

**PENGARUH POLIMORFISME GEN CYP3A4 DAN DURASI PEMAKAIAN
SIMVASTATIN TERHADAP *CAROTID INTIMA-MEDIA THICKNESS*
(CIMT) PADA PASIEN HIPERKOLESTEROLEMIA DI
RUMAH SAKIT ANWAR MEDIKA SIDOARJO**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

Puspita Deasy Rahmadiany

NPM: 15700035

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS WIJAYA KUSUMA SURABAYA
SURABAYA
2018**

HALAMAN PERSETUJUAN UJIAN

TUGAS AKHIR

PENGARUH POLIMORFISME GEN CYP3A4 DAN DURASI PEMAKAIAN SIMVASTATIN TERHADAP *CAROTID INTIMA-MEDIA THICKNESS* (CIMT) PADA PASIEN HIPERKOLESTEROLEMIA DI RUMAH SAKIT ANWAR MEDIKA SIDOARJO

Diajukan Untuk Salah Satu Syarat Guna
Meraih Gelar Sarjana Kedokteran

Oleh :

Puspita Deasy Rahmadiany

NPM: 15700035

Menyutujui untuk diuji pada :

Hari / tanggal : Kamis / 31 Mei 2018

Pembimbing,



dr. Herni Suprapti., M.Kes

NIK : 97276-ET

Penguji,



dr. Eva Diah S., M.Si., Med.

NIK : 08409-ET

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

PENGARUH POLIMORFISME GEN CYP3A4 DAN DURASI PEMAKAIAN SIMVASTATIN TERHADAP *CAROTID INTIMA-MEDIA THICKNESS* (CIMT) PADA PASIEN HIPERKOLESTEROLEMIA DI RUMAH SAKIT ANWAR MEDIKA SIDOARJO

Diajukan Untuk Salah Satu Syarat Guna
Meraih Gelar Sarjana Kedokteran

Oleh :

Puspita Deasy Rahmadiany
NPM: 15700035

Telah diuji pada :

Hari,tanggal : Kamis, 31 Mei 2018

Dan dinyatakan lulus oleh :

Pembimbing,



dr. Herni Suprapti., M.Kes
NIK : 97276-ET

Pengaji,



dr. Eva Diah S., M.Si., Med.
NIK : 08409-ET



**UNIVERSITAS WIJAYA KUSUMA SURABAYA
FAKULTAS KEDOKTERAN**

Jl. Dukuh Kupang XXV/54, Surabaya 60225 Telp. (031) 5686531 – 5614001
Fax. (031) 5686531 website : www.uwks.ac.id

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Yang bertanda tangan di bawah ini saya :

Nama : Puspita Deasy Rahmadiany

NPM : 15700035

Program Studi : Pendidikan Kedokteran

Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis dengan judul “Pengaruh Polimorfisme Gen CYP3A4 Dan Durasi Pemakaian Simvastatin Terhadap *Carotid Intima-Media Thickness (CIMT)* Pada Pasien Hiperkolesterolemia Dengan Terapi Simvastatin di Rumah Sakit Anwar Medika Sidoarjo”, benar-benar hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya sendiri. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Surabaya, 31 Mei 2018

Yang membuat pernyataan,




(Puspita Deasy Rahmadiany)

NPM: 15700035

SURAT PERNYATAAN PERSETUJUAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Puspita Deasy Rahmadiany

NPM : 15700035

Program Studi : Pendidikan Kedokteran

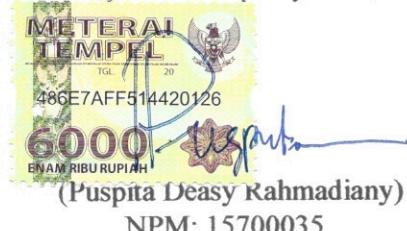
Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil penelitian saya dengan judul:

“Pengaruh Polimorfisme Gen CYP3A4 Dan Durasi Pemakaian Simvastatin Terhadap *Carotid Intima-Media Thickness* (CIMT) Pada Pasien Hiperkolesterolemia Di Rumah Sakit Anwar Medika Sidoarjo”, bersedia untuk diunggah dalam *e-repository* Universitas Wijaya Kusuma Surabaya. Surat Pernyataan Persetujuan ini digunakan sebagaimana diperlukan.

Surabaya, 11 Januari 2019

Yang membuat pernyataan,



KATA PENGANTAR

Dengan rahmat dan petunjuk Allah SWT beserta perjuangan yang maksimal serta telah memberikan kemudahan penulis untuk dapat menyelesaikan Tugas Akhir dengan judul “Pengaruh Polimorfisme Gen CYP3A4 Dan Durasi Pemakaian Simvastatin Terhadap *Carotid Intima-Media Thickness* (CIMT) Pada Pasien Hiperkolesterolemia Di Rumah Sakit Anwar Medika Sidoarjo”.

Tugas akhir ini berhasil penulis selesaikan karena dukungan dari berbagai pihak, oleh karena itu peneliti sampaikan terima kasih yang tak terhingga kepada:

1. Prof. Soedarto, dr., DTM&H., PhD., SpParK, dekan Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya yang telah memberi kesempatan kepada penulis menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya.
2. dr. Herni Suprapti., M.Kes sebagai pembimbing yang telah memberikan bimbingan, arahan, serta dorongan dalam menyelesaikan Tugas Akhir ini.
3. dr. Eva Diah S., M.Si., Med selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktunya untuk menguji penulis demi perkembangan penulis dan perbaikan tugas akhir ini.
4. Kedua orang tua, adik, dan sahabat yang selalu memberi doa, dukungan dan semangat tiada henti kepada penulis.

5. Segenap Tim Pelaksana Tugas Akhir Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya yang telah memfasilitasi proses penyelesaian Tugas Akhir.
6. Semua pihak yang tidak mungkin penulis sebut satu persatu yang telah membantu penyelesaian Tugas Akhir ini.

Penulis menyadari bahwa penulisan Tugas Akhir ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan segala masukan demi sempurnanya tulisan ini.

Surabaya, 31 Mei 2018

Penulis

ABSTRAK

Rahmadiany, Puspita Deasy. 2018. *Pengaruh Polimorfisme Gen CYP3A4 Dan Durasi Pemakaian Simvastatin Terhadap Carotid Intima-Media Thickness (CIMT) Pada Pasien Hiperkolesterolemia Dengan Terapi Simvastatin Di Rumah Sakit Anwar Medika Sidoarjo.* Tugas Akhir, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya. Pembimbing: Herni Suprapti.

Hiperkolesterolemia merupakan salah satu faktor predisposisi terjadinya gangguan serebrovaskuler yang dapat di terapi dengan simvastatin yang metabolismenya diatur oleh enzim CYP3A4. Aktifitas enzim CYP3A4 diatur oleh gen CYP3A4 yang menunjukkan suatu polimorfisme sehingga memengaruhi farmakokinetik simvastatin. Selain itu, simvastatin memiliki efek warisan setelah penggunaan jangka panjang yang dapat mengoptimalkan efek simvastatin dalam menurunkan kadar kolesterol darah. Pemeriksaan *carotid intima-media thickness* (CIMT) berperan dalam mendeteksi adanya stenosis arteri karotis dan mengidentifikasi keefektifan terapi simvastatin. Pengukuran CIMT akan menunjukkan hasil yang bervariasi karena efektifitas simvastatin yang berbeda antarindividu akibat adanya polimorfisme pada gen CYP3A4 serta pengaruh dari durasi pemakaian simvastatin. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh polimorfisme gen CYP3A4 dan durasi pemakaian simvastatin terhadap CIMT. Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan sampel sejumlah 52 orang yang diambil secara acak berdasarkan kriteria inklusi dan hipotesa dianalisa secara deskriptif. Variabel terdiri atas polimorfisme gen CYP3A4 dan durasi pemakaian simvastatin sebagai variabel bebas dan *carotid intima-media thickness* (CIMT) sebagai variabel terikat. Hasil penelitian menunjukkan terjadi polimorfisme gen CYP3A4 tipe wild dengan genotip CC pada seluruh responden tetapi tidak memberikan pengaruh yang signifikan terhadap hasil pengukuran CIMT. Sedangkan durasi pemakaian simvastatin jangka panjang efektif mengurangi ketebalan CIMT bila diberikan pada responden usia 51 – 70 tahun. Untuk mengetahui pengaruh polimorfisme gen CYP3A4 dan durasi pemakaian simvastatin terhadap CIMT disarankan agar peneliti melakukan penelitian lanjutan dengan variabel dan jumlah sampel yang lebih lengkap agar diperoleh hasil yang lebih valid.

Kata Kunci: Polimorfisme Gen CYP3A4, Durasi Pemakaian Simvastatin, *Carotid Intima-Media Thickness* (CIMT)

ABSTRACT

Rahmadiany, Puspita Deasy. 2018. *The Influence of CYP3A4 Gene Polymorphism and The Length of Simvastatin Consumption On Carotid Intima-Media Thickness (CIMT) of Hypercholesterolemic Patient With Simvastatin Therapy in Anwar Medika Sidoarjo Hospital.* Final Assignment, Faculty of Medicine, Wijaya Kusuma University. Supervisor: Herni Suprapti.

Hypercholesterolemia is one of the predisposing factors of cerebrovascular accident and can be treated by simvastatin which metabolism is regulated by CYP3A4 enzyme. CYP3A4 enzyme's activity is regulated by CYP3A4 gene that shows a polymorphism so that affects simvastatin's pharmacokinetic. Moreover, simvastatin has a legacy effect after a long-term consumption that can optimalize simvastatin's effect on lowering cholesterol. Carotid intima-media thickness (CIMT) measurement play a role in detecting the presence of carotid artery stenosis and also to identify the effectiveness simvastatin therapy. The CIMT measurement will show varying results because of the difference of simvastatin effectiveness among individuals due to polymorphism in the CYP3A4 gene as well as the influence of the length of simvastatin consumption. The purpose of this study is to determine the effect of CYP3A4 gene polymorphism and the length of simvastatin consumption on CIMT. This study was analytic observational with a sample of 52 respondents taken at random based on inclusion criteria and hypotheses analyzed using descriptive method. Variable consists of CYP3A4 gene polymorphism and the length of simvastatin consumption as independent variables and CIMT as dependent variable. The result showed a wild-type polymorphism on CYP3A4 gene with homozygote genotype (CC) which affects insignificantly to the CIMT measurement results. While long-term simvastatin consumption is effective in lowering the plaque volume on CIMT measurement when given on a subject aged 51–70 years old. To determine the influence of CYP3A4 gene polymorphism and the length of simvastatin consumption on CIMT it is suggested that the researcher do follow-up research with variable and more complete sample quantity to get more valid result.

Keywords: CYP3A4 gene polymorphism, Length of simvastatin consumption, Carotid Intima-Media Thickness (CIMT).

DAFTAR ISI

	Halaman
Judul	i
Halaman Persetujuan Ujian.....	ii
Halaman Pengesahan Ujian.....	iii
Kata Pengantar	v
Abstrak	vi
<i>Abstract</i>	vii
Daftar Isi.....	viii
Daftar Tabel	xi
Daftar Gambar.....	xii
Daftar Singkatan.....	xiii

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
1. Tujuan Umum	3
2. Tujuan Khusus	3
D. Manfaat Penelitian	4
1. Manfaat Untuk Masyarakat.....	4
2. Manfaat Untuk Peneliti Lain.....	4

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Hiperkolesterolemia	5
B. <i>Carotid Artery Stenosis</i>	6
C. Gen CYP3A4	6
D. Simvastatin.....	7
E. <i>Carotid Intima-Media Thickness</i>	10

BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

A. Kerangka Konsep	13
B. Hipotesis Penelitian.....	15

BAB IV METODE PENELITIAN

A. Rancangan Penelitian.....	16
B. Tempat dan Waktu Penelitian	16
C. Populasi Penelitian	16
D. Sampel Penelitian.....	17
E. Besar Sampel.....	17
F. Cara Pengambilan Sampel	18
G. Variabel Penelitian	18
H. Definisi Operasional.....	19
I. Prosedur Penelitian/Pengumpulan dan Pengolahan Data	20
J. Analisis Data	25

BAB V HASIL PENELITIAN

A. Gambaran Umum Objek Penelitian	26
-----------------------------------------	----

B. Karakteristik Responden	26
C. Analisis Data	27
BAB VI PEMBAHASAN	
Pembahasan Hasil Penelitian dan Pemecahan Masalah	31
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	
A. Kesimpulan	35
B. Saran.....	36
DAFTAR PUSTAKA	37
LAMPIRAN-LAMPIRAN	41

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel II.1 Nilai Umum CIMT (mm) Pada Laki-Laki dan Perempuan Sehat	12
Tabel V.1 Karakteristik Responden	27
Tabel V.2 Distribusi Rata-Rata <i>Carotid Intima-Media Thickness</i> (CIMT) Responden Berdasarkan Jenis Kelamin	27
Tabel V.3 Distribusi Rata-Rata <i>Carotid Intima-Media Thickness</i> (CIMT) Responden Berdasarkan Usia dan Jenis Kelamin.....	28
Tabel V.4 Distribusi <i>Carotid Intima-Media Thickness</i> (CIMT) Responden Perempuan Dengan Penggunaan Simvastatin 3–9 Bulan Berdasarkan Usia dan Jenis Kelamin.....	28
Tabel V.5 Distribusi <i>Carotid Intima-Media Thickness</i> (CIMT) Responden Usia 51–60 Tahun Berdasarkan Durasi Pemakaian Simvastatin dan Jenis Kelamin.....	29
Tabel V.6 Distribusi <i>Carotid Intima-Media Thickness</i> (CIMT) Responden Usia 61–70 Tahun Berdasarkan Durasi Pemakaian Simvastatin dan Jenis Kelamin.....	30

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar II.1 Farmakodinamik Simvastatin.....	8
Gambar II.2 Perbandingan Hasil Pengukuran CIMT Normal dan Abnormal ...	11
Gambar III.1 Kerangka Konsep Penelitian	13

DAFTAR SINGKATAN

	Halaman
LDL <i>Low Density Lipoprotein</i>	1
CIMT <i>Carotid Intima-Media Thickness</i>	12