

BAB 1**PENDAHULUAN****1.1 Latar Belakang**

Hiperlipidemia merupakan salah satu komplikasi klinis pada sindrom nefrotik yang meningkatkan resiko terjadinya aterosklerosis, sehingga dapat menimbulkan kejadian penyakit kardiovaskuler (Vaziri, 2016; Yousefichaijan *et al.*, 2018). Hiperlipidemia juga menimbulkan berbagai dampak serius antara lain, akumulasi bahan-bahan aterogenik seperti LDL, IDL, dan kilomikron yang bersifat sitotoksik terhadap sel-sel epitel tubulus proksimal yang dapat mempercepat kerusakan nefron dan progresifitasnya menjadi penyakit ginjal kronik (Vaziri, 2016). Penggunaan obat penurun lipid direkomendasikan untuk mengatasi hiperlipidemia pada anak. Atorvastatin merupakan salah satu golongan statin yang menghambat enzim *hydroxymethylglutaryl (HMG) CoA reductase*, sehingga akan mempengaruhi biosintesis lipid (Reiner *et al.*, 2011; Agrawal *et al.*, 2018). *Cholesteryl ester transfer protein (CETP)* adalah salah satu protein yang terlibat dalam aktivitas transfer lipid. Jika aktivitas dan produksi CETP meningkat, maka akan menyebabkan penurunan kolesterol HDL dan peningkatan kolesterol LDL (Agrawal *et al.*, 2018). Berbagai studi telah menemukan efek atorvastatin terhadap CETP, namun hasil studi masih kontroversial (Guerin *et al.*, 2000)

CETP terlibat dalam mekanisme yang mendasari terjadinya hiperlipidemia pada sindrom nefrotik. Proses dimulai dari kerusakan podosit ginjal pada sindrom nefrotik menyebabkan keluarnya protein melalui urin (proteinuria) sehingga mengakibatkan albumin dalam plasma mengalami penurunan (hipoalbumin) dan memicu proses kompensasi oleh tubuh berupa peningkatan sintesis lipoprotein dan penurunan klirens lipoprotein yang menyebabkan hiperlipidemia. Peningkatan sintesis dan penurunan klirens lipoprotein

mengakibatkan peningkatan aktivitas dan sintesis CETP oleh hati, sehingga CETP memediasi transfer *cholesterol ester* (CE) dari HDL ke IDL dan LDL dengan umpan balik trigliserida (TG). Proses transfer tersebut akan menjadikan HDL yang tinggi CE menjadi HDL yang tinggi TG. HDL yang tinggi TG akan dimetabolisme di hati, sehingga menyebabkan penurunan partikel HDL yang matang (*mature*). Keseluruhan proses tersebut juga menyebabkan terjadinya hiperlipidemia karena peningkatan IDL dan LDL (Grundy, 2014; Haas *et al.*, 2016; Vaziri, 2016; Agrawal *et al.*, 2018).

Studi yang dilakukan oleh Zhang *et al* (2007) melaporkan bahwa konsentrasi CETP serum telah ditemukan meningkat dua kali lipat pada pasien anak dengan sindrom nefrotik (Zhang *et al.*, 2007). Studi lain juga menunjukkan konsentrasi plasma CETP secara signifikan meningkat pada pasien dewasa dengan sindrom nefrotik, dimana CETP berkorelasi positif dengan meningkatkan LDL dan menurunkan HDL (Moulin *et al*, 1992).

Beberapa penelitian telah meneliti keunggulan CETP dibandingkan marker lain. Studi yang dilakukan oleh Hatakeyama (2016) dan Armitage *et al* (2019) menyebutkan dengan penghambatan CETP dapat mencegah kejadian penyakit kardiovaskuler dengan menurunkan partikel LDL yang aterogenik dan meningkatkan HDL yang cukup tinggi (Hatakeyama, 2016; Armitage *et al.*, 2019). Selain hiperlipidemia, konsentrasi CETP juga sudah diteliti pada kondisi obesitas pada anak yaitu terjadi peningkatan konsentrasi CETP yang signifikan. Oleh karena itu, CETP dapat dikatakan sebagai biomarker hiperlipidemia baru pada pasien anak dengan sindrom nefrotik refrakter (Asayama *et al.*, 2002).

Penggunaan obat penurun lipid pada sindrom nefrotik dengan hiperlipidemia diberikan apabila terdapat proteinuria persisten (Kong *et al.*, 2013). Strategi pengobatan hiperlipidemia pada anak dikembangkan dengan pemberian obat golongan statin, *bile acid sequestrant*, fibrat, asam nikotinic, dan ezetimibe. Golongan statin telah direkomendasikan sebagai lini pertama pengobatan hiperlipidemia dan dapat ditoleransi dengan baik pada anak

(Wagner & Susan, 2016; Agrawal *et al.*, 2018). Dari berbagai golongan statin, atorvastatin paling direkomendasikan untuk pasien anak karena lebih poten dan lebih *tolerable* dengan efek samping obat yang minimal (Langslet, 2016; Hari *et al.*, 2018). Selain itu, atorvastatin memiliki waktu paruh yang panjang selama 14 jam, lebih lama dibandingkan dengan statin lain seperti lovastatin, simvastatin, fluvastatin, dan pitavastatin yang memiliki waktu paruh yang pendek (1-4 jam) (Sirtori, 2014). Walaupun efek rosuvastatin dalam penurunan lipid pada anak dengan hiperlipidemia lebih baik dibandingkan dengan atorvastatin (Eiland *et al.*, 2010), akan tetapi atorvastatin lebih ekonomis dibandingkan dengan rosuvastatin pada penggunaannya.

Berbagai studi telah menjelaskan penggunaan atorvastatin terhadap *cholesteryl ester transfer protein* (CETP) yang merupakan salah satu protein transfer lipid yang terlibat dalam mekanisme yang mendasari terjadinya hiperlipidemia pada sindrom nefrotik. Suatu studi yang dilakukan oleh Guerin *et al* (2000) menyebutkan bahwa atorvastatin telah terbukti menurunkan konsentrasi plasma CETP sebesar 7% pada pasien dewasa hiperkolesterolemia dan hipertrigliseridemia secara signifikan (Guerin *et al.*, 2000). Penelitian lain yang dilakukan oleh Haan *et al* (2008) melaporkan bahwa atorvastatin menghambat aktivitas CETP sebesar 36% dan menurunkan konsentrasinya sebesar 29% pada mencit dengan memicu ekspresi mRNA CETP sebesar 57% secara *down-regulated* pada hati, sehingga menurunkan IDL dan LDL dalam tubuh (Haan *et al.*, 2008).

Sampai saat ini belum pernah dilaporkan penelitian yang mengevaluasi efek atorvastatin terhadap CETP pada anak sindrom nefrotik dengan hiperlipidemia. Oleh karena itu, akan diteliti tentang efek atorvastatin terhadap kadar CETP dan profil lipid pada pasien anak sindrom nefrotik refrakter dengan hiperlipidemia.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah efek atorvastatin terhadap kadar CETP dan profil lipid pada pasien anak sindrom nefrotik refrakter dengan hiperlipidemia.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis efek atorvastatin terhadap kadar CETP pada pasien anak sindrom nefrotik refrakter dengan hiperlipidemia.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis efek atorvastatin terhadap peningkatan kolesterol total, dan penurunan kadar kolesterol LDL, kolesterol HDL, dan trigliserida (TG) pada pasien anak sindrom nefrotik refrakter dengan hiperlipidemia.
2. Menganalisis efek atorvastatin terhadap kadar CETP pada pasien anak dengan sindrom nefrotik refrakter dengan hiperlipidemia.
3. Menganalisis hubungan antara kadar CETP dengan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, dan TG pada pasien anak sindrom nefrotik refrakter dengan hiperlipidemia.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teori

Mendapatkan bukti ilmiah yang mendukung :

1. Adanya peran pemberian atorvastatin terhadap profil lipid pada pasien anak sindrom nefrotik refrakter dengan hiperlipidemia.
2. Adanya peran CETP terhadap profil lipid pada pasien anak sindrom nefrotik refrakter dengan hiperlipidemia.

3. Pengaruh pemberian atorvastatin terhadap kadar CETP pada pasien anak sindrom nefrotik refrakter dengan hiperlipidemia.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Bagi peneliti diharapkan dapat menambah wawasan dan pengetahuan yang bermanfaat tentang efek atorvastatin pada anak sindrom nefrotik refrakter dengan hiperlipidemia beserta marker yang digunakan.
2. Bagi institusi diharapkan dapat menambah informasi mengenai penggunaan atorvastatin sebagai terapi menurunkan hiperlipidemia pada anak dengan sindrom nefrotik refrakter beserta marker yang digunakan.
3. Bagi rumah sakit diharapkan dapat mendukung data evaluasi penggunaan atorvastatin sebagai terapi menurunkan hiperlipidemia pada anak dengan sindrom nefrotik refrakter beserta marker yang digunakan.