

TESIS

**EFEK ATORVASTATIN TERHADAP KADAR CETP
(*CHOLESTERYL ESTER TRANSFER PROTEIN*) DAN PROFIL LIPID
PADA PASIEN ANAK SINDROM NEFROTIK REFRAKTER
DENGAN HIPERLIPIDEMIA
(Penelitian dilaksanakan di Poli Nefrologi Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya)**



Oleh :

Marizki Pondawinata

NIM. 051815153022

**PROGRAM STUDI MAGISTER FARMASI KLINIK
FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2020

TESIS

**EFEK ATORVASTATIN TERHADAP KADAR CETP
(*CHOLESTERYL ESTER TRANSFER PROTEIN*) DAN PROFIL LIPID
PADA PASIEN ANAK SINDROM NEFROTIK REFRAKTER
DENGAN HIPERLIPIDEMIA
(Penelitian dilaksanakan di Poli Nefrologi Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya)**

Oleh :

Marizki Pondawinata

NIM. 051815153022

**PROGRAM STUDI MAGISTER FARMASI KLINIK
FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2020**

Lembar Pengesahan

**EFEK ATORVASTATIN TERHADAP KADAR CETP
(CHOLESTERYL ESTER TRANSFER PROTEIN) DAN PROFIL LIPID
PADA PASIEN ANAK SINDROM NEFROTIK REFRAKTER**

DENGAN HIPERLIPIDEMIA
(Penelitian dilaksanakan di Poli Nefrologi Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya)

TESIS

**Dibuat Untuk Memenuhi Syarat
Mencapai Gelar Magister Farmasi Klinik Pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga**

2020

Oleh :

Marizki Pondawinata, S. Farm., Apt

NIM: 051815153022

Disetujui Oleh:

Pembimbing Utama,

Dr. Yulistiani, M.Si., Apt

NIP. 196604281992032001

Pembimbing Serta I,

Pembimbing Serta II,

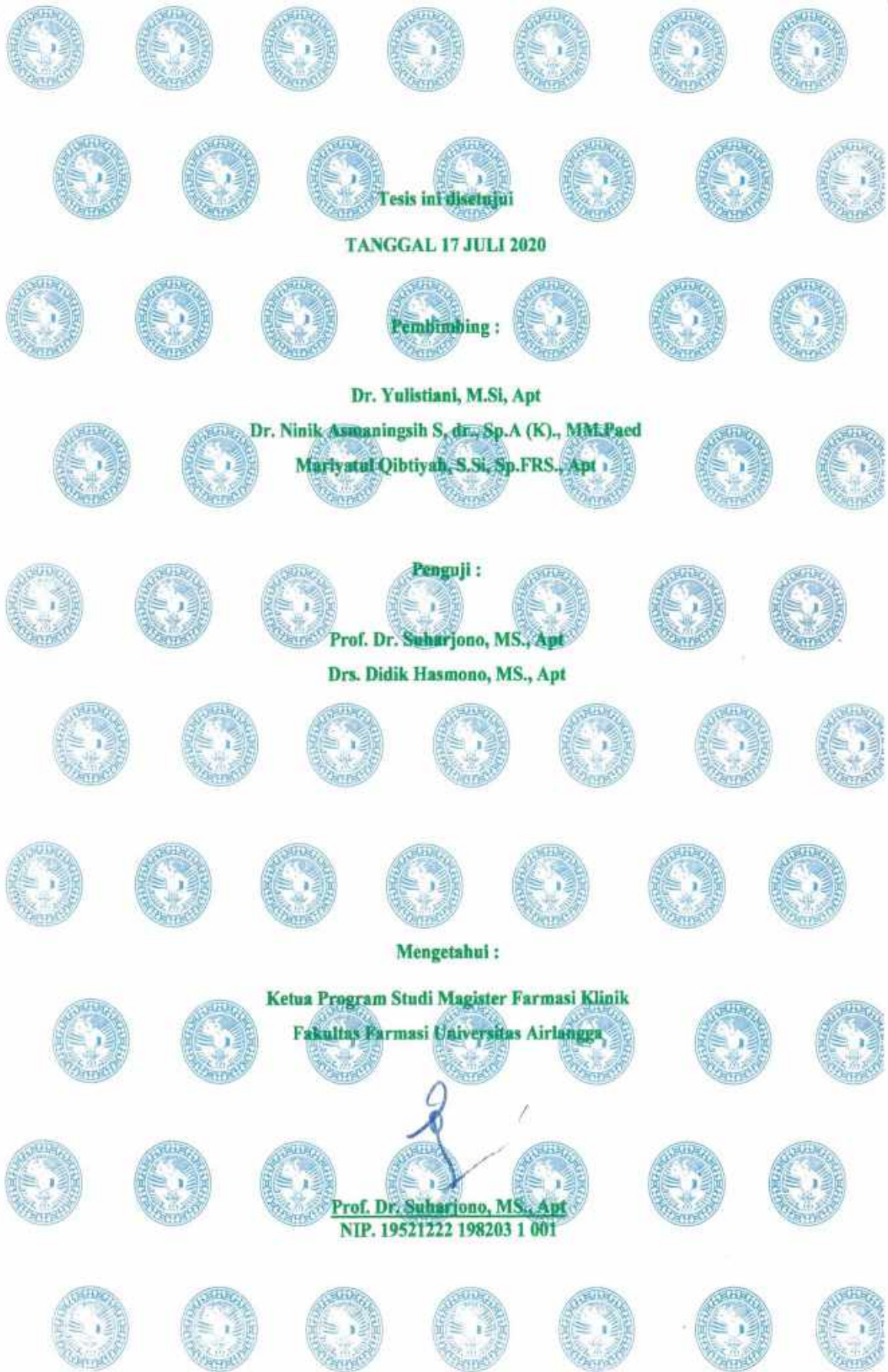
Dr. Ninik Asmaningsih, dr., SpA(K), MM.Paed

NIP. 195502211983012002

Marivatul Qibtiyah, S.Si., SpERS, Apt

NIP. 197102152007012012

ii



Tesis ini disetujui

TANGGAL 17 JULI 2020

Pembimbing :

Dr. Yulistiani, M.Si, Apt

Dr. Ninik Asmaningsih S, dr., Sp.A (K), MM, Paed

Mariyatal Qibtiyah, S.Si, Sp.FRS., Apt

Penguji :

Prof. Dr. Suharjono, MS., Apt

Drs. Didik Hasmono, MS., Apt

Mengetahui :

Ketua Program Studi Magister Farmasi Klinik

Fakultas Farmasi Universitas Airlangga


Prof. Dr. Suharjono, MS., Apt
NIP. 19521222 198203 1 001

SURAT PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya :

Nama : Marizki Pondawinata

NIM : 051815153022

Program Studi : Magister Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

Menyatakan bahwa hasil penelitian karya ilmiah akhir (Tesis) saya dengan judul :

**EFEK ATORVASTATIN TERHADAP KADAR CETP
(*CHOLESTERYL ESTER TRANSFER PROTEIN*) DAN PROFIL LIPID
PADA PASIEN ANAK SINDROM NEFROTIK REFRAKTER
DENGAN HIPERLIPIDEMIA
(Penelitian dilaksanakan di Poli Nefrologi Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya)**

Beserta seluruh isinya adalah benar-benar karya saya sendiri dan saya tidak melakukan penjiplakan (plagiat) atau pengutipan dengan cara-cara yang tidak sesuai dengan etika yang berlaku dalam masyarakat keilmuan.

Atas pernyataan ini, saya siap menanggung resiko atau sanksi yang dijatuhkan kepada saya apabila dikemudian hari ditemukan adanya pelanggaran terhadap etika keilmuan dalam karya saya ini atau ada klaim pihak lain terhadap keaslian karya saya ini.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 17 Juli 2020



Marizki Pondawinata, S.Farm., Apt.

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui tesis/karya ilmiah saya, dengan judul EFEK ATORVASTATIN TERHADAP KADAR CETP (*CHOLESTERYL ESTER TRANSFER PROTEIN*) DAN PROFIL LIPID PADA PASIEN ANAK SINDROM NEFROTIK REFRAKTER DENGAN HIPERLIPIDEMIA untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet, digital library, perpustakaan Universitas Airlangga atau media lain untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi tesis/karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 17 Juli 2020



Marizki Pondawinata. S.Farm., Apt.

NIM: 051815153022

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT atas rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini dengan baik. Tesis yang berjudul **“Efek Atorvastatin terhadap Kadar CETP (*Cholesteryl Ester Transfer Protein*) dan Profil Lipid pada Pasien Anak Sindrom Nefrotik Refrakter Dengan Hiperlipidemia”** ini merupakan salah satu persyaratan dalam menyelesaikan studi pada Program Pendidikan Magister Farmasi Klinik di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya. Tesis ini merupakan salah satu bagian dari penelitian besar dengan judul “Pengaruh Atorvastatin terhadap Kadar *Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9* dan Profil Lipid pada Anak Sindrom Nefrotik Refrakter dengan Hiperlipidemia” yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Soetomo Surabaya. Bersama ini pula penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. Yulistiani, M.Si., Apt selaku pembimbing utama atas waktu, semangat dan bimbingannya sehingga tesis ini dapat terselesaikan.
2. Dr. Niniek Soemiarso, dr. MM.Paed., SpA (K) dan Mariyatul Qibtiyah, S.Si., Sp.FRS., Apt selaku pembimbing serta atas waktu, semangat dan bimbingannya sehingga tesis ini dapat terselesaikan.
3. Prof. Dr. Suharjono, MS., Apt selaku kepala Program Pendidikan Magister Farmasi Klinik dan penguji yang telah memberikan banyak masukan serta bantuan dalam pengerjaan naskah tesis ini.
4. Drs. Didik Hasmono, MS., Apt selaku penguji yang telah memberikan ilmu dan masukan selama pengerjaan naskah tesis ini.
5. Direktur RSUD Dr. Soetomo Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS (K), kepala SMF Ilmu Kesehatan Anak dan kepala Instalasi Rawat Jalan yang telah memberikan kesempatan untuk melakukan penelitian ini.
6. Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., MT., Ak., CMA dan Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Prof. Dr. Umi Athiyah, MS., Apt.
7. Bambang S Z., S.Si., M.Clin Pharm., Apt selaku dosen wali yang telah memberikan dorongan dan ilmu selama menempuh pendidikan Magister Farmasi Klinik.
8. Seluruh staf pengajar Program Pendidikan Magister Farmasi Klinik yang sudah banyak membekali peneliti dengan ilmu pengetahuan.

9. Ayah dan Ibu yang selalu memberikan yang terbaik atas segala dukungan dan doanya selama ini.
10. Mba Astrid dan Mba Nurul yang banyak membantu dan memberikan semangat selama penelitian.
11. Seluruh mahasiswa MFK 2018 yang telah memberikan semangat, dukungan, motivasi dan bantuannya dari masa kuliah hingga penyelesaian penelitian ini.
12. Bu Novi, Mba Adit, keluarga besar UPF Farmasi Hemodialisa dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu atas segala bantuan dan dukungannya.
13. Segenap dokter, perawat, dan pekarya yang bertugas di Poli Rawat Jalan Nefrologi Anak atas segala kemudahan dan bantuannya.
14. Segenap pasien yang bersedia berpartisipasi dalam penelitian ini dan telah mengajarkan banyak hal pada peneliti.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa tesis ini masih banyak kekurangan oleh karena itu penulis mengharapkan saran dan kritik dari semua pihak. Semoga tesis ini bermanfaat bagi ilmu pengetahuan dan ilmu kefarmasian dalam tatanan praktek farmasi klinik.

Surabaya, 17 Juli 2020

Penulis

RINGKASAN

Hiperlipidemia merupakan salah satu komplikasi klinis pada sindrom nefrotik yang meningkatkan resiko terjadinya aterosklerosis, sehingga dapat menimbulkan kejadian penyakit kardiovaskuler. Atorvastatin merupakan salah satu obat golongan statin yang direkomendasikan untuk mengatasi hiperlipidemia pada anak karena lebih poten dan lebih aman dengan efek samping obat yang minimal. Mekanisme kerja obat tersebut yaitu menghambat enzim *hydroxymethylglutaryl (HMG) CoA reductase*, sehingga akan mempengaruhi biosintesis lipid. *Cholesteryl ester transfer protein (CETP)* adalah salah satu protein yang terlibat dalam aktivitas transfer lipid dan ditemukan meningkat pada sindrom nefrotik. Berbagai studi telah menemukan efek atorvastatin terhadap CETP, namun hasil yang diperoleh masih kontroversial. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efek atorvastatin terhadap kadar CETP dan profil lipid (kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, dan TG) pada pasien anak sindrom nefrotik refrakter dengan hiperlipidemia.

Metode penelitian ini adalah *randomized clinical trial (RCT), double blind, pre and post test control group* dengan perlakuan berupa pemberian plasebo dan atorvastatin yang diberikan selama 4 minggu. Kelompok penelitian terdiri dari dua kelompok yaitu kelompok kontrol (plasebo/tanpa pemberian atorvastatin) dan kelompok perlakuan (mendapatkan atorvastatin). Penelitian dilakukan di Poli Nefrologi Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya sejak Desember 2019 hingga Maret 2020. Kelaikan etik penelitian dinilai oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Soetomo Surabaya (sertifikat laik etik nomor 1668/KEPK/XI/2019). Pemeriksaan awal dilakukan pada minggu ke-0 yaitu darah lengkap, urinalisis, albumin, BUN, serum kreatinin, fungsi hati (SGOT, SGPT), kolesterol total, LDL, HDL, TG, dan CETP. Setelah 4 minggu, pemeriksaan tersebut diuji kembali.

Dari 87 pasien anak sindrom nefrotik refrakter, sebanyak 40 pasien masuk dalam kriteria inklusi dengan karakteristik dasar yang terdistribusi merata pada kelompok kontrol dan perlakuan. Dari hasil analisis statistik, rerata kadar kolesterol total dan kolesterol LDL minggu ke-0 dan minggu ke-4 pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$). Sementara rerata kadar kolesterol HDL dan TG minggu ke-0 dan minggu ke-4 pada kedua kelompok tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$). Pemberian atorvastatin menurunkan kadar kolesterol total sebesar 29,2%, kolesterol LDL sebesar 30,8%, kadar TG sebesar 7,5%, dan belum menunjukkan peningkatan kadar kolesterol HDL pada pasien anak sindrom nefrotik refrakter dengan hiperlipidemia. Jika dilihat dari perubahan kadar lipid pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan, maka tidak ada perbedaan yang signifikan dengan selisih penurunan kadar kolesterol total dan LDL lebih besar tercapai pada kelompok perlakuan. Hal ini kemungkinan membutuhkan waktu penelitian yang lebih lama dan perlu penyesuaian dosis setelah 4 minggu pemberian terapi untuk mencapai target perubahan kadar lipid yang dibutuhkan.

Pada penelitian ini, rerata kadar CETP antara minggu ke-0 dan minggu ke-4 pada kelompok kontrol terdapat perbedaan yang signifikan dengan peningkatan kadar CETP sebesar 19%. Sementara rerata kadar CETP pada kelompok perlakuan tidak terdapat perbedaan yang signifikan walaupun terdapat penurunan kadar CETP sebesar 8%. Oleh karena itu, atorvastatin dapat menurunkan kadar CETP pada pasien anak sindrom nefrotik refrakter dengan hiperlipidemia.

Berdasarkan uji korelasi, ada hubungan kuat antara perubahan kadar CETP dengan perubahan kadar kolesterol total dan LDL pada pasien anak sindrom nefrotik refrakter dengan hiperlipidemia. Dengan demikian, CETP dapat digunakan sebagai kandidat biomarker hiperlipidemia baru pada pasien anak sindrom nefrotik refrakter.

Perubahan kadar lipid maupun kadar CETP dapat dipengaruhi oleh penggunaan terapi kortikosteroid dengan cara mengurangi proteinuria, sehingga tidak terjadi peningkatan biosintesis kolesterol. Faktor lain seperti pola diet juga dapat mempengaruhi perubahan kadar lipid pasien. Faktor-faktor tersebut perlu diperhitungkan menjadi faktor yang dapat mempengaruhi keberhasilan terapi.

Pemberian atorvastatin dapat direkomendasikan apabila pasien mengalami proteinuria persisten dengan hiperlipidemia dan aman digunakan pada pasien anak sindrom nefrotik refrakter. Hal ini perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk melihat efikasi atorvastatin dalam menurunkan kadar CETP, kolesterol total, LDL, TG dan meningkatkan HDL secara bermakna agar mencapai target yang dibutuhkan dengan memperlama jangka waktu periode penelitian dan penyesuaian dosis obat. Selain itu juga perlu diteliti lebih lanjut terkait efek samping penggunaan atorvastatin jangka panjang pada anak sindrom nefrotik refrakter dengan hiperlipidemia.