

**ANALISIS PENGARUH PENGGUNAAN SIMVASTATIN DAN
ATORVASTATIN TERHADAP INDEKS RESISTENSI INSULIN
BERDASARKAN *HOMEOSTATIC MODEL ASSESSMENT-
INSULIN RESISTANCE* (HOMA-IR) PADA PASIEN
DISLIPIDEMIA NONDIABETIK DI MAKASSAR**

*ANALYSIS OF THE EFFECT OF USING SIMVASTATIN AND
ATORVASTATIN ON INSULIN RESISTANCE INDEX BASED
ON HOMEOSTATIC MODEL ASSESSMENT-INSULIN
RESISTANCE (HOMA-IR) IN PATIENTS WITH NONDIABETIC
DYSLIPIDEMIA IN MAKASSAR*

MUZAYYIDAH



**SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2019

**ANALISIS PENGARUH PENGGUNAAN SIMVASTATIN DAN
ATORVASTATIN TERHADAP INDEKS RESISTENSI INSULIN
BERDASARKAN *HOMEOSTATIC MODEL ASSESSMENT-
INSULIN RESISTANCE* (HOMA-IR) PADA PASIEN
DISLIPIDEMIA NONDIABETIK DI MAKASSAR**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Farmasi

Disusun dan diajukan oleh

MUZAYYIDAH

kepada

**SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2019

TESIS

ANALISIS PENGARUH PENGGUNAAN SIMVASTATIN DAN ATORVASTATIN TERHADAP INDEKS RESISTENSI INSULIN BERDASARKAN *HOMEOSTATIC MODEL ASSESSMENT- INSULIN RESISTANCE (HOMA-IR)* PADA PASIEN DISLIPIDEMIA NONDIABETIK DI MAKASSAR

Disusun dan diajukan oleh

MUZAYYIDAH

Nomor Pokok N012172002

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

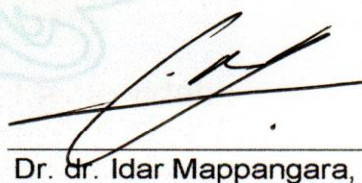
pada tanggal 31 Desember 2019

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui
Komisi Penasihat,



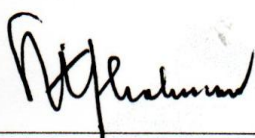
Yulia Yusriji Djibir, M.Si., MBM.Sc., Ph.D., Apt.
Ketua




Dr. dr. Idar Mappangara, Sp.PD., Sp.JP.(K).
Anggota

Ketua Program Studi Magister
Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi,

Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin,



Dr. Hj. Latifah Rahman, DESS, Apt.



Subehan, M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Muzayyidah
Nomor mahasiswa : N012172002
Program studi : Farmasi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 31 Desember 2019

Yang menyatakan



Muzayyidah

PRAKATA

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Dengan memanjatkan puji dan syukur ke hadirat Allah *subhanahu wata'ala* atas segala rahmat dan karunia-Nya, akhirnya penulis dapat menyelesaikan penyusunan tesis ini.

Gagasan yang melatarbelakangi tajuk permasalahan ini timbul dari hasil pengamatan penulis serta pengkajian literatur mengenai efek lain yang ditimbulkan suatu obat selain efek utama yang diinginkan, dalam hal ini penulis mengkaji tentang obat golongan statin. Selain itu, semakin meningkatnya prevalensi kasus dislipidemia yang merupakan faktor risiko berbagai penyakit kardiovaskuler, dirasa perlu untuk terus mengkaji terapi terbaik dengan efikasi optimal dan minimum efek samping.

Tesis ditulis sebagai salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar Magister Farmasi Klinik di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Makassar. Penulis menyadari bahwa tesis dapat diselesaikan berkat dukungan dan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis berterima kasih kepada Ibu Yulia Yusrini Djabir, M.Si., MBM.Sc., Ph.D., Apt. selaku Ketua Komisi Penasihat, Bapak Dr. dr. Idar Mappangara, Sp.PD., Sp.JP(K). selaku Anggota Komisi Penasihat, Ibu Prof. Dr. rer nat. Marianti A. Manggau, Apt., Ibu Yusnita Rifai, S.Si., M.Pharm., Ph.D., Apt., dan Ibu Dr. Aliyah, M.S., Apt. selaku Anggota Komisi Penguji. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Dekan dan Ketua Program

Pascasarjana Fakultas Farmasi Univeritas Hasanuddin Makassar serta staf administrasi yang secara langsung atau tidak langsung telah memberi bantuan kepada penulis dalam menyelesaikan penulisan tesis ini.

Tak lupa pula penulis ucapkan banyak terima kasih kepada seluruh pasien yang telah bersedia untuk berpartisipasi menjadi subjek dalam penelitian ini. Ucapan terima kasih pula yang teristimewa untuk Ayahanda (Alm.) dan Ibunda tercinta yang telah memberikan doa dan motivasi selama hidupnya, suami tercinta yang telah memberikan dorongan setulus hati dalam menyelesaikan studi, seluruh rekan mahasiswa-mahasiswi Program Pascasarjana Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Makassar yang telah saling mendukung untuk melalui perjuangan bersama-sama serta memberikan sumbangan pemikiran dan motivasi sehingga penulisan tesis dapat diselesaikan, serta seluruh pihak yang telah membantu penyelesaian penelitian dan tesis ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu. Semoga Allah membalas kebaikan-kebaikan kalian.

Semoga tesis ini dapat bermanfaat untuk pengembangan ilmu pengetahuan khususnya bidang Farmasi Klinik serta bermanfaat bagi pembaca. Aamiin.

Makassar, 31 Desember 2019

Muzayyidah

ABSTRAK

MUZAYYIDAH. *Analisis Pengaruh Penggunaan Simvastatin dan Atorvastatin Terhadap Indeks Resistensi Insulin Berdasarkan Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) Pada Pasien Dislipidemia Nondiabetik di Makassar (dibimbing oleh Yulia Yusrini Djabir dan Idar Mappangara).*

Simvastatin dan atorvastatin merupakan statin lipofilik yang paling banyak digunakan dalam penanganan dislipidemia. Namun, sejak *Food and Drug Administration* merilis peringatan adanya pengaruh statin terhadap kontrol glikemik, sejumlah penelitian di berbagai negara mulai dilakukan untuk mengkaji efek tersebut, termasuk terhadap kemungkinan munculnya onset baru diabetes mellitus.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh simvastatin dan atorvastatin terhadap indeks resistensi insulin berdasarkan kadar GDP dan insulin puasa dengan menggunakan metode *Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR)*. Penelitian ini bersifat observasional *nonexperiment consecutive sampling* dengan mengikuti rancangan deskriptif analitik (*cohort study*) dan pengambilan data secara prospektif. Pengambilan sampel dilakukan dengan memasukkan pasien dislipidemia nondiabetik yang memenuhi kriteria inklusi (n=39). Subjek penelitian terdiri dari 2 kelompok yakni pengguna simvastatin (n=19) dan atorvastatin (n=20). Pengambilan data dilakukan dengan metode kuesioner dan pemeriksaan laboratorium untuk mendapatkan kadar GDP dan insulin puasa. Pengambilan sampel darah dilakukan sebanyak dua kali yakni pada bulan ke-0 saat pasien pertama kali ditetapkan sebagai subjek dan bulan ke-2 setelah pengawasan.

Hasil penelitian menunjukkan tidak ada perubahan yang signifikan terhadap kadar GDP pada kelompok simvastatin dan atorvastatin, namun terdapat perubahan yang signifikan terhadap kadar insulin pada kelompok simvastatin ($p=0,033$). Perubahan nilai HOMA-IR juga tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan pada kelompok simvastatin maupun atorvastatin. Disimpulkan bahwa penggunaan simvastatin maupun atorvastatin tidak menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap indeks resistensi insulin.

Kata kunci: atorvastatin, GDP, HOMA-IR, insulin, simvastatin, pasien dislipidemia nondiabetik

ABSTRACT

MUZAYYIDAH. *Analysis of The Effect of Using Simvastatin and Atorvastatin on Insulin Resistance Index Based on Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) in Patients with Nondiabetic Dyslipidemia in Makassar* (supervised by Yulia Yusrini Djabir and Idar Mappangara).

Simvastatin and atorvastatin are the lipophilic statin that most widely used in the treatment of dyslipidemia. However, since the Food and Drug Administration released about statin effect on the glycemic control, a range of research in many countries began to study this effect, including the possibility of new onset diabetes mellitus.

This study aimed to analyze the effect of simvastatin and atorvastatin on the insulin resistance index based on FBG and fasting insulin levels using Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) method. This study was an observational nonexperimental consecutive sampling using descriptive analytic design (cohort study) and prospective data collection. The subjects of this study were nondiabetic dyslipidemia patients who met the inclusion criteria (n=39). The subjects consist of 2 groups, patient treated with simvastatin (n=19) and atorvastatin (n=20). Data collection was carried out by questionnaire method and laboratory examination to obtain FBG and fasting insulin levels. Blood sampling was withdrawn twice, at the start of research period (0-month) when the patient was assigned as the subject and the 2nd-month after drug consumption.

The results showed that no significant changes in FBG levels in both groups, but there were significant changes in insulin levels in the simvastatin group (p=0.033). Changes in HOMA-IR values also did not show significant differences in the simvastatin and atorvastatin groups. It was concluded that either simvastatin or atorvastatin use did not cause significant change in insulin resistance index.

Keywords: atorvastatin, FBG, HOMA-IR, insulin, nondiabetic dyslipidemia patient, simvastatin

DAFTAR ISI

	halaman
PRAKATA	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xiv
I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	6
II. TINJAUAN PUSTAKA	7
A. Dislipidemia	7
B. Metabolisme Kolesterol & Lipoprotein	11
C. Statin	14
D. Insulin dan Resistensi Insulin	22
E. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Kontrol Glikemik	25
F. Penggunaan Statin dan Resistensi Insulin	32

G. <i>Homeostatic Model Assessment (HOMA)-Insulin Resistance (IR)</i>	35
H. Kerangka Teori	38
I. Kerangka Konsep	39
J. Hipotesis	40
K. Definisi Operasional	40
III. METODE PENELITIAN	42
A. Rancangan Penelitian	42
B. Waktu dan Lokasi Penelitian	42
C. Alat dan Bahan	42
D. Populasi dan Sampel	43
E. Prosedur Penelitian	44
F. Analisis Data	47
G. Alur Penelitian	48
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	49
A. Karakteristik Subjek Penelitian	49
B. Perbandingan Kadar GDP dan Insulin Pada Subjek Pengguna Simvastatin dan Atorvastatin	55
C. Perbandingan Indeks HOMA-IR Pada Subjek Pengguna Simvastatin dan Atorvastatin	65
V. KESIMPULAN DAN SARAN	69
A. Kesimpulan	69
B. Saran	69
DAFTAR PUSTAKA	71
LAMPIRAN	76

DAFTAR TABEL

nomor		halaman
1.	Klasifikasi kadar serum lipid berdasarkan NCEP ATP III	8
2.	Kategori terapi statin berdasarkan persentase penurunan kolesterol LDL	17
3.	Perbandingan profil farmakokinetik simvastatin dan atorvastatin	21
4.	Klasifikasi Indeks Massa Tubuh (IMT) pada orang dewasa Asia	27
5.	Distribusi karakteristik subjek penelitian pada kelompok simvastatin dan atorvastatin	50
6.	Perbedaan kadar GDP pada subjek pengguna simvastatin dan atorvastatin	58
7.	Perbedaan kadar insulin pada subjek pengguna simvastatin dan atorvastatin	60
8.	Perbedaan indeks HOMA-IR pada subjek pengguna simvastatin dan atorvastatin	66

DAFTAR GAMBAR

nomor	halaman
1. Transportasi dan absorpsi kolesterol di dalam usus	13
2. Struktur kimia statin sebagai analog HMG-CoA	16
3 Mekanisme statin dalam menekan jalur sintesis kolesterol	18
4. Aktivitas statin pada sel β	34
5. Perubahan kadar GDP pengguna simvastatin pada bulan ke-0 dan ke-2	56
6. Perubahan kadar insulin pengguna simvastatin pada bulan ke-0 dan ke-2	56
7. Perubahan kadar GDP pengguna atorvastatin pada bulan ke-0 dan ke-2	57
8. Perubahan kadar insulin pengguna atorvastatin pada bulan ke-0 dan ke-2	57

DAFTAR LAMPIRAN

nomor		halaman
1.	Skema kerja ELISA (<i>Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay</i>)	76
2.	Rekomendasi persetujuan etik	77
3.	<i>Informed Consent</i>	78
4.	Kuesioner penelitian (halaman 1)	79
5.	Kuesioner penelitian (halaman 2)	80
6.	Dokumentasi penelitian	81
7.	Rekapitulasi data penelitian	82
8.	Daftar penggunaan obat lain pada setiap subjek	84
9.	Klasifikasi subjek berdasarkan penurunan dan peningkatan kadar GDP dan kadar insulin	86
10.	Kurva baku dan <i>output</i> hasil ELISA	88
11.	Deskripsi hasil penelitian	92
12.	Analisis statistik hasil penelitian	96

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan keterangan
Apo-B100	Apolipoprotein B100 adalah protein utama pembentuk LDL
ATP	Adenosine Triphosphate, molekul pembawa energi dalam sel
AUC	<i>Area Under Curve</i> , area di bawah kurva
Ca ²⁺	Ion kalsium
CoQ10	<i>Coenzyme Q10</i> /ubiquinon, antioksidan yang diproduksi dalam tubuh
<i>et al.</i>	et alii, dan kawan-kawan
FFA	<i>Free fatty acid</i> , asam lemak bebas
GDP	Glukosa darah puasa, diukur pada saat seseorang tidak makan atau minum sesuatu yang mengandung gula selama 8 jam terakhir.
GLUT	<i>Glucose transporters</i> , protein pengangkut glukosa di dalam sel.
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i> , 'kolesterol baik
HMG-CoA	<i>3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzyme A</i>
HOMA-IR	<i>Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance</i> , parameter untuk mengukur kualitas insulin.

IRS	<i>Insulin Receptor Substrate</i> , perantara pensinyalan insulin pada sel β maupun sel-sel di jaringan perifer.
IMT	Indeks Massa Tubuh
kg	Satuan bobot kilogram
K ⁺	Ion Kalium
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i> , 'kolesterol jahat'
LDL-R	Reseptor LDL
L	Satuan volume liter
m	Satuan panjang meter
mL	Satuan volume milliliter
mmol	Satuan jumlah zat millimole
mg	Satuan bobot milligram
NO	Nitrit Oksida
PI3K	<i>Phosphoinositide 3-kinase</i> , enzim yang penting dalam transduksi sinyal intraseluler.
PPAR γ	<i>Peroxisome proliferator activated receptor gamma</i> , bertanggung jawab terhadap sensitisasi insulin dalam jaringan adiposa.
TG	Trigliserida
μ U	Satuan mikro unit
