

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
KATA PENGANTAR .....	vi
RINGKASAN .....	viii
ABSTRAK .....	x
DAFTAR ISI .....	xi
DAFTAR TABEL .....	xv
DAFTAR GAMBAR .....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xviii
DAFTAR SINGKATAN, ISTILAH, DAN SIMBOL .....	xix
<b>BAB 1 PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	4
1.3. Tujuan Penelitian .....	4
1.3.1. Tujuan Umum .....	4
1.3.2. Tujuan Khusus .....	4
1.4. Manfaat Penelitian .....	4
1.4.1. Manfaat Teori .....	4
1.4.2. Manfaat Praktis .....	5
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>6</b>
2.1. Sindrom Nefrotik Refrakter .....	6
2.2. Sindrom Nefrotik Idiopatik .....	6
2.2.1. Definisi .....	6
2.2.2. Etiologi .....	7
2.2.3. Klasifikasi .....	8
2.2.3.1. Sindrom Nefrotik Sensitif Steroid .....	8
2.2.3.2. Sindrom Nefrotik Resisten Steroid .....	8
2.2.4. Manifestasi Klinis .....	9
2.2.5. Patogenesis Sindrom Nefrotik .....	10
2.2.5.1. Kerusakan Podosit dan Filtrasi Glomerulus .....	10

2.2.5.2. Disregulasi Imun .....	12
2.2.5.3. Faktor Sirkulasi Sistemik .....	13
2.2.6. Komplikasi Sindrom Nefrotik .....	13
2.2.6.1. Infeksi .....	13
2.2.6.2. Tromboemboli Vena .....	14
2.2.6.3. Gagal Ginjal Akut .....	15
2.2.6.4. Hiperlipidemia .....	15
2.2.7. Penatalaksanaan Sindrom Nefrotik .....	16
2.2.7.1. Terapi Inisial .....	16
2.2.7.2. Pengobatan Sindrom Nefrotik Kambuh Jarang .....	17
2.2.7.3. Pengobatan Sindrom Nefrotik Kambuh Sering dan Dependen Steroid .....	18
2.2.7.4. Pengobatan Sindrom Nefrotik Resisten Steroid .....	21
2.2.7.5. Pengobatan Sindrom Nefrotik Kontraindikasi Steroid .....	23
2.3. Hiperlipidemia Pada Sindrom Nefrotik .....	24
2.3.1. Klasifikasi Hiperlipidemia pada Anak .....	24
2.3.2. Prevalensi Hiperlipidemia pada Anak dengan Sindrom Nefrotik .....	24
2.3.3. Komponen yang Terlibat dalam Hiperlipidemia .....	26
2.3.4. Karakteristik Hiperlipidemia pada Sindrom Nefrotik .....	28
2.3.5. Patofisiologi Hiperlipidemia pada Sindrom Nefrotik .....	30
2.3.5.1. Abnormalitas Metabolisme Lipoprotein Kaya Trigliserida ....	30
2.3.5.2. Abnormalitas Metabolisme LDL .....	32
2.3.5.3. Abnormalitas Tingkat Lipoprotein(a) .....	34
2.3.5.4. Abnormalitas Metabolisme HDL .....	34
2.3.6. Konsekuensi Klinis Hiperlipidemia pada Sindrom Nefrotik .....	35
2.3.7. Penatalaksanaan Hiperlipidemia pada Sindrom Nefrotik .....	36
2.3.7.1. Perubahan Gaya Hidup .....	36
2.3.7.2. Pengobatan Farmakologi pada Hiperlipidemia .....	37
2.4. Cholesteryl Ester Transfer Protein .....	40
2.4.1. Karakteristik CETP .....	40
2.4.2. Mekanisme dan Peran CETP terhadap HDL .....	41
2.4.3. Hubungan CETP dengan Hiperlipidemia pada Sindrom Nefrotik .....	43
2.4.4. Konsentrasi CETP pada Sindrom Nefrotik dengan Hiperlipidemia ....	44
2.5. Statin .....	45

2.5.1. Klasifikasi Statin .....	45
2.5.2. Mekanisme Kerja Statin .....	47
2.5.3. Efek Pleiotropik dari Statin .....	49
2.5.4. Efektivitas Statin pada Anak .....	50
2.5.5. Efek Samping Statin pada Anak .....	51
<b>BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN KERANGKA OPERASIONAL</b>	<b>54</b>
3.1. Kerangka Konseptual .....	54
3.2. Penjelasan Kerangka Konseptual .....	55
3.3. Kerangka Operasional .....	58
3.4. Hipotesis Penelitian .....	59
<b>BAB 4 METODE PENELITIAN</b> .....	<b>60</b>
4.1. Desain Penelitian .....	60
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian .....	60
4.3. Populasi dan Sampel Penelitian .....	61
4.3.1. Populasi Penelitian .....	61
4.3.2. Sampel Penelitian .....	61
4.3.3. Besar Sampel .....	61
4.4. Kriteria Inklusi Penelitian .....	61
4.5. Kriteria Eksklusi Penelitian .....	62
4.6. Kriteria <i>Drop Out</i> .....	62
4.7. Variabel Penelitian .....	62
4.7.1. Variabel Bebas .....	62
4.7.2. Variabel Tergantung .....	62
4.7.3. Variabel Perancu .....	63
4.8. Definisi Operasional Penelitian .....	63
4.9. Prosedur Etik .....	63
4.9.1. Etik Penelitian .....	63
4.9.2. Prosedur Pengambilan Sampel Penelitian .....	64
4.10. Prosedur Kerja .....	64
4.10.1. Preparasi Kapsul Atorvastatin dan Plasebo .....	64
4.10.2. Identifikasi Subjek .....	64
4.10.3. Protokol Pemberian Obat .....	65
4.10.4. Instrumen Penelitian .....	66

4.10.5. Proses Penyiapan dan Pengujian Sampel .....	66
4.10.5.1. Penyiapan Sampel .....	66
4.10.5.2. Penyiapan Reagen .....	67
4.10.5.3. Pengujian Sampel .....	68
4.11. Analisis Data .....	69
<b>BAB 5 HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>71</b>
5.1. Karakteristik Dasar Pasien .....	72
5.2. Profil Lipid Pasien .....	73
5.3. Analisis Perbedaan Rata-rata Profil Kadar Lipid Minggu ke-0 dan Minggu ke-4 pada Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan .....	78
5.4. Analisis Perbedaan Perubahan Profil Lipid pada Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan .....	81
5.5. Analisis Perbedaan Rata-rata Kadar CETP Minggu ke-0 dan Minggu ke-4 pada Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan .....	81
5.6. Analisis Perbedaan Perubahan Kadar CETP pada Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan .....	82
5.7. Analisis Hubungan Perubahan Kadar CETP dengan Perubahan Kadar Profil Lipid .....	83
5.8. Kejadian Efek Samping .....	84
<b>BAB 6 PEMBAHASAN .....</b>	<b>85</b>
<b>BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>97</b>
7.1. Kesimpulan .....	97
7.2. Saran .....	97
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>98</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>110</b>

## DAFTAR TABEL

	Halaman
<b>Tabel 2.1</b>	Klasifikasi parameter lipid ..... 24
<b>Tabel 2.2</b>	Lipoprotein ..... 26
<b>Tabel 2.3</b>	Studi-studi penggunaan statin pada anak ..... 51
<b>Tabel 2.4</b>	Efek samping statin yang paling umum terjadi ..... 53
<b>Tabel 5.1</b>	Karakteristik dasar pasien ..... 72
<b>Tabel 5.2</b>	Kadar kolesterol total pasien minggu ke-0 dan minggu ke-4 pada kelompok kontrol dan perlakuan ..... 74
<b>Tabel 5.3</b>	Kadar kolesterol LDL pasien minggu ke-0 dan minggu ke-4 pada kelompok kontrol dan perlakuan ..... 75
<b>Tabel 5.4</b>	Kadar kolesterol HDL pasien minggu ke-0 dan minggu ke-4 pada kelompok kontrol dan perlakuan ..... 76
<b>Tabel 5.5</b>	Kadar TG pasien minggu ke-0 dan minggu ke-4 pada kelompok kontrol dan perlakuan ..... 77
<b>Tabel 5.6</b>	Rata-rata kadar lipid pasien minggu ke-0 dan minggu ke-4 pada kelompok kontrol dan perlakuan ..... 79
<b>Tabel 5.7</b>	Perbedaan perubahan profil lipid pada kelompok kontrol dan perlakuan ..... 81
<b>Tabel 5.8</b>	Rata-rata kadar CETP pasien minggu ke-0 dan minggu ke-4 pada kelompok kontrol dan perlakuan ..... 82
<b>Tabel 5.9</b>	Perbedaan perubahan kadar CETP pada kelompok kontrol dan perlakuan ..... 82
<b>Tabel 5.10</b>	Hubungan antara perubahan kadar CETP dengan perubahan kadar profil lipid pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan ..... 83

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
<b>Gambar 2.1</b>	Struktur <i>foot process</i> podosit dan protein yang terlibat dalam sindrom nefrotik ..... 11
<b>Gambar 2.2</b>	Mekanisme kerusakan podosit berdasarkan perubahan struktural ..... 12
<b>Gambar 2.3</b>	Tatalaksana umum sindrom nefrotik pada anak ..... 16
<b>Gambar 2.4</b>	Skema terapi inisial pada sindrom nefrotik anak ..... 17
<b>Gambar 2.5</b>	Skema pengobatan kambuh jarang pada sindrom nefrotik anak ..... 18
<b>Gambar 2.6</b>	Skema pengobatan kambuh sering pada sindrom nefrotik anak ..... 19
<b>Gambar 2.7</b>	Skema pengobatan SNDS menggunakan CPA puls dan prednison FD ..... 20
<b>Gambar 2.8</b>	Skema pengobatan SNDS menggunakan CPA oral dan prednison FD ..... 20
<b>Gambar 2.9</b>	Skema pengobatan SNRS menggunakan CPA oral dan prednison AD ..... 22
<b>Gambar 2.10</b>	Skema pengobatan SNRS menggunakan CPA puls dan prednison AD ..... 23
<b>Gambar 2.11</b>	Klasifikasi lipoprotein berdasarkan kepadatan dan diameter partikel..... 27
<b>Gambar 2.12</b>	Jalur utama metabolisme lipid ..... 27
<b>Gambar 2.13</b>	Patofisiologi hiperlipidemia pada sindrom nefrotik ..... 28
<b>Gambar 2.14</b>	Abnormalitas metabolisme lipoprotein tinggi trigliserida ..... 32
<b>Gambar 2.15</b>	Abnormalitas metabolisme LDL ..... 33
<b>Gambar 2.16</b>	Abnormalitas metabolisme HDL ..... 35
<b>Gambar 2.17</b>	Mekanisme transfer kolesterol oleh CETP ..... 40
<b>Gambar 2.18</b>	Mekanisme dan peran CETP dalam transfer lipid plasma ..... 41
<b>Gambar 2.19</b>	Pengaruh transfer CETP pada ukuran partikel lipoprotein ..... 42
<b>Gambar 2.20</b>	Produksi dan metabolisme HDL melalui <i>reverse cholesterol transport</i> ..... 43
<b>Gambar 2.21</b>	Struktur dan sifat farmakokinetik dari statin yang tersedia secara komersial ..... 46
<b>Gambar 2.22</b>	Mekanisme molekular dari obat penurun lipid ..... 47
<b>Gambar 2.23</b>	Efek statin pada <i>reverse cholesterol transport</i> ..... 49
<b>Gambar 2.24</b>	Efek pleiotropik pada statin ..... 50
<b>Gambar 3.1</b>	Skema kerangka konseptual penelitian ..... 54
<b>Gambar 3.2</b>	Skema kerangka operasional penelitian ..... 58
<b>Gambar 4.1</b>	Desain penelitian <i>randomized clinical trial</i> ..... 60

<b>Gambar 4.2</b>	Gradien pengenceran larutan standar .....	67
<b>Gambar 5.1</b>	Skema distribusi dan randomisasi pasien .....	71
<b>Gambar 5.2</b>	Grafik rerata kadar kolesterol total, LDL, HDL, dan TG pasien minggu ke-0 dan minggu ke-4 pada kelompok kontrol .....	78
<b>Gambar 5.3</b>	Grafik rerata kadar kolesterol total, LDL, HDL, dan TG pasien minggu ke-0 dan minggu ke-4 pada kelompok perlakuan .....	79
<b>Gambar 5.4</b>	Grafik rerata kadar CETP pasien minggu ke-0 dan minggu ke-4 pada kelompok kontrol dan perlakuan .....	81

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
<b>Lampiran 1</b>	Sertifikat Laik Etik ..... 110
<b>Lampiran 2</b>	Formulir <i>Informed Consent</i> ..... 111
<b>Lampiran 3</b>	Formulir Persetujuan Tindakan Medis ..... 112
<b>Lampiran 4</b>	Formulir <i>Informed for Consent</i> ..... 113
<b>Lampiran 5</b>	Formulir <i>Assent</i> ..... 121
<b>Lampiran 6</b>	Formulir Pengunduran Diri ..... 122
<b>Lampiran 7</b>	Daftar Efek Samping Obat ..... 123
<b>Lampiran 8</b>	Daftar Diet Kolesterol Pada Anak ..... 124
<b>Lampiran 9</b>	Brosur Ketersediaan Partisipasi Penelitian ..... 128
<b>Lampiran 10</b>	Lembar Monitoring Efek Samping Obat (MESO) ..... 129
<b>Lampiran 11</b>	Lembar Monitoring Kepatuhan Minum Obat ..... 132
<b>Lampiran 12</b>	Lembar Pengumpul Data ..... 133
<b>Lampiran 13</b>	Data Karakteristik Pasien ..... 134
<b>Lampiran 14</b>	Hasil Analisis Perbedaan Karakteristik Dasar Pasien Antar Kedua Kelompok dengan SPSS ..... 138
<b>Lampiran 15</b>	Profil Lipid Pasien ..... 139
<b>Lampiran 16</b>	Hasil Analisis Perbedaan Rerata Kadar Lipid Pasien dengan SPSS ..... 143
<b>Lampiran 17</b>	Hasil Analisis Perubahan Kadar Lipid dengan SPSS ..... 144
<b>Lampiran 18</b>	Profil Kadar CETP Pasien ..... 145
<b>Lampiran 19</b>	Hasil Analisis Perbedaan Rerata Kadar CETP Pasien dengan SPSS ..... 147
<b>Lampiran 20</b>	Hasil Analisis Perubahan Kadar CETP dengan SPSS ..... 148
<b>Lampiran 21</b>	Hasil Analisis Hubungan Perubahan Kadar CETP dengan Perubahan Kadar Lipid dengan SPSS ..... 149
<b>Lampiran 22</b>	Hasil Analisis Pemeriksaan Kadar CETP ..... 150



**DAFTAR SINGKATAN, ISTILAH, DAN SIMBOL**

ABCA1	: <i>ATP-Binding Cassette Transporter Subfamily A-1</i>
ABCG1	: <i>ATP-Binding Cassette Transporter Subfamily G-1</i>
ACAT2	: <i>Acetyl-CoA Acetyltransferase-2</i>
ANGPTL4	: <i>Angiopoietin-Like Protein-4</i>
Apo	: <i>Apolipoprotein</i>
CD2AP	: <i>CD2-Associated Protein</i>
CE	: <i>Cholesterol Ester</i>
CETP	: <i>Cholesteryl Ester Transfer Protein</i>
CIAP1	: <i>Cellular Inhibitor of Apoptosis-1</i>
COQ2	: <i>Coenzyme Q2</i>
FSGS	: <i>Focal Segmental Glomerulosclerosis</i>
GGA	: <i>Gagal Ginjal Akut</i>
GPIHBP1	: <i>Glucosylphosphatidylinositol-Anchored Binding Protein</i>
HDL	: <i>High-Density Lipoprotein</i>
HMG-CoA	: <i>3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA</i>
HNF1a	: <i>Hepatocyte Nuclear Factor-1a</i>
IDL	: <i>Intermediate-Density Lipoprotein</i>
IDOL	: <i>Inducible Degradar of The LDLR</i>
IgG	: <i>Immunoglobulin G</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
INF2	: <i>Inverted Formin 2</i>
ISKDC	: <i>International Society of Kidney Disease in Children</i>
KDa	: <i>Kilodalton</i>
LAMB2	: <i>Laminin Subunit Beta-2</i>
LCAT	: <i>Lecitin Cholesterol Acyltransferase</i>
LDL	: <i>Low-Density Lipoprotein</i>
LDL-C	: <i>Low-Density Lipoprotein Cholesterol</i>
LDLR	: <i>Low-Density Lipoprotein Receptor</i>
LMWH	: <i>Low-Molecular Height Heparin</i>
Lp (a)	: <i>Lipoprotein a</i>
LPL	: <i>Lipoprotein Lipase</i>
MCD	: <i>Minimal Change Disease</i>
MP	: <i>Mesangial Proliferation</i>
NPHS1	: <i>Nephrotic Syndrome Type-1</i>
NPHS2	: <i>Nephrotic Syndrome Type-2</i>
PCSK9	: <i>Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type-9</i>
PDZK1	: <i>PDZ-Containing Kidney Protein-1</i>
PGK	: <i>Penyakit Ginjal Kronis</i>
PPAR	: <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor</i>
RCT	: <i>Randomized Controlled Trial</i>
RIA	: <i>Radioimmunoassay</i>
SBP	: <i>Spontaneous Bacterial Peritonitis</i>
SD	: <i>Standar Deviasi</i>
SN	: <i>Sindrom Nefrotik</i>
SNDS	: <i>Sindrom Nefrotik Dependens Steroid</i>
SNR	: <i>Sindrom Nefrotik Refrakter</i>

SNRS	: Sindrom Nefrotik Resisten Steroid
SNSS	: Sindrom Nefrotik Sensitif Steroid
SGOT	: <i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i>
SGPT	: <i>Serum Glutamic Pyruvic Transaminase</i>
SRB1	: <i>Scavenger Receptor Class B Type-1</i>
SREBP2	: <i>Sterol Regulatory Element-Binding Protein-2</i>
TNF $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor-Alpha</i>
TG	: Trigliserida
VLDL	: <i>Very Low-Density Lipoprotein</i>
VPF	: <i>Vascular Permeability Factor</i>
VZIG	: <i>Varicella-Zoster Immune Globulin</i>
WT1	: <i>Wilms' Tumor 1</i>