktor tersebut dapat menyebabkan terjadinya disfungsi endotel yang mana dapat menyebabkan proses aterosklerosis sehingga dapat meningkatkan risiko terjadinya sindrom koroner akut yang memerlukan tindakan revaskularisasi seperti PCI (ESC Guidelines, 2023).

Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian Maron dkk yang melaporkan bahwa lebih dari 75% pasien yang menjalani PCI merupakan laki-laki (Maron *et al.*, 2020). Temuan serupa juga dilaporkan oleh Mehran dkk, di mana laki-laki mendominasi populasi pasien penyakit arteri koroner yang menjalani tindakan revaskularisasi (Mehran *et al.*, 2019). Selain itu, pedoman ACC/AHA/SCAI mengenai *Coronary Artery Revascularization* menyatakan bahwa berbagai registri dan uji klinis terkait PCI didominasi pasien laki-laki. Oleh karena itu, tingginya jumlah pasien laki-laki pada penelitian ini dapat dianggap mencerminkan karakteristik populasi pasien penyakit arteri koroner yang menjalani tindakan revaskularisasi.

Berdasarkan karakteristik usia, sebagian besar pasien berada pada kelompok usia 55–65 tahun, yaitu sebanyak 16 orang (50%), diikuti kelompok usia 66–74 tahun sebanyak 9 orang (28,1%), sedangkan kelompok usia 45–54 sebanyak 5 orang (15,6%) dan 75–90 tahun sebanyak 2 orang (6,3%). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian besar pasien yang menjalani PCI berada pada kelompok usia lanjut, terutama di atas 55 tahun.

Meningkatnya kejadian penyakit jantung koroner pada kelompok usia lanjut berkaitan dengan proses penuaan yang menyebabkan perubahan struktur dan fungsi pembuluh darah. Seiring bertambahnya usia, terjadi penurunan elastisitas arteri, peningkatan stres oksidatif, disfungsi endotel, serta akumulasi plak aterosklerosis yang berlangsung secara terus menerus selama bertahun-tahun. Perubahan tersebut menyebabkan risiko terjadinya penyempitan jantung

koroner semakin besar sehingga pasien lebih rentan mengalami sindrom koroner akut dan memerlukan tindakan PCI (Lawton et al., 2022; ESC Guidelines, 2023).

Selain proses penuaan pembuluh darah, peningkatan kejadian penyakit jantung koroner pada usia lanjut juga dipengaruhi oleh paparan faktor risiko kardiovaskular yang berlangsung dalam jangka panjang, seperti hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, kebiasaan merokok, dan obesitas. Kombinasi berbagai faktor risiko tersebut mempercepat perkembangan aterosklerosis sehingga penyakit jantung koroner meningkat secara bermakna setelah usia 55 tahun (Tsao *et al.*, 2023).

Hasil penelitian ini sejalan dengan berbagai penelitian internasional. Pada ISCHEMIA Trial, rerata usia pasien yang menjalani revaskularisasi termasuk PCI adalah 64 tahun, menunjukkan bahwa tindakan revaskularisasi lebih banyak dilakukan pada kelompok usia lanjut (Maron *et al.*, 2020). Demikian pula pada FAME 3 Trial, rerata usia pasien yang menjalani revaskularisasi koroner adalah sekitar 65 tahun, Pedoman ESC mengenai revaskularisasi miokard juga menjelaskan bahwa sebagian besar populasi penelitian PCI terdiri atas pasien usia lanjut karena risiko penyakit arteri koroner meningkat seiring bertambahnya usia (Neumann *et al.*, 2019).

C. Karakteristik Klinis

Karakteristik klinis responden pada penelitian ini meliputi diagnosis saat masuk rumah sakit, jumlah stent yang dipasang saat tindakan PCI, faktor risiko merokok, komorbid, serta penyakit penyerta pasien selama menjalani perawatan. Karakteristik klinis tersebut penting untuk dideskripsikan karena dapat memengaruhi kondisi klinis pasien, keberhasilan tindakan revaskularisasi, maupun respons terhadap terapi statin setelah PCI. Gambaran karakteristik klinis pasien disajikan pada tabel 4.2

Tabel 4.2 Karakteristik klinis pasien penyakit jantung koroner pasca PCI.

Karakteristik	Jumlah (n)	Persentase (%)
Diagnosis		
STEMI	18	56,3
Unstable Angina Pectoris (UAP)	11	34,4
Angina Pectoris Stabil (APS)	3	9,4
Jumlah Stent		
1 stent	24	75,0
2 stent	8	25,0
Faktor Risiko Merokok		
Merokok	26	81,3
Tidak merokok	6	18,8
Komorbid		
Hipertensi	25	78,1
Diabetes Melitus Tipe 2	10	31,3
Congestive Heart Failure (CHF)	9	28,1
Community Acquired Pneumonia (CAP)	7	21,9
Acute Kidney Injury (AKI)	3	9,4
Gastritis	3	9,4
Arthritis Gout	2	6,3
Stroke Iskemik	1	3,1

Berdasarkan tabel 4.2, diagnosis terbanyak adalah *ST-Elevation Myocardial Infarction* (STEMI) sebanyak 18 pasien (56,3%), diikuti *Unstable Angina Pectoris* (UAP) sebanyak 11 pasien (34,4%), sedangkan Angina Pectoris Stabil (APS) ditemukan pada 3 pasien (9,4%). Jumlah pasien STEMI menunjukkan bahwa sebagian besar responden datang dengan kondisi sindrom koroner akut yang memerlukan tindakan revaskularisasi segera untuk mengembalikan perfusi miokard. STEMI terjadi akibat oklusi total arteri koroner yang umumnya disebabkan oleh ruptur plak aterosklerosis disertai pembentukan trombus, sehingga menimbulkan iskemia transmural dan memerlukan reperfusi sesegera mungkin untuk membatasi luas infark miokard (Collet et al., 2023). Menurut *European Society of Cardiology* (ESC) *Guidelines for Acute Coronary Syndromes* 2023, PCI primer merupakan terapi pilihan pada pasien STEMI apabila dapat dilakukan dalam waktu yang direkomendasikan, karena terbukti mampu menurunkan mortalitas,

mempertahankan fungsi ventrikel kiri, dan mengurangi risiko komplikasi jangka panjang (ESC, 2023). Oleh karena itu, tingginya jumlah pasien STEMI dalam penelitian ini sesuai dengan indikasi utama dilakukannya tindakan PCI.

Berdasarkan jumlah stent yang dipasang, sebagian besar pasien memperoleh satu stent, yaitu sebanyak 24 pasien (75,0%), sedangkan 8 pasien (25,0%) memerlukan pemasangan dua stent. Temuan ini menunjukkan bahwa mayoritas pasien hanya memiliki satu lesi koroner yang memerlukan intervensi. Pada praktik klinis, jumlah stent yang digunakan sangat bergantung pada jumlah lesi, panjang lesi, diameter pembuluh darah, serta tingkat kompleksitas penyakit arteri koroner. Pasien dengan penyakit pembuluh darah multipel atau lesi yang lebih panjang umumnya memerlukan lebih dari satu stent untuk memperoleh hasil revaskularisasi yang optimal (Neumann *et al.*, 2019).

Faktor risiko merokok merupakan karakteristik klinis yang paling banyak ditemukan dalam penelitian ini. Sebanyak 26 pasien (81,3%) memiliki riwayat merokok, sedangkan hanya 6 pasien (18,8%) yang tidak merokok. Tingginya proporsi perokok menunjukkan bahwa merokok masih menjadi faktor risiko dominan pada pasien penyakit jantung koroner. Kandungan nikotin dan berbagai zat toksik dalam rokok dapat menyebabkan disfungsi endotel, meningkatkan stres oksidatif, memicu proses inflamasi vaskular, meningkatkan agregasi trombosit, serta mempercepat pembentukan plak aterosklerosis. Selain itu, karbon monoksida dalam asap rokok mengurangi kemampuan darah membawa oksigen sehingga memperberat iskemia miokard pada pasien penyakit arteri koroner (Ishida *et al.*, 2024).

Temuan ini sejalan dengan pedoman ESC Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention tahun 2023 yang menyatakan bahwa merokok merupakan salah satu faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan penyebab terjadinya aterosklerosis, sindrom koroner akut, serta peningkatan risiko kejadian kardiovaskular berulang. Oleh karena itu, penghentian kebiasaan merokok merupakan bagian penting dari pencegahan sekunder pada pasien pasca PCI (Visseren *et al.*, 2021).

Komorbid yang paling banyak ditemukan pada penelitian ini adalah hipertensi, yaitu sebanyak 25 pasien (78,1%), sedangkan 10 pasien (31,3%) memiliki diabetes melitus tipe 2. Tingginya jumlah komorbid hipertensi ini menunjukkan bahwa sebagian besar responden telah memiliki faktor risiko kardiovaskular sebelum mengalami kejadian koroner. Hipertensi menyebabkan peningkatan tekanan pada dinding arteri sehingga mengakibatkan kerusakan endotel, mempercepat infiltrasi lipid ke dalam dinding pembuluh darah, serta meningkatkan pembentukan plak aterosklerosis. Proses tersebut berlangsung terus menerus dan menjadi salah satu mekanisme utama terjadinya penyakit arteri koroner (Williams *et al.*, 2024).

Diabetes melitus tipe 2 juga merupakan komorbid yang sering ditemukan pada pasien pasca PCI. Hiperglikemia kronis meningkatkan pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs), memperburuk disfungsi endotel, meningkatkan stres oksidatif, serta memicu proses inflamasi kronis yang mempercepat perkembangan aterosklerosis. Selain itu, pasien diabetes umumnya memiliki profil lipid aterogenik berupa peningkatan trigliserida, penurunan HDL, dan dominasi partikel LDL kecil padat yang lebih mudah mengalami oksidasi. Kondisi tersebut menyebabkan pasien diabetes memiliki risiko lebih tinggi mengalami kejadian kardiovaskular berulang dibandingkan pasien tanpa diabetes (American Diabetes Association, 2024).

Selain komorbid utama tersebut, beberapa penyakit penyerta juga ditemukan pada responden penelitian. Congestive Heart Failure (CHF) dialami oleh 9 pasien (28,1%), sedangkan Community Acquired Pneumonia (CAP) ditemukan pada 7 pasien (21,9%). Acute Kidney Injury (AKI) dan gastritis masing-masing ditemukan pada 3 pasien (9,4%), artritis gout pada 2 pasien (6,3%), sedangkan stroke iskemik hanya ditemukan pada 1 pasien (3,1%). Adanya penyakit penyerta tersebut menggambarkan bahwa pasien pasca PCI umumnya memiliki kondisi klinis yang kompleks dan sering disertai berbagai komorbid maupun komplikasi yang dapat memengaruhi perjalanan penyakit serta respons terhadap terapi.

Secara keseluruhan, karakteristik klinis responden pada penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian besar pasien merupakan penderita sindrom

koroner akut dengan diagnosis STEMI, memiliki satu stent koroner, didominasi oleh perokok, serta memiliki hipertensi sebagai komorbid utama. Gambaran tersebut sesuai dengan karakteristik pasien penyakit arteri koroner yang dilaporkan dalam berbagai penelitian maupun pedoman internasional.

D. Efektivitas atorvastatin 40 mg pada pasien pasca *percutaneous coronary intervention*

Efektivitas terapi atorvastatin pada pasien penyakit arteri koroner pasca *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI) di nilai berdasarkan perubahan profil lipid. Evaluasi dilakukan dengan membandingkan kadar kolesterol total, *low-density lipoprotein* (LDL), *high-density lipoprotein* (HDL), dan trigliserida sebelum pemberian atorvastatin 40 mg dengan hasil pemeriksaan setelah terapi. Gambaran perubahan profil lipid responden disajikan pada Tabel 4.3.

Tabel 4.3 Profil Lipid Sebelum dan Sesudah Pemberian Atorvastatin 40 mg

Parameter	Sebelum terapi (Mean $\pm$ SD)	Sesudah terapi (Mean $\pm$ SD)	Nilai p	Interpretasi
Kolesterol total	182,72 $\pm$ 45,92	149,69 $\pm$ 35,41	<0,001	Signifikan
LDL	111,88 $\pm$ 40,89	81,41 $\pm$ 52,51	0,001	Signifikan
HDL	40,09 $\pm$ 9,23	44,34 $\pm$ 13,66	0,021	Signifikan
Trigliserida	148,22 $\pm$ 78,62	150,75 $\pm$ 57,25	0,563	Tidak signifikan

1. Efektivitas atorvastatin 40 mg terhadap kadar *low-density lipoprotein* (LDL) pasien pasca PCI

Kadar *low-density lipoprotein* (LDL) merupakan target utama terapi penurun lipid pada pasien dengan penyakit aterosklerotik (Grundy et al., 2019; Mach et al., 2020). Hal ini disebabkan oleh peran LDL dalam proses atherogenesis, yaitu masuknya partikel LDL ke lapisan intima pembuluh darah yang kemudian mengalami oksidasi dan memicu respons inflamasi, pembentukan *foam cell*, serta perkembangan plak aterosklerosis (Libby et al., 2019).

Meskipun tindakan PCI efektif dalam mengatasi penyempitan jantung koroner dengan membuka jantung koroner yang mengalami penyempitan arteri koroner dan mengembalikan aliran darah miokard, prosedur tersebut hanya mengatasi lesi yang diintervensi dan tidak menghilangkan proses aterosklerosis yang terjadi pada seluruh sistem vaskular (Lawton et al., 2022; Neumann et al., 2019). Oleh karena itu, terapi statin tetap penting untuk pencegahan sekunder setelah PCI guna untuk mengurangi progresivitas aterosklerosis, meningkatkan stabilitas plak, dan menurunkan risiko kejadian kardiovaskular berulang seperti infark miokard, stroke, maupun kematian akibat penyakit kardiovaskular (Visseren et al., 2021; Grundy et al., 2019).

Berdasarkan hasil penelitian, rata-rata kadar *low-density lipoprotein* (LDL) sebelum pemberian atorvastatin 40 mg adalah $111,88 \pm 40,89$ mg/dL dan menurun menjadi $81,41 \pm 52,51$ mg/dL setelah terapi. Rata-rata penurunan kadar LDL sebesar 30,47 mg/dL. Hasil uji Wilcoxon Signed Rank Test menunjukkan nilai $p = 0,001$, yang berarti terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik antara kadar LDL sebelum dan sesudah pemberian atorvastatin 40 mg.

Hasil analisis *rank* menunjukkan bahwa 27 pasien (84,4%) mengalami penurunan kadar LDL, sedangkan 5 pasien (15,6%) mengalami peningkatan kadar LDL, dan tidak terdapat pasien dengan kadar LDL yang tetap. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian besar responden memberikan respons yang baik terhadap terapi atorvastatin, meskipun

masih terdapat sejumlah pasien yang belum mengalami penurunan LDL. Variasi respons tersebut dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti kadar LDL awal, kepatuhan terhadap terapi, pola makan, aktivitas fisik, komorbid yang menyertai, maupun variasi respons biologis terhadap statin.

Penurunan kadar LDL pada penelitian ini sejalan dengan mekanisme kerja atorvastatin sebagai golongan *HMG-CoA reductase inhibitor*. Atorvastatin menghambat enzim *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase*, yaitu enzim yang berperan dalam sintesis kolesterol di hati. Penurunan sintesis kolesterol intraseluler akan meningkatkan ekspresi reseptor LDL pada permukaan hepatosit sehingga pengambilan partikel LDL dari sirkulasi meningkat. Akibatnya, kadar LDL dalam plasma menurun dan risiko pembentukan plak aterosklerosis dapat berkurang (Mach *et al.*, 2020).

Selain menurunkan kadar LDL, atorvastatin juga memiliki efek pleiotropik yang memberikan manfaat pada pasien pasca PCI. Efek tersebut meliputi perbaikan fungsi endotel, penurunan stres oksidatif, penghambatan proses inflamasi, serta meningkatkan stabilitas plak aterosklerosis sehingga mengurangi kemungkinan terjadinya ruptur plak dan kejadian kardiovaskular berulang. Oleh karena itu, pemberian statin intensitas tinggi setelah tindakan PCI tidak hanya bertujuan menurunkan kadar kolesterol, tetapi juga memperbaiki kondisi vaskular secara menyeluruh (Collet *et al.*, 2023).

Hasil penelitian ini sejalan dengan *ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes* tahun 2023, yang merekomendasikan pemberian statin intensitas tinggi sedini mungkin pada seluruh pasien sindrom koroner akut tanpa memandang kadar kolesterol awal. Terapi tersebut bertujuan untuk menurunkan kadar LDL sebagai bagian dari pencegahan sekunder setelah tindakan revaskularisasi. Pedoman *ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias* juga merekomendasikan target penurunan LDL sebesar $\geq 50\%$ dari kadar awal dan mencapai kadar LDL < 55 mg/dL pada pasien dengan risiko kardiovaskular sangat tinggi, termasuk pasien pasca PCI (Mach *et al.*,

2020). Hasil penelitian pencapaian target terapi LDL berdasarkan pedoman ESC/EAS di sajikan dalam tabel 4.4.

Tabel 4.4 Pencapaian target terapi LDL berdasarkan pedoman ESC/EAS.

Target Terapi LDL	Jumlah (n)	Persentase (%)
LDL Akhir $\geq 50\%$ atau ≤ 55 mg/dL	15	46,9
LDL Akhir $\leq 50\%$ atau LDL ≥ 55 mg/dL	17	53,1

Berdasarkan hasil penelitian ini, dari 32 pasien sebanyak 15 pasien (46,9%) berhasil mencapai penurunan kadar LDL Akhir $\geq 50\%$ atau ≤ 55 mg/dL, sedangkan 17 pasien (53,1%) belum mencapai target tersebut. Hasil ini menunjukkan bahwa meskipun hampir setengah dari pasien telah mencapai sasaran terapi, sebagian besar pasien masih belum memenuhi target lipid yang direkomendasikan untuk pasien dengan risiko kardiovaskular sangat tinggi, termasuk pasien pasca *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI).

Belum tercapaian target LDL pada penelitian ini kemungkinan dipengaruhi oleh beberapa faktor. Karakteristik responden menunjukkan bahwa sebagian besar pasien memiliki faktor risiko dan komorbid seperti hipertensi, diabetes melitus, serta riwayat merokok yang tinggi. Kondisi tersebut diketahui dapat mempercepat proses aterosklerosis serta memengaruhi metabolisme lipid sehingga respons terhadap terapi statin menjadi lebih bervariasi. Selain itu, kadar LDL awal yang cukup tinggi pada sebagian responden menyebabkan penurunan yang dicapai setelah terapi belum cukup untuk mencapai target < 55 mg/dL.

Pedoman ESC/EAS 2019 merekomendasikan bahwa pasien dengan penyakit arteri koroner yang telah menjalani PCI dikategorikan sebagai pasien dengan risiko kardiovaskular sangat tinggi (*very high cardiovascular risk*). Oleh karena itu, target terapi yang dianjurkan adalah penurunan kadar LDL minimal 50% dari nilai awal dan kadar LDL akhir < 55 mg/dL.

Faktor lain yang juga perlu dipertimbangkan adalah kepatuhan pasien dalam mengonsumsi obat, penerapan modifikasi gaya hidup, pola makan, aktivitas fisik, interaksi obat, maupun variasi genetik yang memengaruhi metabolisme atorvastatin. Respons terhadap statin memang berbeda pada setiap individu sehingga tidak semua pasien dapat mencapai target LDL meskipun telah mendapatkan statin intensitas tinggi (Mach *et al.*, 2020).

Pada pasien pasca-PCI, penggunaan beberapa obat secara bersamaan dapat menjadi salah satu faktor yang memengaruhi respons terhadap atorvastatin. Pasien umumnya mendapatkan terapi antiplatelet, antihipertensi, antiangina, pompa proton inhibitor, serta obat lainnya sehingga kemungkinan interaksi obat perlu diperhatikan. Atorvastatin dimetabolisme melalui enzim CYP3A4, sehingga penggunaan obat yang menghambat enzim tersebut, seperti klaritromisin, eritromisin, diltiazem, verapamil, dan amiodaron, dapat meningkatkan konsentrasi atorvastatin dalam darah. Sebaliknya, obat yang menginduksi CYP3A4, seperti rifampisin, dapat meningkatkan metabolisme atorvastatin dan secara teoritis menurunkan paparannya sehingga efek penurunan LDL dapat menjadi kurang optimal (Wiggins *et al.*, 2016).

Selain interaksi farmakokinetik dan polifarmasi pada pasien pasca-PCI juga dapat memengaruhi kepatuhan pasien terhadap penggunaan obat. Regimen pengobatan yang terdiri dari beberapa jenis obat dapat meningkatkan kompleksitas terapi dan dapat menyebabkan pasien tidak mengonsumsi atorvastatin secara teratur. Kondisi tersebut dapat menyebabkan variasi respons penurunan LDL antar pasien meskipun mendapatkan regimen statin dengan intensitas yang sama. Namun, dalam penelitian ini interaksi obat dan tingkat kepatuhan belum dianalisis secara khusus, sehingga pengaruhnya terhadap persentase penurunan LDL belum dapat dipastikan. Faktor tersebut dapat menjadi salah satu kemungkinan yang menjelaskan variasi respons terhadap atorvastatin selain faktor biologis dan karakteristik klinis pasien (Wiggins *et al.*, 2016; Newman *et al.*, 2019).

Meskipun demikian, penurunan kadar LDL yang diperoleh pada penelitian ini tetap memiliki makna klinis yang penting. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa setiap penurunan kadar LDL berhubungan dengan penurunan risiko kejadian kardiovaskular mayor, termasuk infark miokard berulang, stroke iskemik, serta kebutuhan revaskularisasi ulang. Oleh karena itu, keberhasilan terapi sebaiknya tidak hanya dinilai berdasarkan perubahan kadar LDL secara statistik, tetapi juga melalui pencapaian target terapi yang direkomendasikan dalam pedoman klinis. Pada pasien yang belum mencapai target, pedoman ESC/EAS merekomendasikan evaluasi kepatuhan terapi, optimalisasi modifikasi gaya hidup, serta mempertimbangkan penambahan terapi nonstatin seperti ezetimibe apabila target LDL belum tercapai meskipun telah menggunakan statin intensitas tinggi (Collet *et al.*, 2023; Mach *et al.*, 2020).

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian RACING Trial yang menunjukkan bahwa terapi statin mampu menurunkan kadar LDL secara bermakna pada pasien penyakit arteri koroner, meskipun pencapaian target LDL dipengaruhi oleh intensitas terapi dan penggunaan kombinasi dengan ezetimibe. Penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa tidak seluruh pasien yang menggunakan statin dosis tinggi dapat mencapai target LDL sesuai rekomendasi pedoman, sehingga pada beberapa pasien diperlukan terapi tambahan untuk memperoleh kontrol lipid yang optimal (Kim *et al.*, 2022).

Hasil penelitian ini memberikan gambaran bahwa atorvastatin 40 mg efektif menurunkan kadar LDL pada pasien pasca PCI, namun efektivitas tersebut masih perlu dioptimalkan agar lebih banyak pasien mencapai target LDL yang direkomendasikan. Secara klinis, penurunan kadar LDL yang diperoleh pada penelitian ini tetap memiliki arti penting karena berbagai penelitian menunjukkan bahwa setiap penurunan kadar LDL akan berkontribusi terhadap penurunan risiko kejadian kardiovaskular mayor, termasuk infark miokard berulang, stroke, dan kematian akibat penyakit kardiovaskular. Oleh karena itu, walaupun rata-rata kadar LDL belum mencapai target yang direkomendasikan, pemberian atorvastatin 40 mg

tetap memberikan manfaat sebagai terapi pencegahan sekunder pada pasien pasca PCI.

2. Efektivitas atorvastatin 40 mg terhadap kadar kolesterol total pasien pasca PCI

Berdasarkan hasil penelitian, kadar kolesterol total mengalami penurunan dari $182,72 \pm 45,92$ mg/dL menjadi $149,69 \pm 35,41$ mg/dL, dengan hasil uji *paired t-test* menunjukkan nilai $p < 0,001$. Hasil ini menunjukkan bahwa terapi atorvastatin secara signifikan menurunkan kadar kolesterol total pada pasien pasca PCI. Hasil penelitian ini juga sejalan dengan pedoman *ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias* (Mach et al., 2020) yang menyatakan bahwa statin intensitas tinggi merupakan terapi utama untuk menurunkan kadar kolesterol pada pasien dengan risiko kardiovaskular sangat tinggi, termasuk pasien pasca PCI.

Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa atorvastatin efektif dalam memperbaiki profil lipid pada pasien penyakit jantung koroner setelah tindakan revaskularisasi. Penurunan kolesterol total merupakan salah satu indikator keberhasilan terapi statin karena sebagian besar kolesterol total tersusun atas kolesterol LDL yang bersifat aterogenik. Dengan menurunnya kadar kolesterol total, risiko berkembangnya aterosklerosis, pembentukan plak baru, serta kejadian kardiovaskular berulang diharapkan ikut menurun. Meskipun demikian, besarnya penurunan kolesterol total tidak selalu menggambarkan keberhasilan terapi secara menyeluruh, karena pada pasien risiko sangat tinggi seperti pasca PCI, target utama terapi menurut guideline adalah penurunan kadar LDL, bukan hanya kolesterol total (Mach et al., 2021).

Penurunan kadar kolesterol total pada penelitian ini yaitu melalui mekanisme kerja atorvastatin sebagai inhibitor enzim *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase*, yaitu enzim utama yang mengatur proses sintesis kolesterol di hati. Penghambatan enzim tersebut mengurangi pembentukan kolesterol di dalam hepatosit, sehingga terjadi

peningkatan jumlah reseptor LDL pada permukaan sel hati. Peningkatan jumlah reseptor LDL ini akan meningkatkan pengambilan partikel LDL dari sirkulasi darah sehingga terjadi penurunan kadar kolesterol total. Walaupun terjadi penurunan yang bermakna, masih terdapat pasien yang memiliki kadar kolesterol total relatif tinggi setelah terapi. Kondisi ini dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti usia lanjut, fungsi hati, faktor genetik yang memengaruhi metabolisme statin, serta keberadaan penyakit penyerta seperti diabetes melitus, hipertensi, penyakit ginjal kronis dan lainnya. Selain itu, kadar kolesterol awal yang lebih tinggi pada sebagian pasien juga menyebabkan penurunan yang diperlukan menjadi lebih besar sehingga tidak semua pasien dapat mencapai kadar yang lebih rendah dalam waktu yang sama.

Faktor lain yang di duga berperan terhadap belum optimalnya penurunan kolesterol total adalah faktor gaya hidup dan kepatuhan pasien terhadap terapi. Pedoman ESC/EAS 2023 menjelaskan bahwa keberhasilan terapi dislipidemia tidak hanya ditentukan oleh pemberian statin, tetapi juga dipengaruhi oleh modifikasi gaya hidup yang meliputi pembatasan konsumsi lemak jenuh dan lemak trans, peningkatan konsumsi serat, pengendalian berat badan, aktivitas fisik secara teratur, penghentian merokok, serta pembatasan konsumsi alkohol. Pada praktik klinis, pasien pasca PCI sering kali memiliki beberapa faktor risiko seperti diabetes melitus, hipertensi, obesitas, maupun kebiasaan merokok yang dapat mempertahankan kadar kolesterol tetap tinggi walaupun telah mendapatkan terapi statin. Selain itu, kepatuhan minum obat juga menjadi faktor penting. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pasien yang tidak mengonsumsi statin secara teratur memiliki penurunan kolesterol yang lebih rendah dibandingkan pasien dengan kepatuhan tinggi (Delgado *et al*, 2023).

penelitian dari Kim dkk melalui RACING Trial melaporkan bahwa terapi penurun lipid intensif mampu memberikan kontrol lipid yang lebih baik pada pasien penyakit arteri koroner (Kim *et al.*, 2022). Meskipun demikian, beberapa penelitian juga melaporkan bahwa sebagian pasien tetap belum mencapai target lipid meskipun telah menggunakan statin dosis

tinggi. Oleh karena itu, guideline ESC/EAS 2021 merekomendasikan evaluasi ulang terhadap respons terapi setelah 4–6 minggu dan mempertimbangkan penambahan ezetimibe atau inhibitor PCSK9 apabila target lipid belum tercapai ((Mach *et al.*, 2021). Dengan demikian, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa atorvastatin efektif menurunkan kolesterol total pada pasien pasca PCI, namun optimalisasi terapi dan pengendalian faktor risiko lain tetap diperlukan agar manfaat klinis yang diperoleh menjadi lebih maksimal.

3. Efektivitas atorvastatin 40 mg terhadap kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) pasien pasca PCI.

Pada parameter HDL, terdapat peningkatan rerata dari $40,09 \pm 9,23$ mg/dL menjadi $44,34 \pm 13,66$ mg/dL, dengan $p = 0,021$, sehingga peningkatan tersebut bermakna secara statistik. Walaupun peningkatan HDL bukan merupakan target utama terapi statin, peningkatan ini menunjukkan adanya perbaikan profil lipid secara keseluruhan. HDL berperan dalam proses *reverse cholesterol transport*, yaitu mengangkut kolesterol dari jaringan perifer kembali ke hati untuk dieliminasi, sehingga berkontribusi terhadap perlindungan aterosklerosis (Rosenson *et al.*, 2018). Kadar HDL digunakan sebagai penanda risiko, kadar HDL yang sangat rendah (< 40 mg/dL pada pria dan < 50 mg/dL pada wanita) menandakan risiko penyakit jantung yang lebih tinggi (Mach *et al.*, 2020).

Peningkatan kadar HDL pada penelitian ini dapat dijelaskan melalui mekanisme kerja atorvastatin yang tidak hanya menghambat enzim *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A* (HMG-CoA) reduktase sehingga menurunkan sintesis kolesterol di hati, tetapi juga meningkatkan jumlah reseptor LDL dan memperbaiki metabolisme lipoprotein. Penurunan kadar *very low-density lipoprotein* (VLDL) dan *low-density lipoprotein* (LDL) akibat terapi statin dapat mengurangi pertukaran trigliserida dan ester kolesterol yang dimediasi oleh *cholesteryl ester transfer protein* (CETP), sehingga konsentrasi HDL dapat meningkat secara bertahap. Meskipun demikian, efek statin terhadap HDL relatif kecil, umumnya hanya

meningkatkan kadar HDL sekitar 5–10%, jauh lebih rendah dibandingkan efeknya terhadap penurunan LDL (Rosenson *et al.*, 2018).

Hasil penelitian ini sejalan dengan literatur yang menyatakan bahwa atorvastatin dapat meningkatkan kadar HDL, meskipun peningkatannya tidak sebesar efeknya terhadap penurunan kadar LDL. Menurut Endotext, terapi statin secara umum dapat meningkatkan kadar HDL sekitar 5–10%, dengan besarnya peningkatan dipengaruhi oleh jenis dan dosis statin, kadar HDL awal, serta karakteristik klinis pasien. mekanisme kerja statin yaitu menurunkan kadar LDL melalui penghambatan enzim *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A* (HMG-CoA) reduktase, sedangkan peningkatan kadar HDL merupakan efek tambahan yang berperan memperbaiki perbaikan profil lipid secara keseluruhan (Feingold *et al.*, 2024).

Selain efek farmakologis atorvastatin, peningkatan HDL pada penelitian ini juga dapat dipengaruhi oleh perubahan gaya hidup yang umumnya dianjurkan setelah tindakan PCI, seperti berhenti merokok, meningkatkan aktivitas fisik, mengurangi konsumsi lemak jenuh, dan memperbaiki pola makan. Perubahan gaya hidup tersebut diketahui dapat meningkatkan kadar HDL secara bertahap, sehingga kemungkinan turut mendukung hasil yang diperoleh dalam penelitian ini.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terapi atorvastatin 40 mg pada pasien pasca PCI tidak hanya memberikan efek utama berupa penurunan LDL, tetapi juga memperbaiki profil lipid melalui peningkatan kadar HDL yang bermakna secara statistik. Meskipun peningkatan HDL bukan merupakan sasaran utama terapi menurut pedoman ESC/EAS, perbaikan ini tetap mencerminkan respons metabolik yang baik terhadap terapi statin dan berpotensi memberikan manfaat tambahan dalam menurunkan risiko aterosklerosis serta kejadian kardiovaskular berulang apabila disertai dengan pencapaian target kadar LDL dan pengendalian faktor risiko lainnya.

4. Efektivitas atorvastatin 40 mg terhadap kadar trigliserida pasien pasca *percuneous coronary intervantion*.

Berdasarkan hasil penelitian, kadar trigliserida tidak menunjukkan perubahan yang bermakna. Rerata kadar trigliserida berubah dari $148,22 \pm 78,62$ mg/dL menjadi $150,75 \pm 57,25$ mg/dL, dengan $p = 0,563$. Hasil ini menunjukkan bahwa terapi atorvastatin dalam penelitian ini belum memberikan pengaruh yang signifikan terhadap kadar trigliserida. Meskipun statin memang memiliki efek menurunkan trigliserida, namun besarnya efek sangat bergantung pada kadar trigliserida awal.

Tidak ditemukannya penurunan trigliserida yang bermakna pada penelitian ini dapat dijelaskan oleh kadar trigliserida awal pasien yang relatif tidak terlalu tinggi. Rerata kadar trigliserida sebelum terapi sebesar $148,22$ mg/dL, yang berada di bawah batas hipertrigliseridemia sedang menurut pedoman ACC/AHA maupun ESC/EAS. Literatur menunjukkan bahwa efek penurunan trigliserida oleh statin akan semakin besar pada pasien dengan kadar trigliserida awal ≥ 200 mg/dL, sedangkan pada pasien dengan kadar trigliserida normal atau hanya sedikit meningkat, penurunannya cenderung minimal dan sering kali tidak mencapai signifikansi (Miller *et al.*, 2011; Feingold *et al*, 2024). Hal ini menunjukkan bahwa manfaat utama atorvastatin pada kelompok pasien penelitian ini tetap lebih dominan terhadap penurunan LDL dibandingkan trigliserida.

Secara farmakologis, atorvastatin merupakan statin yang bekerja dengan menghambat enzim *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A* (HMG-CoA) reduktase sehingga menurunkan sintesis kolesterol di hati. Mekanisme ini meningkatkan jumlah reseptor LDL pada permukaan hepatosit sehingga meningkatkan pembersihan LDL dari sirkulasi. Penurunan kadar trigliserida oleh statin terjadi secara tidak langsung melalui penurunan produksi *very low-density lipoprotein* (VLDL), yang merupakan lipoprotein utama pembawa trigliserida dalam plasma. Oleh karena itu, efek atorvastatin terhadap trigliserida umumnya lebih kecil dan lebih bervariasi dibandingkan efeknya terhadap LDL (Feingold *et al*, 2024).

Pada penelitian ini, rerata kadar trigliserida sebelum terapi sebesar 148,22 mg/dL, menunjukkan bahwa sebagian besar pasien tidak mengalami hipertrigliseridemia yang berat, sehingga perubahan kadar trigliserida setelah terapi atorvastatin tidak terlalu besar. Selain itu, kadar trigliserida dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti pola makan, konsumsi karbohidrat sederhana, obesitas, diabetes melitus, aktivitas fisik, serta waktu pengambilan sampel darah, sehingga perubahan kadar trigliserida cenderung lebih bervariasi dibandingkan LDL (Grundy *et al.*, 2019).

Faktor lain yang kemungkinan memengaruhi hasil penelitian adalah lama pemberian terapi. Evaluasi profil lipid pada penelitian ini dilakukan dalam periode tindak lanjut yang relatif singkat setelah tindakan PCI. Meskipun efek penurunan LDL oleh atorvastatin umumnya sudah tampak dalam waktu 4–6 minggu, perubahan kadar trigliserida pada sebagian pasien dapat berlangsung lebih lambat dan sangat dipengaruhi oleh keberhasilan modifikasi gaya hidup, termasuk kepatuhan terhadap diet rendah lemak, peningkatan aktivitas fisik, pengendalian berat badan, serta kontrol kadar glukosa darah pada pasien diabetes. Oleh karena itu, tidak signifikannya perubahan trigliserida dalam penelitian ini tidak serta-merta menunjukkan bahwa atorvastatin tidak efektif, tetapi lebih mencerminkan bahwa efek terhadap trigliserida dipengaruhi oleh banyak faktor selain terapi obat.

Hasil penelitian ini juga sejalan dengan pedoman ESC/EAS yang menyatakan bahwa sasaran utama terapi statin adalah penurunan kadar LDL karena bukti ilmiah mengenai manfaat klinisnya jauh lebih kuat dibandingkan penurunan trigliserida. Penurunan trigliserida dianggap sebagai manfaat tambahan (*additional benefit*) yang umumnya lebih nyata pada pasien dengan hipertrigliseridemia. Oleh karena itu, apabila kadar trigliserida tetap tinggi meskipun pasien telah mendapatkan terapi statin optimal, maka evaluasi terhadap faktor penyebab sekunder serta pertimbangan pemberian terapi tambahan, seperti fibrat atau asam lemak omega-3 pada kondisi tertentu, dapat dipertimbangkan sesuai indikasi klinis (Mach *et al.*, 2020).

Secara klinis, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa atorvastatin 40 mg pada pasien pasca PCI tetap memberikan manfaat sebagai terapi penurun lipid, meskipun tidak menghasilkan penurunan kadar trigliserida yang bermakna. Temuan ini menegaskan bahwa keberhasilan terapi statin sebaiknya tidak hanya dinilai berdasarkan perubahan trigliserida, tetapi terutama berdasarkan kemampuan mencapai target penurunan LDL sesuai pedoman. Di sisi lain, pengendalian kadar trigliserida tetap memerlukan pendekatan yang komprehensif melalui kombinasi terapi farmakologis, modifikasi gaya hidup, dan pengendalian faktor risiko metabolik yang mendasari.

E. Keamanan atorvastatin pada pasien penyakit jantung koroner pasca PCI

Keamanan terapi atorvastatin dalam penelitian ini dievaluasi berdasarkan parameter fungsi hati, yaitu kadar serum *glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT/AST) dan serum *glutamic pyruvic transaminase* (SGPT/ALT). Parameter ini dipilih karena peningkatan enzim transaminase merupakan salah satu efek samping yang perlu dipantau selama penggunaan statin, meskipun kejadiannya relatif jarang. Berdasarkan pedoman 2018 *AHA/ACC Guideline on the Management of Blood Cholesterol* dan 2019 *ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias*, peningkatan kadar AST atau ALT hingga ≥ 3 kali batas atas nilai normal (upper limit of normal/ULN) merupakan indikator yang perlu dievaluasi lebih lanjut karena dapat mengindikasikan hepatotoksisitas akibat terapi statin (Grundy *et al.*, 2019; Mach *et al.*, 2020). Hasil penelitian keamanan atorvastatin pada pasien pasca *percutaneous coronary intervention* di sajikan dalam tabel 4.5

Tabel 4.5 Keamanan atorvastatin pada pasien pasca percutaneous coronary intervention (PCI)

Parameter	ULN	Kriteria Keamanan	n	%	Interpretasi
SGOT (AST)	< 31	< 3 × ULN (<114 U/L)	32	100	Memenuhi kriteria keamanan
		≥ 3 × ULN (≥114 U/L)	0	0	Tidak ditemukan hepatotoksisitas
SGPT (ALT)	<32	< 3 × ULN (<123 U/L)	32	100	Memenuhi kriteria keamanan
		≥ 3 × ULN (≥123 U/L)	0	0	Tidak ditemukan hepatotoksisitas

Hasil penelitian menunjukkan bahwa seluruh pasien (100%) memiliki kadar SGOT <3× ULN (<114 U/L) dan SGPT <3× ULN (<123 U/L). Tidak ditemukan pasien dengan peningkatan kadar SGOT maupun SGPT yang mencapai atau melebihi 3 kali batas atas nilai normal, sehingga tidak ditemukan kejadian hepatotoksisitas selama penggunaan atorvastatin pada periode penelitian. Temuan ini menunjukkan bahwa terapi atorvastatin yang diberikan kepada pasien penyakit jantung koroner pasca *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI) memiliki profil keamanan yang baik terhadap fungsi hati.

Secara farmakologis, atorvastatin bekerja dengan menghambat enzim 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase di hati sehingga menurunkan sintesis kolesterol dan meningkatkan jumlah reseptor LDL. Meskipun metabolisme statin terjadi di hati, peningkatan kadar transaminase yang jarang terjadi. Peningkatan ringan AST atau ALT yang tidak mencapai 3× ULN umumnya bersifat sementara, tidak disertai kerusakan hepatoseluler yang bermakna, dan tidak memerlukan penghentian terapi (Brunton *et al.*, 2023).

Hasil penelitian ini sejalan dengan berbagai uji klinis yang menunjukkan bahwa kejadian peningkatan transaminase akibat penggunaan

atorvastatin relatif rendah. Dalam penelitian TNT (Treating to New Targets), peningkatan kadar AST atau ALT ≥ 3 kali batas atas normal hanya ditemukan pada sekitar 1–2% pasien yang mendapatkan atorvastatin dosis tinggi (LaRosa *et al.*, 2005). Tinjauan sistematis dari Karahalil juga menyimpulkan bahwa efek samping hati akibat statin merupakan kejadian yang jarang, dengan insidensi kurang dari 1%, dan sebagian besar peningkatan transaminase bersifat ringan serta akan kembali normal meskipun terapi tetap dilanjutkan (Karahalil *et al.*, 2017).

Temuan penelitian ini juga mendukung rekomendasi pedoman ESC/EAS dan ACC/AHA, yang menyatakan bahwa peningkatan ringan enzim hati tidak menjadi alasan untuk menghentikan terapi statin. Penghentian atau penyesuaian terapi baru dipertimbangkan apabila kadar AST atau ALT meningkat hingga ≥ 3 kali batas atas nilai normal atau disertai gejala klinis yang mengarah pada gangguan fungsi hati (Mach *et al.*, 2020; Grundy *et al.*, 2019).

Berdasarkan hasil tersebut, dapat disimpulkan bahwa penggunaan atorvastatin pada pasien penyakit arteri koroner pasca PCI dalam penelitian ini aman terhadap fungsi hati, karena tidak ditemukan peningkatan kadar SGOT maupun SGPT yang mencapai ≥ 3 kali batas atas nilai normal, yang merupakan kriteria hepatotoksisitas menurut pedoman klinis. Oleh karena itu, atorvastatin dapat dipertahankan sebagai terapi penurunan lipid pada pasien pasca PCI dengan tetap melakukan pemantauan fungsi hati sesuai indikasi klinis.

F. Perbandingan Golongan Obat Statin

Statin merupakan terapi utama untuk menurunkan kadar LDL dan mencegah kejadian kardiovaskular pada pasien dengan penyakit kardiovaskular aterosklerotik (atherosclerotic cardiovascular disease/ASCVD) (Grundy *et al.*, 2018). Statin bekerja dengan menghambat enzim 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase yang berperan dalam sintesis kolesterol di hati. Penghambatan enzim tersebut meningkatkan ekspresi reseptor LDL pada hepatosit sehingga meningkatkan pengambilan LDL dari sirkulasi dan menurunkan kadar LDL plasma (Adhyaru *et al.*, 2018).

Berdasarkan intensitas penurunan LDL, terapi statin dibedakan menjadi intensitas rendah, sedang, dan tinggi. Statin intensitas tinggi terdiri atas atorvastatin 40–80 mg dan rosuvastatin 20–40 mg yang secara umum mampu menurunkan LDL $\geq 50\%$ dari kadar awal. Statin intensitas sedang meliputi atorvastatin 10–20 mg, rosuvastatin 5–10 mg, simvastatin 20–40 mg, pravastatin 40–80 mg, lovastatin 40 mg, fluvastatin 40 mg dua kali sehari atau 80 mg sekali sehari, serta pitavastatin 1–4 mg. Statin intensitas rendah meliputi simvastatin 10 mg, pravastatin 10–20 mg, lovastatin 20 mg, dan fluvastatin 20–40 mg dengan kemampuan penurunan LDL $< 30\%$ (Grundy *et al.*, 2018).

Simvastatin merupakan statin yang memiliki bukti klinis dalam menurunkan kejadian kardiovaskular dan masih digunakan sebagai salah satu pilihan terapi penurun lipid (Newman *et al.*, 2019). Namun, simvastatin pada dosis 20–40 mg dikategorikan sebagai statin intensitas sedang sehingga secara umum menghasilkan penurunan LDL yang lebih rendah dibandingkan atorvastatin 40–80 mg dan rosuvastatin 20–40 mg yang termasuk statin intensitas tinggi (Grundy *et al.*, 2018). Dengan demikian, pada pasien dengan risiko kardiovaskular sangat tinggi yang membutuhkan penurunan LDL $\geq 50\%$, statin intensitas tinggi lebih sesuai dibandingkan penggunaan simvastatin pada dosis intensitas sedang (Mach *et al.*, 2020).

Dari aspek keamanan, simvastatin memiliki karakteristik metabolisme hepatic melalui CYP3A4 sehingga interaksi dengan inhibitor CYP3A4 dapat meningkatkan paparan obat dan risiko miopati. Risiko miopati dan rhabdomiolisis juga dapat meningkat pada penggunaan dosis simvastatin yang lebih tinggi serta pada kondisi yang meningkatkan konsentrasi obat. Oleh karena itu, pemilihan dosis simvastatin perlu mempertimbangkan interaksi obat dan karakteristik klinis pasien (Adhyaru *et al.*, 2018).

Pravastatin juga merupakan salah satu statin yang efektif dalam menurunkan LDL dan memiliki manfaat dalam pencegahan kejadian kardiovaskular (Mach *et al.*, 2020). Namun, pravastatin 40–80 mg termasuk dalam kategori statin intensitas sedang sehingga besarnya penurunan LDL yang diharapkan lebih rendah dibandingkan atorvastatin dan rosuvastatin pada dosis intensitas tinggi. Oleh karena itu, apabila target terapi membutuhkan

penurunan LDL $\geq 50\%$, pedoman lebih mengutamakan penggunaan statin intensitas tinggi dibandingkan pravastatin pada dosis intensitas sedang (Grundy *et al.*, 2018). Dari aspek keamanan, pravastatin memiliki karakteristik metabolisme yang berbeda dari atorvastatin dan simvastatin serta relatif lebih sedikit bergantung pada metabolisme CYP3A4. Karakteristik tersebut dapat memberikan keuntungan pada pasien yang menggunakan beberapa obat secara bersamaan karena potensi interaksi melalui CYP3A4 relatif lebih rendah (Adhyaru *et al.*, 2018). Namun, pravastatin tetap dapat menyebabkan efek samping terkait otot maupun peningkatan transaminase sehingga pemantauan klinis tetap diperlukan (Newman *et al.*, 2019).

Lovastatin dan fluvastatin juga memiliki efek menurunkan kadar LDL, tetapi potensi penurunan LDL keduanya secara umum lebih rendah dibandingkan atorvastatin dan rosuvastatin. Lovastatin pada dosis 20 mg termasuk statin intensitas rendah, sedangkan dosis 40 mg termasuk intensitas sedang (Adhyaru *et al.*, 2018). Fluvastatin pada dosis 20–40 mg termasuk intensitas rendah dan dosis 80 mg termasuk intensitas sedang. Oleh karena itu, lovastatin dan fluvastatin bukan merupakan pilihan utama apabila diperlukan penurunan LDL $\geq 50\%$ pada pasien dengan risiko kardiovaskular sangat tinggi (Mach *et al.*, 2020). Dari aspek keamanan, lovastatin memiliki metabolisme yang terutama melibatkan CYP3A4 sehingga interaksi obat dapat meningkatkan risiko toksisitas otot. Fluvastatin terutama dimetabolisme melalui CYP2C9 dan memiliki profil interaksi yang berbeda dibandingkan atorvastatin dan simvastatin. Meskipun demikian, kedua obat tersebut tetap dapat menyebabkan efek samping terkait otot dan perubahan enzim hati, sehingga penggunaannya perlu mempertimbangkan kondisi klinis dan obat lain yang digunakan pasien (Adhyaru *et al.*, 2018).

Statin dengan intensitas tinggi seperti atorvastatin 40–80 mg dan rosuvastatin 20–40 mg, direkomendasikan dalam pedoman European Society of Cardiology (ESC) maupun American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA). Penelitian yang dilakukan oleh Agrawal *et al.* menunjukkan bahwa pemberian atorvastatin 40 mg maupun 80 mg memberikan kemampuan yang relatif sebanding dalam menurunkan kadar

LDL serta memperbaiki parameter profil lipid lainnya pada pasien dengan penyakit jantung koroner (Agrawal *et al.*, 2018). Hasil yang sama dilaporkan oleh Rahhal *et al.*, yang menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna dalam efektivitas penurunan LDL antara atorvastatin 40 mg dan 80 mg pada pasien dengan sindrom koroner akut. Hasil tersebut menunjukan bahwa peningkatan dosis atorvastatin tidak selalu menghasilkan penurunan LDL yang jauh lebih besar, khususnya pada pasien yang telah memberikan respons terapi yang baik terhadap dosis yang lebih rendah (Rahhal *et al.*, 2021)

Walaupun statin intensitas tinggi terbukti efektif dalam menurunkan LDL, pencapaian target LDL yang direkomendasikan masih menjadi tantangan pada sebagian besar pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi. Allahyari *et al.* melaporkan bahwa sebagian besar pasien pasca infark miokard yang telah menerima terapi statin intensitas tinggi masih belum mencapai target LDL berdasarkan rekomendasi ESC/EAS (Allahyari *et al.*, 2020), sejalan dengan hasil temuan yang didapatkan pada penelitian ini bahwa tidak semua pasien mencapai target LDL sesuai rekomendasi ESC/EAS. Kondisi tersebut menggambarkan masih adanya kesenjangan antara target yang ditetapkan dalam pedoman dengan penerapannya dalam praktik klinis. Beberapa faktor yang dapat berkontribusi terhadap kondisi tersebut meliputi rendahnya kepatuhan pasien terhadap terapi, adanya variasi respons individual terhadap statin, penyakit penyerta, terbatasnya penggunaan terapi kombinasi penurunan lipid, serta kemungkinan terjadinya interaksi obat.

Penelitian Roy *et al.* juga memberikan temuan mengenai penggunaan atorvastatin dan rosuvastatin pada pasien pasca PCI dengan membandingkan atorvastatin 80 mg dan rosuvastatin 40 mg. Kedua kelompok terapi menunjukkan efektivitas klinis yang relatif serupa dalam mencegah kejadian kardiovaskular, tetapi atorvastatin 80 mg menunjukkan pengendalian kadar high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) yang lebih baik. Penurunan kadar hs-CRP tersebut menunjukan adanya penurunan proses inflamasi yang merupakan salah satu mekanisme penting dalam perkembangan aterosklerosis. Selain itu, kelompok yang memperoleh atorvastatin menunjukkan kejadian efek samping yang lebih rendah, khususnya keluhan gastrointestinal seperti

gastritis dan *gastroesophageal reflux disease* (GERD). Atorvastatin juga dilaporkan memiliki profil *cost-effectiveness* yang lebih baik dibandingkan rosuvastatin (Roy *et al.*, 2020).

Jika dikaji bersama hasil temuan dari beberapa penelitian-penelitian sebelumnya, menunjukkan bahwa atorvastatin dan rosuvastatin mempunyai efektivitas yang relatif sebanding sebagai statin intensitas tinggi, sehingga belum terdapat bukti yang secara konsisten menunjukkan keunggulan salah satu obat dibandingkan yang lainnya. Kesamaan efektivitas tersebut tidak berarti bahwa pemilihan antara atorvastatin dan rosuvastatin dapat dilakukan tanpa mempertimbangkan kondisi individual pasien. Perbedaan karakteristik farmakokinetik kedua obat dapat menjadi salah satu faktor dalam menentukan pilihan terapi. Atorvastatin terutama dimetabolisme melalui enzim CYP3A4, sedangkan rosuvastatin mengalami metabolisme melalui jalur CYP dalam jumlah yang lebih terbatas mengalami interaksi obat. Oleh sebab itu, pada pasien yang menggunakan banyak obat atau menerima obat yang berpotensi menghambat CYP3A4, rosuvastatin dapat menjadi salah satu pilihan yang dipertimbangkan untuk menurunkan risiko interaksi metabolik (Katzung., 2021).

Di sisi lain, kondisi fungsi ginjal juga perlu diperhatikan dalam penggunaan rosuvastatin karena kontribusi eliminasi melalui ginjal lebih besar dibandingkan atorvastatin. Oleh karena itu, pemilihan statin tidak seharusnya hanya mempertimbangkan kemampuan obat dalam menurunkan kadar LDL, tetapi juga perlu disesuaikan dengan karakteristik pasien, termasuk usia, fungsi ginjal dan hati, komorbiditas, jumlah obat yang digunakan, kemungkinan interaksi obat, tolerabilitas terhadap terapi, serta pertimbangan biaya pengobatan (Martin *et al.*, 2003).

G. Keamanan dan Potensi Interaksi Terapi Kombinasi pada Pasien Penyakit Jantung Koroner Pasca PCI.

Pasien yang menjalani *percutaneous coronary intervention* (PCI) umumnya mendapatkan beberapa jenis obat secara bersamaan sebagai bagian dari terapi setelah tindakan PCI. Obat yang diberikan yaitu statin, antiplatelet

seperti aspirin dan clopidogrel atau ticagrelor, serta obat kardiovaskular lainnya seperti bisoprolol, ACE inhibitor atau ARB, nitrat, diuretik, dan obat lain sesuai dengan kondisi serta penyakit penyerta pasien. Penggunaan beberapa obat secara bersamaan diperlukan untuk mencapai tujuan terapi, terutama dalam mencegah terjadinya trombosis stent dan kejadian kardiovaskular berulang. Namun, penggunaan berbagai obat tersebut juga perlu diperhatikan dari sisi keamanan karena dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya efek samping maupun interaksi antarobat (Byrne *et al.*, 2023; Mach *et al.*, 2020).

Salah satu terapi yang penting di berikan setelah PCI adalah *dual antiplatelet therapy* (DAPT), yaitu kombinasi aspirin dengan salah satu obat penghambat P2Y12 seperti clopidogrel atau ticagrelor. Kombinasi ini digunakan untuk mengurangi risiko terjadinya trombosis stent dan kejadian iskemik setelah PCI. Meskipun memberikan manfaat dalam mencegah kejadian trombotik, penggunaan dua obat antiplatelet secara bersamaan juga dapat meningkatkan risiko perdarahan. Oleh karena itu, kondisi pasien dan penggunaan obat lain juga perlu diperhatikan, terutama obat yang dapat meningkatkan risiko perdarahan seperti obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID). Obat NSAID salah satunya natrium diclofenac paling banyak di resepkan pada pasien pasca PCI. Penggunaan proton pump inhibitor (PPI), seperti lansoprazol, dapat dipertimbangkan pada pasien tertentu untuk membantu menurunkan risiko perdarahan gastrointestinal. (Byrne *et al.*, 2023; Valgimigli *et al.*, 2018).

Atorvastatin merupakan salah satu obat penting dalam terapi pasien dengan penyakit kardiovaskular karena berperan dalam menurunkan kadar LDL dan mencegah terjadinya kejadian kardiovaskular berulang. Pada dosis 40 mg/hari, atorvastatin termasuk dalam kelompok statin intensitas tinggi. Meskipun secara umum statin dapat ditoleransi dengan baik, penggunaannya tetap perlu memperhatikan efek samping yang mungkin akan terjadi yaitu gangguan otot dan peningkatan enzim hati. Risiko tersebut dapat meningkat apabila atorvastatin digunakan bersama obat yang memengaruhi metabolisme CYP3A4. Salah satu contohnya adalah eritromisin yang dapat berinteraksi

dengan atorvastatin sehingga berpotensi meningkatkan risiko miopati. Selain itu, penggunaan atorvastatin bersama obat seperti fibrat atau kolkisin juga perlu diperhatikan karena obat-obat tersebut dapat berkaitan dengan efek samping pada otot. Oleh karena itu, pemeriksaan kreatinin klirens serta parameter fungsi hati seperti SGOT dan SGPT dapat membantu dalam pemantauan keamanan penggunaan atorvastatin (Newman *et al.*, 2019; Wiggins *et al.*, 2016).

Selain interaksi yang berkaitan dengan atorvastatin, penggunaan obat kardiovaskular lainnya juga perlu diperhatikan. Salah satunya kombinasi bisoprolol dengan digoksin yaitu dapat menyebabkan penurunan denyut jantung dan memperlambat konduksi atrioventrikular sehingga perlu diperhatikan risiko bradikardia. Penggunaan furosemid bersama digoksin juga perlu mendapat perhatian karena furosemid dapat menyebabkan penurunan kadar kalium, sedangkan kadar kalium yang rendah dapat meningkatkan risiko toksisitas digoksin. Selain itu, penggunaan ACE inhibitor atau ARB bersama spironolakton dapat meningkatkan risiko hiperkalemia dan gangguan fungsi ginjal. Kombinasi obat antihipertensi dengan nitrat juga dapat menyebabkan efek penurunan tekanan darah yang lebih kuat. Hal tersebut menunjukkan bahwa keamanan pasien setelah PCI tidak hanya berkaitan dengan efek samping masing-masing obat, tetapi juga perlu dilihat dari kemungkinan efek yang muncul akibat penggunaan beberapa obat secara bersamaan (Williams *et al.*, 2018; Newman *et al.*, 2019).

Berdasarkan uraian tersebut, keamanan penggunaan atorvastatin pada pasien pasca-PCI perlu diperhatikan, karena pasien tidak hanya mendapatkan atorvastatin tetapi juga berbagai obat lain sesuai kondisi klinis dan komorbiditasnya. Dalam penelitian ini, parameter keamanan yang diamati meliputi SGOT dan SGPT. Hasil yang tidak menunjukkan perubahan yang mengarah pada gangguan fungsi hati yang bermakna menunjukkan bahwa atorvastatin aman digunakan. Namun, pemeriksaan tersebut belum dapat menggambarkan seluruh aspek keamanan terapi, seperti keamanan pada ginjal dengan melihat peningkatan kreatinin klirens, risiko perdarahan akibat DAPT, bradikardia, maupun gangguan elektrolit. Selain itu, karena pasien mendapatkan obat penyerta yang berbeda-beda dan penelitian tidak

menggunakan kelompok kontrol, perubahan parameter keamanan tidak dapat sepenuhnya dikaitkan dengan atorvastatin.

H. Analisis Faktor yang Berhubungan dengan Persentase Penurunan LDL pada pasien pasca PCI.

Analisis dilakukan untuk mengetahui hubungan karakteristik pasien dan faktor klinis terhadap persentase penurunan kadar LDL pada pasien pasca-PCI yang mendapatkan atorvastatin. Variabel yang dianalisis meliputi faktor risiko, diagnosis, jumlah stent, usia, jenis kelamin, serta beberapa komorbiditas, yaitu congestive heart failure (CHF), artritis gout, gastritis, stroke iskemik, acute kidney injury (AKI), community-acquired pneumonia (CAP), dan diabetes melitus tipe 2. Jumlah subjek yang dianalisis sebanyak 32 pasien. Hasil analisis di sajikan dalam tabel 4.6.

Tabel 4.6 Hasil analisis yang berhubungan dengan persentase penurunan LDL pada pasien Pasca-PCI.

Variabel	p-value	Keterangan
Faktor risiko	0,50	Tidak bermakna
Diagnosis	0,17	Tidak bermakna
Jumlah stent	0,30	Tidak bermakna
Usia	0,83	Tidak bermakna
Jenis kelamin	0,66	Tidak bermakna
Congestive heart failure (CHF)	0,72	Tidak bermakna
Artritis gout	0,61	Tidak bermakna
Gastritis	0,21	Tidak bermakna
Stroke iskemik	0,36	Tidak bermakna
Acute kidney injury (AKI)	0,19	Tidak bermakna
Community-acquired pneumonia (CAP)	0,69	Tidak bermakna
Diabetes melitus tipe 2	0,54	Tidak bermakna
Hipertensi	0,15	Tidak bermakna

Berdasarkan hasil uji Mann-Whitney, tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada persentase penurunan LDL berdasarkan faktor risiko dengan nilai $p = 0,499$ ($p > 0,05$). Pada diagnosis, dilakukan uji Kruskal-Wallis karena

diagnosis terdiri atas lebih dari dua kelompok dengan nilai $p = 0,174$ ($p > 0,05$). Berdasarkan *mean rank*, kelompok angina pectoris stabil memiliki peringkat rata-rata persentase penurunan LDL paling tinggi, yaitu 25,33, diikuti kelompok STEMI sebesar 16,61 dan unstable angina pectoris sebesar 13,91. Pada kelompok angina pectoris stabil, jumlah subjek yang dianalisis hanya, meskipun secara deskriptif kelompok tersebut menunjukkan peringkat rata-rata penurunan LDL yang lebih tinggi dibandingkan kelompok diagnosis lainnya, hasil uji Kruskal-Wallis menunjukkan nilai $p = 0,174$ ($p > 0,05$). Dengan demikian, belum terdapat perbedaan persentase penurunan LDL yang bermakna secara statistik berdasarkan diagnosis pada penelitian ini.

Hubungan antara jumlah stent dan persentase penurunan LDL dianalisis menggunakan korelasi Spearman. Hasil analisis menunjukkan nilai $p = 0,304$ ($p > 0,05$). Hasil tersebut menunjukkan adanya arah hubungan negatif yang sangat lemah antara jumlah stent dan persentase penurunan LDL, tetapi hubungan tersebut tidak bermakna secara statistik. Jumlah stent menggambarkan luas atau kompleksitas intervensi koroner, bukan merupakan faktor farmakologis yang secara langsung menentukan respons terhadap atorvastatin. Jumlah stent yang lebih banyak menunjukkan adanya penyakit koroner yang lebih kompleks. Respons LDL terhadap atorvastatin tetap dipengaruhi oleh intensitas terapi, kepatuhan penggunaan obat, karakteristik metabolisme lipid, serta faktor biologis pasien.

Hubungan usia dengan persentase penurunan LDL juga dianalisis menggunakan korelasi Spearman dengan nilai $p = 0,829$ ($p > 0,05$). Dengan demikian, terdapat arah hubungan negatif yang sangat lemah antara usia dan persentase penurunan LDL, namun hubungan tersebut tidak bermakna secara statistik. peningkatan usia dalam penelitian ini tidak diikuti oleh perubahan persentase penurunan LDL. Secara farmakologis, respons terhadap statin memang dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, tetapi efek utama statin terhadap LDL terutama ditentukan oleh penghambatan HMG-CoA reductase dan peningkatan ekspresi reseptor LDL di hati. Oleh karena itu, usia secara langsung bukan merupakan faktor utama yang menentukan besarnya respons

penurunan LDL terhadap statin (Goldstein & Brown, 2015; Ward *et al.*, 2019).

Analisis terhadap jenis kelamin menggunakan uji Mann-Whitney dengan nilai $p = 0,659$ ($p > 0,05$). Hasil ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan persentase penurunan LDL yang bermakna antara kelompok jenis kelamin. Tidak ditemukannya perbedaan berdasarkan jenis kelamin juga menunjukkan bahwa pada penelitian ini jenis kelamin belum terbukti sebagai faktor yang memengaruhi respons penurunan LDL terhadap atorvastatin. Pada analisis komorbiditas, tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara seluruh komorbiditas yang dianalisis dengan persentase penurunan LDL. Pada pasien dengan CHF diperoleh nilai $p = 0,722$, artritis gout $p = 0,613$, gastritis $p = 0,207$, stroke iskemik $p = 0,357$, AKI $p = 0,185$, CAP $p = 0,682$, diabetes melitus tipe 2 $p = 0,538$, dan hipertensi $p = 0,151$. Seluruh nilai p tersebut lebih besar dari 0,05 sehingga tidak terdapat perbedaan persentase penurunan LDL yang bermakna berdasarkan masing-masing komorbiditas. Tidak ditemukannya hubungan tersebut bukan berarti komorbiditas tidak berpengaruh terhadap kondisi kardiovaskular pasien, tetapi menunjukkan bahwa dalam sampel penelitian ini belum terdapat bukti bahwa keberadaan komorbiditas tersebut berhubungan dengan besar kecilnya persentase penurunan LDL setelah pemberian atorvastatin. Sebagian besar komorbiditas tersebut lebih berperan sebagai faktor yang memengaruhi risiko kardiovaskular dan kondisi klinis pasien.

Secara keseluruhan, hasil analisis menunjukkan bahwa usia, jumlah stent, jenis kelamin, diagnosis, faktor risiko, serta komorbiditas yang diteliti tidak menunjukkan hubungan atau perbedaan yang bermakna secara statistik terhadap persentase penurunan LDL pada 32 pasien yang mendapatkan atorvastatin.

BAB V

KESIMPULAN, SARAN, DAN KETERBATASAN

A. Kesimpulan

- a. Terapi atorvastatin pada pasien penyakit jantung koroner pasca PCI efektif memperbaiki profil lipid. Sementara itu, kadar trigliserida tidak mengalami perubahan yang bermakna.
- b. Terapi atorvastatin pada pasien penyakit jantung koroner pasca PCI memiliki profil keamanan yang baik terhadap fungsi hati.
- c. Tidak terdapat hubungan yang bermakna pada karakteristik pasien pada penurunan penurunan LDL.

B. Saran

- a. Rumah sakit diharapkan selalu melakukan pemeriksaan profil lipid sebelum pasien pasca PCI dipulangkan serta mencantumkan hasilnya dalam surat kontrol. Karena hasil pemeriksaan tersebut akan di jadikan bukti untuk mendapatkan obat atorvastatin. Jika tidak di berikan maka pasien hanya mendapatkan obat untuk 1 minggu saja, sehingga terapi pasien pun tidak optimal.
- b. Rumah sakit diharapkan menerapkan evaluasi terapi secara rutin pada pasien yang belum mencapai target kadar LDL, melalui penilaian kepatuhan penggunaan obat, optimalisasi dosis statin, atau pertimbangan terapi kombinasi sesuai indikasi klinis dan pedoman terkini.
- c. Rumah sakit diharapkan memperkuat peran pelayanan farmasi klinis dalam melakukan edukasi kepada pasien mengenai pentingnya kepatuhan mengonsumsi atorvastatin, modifikasi gaya hidup, serta kepatuhan terhadap jadwal kontrol dan pemeriksaan laboratorium untuk meningkatkan keberhasilan terapi jangka panjang.

- d. Penelitian selanjutnya disarankan untuk menambahkan kelompok kontrol sebagai pembanding agar efektivitas atorvastatin dalam menurunkan kadar LDL pada pasien pasca-PCI dapat dinilai dengan lebih baik.

C. Keterbatasan Penelitian

- a. Penelitian ini menggunakan jumlah sampel yang terbatas dan hanya dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil Padang, sehingga hasil penelitian belum dapat digeneralisasikan untuk seluruh populasi pasien penyakit jantung koroner pasca PCI di rumah sakit lain dengan karakteristik pasien yang berbeda.
- b. Penelitian hanya mengevaluasi efektivitas atorvastatin berdasarkan perubahan profil lipid yang meliputi kolesterol total, LDL, HDL, dan trigliserida, serta keamanan berdasarkan parameter SGOT dan SGPT. Parameter klinis lain, seperti kejadian kardiovaskular mayor (*Major Adverse Cardiovascular Events*), kadar kreatin kliranse (CK), atau keluhan miopati tidak dievaluasi.
- c. Periode pengamatan penelitian relatif singkat, yaitu selama 4-6 minggu setelah pemberian atorvastatin, sehingga belum dapat menggambarkan efektivitas dan keamanan terapi dalam jangka panjang maupun pencapaian target lipid secara berkelanjutan.
- d. Penelitian tidak membandingkan efektivitas dan keamanan atorvastatin dengan statin lain atau terapi kombinasi penurun lipid, sehingga hasil penelitian hanya menggambarkan penggunaan atorvastatin pada populasi yang diteliti.