

TESIS

**EFEK ATORVASTATIN TERHADAP LPL (LIPOPROTEIN LIPASE)
DAN PROFIL LIPID PADA PASIEN ANAK
SINDROM NEFROTIK REFRAKTER DENGAN HIPERLIPIDEMIA**

(Penelitian dilakukan di Poli Anak Nefrologi RSUD Dr. Soetomo)



Oleh :

Nurul Damayanti, S. Farm, Apt

NIM. 051815153009

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

2020

TESIS

EFEK ATORVASTATIN TERHADAP LPL (LIPOPROTEIN LIPASE)

DAN PROFIL LIPID PADA PASIEN ANAK

SINDROM NEFROTIK REFRAKTER DENGAN HIPERLIPIDEMIA

(Penelitian dilakukan di Poli Anak Nefrologi RSUD Dr. Soetomo)

Oleh:

Nurul Damayanti, S. Farm, Apt

NIM. 051815153009

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

2020

Lembar Pengesahan

**EFEK ATORVASTATIN TERHADAP LPL (LIPOPROTEIN LIPASE)
DAN PROFIL LIPID**

**PADA PASIEN ANAK SINDROM NEFROTIK REFRAKTER
DENGAN HIPERLIPIDEMIA**

(Penelitian Dilakukan 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 :

Nurul Damayanti, S. Farm., Apt

NIM: 051815153009

Dibantu Oleh:

Pembimbing Utama,

Dr. Yulihani, M.Si, Apt

NIP. 196604281992032001

Pembimbing Serta I,

Pembimbing Serta II,

Dr. Nink Asmaningsih S. dr., Sp. A (K), MM, Dpt

NIP. 195902211983012002

Marcella Olfendik S. Si, Sp.FRS., Apt

NIP. 197103182007012012

ii

Tesis ini disetujui

TANGGAL 17 JULI 2020

Pembimbing :

Dr. Yulistiani, M.Si, Apt

Dr. Nini Asmawati S, dr., Sp.A (K), MBEPaed

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

Penguji :

Prof. Dr. Suharjo, MS., Apt

Drs. Didik Hamono, MS., Apt

Mengetahui :

Ketua Program Studi Magister Farmasi Klinik

Fakultas Farmasi Universitas Airlangga


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

SURAT PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya :

Nama : Nurul Damayanti

NIM : 051815153009

Program Studi : Magister Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

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

**EFEK ATORVASTATIN TERHADAP LPL (LIPOPROTEIN LIPASE)
DAN PROFIL LIPID PADA PASIEN ANAK
SINDROM NEFROTIK REFRAKTER DENGAN HIPERLIPIDEMIA**

(Penelitian dilakukan di Poli Anak Nefrologi RSUD Dr. Soetomo)

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, Juli 2020
METERAI
TEMPEL
0270CAHF36770010
6000
Nurul Damayanti, S. Farm, Apt

LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui tesis/karya ilmiah saya, dengan judul :

“EFEK ATORVASTATIN TERHADAP KADAR LPL (LIPOPROTEIN LIPASE) 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



Nurul Damayanti, S. Farm, Apt

DAFTAR SINGKATAN

AAP	American Academy of Pediatrics
ABCA 1	ATP-binding cassette transporter
ABCG 5,8	ATP-binding cassette transporters G 5,8
ACAT	Acyl-coenzyme a cholesterol acyltransferase
ACE	Angiotensin converting enzyme
ANGPTL4	Angiopoietin-like protein 4
Apo	Apolipoprotein
ARB	Angiotensin II receptor blocker
CETP	Cholesteryl ester transfer protein
CKD	Chronic kidney disease
CPA	Cyclophosphamide
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
CVD	Cardiovascular disease
CyA	Cyclosporine
CYP	Cytochrome P-450
DGAT	Diacylglycerol acyltransferase
DOA	Duration of action
EC	Enzyme Comittee
ESRD	End-stage renal disease
FDA	Food and Drug Administration
FH	Family hiperkolesterolemia
FPP	Farnesylpyrophosphate
FSGS	Focal segmental glomerulosclerosis
GBM	Glomerular basement membrane
GGPP	Geranylgeranylpyrophosphate
GPIHBP1	Glycosylphosphatidylinisitol anchored high density lipoprotein binding protein 1
HDL	High density lipoprotein
HMG-CoA	Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA
HSP	Henoch Schonlein Purpura

HSPG	Heparan sulphate-proteoglycans
IDL	Intermediete density lipoprotein
IDOL	Inducible Degrader of LDL receptor
IgG	Immunoglobulin G
ISKDC	Insights from International Society of Kidney Disease in Children
IRJ	Instalasi rawat jalan
LCAT	Lesitin kolesterol asiltransferase
LDL	Low density lipoprotein
LDLR	LDL receptor
LFG	Laju filtrasi glomerulus
LPB	Luas permukaan badan
LMF	Lipase maturation factor
LPL	Lipoprotein lipase
LRP	LDL receptor-related protein
LXR	Liver X receptors
MCAT	Monoacylglycerol acyltransferase
MCD	Minimal change disease
MCNS	Minimal change nephrotic syndrome
MGAT	Monoacylglycerol acyltransferase
MTP	Mikrosomal tryglicerida transfer protein
NCEP	National Cholesterol Education Program
NEFA	Nonesterified fatty acids
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute
NO	Nitric oxide
NPHS1	Nephrotic syndrome, type 1
NPHS2	Nephrotic syndrome, type 2
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
PPAR α	Proliferator peroxisome activated receptor alfa
RE	Reticulum endoplasma
RCT	Randomized clinical trial
SABC	HRP-Streptavidin Conjugate
SD	Standart deviation

SMF	Staf Medik Fungsional
SN	Sindroma nefrotik
SREBP	Sterol regulatory element-binding protein
SNDS	Sindroma nefrotik dependent steroid
SSNS	Sindroma nefrotik sensitif steroid
SSRS	Sindroma nefrotik resisten steroid
TC	Total kolesterol
TG	Trigliserida
TMB	3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine
TRL	Trygliceride rich lipoprotein
VLDL	Verylow density lipoprotein

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr.Wb.,

Puji syukur kepada Allah SWT atas limpahan Rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini dengan baik. Tesis yang berjudul “Efek Atorvastatin Terhadap Lpl (Lipoprotein Lipase) Dan Profil Lipid Pada Pasien Anak Sindrom Nefrotik Refrakter Dengan Hiperlipidemia” ini merupakan bagian dari payung penelitian dengan judul “Pengaruh Atorvastatin Terhadap Kadar Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Dan Profil Lipid Pada Anak Sindrom Nefrotik Refrakter Dengan Hiperlipidemia”. Penelitian ini digunakan untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan studi pada Program Pendidikan Magister Farmasi Klinik di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya. Bersama ini pula penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada:

1. Semua pasien yang berkontribusi dalam terlaksananya penelitian.
2. Dr. Yulistiani, M.Si., Apt selaku pembimbing utama yang telah memberikan banyak ilmu, bimbingan, serta motivasi sehingga tesis ini dapat terselesaikan dengan baik.
3. Dr. Ninik A. Soemyarso dr., MM.Paed., Sp.A (K) selaku konsultan/ pembimbing serta yang memberikan ilmu serta pengarahan sehingga penelitian ini dapat terlaksana.
4. Mariyatul Qibtiyah, S.Si, Sp.FRS., Apt selaku pembimbing serta yang memberikan pengarahan hingga penelitian selesai.
5. Direktur RSUD Dr.Soetomo, Kepala SMF Ilmu Kesehatan Anak, dr. Samsul, Sp.A, dan Kepala Instalasi Rawat Jalan Anak RSUD Dr. Soetomo, yang memberikan izin dan kesempatan untuk melakukan penelitian ini.
6. Prof. Dr. Suharjono, MS., Apt selaku kepala Program Pendidikan Magister Farmasi Klinik dan penguji yang telah memberikan banyak masukan serta bantuan dalam penelusuran pustaka.
7. Drs. Didik Hasmono, MS., Apt selaku penguji yang memberikan masukan sehingga naskah tesis ini dapat terselesaikan dengan baik.
8. Dosen wali dan seluruh staf pengajar Program Pendidikan Magister Farmasi Klinik yang sudah banyak membekali peneliti dengan banyak ilmu pengetahuan.

9. Kedua orang tua dan Bapak-Ibu mertua yang senantiasa memberikan dukungan dan doa selama ini.
10. Kak Fattan Adyatma P dan Fardan Alvarendra P yang selalu memberikan semangat selama penelitian.
11. dr. Onny PN, Sp. JP yang memberikan support selama penelitian.
12. Kapt. Achmad Ridwan, S. Farm, Apt selaku ketua komting MFK 2018 yang memberikan semangat dan masukan selama penelitian ini berlangsung.
13. dr. Astrid Kristina Kardani, M. Biomed., Sp. A dan Marizki Pondawinata, S. Farm, Apt yang saling menyemangati dan saling bekerjasama sehingga penelitian ini akhirnya terwujud.
14. Rekan – rekan Magister Farmasi Klinik dan sahabat yang banyak memberikan masukan dan bantuan.
15. Semua pihak yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu atas segala bantuannya.

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 praktek farmasi klinik. Tak lupa

Wassalamu'alaikum Wr.Wb.

Surabaya, Juli 2020

Penulis

RINGKASAN

**EFEK ATORVASTATIN TERHADAP LPL (LIPOPROTEIN LIPASE)
DAN PROFIL LIPID PADA PASIEN ANAK
SINDROM NEFROTIK REFRAKTER DENGAN HIPERLIPIDEMIA**

(Nurul Damayanti)

Atorvastatin merupakan obat penurun lipid golongan inhibitor kompetitif hydroxymethylglutaryl (HMG) CoA reductase yang membatasi laju biosintesis kolesterol dengan mempengaruhi secara langsung metabolisme lipid. Dalam metabolisme lipid melibatkan beberapa komponen diantaranya kolesterol total, LDL, TG, HDL, dan LPL. Lipoprotein lipase (LPL) adalah enzim yang terlibat langsung dan merupakan laju penentu dalam metabolisme lipid melalui 2 jalur metabolisme kolesterol yaitu eksogen dan endogen. LPL dapat digunakan sebagai biomarker sebab pada sindrom nefrotik (SN) akan terjadi peningkatan TG akibat penurunan kadar LPL. Tujuan dilakukan penelitian ini untuk mengkaji efek atorvastatin terhadap profil lipid (kolesterol total, LDL, TG, HDL) dan LPL pada anak sindrom nefrotik refrakter steroid dengan hiperlipidemia.

Rancangan penelitian yang digunakan menggunakan *randomized clinical trial (RCT) double blind* yang dibagi kedalam dua kelompok yaitu kelompok kontrol (dengan pemberian placebo-kapsul dextrose) dan kelompok perlakuan (dengan pemberian atorvastatin) yang diamati selama 4 minggu. Pada penelitian digunakan atorvastatin dengan dosis 5 mg untuk anak umur 6-9 tahun dan dosis 10 mg untuk anak umur 10-18 tahun yang diamati pada minggu ke-0 (sebelum pemberian terapi) dan minggu ke-4 (sesudah pemberian terapi). Pasien anak yang memenuhi kriteria inklusi dengan diagnosis SN idiopatik kambuh sering, steroid dependen dan steroid resisten di ruang rawat jalan RSUD Dr. Soetomo Surabaya, umur 6-18 tahun, mempunyai kadar kolestrol LDL diatas normal pada pemeriksaan sebelumnya (>130 mg/dl), dan bersedia menandatangani lembar persetujuan (informed consent) untuk mengikuti penelitian. Dari hasil penelitian didapatkan 31 sampel yang memenuhi kriteria inklusi. Pada kelompok kontrol terjadi penurunan rerata kadar kolesterol total sebesar 20,88% (54,8 mg/dl), rerata kadar LDL sebesar 12,40% (19,6 mg/dl), yang bermakna secara statistika ($p<0,05$). Sedangkan penurunan kadar TG sebesar 16,21% (34,3 mg/dl) dan HDL sebesar 8,61% (5,2 mg/dl), yang tidak bermakna secara statistika ($p>0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa kemampuan atorvastatin lebih besar dalam menurunkan kolesterol total dan LDL dibandingkan TG. Penurunan kadar kolesterol total, LDL, TG dan HDL dapat disebabkan karena penggunaan steroid yang dapat mengatasi proteinuria sehingga terjadi penurunan sintesis lipoprotein. Selain itu juga dipengaruhi oleh diet yang diterapkan pada pasien dimana diet merupakan pendekatan utama terapi hiperlipidemia pada anak-anak dan remaja sebelum diberikan terapi farmakologi. Pada kelompok perlakuan memberikan penurunan persentase yang lebih besar dari kelompok kontrol sebesar 26,02% (64,0 mg/dl) untuk kolesterol total, 32,19% (52,7 mg/dl) untuk LDL, dan TG sebesar 2,5% (3,5 mg/dl) sedangkan HDL mengalami peningkatan yang tidak bermakna sebesar 2,22% (2,3 mg/dl).

Pada pemeriksaan kadar LPL setelah diamati selama 4 minggu, kelompok kontrol mengalami penurunan sebesar 17,5% tetapi penurunan tersebut tidak memberikan perbedaan yang bermakna secara statistika ($p>0,05$). Pada kelompok perlakuan terjadi peningkatan kadar LPL sebesar 16,5% tetapi peningkatan tersebut tidak memberikan pengaruh yang bermakna secara statistika ($p<0,05$). Hal ini sudah sesuai dengan teori bahwa pada SN terjadi peningkatan sintesis kolesterol yang disebabkan karena penurunan LPL dan pemberian atorvastatin dapat meningkatkan nilai LPL walaupun belum signifikan. Hal ini disebabkan

karena pendeknya waktu pengamatan dan pemberian atorvastatin yang hanya 4 minggu. Pada penelitian sebelumnya didapatkan bahwa pemberian atorvastatin dapat meningkatkan LPL secara signifikan selama 4 bulan. Oleh karena itu sebaiknya perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan memperpanjang waktu pengamatan minimal 4 bulan.

Untuk mengetahui pengaruh antara selisih perubahan profil lipid dan selisih perubahan LPL pada masing-masing kelompok dilakukan uji korelasi. Pada kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan didapatkan hasil tidak ada korelasi sehingga dapat dikatakan bahwa dengan atau tanpa pemberian atorvastatin tidak mempengaruhi selisih perubahan profil lipid terhadap perubahan LPL. Hal ini dapat dipengaruhi oleh prgogresifitas dari penyakit dari masing-masing tipe SN yang mempengaruhi kadar profil lipid dan LPL.