

Tatalaksana Terkini Dislipidemia

Rabie'ah, Friedi Kristian Carlos, Johanna Griselda S, Wijihari Purnama Sari,
Stella Kusumawardhani, Marshell Tendean

Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Krida Wacana
Jalan Arjuna Utara No.6, Jakarta Barat 11510

Abstrak

Lipid adalah komponen utama yang berfungsi membentuk beberapa bagian tubuh yang berfungsi sebagai sumber energi. Lipid memiliki kaitan erat dengan penyakit jantung koroner (PJK) apabila kadarnya melebihi normal. Dislipidemia merupakan kelainan metabolisme lipoprotein yang bermanifestasi dengan meningkatnya total kolesterol, *low density lipoprotein* (LDL) dan penurunan *high density lipoprotein* (HDL). Dislipidemia berkaitan erat dengan penyakit aterosklerosis yang bermanifestasi menjadi PJK. Peningkatan kadar trigiliserida dapat menyebabkan nyeri perut berulang dan pankreatitis akut. Obat-obat terkini yang lazim digunakan meliputi : Statin sebagai penghambat kompetitif HMG-CoA reduktase yang efektif dalam menurunkan kadar LDL kolesterol plasma. Asam nikotinat vitamin B-kompleks yang merupakan hipolipidemik paling efektif untuk meningkatkan HDL. Asipimoks suatu analog sintetik asam nikotinat yang menghambat lipolisis dalam lemak. Fibrat berguna untuk menurunkan kadar kolesterol serum dengan menurunkan *very low desity lipoprotein* (VLDL) dan trigliserida (TG).

Kata Kunci : dislipidemia, tatalaksana, lipid

Abstract

Lipids are a major component forming parts of the body also serves as a source of energy that is closely linked with coronary heart disease (CHD) if the levels are in excess of the normal. Dyslipidemia is a disorder of lipoprotein metabolism manifested by increased serum total cholesterol, low density lipoprotein (LDL) and decreased concentrations of high density lipoprotein (HDL). Dyslipidemia is closely related to atherosclerotic disease is manifest as CHD, recurrent abdominal pain due to an increase in blood triglyceride levels, and acute pancreatitis due to relatively high levels of blood trigiliserida. Current drugs used today include: Statins as a competitive inhibitor of HMG-CoA reductase inhibitors are effective in lowering plasma levels of LDL cholesterol. Nicotinic acid is a vitamin B-complex which is the most effective hypolipidemic to increase HDL. Asipimoks a synthetic analogue of nicotinic acid which inhibits lipolysis in fat. Fibrat useful for lowering serum cholesterol levels by lowering very low density lipoprotein (VLDL) and trigliserid (TG).

Keywords : dyslipidemia, management, lipid

Pendahuluan

Lipid merupakan komponen utama dari membran sel, asam empedu, dan hormon steroid. Lipid sangat penting untuk menunjang fungsi sel, dan digunakan sebagai sumber energi, pelindung tubuh, pembentukan sel, sintesis hormon steroid, dan prekursor prostaglandin.¹

Telah diketahui bahwa kadar lipid darah yang tinggi memiliki kaitan yang erat dengan penyakit jantung koroner (PJK). Kolesterol yang menentukan risiko aterosklerosis atau PJK adalah kolesterol LDL, Triglisierid, dan kolesterol HDL. Ketiga senyawa ini dikenal sebagai triad lipid. Penelitian dari Yuliani Zalukhu, dkk pada 54 pasien yang didiagnosis angina pektoris stabil yang di angiografi menunjukkan bahwa obat-obat penurun lipid darah memperlambat stenosis koroner.^{1,2}

Dislipidemia

Dislipidemia adalah suatu kelainan metabolisme lipoprotein. Gangguan ini ditandai dengan meningkatnya total serum kolesterol, *low density lipoprotein* (LDL) dan penurunan konsentrasi *high density lipoprotein* (HDL). Dislipidemia ini diduga berhubungan dengan hiperinsulinemia.^{1,3} Dalam proses terjadinya aterosklerosis, ketiganya memiliki peran yang penting dan sangat erat kaitannya satu sama lain. Dislipidemia dapat menimbulkan aterosklerosis yang termanifestasi menjadi PJK, nyeri perut berulang yang disebabkan oleh peningkatan kadar *triglisierid* (TG) darah dan dapat terjadi pankreatitis akut yang membahayakan jiwa bila kadar TG darah cukup tinggi.^{1,4} Nilai normal kolesterol darah dan resiko PJK (Tabel 1).

Tabel 1. Nilai Kolesterol Darah

Total Kolesterol (mg/dl)	Resiko Penyakit Jantung
< 200	Rendah
200-239	Batas tinggi
> 240	Tinggi
Kadar Kolesterol LDL	Resiko Penyakit Jantung
<100	Rendah
100-129	Cukup rendah
130-159	Batas tinggi
160-189	Tinggi
>190	Sangat tinggi
Kadar Kolesterol HDL	Resiko Penyakit Jantung
>60	Rendah
50-59	Cukup rendah
40-49	Batas tinggi
<39	Tinggi
Kadar Triglisierida	Resiko Penyakit Jantung
<150	Rendah
151-199	Cukup rendah
200-499	Batas tinggi
>500	Tinggi

Sumber :tropicanaslim.com/kontrol-abc-untuk-diabetes Dikunjungi 13 November 2014.

Obat-obat terkini yang lazim digunakan meliputi statin, niasin, dan fibrat. Obat-obat ini memiliki mekanisme kerja yang berbeda dalam menurunkan kolesterol darah.

Statin

Statin adalah penghambat kompetitif HMG-CoA reduktase, suatu enzim yang mengontrol biosintesis kolesterol.^{5,6} Senyawa

tersebut merupakan analog struktural dari HMG-CoA (*3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A*). Ada beberapa penghambat HMG-CoA reduktase yang dikenal, yaitu: lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, simvastatin, dan rosuvastatin. Obat-obat ini sangat efektif dalam menurunkan kadar LDL kolesterol plasma.⁵

Cara Kerja Statin

Penghambat HMG-CoA reduktase berfungsi menghambat sintesis kolesterol di hati dan mengakibatkan penurunan kadar LDL plasma. Penghambat reduktase menginduksi suatu peningkatan reseptor LDL dengan afinitas tinggi. Efek tersebut meningkatkan baik kecepatan katabolisme fraksional LDL maupun ekstraksi prekursor LDL oleh hati (VLDL sisa), sehingga mengurangi simpanan LDL plasma. Penurunan yang sedikit dalam trigliserida plasma dan sedikit peningkatan dalam kadar kolesterol HDL terjadi pula selama pengobatan. Obat ini mengakibatkan penurunan kolesterol dengan cara meningkatkan jumlah reseptor LDL, sehingga akan terjadi penurunan kadar kolesterol (LDL).^{5,7}

Penggunaan & Dosis Terapeutik

Oleh karena pola biosintesis kolesterol yang diurnal, maka penghambat reduktase sebaiknya diberikan pada malam hari apabila menggunakan dosis tunggal satu kali sehari. Absorpsi pada umumnya (kecuali pravastatin) ditingkatkan dengan penggunaannya bersama dengan makanan. Dosis harian lovastatin bervariasi dari 10 mg hingga 80 mg. Simvastatin dua kali lebih kuat dan diberikan dalam dosis sebesar 5-80 mg sehari. Cerivastatin diberikan dengan dosis sebesar 0,3-0,8 mg sehari. Sementara atorvastatin diberikan dalam dosis sebesar 5-80 mg sehari.⁵

Toksitas Peningkatan aktifitas aminotransferase serum (sampai tiga kali kadar normal) terjadi pada beberapa pasien yang menerima penghambat reduktase HMG-CoA. Peningkatan tersebut seringkali tidak teratur dan biasanya tidak dihubungkan dengan kejadian lain mengenai toksitas hati. Terapi dapat dilanjutkan pada pasien tersebut apabila tidak menimbulkan gejala dan sebaiknya kadar aminotransferase harus sering

diukur. Pada sekitar 2% pasien, beberapa diantaranya dengan penyakit hati ataupun riwayat penyalahgunaan alkohol, maka kadar aminotransferase dapat melebihi tiga kali batas normal. Pengobatan sebaiknya langsung dihentikan pada pasien-pasien dengan hepatotoksitas yang mengalami penurunan LDL yang mendadak, malaise, dan anoreksia serta pada pasien tanpa gejala akan tetapi aktifitas aminotransferase-nya tetap meningkat sampai lebih dari 3 kali di atas batas normal. Dosis penghambat reduktase juga harus diturunkan pada pasien-pasien dengan penyakit hati parenkimal. Secara umum aktifitas aminotransferase sebaiknya diukur dalam jangka waktu 1-2 bulan dan kemudian setiap 6 bulan selama terapi.⁸

Katabolisme lovastatin, simvastatin, dan atorvastatin berlangsung melalui sitokrom P450 3A4, sedangkan fluvastatin dan cerivastatin diperantarai masing-masing oleh CYP2C9 dan suatu kombinasi 3A4 dan 2C9. Penghambat reduktase yang bergantung pada 3A4 cenderung berakumulasi di dalam plasma dengan adanya obat-obat yang menghambat atau bersaing untuk mendapatkan sitokrom 3A4. Beberapa penghambat tersebut termasuk antibiotika golongan macrolide, ketoconazole, verapamil, cyclosporine. Sebaliknya, obat-obat seperti phenytoin, griseofulvin, barbiturate adalah meningkatkan ekspresi CYP3A4 dan dapat menurunkan konsentrasi plasma penghambat reduktase yang bergantung kepada 3A4.^{5,8}

Terapi kombinasi obat statin dapat menginduksi efek samping miopati. Sebagian kecil pasien yang menggunakan statin dapat mengalami peningkatan aktifitas kinase yang signifikan, sehingga kadar kreatinin kinase sebaiknya diukur sebelum pengobatan dan kemudian dua kali setahun sampai satu kali setahun selama terapi. Apabila terjadi nyeri otot yang bermakna, atau muncul rasa lemah, atau tidak berdaya, maka aktifitas kreatinin kinase sebaiknya segera diukur dan obat dihentikan apabila aktifitas enzim tersebut meningkat melebihi batasan normal.^{5,9}

Berikut adalah tabel nama-nama obat statin Potensi dari masing-masing obat untuk menurunkan LDL sangat bervariasi. Cerivastatin adalah yang paling ampuh, diikuti oleh (dalam rangka penurunan potensi), rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, lovastatin, pravastatin, dan fluvastatin (Tabel 2).⁹

Tabel 2. Nama-Nama Obat Statin

Statin	Nama merek	Turunan
Atorvastatin	Lipitor, Torvast	Sintetis
Cerivastatin	Lipobay, Baycol. (Ditarik dari pasar di Agustus 2001 karena resiko Rhabdomyolysis)	Sintetis
Fluvastatin	Lescol, Lescol XL	Sintetis
Lovastatin	Mevacor, Altocor, Altoprev	Berasal dari fermentasi alami jamur tiram dan Angkak.
Mevastatin	-	Secara alami senyawa ditemukan di Angkak.
Pitavastatin	Livalo, Pitava	Sintetis
Pravastatin	Pravachol, Selektine, Lipostat	Fermentasi yang diturunkan
Rosuvastatin	Crestor	Sintetis
Simvastatin	Zocor, Lipex	(Simvastatin adalah sintetis derivate produk fermentasi)
Simvastatin + Ezetimibe	Vytorin	Kombinasi terapi
Lovastatin + niasin diperpanjang-release	Advicor	Kombinasi terapi
Atorvastatin + Amlodipine Besylate	+ Caduet	Kombinasi terapi - kolesterol + tekanan darah
Simvastatin + niasin diperpanjang-release	Simcor	Kombinasi terapi

Sumber: Recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. Dikunjungi 2 November 2014

Asam Nikotinat

Asam nikotinat (Niasin) merupakan salah satu vitamin B-kompleks yang hingga kini digunakan secara luas di Amerika Serikat untuk pengobatan dislipidemia.¹⁰

Farmakodinamik

Niasin bekerja menghambat *diacylglycerol acyltransferase-2* yang merupakan enzim kunci untuk sintesa trigliserida. Sebagai hasilnya, degradasi apo B hati ditingkatkan dan sekresi VLDL dan LDL oleh hati berkurang. Untuk mendapatkan efek hipolipidemik, asam nikotinat harus diberikan dalam dosis yang lebih besar daripada yang diperlukan untuk efeknya sebagai vitamin. Niasin menghambat hidrolisis trigliserida oleh *hormone-sensitive lipase* pada jaringan lemak, sehingga mengurangi transport asam lemak bebas ke hati dan mengurangi sintesis trigliserida hati. Penurunan sintesis trigliserida menyebabkan berkurangnya produksi VLDL

sehingga kadar LDL menurun. Niasin juga meningkatkan aktivitas LPL yang akan menurunkan kadar kilomikron dan trigliserida VLDL. Kadar HDL meningkat sedikit sampai sedang karena menurunnya katabolisme Apo AI. Obat ini tidak mempengaruhi katabolisme VLDL, sintesis kolesterol total atau ekskresi asam empedu.^{7,10}

Asam nikotinat merupakan hipolipidemik yang paling efektif dalam meningkatkan HDL (30-40%). Obat ini menurunkan trigliserida sebaik fibrat (35-45%) dan menurunkan LDL (20-30%). Kadar Lp(a) menurun hingga 40%. Niasin merupakan obat penurun lipid pertama dalam penurunan mortalitas pada pasien dengan penyakit arteri koroner.^{7,10,11}

Efek Samping

Efek samping niasin pada pengobatan hiperlipidemia adalah gatal dan kemerahan kulit terutama di daerah wajah dan tengkuk,

yang timbul dalam beberapa menit hingga beberapa jam setelah makan obat.^{10,11}

Efek samping yang paling berbahaya adalah gangguan fungsi hati yang disebabkan karena penghambatan sintesis NAD yang ditandai dengan kenaikan kadar alkali fosfatase dan transaminase terutama pada pemberian dosis tinggi (diatas 3gr). Efek samping lain yang dapat timbul adalah gangguan saluran cerna (muntah, diare, ulkus lambung karena sekresi asam lambung meningkat), Hiperurisemia, hiperglikemia, *lacanthosis nigricans* dan pandangan kabur pada pemakaian jangka lama. Gangguan faal hati, hiperurisemia dan hiperglikemia bersifat reversile dan menghilang jika obat dihentikan. Efek samping lain yang jarang terjadi adalah amblyopia toksik dan makulopati toksik yang bersifat reversile. Niasin menimbulkan defek janin pada hewan coba dan tidak dianjurkan pemberiannya pada wanita hamil. Karena banyaknya efek samping asam nikotinat ini, maka banyak pasien menghentikan pengobatan dan mengganti dengan obat lain.¹⁰

Indikasi dan Dosis

Niasin merupakan obat pilihan pertama untuk pengobatan semua jenis hipertrigliseridemia dan hiperkolesterolemia, kecuali tipe I. Niasin terutama bermanfaat pada pasien hiperlipoproteinemia tipe IV yang tidak berhasil diobati dengan resin. Dosis penggunaan niasin diberikan secara per oral 2-6 gr sehari terbagi dalam 3 dosis bersama makanan, mula-mula dalam dosis rendah (3 kali 100-200 mg/hari) lalu dinaikkan setelah 1-3 minggu.^{8,10}

Asipimoks

Derivat pirazinkarbonat ini merupakan analog sintetik asam nikotinat yang juga menghambat lipolisis pada jaringan lemak. Obat ini menurunkan lemak darah dan meningkatkan HDL pada pasien hiperlipidemia tipe II,III,IV.^{8,10}

Fibrat

Fibrat (Ester-butirat) menurunkan kadar VLDL dan TG sekitar 30% berdasarkan stimulasi aktivitas *lipoproteinlipase*. Obat ini sangat efektif untuk menurunkan kadar TG,

akan tetapi kerjanya terhadap penurunan LDL lebih ringan, karena umumnya penurunan VLDL disertai kenaikan LDL. Fibrat merupakan obat lini pertama pada pasien dengan kadar trigliserida plasma yang sangat tinggi yang berisiko mengalami pankreatitis.^{8,11}

Efek samping yang ditimbulkan berupa gangguan pada saluran cerna, nyeri kepala, mengantuk, eksantema, stimulasi nafsu makan, rambut rontok, dan impotensi. Risiko batu empedu dan radang kandung empedu meningkat.^{7,8} Insidens miositis meningkat dengan penggunaan bersama statin dan kombinasi tersebut sebaiknya dihindari.⁷⁻⁹ Dosis awal fibrat adalah 500 mg/ hari yang lalu dinaikkan perlahan-lahan sampai 1000 mg / hari yang dibagi dalam 3-4 kali pemakaian.^{8,9}

Terapi Pilihan

Terapi pada hiperlipoproteinemia biasanya dimulai dengan satu obat. Kombinasi dua obat sering diperlukan untuk mencapai penurunan lipid plasma (penurunan kolesterol LDL 15% atau lebih dan penurunan kadar trigliserida 30% atau lebih).¹ Pengobatan menggunakan statin merupakan pilihan pertama untuk menurunkan kadar LDL pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 dengan gangguan jantung atau pada pasien usia diatas 40 tahun dengan resiko gangguan jantung. Meskipun terjadi penurunan LDL secara adekuat, resiko terjadinya gangguan jantung tetap tinggi pada beberapa pasien.¹²

Niasin dapat meningkatkan reseptor LDL sehingga sintesis VLDL dapat ditekan. Kombinasi statin dengan zat pengikat asam empedu telah menunjukkan manfaat dalam menurunkan kadar kolesterol LDL.¹

Terapi kombinasi disarankan pada pengobatan pasien diabetes dislipidemia untuk mencapai kadar lemak yang optimal. Terapi kombinasi antara niasin dan statin memiliki resiko terjadinya miopati. Terapi kombinasi antara niasin dan lapopirant (*antagonist prostaglandin D₂ receptor*) dapat memperbaiki profil lipid pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan *flushing*.¹²

Kesimpulan

Dyslipidemia adalah suatu kelainan metabolisme lipoprotein, termasuk didalamnya kelebihan produksi lipoprotein atau

kekurangan lipoprotein. Gangguan ini dapat bermanifestasi dengan meningkatnya total serum kolesterol, low density lipoprotein (LDL) dan penurunan konsentrasi high density lipoprotein (HDL).

Maka dari itu, pada obat-obat Dislipidemia berguna untuk menurunkan kadar kolesterol dalam darah. Dengan berbagai mekanisme yang telah dijelaskan.

Daftar Pustaka

1. Rahardjo R. Obat-obat penurun lipid darah dalam kumpulan kuliah farmakologi. 2nd edition. Jakarta: EGC; 2008. Hal 404.
2. Zalukhu Y. Hubungan antara small dense low density lipoprotein (sd-LDL) dengan persentase aterosklerosis secara angiografi pada penyakit jantung koroner. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada; 2011. Diunduh dari <http://etd.ugm.ac.id/> pada tanggal 18 November 2014.
3. Rohman MS. Patogenesis dan terapi sindroma metabolic. *J Kardiol Ind.* 2007; 28 (2): 162.
4. Ahmed SM, Clasen ME, Donnelly JF. Management of dyslipidemia in adults. *Wright State University School of Medicine, Dayton, Ohio*: 1998; 57 (9). Diunduh dari aafp.org pada tanggal 2 november 2014.
5. Katzung BG. Obat-obat dislipidemia dalam basic and clinical pharmacology. 7thedition. United States of America: McGraw-Hill, 1998: pg. 570-5.
6. Stringer JL. Obat-obat penurun lipid konsep dasar farmakologi: panduan untuk mahasiswa. 3rd edition. Jakarta: EGC; 2008. Pg. 119.
7. Waller DG, Sampson AP, Renwick AG, Hillier K. Lipid disorders dalam *medical pharmacology and therapeutics*. 4th edition. UK: Elsevier; 2014. Pg. 3729, 3808.
8. Tjay HT, Rahardja K. Antilipemika dalam obat-obat penting: khasiat, penggunaan, dan efek sampingnya. 6th edition. Jakarta: Elex Media Komputindo; 2007. Pg. 577-82
9. McPherson R, Frohlich J, Fodor G, & Genest J. Recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Can J Kardiol.* 2006; 22 (11): 913-927. Diunduh dari <http://idocc.ca> pada tanggal 2 November 2014.
10. Risk A. Dyslipidemia. *Can J Kardiol.* 2006; 22 (11): 1-5. Diunduh dari Suyatna FD. Hipolipidemik dalam farmakologi dan terapi. 5th edition. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2009. Pg.384-6.
11. Neal MJ. Obat penurun lipid dalam at a glance farmakologi medis. 5th edition. Jakarta: Erlangga; 2006. Pg. 46-7.
12. Vijayaraghavan K. Treatment of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. *Lipids Health and disease.* 2010;9:144. Diunduh dari biomedcentral.com pada tanggal 16 November 2014.