



Efek Renoprotektif Atorvastatin pada Pasien CKD

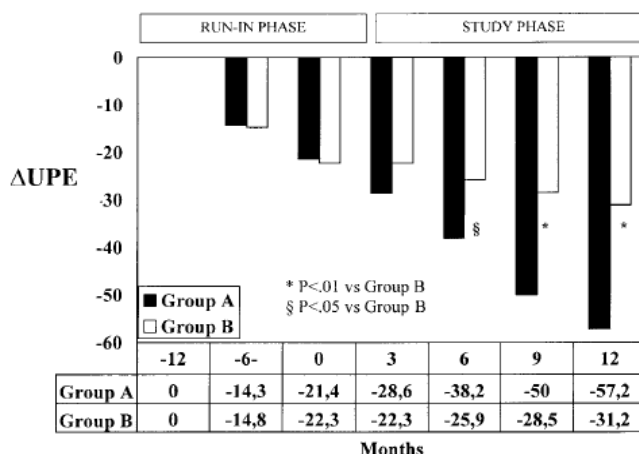


Chronic kidney disease (CKD) terkait dengan kelainan metabolisme lipid yang meliputi peningkatan kolesterol *low-density lipoprotein* (LDL), trigliserida, *very-low density lipoprotein* (VLDL), lipoprotein (a) (Lp[a]), dan penurunan kadar kolesterol *high-density lipoprotein* (HDL). Kelainan lain adalah meningkatnya apolipoprotein B (Apo B), kolesterol HDL₂, dan peningkatan rasio *Apo C-to-Apo C-II*. Dislipidemia yang lebih berat dijumpai pada pasien dengan proteinuria, khususnya sindrom nefrotik.

Kelainan lipid merupakan salah satu faktor yang berkontribusi pada meningkatnya angka morbiditas dan mortalitas pasien CKD. Hiperkolesterolemia merupakan prediktor hilangnya fungsi ginjal pada diabetes tipe 1 dan 2. Peningkatan ApoB berkorelasi kuat dengan derajat perburukan fungsi ginjal pasien CKD, baik pada kasus diabetik maupun non-diabetik. Pada pasien non-diabetik, kelainan ginjal berkembang lebih cepat pada pasien hiperkolesterolemia dan hipertrigliseridemia dibandingkan pasien dengan kadar kolesterol normal, tidak tergantung tekanan darah. Kadar HDL rendah juga merupakan prediktor independen penurunan *glomerular filtration rate* (GFR) pada pasien penyakit ginjal non-diabetik.

Mekanisme kelainan lipid pada penurunan fungsi ginjal sangat kompleks, namun proteinuria memegang peranan penting. Ditemukan bahwa kolesterol LDL dapat berikatan dengan reseptor spesifik sel-sel mesangial dan menstimulasi hipertrofi sel. LDL juga mengalami proses oksidasi pada sel mesangial dan makrofag yang kemudian menstimulasi pembentukan sitokin yang memperantarai cedera jaringan. LDL yang teroksidasi menarik monosit baik secara

langsung maupun tidak langsung, melalui aktivasi *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1). Studi-studi *in vitro* menunjukkan bahwa LDL dapat merangsang pembentukan fibronektin dan kolagen serta mengaktifasi pembentukan zat-zat vasoaktif, seperti *endothelin*, *thromboxane*, dan angiotensin II. LDL yang teroksidasi juga mengurangi *nitric oxide* pada glomerulus yang mengakibatkan vasokonstriksi.



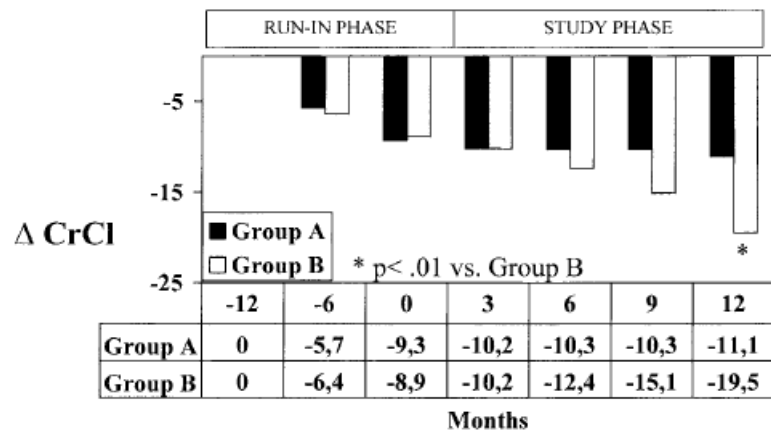
Gambar 1. Persentase penurunan *urine protein excretion* (UPE) pada pasien yang mendapat atorvastatin (*group A*) dan yang mendapat plasebo (*group B*).



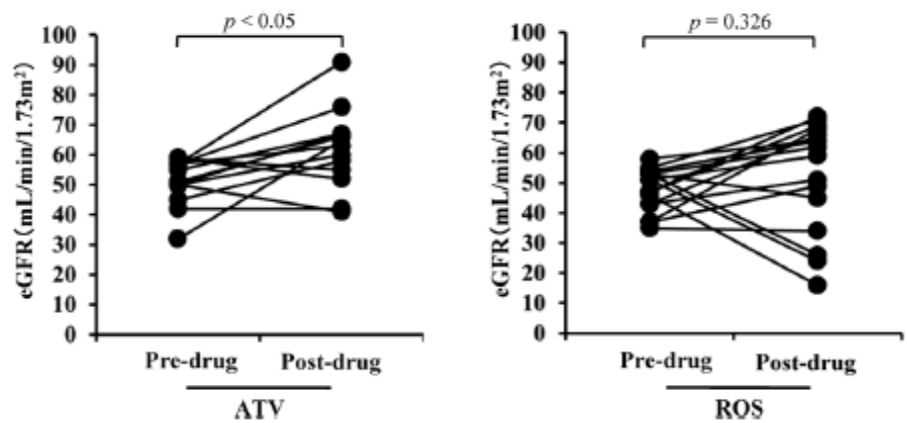
Beberapa studi eksperimen mengemukakan peranan *HMG-CoA reductase inhibitors* dalam memperlambat perkembangan penyakit ginjal. Obat-obat ini mengurangi proliferasi sel-sel otot polos vaskular dan mesangial yang diinduksi PDGF dan *insulin-like growth factor*. Selain itu, *HMG-CoA reductase inhibitors* menghambat produksi beberapa sitokin, seperti MCP-1 dan *macrophage-colony stimulating factor*. Bianchi S, et al, meneliti pengaruh pemberian atorvastatin, salah satu obat golongan *HMG-CoA reductase inhibitors*, dibandingkan dengan plasebo selama setahun pada pasien CKD. Hasil studi ini menunjukkan bahwa atorvastatin mengurangi proteinuria dan laju perburukan penyakit ginjal pada pasien CKD dengan proteinuria dan hiperkolesterolemia (Gambar 1 dan Gambar 2).

Studi lain oleh Kose E, et al, membandingkan atorvastatin dan rosuvastatin pada pasien CKD di Yokosuka Kyousoi Hospital, Jepang. Sebanyak 268 pasien CKD dengan komplikasi hiperurisemia dan hiperlipidemia dibagi ke dalam 2 kelompok perlakuan, kelompok 1 mendapat atorvastatin dan kelompok lainnya diberi rosuvastatin selama 3 bulan. Pada studi ini didapatkan penurunan *estimated glomerular filtration rate* (eGFR) yang bermakna pada kelompok atorvastatin, namun perbedaan ini tidak dijumpai pada kelompok rosuvastatin (Gambar 3). Kadar *serum uric acid* (SUA) pada kelompok atorvastatin juga mengalami penurunan signifikan, di kelompok rosuvastatin tidak menunjukkan hal ini (Gambar 4).

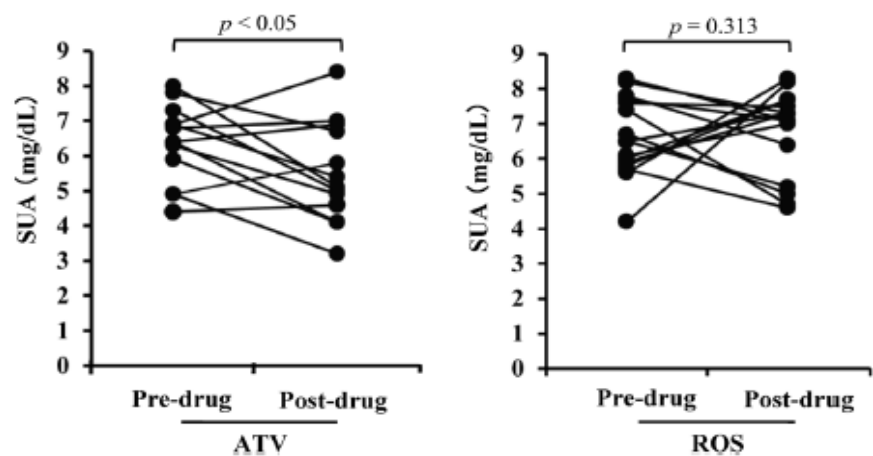
Dalam beberapa tahun terakhir ini jumlah pasien CKD yang memburuk menjadi *end-stage renal disease* (ESRD) terus bertambah. Tatalaksana agresif pada pasien CKD dibutuhkan untuk mengurangi progresivitas CKD menjadi ESRD. Pengembangan terapi yang optimal, termasuk penggunaan statin, pada pasien CKD membutuhkan studi mendalam lebih lanjut. (JCH)



Gambar 2. Persentase penurunan *creatinine clearance* (CrCl) pada pasien yang mendapat atorvastatin (group A) dan yang mendapat plasebo (group B).



Gambar 3. Perubahan eGFR pada kelompok atorvastatin (ATV) dan rosuvastatin (ROS).



Gambar 4. . Perubahan SUA pada kelompok atorvastatin (ATV) dan rosuvastatin (ROS).

REFERENSI:

- Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM. A controlled, prospective study of the effects atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:565-70.
- Kose E, An T, Kikkawa A, Matsumoto Y, Hayashi H. Effects on serum uric acid by difference of the renal protective effects with atorvastatin and rosuvastatin in chronic kidney disease patients. *Biol Pharm Bull.* 2014;37(2):226-31.