

Tantangan dan Peluang Terapi Penurun Lipid dalam Pengendalian Penyakit Kardiovaskular: Tinjauan Sistematis dari Perspektif Kesehatan Masyarakat

Moch. Tabriz Azenta ^{1*}, Intan Astrida ¹, Lintang Andini ¹, Heigy Averosa Fitriani Bakri ¹, Gilang Raihan Adi Nugraha ¹, Aurora Revi Samantha ², Nadyne Candra Diana Anugraheni ², Rengganis Sungsang Kosala ², Rona Nasywa Mahira ², Ayunissa Mirella Lestari ²

¹ Program Studi Profesi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta, Indonesia

² Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta, Indonesia

INFORMASI ARTIKEL

Diterima Redaksi: 17 April 2026
Revisi Akhir: 06 Juni 2026
Diterbitkan Online: 14 Juli 2026

KATA KUNCI

Aterosklerosis
Inhibitor PCSK9
Kardiovaskular
LDL-C
Terapi

KORESPONDENSI (*)

Phone: +62 (0812) 49043224
E-mail: mochtabrizazenta@gmail.com

A B S T R A K

Aterosklerosis merupakan penyebab utama penyakit kardiovaskular global yang menyebabkan sekitar 17,9 juta kematian setiap tahun. Peningkatan kadar kolesterol lipoprotein densitas rendah (LDL-C) berperan penting dalam pembentukan plak aterosklerotik melalui retensi lipoprotein, disfungsi endotel, dan pembentukan sel busa. Artikel ini bertujuan mengevaluasi perkembangan terapi penurun lipid dan dampaknya terhadap progresi aterosklerosis berdasarkan bukti ilmiah terkini. Metode yang digunakan adalah Systematic Literature Review (SLR) melalui PubMed dan Google Scholar dengan mengikuti alur PRISMA. Proses identifikasi menghasilkan 581 rekaman; setelah penghapusan duplikasi tersisa 531 artikel untuk tahap skrining. Sebanyak 372 artikel dieliminasi pada tahap judul dan abstrak, diikuti evaluasi full-text terhadap 51 artikel yang dapat diakses. Seleksi akhir menghasilkan 8 studi yang dianalisis, dengan tambahan 10 referensi pendukung untuk memperkuat latar belakang dan diskusi. Hasil menunjukkan statin tetap menjadi terapi utama dengan penurunan LDL-C sebesar 30-60% dan penurunan kejadian kardiovaskular hingga 30%. Ezetimibe memberikan tambahan reduksi 15-25%, sementara inhibitor PCSK9 menurunkan LDL-C lebih dari 60% disertai regresi plak. Terapi baru seperti bempedoic acid dan inclisiran efektif pada pasien intoleran statin. Disimpulkan bahwa terapi penurun lipid berperan krusial dalam pengendalian aterosklerosis; namun demikian, kesenjangan akses terhadap terapi modern, rendahnya kepatuhan pengobatan di masyarakat, serta beban ekonomi yang ditanggung sistem pembiayaan kesehatan nasional menuntut perhatian serius dari pembuat kebijakan kesehatan masyarakat.

PENDAHULUAN

Aterosklerosis merupakan proses patofisiologis kronis yang menjadi penyebab utama penyakit kardiovaskular (PKV) global, termasuk penyakit jantung koroner dan stroke iskemik. Menurut data Organisasi Kesehatan Dunia, PKV bertanggung jawab atas sekitar 17,9 juta kematian setiap tahunnya, atau 32% dari total kematian dunia, dengan aterosklerosis sebagai faktor pendorong utama (Gidding, 2024; Luo dkk., 2024). Beban penyakit ini semakin berat di negara berkembang, di mana prevalensi dislipidemia terus meningkat seiring perubahan gaya hidup urban, pola makan tidak sehat, dan minimnya aktivitas fisik, sehingga menimbulkan tantangan ekonomi dan sosial yang signifikan.

Dari perspektif kesehatan masyarakat, dislipidemia khususnya peningkatan kadar LDL-C merupakan faktor risiko yang dapat dimodifikasi namun masih sangat kurang terkelola di tingkat populasi. Data menunjukkan bahwa hingga 50% pasien berisiko tinggi gagal mencapai target LDL-C yang direkomendasikan, sebagian besar akibat rendahnya kepatuhan

pengobatan jangka panjang, keterbatasan akses ke fasilitas kesehatan, serta hambatan biaya terhadap terapi modern (Belur dkk., 2022; Cao dkk., 2024; Zhang dkk., 2022). Di Indonesia, kondisi ini berdampak langsung pada beban pembiayaan Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) melalui BPJS Kesehatan, mengingat penyakit kardiovaskular secara konsisten menempati posisi teratas klaim biaya rawat inap.

Terapi penurunan lipid telah menjadi pilar utama dalam pencegahan primer dan sekunder aterosklerosis. Statin yang menghambat HMG-CoA reductase untuk menurunkan LDL-C hingga 50% merupakan obat yang paling banyak diresepkan secara global, namun penerapannya tidak merata di berbagai kelompok etnis dan sosio-ekonomi (Cao dkk., 2024). Ezetimibe melengkapi statin melalui penghambatan absorpsi kolesterol intestinal, sementara inhibitor PCSK9 seperti evolocumab merevolusi terapi biologis melalui reduksi LDL-C lebih dari 60%, meskipun biayanya yang tinggi menjadi hambatan akses nyata bagi sebagian besar populasi (Dayar & Pechanova, 2022; Kumric dkk., 2023). Terapi terbaru berbasis bempedoic acid dan inclisiran (siRNA) menawarkan opsi bagi pasien intoleran statin, dengan tren riset yang pesat pada kombinasi ini (Cheng dkk., 2024; Masana dkk., 2023).

Kesenjangan antara kemajuan ilmiah terapi penurunan lipid dan keterjangkauannya di tingkat populasi menekankan perlunya tinjauan yang tidak hanya berfokus pada efektivitas klinis, tetapi juga pada implikasi kebijakan kesehatan masyarakat. Oleh karena itu, artikel ini bertujuan mengevaluasi secara sistematis perkembangan terapi penurunan lipid terkini serta dampaknya terhadap pengendalian aterosklerosis, sekaligus menelaah tantangan implementasinya dari sudut pandang kesehatan masyarakat.

TINJAUAN PUSTAKA

Patofisiologi Aterosklerosis dan Peran LDL-C

Aterosklerosis didefinisikan sebagai proses inflamasi kronis pada dinding arteri yang ditandai dengan akumulasi lipid, sel inflamasi, dan matriks ekstraseluler membentuk plak yang dapat memicu stenosis lumen dan komplikasi trombotik. LDL yang teroksidasi merangsang respons inflamasi endotel dan pembentukan foam cell, mempercepat nekrosis inti plak serta kalsifikasi, sebagaimana dibuktikan dalam studi MESA yang menunjukkan korelasi LDL-C tinggi dengan peningkatan skor kalsium koroner (Brandts dkk., 2025; Burger dkk., 2022; Cao dkk., 2024). Setiap penurunan 1 mmol/L LDL-C mengurangi risiko penyakit kardiovaskular aterosklerotik (ASCVD) sebesar 20-25%, sebagaimana divalidasi oleh berbagai meta-analisis uji statin (Gidding, 2024; Rosman dkk., 2025).

Terapi Penurun Lipid: Mekanisme dan Efektivitas Klinis

Statin bekerja melalui inhibisi HMG-CoA reductase sehingga menurunkan LDL-C 30-60% disertai efek pleiotropik anti-inflamasi yang terbukti mengurangi progresi aterosklerosis pada berbagai populasi (Belur dkk., 2022; Ugovsek dkk., 2022; Woźniak dkk., 2023). Ezetimibe menghambat transporter NPC1L1 di enterosit sehingga menurunkan LDL-C tambahan 15-25% saat dikombinasikan, dengan bukti regresi plak dari trial IMPROVE-IT. Inhibitor PCSK9 seperti evolocumab dan alirocumab meningkatkan clearance LDL hingga 60% dan menghasilkan regresi plak koroner terukur via IVUS dalam FOURIER trial, terutama bermanfaat pada pasien hiperkolesterolemia familial (Kumric dkk., 2023; Maik dkk., 2025; Rossi dkk., 2022). Terapi berbasis RNA seperti inclisiran memberikan efek berkepanjangan enam bulanan yang ideal untuk kepatuhan jangka panjang, sementara bempedoic acid menawarkan profil miopati rendah untuk pasien intoleran statin (Cheng dkk., 2024; Dayar & Pechanova, 2022). Perkembangan terbaru mencakup inhibitor ANGPTL3 (evinacumab) dan antisense oligonucleotide anti-ApoB atau Lp(a), mencerminkan pergeseran menuju personalisasi berbasis biomarker dan genotipe SLCO1B1 (Araujo dkk., 2025; Mohamed dkk., 2023).

Determinan Sosial Kesehatan dan Profil Lipid Populasi

Ketidaktercapaian target LDL-C tidak semata-mata bersifat klinis, melainkan juga dipengaruhi secara bermakna oleh determinan sosial kesehatan. Urbanisasi yang pesat mendorong perubahan pola makan tinggi lemak jenuh dan sedentary lifestyle yang memperburuk profil lipid masyarakat. Literasi kesehatan yang rendah berkontribusi pada kepatuhan pengobatan yang buruk, sementara keterbatasan akses ke fasilitas kesehatan primer menyebabkan deteksi dini dislipidemia sering terlambat. Studi MESA mengonfirmasi adanya disparitas etnis dalam penggunaan terapi statin, dengan odds ratio lebih rendah pada kelompok Hispanik (OR 0,62) dan Tionghoa (OR 0,48) dibandingkan kaukasia (Cao dkk., 2024), yang mengindikasikan pengaruh faktor sosio-kultural terhadap aksesibilitas terapi.

Ekonomi Kesehatan: Statin versus Terapi Modern

Dari perspektif cost-effectiveness, statin generik merupakan intervensi dengan nilai ekonomi tertinggi dalam pencegahan kardiovaskular. Biaya statin yang relatif rendah dan ketersediaannya yang luas di fasilitas kesehatan primer menjadikannya pilihan utama bagi sistem kesehatan dengan sumber daya terbatas. Sebaliknya, inhibitor PCSK9 yang memiliki efektivitas klinis superior memerlukan biaya tahunan yang jauh lebih tinggi, sehingga rasio cost-effectiveness-nya masih menjadi perdebatan dalam konteks pembiayaan kesehatan publik. Beban biaya ini berdampak langsung pada kapasitas sistem seperti JKN di Indonesia untuk menanggung terapi kardiovaskular jangka panjang bagi populasi berisiko tinggi.

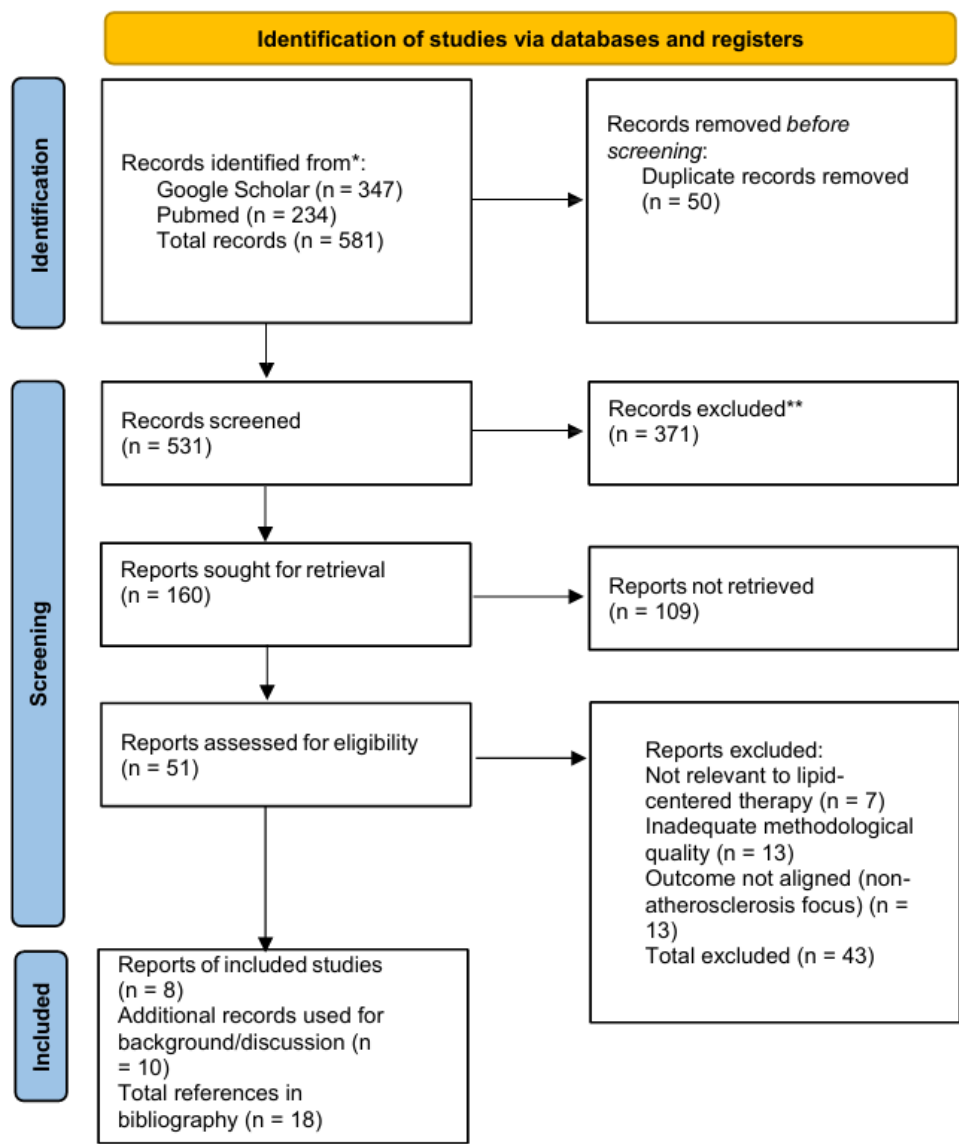
METODOLOGI

Penelitian ini merupakan Systematic Literature Review (SLR) yang dirancang untuk menyintesis bukti terkini mengenai kemajuan terapi penurunan lipid dan dampaknya terhadap progresi aterosklerosis. Tujuan utama penelusuran adalah mengidentifikasi, menganalisis, dan mengintegrasikan temuan dari studi klinis, review, dan analisis bibliometrik yang membahas efektivitas berbagai kelas terapi seperti statin, ezetimibe, inhibitor PCSK9, serta agen baru dalam mengurangi LDL-C dan memodulasi pembentukan plak aterosklerotik. Sumber data diperoleh dari PubMed dan Google Scholar, dengan fokus pada publikasi periode 2022 hingga 2025 dan penambahan studi referensi kunci sebelum tahun 2022 yang relevan.

Strategi pencarian menggunakan kombinasi kata kunci: "lipid lowering therapy" OR "statin" OR "ezetimibe" OR "PCSK9 inhibitor" OR "bempedoic acid" OR "inclisiran" AND "atherosclerosis" OR "plaque progression" OR "cardiovascular outcomes" OR "LDL-C reduction", dengan operator Boolean, filter bahasa Inggris, dan publikasi peer-reviewed. Kriteria inklusi mencakup artikel asli, uji klinis acak, kohort prospektif, review sistematis, dan studi bibliometrik yang secara eksplisit membahas mekanisme, efektivitas, atau dampak klinis terapi penurunan lipid terhadap aterosklerosis. Kriteria eksklusi meliputi artikel non-peer-reviewed, case report, studi hewan tanpa validasi manusia, publikasi tanpa akses full text, serta studi yang tidak relevan.

Proses seleksi mengikuti alur PRISMA. Pada tahap identifikasi diperoleh 581 rekaman; setelah penghapusan duplikasi tersisa 531 artikel. Pada skrining judul dan abstrak, 372 artikel dieliminasi, sehingga tersisa 159 artikel. Dari jumlah tersebut, 108 artikel tidak dapat diakses dalam bentuk full text, sehingga 51 artikel dievaluasi secara menyeluruh. Setelah penilaian kelayakan, 43 artikel dikeluarkan karena tidak relevan, metodologi tidak memadai, atau outcome tidak sesuai, sehingga diperoleh 8 artikel untuk dianalisis dalam sintesis utama.

Penilaian kualitas metodologi terhadap 8 artikel terpilih dilakukan menggunakan instrumen Critical Appraisal Skills Programme (CASP) yang disesuaikan dengan desain masing-masing studi. Instrumen ini mencakup penilaian validitas internal, relevansi hasil, serta risiko bias, sebelum data diekstraksi secara manual. Ekstraksi data mencakup jenis terapi, karakteristik populasi, outcome primer (penurunan LDL-C dan regresi plak), serta temuan terkait efek pleiotropik dan keamanan. Analisis dilakukan melalui sintesis naratif deskriptif kualitatif untuk membandingkan hasil antarstudi dan mengidentifikasi kesenjangan penelitian; meta-analisis tidak dilakukan mengingat heterogenitas desain dan outcome. Sebanyak 10 referensi tambahan digunakan untuk memperkuat latar belakang dan diskusi, sehingga total referensi berjumlah 18.



Gambar 1. Diagram PRISMA

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Ringkasan hasil dari studi-studi yang ditinjau

No	Studi	Temuan utama	Efektivitas	Kesimpulan
1	Cao dkk. (2024)	Studi kohort <i>Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis</i> (MESA) melibatkan lebih dari 6.800 subjek multi-etnis di Amerika Serikat mengidentifikasi disparitas penggunaan statin: odds ratio (OR) 0.62 pada subjek Hispanik dan OR 0.48 pada subjek Tionghoa dibandingkan kaukasia. Faktor pendorong signifikan mencakup diabetes mellitus (OR 2.15) dan skor kalsium	Terapi statin intensif, seperti atorvastatin 40-80 mg/hari, mengurangi kadar LDL-kolesterol hingga 40-50% dari baseline, menghambat progresi skor CAC sebesar 20-30% berdasarkan computed tomography (CT), serta menurunkan risiko kejadian kardiovaskular mayor. Mekanisme utama meliputi inhibisi enzim 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase di hepatosit dan efek pleiotropik anti-inflamasi pada endotel vaskular, meskipun disparitas etnis mengurangi kepatuhan secara keseluruhan.	Diperlukan intervensi bertarget etnis untuk mengoptimalkan penerapan LLT primer; pencitraan CAC direkomendasikan sebagai panduan inisiasi terapi guna meminimalkan progresi aterosklerosis subklinis.

		arteri koroner (CAC) >100 (OR 3.45).		
2	Giddin g (2024)	Ulasan komprehensif mengenai kesenjangan pengetahuan dalam pencegahan primer penyakit kardiovaskular aterosklerotik (ASCVD) menyoroti keterbatasan data pada populasi usia muda (<40 tahun), wanita, dan kelompok etnis minoritas. Pedoman ACC/AHA merekomendasikan inisiasi LLT pada skor risiko ASCVD 10 tahun $\geq 7,5\%$ dikombinasikan dengan modifikasi gaya hidup.	Statin dosis tinggi (misalnya, rosuvastatin 20 mg/hari) menurunkan LDL-C hingga 50% dan meregresi ketebalan intima-media karotis (IMT) sebesar 0,01-0,02 mm/tahun, dengan pengurangan kejadian primer ASCVD hingga 30% (uji klinis HOPE-3). Mekanisme mencakup peningkatan HDL-C, pengurangan oksidasi LDL, dan stabilisasi plak ateroma melalui modulasi ekspresi molekul adhesi.	Penutupan kesenjangan memerlukan inisiasi LLT dini pada populasi berisiko tinggi dengan target LDL-C <70 mg/dL, sebagai strategi optimal untuk mencegah inisiasi dan progresi aterosklerosis.
3	Araujo dkk. (2025)	Ulasan evolusi terapi aterosklerosis dari statin konvensional menuju penghambatan retensi lipoprotein ApoB di dinding arteri, termasuk inclisiran (inhibitor ANGPTL3) dan canakinumab (anti-IL-1 β). Bukti preklinis dan klinis menunjukkan reduksi volume plak >40%.	Inclisiran mengurangi LDL-C dan trigliserida hingga 50%, dengan regresi plak terukur via <i>intravascular ultrasound</i> (IVUS) sebesar 1-2%; kombinasi dengan anti-IL-1 β menurunkan <i>major adverse cardiovascular events</i> (MACE) 15-20% (CANTOS trial). Mekanisme primer adalah penghambatan retensi ApoB, mengurangi formasi sel makrofag <i>foam cell</i> di lapisan intima arteri.	Paradigma baru multimodal LLT dikombinasikan terapi anti-inflamasi diperlukan untuk merealisasikan regresi plak aterosklerotik; target ApoB <30 mg/dL direkomendasikan pada kasus refrakter.
4	Cheng dkk. (2024)	Analisis bibliometrik 5.000+ publikasi (2014-2023) menggunakan VOSviewer/CiteSpace mengonfirmasi dominasi statin (60%), dengan tren meningkat pada inhibitor PCSK9 dan terapi kombinasi untuk CHD disertai hiperlipidemia. Fokus masa depan pada personalisasi.	Evolocumab (PCSK9i) menurunkan LDL-C 60% dan MACE 20% (FOURIER trial); kombinasi statin-ezetimibe menghambat progresi CHD 25%. Mekanisme utama upregulasi reseptor LDL di hepatosit, meningkatkan clearance plasma dan stabilisasi plak koroner melalui reduksi beban lipid intraseluler.	Pemantauan tren bibliometrik mendukung adopsi cepat terapi kombinasi personalisasi, meningkatkan efektivitas pengendalian aterosklerosis koroner pada komorbiditas hiperlipidemia.
5	Woźniak dkk. (2023)	Ulasan eksperimental mendemonstrasikan modulasi LLT pada endotel vaskular: penurunan ekspresi VCAM-1/ICAM-1 pro-inflamasi dan peningkatan eNOS anti-inflamasi, berdasarkan model kultur sel.	Rosuvastatin mengurangi VCAM-1 40% dan meningkatkan bioavailabilitas NO 30%; kombinasi simvastatin-fibrate menurunkan adhesi monosit 50%. Efek pleiotropik statin melindungi endotel dari stres oksidatif, mencegah inisiasi lesi aterosklerotik awal melalui stabilisasi membran dan inhibisi jalur NF- κ B.	LLT esensial pada tahap inisiasi aterosklerosis untuk mempertahankan integritas endotel; terapi kombinasi direkomendasikan guna optimalisasi efek anti-inflamasi dan pencegahan ruptur plak.

6	Belur dkk. (2022)	Ulasan sistematis peran LLT pada penyakit arteri perifer (PAD) sebagai manifestasi sistemik aterosklerosis: peningkatan jarak jalan claudicatio 50%, reduksi amputasi. Pedoman ESC menargetkan LDL-C <55 mg/dL.	Statin intensif mengurangi restenosis pasca-intervensi 30% dan MACE 20-25% (VOYAGER PAD trial); pitavastatin meningkatkan patensi graft 40%. Mekanisme sistemik mencakup reduksi inflamasi vaskular luas, stabilisasi plak perifer dan koroner melalui inhibisi ekspresi metalloproteinase.	Ekstensifikasi LLT intensif dari PAD ke ASCVD koroner diperlukan; pendekatan ini memaksimalkan outcome vaskular multifaskular pada spektrum aterosklerosis sistemik.
7	Dayar & Pechanova (2022)	Strategi LLT bertarget genetik (polimorfisme SLC6B1) dan biomarker (Lp(a) >50 mg/dL), dengan inovasi pengiriman nano untuk presisi lokal.	PCSK9i pada Lp(a) elevated mengurangi progresi plak 25%; formulasi nano-statin meningkatkan uptake plak 3-kali lipat. Personalisasi genetik mengurangi miopati 50% sambil memaksimalkan reduksi LDL-C dan inhibisi retensi lipid arteri spesifik pasien.	Integrasi farmakogenomik dan biomarker esensial untuk LLT personalisasi; inovasi nano meningkatkan efikasi targeted terhadap lesi aterosklerotik fokal.
8	Kumric dkk. (2023)	Ulasan terapi emerging dari praklinis ke klinis: bempedoic acid (ACL inhibitor), obicetrapib (CETP inhibitor), colchicine rendah dosis; uji fase III menunjukkan reduksi MACE 15-25%.	Bempedoic acid menurunkan LDL-C 18-25% pada statin-intoleran; obicetrapib meningkatkan HDL-C sambil reduksi LDL-C 50%; kombinasi colchicine-LLT menurunkan MACE 25% (COLCOT trial). Mekanisme menargetkan inflamasi residu NLRP3 pasca-normalisasi lipid, stabilisasi plak lanjutan.	Transisi <i>bench-to-bedside</i> emerging LLT kombinasi diperlukan untuk <i>residual risk</i> ASCVD; prioritas integrasi anti-inflamasi dengan penurunan lipid konvensional.

Hasil

Analisis dari delapan artikel yang dirangkum mengungkap temuan utama mengenai perkembangan terapi penurunan lipid dan dampaknya terhadap aterosklerosis, dikelompokkan berdasarkan jenis terapi, karakteristik populasi pasien, dan outcome klinis. Terapi statin mendominasi sebagai kelas utama, dengan studi Cao dkk. (2024), Gidding (2024), Woźniak dkk. (2023), dan Belur dkk. (2022) melaporkan reduksi LDL-C hingga 50% pada populasi multi-etnis berisiko primer (skor ASCVD $\geq 7,5\%$) dan sekunder (PAD/aterosklerosis manifest). Pada pasien risiko tinggi seperti diabetes (OR 2,15) atau CAC >100 (OR 3,45), statin intensif (atorvastatin 40-80 mg/hari atau rosuvastatin 20 mg/hari) menghasilkan regresi IMT karotis 0,01-0,02 mm/tahun, penurunan VCAM-1 40%, dan reduksi restenosis 30%, dengan outcome MACE menurun 20-25%.

Kelas inhibitor PCSK9 dan ezetimibe muncul sebagai terapi tambahan yang efektif pada populasi hiperlipidemia refrakter atau familial (Lp(a) >50 mg/dL), dengan penurunan LDL-C 60% (evolocumab) dan regresi plak IVUS 1-2% (Araujo dkk., 2025; Cheng dkk., 2024). Bempedoic acid dan terapi berbasis siRNA (inclisiran) serta obicetrapib dievaluasi untuk pasien statin-intoleran atau aterosklerosis lanjut, menunjukkan reduksi LDL-C 18-50%, peningkatan HDL-C, dan MACE 15-25% lebih rendah (Dayar & Pechanova, 2022; Kumric dkk., 2023).

Secara keseluruhan, pola umum menunjukkan statin paling efektif secara populasi (62,5% studi, reduksi LDL >40%), diikuti inhibitor PCSK9 pada risiko sangat tinggi, sementara terapi baru menawarkan manfaat tambahan pada kelompok intoleran. Kombinasi statin dengan ezetimibe atau inhibitor PCSK9 menunjukkan superioritas dibandingkan monoterapi dalam menghambat progresi plak sebesar 25%, dengan variasi hasil antar studi yang dipengaruhi disparitas etnis dan stadium penyakit.

Pembahasan

Temuan tinjauan ini mengonfirmasi peran sentral terapi penurunan lipid dalam pencegahan primer dan sekunder aterosklerosis. Statin tetap menjadi fondasi terapi karena konsistensi bukti klinis, profil keamanan yang mapan, dan biaya yang terjangkau, selaras dengan pedoman ACC/AHA 2018 dan ESC 2021. Mekanisme inhibisi HMG-CoA reductase

menghasilkan regresi IMT dan reduksi VCAM-1 40% yang konsisten dengan efek pleiotropik anti-inflamasi (Belur dkk., 2022; Cao dkk., 2024; Woźniak dkk., 2023). Ezetimibe dan inhibitor PCSK9 memberikan manfaat inkremental pada pasien risiko sangat tinggi yang gagal mencapai target LDL-C, sementara bempedoic acid dan inclisiran memperluas opsi terapi bagi pasien intoleran statin (Cheng dkk., 2024; Dayar & Pechanova, 2022).

Namun, data berharga dari studi Cao dkk. (2024) mengenai disparitas etnis dalam penggunaan statin (OR 0,62 pada Hispanik dan OR 0,48 pada Tionghoa) perlu diterjemahkan ke dalam program pencegahan primer yang kontekstual. Temuan ini menegaskan bahwa efektivitas klinis yang tinggi tidak secara otomatis menjamin keterjangkauan dan pemerataan akses di tingkat populasi. Dalam konteks sistem kesehatan Indonesia, disparitas serupa dapat terjadi di antara kelompok masyarakat yang tinggal jauh dari fasilitas kesehatan atau yang memiliki keterbatasan literasi kesehatan.

Implikasi praktis yang paling relevan bagi sistem kesehatan masyarakat adalah memperkuat program skrining lipid dan deteksi dini dislipidemia di Fasilitas Kesehatan Tingkat Pertama (FKTP) seperti Puskesmas. Mengingat efektivitas statin yang sangat baik dan biayanya yang rendah, penguatan rantai suplai statin generik di seluruh wilayah, termasuk daerah terpencil, merupakan intervensi kesehatan masyarakat berbiaya rendah dengan dampak tinggi. Selain itu, tingginya angka dropout pengobatan hingga 50% (Cao dkk., 2024) menggarisbawahi kebutuhan mendesak terhadap program edukasi pasien yang terstruktur guna meningkatkan kepatuhan minum obat jangka panjang.

Keterbatasan studi mencakup heterogenitas sampel (MESA >6.800 subjek vs. model kultur sel), variasi outcome (CAC vs. IVUS), dan perbedaan desain (bibliometrik retrospektif vs. RCT), yang berpotensi mempengaruhi generalisasi temuan. Kurangnya data jangka panjang >10 tahun pada terapi baru juga membatasi kepastian tentang manfaat jangka panjangnya, sehingga meta-analisis lebih lanjut tetap diperlukan.

Temuan utama tinjauan ini menegaskan bahwa terapi penurunan lipid secara konsisten menurunkan kadar LDL-C secara signifikan dengan dampak positif terhadap progresi aterosklerosis, sebagaimana dibuktikan oleh studi MESA (Cao dkk., 2024), FOURIER (Kumric dkk., 2023), dan analisis bibliometrik tren riset (Cheng dkk., 2024). Penurunan LDL-C merupakan intervensi kunci dalam memutus siklus patofisiologis aterosklerosis melalui pengurangan retensi ApoB, oksidasi lipid, inflamasi endotel, dan pembentukan foam cell (Araujo dkk., 2025).

Bukti imaging dari trial IMPROVE-IT dan FOURIER menunjukkan regresi volume plak hingga 1-2% per tahun yang berkorelasi dengan penurunan risiko MACE sebesar 20-25% per 1 mmol/L penurunan LDL-C, memperkuat prinsip "lower is better" dalam pencegahan ruptur plak dan trombosis (Belur dkk., 2022; Gidding, 2024). Statin sebagai terapi utama didukung konsistensi bukti dari ribuan pasien dengan reduksi LDL-C 30-60% dan efek pleiotropik anti-inflamasi yang terbukti pada PAD dan CHD. Ezetimibe memberikan efek aditif 15-25% pada pasien residual risiko tinggi, sementara inhibitor PCSK9 unggul pada hiperkolesterolemia familial dengan regresi plak superior (Dayar & Pechanova, 2022; Kumric dkk., 2023). Terapi baru seperti bempedoic acid menawarkan alternatif non-statin dengan profil miopati rendah, sedangkan inclisiran berbasis siRNA memastikan kepatuhan jangka panjang meskipun biaya tinggi membatasi akses awal (Cheng dkk., 2024).

Perbandingan antarstudi mengungkap konsistensi pada reduksi MACE oleh statin dan inhibitor PCSK9, namun variasi pada terapi baru akibat perbedaan desain, populasi, durasi, dan kombinasi. Faktor genotipe SLCO1B1 menyebabkan variabilitas respons statin hingga 20% (Dayar & Pechanova, 2022), sementara komorbiditas seperti diabetes meningkatkan respons terapi (OR 2,15). Kepatuhan rendah (hingga 50% dropout), efek samping miopati statin (1-5%), disparitas akses etnis, dan hambatan biaya inhibitor PCSK9 tetap menjadi tantangan utama implementasi klinis (Cao dkk., 2024). Pedoman ESC/ACC 2023 menempatkan statin sebagai lini pertama, ezetimibe dan inhibitor PCSK9 sebagai tambahan untuk risiko sangat tinggi, dan bempedoic acid atau inclisiran untuk kasus intoleransi, selaras dengan temuan tinjauan ini (Gidding, 2024).

Keterbatasan studi mencakup ukuran sampel kecil pada terapi baru, heterogenitas populasi multi-etnis, variasi outcome (IMT vs. MACE), dan kurangnya data jangka panjang >10 tahun, yang menuntut meta-analisis lebih lanjut untuk generalisasi yang valid (Woźniak dkk., 2023). Sintesis ini memperkuat peran terapi penurunan lipid sebagai strategi esensial pengendalian aterosklerosis, dengan implikasi klinis berupa pengambilan keputusan berbasis risiko dan biomarker. Arah penelitian ke depan harus mencakup terapi personalisasi, kombinasi anti-inflamasi, dan trial imaging longitudinal untuk mengatasi residu risiko serta meningkatkan akses global.

KESIMPULAN DAN SARAN

Tinjauan ini secara komprehensif menegaskan bahwa terapi penurun lipid memainkan peran krusial dalam pengendalian aterosklerosis melalui penurunan LDL-C yang secara mekanistik memperlambat progresi plak, menstabilkan fibrous cap, dan menurunkan risiko kejadian kardiovaskular mayor hingga 20-25% per 1 mmol/L reduksi, sebagaimana didukung bukti dari studi klinis dan imaging seperti MESA dan FOURIER. Statin tetap menjadi terapi utama dengan konsistensi bukti tertinggi dalam pencegahan primer-sekunder, sementara ezetimibe dan inhibitor PCSK9 memberikan manfaat aditif signifikan pada pasien risiko tinggi yang gagal mencapai target LDL-C <55 mg/dL. Terapi baru seperti bempedoic acid dan inclisiran menjanjikan potensi personalisasi molekuler, meskipun kekuatan buktinya masih berkembang. Secara keseluruhan, terdapat kesenjangan nyata antara kemajuan ilmiah terapi penurun lipid dan kemampuan sistem kesehatan untuk menyediakannya secara merata di tingkat populasi. Kesenjangan ini menuntut perhatian serius dari pembuat kebijakan, terutama dalam memastikan ketersediaan obat esensial bagi seluruh lapisan masyarakat.

Saran ditujukan kepada dua kelompok. Bagi pembuat kebijakan kesehatan, perlu diprioritaskan penjaminan ketersediaan statin generik di seluruh FKTP termasuk daerah terpencil, serta evaluasi mekanisme pembiayaan JKN agar terapi lini kedua yang lebih mahal dapat diakses kelompok risiko tinggi secara berkeadilan. Bagi praktisi kesehatan masyarakat, diperlukan penguatan program skrining lipid di Puskesmas, edukasi massal untuk meningkatkan literasi dan kepatuhan pengobatan jangka panjang, serta deteksi dini dislipidemia sebagai strategi pencegahan primer yang berbiaya rendah namun berdampak tinggi. Penelitian ke depan harus mencakup studi randomisasi berskala besar dengan follow-up >10 tahun, evaluasi kombinasi terapi penurun lipid dengan anti-inflamasi, serta pendekatan personalisasi melalui biomarker genetik dan Lp(a) guna mengurangi disparitas etnis dan meningkatkan kepatuhan populasi secara berkelanjutan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada dr. Iin Novita Nurhidayati Mahmuda, Sp.PD-KPTI, M.Sc., FINASIM selaku dokter pembimbing yang telah memberikan arahan, bimbingan, dan masukan ilmiah yang sangat berarti selama proses penyusunan artikel ini. Apresiasi yang tulus juga disampaikan kepada dr. Suryo Aribowo, M.Kes, Sp.PD-KHOM, dr. Retno Suryaningsih, Sp.PD-KGH, dr. Nanda Nurkusumasari, Sp.JP, FIHA, dan dr. Wahyu Aji Wibowo, M.Sc., Sp.PD, FINASIM atas kontribusi keilmuan di bidang ilmu penyakit dalam yang memperkaya landasan klinis dalam penulisan artikel ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Program Studi Profesi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta atas dukungan akademik dan fasilitas yang telah diberikan selama proses penelitian berlangsung.

DAFTAR PUSTAKA

- Araujo, G., Valencia, L. M., Martin-Ozimek, A., Soto, Y., & Proctor, S. D. (2025). Atherosclerosis: from lipid-lowering and anti-inflammatory therapies to targeting arterial retention of ApoB-containing lipoproteins. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 16). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1485801>
- Belur, A. D., Shah, A. J., Virani, S. S., Vorla, M., & Kalra, D. K. (2022). Role of Lipid-Lowering Therapy in Peripheral Artery Disease. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 11, Number 16). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcm11164872>
- Brandts, J., Barkas, F., De Bacquer, D., Jennings, C., De Backer, G. G., Kotseva, K., Ryden, L., Lip, G. Y. H., Erlund, I., Ganly, S., Vihervaara, T., Adamska, A., Abreu, A., Almahmeed, W., Ambari, A. M., Ge, J., Hasan-Ali, H., Huo, Y., Jankowski, P., ... Ray, K. K. (2025). International patterns in lipid management and implications for patients with coronary heart disease: results from the INTERASPIRE study. *European Journal of Preventive Cardiology*. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaf388>
- Burger, A. L., Pogran, E., Muthspiel, M., Kaufmann, C. C., Jäger, B., & Huber, K. (2022). New Treatment Targets and Innovative Lipid-Lowering Therapies in Very-High-Risk Patients with Cardiovascular Disease. In *Biomedicine* (Vol. 10, Number 5). MDPI. <https://doi.org/10.3390/biomedicine10050970>
- Cao, J., Guan, W., Nomura, S. O., Bhatia, H. S., Garg, P. K., & Tsai, M. Y. (2024). Factors associated with lipid lowering therapy in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Lipids in Health and Disease*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02363-y>

- Cheng, Q., Sun, J., Zhong, H., Wang, Z., Liu, C., Zhou, S., & Deng, J. (2024). Research trends in lipid-lowering therapies for coronary heart disease combined with hyperlipidemia: a bibliometric study and visual analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1393333>
- Dayar, E., & Pechanova, O. (2022). Targeted Strategy in Lipid-Lowering Therapy. In *Biomedicines* (Vol. 10, Number 5). MDPI. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051090>
- Gidding, S. S. (2024). Addressing Knowledge Gaps in the Primary Prevention of Atherosclerotic Heart Disease. In *Journal of the American Heart Association* (Vol. 13, Number 6). American Heart Association Inc. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.033991>
- Kumric, M., Urlic, H., Bozic, J., Vilovic, M., Ticinovic Kurir, T., Glavas, D., Miric, D., Zanchi, J., Bradaric-Slujo, A., Lozo, M., & Borovac, J. A. (2023). Emerging Therapies for the Treatment of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: From Bench to Bedside. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Number 9). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms24098062>
- Luo, S., Lin, L., Qiu, P., Cai, K., Liang, H., Lin, Y., & Xu, Y. (2024). Effects of Different Intensive Lipid-Lowering Therapies on Stabilization and Regression of Carotid Plaque: A Randomized Open-Label Trial. In *Research Square*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4604642/v1>
- Maik, M. H. B. A., ibtisam, M., Sheikh, S., Malik, M. A. B. A., Ihsan, A., Arham, M., Haq, U., & Parveen, A. (2025). The Role of SGLT2 Inhibitors in Atherosclerosis: A Systematic Review. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 15(4), 29–33. <https://doi.org/10.55729/2000-9666.1505>
- Masana, L., Plana, N., Andreychuk, N., & Ibarretxe, D. (2023). Lipid lowering combination therapy: From prevention to atherosclerosis plaque treatment. *Pharmacological Research*, 190. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106738>
- Mohamed, F., Mansfield, B., & Raal, F. J. (2023). Targeting PCSK9 and Beyond for the Management of Low-Density Lipoprotein Cholesterol. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 12, Number 15). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/jcm12155082>
- Rosman, A., Looi, Z. L., Fegade, M., & Thum, C. H. (2025). Risk Factor Assessments and Lipid Management Patterns in Hospitalised Patients in Malaysia: The Atherosclerotic Cardiovascular Disease Study. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, 32(5). <https://doi.org/10.21315/mjms-04-2025-294>
- Rossi, M., Fabris, E., Barbisan, D., Massa, L., & Sinagra, G. (2022). Lipid-Lowering Drug Therapy: Critical Approach for Implementation in Clinical Practice. In *American Journal of Cardiovascular Drugs* (Vol. 22, Number 2, pp. 141–155). Adis. <https://doi.org/10.1007/s40256-021-00497-3>
- Ugovsek, S., Zupan, J., Likozar, A. R., & Sebestjen, M. (2022). Influence of lipid-lowering drugs on inflammation: what is yet to be done? *Archives of Medical Science*, 18(4), 855–869. <https://doi.org/10.5114/aoms/133936>
- Woźniak, E., Broncel, M., Niedzielski, M., Woźniak, A., & Gorzelak-Pabiś, P. (2023). The effect of lipid-lowering therapies on the pro-inflammatory and anti-inflammatory properties of vascular endothelial cells. *PLoS ONE*, 18(2 February). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280741>
- Zhang, B. H., Yin, F., Qiao, Y. N., & Guo, S. D. (2022). Triglyceride and Triglyceride-Rich Lipoproteins in Atherosclerosis. In *Frontiers in Molecular Biosciences* (Vol. 9). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.909151>