

PERKENI



PERKUMPULAN
ENDOKRINOLOGI
INDONESIA

PEDOMAN

PENGELOLAAN DISLIPIDEMIA
DI INDONESIA
2019



PEDOMAN

PENGELOLAAN DISLIPIDEMIA DI INDONESIA 2019

TIM PENYUSUN REVISI

Ketua:

DR. Dr. Andi Makbul Aman M, SpPD-KEMD

Anggota Tim:

Prof. DR. Dr. Pradana Soewondo, SpPD-KEMD

DR. Dr. Soebagijo Adi Soelistijo, SpPD-KEMD

Dr. Putu Moda Arsana, SpPD-KEMD

Dr. Wismandari, SpPD-KEMD

Dr. Hendra Zufry, SpPD-KEMD

Dr. Rulli Rosandi, SpPD-KEMD

Penerbit
PB Perkeni

Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

Pedoman Pengelolaan Dislipidemia di Indonesia 2019

Disusun oleh:

Tim Penyusun Buku Pedoman Pengelolaan Dislipidemia di Indonesia 2019

Penerbit: PB PERKENI

Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan bentuk apapun juga tanpa seizin penulis dan penerbit.

© 2019 Program dilaksanakan tanpa ada '*conflict of interest*' dan intervensi dari pihak manapun, baik terhadap materi ilmiah maupun aktivitasnya.

Cetak pertama: Desember 2019

ISBN:

Kata Pengantar

Dislipidemia merupakan suatu kelainan yang terjadi akibat gangguan metabolisme lipid dan dikenal sebagai salah satu faktor risiko penting untuk terjadinya penyakit kardiovaskuler, disamping faktor risiko lain seperti diabetes melitus, obesitas dan hipertensi.

Dislipidemia sendiri pada umumnya tidak bergejala sehingga sering diabaikan dan tidak membawa pasiennya untuk mengunjungi dokter, oleh karena itu deteksi dislipidemia secara dini sangat diperlukan khususnya pada kelompok populasi yang berisiko tinggi. Pemeriksaan dan evaluasi kelainan lipid plasma itu sendiri sering kali masih terbatas karena masih terdapat kurangnya tingkat kesadaran masyarakat dan mungkin para dokter untuk melakukan pemeriksaan profil lipid pada kelompok yang berisiko. Selain itu penanganan masalah dislipidemia nampaknya belum menunjukkan hasil yang menggembirakan, membutuhkan penanganan jangka panjang dengan biaya perawatan yang cukup besar. Hasil studi menunjukkan bahwa hanya sekitar 30% dari subjek dengan dislipidemia yang mencapai target pengobatan dislipidemia.

Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) sebagai wadah organisasi seminat bagi para ahli endokrin dan metabolisme telah memprakarsai pembuatan buku **Panduan Pengelolaan Dislipidemia di Indonesia tahun 2019** yang diharapkan akan menjadi bahan referensi dan petunjuk praktis bagi para dokter di Indonesia dalam mengelola pasien-pasien dislipidemia. Buku ini pada dasarnya merupakan revisi dari buku penatalaksanaan dislipidemia yang telah diterbitkan oleh PERKENI pada tahun 2015. Revisi tersebut perlu dilakukan oleh karena telah terjadi revolusi pada berbagai panduan pengelolaan dislipidemia oleh berbagai organisasi internasional dan regional yang mengikuti publikasi dari hasil-hasil studi bidang lipid dalam beberapa tahun terakhir serta

telah ditemukannya beberapa golongan obat hipolipidemia yang baru.

Buku ini dibuat dengan mengutamakan kaidah *evidenced-base* tanpa adanya konflik kepentingan dan juga merupakan adaptasi dari panduan-panduan dari berbagai organisasi internasional maupun regional dan sedapat mungkin disesuaikan dengan kondisi dan sarana yang ada di Indonesia. Membahas secara lengkap tentang tata cara skrining, metode diagnosis, dan pengelolaan dislipidemia baik non-farmakologis maupun terapi farmakologis baik untuk populasi umum maupun pada kelompok khusus, seperti kelompok diabetes, gagal ginjal, stroke, usia lanjut maupun kelompok lain dengan risiko tinggi untuk kejadian kardiovaskuler.

Pengurus Besar (PB PERKENI) menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada Tim Penulis dan semua pihak yang telah membantu mulai dari tahap perencanaan, pembuatan hingga diterbitkannya buku ini.

Semoga buku ini dapat bermanfaat.

Prof. Dr. dr. Ketut Suastika, SpPD-KEMD

Ketua Umum PB PERKENI

Daftar Singkatan

AHA	: American Heart Association
ACC	: American College of Cardiology
ADA	: American Diabetes Association
ASCVD	: Atherosclerotic cardiovascular disease
ATP -III	: Adult treatment panel – III
CARDS	: Collaborative atorvastatin diabetes study
K-Total	: Kolesterol total
K-HDL	: Kolesterol HDL
K-LDL	: Kolesterol LDL
K- HDL	: Kolesterol HDL
PERKENI	: Perhimpunan Endokrinologi Indonesia
PJK	: Penyakit Jantung Koroner
PGK	: Penyakit Ginjal Kronik
RISKESDAS	: Riset Kesehatan Dasar
TG	: Trigliserida
UKPDS	: United Kingdom Prospective Diabetes Study
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
AIDS	: Acquired Immuno Deficiency Syndrome
SKA	: Sindroma Koroner Akut

Daftar Isi

Tim Penyusun Revisi.....	ii
Kata Pengantar	iv
Daftar Singkatan.....	vi
Daftar Isi.....	vii
I. Pendahuluan.....	1
I.1 Latar Belakang.....	1
I.2 Tujuan.....	3
I.3 Sasaran.....	3
I.4 Proses Pembuatan	3
I.5 Tingkat Bukti dan Kelas Rekomendasi	3
II. Kajian Teoritis dan Epidemiologi	5
II.1 Definisi	5
II.2 Metabolisme Lipid	7
II.3 Klasifikasi Dislipidemia.....	8
III. Aplikasi Klinis.....	10
III.1 Siapa yang sebaiknya dilakukan penapisan?.....	10
III.2 Bagaimana melakukan penapisan?	11
III.3 Bagaimana pengelolaan dislipidemia secara Umum?	13
IV. Dislipidemia dan Penyakit Kardiovaskuler (PKV)	24
IV.1 Bagaimana melakukank perhitungan prediksi Risiko terkena PKV dalam 10 tahun yang akan Datang.....	27
IV.2 Dislipidemia dan PKV.....	30
V. Dislipidemia pada Keadaan Khusus	36
VI. Langkah Praktis Pengelolaan Dislipidemia	47
VII. Penutup	57
Lampiran 1.....	58
Lampiran 2 Alur 1	59
Lampiran 3 Alur 2	60
VIII. Daftar Pustaka.....	61

Daftar Tabel

Tabel 1. Tingkat bukti berdasarkan metodologi penelitian yang dipergunakan.....	5
Tabel 2. Kelas rekomendasi berdasarkan hasil literatur yang dipergunakan	5
Tabel 3. Klasifikasi kadar lipid plasma	6
Tabel 4. Jenis lipoprotein, apoprotein dan kandungan lipid.....	6
Tabel 5. Penyebab dislipidemia sekunder	9
Tabel 6. Pengaruh perubahan gaya hidup terhadap kadar lipid	15
Tabel 7. Obat-obat hipolipidemik	16
Tabel 8. Target terapi menurut panduan NCEP-ATP III	25
Tabel 9. Klasifikasi statin menurut ACC/AHA berdasarkan Kemampuan menurunkan K-LDL	26
Tabel 10. Rangkuman rekomendasi terapi statin dari ACC/AHA 2013	26
Tabel 11. Skor risiko Framingham	28
Tabel 12. Faktor risiko penguat (<i>Risk enhancer factors</i>)	30
Tabel 13. Kategori risiko PKV dan target terapi	32
Tabel 14. Perbandingan antara ACC/AHA 2013 dengan ACC/AHA 2018.....	33
Tabel 15. Rekomendasi terapi statin dan terapi kombinasi lipid Pada pasien diabetes	38
Tabel 16. Efek obat anti diabetes terhadap profil lipid	38
Tabel 17. Dosis yang direkomendasikan pada pasien dewasa Dengan PGK	42
Tabel 18. Target lipid untuk risiko PKV	49

I. Pendahuluan

I.1 Latar Belakang

Berdasarkan data *Global Health Observatory* (GHO) dari badan kesehatan dunia (WHO) yang menunjukkan bahwa prevalensi dislipidemia pada tahun 2008 adalah sebesar 37% pada populasi laki-laki dan 40% pada populasi wanita dan dianggap bertanggung jawab terhadap 2,6 juta kematian serta menyebabkan 29,7 juta jiwa lainnya akan mengalami ketidakberdayaan setiap tahun ⁽¹⁾. Di Indonesia, data yang diambil dari hasil riset kesehatan dasar nasional (RISKESDAS) tahun 2013 menunjukkan ada 35.9 % dari penduduk Indonesia yang berusia ≥ 15 tahun dengan kadar kolesterol abnormal (berdasarkan NCEP ATP III, dengan kadar kolesterol ≥ 200 mg/dl) dimana perempuan lebih banyak dari laki-laki dan penduduk perkotaan lebih banyak dari penduduk pedesaan. Data RISKEDAS juga menunjukkan 15.9 % populasi yang berusia ≥ 15 tahun mempunyai proporsi LDL yang sangat tinggi (≥ 190 mg/dl), 22.9 % kadar HDL yang kurang dari 40 mg/dl, dan 11.9% dengan kadar trigliserid yang sangat tinggi (≥ 500 mg/dl) ⁽²⁾.

Pada populasi tertentu seperti pada pasien diabetes melitus (DM) kelainan lipid plasma jauh lebih tinggi. Laporan dari *The Jakarta Primary non-communicable Disease Risk Factors Surveillance 2006* mendapatkan proporsi dislipidemia pada pasien DM tipe 2 yang baru terdiagnosis mencapai 67,7% (kolesterol total), 54,9% (trigliserid), 36,8% (HDL rendah) dan 91,7% (LDL tinggi) ⁽³⁾. Sebaliknya data dari the *CEPHEUS Pan-Asian Survey* (2011) mendapatkan bahwa di Indonesia hanya 31,3% pasien dislipidemia yang mencapai target terapi yang diinginkan ^(4,5).

Dislipidemia atau abnormalitas lipid plasma berperan utama dalam patogenesis terjadinya aterosklerosis pada dinding pembuluh darah yang merupakan penyebab terjadinya penyakit jantung koroner (PJK) dan strok ^(4,6). Kedua penyakit tersebut merupakan penyebab kematian utama didunia yaitu mencapai 17,3 juta dari 54 juta total kematian pertahun ^(7,8). Di Indonesia, data riskesdas 2013 menunjukkan prevalensi penyakit jantung koroner adalah sebesar 1,5%, jumlahnya

meningkat seiring dengan bertambahnya usia dimana kelompok tertinggi adalah yang berusia 65-74 tahun ⁽²⁾. Dari jumlah total penderita stroke di Indonesia, sekitar 2,5 persen atau 250 ribu orang meninggal dunia dan sisanya cacat ringan maupun berat. Pada 2020 mendatang diperkirakan 7,6 juta orang akan meninggal karena stroke ⁽²⁾.

Dislipidemia telah ditetapkan sebagai faktor risiko utama untuk terjadinya PJK dan stroke disamping faktor risiko lainnya, baik faktor risiko tradisional (diabetes melitus, hipertensi, obesitas, inaktivitas fisik, merokok, jenis kelamin dan umur) maupun faktor risiko non-tradisional (inflamasi, stres oksidatif, gangguan koagulasi, hiperhomosistein) ^(9,10).

Untuk mengupayakan penurunan jumlah kematian akibat PJK dan stroke badan kesehatan dunia menyarankan agar setiap negara membuat kebijakan untuk melakukan pencegahan terhadap kedua penyakit ini, karena meskipun kebanyakan faktor risikonya sama untuk semua negara, namun ada perbedaan pendekatan antar negara dalam masalah budaya, sosial ekonomi, sumber daya dan juga prasarana sertaketersediaan obat.

Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) yang merupakan organisasi profesi yang mewadahi para dokter sub-spesialis dalam bidang endokrinologi dan metabolisme telah membentuk tim penyusun yang akan membuat buku panduan pengelolaan dislipidemia di Indonesia. Tim tersebut diberi tugas untuk melakukan revisi terhadap buku panduan yang telah diterbitkan pada tahun 2015 yang lalu. Revisi panduan tersebut dirasa perlu mengingat adanya perubahan paradigma terapi dislipidemia, ditemukannya obat-obatan baru dan laporan dari berbagai hasil penelitian terbaru yang menyebabkan terjadinya perubahan pada berbagai panduan tentang penatalaksanaan dislipidemia diseluruh dunia.

I.2 Tujuan

Tujuan dari pembuatan panduan pengelolaan dislipidemia di Indonesia ini adalah untuk memberikan panduan bagi para klinisi berdasarkan rekomendasi berbasis bukti terbaru, guna membantu pelayanan kesehatan dalam identifikasi, diagnosis dan pengelolaan masalah dislipidemia di Indonesia

I.3 Sasaran

Panduan pengelolaan dislipidemia di Indonesia ditujukan terutama untuk mengelola pasien dislipidemia dewasa. Panduan ini bagi tenaga kesehatan profesional yang terlibat didalam pengelolaan dislipidemia.

I.4 Proses Pembuatan

Pembuatan panduan pengelolaan dislipidemia di Indonesia ini dilakukan oleh tim perumus yang terdiri dari ahli endokrinologi yang merupakan anggota organisasi Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI). Panduan pengelolaan lipid sebelumnya digunakan sebagai dasar untuk pengembangan panduan ini. Rekomendasi yang ada dalam panduan ini disusun berdasarkan kajian dari *evidence based* yang diperoleh dari berbagai hasil penelitian. Penelusuran literatur dilakukan dengan mencari melalui PUBMED, EMBASE, Medline, Clinical Key, Highwire dan Proquest. Juga dilengkapi dengan penelusuran panduan-panduan terbaru dari beberapa negara dan pusat studi. Hasil literatur tersebut diatas disesuaikan dengan mempertimbangkan kondisi-kondisi lokal di Indonesia. Tim perumus melakukan beberapa kali pertemuan selama pengembangan konsesus ini. Telaah kritis dilakukan untuk semua literatur, dan dipresentasikan serta didiskusikan selama pertemuan kelompok.

I.5 Tingkat bukti (*level of evidence*) dan kelas rekomendasi (*class of recommendation*)

Berdasarkan atas metodologi penelitian dari literatur yang dipergunakan maka rekomendasi dapat diklasifikasikan menjadi tiga kelompok (tabel 1)

Tabel 1. Tingkat bukti berdasarkan metodologi penelitian yang dipergunakan

Tingkat	Definisi
A	Data berasal dari <i>multiple randomized clinical trials</i> atau meta analisis
B	Data berasal dari <i>single randomized clinical trial</i> or <i>non-randomized studies</i> yang besar
C	Konsensus yang berasal dari opini para pakar dan atau penelitian yang tidak terlalu besar, studi retrospektif dan dari rekam medis

Berdasarkan hasil dari literatur tersebut diatas maka dapat dibuat kelas rekomendasi sebagai berikut (Tabel 2)

Tabel 2. Kelas rekomendasi berdasarkan hasil literatur yang dipergunakan

Kelas rekomendasi	Definisi	Saran
I	Didapatkan bukti dan/atau kesepakatan umum bahwa terapi atau prosedur yang akan diberikan adalah bermanfaat, berguna dan efektif	Direkomendasikan/ Diindikasikan
II	Ada perbedaan data dan/atau opini terkait kegunaan/efikasi dari tindakan atau prosedur yang akan diberikan	
Ila	Sebagian besar bukti/pendapat lebih mendukung kegunaan/efikasinya	Direkomendasikan untuk dipertimbangkan pemberiannya
Ilb	Kegunaannya/efikasinya kurang didukung oleh bukti-bukti yang kuat	(Mungkin) dapat dipertimbangkan
III	Bukti-bukti menunjukkan bahwa terapi atau prosedur yang akan diberikan tidak berguna/efektif dan pada beberapa kasus dapat menimbulkan bahaya	Tidak direkomendasikan

II. Kajian Teoritis Dan Epidemiologi

II.1. Definisi

Dislipidemia didefinisikan sebagai kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan kadarfraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total (K-total), kolesterol LDL (K-LDL) dan atau trigliserid (TG), serta penurunan kolesterol HDL (K-HDL) (3,10). Diagnosis dislipidemia ditetapkan berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium (tabel 3)

Lipid adalah substansi lemak, agar dapat larut dalam darah, molekul lipid harus terikat pada molekul protein (yang dikenal dengan nama apolipoprotein, yang sering disingkat dengan nama apo. Senyawa lipid dengan apolipoprotein dikenal sebagai lipoprotein. Tergantung dari kandungan lipid dan jenis apolipoprotein yang terkandung maka dikenal lima jenis lipoprotein yaitu kilomikron, *very low-density lipoprotein* (VLDL), *intermediate density lipo protein* (IDL), *low-density lipoprotein* (LDL), dan *high densitylipoprotein* (HDL) (tabel 4).

Dari total serum kolesterol, K-LDL berkontribusi 60-70 %, mempunyai apolipoprotein yang dinamakan apo B-100 (apo B). Kolesterol LDL merupakan lipoprotein aterogenik utama, dan dijadikan target utama untuk penatalaksanaan dislipidemia. Kolesterol HDL berkontribusi pada 20-30% dari total kolesterol serum, apolipoprotein utamanya adalah apo A-I dan apo A-II. Bukti bukti menyebutkan bahwa K-HDL menghambat proses aterosklerosis.

Tabel 3. Klasifikasi kadar lipid plasma^(6,9)

Kolesterol Total (mg/dl)	
• Diinginkan	<200
• Sedikit tinggi (borderline)	200-239
• Tinggi	≥240
Kolesterol LDL (mg/dl)	
• Optimal	<100
• Mendekati optimal	100-129
• Sedikit tinggi (borderline)	130-159
• Tinggi	160-189
• Sangat tinggi	≥190
Kolesterol HDL (mg/dl)	
• Rendah	<40
• Tinggi	≥60
Trigliserid (mg/dl)	
• Normal	<150
• Sedikit tinggi (borderline)	150-199
• Tinggi	200-499
• Sangat tinggi	≥500

Tabel 4. Jenis Lipoprotein, apoprotein dan kandungan lipid

Jenis Lipoprotein	Jenis Apoprotein	Kandungan Lipid (%)		
		Trigliserida	Kolesterol	Fosfolipid
Kilomikron	Apo- B48	80-95	2-7	3-9
VLDL	Apo - B100	55-80	5-15	10-20
IDL	Apo - B 100	20-50	20-40	15-25
LDL	Apo - B 100	5-15	40-50	20-25
HDL	Apo-AI dan Apo - AII	5-10	15-25	20-30

Kolesterol serum dan lipoprotein serta apolipoprotein semuanya berkaitan dengan risiko PKV. Dalam proses terjadinya aterosklerosis semua fraksi mempunyai peran yang penting, dan erat kaitannya satu dengan yang lain, sehingga tidak mungkin dibicarakan tersendiri.

II.2. Metabolisme Lipid^(11,12)

Proses metabolisme lipid diawali dengan pelepasan VLDL oleh hati dalam bentuk yang belum matang (*nascent* VLDL). *Nascent* VLDL mengandung apo B-100, apo E, apo C1, kolesteril ester, kolesterol dan trigliserid. Dalam sirkulasi darah *nascent* VLDL akan mendapat apo CII yang berasal dari K-HDL yang menyebabkan VLDL menjadi matang (matur). VLDL yang sudah matang selanjutnya akan berinteraksi dengan enzim lipoprotein lipase (LPL) dikapiler yang terdapat pada permukaan jaringan lemak, otot jantung dan sel otot skelet. Interaksi tersebut akan menyebabkan ekstraksi trigliserid dari VLDL yang akan digunakan sebagai sumber energi maupun disimpan sebagai cadangan energi dari jaringan tersebut. Selanjutnya VLDL dan K-HDL akan berinteraksi kembali dan akan mengalami proses pertukaran trigliserid dengan kolesteril ester pada saat apo CII ditransfer kembali ke K-HDL. Pertukaran tersebut dimediasi oleh enzim *cholesterylester transfer protein* (CETP). Proses pertukaran tersebut menyebabkan penurunan kadar trigliserid dari VLDL sehingga berubah bentuk menjadi IDL. Sekitar setengah dari IDL akan dikenali oleh apo B 100 dan apo E dan mengalami proses endositosis oleh hati. Selanjutnya sisa dari IDL yang tidak mengalami endositosis tidak mengandung apo E dengan kadar kolesterol yang lebih tinggi dibanding dengan trigliserid, sehingga IDL tersebut akan mengalami transformasi menjadi K-LDL. Partikel K-LDL tersebut mengandung apo B100 yang berfungsi sebagai ligan sehingga dapat dikenali dan diikat oleh reseptor LDL (LDLR) yang terdapat pada hepatosit.

II.3. Klasifikasi Dislipidemia ⁽¹³⁾

Kadar kolesterol ditentukan oleh faktor genetik yang multipel dan faktor lingkungan. Hiperkolesterolemia juga sering ditemukan sebagai akibat sekunder dari penyakit-penyakit tertentu.

Berbagai klasifikasi dapat ditemukan dalam kepustakaan, tetapi yang mudah digunakan adalah pembagian dislipidemia dalam bentuk *dislipidemia primer* dan *dislipidemia sekunder*. Dislipidemia sekunder diartikan dislipidemia yang terjadi sebagai akibat suatu penyakit lain. Pembagian ini penting dalam menentukan pola pengobatan yang akan diterapkan.

II.3.1. Dislipidemia primer ⁽¹²⁾

Dislipidemia primer adalah dislipidemia akibat kelainan genetik. Pasien dislipidemia sedang disebabkan oleh hiperkolesterolemia poligenik dan dislipidemia kombinasi familial. Dislipidemia berat umumnya karena hiperkolesterolemia familial, dislipidemia remnan, dan hipertrigliseridemia primer.

II.3.2. Dislipidemia sekunder ^(13,14)

Pengertian sekunder adalah dislipidemia yang terjadi akibat suatu penyakit lain misalnya hipotiroidisme, sindroma nefrotik, diabetes melitus, dan sindroma metabolik (tabel 5). Pengelolaan penyakit primer akan memperbaiki dislipidemia yang ada. Dalam hal ini pengobatan penyakit primer yang diutamakan. Akan tetapi pada pasien diabetes melitus pemakaian obat hipolipidemik sangat dianjurkan, sebab risiko koroner pasien tersebut sangat tinggi. Pasien diabetes melitus dianggap mempunyai risiko yang sama (*equivalen*) dengan pasien penyakit jantung koroner. Pankreatitis akut merupakan manifestasi umum hipertrigliseridemia yang berat.

Tabel 5. Penyebab dislipidemia Sekunder⁽¹⁴⁾

Kelainan lipid	Kondisi Penyakit
K- Total dan LDL-K ↑	<ul style="list-style-type: none">• Hipotiroid• Sindroma nefrotik• Disgammaglobulinemia (Lupus, multiple myeloma)• Progestin atau terapi steroid anabolic• Penyakit kolestatik hati (primary biliary cirrhosis)• Terapi inhibitor protease (untuk infeksi HIV)
TG dan VLDL ↑	<ul style="list-style-type: none">• Gagal ginjal kronik• DM tipe 2• Obesitas• Konsumsi alkohol tinggi• Hipotiroid• Obat anti hipertensi (thiazide dan beta-blocker)• Terapi kortikosteroid• Kontrasepsi oral, estrogen atau kondisi hamil• Terapi inhibitor protease (untuk infeksi HIV)

II.4. Gejala dan keluhan dislipidemia

Gejala klinik dan keluhan dislipidemia pada umumnya tidak ada. Manifestasi klinik yang timbul biasanya merupakan komplikasi dari dislipidemia itu sendiri seperti PJK dan stroke. Kadar trigliserid yang sangat tinggi dapat menyebabkan pankreatitis akut, hepatosplenomegali, parastesia, perasaan sesak napas dan gangguan kesadaran, juga dapat merubah warna pembuluh darah retina menjadi krem (lipemia retinalis) serta merubah warna plasma darah menjadi seperti susu. Pada pasien dengan kadar LDL yang sangat tinggi (hiperkolesterolemia familial) dapat timbul arkus kornea, xantelasma pada kelopak mata dan xantoma pada daerah tendon achilles, siku dan lutut.

III. Aplikasi Klinik

Pengelolaan pasien dislipidemia dimulai dengan melakukan penapisan pada kelompok yang berisiko. Untuk mempermudah pemahaman, maka langkah-langkah aplikasi klinis disusun dalam bentuk pertanyaan dan jawaban seperti tersebut dibawah ini.

III.1. Siapa yang sebaiknya dilakukan penapisan?

Penapisan dislipidemia diindikasikan pada semua pasien dengan manifestasi penyakit kardiovaskular atau pada semua pasien yang berisiko untuk penyakit tersebut. Berbagai keadaan yang dapat dipakai sebagai patokan untuk melakukan penapisan dislipidemia diantaranya:^(15,16,17)

- Perokok aktif (level rekomendasi IC)
- Diabetes (level rekomendasi IC)
- Hipertensi (level rekomendasi IC)
- Riwayatkeluarga dengan PJK dini (level rekomendasi IC)
- Riwayat keluarga dengan hiperlipidemia (level rekomendasi IC)
- Penyakit ginjal kronik (level rekomendasi IC)
- Penyakit inflamasi kronik (level rekomendasi IC)
- Lingkar pinggang >90 cm untuk laki-laki atau lingkar pinggang > 80 cm untuk wanita (level rekomendasi IC)
- Disfungsi ereksi
- Adanya aterosklerosis atau abdominal aneurisma
- Manifestasi klinis dari hiperlipidemia
- Obesitas. Untuk orang Asia $IMT \geq 25 \text{ kg/m}^2$
- Laki-laki usia ≥ 40 tahun atau wanita dengan usia ≥ 50 tahun atau sudah menopause (level rekomendasi IIb/C)

III.2. Bagaimana melakukan penapisan? ^(14,18)

Penapisan dilakukan dengan melakukan anamnesis, pemeriksaan fisik dan laboratorium. Anamnesis dan pemeriksaan fisik terutama dilakukan pada :

- Usia (laki-laki \geq 45 tahun, wanita \geq 55 tahun)
- Riwayat keluarga dengan PJK dini (Infark miokard atau sudden death < 55 tahun pada ayah atau < 65 tahun pada ibu)
- Perokok aktif
- Hipertensi (TD \geq 140/90 mmHg atau dengan pengobatan antihipertensi)
- Kadar kolesterol HDL yang rendah (< 40 mg/dl)

Secara umum, anamnesis dan pemeriksaan fisik ditujukan untuk mencari adanya faktor-faktor risiko kardiovaskular terutama yang berkaitan dengan tingginya risiko yaitu:

- Penyakit jantung koroner
- Penyakit arteri karotis yang simtomatik
- Penyakit arteri perifer
- Aneurisma aorta abdominal

Sedangkan pemeriksaan laboratorium yang direkomendasikan adalah ^(15,19)

- Total kolesterol (*Level rekomendasi I C*)
- Kolesterol LDL (*Level rekomendasi I C*)
- Trigliserida (*Level rekomendasi I C*)
- Kolesterol HDL (*Level rekomendasi I C*)

Catatan: Pemeriksaan laboratorium untuk trigliserida membutuhkan puasa selama 12 jam. Penghitungan K-LDL yang menggunakan rumus Friedewald formula membutuhkan data trigliserid, sehingga harus puasa 12 jam. Sedangkan pemeriksaan K-total, K-HDL dapat dilakukan dalam keadaan tidak puasa. Adapun rumus *Friedewald* adalah :

$$\text{Kolesterol LDL (mg/dl)} = \text{Kolesterol total} - \text{Kolesterol HDL} - \text{Trigliserida}/5$$

Rumus Friedewald ini tidak dapat diaplikasikan pada keadaan :

- Kadar trigliserid lebih dari 400 mg/dl
- Pada dislipidemia Frederickson type III
- Adanya fenotip Apo E2/2

Selain empat pemeriksaan diatas, ada beberapa pemeriksaan lain dibawah ini yang dapat dipertimbangkan untuk dikerjakan sebagai marker alternatif. Namun pemeriksaan ini ***tidak direkomendasikan sebagai suatupemeriksaan rutin***, oleh karena masih harus dilakukan standarisasi pemeriksaan. ^(20,21) Pada pasien dengan riwayat PJK atau pasien dengan risiko sangat tinggi maka pemeriksaan nonHDL kolesterol, lipoprotein (a), apo B dan apo A1 dapat dipertimbangkan. ⁽¹⁴⁾

- **Non HDLkolesterol:** Sebaiknya dihitung (K-Total – K-HDL) pada individu yang mempunyai kadar trigliserida yang tinggi (200-499 mg/dl), juga dapat dipertimbangkan pada individu yang didapatkan kombinasi hiperlipidemia, diabetes, sindroma metabolik, gagal ginjal kronis atau pada individu yang sudah mengalami PKV. (level rekomendasi IIa/B) ⁽²²⁾
- **Lipoprotein(a):** dapat dipertimbangkan pada individu dengan riwayat keluarga yang jelas untuk terjadinya penyakit kardiovaskular yang dini dan juga pada pasien yang tingkat risiko PKVnya berada pada perbatasan antara risiko tinggi dan risiko sedang (level rekomendasi IIa/C) ^(15, 21)
- **Apo B** yang merefleksikan konsentrasi partikel LDL dan seluruh lipoprotein aterogenik lainnya) digunakan untuk menilai tingkat keberhasilan terapi dari K-LDL (I/A). Juga dapat dipertimbangkan pada individu dengan kombinasi hiperlipidemia, diabetes, sindroma metabolik atau gagal ginjal kronis (level rekomendasi IIa/C) ⁽¹⁵⁾
- **Rasio apoB/apo A1:** menggabungkan risiko yang didapatkan dari apo B dan apo A I dan dipertimbangkan pada individu dengan faktor risiko tertentu (TG \geq 150, K-HDL $<$ 40, riwayat PKV, DM tipe 2 dan atau pada individu yang mengalami sindroma

metabolik) untuk menilai adanya risiko residual dan juga untuk menuntun dalam pengambilan keputusan terapi (A/1), serta sebagai bahan analisis alternatif untuk penapisan faktor risiko (level rekomendasi I Ib/C).⁽¹⁵⁾

- **Rasio non-K-HDL/K-HDL:** analisis alternatif untuk penapisan faktor risiko. (level rekomendasi I Ib/C).⁽¹⁵⁾

Catatan: Pemeriksaan laboratorium untuk panel diatas dapat dilakukan dalam keadaan tidak puasa.⁽¹⁵⁾

III.3. Bagaimana pengelolaan dislipidemia secara umum?

Dalam pengelolaan dislipidemia, diperlukan strategi yang komprehensif untuk mengendalikan kadar lipid dan faktor faktor metabolik lainnya seperti hipertensi, diabetes dan obesitas. Selain itu faktor faktor risiko penyakit kardiovaskular lainnya seperti merokok juga harus dikendalikan. Pengelolaan dislipidemia meliputi pencegahan primer yang ditujukan untuk mencegah timbulnya komplikasi penyakit-penyakit kardiovaskular pada pasien dislipidemia seperti penyakit jantung koroner, strok dan penyakit aterosklerosis vaskular lainnya dan pencegahan sekunder yang ditujukan untuk mencegah komplikasi kardiovaskular lanjutan pada semua pasien yang telah menderita penyakit aterosklerosis dan kardiovaskular yang jelas.

Pengelolaan pasien dislipidemia terdiri dari terapi non farmakologis dan farmakologis. Terapi non farmakologis meliputi perubahan gaya hidup, termasuk aktivitas fisik, terapi nutrisi medis, penurunan berat badan dan penghentian merokok. Sedangkan terapi farmakologis dengan memberikan obat anti lipid. Berikut ini akan dijelaskan secara lebih rinci mengenai kedua terapi tersebut.

A. Terapi Non Farmakologis ^(16,22,23)

1. Aktivitas fisik

Aktivitas fisik yang disarankan meliputi program latihan yang mencakup setidaknya 30 menit aktivitas fisik dengan intensitas sedang (menurunkan 4-7 kkal/menit) 4 sampai 6 kali seminggu, dengan pengeluaran minimal 200 kkal/hari. Kegiatan yang disarankan meliputi jalan cepat, bersepeda statis, ataupun berenang. Tujuan aktivitas fisik harian dapat dipenuhi dalam satu sesi atau beberapa sesi sepanjang rangkaian dalam sehari (minimal 10 menit). Bagi beberapa pasien, beristirahat selama beberapa saat di sela-sela aktivitas dapat meningkatkan kepatuhan terhadap program aktivitas fisik. Selain aerobik, aktivitas penguatan otot dianjurkan dilakukan minimal 2 hari seminggu.

2. Terapi Nutrisi Medis

Bagi orang dewasa, disarankan untuk mengonsumsi diet rendah kalori yang terdiri dari buah-buahan dan sayuran (≥ 5 porsi/hari), biji-bijian (≥ 6 porsi/hari), ikan, dan daging tanpa lemak. Asupan lemak jenuh, lemak trans, dan kolesterol harus dibatasi, sedangkan makronutrien yang menurunkan kadar K-LDL harus mencakup tanaman stanol/sterol (2 g/hari) dan serat larut air (10-25 g/hari).

3. Berhenti merokok

Merokok merupakan faktor risiko kuat, terutama untuk penyakit jantung koroner, penyakit vaskular perifer, dan stroke. Merokok mempercepat pembentukan plak pada koroner dan dapat menyebabkan ruptur plak sehingga sangat berbahaya bagi orang dengan aterosklerosis koroner yang luas.

Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa merokok memiliki efek negatif yang besar pada kadar K-HDL dan rasio K-LDL/K-HDL. Merokok juga memiliki efek negatif pada lipid postprandial,

termasuk trigliserid. Berhenti merokok minimal dalam 30 hari dapat meningkatkan K-HDL secara signifikan.

Tabel 6. Pengaruh perubahan gaya hidup terhadap kadar lipid (16,24)

	Besarnya akibat yang Ditimbulkan	Tingkat Bukti
Pengaruh perubahan gaya hidup terhadap penurunan kadar kolesterol total dan Kolesterol LDL		
Mengurangi diet lemak jenuh	+++	A
Mengurangi diet lemak trans	+++	A
Meningkatkan asupan serat	++	A
Mengurangi diet kolesterol	++	B
Konsumsi makanan mengandung fitosterol	+++	A
Mengurangi berat badan yang berlebih	+	B
Meningkatkan kebiasaan aktifitas fisik	+	A
Pengaruh perubahan gaya hidup terhadap penurunan kadar trigliserida		
Menurunkan kelebihan berat badan	+++	A
Mengurangi asupan alkohol	+++	A
Mengurangi asupan mono dan disakarida	+++	A
Diet rendah karbohidrat	++	A
Menggunakan suplemen n-3 polyunsaturated fat	++	A
Mengganti lemak jenuh dengan mono atau polyunsaturated fat	+	B
Pengaruh perubahan gaya hidup terhadap peningkatan kadar kolesterol HDL		
Mengurangi asupan lemak trans	+++	A
Meningkatkan aktivitas fisik	+++	A
Mengurangi kelebihan berat badan	++	A
Mengurangi diet karbohidrat dan menggantikannya dengan lemak tidak jenuh	++	A
Mengurangi asupan alkohol	++	B

B. Terapi Farmakologis

Prinsip dasar dalam terapi farmakologi untuk dislipidemia baik pada ATP III maupun ESC/EAS 2016, AACE/ACE 2017 serta ACC/AHA 2018 adalah untuk menurunkan risiko terkena penyakit kardiovaskular. Pilihan terapi farmakologi dapat dilihat pada tabel 7.

Tabel 7. Obat-obat hipolipidemik ^(14,16,24,25,26)

Golongan obat	Efek terhadap lipid	Efek Samping	Kontraindikasi
Statin	LDL ↓ 18-55 % HDL ↑ 5-15 % TG ↓ 7-30 %	Miopati, Peningkatan enzim hati	Absolut: penyakit hati akut atau kronik Relatif: penggunaan bersama obat tertentu
Bile acid sequestrant	LDL ↓ 15-30 % HDL ↑ 3-5 % TG tidak Beubah	Gangguan pencernaan, flatulen, konstipasi, Penurunan absorpsi obat lain	Absolut: Disbetalipoproteinemia TG > 400 mg/dl Relatif: TG > 200 mg/dL
Asam nikotinat	LDL ↓ 5-25 % HDL ↑ 15-35 % TG ↓ 20-50 %	Flushing, gout, hiperglikemia, hiperuricemia , Gangguan pencernaan, hepatotoksita s	Absolut: penyakit liver kronik, penyakit gout yang berat Relatif: diabetes, hiperuricemia, ulkus peptikum
Fibrat	LDL ↓ 5%- 20%, HDL ↑ 10-20%, TG ↓ 20-50%	Dispepsia, batu empedu, miopati	Absolut: penyakit ginjal dan hati yang berat
Ezetemibe	LDL ↓ 10%- 18%, Apo B ↓ 11-16%,	Pada umumnya dapat ditoleransi oleh pasien	Penyakit hati atau peningkatan enzim hati
Inhibitor PCSK9	LDL ↓ 48-71%, non-HDL ↓ 49- 58%, Total K ↓ 36-42%, ApoB ↓ 42-55%	Faringitis, influenza, ISK, diare, bronkitis, mialgia, gatal	Belum ada data keamanan penggunaan obat ini untuk jangka panjang (lebih dari 3 tahun)

		pada daerah suntikan	
Asam lemak Omega-3	TG ↓ 27-45%, Total K ↓ 7-10%, VLDL ↓ 20-42%, Apo B ↓ 4%, non-HDL ↓ 8-14%	Peningkatan LDL-K, pemanjangan waktu perdarahan, peningkatan enzim hati, gangguan saluran cerna	Pasien yang mendapat terapi anti koagulan, gangguan fungsi hati

Berikut ini akan dirinci lebih lanjut tentang jenis obat hipolipidemik mengenai farmakokinetik dan farmakodinamik-nya. ^(14,15,24,27,28)

1. Statin

Mekanisme kerja Statin adalah mengurangi pembentukan kolesterol di hati dengan menghambat secara kompetitif kerja dari enzim HMG-CoA reduktase. Pengurangan konsentrasi kolesterol intraseluler meningkatkan ekspresi reseptor LDL pada permukaan hepatosit yang berakibat meningkatnya pengeluaran K-LDL dari darah dan penurunan konsentrasi dari K-LDL dan lipoprotein apo-B lainnya termasuk trigliserid.

Golongan statin pada umumnya diminum sekali sehari pada waktu malam hari. Sediaan statin yang saat ini tersedia dipasaran adalah: simvastatin 5-80 mg, atorvastatin 10-80 mg, rosuvastatin 5-40 mg, pravastatin 10-80 mg, fluvastatin 20-40 mg (80 mg *extended release*), lovastatin 10-40 mg (10-60 mg *extended release*) dan pitavastatin 1-4 mg.

2. Bile Acid Sequestrants

Asam empedu disintesa oleh hati dari kolesterol. Asam empedu selanjutnya disekresikan kedalam lumen usus, namun sebagian besar akan dikembalikan ke hati melalui absorpsi secara aktif pada daerah ileum terminalis. Mekanisme kerja obat ini adalah menurunkan kolesterol melalui hambatan terhadap absorpsi asam empedu pada sirkulasi enterohepatik dengan akibat sintesis asam empedu oleh hati sebagian besar akan berasal dari cadangan kolesterol hati sendiri. Proses katabolisme kolesterol oleh hati tersebut akan dikompensasi dengan peningkatan aktivitas reseptor LDL yang pada akhirnya akan menurunkan K-LDL dalam sirkulasi darah.

Terdapat tiga jenis obat bile acid sequestrants yaitu cholestyramine, colestipol dengan dosis 2 takar 2-3 kali sehari dan golongan terbaru adalah colsevelam 625 mg 2 kali 3 tablet sehari (3,8 gram/hari). Obat-obatan tersebut juga terbukti dapat menurunkan kadar glukosa darah pada pasien hiperglikemik, namun mekanisme kerja sebagai obat anti hiperglikemik dari obat ini belum diketahui dengan pasti.

3. Asam Fibrat

Terdapat empat jenis yaitu gemfibrozil, bezafibrat, ciprofibrat, dan fenofibrat. Obat ini menurunkan trigliserid plasma, selain menurunkan sintesis trigliserid di hati. Obat ini bekerja mengaktifkan enzim lipoprotein lipase yang kerjanya memecahkan trigliserid. Selain menurunkan kadar trigliserid, obat ini juga meningkatkan kadar kolesterol- HDL yang diduga melalui peningkatan apoprotein A-I, dan A-II. Pada saat ini yang banyak dipasarkan di Indonesia adalah gemfibrozil 600 mg 2 kali sehari dan fenofibrat dengan dosis 45-300 mg (tergantung pabrikan) dosis sekali sehari.

4. Asam Nikotinic (niacin)

Obat ini diduga bekerja menghambat enzim *hormone sensitive lipase* di jaringan adiposa, dengan demikian akan mengurangi jumlah asam lemak bebas. Diketahui bahwa asam lemak bebas ada dalam darah sebagian akan ditangkap oleh hati dan akan menjadi sumber pembentukan VLDL. Dengan menurunnya sintesis VLDL di hati, akan mengakibatkan penurunan kadar trigliserid, dan juga kolesterol-LDL di plasma. Pemberian asam nikotinic ternyata juga meningkatkan kadar kolesterol- HDL. Efek samping yang paling sering terjadi adalah *flushing* yaitu perasaan panas dan kemerahan pada daerah wajah bahkan di badan.

Dosis niacin bervariasi antara 500-750 mg hingga 1-2 gram yang diberikan pada malam hari dalam bentuk *extended release*.

5. Ezetimibe

Obat golongan ezetimibe ini bekerja dengan menghambat absorpsi kolesterol oleh usus halus. Kemampuannya moderate didalam menurunkan kolesterol LDL (15-25%). Pertimbangan penggunaan ezetimibe adalah untuk menurunkan kadar LDL, terutama pada pasien yang tidak tahan terhadap pemberian statin. Pertimbangan lainnya adalah penggunaannya sebagai kombinasi dengan statin untuk mencapai penurunan kadar LDL yang lebih banyak.

6. Inhibitor PCSK9

Obat ini adalah golongan obat baru yang disetujui penggunaannya oleh FDA pada tahun 2015 dengan target utama menurunkan K-LDL. Merupakan antibodi monoklonal yang berfungsi untuk menginaktivasi *Proprotein Convertase Subtilisin-kexin Type 9* (PCSK9). PCSK9 sendiri berperan dalam proses degradasi dari reseptor LDL (LDLR), sehingga bila dihambat maka akan meningkatkan ekspresi dari LDLR pada hepatosit yang pada akhirnya menurunkan kadar K-LDL.

Obat golongan ini diberikan melalui suntikan secara subkutan. Terdapat dua jenis obat inhibitor PCSK9 yang sudah dipasarkan yaitu alirocumab dengan dosis 75 mg setiap dua minggu sekali atau 300 mg setiap 4 minggu sekali dan evolocumab dengan dosis 140 mg setiap 2 minggu sekali atau 420 mg sekali sebulan.

7. Asam lemak Omega-3 (minyak ikan)

Golongan obat ini mempunyai efek utama menurunkan kadar trigliserid, namun tidak mempunyai efek yang signifikan terhadap K-LDL dan K-HDL. Laporan dari penelitian-penelitian terbaru mendapatkan bahwa asam lemak omega-3 tidak menyebabkan penurunan risiko kardiovaskular pada pasien sindroma metabolik maupun pada pasien diabetes melitus.

8. Golongan obat terbaru.

Beberapa jenis obat baru saat ini sudah mulai diperkenalkan sebagai salah satu modalitas terapi dislipidemia, diantaranya masih ada yang sementara dalam tahap penelitian. Golongan obat tersebut diantaranya: *inhibitor microsomal transfer protein* (MTP), *thyroid hormone mimetic*, *apo B antisense oligonucleotide* (mipomersen) dan *LDL apheresis*.

C. Pilihan terapi. ^(13,14,15,24,27)

Berdasarkan mekanisme kerja dan efeknya terhadap faksi lipid dari masing-masing golongan obat hipolipidemic tersebut maka pilihan terapi untuk pasien dislipidemia adalah sebagai berikut:

C.1. Pilihan terapi untuk pasien hiperkolesterolemia

- C.1.1. Statin direkomendasikan sebagai pilihan utama untuk mencapai target K-LDL berdasarkan hasil berbagai penelitian tentang efektivitas obat ini dalam menurunkan angka kematian dan mortalitas kardiovaskular (A).
- C.1.2. Bile acid sequestrans dapat menurunkan K-LDL dan apo B serta sedikit meningkatkan K-HDL, namun juga dapat meningkatkan kadar trigliserid (A)
- C.1.3. Ezitimibe dapat dipertimbangkan sebagai monoterapi untuk menurunkan K-LDL dan apo B, khususnya pasien-pasien yang tidak dapat mentoleransi pemberian statin (B).
- C.1.4. Inhibitor PCSK9 dapat dipertimbangkan sebagai terapi pada pasien hiperkolesterolemia familial atau terapi tambahan pada pasien PJK yang tidak mencapai target K-LDL dengan statin dosis maksimal atau pasien tidak dapat mentoleransi pemberian statin dosis tinggi.
- C.1.5. Terapi kombinasi dapat dipertimbangkan pada pasien dengan kadar K-LDL yang sangat tinggi atau target terapi K-LDL ataupun K-Non HDL tidak

mencapai target dengan terapi statin (A). Terapi kombinasi tersebut diantaranya:

- Statin dengan bile acid sequestrans. Penambahan colestipol atau kolestiramin ataupun colesevelam pada pasien yang telah mendapatkan terapi statin akan dapat menambah penurunan kadar K-LDL hingga 15-30% dan terbukti dapat mereduksi aterosklerosis yang dievaluasi dengan pemeriksaan angiografi.
- Statin dengan ezetimibe. Juga mampu menambah penurunan kadar K-LDL hingga 13-20%. Kombinasi simvastatin dengan ezetimibe terbukti dapat menurunkan kejadian penyakit kardiovaskuler iskemik hingga 46% (SEAS study), dan dapat memperbaiki *outcomes* pada pasien diabetes (IMPROVE-IT study) serta pasien PGK (SHARP trial).
- Statin dengan inhibitor PCSK9. Kombinasi statin dengan inhibitor PCSK9 direkomendasikan pada pasien dengan kadar K-LDL yang sangat tinggi atau pada pasien yang tidak dapat mentoleransi pemberian statin dosis tinggi. Penambahan PCSK9 pada terapi statin mampu menambah penurunan K-LDL sekitar 43%-64%. Berbagai penelitian telah menunjukkan efektivitas dari kombinasi kedua golongan ini terhadap *outcomes* kardiovaskular seperti kelompok penelitian yang tergabung dengan ODYSSEY (alirocumab) maupun kelompok penelitian PROFICIO (evolocumab).

C.2. Pilihan terapi untuk pasien hipertrigliseridemia

Walaupun peran dari hipertrigliseridemia terhadap risiko kardiovaskular hingga saat ini masih menjadi perdebatan, namun dari hasil berbagai penelusuran pustaka didapatkan bahwa kadar trigliserid yang diinginkan adalah <150 mg/dl. Panduan ESC/EAS

2016, hanya merekomendasikan obat penurun trigliserid pada subyek yang tergolong risiko tinggi dengan kadar trigliserid >200 mg/dl dan tidak mengalami penurunan dengan terapi gaya hidup sehat.

C.2.1. Pada pasien hipertirigliseridemia dengan risiko kardiovaskular yang tinggi, maka statin merupakan tetap merupakan pilihan pertama untuk menurunkan tingkat risiko kardiovaskular.

C.2.2. Fibrat, hanya direkomendasikan sebagai terapi lini pertama pada pasien dengan kadar TG >500 mg/dl dengan tujuan utama untuk mencegah pankreatitis (A). Terapi fibrat juga bermanfaat untuk pencegahan penyakit kardiovaskuler pada pasien dengan rasio trigliserid dengan K-HDL tinggi (TG ≥200 mg/dl dan K-HDL <40 mg/dl (A).

C.2.3. Asam lemak Omega-3.

Peresepan asam lemak omega-3 dianjurkan pada pasien dengan kadar TG yang sangat tinggi (>500 mg/dl). Dosis yang direkomendasikan cukup besar yaitu 2-4 gram/hari. Jika kadar TG tidak terkontrol dengan statin ataupun fibrat, maka dapat ditambahkan asam lemak omega-3 untuk meningkatkan penurunan kadar TG.

C.2.4. Terapi kombinasi

Pada pasien dengan risiko tinggi dan telah mendapat terapi statin, namun kadar TG masih >200 mg/dl maka dapat dipertimbangkan pemberian fenofibrate sebagai terapi kombinasi dengan melakukan monitoring terhadap kejadian miopati (C). Pada terapi kombinasi tersebut maka fenofibrate sebaiknya diberikan pada pagi hari dan statin pada waktu malam. Kombinasi statin dengan gemfibrozil sebaiknya dihindari.

C.3. Pilihan terapi pada pasien dengan kadar K-HDL rendah

Hasil penelusuran dari berbagai panduan internasional tentang terapi dislipidemia didapatkan bahwa pada umumnya tidak direkomendasikan untuk pemberian terapi secara spesifik untuk meningkatkan kadar K-HDL. Sebagian

besar dari panduan-panduan tersebut hanya menganjurkan modifikasi gaya hidup seperti penurunan berat badan, olah raga aerobik dan berhenti merokok.

C.3.1. Statin dan fibrat dapat meningkatkan K-HDL (B). Statin telah dibuktikan dapat meningkatkan K-HDL sebesar 5-10% dan juga mampu menurunkan kadar apo B. Pada penelitian *Treatment to New Target* (TNT) telah dibuktikan bahwa statin secara parsial dapat memperbaiki risiko kardiovaskuler pada pasien dengan kadar K-HDL yang rendah. Golongan fibrat hanya mampu meningkatkan kadar K-HDL sekitar 5% dan kemampuan tersebut akan menurun pada pasien diabetes (B).

C.3.2. Asam nikotinic (niacin). Obat ini dapat meningkatkan kadar K-HDL, melalui penurunan katabolisme HDL dengan meningkatkan sintesis apo A1 pada hati. Namun penggunaannya sangat terbatas oleh karena adanya efek samping dan dapat berinteraksi dengan golongan obat lain. Kombinasi niacin pada pasien yang mendapat terapi agresif dengan statin tidak direkomendasikan oleh karena tidak adanya keuntungan tambahan yang didapatkan dengan pemberian niacin pada pasien dengan kadar K-LDL yang terkontrol baik (A).

B. Pendekatan berfokus pasien

Penggunaan obat untuk memperbaiki profil lipid biasanya untuk jangka panjang, dari suatu studi dikatakan lebih dari 50 % pasien akan menghentikan pengobatannya dalam waktu satu tahun. Sebelum memulai memberikan obat anti lipid untuk menurunkan risiko PKV, sejak awal pasien harus dilibatkan dalam diskusi untuk mengetahui tujuan dari terapi, efek samping yang mungkin terjadi, kemungkinan interaksi dengan obat lainnya, kepatuhan pengobatan dan gaya hidup serta pilihan-pilihan yang diinginkan pasien ⁽⁹⁾.

IV. Dislipidemia dan Penyakit Kardiovaskular (PKV)

Berbagai penelitian genetik maupun berdasarkan penelitian yang berbasis RCT menyokong bahwa K-LDL berperan secara kausal terhadap terjadinya penyakit kardiovaskular aterosklerotik dan terapi dengan tujuan menurunkan kadar K-LDL merupakan tindakan utama untuk pencegahan dari penyakit tersebut. ^(24,26)

Penyakit kardiovaskular aterosklerotik merupakan suatu proses inflamasi yang berlangsung kompleks dan ditandai dengan adanya peningkatan inflamasi dan akumulasi lipid (plak) pada dinding vaskuler. Plak aterosklerosis mengandung banyak zat-zat yang bersifat trombogenik dan ditutupi oleh serat (fibrous cap). Bila terjadi perlukaan, erosi atau ulserasi pada fibrous cap tersebut maka plak aterosklerosis akan ruptur dan menyebabkan terjadinya thrombosis yang merupakan penyebab utama terjadinya sindroma koroner akut.

Jika mengacu kepada studi-studi besar pencegahan primer dan sekunder dari PKV maka hanya statin yang menunjukkan bukti bukti yang konsisten, sedangkan obat-obat yang lain belum mempunyai bukti yang cukup kuat. Obat lain hanya dipakai apabila didapatkan kontraindikasi atau keterbatasan pemakaian statin ⁽²³⁾.

Statin bukan hanya mampu menurunkan kadar kolesterol dengan kuat, namun statin juga mempunyai beberapa efek pleiotropik yang secara independen berperan dalam hal pencegahan terjadinya penyakit tersebut. Efek pleiotropik dari statin diantaranya memperbaiki fungsi endotel, menghambat remodeling, menstabilkan plak aterosklerosis dan menurunkan *stress oksidatif* serta respons inflamasi pada dinding vaskuler.

Berbagai panduan terapi dislipidemia telah dipublikasikan sejak era tahun 1980-an dan telah mengalami beberapa kali revisi sesuai dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan "*evidence based*" dari berbagai hasil penelitian baik yang bersifat observasional, RCT maupun yang bersifat eksperimental. Revisi terakhir dari panduan-panduan

tersebut diantaranya NCEP-ATP III (2004), NICE (2014), ESC/EAS (2016), NLA (2017), AACE/ACE (2017) dan AHA/ACC (2018). Prinsip dasar dalam terapi farmakologi untuk dislipidemia dari panduan-panduan tersebut adalah untuk menurunkan risiko terkena penyakit kardiovaskular.

Target terapi dari NCEP- ATP III adalah penentuan kadar K-LDL tertentu yang harus dicapai sesuai dengan klasifikasi tingkat risiko (tabel 8), sedang panduan-panduan yang lain lebih menekankan manfaat pemberian statin dalam upaya pencegahan PKV. ACC/AHA 2013 misalnya, tidak secara spesifik menyebutkan angka target terapinya, tetapi ditekankan kepada pemakaian statin dan persentase penurunan K- LDL dari nilai awal.⁽²³⁾

Tabel 8. Target terapi menurut panduan NCEP-ATP III⁽²⁰⁾

Kelompok Risiko	Target Primer =K-LDL	Mulai terapi statin	Target sekunder= Non-HDL (bila kadar TG≥200)
Very high	<70	≥70	>100
High -PVK atau risiko yang disamakan PKV	<100	≥100	<130
Moderately High -non PKV namun ≥2 faktor risiko atau risiko PKV dalam 10 tahun 10-20%	<130	≥130	<160
Moderate - non PJK dengan ≥ 2 faktor risiko atau risiko PKV dalam 10 tahun <10%	<130	≥160	<160
Lower - non PKV dengan ≤1 faktor risiko	<160	≥190	<190

ACC/AHA 2013 merekomendasikan statin sebagai satu-satunya obat yang dapat digunakan untuk pada pencegahan primer dan sekunder PKV dan mengelompokkan statin sesuai dengan kemampuannya dalam menurunkan kadar K-LDL yaitu: *high intensity* statin, *moderate intensity* statin dan *low intensity* statin (tabel 7), sedangkan ACC/AHA 2018 telah memasukkan terapi non-statin untuk pasien-pasien yang

tergolong risiko tinggi dan risiko sangat tinggi untuk mencapai target kadar K-LDL yang diinginkan.

Tabel 9. Klasifikasi Statin menurut ACC/AHA berdasarkan kemampuan menurunkan K-LDL ^(23,28)

Terapi statin High intensity	Terapi statin moderate intensity	Terapi statin low intensity
Memiliki rerata kemampuan menurunkan K-LDL \geq 50%	Memiliki rerata kemampuan menurunkan K-LDL 30% - < 50%	Memiliki rerata kemampuan menurunkan kolesterol LDL < 30%
Atorvastatin 40 -80 mg Rosuvastatin 20-40 mg	Atorvastatin 10 – 20 mg Rosuvastatin 5 – 10 mg Simvastatin 20 – 40 mg Pravastatin 40 – 80 mg Lovastatin 40 mg Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 40 mg (2x1) Pitavastatin 1- 4 mg	Simvastatin 10 mg Pravastatin 10 – 20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20 – 40 mg

Pilihan terapi statin disesuaikan dengan kondisi pasien yang juga dikelompokkan dalam 4 kelompok utama yang perlu diberikan statin dengan intensitas sedang (*moderate*) atau intensitas tinggi (*high*) (tabel 10). Rekomendasi ACC/AHA 2013 tersebut tidak secara spesifik target terapi kadar K-LDL yang ingin dicapai, padahal target terapi tersebut penting untuk diketahui terutama untuk menilai respons terapi dan tingkat kepatuhan pasien

Tabel 10. Rangkuman rekomendasi terapi statin dari ACC/AHA 2013

Kelompok Pasien yang memerlukan terapi statin			
Secara klinik sudah terbukti mengalami PJK	Kadar K-LDL \geq 190 mg/dl	Diabetes, Umur 40-75 tahun	Prediksi PKV dalam 10thn \geq 7,5%, umur 40-75 tahun

<ul style="list-style-type: none"> • High intensity (umur ≤75) <p>Moderate (>75 thn) atau jika tidak memungkinkan high intensity</p>	<ul style="list-style-type: none"> • High Intensity <p>Moderate jika tdk memungkinkan high intensity</p>	<p>Moderate Intensity</p> <p>High jika prediksi PKV dalam 10 tahun ≥ 7,5%</p>	<p>Moderate high intensity</p>
---	--	--	---------------------------------------

IV.1. Bagaimana melakukan penghitungan prediksi risiko terkena PKV dalam 10 tahun yang akan datang?

Prediksi risiko dalam 10 tahun didefinisikan sebagai risiko untuk terjadinya PKV, dalam hal ini infark miokard non-fatal, kematian akibat penyakit jantung koroner dan serangan stroke baik yang fatal maupun non-fatal pada seseorang yang belum pernah terkena penyakit tersebut (Stone et al, ACC/AHA 2013).

Terdapat banyak model metode penapisan untuk memprediksi kejadian kardiovaskular berdasarkan faktor risiko yang ada. Skor risiko Framingham termasuk yang paling populer oleh karena kepraktisannya, selain itu juga ada *Pooled Cohort Equation*, *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE), Q-Risk, Reynold, PROCAM, COURE, Globorisk dan juga *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS). Perhitungan untuk memprediksi risiko terkena PKV tersebut pada dasarnya memasukkan berbagai faktor risiko mayor seperti merokok, hipertensi, disglukemia (prediabetes dan diabetes melitus) dan kadar lipoprotein lainnya. Oleh karena progresivitas aterosklerosis bertambah sesuai dengan pertambahan usia, maka komponen umur juga dimasukkan sebagai salah satu komponen dalam perhitungan untuk prediksi risiko PKV.

Tabel 11. Skor Risiko Framingham

Langkah 1 : Hitung nilai risiko pasien dengan menggunakan tabel A

Langkah 2 : Tetapkan risiko untuk terkena PJK dalam 10 tahun dengan menggunakan tabel B, prosentase risiko dikalikan dua bila ada riwayat keluarga terkena PJK prematur (laki <55 tahun dan wanita <65 tahun)

Langkah 3 : Tetapkan tingkat risiko dengan menggunakan tabel C

Nilai pasien (poin)				
Faktor Risiko	Nilai Risiko			
	Laki-laki		Wanita	
Umur (tahun)				
30-34	+0		+0	
35-39	+2		+2	
40-44	+5		+4	
45-49	+6		+5	
50-54	+8		+7	
55-59	+10		+8	
60-64	+11		+9	
65-69	+12		+10	
70-74	+14		+11	
75+	+15		+12	
K-HDL (m mol/L)				
>1.6	-2		-2	
1.3-1.6	-1		-1	
1.5-1.3	+0		+0	
0.9-1.2	+1		+1	
<0.9	+2		+2	
K-Total (m mol/L)				
<4.1	+0		+0	
4.1-5.2	+1		+1	
5.2-6.2	+2		+3	
6.2-7.2	+3		+4	
>7.2	+4		+5	
TDSS (m mHg)	Tidak Diterapi	Diterapi	Tidak Diterapi	Diterapi
	<120	-2	+0	-3
120-129	+0	+2	+0	+2
130-139	+1	+3	+1	+3
140-149	+2	+4	+2	+5
150-159	+2	+4	+4	+6
160+	+3	+5	+5	+7
Diabetes				
Ya	+3		+4	
Tidak	+0		+0	
Status merokok				
Ya	+4		+3	
Tidak	+0		+0	

Risiko PKV 10 tahun		
Total Poin Risiko	10 thn Risiko	
	Laki-laki	Wanita
...	<1.0%	<1.0%
-2	1.1%	<1.0%
-1	1.4%	1.0%
0	1.6%	1.2%
1	1.9%	1.5%
2	2.3%	1.7%
3	2.8%	2.0%
4	3.3%	2.4%
5	3.9%	2.8%
6	4.7%	3.3%
7	5.6%	3.9%
8	6.7%	4.5%
9	7.9%	5.3%
10	9.4%	6.3%
11	11.2%	7.3%
12	13.3%	8.6%
13	15.6%	10.0%
14	18.4%	11.7%
15	21.6%	13.7%
16	25.3%	15.9%
17	29.3%	18.5%
18	>30.0%	21.5%
19	>30.0%	24.8%
20	>30.0%	27.5%
≥21	>30.0%	>30.0%

Tingkat Risiko Pasien	
Tingkat Risiko	10 thn Risiko FRS
Rendah	<10%
Menengah	10-19%
Tinggi	≥20%

Berdasarkan hasil dari skor tersebut, kita dapat menentukan kapan dilakukan penapisan ulang dan langkah-langkah pengelolaan selanjutnya serta sasaran LDL yang harus dicapai.

American College of Cardiology (ACC) dan *American Heart Association* (AHA) melihat ada beberapa keterbatasan dari skor risiko Framingham untuk memperkirakan kejadian kardiovaskular dalam 10 tahun kedepan. Kekurangan skor risiko Framingham adalah karena pembuatan skor hanya berdasarkan data dari populasi kulit putih dan juga luaran yang dilihat hanya penyakit jantung koroner semata, sehingga ACC/AHA menggunakan *pooled cohort equations*. Berbeda dengan yang digunakan ESC/EAS 2016 yang menggunakan metode perhitungan dengan menggunakan *Systemic Coronary Risk Estimation* (SCORE) dimana selain menggunakan populasi kulit putih, juga populasi kulit hitam dan telah terkalibrasi penggunaannya di berbagai negara. Luaran yang dilihat berdasarkan perhitungan SCORE meliputi penyakit jantung koroner yang non-fatal maupun fatal dan juga stroke yang non-fatal dan fatal⁽²⁴⁾. Skor risiko ini diunduh di <http://www.heartscore.org>.

Dalam 5 tahun terakhir, telah digunakan metode baru untuk prediksi risiko terkena PKV dengan metode skor CAC (*coronary artery calcium*). Tujuan dari CAC adalah untuk mengidentifikasi dan melakukan klasifikasi ulang pada pasien-pasien tertentu yang perlu mendapat terapi statin. CAC terutama digunakan apabila para klinisi masih belum dapat memastikan apakah pasien perlu diterapi dengan statin atau tidak. Data dari berbagai penelitian menunjukkan bahwa skor CAC=0 (zero) mengindikasikan bahwa risiko untuk terkena PKV dalam 10 tahun tergolong rendah, sedangkan bila skor CAC ≥ 100 dilaporkan akan berisiko terkena PKV >7,5% dalam 10 tahun yang merupakan batasan yang secara luas telah diterima sebagai saat yang tepat untuk memulai pemberian terapi statin. Sebagai contoh apabila pasien mempunyai hasil perhitungan risiko prediktif yang tergolong resiko sedang /*intermediate* (10-19%) untuk terkena PKV dalam 10 tahun, namun Bila hasil skor

CAC=0, maka klinisi masih dapat menunda pemberian terapi statin^(24,27).

IV.2. Dislipidemia dan PKV. Intensitas Terapi VS Target Terapi

Pada periode tahun 2016-2018 terjadi berbagai modifikasi dari berbagai panduan yang baru dengan memasukkan target terapi pada kelompok pasien berisiko untuk mengalami PKV. Pada rekomendasi tersebut juga telah dimasukkan modalitas baru yang bukan golongan statin (non-statin terapi) sebagai upaya untuk pencapaian target kadar K-LDL sesuai tingkatan risiko pada masing-masing kelompok pasien.

Beberapa faktor risiko lainnya yang juga berkaitan dengan risiko PKV dimasukkan dalam perhitungan faktor risiko dan disebut dengan faktor risiko yang memperkuat (*risk enhancing factors*) untuk terjadinya PKV. Prediksi risiko terkena PKV pada masa mendatang yang diperoleh dari hasil perhitungan faktor risiko mayor dan faktor risiko penguat inilah yang digunakan untuk menentukan jenis dan intensitas terapi untuk menurunkan kadar K-LDL (tabel 12)

Tabel 12. Faktor risiko penguat (*Risk enhancer factors*)^(24,27)

- Riwayat keluarga terkena PKV prematur (pria <55, Q<65)
- Hiperkolesterolemia primer (K-LDL 160-180 dan Non-HDL kolesterol 190-212 mg/dl)
- Sindroma metabolik
- Penyakit ginjal kronik
- Kondisi inflamasi kronik (psoriasis, rheumatoid arthritis, HIV/AIDS)
- Riwayat menopause prematur (<40 tahun) atau pre-eklamsia
- Etnis dan ras tertentu
- Didapat hasil pemeriksaan lipid dan biomarker tertentu:
 - Hipertriglisideridemia primer yang persisten (≥ 175 mg/dl)
 - hs CRP ≥ 2 mg/dl
 - Lp(a) tinggi
 - Apo B ≥ 130 mg/dl
 - Hasil pemeriksaan ankle brachial index (ABI) < 0,9

Panduan dari *European Society of Cardiology* dan *European Atherosclerosis Study* (ESC/EAS) 2016 pada dasarnya mengelompokkan risiko pasien dalam empat kelompok risiko dan juga target penurunan K-LDL sebagai target primer serta kolesterol non-HDL sebagai target sekunder yaitu:⁽²⁴⁾

1. Kelompok risiko sangat tinggi (*very high risk*), target K-LDL <70 mg/dl atau penurunan kadar K-LDL paling tidak 50% dari kadar awal (70-135 mg/dl) dan target kolesterol non-HDL <100 mg/dl.
2. Kelompok risiko tinggi (*high risk*), target K-LDL <100 mg/dl atau penurunan kadar K-LDL paling tidak 50% dari kadar awal (100-200 mg/dl) dan target kolesterol non-HDL <130 mg/dl
3. Kelompok risiko rendah dan sedang (*low to moderate risk*), target K-LDL <115 mg/dl dan target kolesterol non-HDL <145 mg/dl.

Pada tahun 2017 *American Association of Clinical Endocrinologists* dan *American College of Endocrinology* (AAACE/ACE) mengeluarkan panduan yang baru, dimana telah ditambahkan lagi satu kelompok risiko yaitu risiko ekstrim dan juga ditetapkan target terapi yang meliputi K-LDL, Kolesterol non-HDL dan Apo B. Dengan demikian pasien dikelompokkan atas lima kelompok risiko yang penentuannya berdasarkan faktor risiko mayor dan faktor risiko penguat (*enhancer*) serta hasil perhitungan prediksi risiko untuk terkena PJK dalam 10 tahun. ⁽¹⁴⁾(tabel 13)

Tabel 13. Kategori risiko PKV dan target terapi⁽¹⁴⁾

Kategori	Faktor Risiko/ Risiko PKV dalam 10 tahun	Target terapi		
		LDL	Non-HDL	Apo B
Risiko ekstrim	<ul style="list-style-type: none"> • PKV progresif, termasuk UAP sesudah target LDL-K < 70 tercapai • Bukti klinik adanya PJK pada pasien DM, CKD stage $\frac{3}{4}$ atau hiperkolesterolemia familial (HF) • Riwayat PKV prematur (Laki-laki <55, wanita <65) 	<55	<80	<70
Risiko sangat tinggi	<ul style="list-style-type: none"> • Bukti klinik adanya penyakit arteri koronaria, penyakit arteri karotis, PAD, 10 thn risiko PKV >20% atau baru saja menjalani perawatan serangan jantung • Diabetes atau CKD $\frac{3}{4}$ dengan satu atau lebih faktor risiko lainnya • HF 	<70	<100	<80
Risiko tinggi	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 faktor risiko dan risiko PKV dalam 10 tahun 10-20% • Diabetes dan CKD3/4 tanpa disertai faktor risiko lain 	<100	<130	<90
Risiko sedang	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 2 faktor risiko dan risiko PKV dalam 10 tahun <10% 	<100	<130	<90
Risiko rendah	<ul style="list-style-type: none"> • 0 faktor risiko 	<130	<160	NR*

ACC/AHA 2018 juga telah melakukan revisi dari panduan yang dikeluarkan pada tahun 2013 dengan memasukkan target K-LDL, khususnya pada kelompok pasien yang tergolong risiko sangat tinggi (*very high risk*) untuk terkena PKV dan menetapkan bila K-LDL tetap ≥ 70 mg/dl

setelah mendapat terapi statin maksimal sebagai batasan untuk menambahkan terapi dari golongan non-statin (ezetimibe, inhibitor PCSK9 dan bile acid sequestrans).⁽²⁷⁾

Tabel 14. Perbandingan antara ACC/AHA2013 dengan ACC/AHA 2018

	ACC/AHA 2013	ACC/AHA 2018
Kelompok pasien yang perlu mendapat terapi statin	<ol style="list-style-type: none"> 1. Secara klinik sudah PKV 2. Diabetes melitus 3. Kadar K-LDL >190 mg/dl 4. Usia 40-75 tahun dengan tingkat risiko PKVdlm 10 thn>7,5% 	Tidak mengalami perubahan
Target K-LDL	Tidak ada target	≥ 70 mg/dl sebagai batasan untuk mulai menambahkan terapi non-statin
Golongan obat non-statin	Hanya bila tidak berespon dengan terapi statin (Iib/E) atau bila pasien tidak dapat mentoleransi pemberian statin (IIa/B)	Pertimbangkan pemberian non statin terapi pada pasien PKV bila K-LDL tetap ≥70 walau sudah terapi statin maksimal. Pada kelompok pasien dengan risiko sangat tinggi, tambahkan ezetimibe dan inhibitor PCSK9 bila kadar K-LDL ≥70 mg/dl.
		Pada pasien dengan kadar K-LDL >190. Tambahkan ezetimibe bila penurunan K-LDL <50% dengan terapi statin atau kadar K-LDL masih tetap ≥100 mg/dl Tambahkan bile acid sequestrant jika penurunan K-LDL <50% dengan statin dan ezetimibe
		Tambahkan inhibitor PCSK9 bila K-LDL ≥100 sesudah terapi statin dan ezetimibe atau bila K-LDL ≥130 pada pasien yang kadar K-LDLnya≥220 mg/dl sebelum terapi statin dan ezetimibe.

5. Monitoring Terapi. ⁽²³⁾

Monitoring terhadap efektifitas terapi dislipidemia dan efek samping serta toksisitas terapi, sebaiknya dilakukan pada semua pasien yang mendapat terapi obat hipolipidemik.

- a. Pemeriksaan lipid dilakukan sebelum memulai terapi dan setiap 4-12 minggu setelah terapi dimulai atau setelah pengaturan dosis obat hingga target yang diinginkan tercapai. Bila target terapi sudah tercapai maka pemeriksaan lipid dapat dilakukan sekali dalam setahun.
- b. Pemeriksaan enzim hati. Pemeriksaan SGPT dilakukan sebelum pemberian terapi, pemeriksaan selanjutnya hanya dianjurkan sekali yaitu pada minggu ke 8-12 setelah memulai terapi atau setelah dosis ditingkatkan. Bila didapatkan adanya peningkatan SGPT namun <3 kali dari batas atas normal, maka terapi dapat dilanjutkan, namun harus dilakukan pemeriksaan ulang pada minggu ke 4-6. Bila peningkatan SGPT >3 kali dari batas atas normal, maka segera hentikan atau turunkan dosis dan cek ulang SGPT setelah minggu ke 4-6. Bila SGPT sudah kembali normal, maka terapi statin dapat dimulai kembali dengan berhati-hati.
- c. Pemeriksaan enzim otot (CK). Pemeriksaan CK hanya dianjurkan sebelum terapi. Jangan memulai terapi bila kadar CK >4 kali dari batas atas normal. Pemeriksaan CK pada pasien yang mendapat terapi obat hipolipidemik secara rutin tidak dianjurkan dan hanya dilakukan bila ada keluhan mialgia dari pasien (pasien diminta untuk segera melaporkan bila ada keluhan mialgia).

Jika kadar CK meningkat <4 kali batas atas normal, monitoring keluhan dan periksa CK secara regular. Bila keluhan menetap, hentikan terapi statin dan evaluasi ulang keluhan setelah 6 minggu. Pertimbangkan untuk pemberian statin yang sama atau ganti dengan statin lain bila keluhan membaik. Statin dapat dimulai kembali dengan dosis rendah atau diberikan selang sehari bahkan sekali seminggu atau dikombinasi dengan obat hipolipidemik yang lain.

Jika kadar CK meningkat >4 kali -10 kali dari batas atas normal, namun tanpa disertai keluhan mialgia maka terapi statin dapat dilanjutkan sambil melakukan monitoring CK. Bila disertai keluhan, maka hentikan terapi

statin sambil melakukan monitoring kadar CK hingga normal kembali untuk dapat memulai kembali terapi statin dengan dosis yang lebih rendah.

Jika kadar CK meningkat >10 kali dari batas atas normal, maka segera hentikan terapi statin dan periksa fungsi ginjal serta kadar CK setiap 2 minggu.

Bila kadar CK menetap tinggi setelah penghentian terapi statin, maka pertimbangkan penyakit lain (ginjal/hati) atau obat-obatan lain sebagai penyebab miopati.

- d. Oleh karena risiko diabetes meningkat pada pasien yang mendapat terapi statin jangka panjang, maka pemeriksaan HbA1c secara reguler sebaiknya dilakukan pada pasien yang berisiko untuk menderita diabetes, seperti obesitas, sindroma metabolik, usia lanjut maupun pasien dengan tanda-tanda resistensi insulin.

V. Dislipidemia Pada Keadaan Khusus

Dislipidemia pada keadaan khusus hanya akan dibatasi pada beberapa keadaan yaitu pada pasien diabetes melitus tipe 2, sindroma metabolik, sindroma koroner akut, penyakit gagal ginjal kronik, sindroma nefrotik, penyakit dengan kondisi inflamasi kronik seperti HIV/AIDS, rheumatoid arthritis, lupus dan dislipidemia pada usia lanjut.

1. Diabetes Melitus^(11,29,30)

Penyebab utama kematian pada pasien diabetes adalah penyakit kardiovaskuler, sekitar 68% akan meninggal karena PJK dan 16% karena stroke (Chauddury & Agrawall). Bila dibandingkan dengan pasien non-diabetes, maka risiko kardiovaskuler akan meningkat 2-4 kali lebih tinggi pada pasien diabetes.

Pada pasien DM tipe 2, terjadinya resistensi insulin maupun adanya defisiensi insulin akan menyebabkan terjadinya peningkatan faktor risiko lain seperti gangguan metabolisme lipid, hipertensi, inflamasi, stres oksidatif dan gangguan koagulasi. Oleh karena itu pasien diabetes digolongkan sebagai penyakit yang disamakan (*equivalent*) dengan pasien PKV dan dimasukkan dalam kelompok risiko tinggi (*high*), sangat tinggi (*very high*) (ESC 2016, ADA 2018, dan bahkan risiko ekstrim (AACE 2017)

Penapisan faktor risiko kardiovaskuler dilakukan paling tidak setahun sekali pada pasien diabetes (*standard medical care diabetes* 2018). Profil lipid sebaiknya diperiksa pada saat diagnosis diabetes ditegakkan, saat mulai pemberian statin, 4-12 minggu setelah terapi atau bila ada perubahan dosis statin dan selanjutnya setiap tahun untuk menilai respon terapi dan tingkat kepatuhan pasien.

Pada diabetes, dislipidemia ditandai dengan peningkatan trigliserid puasa dan setelah makan, menurunnya kadar HDL dan peningkatan kolesterol LDL yang didominasi oleh partikel *small dense* LDL.

Modifikasi gaya hidup dan pengendalian glukosa darah dapat memperbaiki profil lipid, namun pemberian statin telah dibuktikan memberikan efek yang sangat besar

didalam menurunkan risiko kardiovaskular pada pasien pasien diabetes melitus tipe 2. Studi dari CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*) merupakan studi besar pertama yang mengevaluasi efek statin dalam pencegahan primer pada pasien DM tipe 2 tanpa riwayat PJK sebelumnya. Hasil studi ini menunjukkan atorvastatin dosis 10 mg berhubungan dengan pengurangan risiko relatif PJK sebesar 37 % dan stroke sebesar 48%. Oleh karena itu semua pasien diabetes harus mendapatkan terapi statin dengan intensitas sedang (*moderate*) atau intensitas tinggi (*high*).

American Diabetes Association tahun 2018 merekomendasikan bahwa statin dengan intensitas tinggi (*high intensity*) harus segera diberikan tanpa melihat kadar lipid awal dari pasien dengan diabetes disertai PKV atau pasien diatas 40 tahun dengan satu atau lebih faktor risiko PKV seperti riwayat keluarga, hipertensi, merokok, dislipidemia atau albuminuria. Statin dengan intensitas sedang (*moderate*) direkomendasikan pada pasien dibawah usia 40 tahun dengan faktor risiko PKV yang multipel atau kadar LDL > 100 mg/dl. Untuk pasien diabetes dengan PKV, target K-LDL adalah < 70 mg/dl, bila target tersebut tidak tercapai dengan terapi statin intensitas tinggi, maka dapat dipertimbangkan terapi non-statin seperti ezetimibe atau inhibitor PCSK9 sebagai terapi tambahan. (Tabel 15).

Terapi kombinasi dengan obat hipolipidemik golongan lainnya (fibrat, omega 3, niacin) tidak memberikan keuntungan yang lebih baik untuk pencegahan PKV dibandingkan pemberian statin saja.

Tabel 15. Rekomendasi terapi statin dan terapi kombinasi lipid pada pasien diabetes ⁽²⁸⁾

Umur	PJK	Rekomendasi intensitas terapi statin dan terapi kombinasi
<40 tahun	Tidak Ya	Tidak High <ul style="list-style-type: none"> • Jika kol.LDL \geq70 mg/dl dengan dosis statin maksimal, pertimbangkan untuk menambahkan Ezetemibe atau inhibitor PCSK9.
\geq 40 tahun	Tidak Ya	Moderate High <ul style="list-style-type: none"> • Jika kol.LDL \geq70 mg/dl dengan dosis statin maksimal, pertimbangkan untuk menambahkan Ezetemibe atau inhibitor PCSK9.

Pemilihan obat anti diabetes juga perlu mempertimbangkan efek obat tersebut terhadap kadar lipid pasien. (tabel 16)

Tabel 16. Efek obat anti diabetes terhadap profil lipid ⁽¹¹⁾

No	OAD	Efek terhadap lipid plasma
1.	Metformin	LDL ↓, HDL ↔↑, K- Total ↓↔, Tg ↓↔
2.	Gliclazide	K. Total ↓, Tg↓
3.	Glimepiride	HDL ↔↑
4.	Pioglitazone	HDL ↑, K.Total ↑, Tg↓
5.	Sitagliptin	HDL ↔↑
6.	Vildagliptin	HDL ↔↑
7.	Linagliptin	Tidak ada efek
8.	Tenagliptin	LDL ↓, HDL ↑, K.Total ↓, Tg↓
9.	Canagliflozin	LDL ↑, HDL ↑, K.Total ↑, Tg ↑
10.	Empagliflozin	LDL ↔↑, HDL ↔↑, K.Total ↔↑
11.	Exanatide	LDL ↔↑, HDL ↔↑, K.Total↓↔, Tg↓
12.	Liraglutide	Tg↓
13.	Dulaglutide	LDL ↓, Kol.Total ↓, Triglicerid↓

2. Sindroma Koroner Akut^(16,24,31,32)

Data-data dari berbagai studi menunjukkan bahwa statin dosis tinggi harus diberikan pada awal serangan dan 1-4 hari sesudahnya. Selanjutnya dosis disesuaikan untuk mencapai target K-LDL < 70 mg/dl. Penggunaan statin dosis lebih rendah dipertimbangkan pada pasien yang memiliki risiko efek samping statin yang tinggi seperti pada pasien usia lanjut, gangguan hati dan ginjal serta adanya interaksi dengan obat lain. Beberapa studi menunjukkan pemberian statin segera setelah SKA akan mengurangi efek inflamasi dengan mengurangi *hsCRP*, yang dalam jangka panjang akan meningkatkan usia harapan hidup. Pemberian statin dosis tinggi dari awal SKA juga dapat mengurangi tindakan revaskularisasi. Pemberian statin ini tidak harus menunggu adanya hasil pemeriksaan lipid, dan evaluasi kadar K-LDL dilakukan setelah 4-6 minggu dari awitan SKA.

Untuk pasien SKA yang akan menjalani *percutaneous coronary intervention* (PCI) pemberian atorvastatin dosis tinggi jangka pendek sebelum dilakukannya tindakan dikatakan aman dan secara signifikan memperbaiki skor TIMI dan juga mengurangi *major adverse cardiac events* (MACEs) dan memperbaiki aliran darah miokard pada pasien SKA yang akan menjalani PCI. Sehingga direkomendasikan untuk memberikan terapi statin dosis tinggi pada pasien SKA yang akan menjalankan PCI. Untuk pasien yang sudah rutin mendapatkan statin dan kemudian hendak dilakukan prosedur PCI maka dapat diberikan pemberian tambahan atorvastatin dosis tinggi.

Penambahan terapi dengan golongan non-statin seperti ezetimibe pada pasien SKA hanya direkomendasikan bila target K-LDL tidak tercapai dengan terapi statin dosis maksimal, atau bila pasien tidak dapat mentoleransi pemberian statin dosis maksimal maka dosis statin dapat diturunkan dan diberikan ezetimibe sebagai terapi tambahan.

3. Pasca Strok Iskemik^(16,19,23)

Dislipidemia berperan didalam patogenesis stroke terutama strok iskemia dan *transient ischemic attack* (TIA). Dari beberapa studi dengan statin seperti 4S, CARE dan LIPID, didapatkan adanya pengurangan kejadian stroke 27-31% dengan pemberian statin. Mekanisme kerja statin dalam mengurangi risiko strok masih belum jelas, diperkirakan oleh karena kemampuan statin untuk menghambat progresi dari plak dan juga stabilisasi dari plak tersebut. Manfaat dari obat hipolipidemik lainnya pada pencegahan primer masih belum terbukti secara ilmiah. Untuk pencegahan sekunder pengelolaan ditujukan bukan hanya untuk menghindari berulangnya strok atau TIA namun juga untuk mengurangi risiko infark miokard dan gangguan vaskular lainnya. Etiologi yang mendasari strok juga harus dipertimbangkan. Statin telah terbukti dapat menurunkan kejadian strok iskemik, sedangkan pada strok perdarahan belum ada bukti manfaat dari pemberian statin dan mungkin bisa berbahaya.

4. Penyakit Ginjal Kronik^(27,33,34)

Penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan faktor risiko penguat (*risk enhancing*) untuk terjadinya PKV, bahkan beberapa *guidelines* memasukkan pasien PGK sebagai kelompok yang risikonya disamakan (*equivalent*) dengan pasien yang secara klinis sudah mengalami PKV. Dislipidemia sering ditemukan pada pasien PGK. Karakteristik dislipidemia pada pasien PGK dapat berbeda-beda dan biasanya dipengaruhi oleh tingkatan kerusakan ginjal dan laju filtrasi glomerulus. Pada pasien non-dialisis dan pasien yang menjalani hemodialisis biasanya K-HDL rendah, K-Total dan K-LDL normal atau rendah, dan terjadi peningkatan kadar trigliserid, apoB, Lp(a), IDL, VLDL serta LDL partikel kecil. Pada pasien sindroma nefrotik biasanya mempunyai profil lipid yang lebih aterogenik yaitu peningkatan kadar K-Total, K-LDL dan trigliserid

sedangkan pada pasien post-transplantasi terjadi peningkatan K-Total, K-LDL, VLDL dan trigliserid sedangkan kadar K-HDL akan menurun secara signifikan.

Pada pasien yang menjalani dialisis, maka risiko kematian akan lebih tinggi >40% dibanding dengan populasi umum dan penyebab utama kematian (>50%) pada pasien PGK adalah PKV, hal ini disebabkan oleh karena pada pasien PGK sering berkaitan dengan faktor risiko PKV yang lain seperti umur, jenis kelamin, diabetes, hipertensi, dislipidemia, anemia, hiperhomosisteinemia, hiperparatiodisme, stres oksidatif, hipoalbuminemia dan inflamasi kronik. Laju filtrasi glomerulus <60 ml/m dan adanya albuminuria (rasio albumin-kreatinin ≥ 30 mcg/mg) juga dianggap sebagai faktor risiko independen untuk terjadinya PKV.

Statin merupakan modalitas utama yang digunakan untuk penanganan dislipidemia pada pasien PGK. Berbagai penelitian melaporkan adanya keuntungan pemberian statin dalam upaya menurunkan angka kematian kardiovaskuler pada pasien PGK. Diantaranya adalah hasil analisis pada subgroup CKD pada penelitian *Treatment to New Target (TNT)*, *Heart Protection Study (HPS)*, *Cholesterol and Recurrent Event (CARE)*, *West of Scotland Coronary Prevention Study* dan *Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease Studies*.

Tujuan terapi pengelolaan lipid pada pasien dengan PGK adalah untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas dari aterosklerosis. Penatalaksanaan harus memperhatikan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) dan obat yang dipilih terutama yang dieliminasi di hati seperti *fluvastatin*, *atorvastatin*, *pitavastatin* dan *ezetimibe*.

Rekomendasi dari KDIGO 2013 menyebutkan bahwa pada pasien PGK yang baru terdiagnosis dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan profil lipid yang meliputi (K-total, K-LDL, K-HDL dan TG).

Pemeriksaan ini tidak direkomendasikan dilakukan secara rutin dan berulang oleh karena tidak diperlukannya penyesuaian dosis statin/kombinasi untuk mencapai target LDL tertentu.

Pada pasien yang berusia ≥ 50 tahun dengan LFG <60 ml/menit/1,73 m² (kategori G3a-G5) dan tidak menjalani dialisis ataupun transplantasi maka direkomendasikan pemberian statin atau kombinasi statin/ezetimibe. Sedang untuk pasien PGK yang berusia 18-49 tahun yang tidak menjalani dialisis ataupun transplantasi maka pemberian statin hanya direkomendasikan bila disertai dengan PJK (infark miokard ataupun revaskularisasi koroner), diabetes melitus, riwayat stroke iskemik ataupun bila prediksi 10 tahun terkena PJK $>10\%$.

KDIGO 2013 tidak merekomendasikan untuk memulai pemberian statin atau kombinasi statin dengan ezetimibe pada pasien PGK yang sudah rutin menjalani dialisis. Namun apabila pasien sudah mendapatkan statin sebelum menjalani dialisis, maka terapi statin tersebut dapat dilanjutkan dengan melakukan monitoring secara reguler terhadap kondisi pasien.

Tabel 17. Dosis yang direkomendasikan (mg/hari) pada pasien dewasa dengan PGK ⁽³³⁾

Statin	PGK std 1 dan 2	PGK std 3 - 5 (termasuk dialisis dan transplant)
Fluvastatin	~ populasi umum	80 ¹
Atorvastatin	~ populasi umum	20 ²
Rosuvastatin	~ populasi umum	10 ³
Simvastatin/ezetimibe	~ populasi umum	20/10 ⁴
Simvastatin	~ populasi umum	40
Pitavastatin	~ populasi umum	2

Dosis yang lebih rendah dipertimbangkan untuk populasi di Asia. Data didasarkan pada studi ALERT, 4D, AURORA, dan SHARP.

ESC/EAS 2016 dan AACE/ACE 2017 tidak secara spesifik memberikan rekomendasi terapi statin pada kelompok pasien PGK, sedangkan ACC/AHA 2018 merekomendasikan pemberian statin dengan intensitas sedang (*moderate*) maupun kombinasi statin intensitas sedang dengan ezetimibe pada pasien PGK yang berumur 40-75 tahun dan tidak menjalani terapi dialisis ataupun transplantasi ginjal dan mempunyai kadar K-LDL 70-189 mg/dl dengan prediksi risiko PKV \geq 7,5% dalam 10 tahun.

5. Wanita^(24,27)

Walaupun penyakit aterosklerosis pada wanita biasanya terjadi pada usia yang lebih tua dibanding dengan populasi pria, namun data menunjukkan bahwa PKV juga merupakan penyebab kematian utama pada wanita. Oleh karena itu para klinisi sebaiknya memberikan perhatian khusus pada wanita dengan kondisi tertentu seperti kondisi menopause dini (usia $<$ 40 tahun), riwayat kehamilan dengan komplikasi atau disertai dengan penyakit lain (pre-eklamsia, hipertensi, diabetes melitus gestasi, berat badan janin rendah, partus prematur).

Terapi statin dikontraindikasikan pada wanita hamil dan menyusui, oleh karena itu pada wanita usia produktif dengan kehidupan seksual yang aktif dan mendapat terapi statin sebaiknya menggunakan alat kontrasepsi untuk mencegah kehamilan. Bila ada perencanaan untuk hamil, maka sebaiknya terapi statin dihentikan 1-2 bulan sebelum kehamilan.

6. Usia Lanjut^(24,27)

Pasien usia lanjut sangat rentan akan kejadian penyakit kardiovaskuler. Oleh karena sebagian dan mereka sudah mempunyai penyakit kardiovaskuler, maka pencegahan sekunder seharusnya tetap dilakukan. Sejak lama timbul pertanyaan apakah aman pemberian

statin pada usia lanjut seperti pada mereka yang berusia > 75 tahun. Penelitian *Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER)* yang melibatkan pria dan wanita berusia 70-82 tahun dengan penyakit kardiovaskuler (pencegahan sekunder), terapi pravastatin dapat menurunkan kadar kolesterol LDL sebesar 34%, dan dapat mencegah penyakit kardiovaskuler sebesar 15% bahkan stroke 25% pada mereka dengan *transient ischemic attack*. Sebagai simpulan, statin dapat diberikan pada usia lanjut terutama untuk pencegahan sekunder. Untuk pencegahan primer, statin dapat diberikan sesuai dengan faktor risiko yang ditemukan pada pasien.

7. HIV/ AIDS ^(24,27,35,36)

HIV merupakan penyakit yang telah menjadi masalah utama dalam bidang kesehatan diseluruh dunia. Infeksi HIV merupakan kondisi inflamasi kronik yang menyebabkan pasien HIV digolongkan sebagai pasien yang berisiko untuk terkena PKV dan telah ditetapkan sebagai salah satu faktor risiko penguat (*risk enhancer*) untuk terjadinya PKV. Terapi pasien HIV/AIDS dengan HAART (*highly active anti retroviral therapy*) telah membawa kemajuan besar dalam hal peningkatan kualitas dan usia harapan hidup pasien. Namun terapi dengan HAART ternyata menimbulkan konsekuensi metabolik yang berbahaya. Efek samping metabolik dari terapi HAART diantaranya diabetes melitus, resistensi insulin dan dislipidemia yang pada akhirnya akan meningkatkan angka kematian kardivaskuler pada pasien yang terinfeksi HIV.

Karakteristik dislipidemia pada pasien HIV yang mendapat terapi HAART adalah peningkatan kadar K-total, K-LDL dan trigliserid serta kadar K-HDL yang rendah.

Berdasarkan hal tersebut, maka direkomendasikan untuk melakukan pemeriksaan profil lipid puasa pada pasien HIV dan penghitungan risiko PKV untuk menuntun para klinisi dalam

pemberian terapi statin. Untuk menilai keberhasilan terapi statin dan untuk kepentingan pengaturan dosis, maka pemeriksaan profil lipid dapat diulangi pada minggu ke 4-12 setelah pemberian statin. Pemeriksaan profil lipid juga direkomendasikan sebelum dan setelah 4-12 minggu setelah pemberian terapi antiretroviral.

Pada pasien HIV/AIDS yang berusia 40-75 tahun dengan kadar K-LDL 70-189 mg/dl dengan prediksi untuk terkena PKV >7,5% dalam 10 tahun, maka direkomendasikan untuk pemberian statin dengan intensitas sedang atau intensitas tinggi (*moderate to high intensity statin*).

8. Penyakit autoimun (24,37)

Penyakit autoimun seperti rheumatoid arthritis, SLE, sindroma anti-phospholipid dan psoriasis merupakan penyakit yang berisiko untuk mengalami aterosklerosis sehingga angka kejadian dan kematian akibat penyakit kardiovaskular lebih tinggi bila dibandingkan dengan populasi normal. Kelainan yang khas ditemukan pada pasien-pasien penyakit autoimun adalah vaskulitis dan disfungsi endotel. Walaupun statin telah terbukti dapat menurunkan aktivitas dari penyakit dan dapat memperbaiki respon imun, namun belum ada rekomendasi yang pasti tentang pemberian statin pada kelompok penyakit tersebut. Lagi pula tidak ada target kadar K-LDL yang spesifik yang ingin dicapai pada kelompok penyakit tersebut.

9. Penyakit arteri perifer (PAP)

Penyakit arteri perifer adalah terjadinya aterosklerosis pada arteri non-koronar yang meliputi arteri karotis, ekstremitas atas dan bawah, arteri renalis, arteri mesentrial dan juga pada aorta. PAP merupakan faktor risiko yang independen untuk penyakit kardiovaskuler dan termasuk sebagai salah satu bagian dari kelompok penyakit risikonya disamakan (*equivalent*) dengan pasien yang secara

klirik sudah mengalami PKV. Oleh karena itu pasien PAP digolongkan sebagai kelompok resiko sangat tinggidan strategi terapi statin yang dipilih adalah untuk pencegahan sekunder. Terapi statin juga terbukti dapat mencegah dan menghambat progresitivitas aneurisma aorta abdominalis.

VI. Langkah Praktis Pengelolaan Dislipidemia

Tujuan utama pengelolaan dislipidemia adalah pencegahan penyakit kardiovaskuler, baik pencegahan primer maupun pencegahan sekunder. Saat ini terdapat banyak panduan pencegahan penyakit kardiovaskular. Pada umumnya semua panduan tersebut merekomendasikan dilakukannya penilaian dan pengelolaan menyeluruh terhadap faktor-faktor risiko terkait kardiovaskular. Namun demikian pada pelaksanaannya selain berdasarkan atas bukti-bukti ilmiah perlu juga mempertimbangkan kondisi sosial, ekonomi dan lingkungan pasien (*patient value and preference*).

Untuk lebih mudahnya, maka berikut ini akan diberikan langkah-langkah praktis penilaian dan pengelolaan dislipidemia terkait dengan risiko kejadian kardiovaskular.

Langkah 1. Diagnosis dan identifikasi masalah pada pasien

Langkah pertama dalam pengelolaan dislipidemia adalah menetapkan diagnosis. Diagnosis dislipidemia tidak hanya berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium, namun juga sangat bergantung pada masalah dan kelainan klinis lain serta adanya faktor risiko pada masing-masing pasien. Oleh karena itu penetapan diagnosis dislipidemia dapat berbeda-beda pada individu yang berbeda. Diagnosis dislipidemia akan menentukan target dan pilihan terapi serta prognosis pasien.

Penentuan masalah pada pasien dicari dengan melakukan proses klinis yang terdiri dari anamnesis, pemeriksaan klinis dan pemeriksaan laboratorium penunjang. Dari proses klinis tersebut diatas maka akan dapat diidentifikasi masalah pasien yang dapat dibagi menjadi :

- Masalah kardiovaskular dan risiko terkait kardiovaskular
- Masalah non-kardiovaskular.

Masalah kardiovaskular diantaranya adanya riwayat PJK atau secara klinis sudah terdiagnosis PJK, adanya penyakit-penyakit yang risiko kardiovaskularnya disamakan dengan pasien PKV (strok, PAP, diabetes dan hiperkolesterolemia familial). Identifikasi dan penilaian juga meliputi adanya faktor risiko penguat (*risk enhancer*) (lihat tabel 12, halaman 30).

Sedangkan masalah non-kardiovaskular meliputi anamnesis dan identifikasi penyakit dan konsumsi obat-obatan yang secara sekunder dapat mempengaruhi metabolisme lipid (lihat tabel 5, halaman 9). Identifikasi juga dilakukan pada pasien-pasien yang secara klinik diduga mengalami dislipidemia secara genetik seperti ditemukannya xanthoma, xantelasma dan adanya arcus kornea pada usia muda (prematuur).

Selanjutnya dilakukan pemeriksaan laboratorium untuk menetapkan diagnosis dislipidemia berdasarkan kondisi klinis yang terdapat pada pasien. Adapun tahapan pemeriksaan laboratorium tersebut adalah sebagai berikut:

1. Penapisan awal dilakukan tanpa puasa dengan melakukan pemeriksaan K-total, K-HDL dan trigliserid, sedangkan pemeriksaan K-LDL dapat dihitung dengan menggunakan rumus Friedewald. Perhitungan kadar non-HDL juga dapat dilakukan secara tidak langsung dengan menggunakan rumus $(K.Total - K-HDL)$. Pemeriksaan profil lipid dalam keadaan puasa maupun tidak puasa sama efektifnya dalam penentuan risiko kardiovaskular. Kadar K-Total, K-LDL dan K-HDL tidak dipengaruhi oleh konsumsi makanan.
2. Rumus *Friedewald* tidak bisa digunakan pada pasien dengan kadar trigliserid yang tinggi dan kadar trigliserid dipengaruhi oleh konsumsi makanan, oleh karena itu bila didapatkan pasien dengan kadar trigliserid tanpa puasa ≥ 400 mg/dl, maka harus dilakukan pemeriksaan dalam keadaan puasa untuk penentuan kadar trigliserid puasa dan kadar K-LDL secara langsung (direk).
3. Pada keadaan tertentu seperti kadar trigliserid tinggi, maka kemungkinan masih terdapat variasi hasil dari pemeriksaan K-HDL dan secara langsung juga mempengaruhi hasil perhitungan kolesterol non-HDL, oleh karena itu bila terdapat sarana laboratorium, maka dapat dilakukan pemeriksaan apoB sebagai pemeriksaan alternatif. Kadar apoB dianggap setara dengan kadar non-HDL. Analisis terhadap kadar apoB secara langsung lebih akurat oleh karena variabilitasnya lebih kecil. Perhitungan kadar non-HDL dan atau pemeriksaan apoB digunakan untuk menilai pencapaian target terapi sekunder, khususnya pada pasien-pasien yang berisiko

sangat tinggi dan juga dalam upaya pencegahan kejadian PKV yang rekuren.

Langkah 2. Melakukan penghitungan risiko kardiovaskular, klasifikasi kelompok risiko dan target terapi.

Setelah penentuan masalah pada pasien pada langkah pertama, maka langkah kedua adalah melakukan penghitungan risiko kardiovaskular, dan melakukan klasifikasi kelompok risiko yang akan mempengaruhi pilihan terapi. Pada panduan ESC/EAS 2016, risiko pasien dikelompokkan dalam empat kelompok risiko yaitu risiko rendah (*low risk*), risiko sedang (*moderate risk*), risiko tinggi (*high risk*) dan risiko sangat tinggi (*very high risk*) (lihat halaman 31) sedangkan panduan dari AACE/ACE 2017 menambahkan satu kelompok lagi yaitu risiko ekstrim (tabel 13, halaman 32).

Berdasarkan kelompok risiko tersebut, maka dapat ditentukan jenis terapi yang diberikan dan target terapi yang diinginkan.

Tabel 18. Target lipid untuk risiko PKV

Fraksi Lipid	Target Terapi (mg/dl)
Kol.T	<ul style="list-style-type: none"> • <200
Kol. LDL	<ul style="list-style-type: none"> • <130 (risiko rendah) • <100 (risiko sedang) • <100 (risiko tinggi) • <70 (risiko sangat tinggi) • <55 (risiko ekstrim)
Kol. Non-HDL	<ul style="list-style-type: none"> • 30 lebih tinggi dari target Kol.LDL. Untuk risiko ekstrim 25 lebih tinggi dari target Kol.LDL
TG	<ul style="list-style-type: none"> • <150
Apo B	<ul style="list-style-type: none"> • <90 (pada pasien risiko tinggi termasuk DM) • <80 (pada pasien risiko sangat tinggi dengan bukti klinik PKV atau DM plus ≥1 faktor risiko lain) • <70 (pada pasien dengan risiko ekstrim)

Catatan: Semua hasil pengukuran tersebut diatas menggunakan satuan mg/dl. Untuk mengkonversi menjadi satuan mmol/l maka hasil pengukuran tersebut dibagi dengan 38,6 (K-Total, K-HDL, K-LDL dan K- non HDL), sedangkan untuk kadar trigliserid dibagi dengan 88,6.

Langkah 3. Pilihan Terapi

Setelah penentuan masalah pada pasien pada langkah pertama, maka langkah kedua adalah melakukan penghitungan risiko kardiovaskular dan melakukan klasifikasi kelompok risiko yang akan mempengaruhi pilihan terapi serta target terapi yang diinginkan. Berbagai panduan pengelolaan dislipidemia telah diterbitkan oleh berbagai organisasi internasional dan telah mengalami pembaharuan-pembaharuan sesuai dengan hasil penelitian dan bukti-bukti klinik terbaru dapat dijadikan pedoman dalam pengelolaan dislipidemia di Indonesia, namun perlu diingat bahwa panduan-panduan tersebut pada umumnya menggunakan data hasil penelitian dengan populasi penduduk Amerika dan eropah yang secara etnis dan karakteristik berbeda dengan penduduk Indonesia, maka perlu dilakukan penyesuaian sesuai dengan karakteristik, kondisi sosial ekonomi, ketersediaan prasarana dan permasalahan pembiayaan.

Indonesia merupakan negara kepulauan terbesar di dunia dengan jumlah pulau sebanyak 17.504 dengan jumlah penduduk mencapai 266,79 juta jiwa (WHO 2018), masih tergolong negara berkembang dan masih terdapat permasalahan dalam pemerataan fasilitas dan prasarana kesehatan, khususnya pada penduduk yang bermukim pada daerah pedesaan dan kepulauan terpencil. Permasalahan lain adalah dalam sektor pembiayaan, walaupun saat ini di Indonesia telah diberlakukan sistim asuransi kesehatan yang bersifat *universal coverage* (BPJS). Oleh karena itu adaptasi panduan dari NCEP ATP III, masih tetap relevan hingga saat ini oleh karena tatacara diagnostik, pilihan terapi dan monitoring serta evaluasi terapi dari panduan tersebut dapat dilakukan pada hampir semua tingkatan pelayanan di Indonesia, sedangkan untuk populasi tertentu khususnya pada penduduk perkotaan dan pada kelompok dengan *kehidupan* sosial

ekonomi yang sudah tergolong mapan, maka pilihan panduan dari AHA/ACC 2018 dapat dijadikan alternatif dalam memilih panduan terapi.

Untuk langkah keketiga adalah pilihan terapi yang bisa menggunakan panduan alur dari ATP III (alur 1) atau bisa dengan menggunakan panduan ACC/AHA 2018 (alur 2).

1. Pada alur satu (ATP III)

- yang pertama dilakukan adalah identifikasi adanya PJK atau masalah yang setara dengan PJK seperti adanya penyakit arteri karotis, penyakit arteri perifer, atau aneurisma aorta abdominalis.
- Jika didapatkan masalah berupa PJK/setara PJK maka dimasukkan kedalam kelompok risiko tinggi atau kelompok risiko sangat tinggi (jika memiliki faktor risiko multipel, terutama diabetes)
- Untuk kelompok risiko sangat tinggi direkomendasikan segera pemberian statin dengan target K-LDL < 70 mg/dl.
- Untuk kelompok risiko tinggi dimulai pemberian statin jika K-LDL \geq 130 mg/dl dengan target K-LDL < 100 mg/dl.
- Untuk kelompok risiko sedang yang mempunyai lebih dari dua faktor risiko mayor dan Risiko terkena PJK dalam 10 tahun >10-20% maka target LDL <130 mg/dl dengan pemberian statin jika K-LDL \geq 130 mg/dl.
- Untuk kelompok risiko sedang dengan 2 faktor risiko mayor dan Risiko PJK dalam 10 tahun <10% maka dilakukan pemberian statin jika K-LDL \geq 160 mg/dl dengan target K-LDL <130 mg/dl. Pada kelompok risiko rendah pemberian statin jika LDL \geq 190 mg/dl dengan target <160 mg/dl.

2. Pada alur dua (ACC/AHA 2018)

Pada alur 2 (ACC/AHA 2018) pilihan terapi dimulai dengan melakukan pengelompokan pasien dalam 4 group yaitu: Kelompok pasien yang secara klinis sudah mengalami PJK, kelompok hiperkolesterolemia berat, kelompok diabetes melitus dan kelompok pencegahan primer.

2.1. Pasien yang secara klinis sudah mengalami PKV

Bukti klinis PKV adalah bila pasien mengalami sindroma koroner akut, riwayat infark miokard, angina stabil maupun angina tidak stabil, riwayat revaskularisasi koroner, strok, TIA atau penyakit arteri perifer termasuk aneurisme aorta.

- a. Pada pasien yang berusia ≤ 75 tahun, segera mulai pemberian statin dengan intensitas tinggi (dilanjutkan bila sudah mendapat terapi statin intensitas tinggi sebelumnya) dengan tujuan untuk menurunkan kadar K-LDL $\geq 50\%$. Bila terdapat kontra indikasi atau timbul efek samping atau pasien tidak dapat mentoleransi pemberian statin intensitas tinggi, maka dapat diberikan terapi statin dengan intensitas sedang untuk menurunkan kadar K-LDL sekitar 30-49%.

Bila dalam penilaian pasien PKV tergolong pasien dengan risiko sangat tinggi dan didapatkan kadar K-LDL ≥ 70 mg/dl walaupun sudah mendapat terapi statin dosis maksimal yang dapat ditoleransi maka dapat ditambahkan ezetimibe. Bila kadar K-LDL tetap ≥ 70 mg/dl atau kadar non-HDL kolesterol ≥ 100 mg/dl, maka dapat dipertimbangkan pemberian inhibitor PCSK9 setelah mendiskusikan keuntungan, risiko, keamanan dan biaya dari obat tersebut dengan pasien.

- b. Pada pasien yang berusia > 75 tahun, maka dapat dimulai pemberian statin dengan intensitas sedang sampai intensitas tinggi setelah melakukan evaluasi terhadap keuntungan pemberian statin dalam menurunkan risiko, efek samping, dan interaksi statin dengan obat lain dan juga pilihan pasien (*patient preference*).

Bila kadar K-LDL ≥ 70 mg/dl walaupun pasien sudah mendapat terapi statin dengan dosis maksimal yang dapat ditoleransi, maka dapat ditambahkan ezetimibe.

- c. Pada pasien gagal jantung (*heart failure*) dimana penurunan fraksi ejeksi dapat memicu terjadinya penyakit jantung iskemik dan usia harapan hidup pasien masih diharapkan mencapai 3-5 tahun, maka dapat dipertimbangkan untuk memulai terapi statin dengan intensitas sedang untuk menurunkan risiko kejadian PJK.

2.2. Pasien hiperkolesterolemia berat (K-LDL ≥ 190 mg/dl)

- a. Pada pasien dengan kadar K-LDL ≥ 190 mg/dl yang berusia 20-75 tahun, direkomendasikan untuk pemberian statin dengan dosis maksimal yang dapat ditoleransi.

Bila penurunan kadar K-LDL $< 50\%$ atau menetap ≥ 100 mg/dl walaupun sudah mendapat terapi statin dengan dengan dosis maksimal yang dapat ditoleransi, maka dapat ditambahkan ezetimibe. Bila penurunan kadar K-LDL tetap kurang dari 50% dengan statin dosis maksimal dan ezetimibe serta kadar trigliserid ≤ 300 mg/dl, maka dapat dipertimbangkan untuk menambahkan bile acid sequestrant.

- b. Terapi inhibitor PCSK9 dapat dipertimbangkan pada:
 - Pasien yang berusia 30-75 tahun dengan hiperkolesterolemia familial (heterozigot) dengan kadar K-LDL menetap ≥ 100 mg/dl setelah pemberian statin dosis maksimal yang dapat ditoleransi dan ezetimide.
 - Pasien yang berusia 40-75 tahun dengan kadar kolesterol awal ≥ 220 mg/dl dan kadar K-LDL masih ≥ 130 mg/dl setelah pemberian terapi statin dengan dosis maksimal yang dapat ditoleransi dan ezetimibe.

3. Pasien diabetes melitus usia dewasa.

- a. Pada pasien diabetes melitus usia 20-39 tahun maka terapi statin belum direkomendasikan, kecuali bila

pasien mempunyai faktor risiko penguat seperti: lama diabetes ≥ 10 tahun untuk DM tipe 2 atau ≥ 20 tahun untuk DM tipe 1, albuminuria (≥ 30 mcg albumin/mg creatinin), laju filtrasi glomerulus < 60 ml/min/1,73 m³, retinopati, neuropati atau hasil pengukuran ABI $< 0,9$ maka terapi statin dapat mulai diberikan.

- b. Pada pasien diabetes melitus usia 40-75 tahun, maka diindikasikan untuk pemberian terapi statin dengan intensitas sedang tanpa perlu menghitung prediksi risiko untuk terkena PKV dalam 10 tahun. Bila pasien mempunyai kadar K-LDL 70-189 mg/dl, maka dilakukan penilaian prediksi PJK dalam 10 tahun untuk membantu penentuan stratifikasi risiko PKV. Bila pasien mempunyai faktor risiko yang multipel, maka direkomendasikan untuk pemberian statin dengan intensitas tinggi untuk menurunkan kadar K-LDL $\geq 50\%$.

Pada pasien dengan hasil perhitungan prediksi terkena PKV $\geq 20\%$ dalam 10 tahun, maka dapat ditambahkan ezetimibe sebagai terapi tambahan dari statin dosis maksimal yang dapat ditoleransi oleh pasien.

- c. Pada pasien diabetes melitus yang berusia > 75 tahun, yang sudah mendapat terapi statin, maka terapi statin tersebut dapat dilanjutkan.
4. Pencegahan primer.
 - a. Pada pasien yang berusia 20-39 tahun, maka prioritas utama terapi adalah promosi gaya hidup sehat, terapi obat-obatan hanya diberikan secara selektif pada pasien-pasien dengan kadar K-LDL yang tinggi (*moderately high*) yaitu ≥ 160 mg/dl atau sangat tinggi (*very high*) yaitu ≥ 190 mg/dl.
 - b. Pada pasien yang berusia 40-75 tahun, maka perhitungan prediksi terkena PJK dalam 10 tahun dapat dijadikan patokan dalam pertimbangan pemberian statin. Semakin tinggi nilai prediksi yang diperoleh, maka semakin besar manfaat pemberian terapi statin. Prediksi risiko terkena PKV dalam 10 tahun sebaiknya memperhitungkan faktor risiko

penguat (*risk enhancers*) dalam penentuan terapi inisiasi atau intensifikasi terapi statin.

Bila perhitungan prediksi didapatkan hasil yang meragukan (terutama pada kelompok *low to moderate risk*), maka dapat dilakukan pemeriksaan CAC untuk memastikan tingkat risiko. Bila Hasil pemeriksaan CAC =0 (zero), maka diperkenankan untuk tidak atau menunda pemberian statin pada kelompok tersebut.

- c. Pada pasien yang berusia >75 tahun, bukti-bukti klinik manfaat pemberian statin dari berbagai hasil penelitian berbasis RCT tidak kuat, oleh karena itu penentuan apakah melanjutkan atau memulai pemberian statin pada kelompok tersebut didasarkan pada hasil diskusi antara pasien dengan dokter yang menangani.

Langkah 4. Pemberian edukasi

Setelah langkah ketiga maka selanjutnya dilakukan edukasi yang ditujukan pada pasien dan keluarganya. Tujuan dari edukasi adalah untuk meminta partisipasi pasien dan keluarganya pada pengelolaan masalah pasien. Edukasi pada pasien dan keluarganya harus sudah dimulai sewaktu konsultasi pertama kali. Adapun materi yang diberikan antara lain masalah-masalah yang didapatkan pada pasien, kemungkinan-kemungkinan penyebabnya, langkah-langkah pengelolaan yang akan diambil termasuk yang berkaitan dengan langkah diagnosis dan terapi, terutama yang berkaitan dengan terapi gaya hidup sehat termasuk didalamnya tentang pengaturan makanan dan aktifitas fisik. Materi lain yang perlu juga disampaikan adalah kemungkinan efek samping obat yang diberikan, serta pengelolaan terhadap efek samping tersebut.

Langkah 5. Pemantauan dan evaluasi

Pemantauan dan evaluasi secara rutin harus dikerjakan pada pasien dislipidemia. Pemantauan pertama dilakukan 6-12 minggu setelah awal pengelolaan. Hal-hal yang dipantau menyangkut keberhasilan terapi terutama LDL dan kemungkinan adanya komplikasi seperti peningkatan SGPT dan Creatinine Phospokinase (CPK). Apabila target LDL belum tercapai, pemantauan selanjutnya dapat dilakukan setiap 6 bulan sampai target tercapai. Jika target LDL telah tercapai, dapat dilakukan pemantauan dengan interval 6-12 bulan (AACE). Ada beberapa keadaan dimana evaluasi dan pemantauan status lipid diperlukan dalam frekuensi lebih sering yaitu :

- Kendali glukosa darah yang memburuk
- Adanya penggunaan obat lain yang ditengarai mengganggu kadar lipid.
- Progresivitas dari penyakit aterotrombosis
- Adanya penambahan berat badan
- Adanya perubahan yang tidak terduga dari status lipid pasien

Untuk kadar transaminase sebaiknya dilakukan pemeriksaan sebelum dan sesudah 3 bulan setelah pemberian statin atau asam fibrat karena gangguan abnormalitas lipid terjadi kebanyakan pada 3 bulan setelah inisiasi terapi. Monitoring juga dilakukan apabila ada adanya perubahan dosis, perubahan jenis obat maupun penggunaan obat kombinasi.

Untuk kreatinin kinase dapat diperiksa kadarnya apabila pasien mengeluhkan nyeri otot atau mengalami kelemahan otot.

Untuk keadaan-keadaan khusus seperti stroke dan sindroma koroner akut, maka pemantauan dan evaluasi dilakukan sesuai dengan perjalanan penyakitnya seperti yang telah disebutkan pada bab sebelumnya.

VII. Penutup

Dalam dekade terakhir, makin banyak bukti ilmiah yang membuktikan hubungan terjadinya dislipidemia dengan timbulnya penyakit kardiovaskuler seperti stroke dan penyakit jantung koroner.

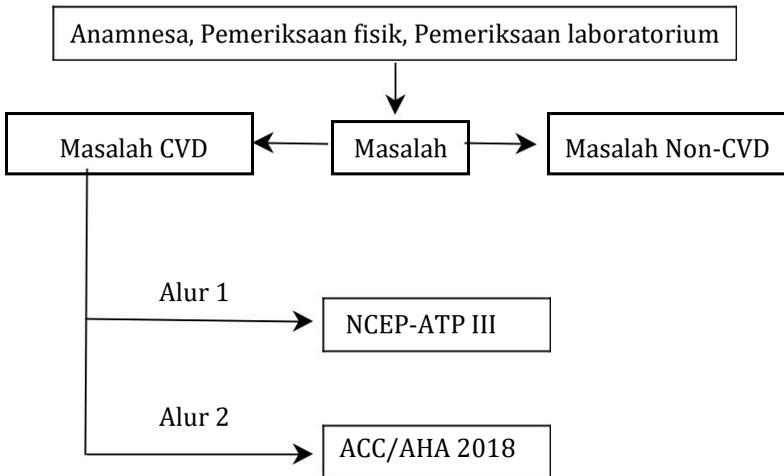
Meskipun banyak faktor yang merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskuler namun peningkatan kadar LDL disepakati sebagai faktor risiko yang terpenting sehingga merupakan target utama terapi.

Pengelolaan pasien dislipidemia terdiri dari terapi gaya hidup sehat dan terapi farmakologi. Statin merupakan obat yang direkomendasikan untuk menurunkan LDL karena bekerja dengan jalan menghambat sintesis LDL di hati. Disamping itu statin juga mempunyai efek pleiotropik yang berguna dalam pengelolaan penyakit-penyakit kardiovaskuler.

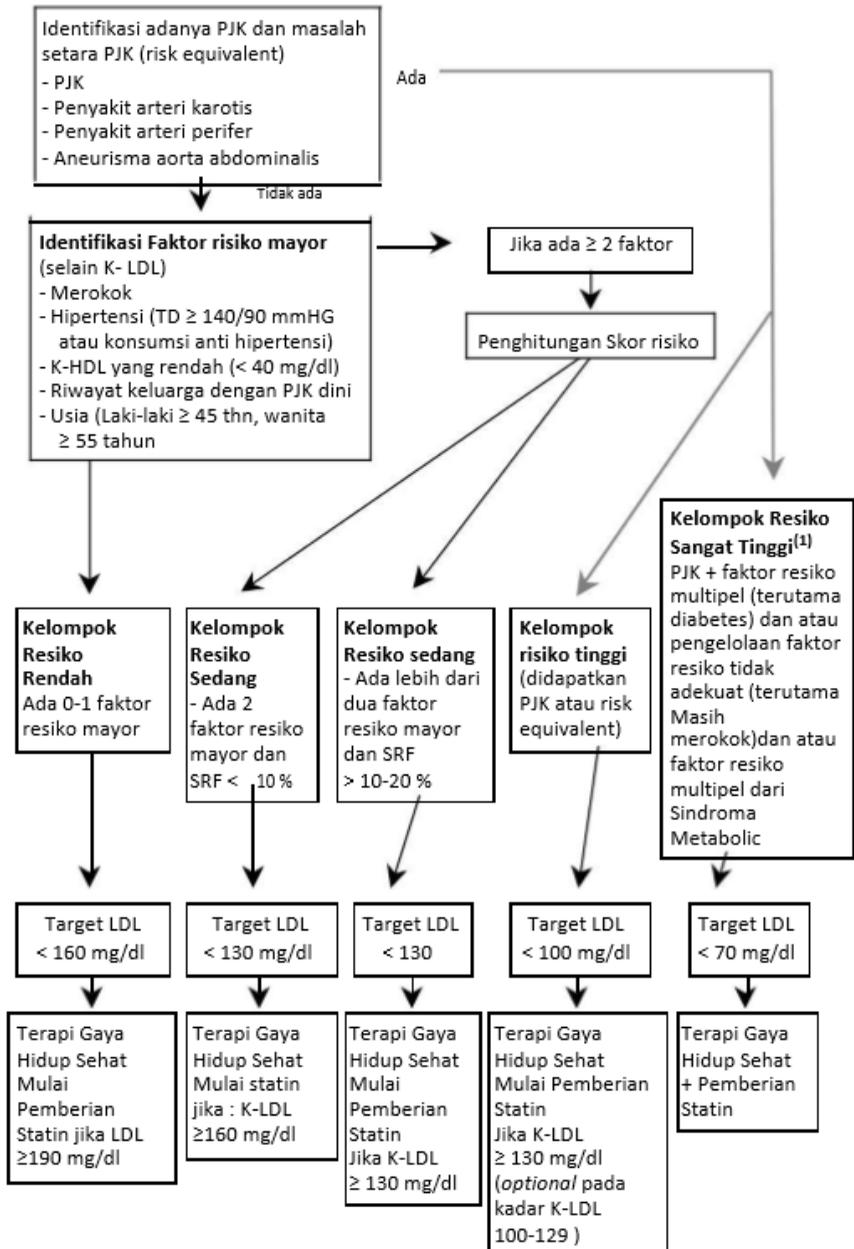
Untuk mempermudah pengelolaan pasien dislipidemia pada praktek sehari-hari, dalam buku panduan ini juga dicantumkan 5 langkah penanganan praktis yang terdiri dari penentuan masalah pada pasien, penghitungan risiko kardiovaskular dan klasifikasi risiko, penentuan target LDL dan pilihan terapi, pemberian edukasi serta melakukan pemantauan dan evaluasi target terapi dan efek samping obat.

Panduan ini hanya mengatur hal-hal yang bersifat umum berdasarkan atas bukti-bukti ilmiah terkini. Pada saat melakukan pengelolaan pasien panduan ini harus disesuaikan dengan kondisi riil pasien serta kemampuan dan pengalaman dokter.

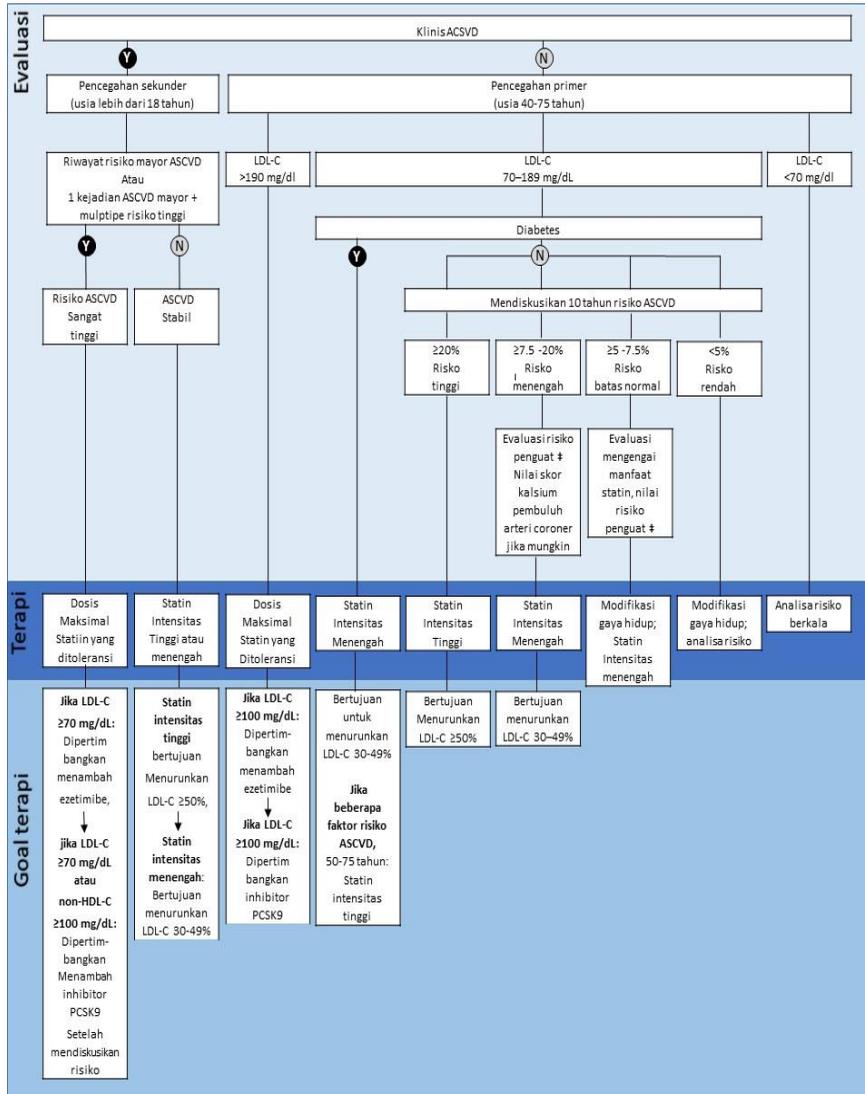
Lampiran 1



Lampiran 2. ALUR 1 (ATP III)



Lampiran 3. ALUR 2. ACC/AHA 2018



VIII. Daftar Pustaka

1. World Health Organization (WHO). Global Health Observatory (GHO) data. Available from: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_text/en/. Accessed March 14, 2018.
2. Badan penelitian dan pengembangan kesehatan kementerian kesehatan RI tahun 2013. Laporan nasional riset kesehatan dasar (RISKESDAS) 2013. 2014.
3. Soebardi S, Purnamasari D, Oemardi M, Soewondo P, Waspaji S, Soegondo S. Dyslipidemia in newly diagnosis diabetes mellitus. The Jakarta primary non-communicable disease risk factors surveillence 2006. *Acta Med Indones*, 41(4): 186-190, 2009
4. Lin CF, Chang YH, Chien SC, Lin YH. Epidemiology of dyslipidemia in Asia Pacific region. *Int J Geront* 2018;12:2-6.
5. Park EJ, Chiang C, Munawar M et al. Lipid lowering treatment in hypercholesterolaemic patients: the CEPHEUS Pan-Asian survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab*, 2011;19(4):781-794.
6. Soegondo S. Atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. *Acta Med Indones* 2005; 37(3): 177-183.
7. World Health Organization 2014 : A Wealth of information on global public health. 2014.
8. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE et al. American Heart Association Statistic Committee and Stroke Statistic Subcommittee. Heart disease and stroke statistic 2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135:e146-603.
9. Jacobson AT, Ito KM, Maki CK et al. National Lipid Association (NLA) recommendation for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 (full report). *J Clin Lipid* 2015; 9: 129-169
10. Eckel RH, Cornier MA. Update on NCEP ATP-III emerging cardiometabolic risk factors. *BMC Med* 2014;12:115

11. Chaudury B, Aggarwal A. Diabetic dyslipidemia: Current concepts in pathophysiology and management. *J Clin Diag Res* 2018; 12(1): 6-9
12. Rader JD, Khetarpal AS. Lipoprotein physiology in: Dyslipidemias pathophysiology, evaluation and management. Garg A (ed), Humana Press:1-12, 2015.
13. Grundy SM, Becker D, Clark LT. Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation*. 2004.
14. Jellinger SP, Handelsman Y, Rosenblit DP, Bloomgarden TZ et al. American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endoc Pract* 2017; 23(2): 1-67
15. Kopin L, Lowenstein JC. In the clinic. Dyslipidemia. *Ann Intern Med*. ACP 2017; ITC 81-ITC 95
16. Reiner Z, Catapano AL, Backer GD, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2011;32:1769-818.
17. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini J, McPherson R. 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Canadian Journal of Cardiology*. 2013;29(151-167).
18. Tan CE, Ma S, Wai D. Can we apply the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel definition of the metabolic syndrome to Asians? *Diabetes Care* 2004;27:1182-6.
19. Ferrari R, Aguiar C, Alegria E, Bonadonna CR et al. Current practice in identifying and treating cardiovascular risk, with a focus on residual risk associated with atherogenic dyslipidemia. *Eur Heart J* 2016;18(C):C1-C12.

20. Grundy SM, Becker D, Clark LT, Cooper RS. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NIH Publication. 2002;02(5212).
21. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini J, McPherson R. 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Canadian Journal of Cardiology*. 2013;29(151-167).
22. Nordestgaard BD, Chapman J, Ray K. for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31:2844-53.
23. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults : A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guideline. *Circulation*. 2013.
24. Catapano LA, Graham I, DeBecker G, Wiklund O et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias. The task force for management of dyslipidemia of European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016;1-64.
25. Rader JD. New therapeutic approaches to the treatment of dyslipidemia. *Cell Metab Rev* 2016: 405-412
26. Cabezas CM, Burggraaf B, Klop B. Dyslipidemia in clinical practice. *Clin Chim Acta*, 2018;487:117-125
27. Grundy MS, Stone JN, Bailey LA, Beam C et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/APHa/ASP C/NLA/PCNA. Guideline on management of blood cholesterol. *JACC* 2018.

28. Chaudhary R, Garg J, Shah N, Summer A. PCSK9 inhibitors: A new era of lipid lowering therapy. *World J Cardiol* 2017;9(2): 76-91
29. American Diabetes Association (ADA). Cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in diabetes. *Diab Care* 2018;41(1):S86-S104.
30. Garber JA, Abrahamson JM, Barzilay IJ, Blonde L et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2018 executive summary. *Endoc Pract* 2018;24(1):91-125
31. Y L, Li SQ. Efficacy of short-term high-dose atorvastatin pretreatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of nine randomized controlled trials. *Clinical Cardiology*. 2014;36(12):E41-8.
32. Alshamiri M, Ali Ghanaim MM, Barter P et al. Expert opinion on applicability of dyslipidemia guidelines in Asia and the Middle East. *Int J Gen Med* 2018;11:313-322.
33. Eknoyan G, Lameire N. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International* 2013(3).
34. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer EW. Dyslipidemia in nephrotic syndrome: mechanism and treatment. *Nature Rev* 2018;14:57-70.
35. Grover SA, Coupal L, Gilmore N, Mukherjee J. Impact of dyslipidemia associated with highly active antiretroviral therapy on cardiovascular risk and life expectancy. *Am J Cardiol*. 2005;95(5):586-591
36. Barbaro G. Metabolic and cardiovascular complication of highly active antiretroviral therapy for HIV infection. *Curr HIV Res*. 2006;4:79-85

37. Szabo ZN, Szodoray P, Kiss E. Dyslipidemia in systemic lupus erythematosus. *Immunol Res.* Published online 07 february 2017.