

PENGARUH KRONOFARMAKOLOGI TERHADAP KADAR KOLESTEROL TOTAL PADA PASIEN PENGGUNA OBAT ATORVASTATIN

Rizal Indra Akbari¹, Ilham Alifiar², Citra Dewi Salasanti³

^{1, 2, 3} Universitas Bakti Tunas Husada

¹ izalindra5@gmail.com, ² ilhamalifiar@gmail.com

³ citrasalasanti@gmail.com

ABSTRAK

Pada penelitian sebelumnya, diperlihatkan bahwa efek terapi salah satunya dipengaruhi oleh waktu pemberian obat, termasuk pada pemberian obat kardiovaskular. Tujuan penelitian ini menjelaskan pengaruh kronofarmakologi terhadap perubahan kadar kolesterol total pasien pengguna atorvastatin di Rumah Sakit “X”, Kabupaten Tasikmalaya. Metode penelitian bersifat penelitian deskriptif observasional menggunakan desain penelitian *Cross sectional* terhadap 29 pasien pengguna atorvastatin dengan teknik pengumpulan data secara prospektif data primer berdasarkan hasil wawancara dan pemeriksaan kadar kolesterol total lalu data sekunder berdasarkan dari data rekam medik. Dari penelitian didapatkan sebanyak 29 pasien yang memenuhi kriteria. Hasil penelitian dianalisis menggunakan paired t-test penggunaan atorvastatin pagi dan malam hari diperoleh *p-value Asymp. Sig (2-tailed)* 0,757. Berdasarkan penelitian yang dilakukan, tidak terdapat pengaruh kronofarmakologi terhadap kadar kolesterol total pada 29 pasien pengguna obat atorvastatin, pada pengguna atorvastatin malam dan pengguna atorvastatin siang tidak terdapat perbedaan bermakna dalam menurunkan kadar kolesterol total namun penurunan kolesterol total pada pengguna atorvastatin malam lebih besar daripada pengguna atorvastatin pagi.

Kata Kunci : Kronofarmakologi, Kolesterol total, Atorvastatin

PENDAHULUAN

Hiperlipidemia menjadi penyakit akibat ketidaknormalan regulasi metabolik tubuh mengakibatkan terjadinya peningkatan kadar kolesterol, trigliserida, LDL dalam darah. peningkatan tersebut dapat berkembang menjadi penyakit kardiovaskular seperti hipertensi, penyakit jantung koroner (PJK) serta

artrosklerosis (Wahyu E. Saputri, 2020). Hiperkolesterolemia merupakan peningkatan kadar kolesterol dalam darah (Arauna et al., 2018). Data observatorium kesehatan global menunjukkan bahwa hiperkolesterol tertinggi global berada di Eropa (54%), diikuti oleh Amerika (48%), Asia Tenggara (29%), dan

Afrika (22,6%) (WHO, 2021). Data risekdas Indonesia tahun 2018 menunjukkan rasio kadar kolesterol total abnormal penduduk berumur ≥ 15 tahun dengan dengan persentase 21,2%, kadar kolesterol total yang termasuk garis batas (200-239 mg/dL), dan batas tinggi (≥ 240 mg/dL). Rasio kadar kolesterol dengan persentase (24,0%) berdasar karakteristik jenis kelamin lebih tinggi didapatkan pada perempuan dengan persentase (18,3%) dibanding laki-laki (Kemenkes, 2018).

Kronofarmakologi adalah bidang ilmu yang berfokus mempelajari pengaruh ritme biologis pada farmakoterapi, yaitu cabang farmakologi yang mempelajari hubungan antara waktu penggunaan obat dan efeknya (Dobrek, 2021). Kronofarmakologi dipelajari untuk mengetahui bahwa kemampuan mempertahankan atau meningkatkan kesehatan manusia dengan berspekulasi keadaan aktivitas metabolisme memungkinkan agar dapat mempertahankan atau meningkatkan kesehatan manusia dengan berspekulasi pada keadaan aktivitas metabolisme (Tahara dan Shibata, 2014) seperti fungsi biologis termasuk fungsi kardiovaskular yang

menunjukkan ritme sirkadian, Ritme biologis dengan periode selama 24 jam disebut ritme sirkadian yang memungkinkan organisme untuk mempersiapkan fluktuasi harian yang disebabkan siklus Siang-Malam, menyelaraskan fungsi biologis internal dengan perubahan lingkungan (Crnko *et al.*, 2019). Beberapa pendekatan kronofarmakologi bertujuan untuk mengurangi terjadinya reaksi obat yang merugikan, sebagian besar kronofarmakologi direkomendasikan untuk meningkatkan keberhasilan terapeutik. Keberhasilan terapeutik dalam kronofarmakologi tergantung pada waktu pemberian obat (Ling-Ling Zhu, 2022).

Penelitian yang dilakukan Asih (2021) mendapatkan hasil pada 18 pasien yang menggunakan golongan obat statin di RSUD dr Soekardjo Tasikmalaya, obat golongan statin yang diminum malam hari mendapatkan efektivitas yang makin baik (Sari Asih *et al.*, 2021). Kemudian hasil riset yang dilakukan oleh Mustikaningtiyas (2020) mendapatkan hasil simvastatin diminum pada 18.00-21.00 serta 21.00-24.00 kadar kolesterol darah dalam 1 bulan pengobatan tidak terdapat perbedaan, dapat disimpulkan

bahwa Simvastatin dapat diminum pada 18.00-24.00 untuk mengontrol kadar kolesterol (Mustikaningtias *et al.*, 2020). Kemudian dijelaskan Novembrina (2015) bahwa pasien yang meminum simvastatin saat malam hari menunjukan kadar kolesterol total yang menurun lebih besar daripada pasien yang meminum simvastatin saat pagi hari, hal ini dapat disebabkan karena aktivitas enzim yang berperan dalam sintesis kolesterol yaitu HMG CoA reduktase saat pukul 04.00-08.00 pagi berada pada keadaan puncak. Simvastatin yang diminum pada pagi hari dapat mengurangi efek toksik pada otot (Novembrina, 2015). Sintesis dan penyerapan kolesterol, diungkapkan oleh Schroor (2019) biomarker plasma lathosterol, desmosterol, dan asam mevalonat yang menunjukkan aktivitas reduktase HMG-CoA, menunjukkan ritme sirkadian yang substansial, dengan aktivitas reduktase HMG-CoA terbesar dan sintesis kolesterol pada sore dan malam hari (Schroor, 2019) (Geng *et al.*, 2021).

Dari hasil penelitian terdahulu, belum dilakukan penelitian mengenai pengaruh kronofarmakologi terhadap kadar kolesterol total pasien pengguna atorvastatin. Oleh karena itu peneliti

tertarik melakukan penelitian tentang “Pengaruh kronofarmakologi terhadap kadar kolesterol total pasien pengguna obat atorvastatin di Rumah Sakit X Kabupaten Tasikmalaya.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan *observational* dengan rancangan *Cross sectional* dan pengambilan data dilakukan secara prospektif pada bulan Januari-April 2023. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien rawat inap pengguna obat atorvastatin pada bulan Januari-April 2023. pengambilan sampel dilakukn secara *Consecutive sampling* Dimana semua pasien rawat inap pengguna obat atorvastatin yang memenuhi kriteria inklusi untuk penelitian ini.

Kriteria Inklusi :

- Pasien rawat inap yang menggunakan obat atorvastatin di Rumah Sakit “X” pada bulan Januari-April 2023.
- Pasien yang bersedia untuk dijadikan sampl dalam penelitian menandatangani *Informed Consent*.

Kriteria Ekslusi :

- Pasien yang tidak bersedia menandatangani *Informed Consent* untuk dijadikan sampel.

Dalam proses penelitian menjamin kerahasiaan pengobatan pasien. Penelitian dilakukan berdasarkan keterangan layak etik dari komisi etik penelitian kesehatan

Universitas Bakti Tunas Husada No.003/E.01/KEPK-BTH/II/2023, serta persetujuan dari pihak Rumah Sakit "X".

Data yang dikumpulkan disusun sebagai bentuk data demografi pasien, antara lain usia, jenis kelamin, pekerjaan, tingkat pendidikan, diagnosa utama, diagnosa sekunder, data laboratorium, obat yang digunakan dan status pembayaran. Profil obat berdasarkan pasien yang menggunakan obat atorvastatin. Analisis kronofarmakologi dilakukan dengan bantuan SPSS versi 25, menggunakan *Cross-Tabulation* dan Uji Non-parametrik *Mann-Whitney*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. . Data demografi pasien

Tabel I Data demografi pasien pengguna obat Atorvastatin

N o	Variabel		Jumlah	Persentase (%)
1	Jenis Kelamin	Laki-laki	9	31,0
		Perempuan	20	69,0
	Total		29	100
2	Umur	20-30	1	3,4
		31-40	1	3,4
		41-50	4	13,8
		51-60	11	37,9
		61-70	10	34,5
		71-80	2	6,9
		Total	29	100
3	Tempat tinggal	Kab. Tasikmalaya	29	100
		Luar Kab. Tasikmal	0	0
		Total	29	100

		aya		
4	Status pekerjaan	Total	29	100
		Buruh	4	13,8
		IRT	18	62,1
		Pedagan g	1	3,4
		PNS	2	6,9
5	Tingkat pendidikan	Wiraswa sta	4	13,8
		Total	29	100
		SD	23	79,3
		SMP	2	6,9
		SMA	3	10,3
6	Status pembayaran	S1	1	3,4
		Total	29	100
		Umum	2	6,9
		BPJS	21	72,4
		Jamkesd a	6	20,7
7	Diagno sis utama	Total	29	100
		Stroke Infark	20	69,0
		Stroke PIS	4	13,8
		DM	1	3,4
		Intracran ial Shock	1	3,4
		Keratitis	1	3,4
		Pneumon ia	1	3,4
		S.A.B Primer	1	3,4
		Total	29	100
8	Diagno sis Sekund er	Dislipide mia	7	24,1
		DM	4	13,8
		Hiperten si	10	34,5
		Hiperuris emia	5	16,1
		Pterigiu m	1	3,4
		Sindrom a	1	3,4
		Nefrotik Hipoglik emia	1	3,4
		Total	29	100

Keterangan : persentase dihitung dari seluruh jumlah pasien selesai pemantauan kadar kolesterol total.

Pada tabel 1 menjelaskan tentang demografi pasien berdasarkan jenis kelamin pengguna atorvastatin lebih banyak digunakan oleh perempuan 69% dan pengguna atorvastatin pada laki-laki sebesar 31,0%. Pada perempuan beresiko tinggi mengalami peningkatan kadar kolesterol. Aktivitas hormon estrogen yang berkurang setelah wanita memasuki masa menopause menjadi penyebab perempuan lebih rentan mengalami peningkatan kolesterol. Karena umumnya perempuan pada masa pra-menopause mempunyai kadar kolesterol total rendah daripada laki-laki. Peningkatan kolesterol pada wanita sering dikaitkan dengan menopause (Hamna Vonny Lasanuddin et al., 2022).

Demografi pasien berdasarkan Umur yang menggunakan obat atorvastatin paling banyak pada rentang umur 51-60 tahun. Berdasarkan demografi umur pada pasien pengguna atorvastatin, rentang umur termuda berada pada rentang 20-30 tahun sebesar 3,4%, rentang umur tertua pada rentang 71-80 tahun sebesar 6,9% dan terbanyak pada rentang umur 51-60 sebesar 37,9%. Hal ini sejalan karena kejadian hiperkolesterolemia banyak dialami

golongan lanjut usia yang mengalami beragam perubahan fungsi organ, contohnya yaitu terjadi penurunan elastisitas pada pembuluh darah, yang disebabkan oleh penumpukan serta penyempitan sebab adanya kolesterol. Semakin bertambahnya usia menyebabkan perubahan kondisi kesehatan karena proses degenerasi. Tanda-tanda degenerasi seperti adanya gangguan fungsi alat-alat tubuh, gangguan fungsi panca indera yang memundur, kondisi psikis yang berubah mengakibatkan berbagai penyakit yang muncul, termasuk hiperkolesterol (Widiyono dan Atik Aryani, 2021). Bertambahnya usia dapat menyebabkan fungsi tubuh menurun. Pada usia lanjut kecepatan metabolisme 15 – 20% mengalami penurunan, disebabkan karena berkurangnya masa otot. Pada orang lanjut usia tidak sering bergerak berbeda saat remaja dan anak-anak. Terjadinya pertambahan usia lazimnya membuat aktifitas fisik menurun, masa tubuh tanpa lemak menurun, namun mengalami penambahan jaringan lemak (Hamna Vonny Lasanuddin et al., 2022).

Demografi pasien berdasarkan Tempat Tinggal yang menggunakan obat atorvastatin paling banyak berasal

dari Kabupaten Tasikmalaya sebesar 100 %. Demografi pasien berdasarkan status pekerjaan pasien pengguna obat atorvastatin terbesar adalah Ibu rumah tangga sebesar 62,1 %, lalu pasien yang berstatus pekerjaan Wiraswasta sebesar 13,8 %, Buruh sebesar 13,8 %, Pegawai Negeri Sipil (PNS) sebesar 6,9 % dan Pedagang sebesar 3,4%. Intensitas aktivitas fisik memiliki pengaruh terhadap kadar lemak dalam tubuh, Aktivitas yang ringan atau bahkan tidak beraktivitas fisik dapat menyebabkan penimbunan lemak pada arteri mengakibatkan aterosklerosis (Waani et al., 2016).

Dari hasil penelitian (Aziza & Dieny, 2015), dijelaskan bahwa orang yang mempunyai beban pekerjaan berat memiliki kadar kolesterol yang lebih rendah dibandingkan orang yang mempunyai beban pekerjaan yang lebih ringan. Peningkatan kadar kolesterol lebih besar pada seseorang yang mempunyai beban kerja ringan. Berdasarkan demografi pasien pengguna obat atorvastatin status pendidikan terbesar adalah pada tingkat pendidikan SD sebesar 79,3 % dan status pendidikan terkecil adalah tingkat pendidikan S1 sebesar 3,4%. Riset yang menunjukkan pendidikan diartikan sebagai perlindungan untuk

kesehatan, melalui pendidikan mampu meningkatkan keterampilan dan pengetahuan. Pendidikan dapat membentuk perubahan perilaku dan kepribadian (Pradono dan Sulistyowati, 2013). Pendidikan kesehatan sangat diperlukan bagi keluarga dan mendapatkan peran pengganti ketika adanya pendidikan di sekolah. Pengetahuan yang dimiliki akan sejalan dengan tingkat pendidikan ketika seseorang mengalami peningkatan dalam menerima informasi (Notoadmodjo, 2012).

Berdasarkan demografi pasien pengguna obat atorvastatin status pembayaran terbanyak menggunakan pembayaran Badan Penyelenggara Jaminan Kesehatan (BPJS) sebesar 72,4 %.

Berdasarkan data rekam medik pasien pengguna obat atorvastatin ,diagnosis utama terbanyak mengalami Stroke Infark sebanyak 69,0 %,Stroke PIS 13,8 %, Diabetes mellitus 3,4%, Intracranial shock 3,4% ,Keratitis 3,4 %, Pneumonia 3,4 % dan S.A.B Priner 3,4 %. Kadar kolesterol total memiliki hubungan terhadap penyakit stroke. Tingginya kadar kolesterol total mampu mengakibatkan atherosklerosis, yang berperan dalam

terjadinya stroke (Aini et al., 2017). Darah yang menggumpal menghambat arteri di dalam otak mengakibatkan stroke infark (stroke non hemoragik). Penyumbatan pembuluh darah serviko-kranial menyebabkan penurunan aliran darah jaringan otak oleh aterotrombosis, emboli, atau ketidakstabilan hemodinamik (Anna, 2012). Perdarahan intraserebral (PIS) diakibatkan pecahnya mikroaneurisma. Kadar kolesterol total yang umumnya telah terbukti menjadi prediktor independen mikroaneurisma serta dapat menyebabkan terjadinya perdarahan intraserebral (Astannudinsyah et al., 2020). Sedangkan perdarahan subaraknoid diakibatkan rupturnya aneurisma sakular. Kolesterol memiliki fungsi dalam menstabilkan serta memperkuat dinding pembuluh darah ketika memerlukan kekuatan dinding pembuluh darah yang lebih besar dalam menahan tekanan darah yang tinggi (Kusuma Negara, 2018). Kemudian demografi pasien berdasarkan diagnosis sekunder pasien pengguna obat atorvastatin mengalami Dislipidemia 24,1 %, Diabetes mellitus 13,8 %, Hipertensi 34,58 %, Hiperurisemia 16,1 %, Pterigium 3,4 %, Sindroma Nefrotik 3,4 % dan

Hipoglikemia 3,4 %. Kolesterol tinggi dalam darah berbanding lurus dengan hipertensi, kolesterol yang tertumpuk pada pembuluh darah akan menyebabkan tekanan darah meningkat akibat penyempitan serta kekakuan dinding pembuluh darah, abnormalitas lipid kolesterol total berhubungan dengan hipertensi meningkatkan risiko peningkatan tekanan darah (Maryati, 2017).

Diabetes menjadi salah satu penyebab penyakit pembuluh darah. Abnormalitas gula darah menyebabkan kerusakan endotel. Abnormalitas kolesterol, trigliserida, inflamasi, dan pengentalan darah memiliki kaitan dengan resistensi insulin (Tandra, 2018).

Hiperurisemia menjadi dampak resistensi insulin, sindrom metabolik, dan gangguan arteri perifer. Gangguan tersebut dihubungkan dengan tingginya glukosa dan kadar LDL dan HDL yang berhubungan secara tidak langsung (Danilla Ramadhina Divaniary, 2020). Produk akhir dari sintesis purin yakni asam urat yang memiliki kadar tinggi mengakibatkan penambahan kristal urat di arteloskleosis oleh kolesterol (Akifumi Kushiyama dan Yusuke Nakatsu, 2016).

Pneumonia diakibatkan infeksi saluran pernapasan bawah beserta adanya gejala batuk dan sesak napas. Aspirasi substansi asing yang berupa eksudat (cairan) oleh virus, bakteri, jamur menjadi penyebab pneumonia (Khasanah, 2017). Dalam proses infeksi terjadi penambahan signifikan dalam metabolisme lipid dengan produksi asam lemak bebas dan trigliserida pada liver akibat ransangan sitokin proinflamasi (Wiguna dan Yopie Setiawan, Philia, 2020).

Keratitis didefinisikan sebagai peradangan lapisan kornea oleh masuknya sel inflamasi mengakibatkan keruhnya kornea mata, pada keratitis mata merah terjadi akibat injeksi siliar (Handayani, 2021). Secara tidak langsung hiperkolesterolemia dapat mempengaruhi tekanan intraokular (Rohmah, 2020). *Pterygium* adalah jaringan *fibrovascular* yang tumbuh dari konjungtiva menuju kornea yang disebabkan oleh paparan sinar ultraviolet yang berlebihan (Handoko, 2017), sejauh ini belum terdapat penelitian yang menjelaskan secara langsung hubungan antara kadar kolesterol tinggi dengan keratitis dan pterygium.

Sindroma nefrotik menjadi manifestasi klinik glomerulonephritis dengan salah satu tanda yaitu hiperkolesterolemia dan lipiduria. Hipoalbuminemia, hyperlipidemia dan lipiduria menjadi hal yang sering terjadi dalam sindroma nefrotik (Kharisma, 2017).

2. . Perbandingan Kadar Kolesterol Total

Tabel II. Perbandingan Kadar Kolesterol Total Hari ke-1 dan Hari ke-14 pasien pengguna obat Atorvastatin

PAGI		MALAM	
Kolesterol Total (mg/dL)		Kolesterol Total (mg/dL)	
Hari ke-1	Hari ke-14	Hari ke-1	Hari ke-14
220	123	219	142
211	149	207	147
213	143	260	140
184	149	213	104
315	188	225	142
220	157	293	103
217	105	127	107
182	129	208	102
238	128	202	124
757	364	248	157
127	109	239	153
233	136	240	158
		226	109
		125	100
		107	106
		275	121
		219	106

Tabel III Analisis Kronofarmakologi

No	Waktu	Σ		
		Pengguna Atorvastatin in (P- Asymp. Sig.2-tailed = 0,757)	Mean Rank s	Sum Of Rank s
1	Pagi	12	14,42	173.00
2	Malam	17	15,41	262.00

Pada tabel 3 dilakukan analisis untuk memahami pengaruh kronofarmakologi terhadap perubahan kadar kolesterol total pasien pengguna obat atorvastatin di Rumah Sakit “X”, Kabupaten Tasikmalaya pada bulan Januari-April 2023. Dilihat berdasarkan uji normalitas *Shapiro-Wilk* sebaran distribusi data <0.05 yang berarti sebaran distribusi tidak normal. Dikarenakan data tidak terdistribusi normal maka dilanjutkan dengan Uji non-parametrik yaitu dengan uji *Mann-whitney* yang bertujuan mengetahui perbedaan 2 kelompok yaitu kelompok pengguna atorvastatin Pagi dan pengguna atorvastatin Malam.

Pada pasien pengguna obat atorvastatin berdasarkan waktu penggunaan dilakukan uji *mann-whitney* untuk melihat pengaruh penurunan kolesterol diantara pengguna atorvastatin pagi hari dan malam hari. Berdasarkan hasil analisis uji *Mann-whitney* untuk penggunaan atorvastatin pagi dan malam hari memiliki nilai *p-value* (*Asymp. Sig (2-tailed)*) sebesar 0,757, pada pengambilan keputusan berdasarkan nilai *p-value* (*Asymp. Sig (2-tailed)*) apabila nilai *Asymp. Sig (2-tailed)* $< 0,05$ maka terdapat perbedaan

bermakna, dan apabila nilai *Asymp. Sig (2-tailed)* $> 0,05$ maka tidak terdapat perbedaan bermakna. Maka dapat diinterpretasikan pada hasil uji didapatkan nilai *Asymp. Sig (2-tailed)* sebesar 0,757.

Dikarenakan nilai *Asymp. Sig (2-tailed)* $> 0,05$ maka diinterpretasikan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara penurunan kolesterol pada pasien pengguna atorvastatin pagi dan pasien pengguna atorvastatin malam. Meskipun jika dilihat berdasarkan *mean ranks* dan *sum of ranks* didapatkan bahwa pengguna atorvastatin malam memiliki *mean ranks* lebih besar sebesar 15,41 dan *sum of ranks* sebesar 262.00 dibandingkan dengan *mean ranks* pengguna atorvastatin pagi yang memiliki *mean ranks* sebesar 14,42 dengan *sum of ranks* 173.00 yang diasumsikan bahwa pada pengguna atorvastatin malam memiliki penurunan kolesterol lebih besar dibandingkan dengan pengguna atorvastatin pagi.

Sintesis dan penyerapan kolesterol biomarker plasma lathosterol, desmosterol, dan asam mevalonat yang menunjukkan aktivitas reduktase HMG-CoA, menunjukkan ritme sirkadian yang

substansial, dengan aktivitas reduktase HMG-CoA terbesar dan sintesis kolesterol saat sore dan malam hari (Schroor, 2019). Waktu intensif sintesis kolesterol hati terjadi pada waktu sore dan malam hari, hal ini menjadi dasar dalam penggunaan golongan statin digunakan saat malam hari (Andrys-Wawrzyniak Iwona, Jablecka Anna, 2008). Sebuah tinjauan yang dilakukan untuk mengevaluasi kronoterapi atorvastatin 40 mg uji coba acak prospektif yang dilakukan dengan 152 orang dengan hiperlipidemia menunjukkan penurunan konsentrasi lipid yang signifikan secara statistik untuk pemberian malam hari (Mehmet Ozaydin *et al.*, 2006). Namun, sebuah studi yang dilakukan oleh Plakogiannis menemukan bahwa atorvastatin 40 mg tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam efek penurunan lipid antara pemberian pagi dan sore (Roda Plakogiannis, Henry Cohen, David Taft, 2005). Seperti dijelaskan dalam beberapa hasil penelitian yang telah dilakukan, ritme biologis juga mempengaruhi sifat farmakokinetik obat dalam tubuh. Dengan demikian, kronofarmakologi memiliki hubungan antara ritme biologis endogen dengan proses

ADME farmakokinetik. Karena proses farmakokinetik obat mempengaruhi proses farmakologi. Absorpsi Atorvastatin lebih cepat setelah pemberian oral dengan konsentrasi plasma puncak pada 1 sampai 2 jam. Bioavailabilitas sebesar 14% karena atorvastatin mempunyai metabolisme lintas pertama yang terjadi pada dinding usus serta di hati. Atorvastatin sangat terikat protein plasma (lebih dari 98%) dan memiliki volume distribusi sekitar 380 liter. Atorvastatin dimetabolisme oleh sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) menjadi metabolit aktif orto dan para-hidroksilasi. Atorvastatin dan metabolitnya dihilangkan dalam empedu. Waktu paruh atorvastatin adalah sekitar 14 jam dengan durasi 48-72 jam, sedangkan metabolit aktifnya memiliki waktu paruh sekitar 20 hingga 30 jam dengan rentang konsentrasi efektif 3,0–150 ng/mL dalam serum manusia (Karvaly *et al.*, 2021).

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan di Rumah Sakit “X” diperoleh hasil bahwa terdapat pengaruh kronofarmakologi terhadap kadar kolesterol total pada 29 pasien pengguna obat atorvastatin, pada

pengguna atorvastatin malam dan pengguna atorvastatin pagi tidak terdapat perbedaan bermakna dalam menurunkan kadar kolesterol total namun penurunan kolesterol total pada pengguna atorvastatin malam lebih besar daripada pengguna atorvastatin pagi.

DAFTAR PUSTAKA

- Akifumi Kushiyama, Yusuke Nakatsu, Y. M. omoichiro A. (2016). Role of Uric Acid Metabolism-Related Inflammation in the Pathogenesis of Metabolic Syndrome Components Such as Atherosclerosis and Nonalcoholic Steatohepatitis. *National Library of Medicine*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1155/2016/8603164>
- Andrys-Wawrzyniak Iwona, & Jabłeczka Anna. (2008). Chronobiologia, chronofarmakologia i ich miejsce w medycynie (Część I). *Farmacja Współczesna*, 1(Część I), 94–108.
- Anna, A. T. (2012). *Hubungan Kadar Kolesterol Ldl Dengan Tipe Stroke Di Rsup Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari – Juni 2011*. Kolisch 1996, 49–56.
- Arauna, Y., Aulanni'am, & Oktaviane, D. A. (2018). Studi Kadar Trigliserida dan Gambaran Histopatologi Hepar Hewan Model Tikus (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterolemia yang Diterapi dengan Ekstrak Air Benalu Mangga (*Dendrophthoe petandra*). *Program Studi Pendidikan Dokter Hewan Universitas Brawijaya, Malang*, 1–8.
- Astannudinsyah, Rusmegawati, Negara, & Kusuma, C. (2020). Hubungan Kadar Kolesterol Darah dan Hipertensi dengan Kejadian Stroke di RSUD Ulin Banjarmasin. *Jurnal Medika Karya Ilmiah Kesehatan*, 5(2), 1–12.
- Aziza, Z., & Dieny, F. F. (2015). Perbedaan Aktivitas Fisik Intensitas Berat, Asupan Zat Gizi Makro, Persentase Lemak Tubuh, Dan Lingkar Perut Antara Pekerja Bagian Produksi Dan Administrasi Pt. Pupuk Kujang Cikampek. *Journal of Nutrition College*, 4(2), 96–103. <https://doi.org/10.14710/jnc.v4i2.10051>
- Crnko, S., Du Pré, B. C., Sluijter, J. P. G., & Van Laake, L. W. (2019). Circadian rhythms and the molecular clock in cardiovascular biology and disease. *Nature Reviews Cardiology*, 16(7), 437–447. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0167-4>
- Danilla Ramadhina Divaniary. (2020). Hubungan Kadar Kolesterol LDL Dengan Kadar Asam Urat Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 Di Klinik Parahita Surabaya Periode 2014-2015. *Unair*, 1–9. <https://repository.unair.ac.id/100494/>
- Dobrek, L. (2021). Chronopharmacology in therapeutic drug monitoring—dependencies between the rhythmicity of pharmacokinetic processes and drug concentration in blood. *Pharmaceutics*, 13(11). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111915>
- Geng, Y. J., Madonna, R., Hermida, R. C., & Smolensky, M. H. (2021). Pharmacogenomics and circadian rhythms as mediators of cardiovascular drug-drug interactions. *Current Research in*

- Pharmacology and Drug Discovery*, 2(January), 100025.
<https://doi.org/10.1016/j.crphar.2021.100025>
- Hamna Vonny Lasanuddin, Rosmin Ilham, & Rianti P. Umani. (2022). Hubungan Pola Makan Dengan Peningkatan Kadar Kolesterol Lansia Di Desa Tenggela Kecamatan Tilango. *Jurnal Ilmu Kedokteran Dan Kesehatan Indonesia*, 2(1), 22–34.
<https://doi.org/10.55606/jikki.v2i1.566>
- Handayani, A. D. (2021). *Identifikasi Patogen Penyebab Biofilm-Associated Keratitis (Keratitis Kronik) Pada Pengguna Lensa Kontak* (Vol. 14, Issue 1) [Universitas Hasanudin].
<http://repository.unhas.ac.id/id/eprint/12483/>
- Handoko, G. J. (2017). *HUBUNGAN LAMA PAPARAN SINAR ULTRAVIOLET TERHADAP ANGKA INSIDENSI PENDERITAPENYAKIT PTERYGIUM - Studi Observasional pada Semarang Eye Centre (SEC) Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang*.
<http://www.ainfo.inia.uy/digital/bitstream/item/7130/1/LUZARDO-BUIATRIA-2017.pdf>
- Karvaly, G. B., Karádi, I., Vincze, I., Neely, M. N., Trojnár, E., Prohászka, Z., Imreh, É., Vászrhelyi, B., & Zsáry, A. (2021). A pharmacokinetics-based approach to the monitoring of patient adherence to atorvastatin therapy. *Pharmacology Research and Perspectives*, 9(5), 1–11.
<https://doi.org/10.1002/prp2.856>
- Kemenkes. (2018). RISKESDAS 2018. Kementerian Kesehatan RI, 1(1), 1.
<https://www.kemkes.go.id/article/view/19093000001/penyakit-jantung-penyebab-kematian-terbanyak-ke-2-di-indonesia.html>
- Kharisma, Y. (2017). Tinjauan umum penyakit sindrom nefrotik. *Universitas Islam Bandung*, 1–4.
- KHASANAH, F. N. (2017). *Asuhan Keperawatan Pada An. V Dengan Pneumonia Di Ruang Kanthil Rumah Sakit Umum Daerah Banyumas* [Universitas Muhammadiyah Purwokerto].
<https://repository.ump.ac.id/3904/>
- Kusuma Negara, C. (2018). *The Effect of Discharge Planning on Treatment Adherence among the Elderly with Hypertension in Banjarmasin, South Kalimantan*. 237–237.
<https://doi.org/10.26911/theicph.2018.04.05>
- Maryati, H. (2017). Hubungan Kadar Kolesterol dengan Tekanan Darah Penderita Hipertensi Di Dusun Sidomulyo Desa Rejoagung Kecamatan Ploso Kabupaten Jombang. *Jurnal Keperawatan*, 8(2), 128–137.
<http://ejournal.umm.ac.id/index.php/keperawatan/issue/view>
- Mehmet Ozaydin, M., Ozkan Dede, M., & Abdullah Dogan, M. (2006). Effects of Morning Versus Evening Intake of Atorvastatin on Major Cardiac Event and Restenosis Rates in Patients Undergoing First Elective Percutaneous Coronary Intervention. *American Journal of Cardiology*, 97(1), 61–67.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.07.107>
- Mustikaningtias, I., Pratiwi, H., & Maharani, L. (2020). Profil Kadar

- Kolesterol Darah Pasien Dislipidemia Terkait Waktu Minum Obat di Faskes Primer Purwokerto. *Acta Pharmaciae Indonesia : Acta Pharm Indo*, 8(2), 80. <http://jos.unsoed.ac.id/index.php/api/article/view/2432>
- Notoadmodjo, S. (2012). Promosi Kesehatan & Prilaku Kesehatan. In *Jakarta: EGC*.
- Novembrina, M. (2015). Pengaruh Pemberian Simvastatin Pagi Versus Malam Terhadap Penurunan Kolesterol Pada Pasien Hiperkolesterolemia Pasien Rawat Jalan. *RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta*, 356705. http://etd.repository.ugm.ac.id/home/detail_pencarian/83782
- Roda Plakogiannis, Pharm.D., Henry Cohen, Pharm.D., FCCM, BCPP, CGP, David Taft, P. . (2005). Effects of morning versus evening administration of atorvastatin in patients with hyperlipidemia. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 63(23), 2491–2494. <https://academic.oup.com/ajhp/article-abstract/62/23/2491/5135375>
- ROHMAH, E. (2019). (2020). Hubungan Antara Kadar Kolesterol Total Dengan Tekanan Intraokular (Studi Observasional pada Sultan Agung Eye Center (SEC) Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang September - November 2018) [Universitas Islam Sultan Agung]. In *file:///C:/Users/VERA/Downloads/A_SKEP_AGREGAT_ANAK_and_REMAJA_PRINT.docx* (Vol. 21, Issue 1). <http://repository.unissula.ac.id/14086/>
- Sari Asih, R., Alifiar, I., & Purwandy, Y. (2021). Pengaruh Kronofarmakologi Terhadap Kadar Kolesterol Total Dan Triglisierida Dalam Darah Pasien Pengguna Obat Golongan Statin Dan Fibrat. *JFL: Jurnal Farmasi Lampung*, 9(2), 78–83. <https://doi.org/10.37090/jfl.v9i2.335>
- Schroor, M. M., Sennels, H. P., Fahrenkrug, J., Jørgensen, H. L., Plat, J., & Mensink, R. P. (2019). Diurnal variation of markers for cholesterol synthesis, cholesterol absorption, and bile acid synthesis: A systematic review and the bispebjerg study of diurnal variations. *Nutrients*, 11(7). <https://doi.org/10.3390/nu11071439>
- Tahara, Y., & Shibata, S. (2014). Chronobiology, chrono-pharmacology, and chrono-nutrition. *Journal of Pharmacological Sciences*, 124(3), 320–335. <https://doi.org/10.1254/jphs.13R06C>
- Tandra, H. (2018). *Dari Diabetes Menuju Jantung & Stroke*. Gramedia. https://books.google.co.id/books/about/Dari_Diabetes_Menuju_Jantung_Stroke.html?id=vMx1DwAAQBAJ&redir_esc=y
- Waani, O. T., Tiho, M., & Kaligis, S. H. M. (2016). Gambaran kadar kolesterol total darah berdasarkan jenis kelamin. *Jurnal E-Biomedik*, 4(2), 0–5.
- Wahyu E. Saputri, S. A. S. (2020). Aktivitas Antihiperlipidemia Pada Tanaman Herbal Dengan Metode Induksi Hewan Percobaan. *Farmaka*, 17, 173–180.
- WHO. (2021). *Mean Total Cholesterol (crude estimate)*. <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/mean-total-cholesterol->

(crude-estimate)

Widiyono, Atik Aryani, V. D. H. (2021).
Pemberian air rebusan daun salam (Syzygium polyanthum) dapat menurunkan kadar kolesterol pada lansia dengan hiperkolesterolemia. 15(1), 39–47.

Wiguna, Y., Setiawan, P., & Airlangga, P. S. (2020). Hubungan Profil Lipid (Kadar Trigliserida, HDL, LDL, Total Kolesterol) dengan Jenis Infeksi Bakteri pada Pasien Sepsis. *Jurnal Anestesi Perioperatif, 8(3), 158–166.*

<https://doi.org/10.15851/jap.v8n3.21>

56