

Kriteria Diagnostik dan Pendekatan Terapeutik pada Pasien dengan Dislipidemia Pediatri

Nickyta Yolandita Rosti¹, Dyah Wulan Sumekar², Anggraeni Janar Wulan³

¹Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Bagian Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Dislipidemia atau hiperlipoproteinemia adalah perubahan konsentrasi kolesterol total, pada fraksinya, atau hanya trigliserida secara kuantitatif dalam plasma. Selain itu, banyak pula bukti yang mendukung bahwa dislipidemia pediatri berhubungan dengan aterosklerosis di masa dewasa. Untuk mengurangi risiko kardiovaskular di masa dewasa, identifikasi dan pengobatan dini diperlukan untuk menekan angka morbiditas dan mortalitas. Dislipidemia sendiri dapat terjadi akibat perubahan metabolisme lipoprotein primer karena penyebab genetik (primer) atau patologi lain semacam hasil akumulasi faktor eksogen (sekunder). Oleh karena itu, dislipidemia campuran dihasilkan dari asosiasi genetik dan lingkungan dengan faktor risiko penyakit kardiovaskular. Namun, skrining metabolisme lipid pada pediatri tidak dilakukan secara terarah sehingga menimbulkan masalah dimana keluarannya tersebut tidak dapat diterima secara umum. Selain itu, tidak ada yang mengetahui efek pemberian terapi farmakologis jangka Panjang. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk meninjau berbagai sumber Pustaka yang tersedia mengenai dislipidemia pediatri untuk menyajikan data mengenai pendekatan terstruktur dislipidemia pediatri yang berfokus pada skrining, stratifikasi risiko aterosklerotik, dan pendekatan terapeutik.

Kata Kunci: Dislipidemia, pediatri, pendekatan terapeutik

Diagnostic Criteria and Therapeutic Approach in Patients with Pediatric Dyslipidemia

Abstract

Dyslipidemia or hyperlipoproteinemia is a quantitative change in the concentration of total cholesterol, its fraction, or just triglycerides in plasma. In addition, there is ample evidence to support that pediatric dyslipidemia is associated with atherosclerosis in adulthood. To reduce cardiovascular risk in adulthood, early identification and treatment is needed to reduce morbidity and mortality. Dyslipidemia itself can occur due to changes in primary lipoprotein metabolism due to genetic (primary) causes or other pathologies such as the result of accumulation of exogenous (secondary) factors. Therefore, mixed dyslipidemia results from genetic and environmental associations with risk factors for cardiovascular disease. However, lipid metabolism screening in pediatrics is not carried out in a targeted manner, causing problems where the outcome is not generally accepted. In addition, no one knows the effect of long-term pharmacological therapy. Therefore, this study aimed to review the various available literature resources on pediatric dyslipidemia to present data on a structured approach to pediatric dyslipidemia that focuses on screening, atherosclerotic risk stratification, and therapeutic approaches.

Keywords: Dyslipidemia, pediatrics, therapeutic approach

Korespondensi: Nickyta Yolandita Rosti, alamat Jl. Fatahillah No. 025 RT/RW 001/008, Taman Baru, Citangkil, Cilegon, Banten, HP 087877802674, e-mail: nickytayolandita@gmail.com

Pendahuluan

Dislipidemia primer adalah sekelompok penyakit heterogen dengan etiologi genetik, mono, atau poligenik, sedangkan yang sekunder dihasilkan dari hubungan faktor risiko dengan faktor eksternal atau patologi lainnya. Dislipidemia dapat mengubah nilai kolesterol total (*total cholesterol/TC*), trigliserida (*triglyceride/TG*), kolesterol *low-density lipoprotein* (LDL), atau kolesterol *high-density lipoprotein* (HDL) dan muncul dari masa kanak-kanak hingga remaja sendiri atau

bersama-sama dan bertahan selama masa dewasa¹.

Dalam beberapa tahun terakhir, terjadi peningkatan dalam prevalensi dislipidemia pada pediatri, hal ini mungkin saja terkait dengan peningkatan prevalensi kelebihan berat badan, yang menunjukkan pengaruh dari faktor risiko kardiometabolik lainnya, seperti tekanan darah tinggi, resistensi insulin, dan disfungsi endotel. Semua faktor ini terlibat dalam atherogenesis yang mengondisikan penyebab utama kematian

pada dewasa di negara maju². Bukti ilmiah telah mendukung hubungan antara hiperlipidemia pada usia dini dan perubahan lapisan intima arteri, yang memperkuat hipotesis bahwa aterosklerosis memiliki onset dini, menjadi proses kronis dan progresif, baik pada dislipidemia primer dan sekunder^{3,4}. Selain itu, adanya aterosklerosis dan temuan echografis disfungsi endotel pada anak-anak dan remaja dengan dislipidemia dapat memprediksi *cardiovascular disease* (CVD) dini^{5,6}.

Konsentrasi lipid dan lipoprotein stabil kira-kira pada usia 2 tahun dan serupa dengan yang diamati pada orang dewasa muda⁷. Dengan demikian, profil lipid tidak boleh dilakukan sebelum 24 bulan, bahkan pada anak-anak dengan anggota keluarga dengan penyakit CVD⁸. Oleh karena itu, pada ulasan ini akan dibahas mengenai kriteria diagnostik dan pendekatan terapeutik pada pasien dengan dislipidemia pediatri.

Isi

Dalam praktek klinis, patogenesis dibedakan sebagai dislipidemia primer atau sekunder. Subdivisi juga dibedakan sesuai dengan perubahan biokimia seperti peningkatan TC atau TG terisolasi, kadar kolesterol HDL terisolasi yang rendah, dan terakhir, peningkatan TC dan TG secara bersamaan terkait dengan kadar kolesterol HDL yang rendah (campuran atau gabungan)^{1,9}. Dislipidemia terkadang muncul sebagai sinonim untuk hiperlipidemia. Namun, hipolipidemia harus dipertimbangkan, dan TC di bawah p5 dapat ditemukan pada defek sintesis sterol^{1,10}.

Dislipidemia primer (hiperlipidemia) adalah kelompok penyakit yang heterogen yang ditandai dengan peningkatan kolesterol (biasanya LDL), TG, atau jarang, kombinasi keduanya^{10,11}. Hipertriglisemidemia familial adalah hasil dari perubahan penggunaan CM atau VLDL. LPL terdiri dari 95% kasus, atau jarang karena mutasi pada APOC2, LMF1, GPIHBP1, dan APOA5. Defisit LPL familial ditandai dengan peningkatan kadar TG saat puasa (>1000 mg/dl), yang dapat menyebabkan gejala gastrointestinal, termasuk gejala berat pankreatitis, tanpa

hubungan aterosklerosis atau peningkatan risiko kardiovaskular¹². Cedera vena retina (lipemia retina) dan tampilan plasma darah seperti susu, selain parestesia, dispnea, dan kebingungan, dapat timbul dengan TG >2000 mg/dl. Keengganan dan penghindaran diri dari makanan dengan beban kalori tinggi dapat menunda manifestasi klinis sampai dewasa¹³. Meskipun transmisi autosomal dominan (AD), dasar genetik yang jelas tidak tersedia¹⁴.

Hiperkolesterolemia familial ditandai dengan peningkatan kadar LDL akibat perubahan LDL-R hati (familial hypercholesterolemia), perubahan reseptor protein apolipoprotein B100 pada permukaan partikel LDL (defisit apolipoprotein B-100), atau peningkatan proprotein convertase subtilisin/Kexin fungsi tipe 9, yang terlibat dalam degradasi LDL-R¹⁵. Bentuk homozigot jarang terjadi tetapi hadir pada usia dini bentuk yang lebih parah (CVD pada dekade pertama-kedua kehidupan) daripada bentuk heterozigot, menggambarkan spektrum fenotipik yang luas⁹.

Terlepas dari itu, risiko CVD dini signifikan pada keduanya. Sitosterolemia disebabkan oleh penyerapan sterol tanaman yang berlebihan di tingkat usus, dengan peningkatan TC, mengakibatkan xantoma, aterosklerosis prematur, anemia hemolitik, dan makrotrombositopenia¹⁶.

Lipase hati menghidrolisis TG dan fosfolipid dalam VLDL dan sisa-sisa lipoprotein densitas menengah mencegah konversinya menjadi LDL. Defisitnya menyebabkan peningkatan TC, kolesterol HDL, dan TG dari masa remaja, terkait dengan peningkatan transaminase, sehingga kadar kolesterol HDL yang tinggi menyarankan diagnosis. Pengobatan statin pada pasien ini dapat memperburuk penyakit hati, sehingga menekankan pentingnya tidak sembarangan memulai pengobatan^{17,18}.

Perubahan metabolisme HDL primer jarang terjadi dan termasuk defisiensi apolipoprotein A-1, hipoalfalipoproteinemia familial, penyakit Tangier, defisit LCAT, dan defisiensi protein transfer kolesterol esterifikasi¹¹. Mereka dapat menyebabkan aterosklerosis prematur, neuropati, nefropati, dan kekeruhan kornea. Kadar LDL dan TG yang

rendah dapat menyebabkan gejala malabsorpsi lemak, seperti steatorrhea, defisiensi vitamin yang larut dalam lemak, dan perkembangan berat badan yang buruk¹⁹. Penyakit Tangier memiliki akumulasi kolesterol bebas dalam sistem retikuloendotelial yang menyebabkan perubahan warna oranye pada sistem retikuloendotelial, yang dapat dengan mudah dilihat sebagai tonsil yang membesar dan oranye⁹.

Dislipidemia campuran ditandai dengan peningkatan kadar TG sedang hingga berat yang terkait dengan kadar HDL yang rendah (dengan peningkatan kolesterol non-HDL) dan saat ini merupakan bentuk yang paling umum pada usia anak. Ini hasil dari pengaruh epigenetik dan lingkungan, yaitu kombinasi varian genetik dan efek polimorfisme dengan rangsangan eksternal (diabetes mellitus (DM), obesitas, penyakit ginjal, hipotiroidisme, diet tinggi kalori, lemak, atau alkohol)²⁰. Ini terjadi hampir secara eksklusif pada remaja dengan asosiasi obesitas (30-60% orang muda dengan obesitas)^{21,22}.

Hiperlipidemia familial gabungan yang kompleks secara genetik ditandai dengan peningkatan kadar LDL dan TG yang sedang dan penurunan kadar HDL yang sering dikaitkan dengan riwayat keluarga dengan penyakit kardiovaskular dini. Diagnosis definitif menyiratkan adanya setidaknya dua anggota keluarga (derajat pertama) dengan tingkat LDL atau TG > p90. Mereka mungkin memiliki tingkat ApoB yang tinggi yang berhubungan dengan sindrom metabolik; Namun, kehadiran xanthomas tidak ditandai¹².

Disbetalipoproteinemia familial terkait dengan apolipoprotein-E, peningkatan TC dan TG yang serupa, dengan HDL normal. Diagnosis pasti diperoleh dengan elektroforesis lipoprotein (predominan pita beta), VLDL: rasio TG >0,30, atau homozigositas isoform ApoE2. Di masa dewasa, dapat hadir dengan xanthomas (lutut, bokong, dan siku) dan perubahan warna palmar kuning-oranye, tetapi muncul sebagai ruam nonspesifik pada usia anak^{9,11,12}.

Hiperkolesterolemia poligenik adalah penyebab paling umum dari peningkatan LDL, tanpa predisposisi herediter yang dapat

diprediksi tetapi pola keluarga, di mana faktor risiko genetik diperkuat oleh paparan kebiasaan serupa^{11,15}.

Dislipidemia sekunder muncul pada perubahan kondisi faktor eksogen dalam metabolisme lipid²³, kadang-kadang dikaitkan dengan kecenderungan genetik (gen dengan sedikit efek individu). Mereka dapat dikelompokkan³:

- a. Hiperkolesterolemia: hipotiroidisme, sindrom nefrotik, kolestasis, anoreksia nervosa, dan beberapa obat (progesteron, diuretik tiazid, karbamazepin, dan siklosporin)
- b. Hipertrigliseridemia: obesitas, DM tipe 2, konsumsi alkohol, gagal ginjal, sepsis, stres, sindrom Cushing, kehamilan, hepatitis, infeksi virus human immunodeficiency, dan obat-obatan (protease inhibitor, kortikosteroid anabolik, B-blocker, estrogen, dan diuretik thiazide)
- c. Kadar HDL rendah: merokok, kurang aktivitas fisik, obesitas, DM tipe 2, malnutrisi, steroid, dan B-blocker

Anamnesis lengkap mencakup riwayat keluarga yang terperinci (dianggap CVD dini, angina atau infark miokard akut, cangkok bypass arteri koroner, angioplasti, stroke, penyakit arteri perifer, atau kematian jantung mendadak] jika terjadi pada wanita <65 tahun atau pria <55 tahun), riwayat pankreatitis, dan penyebab dislipidemia sekunder^{21,22}.

Tanda dan gejala malabsorpsi lemak, seperti steatorrhea atau penurunan berat badan, harus dicari, dan antropometri (indeks massa tubuh dan perimeter perut), tekanan darah, organomegali, dan adanya xantoma, xanthelasma, atau lengkung kornea harus dinilai²⁴.

Memilih strategi skrining universal atau yang diarahkan ke keluarga atau faktor risiko individu pada pasien tanpa gejala adalah mungkin. Skrining selektif harus dilakukan pada anak/remaja di atas 2 tahun dengan faktor risiko keluarga atau individu (kelebihan berat badan/obesitas, hipertensi, merokok, gaya hidup menetap, atau DM) segera setelah faktor-faktor ini diidentifikasi dan secara

teratur saat ada (dengan 2 atau 3 interval tahun)⁷.

Kriteria skrining selektif akan mengabaikan diagnosis 30%-60% anak dengan dislipidemia. Oleh karena itu, strategi skrining oportunistik universal harus dipertimbangkan antara 9 dan 11 tahun dan setelah perkembangan tahap pubertas (17-21 tahun). Menurut pedoman NHLBI, anak-anak dengan usia 12-16 tahun tidak boleh diskruining karena mereka dapat memberikan hasil yang rendah palsu karena penurunan sintesis lipid¹⁴. Profil lipid harus dinilai pada semua anak/remaja dengan tanda atau gejala dislipidemia²⁵.

Terlepas dari strategi skrining, fase pertama dari pendekatan dislipidemia adalah stratifikasi risiko kardiovaskular (peningkatan, perkembangan CVD risiko sedang, atau tinggi dalam 10 tahun)¹⁴. Kondisi berisiko tinggi jarang terjadi pada masa kanak-kanak, tetapi identifikasi mereka sangat penting¹⁹. Dislipidemia terisolasi (tanpa faktor risiko lain), bukan merupakan kriteria mutlak untuk memulai terapi, hanya mengarahkan seseorang untuk mempertimbangkan pasien ini memiliki risiko CVD yang lebih besar daripada populasi lainnya²⁶.

Skrining dapat dilakukan dengan cepat atau postprandial (TG lebih tinggi pada yang terakhir) tetapi harus dikonfirmasi dalam dua sampel puasa (puasa minimum 12 jam) jika diubah, terpisah 2-3 minggu. Rata-rata antara kedua nilai tersebut akan digunakan untuk tujuan diagnostik dan terapeutik. Sampel postprandial menyiratkan penentuan kolesterol non-HDL dengan mengurangi HDL dari TC⁴. Peradangan sekunder akibat infeksi berat dapat menyebabkan peningkatan TG secara signifikan, sehingga skrining profil lipid tidak boleh dilakukan dalam 3 minggu setelah infeksi.

Pada fase pertama, fraksi utama (CT, HDL, dan TG) harus dikuantifikasi, dan penentuan apolipoprotein B atau apolipoprotein A-1 tidak diindikasikan. LDL dihitung menggunakan rumus Friedewald (LDL TC HDL TG/5), kecuali jika TG >400 mg/dl, dalam hal ini LDL harus diukur secara langsung. Orang di bawah 20 tahun yang mengalami stroke serebral dengan etiologi yang tidak diketahui, hiperkolesterolemia familial, dan

riwayat keluarga (derajat pertama atau kedua) CVD prematur atau familial (derajat pertama) dengan peningkatan Lp (a) disarankan untuk dosis Lp (a)²⁷. Nilai TC 250 mg/dl atau LDL 160 mg/dl atau TG >500 mg/dl harus dirujuk ke konsultasi spesialis^{13,14}.

Jika dislipidemia dikonfirmasi dalam sampel puasa kedua, studi komplementer (fase kedua) harus dilakukan untuk mengevaluasi fraksi yang tersisa: VLDL, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, apolipoprotein CII, dan apolipoprotein CIII, dan kemungkinan (ko)eksistensi penyebab sekunder (hitung darah, glukosa darah, HbA1c, kreatinin, urea, aspartat [AST], dan alanin [ALT] aminotransferases, tiroksin bebas, dan hormon perangsang tiroid; USG perut bagian atas dan, jika relevan, beta-human chorionic gonadotropin)^{17,14}.

Spektrum presentasi mungkin tumpang tindih antara berbagai entitas; namun, dislipidemia primer monogenik harus dipertimbangkan sebagai berikut^{28,29}: riwayat keluarga dengan dislipidemia, xantoma tendon, atau CVD premature, keluarga atau riwayat pribadi pankreatitis berulang atau sangat dini, kehadiran tendon atau xanthoma kulit, LDL >500 mg/dl atau TG >1000 mg/dl (nilai di bawah biasanya poligenik)

Penyakit metabolik bawaan lainnya menyebabkan akumulasi kolesterol intraseluler tanpa harus menginduksi perubahan profil lipid: defek pada sintesis asam empedu dengan peningkatan metabolisme asam empedu intermediet dengan produksi cholestenol, [penyakit lisosom, seperti penyakit Niemann-Pick tipe C (lipidosis karena defek transpor kolesterol intraseluler) atau penyakit deposit ester kolesterol dan penyakit Wolman (defisiensi lipase asam lisosomal)]

Kesalahan metabolisme bawaan lainnya yang menyebabkan perubahan nilai lipoprotein disarankan sebagai berikut^{10,11}: pseudo hipertrigliseridemia (peningkatan serum gliserol) pada defisiensi gliserol kinase, hipertrigliseridemia (dan hiperurisemia) pada glikogenosis, dislipidemia gabungan (bisa parah) pada lipodistrofi, penurunan TC: defek sintesis sterol (misalnya, sindrom Smith-Lemli-

Opitz) atau sekunder akibat cacat glikosilasi protein kongenital

Pendekatan terapeutik dan tujuan terapeutik tergantung pada risiko mengembangkan CVD aterosklerotik, dan kriteria lebih terbatas untuk mereka yang berisiko tinggi. Hal ini bertujuan untuk mengurangi risiko CVD di masa depan; dengan demikian, kriteria pengobatan akan tergantung terutama pada nilai-nilai LDL^{30,31}.

Dasar pengobatan difokuskan pada diet dan setidaknya 30-60 menit aktivitas fisik^{25,30,31}. Paparan asap tembakau (pasif atau aktif) harus dihindari dan kebiasaan tidur yang sesuai dengan usia harus diterapkan. Selain itu, waktu layar harus dibatasi hingga <2 jam per hari karena beberapa penelitian mengamati bahwa setiap jam tambahan berkorelasi dengan peningkatan TG dan penurunan kadar HDL³⁰. Intervensi ini harus berpusat pada keluarga untuk mengoptimalkan dampak dan durasinya⁵.

Pengobatan diet hiperkolesterolemia tidak diindikasikan di bawah usia 2 tahun karena meningkatnya kebutuhan lemak makanan (pertumbuhan dan perkembangan sistem saraf yang cepat)^{23,30}. Diet yang direkomendasikan didasarkan pada peningkatan konsumsi buah, sayuran, dan biji-bijian dibandingkan dengan persentase lemak yang dicerna (lipid sebesar 25%-30%; karbohidrat sebesar 55%, dan protein sebesar 15%-20% dari total kalori)¹³.

Pada fase awal, kandungan lemak dalam diet harus memiliki <10% jenuh, 1% trans, dan <300 mg/hari kolesterol¹³. Diet yang ditentukan pertama dipertahankan pada LDL <130 mg/dL [5, 33]. Selain itu, LDL 130 mg/dL dalam evaluasi ulang 3 bulan akan lebih terbatas diet lipid sebesar 25% dari total kalori dengan jenuh <7%, trans dikurangi hingga minimum, dan kolesterol <200 mg/hari (pemantauan oleh ahli gizi), dan pengobatan farmakologis harus dipertimbangkan.

Memulai suplementasi dengan 1,5-2 g / hari stanol dan sterol, zat yang secara struktural mirip dengan kolesterol yang menghambat penyerapan usus mereka, secara alami ada dalam buah-buahan, sayuran, minyak sayur, kacang-kacangan, dan biji-bijian, adalah layak pada anak-anak yang lebih tua

dari 6 tahun³⁰. Produk komersial yang dilengkapi suplemen memiliki konsentrasi yang bervariasi dan dapat digunakan sebagai koadjuvan dalam menurunkan LDL (8% pengurangan TC)²³.

Pada hipertrigliserida, perhitungan inisial diet harus dihitung termasuk pengurangan konsumsi gula dan asupan ikan (kaya omega-3). Distribusi kalori harus memenuhi lemak total 30%-35% (lemak jenuh <10%, trans <1%, dan kolesterol <300 mg/hari), karbohidrat 50%-60%, dan protein 10%-15% dari total kalori. Tanpa hasil yang diharapkan, asupan makanan harus dibatasi pada lemak total 25% -30% dan total kalori jenuh <7% (trans <1%, tak jenuh tunggal 10%, dan kolesterol 200 mg/hari)¹³.

Farmakoterapi harus dipertimbangkan menurut stratifikasi risiko CVD⁵. Keputusan untuk memulai pengobatan farmakologis tergantung pada usia, tingkat keparahan, dan adanya faktor risiko CVD individu atau keluarga lainnya^{5,30}. Perubahan gaya hidup direkomendasikan, dengan insiden tertentu dari pengobatan diet selama 3-6 bulan, sebelum penilaian ulang terapi farmakologis dan pengambilan keputusan^{5,23,30}. Pengobatan farmakologis dapat dilakukan *ad initium* pada individu berisiko tinggi dengan LDL 130 mg/dl dan usia >10 tahun^{16,30}.

Dalam kasus indikasi terapi farmakologis, pasien harus dirujuk untuk konsultasi rumah sakit. Efektivitas jangka panjang dalam mengurangi risiko CVD telah terbukti pada hiperkolesterolemia familial (bentuk homo dan heterozigot)^{16,19}. Terdapat beberapa pilihan farmakologi yang harus dipilih sesuai dengan profil lipid dan risiko-manfaat.

Statin menghambat reduktase 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim-A, suatu enzim yang membatasi sintesis kolesterol endogen dengan penurunan kandungan kolesterol intraseluler dan peningkatan pembersihan LDL. Mereka adalah pengobatan lini pertama (tujuan utamanya adalah LDL 130 mg/dL atau setidaknya mengurangi nilai dasar di 50%), direkomendasikan sejak usia 8 tahun, dan dikontraindikasikan pada kehamilan (risiko teratogenik); dengan demikian, penggunaan pada remaja/wanita usia subur

harus dikaitkan dengan kontrasepsi²³. Yang paling umum digunakan adalah rosuvastatin atau pravastatin (di atas 8 tahun), dan statin lainnya (atorvastatin, simvastatin, atau lovastatin) direkomendasikan di atas 10 tahun. Studi menyarankan untuk meminumnya sebelum tidur dengan pemantauan klinis dan analitis wajib pada 4, 8, dan, jika perlu, 12 minggu pengobatan (profil lipid, AST, ALT, HbA1c, dan kreatinin kinase)³⁰.

Pemulung asam empedu (misalnya, cholestyramine) mengikat asam empedu, mengurangi penyerapannya, dan meningkatkan sintesis hati mereka, sehingga menurunkan kandungan kolesterol hepatosit. Mereka dapat digunakan pada anak berusia di atas 6 tahun, dalam monoterapi, atau dengan statin tetapi tidak direkomendasikan dengan TG >500 mg/dL, sedangkan diresepkan dengan hati-hati pada >250 mg/dL. Mereka jarang digunakan karena membatasi penyerapan vitamin yang larut dalam lemak dan beberapa obat karena efek sampingnya (sakit perut dan diare) dan kurang efektif dibandingkan statin^{23,30}.

Inhibitor penyerapan kolesterol (misalnya, ezetimibe) menghambat penyerapan kolesterol usus dari sterol tumbuhan. Mereka dapat digunakan dari usia 10 tahun sebagai monoterapi atau dalam hubungannya dengan statin, berguna pada anak-anak/remaja dengan hiperkolesterolemia familial atau faktor risiko tinggi untuk CVD prematur, yang tidak mencapai tujuan terapeutik dengan dosis statin yang dioptimalkan. Mereka tidak mengubah TG, vitamin A, dan D, lemak, atau penyerapan asam empedu^{23,30}.

Adapula senyawa α nuklir yang mendukung degradasi TG dan VLDL. Mereka lebih disukai digunakan pada hipertrigliseridemia, tetapi penggunaannya di bawah 18 tahun belum disetujui, sehingga hanya diindikasikan pada anak-anak dengan hipertrigliseridemia > 500 mg/dl atau berisiko pankreatitis, yang tidak responsif terhadap tindakan diet. Penggunaan simultan statin meningkatkan efek otot yang merugikan¹⁴.

Obat untuk hipertrigliseridemia tidak efektif, dengan diet rendah lemak sebagai satu-satunya terapi yang efektif pada defisit

LPL familial. Asam lemak (menurunkan kandungan asam lemak hati, sintesis TG, dan pelepasan VLDL) mungkin berperan dalam pengobatan hipertrigliseridemia²³. Bentuk hiperkolesterolemia homozigot biasanya kurang merespon terhadap pilihan pengobatan standar, bahkan dengan dosis optimal yang maksimal. Oleh karena itu, apheresis lipoprotein merupakan pilihan tambahan untuk pasien ini; namun, efeknya pada konsentrasi LDL bersifat sementara dan harus dilakukan idealnya setiap 1-2 minggu. Perawatan ini harus dimulai sesegera mungkin, dan direkomendasikan sebagai pilihan sejak usia 5 tahun dan dimulai sebelum usia 8 tahun³⁰.

Poin utama dari pendekatan terapeutik dalam hiperlipidemia keluarga gabungan melibatkan konsumsi buah dan sayuran yang lebih besar dan aktivitas fisik moderat setidaknya 1 jam per hari, 5 hari seminggu, ditambah dengan pengurangan konsumsi makanan dan minuman manis^{14,21}.

Baru-baru ini, obat penurun lipid baru (evolocumab, alirocumab, evinacumab, dan mipomersen) dijelaskan dalam beberapa penelitian. Saat ini, mereka disetujui untuk pasien dengan hiperkolesterolemia familial parah di atas usia 12 tahun dan mereka percobaan pada anak-anak untuk memperluas rekomendasi mereka ke usia dan entitas lain. Obat-obatan, seperti Lomitapide, asam Bempedoic, atau Inclisiram, masih dalam evaluasi dan tidak memiliki bukti kuat yang mendukung penggunaannya pada pasien anak³⁰.

Simpulan

Skrining dislipidemia pada usia anak mengasumsikan bahwa identifikasi dan pengobatan dini akan mengurangi risiko kardiovaskular di masa dewasa. Efektivitas pengobatan pada usia pediatrik berasal dari penelitian pada anak-anak dengan hiperkolesterolemia familial, dimana kontrol proses aterosklerotik telah ditunjukkan. Namun, kadar kolesterol tinggi memiliki asal multifaktorial di sebagian besar kasus, dan peningkatan risiko CVD masih belum diketahui. Oleh karena itu, pendekatan diagnostik dan terapeutik untuk dislipidemia pada usia anak

merupakan tantangan yang signifikan. Batasan dan tujuan terapi didasarkan pada penilaian risiko CVD di masa dewasa, dan penelitian pada anak-anak dan orang dewasa

mengungkapkan profil yang aman, meskipun efek jangka panjang dari terapi statin tidak secara pasti diketahui.

Daftar Pustaka

1. de Ferranti SD, Newburger JW. Dyslipidemia in children and adolescents: Definition, screening, and diagnosis. UpToDate. USA: Wolters Kluwer. 2020.
2. Correia-Costa A, Correia-Costa L, Caldas Afonso A, Schaefer F, Guerra A, Moura C, Mota C, Barros H, Areias JC dan Azevedo A. Determinants of carotid-femoral pulse wave velocity in prepubertal children. *International journal of cardiology*, 2016;218:37–42. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.05.060>.
3. de Henauw S, Michels N, Vyncke K, Hebestreit A, Russo P, Intemann T, Peplies J, Fraterman A, Eiben G, de Lorgeril M, Tornaritis M, Molnar D, Veidebaum T, Ahrens W, Moreno LA. Blood lipids among young children in Europe: results from the European IDEFICS study. *International journal of obesity*.2014;38:Suppl 2, S67–S75.<https://doi.org/10.1038/ijo.2014.137>
4. di Bonito P, Valerio G, Grugni G, Licenziati MR, Maffei C, Manco M, Miraglia del Giudice E, Pacifico L, Pellegrin MC, Tomat M, Baroni MG. Cardiometabolic risk factors in overweight and obese children in ITALY (CARITALY) Study Group. Comparison of non-HDL-cholesterol versus triglycerides-to-HDL-cholesterol ratio in relation to cardiometabolic risk factors and preclinical organ damage in overweight/obese children: the CARITALY study. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*.2015;25 (5):489494.<https://doi.org/10.1016/j.numeacd.2015.01.012>
5. Pacifico L, Bonci E, Andreoli G, Romaggioli S, Di Miscio R, Lombardo CV, dan Chiesa C. Association of serum triglyceride-to-HDL cholesterol ratio with carotid artery intima-media thickness, insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*.2014;24(7):737–743. <https://doi.org/10.1016/j.numeacd.2014.01.010>
6. Spinneker A, Egert S, González-Gross M, Breidenassel C, Albers U, Stoffel-Wagner B, Huybrechts I, Manios Y, Venneria E, Molnar D, Widhalm K, Moreno L., Stehle P, dan HELENA Study Group. Lipid, lipoprotein and apolipoprotein profiles in European adolescents and its associations with gender, biological maturity and body fat--the HELENA Study. *European journal of clinical nutrition*. 2012;66(6):727–735. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2011.222>
7. Friedemann C, Heneghan C, Mahtani K, Thompson M, Perera R, dan Ward AM. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*,2012; 345:e4759.<https://doi.org/10.1136/bmj.e4759>
8. Zschocke J. Disorders of the biosynthesis and breakdown of complex molecules in Inherited Metabolic Diseases. Berlin, Germany: Springer. 2017.
9. Hoffmann GF, Zschocke J, dan Nyhan WL. Inherited Metabolic Diseases-A Clinical Approach. Berlin: Springer.2017.
10. Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III J, Joseph W, dan Schor NF. Nelson Textbook of Pediatrics: Disorders of lipoprotein metabolism and transport. Edisi XX. Netherlands: Elsevier. 2017.
11. Saudubray JM, Baumgartner MR, dan Walter J. Inborn Metabolic Diseases. Berlin: Springer. 2016.
12. Patni N, Ahmad Z, dan Wilson DP. Genetics and Dyslipidemia. MA: Dartmouth. 2020.
13. Stewart J, McCallin T, Martinez J, Chacko S, dan Yusuf S. Hyperlipidemia. *Pediatrics in Review*. 2002;41(8): 393–402.

14. Elkins C, Fruh S, Jones L, dan Bydalek K. Clinical practice recommendations for pediatric dyslipidemia, *Journal of Pediatric Health Care*. 2019;33(4):494–504.
15. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, et al. Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia, *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;72(6): 662–680.
16. de Jesus JM. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128(5): 213–56.
17. Berberich AJ dan Hegele RA. The complex molecular genetics of familial hypercholesterolemia. *Nature Reviews Cardiology*. 2019;16(1): 9–20.
18. de Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2019;139: 603–34.
19. Bibbins-Domingo B, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for lipid disorders in children and adolescents US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2016;316(6): 625–33.
20. de Ferranti SD, Jane N. Dyslipidemia in Children: Definition, screening, and diagnosis. UpToDate. USA: Wolters Kluwer. 2016.
21. Elmaogullari S, Tepe D, Uçakturk SA, Kara FK, dan Demirel F. Prevalence of dyslipidemia and associated factors in obese children and adolescents,” *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2015; 7(3): 228–34.
22. Drozd D, Alvarez-Pitti J, Wójcik M, et al. Obesity and cardiometabolic risk factors: from childhood to adulthood. *Nutrients*. 2021, 13(11): 1–20.
23. Hegele RA dan Tonstad S. Disorders of lipoprotein metabolism. Dalam: *Physician’s Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases*. Berlin: Springer; 2014: 671–89.
24. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2019; 139(25).
25. Saúde DG de, Portugal, Programa nacional de saúde infantil e juvenil. 2013.
26. Guerrero-Fdez J, Cartón Sánchez A, Bonis AB, Suso JM, dan Dominguez JR. *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría*. Edisi VI, Editorial Médica Panamericana, S.A., Madrid, Spain, 2018.
27. Gudbjartsson DF, Thorgeirsson G, Sulem P., et al. Lipoprotein(a) concentration and risks of cardiovascular disease and diabetes,” *Journal of the American College of Cardiology*. 2019; 74(24): 2982–2994.
28. Alves AC, Sequeira S, Moldovan O, et al. Estudo de dislipidemias familiares monogénicas raras. *Boletim Epidemiológico*. 2016, 5: 52–56.
29. Burton BK, Deegan PB, Enns GM, et al. Clinical features of lysosomal acid lipase deficiency. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2015; 61(6): 619–625.
30. Fiorentino R dan Chiarelli F. Treatment of dyslipidaemia in children. *Biomedicine*. 2021; 9(9).
31. Bianchini JAA, da Silva DF, Nardo CCS, Carolino IDR, Hernandez F, dan Junior NN. Multidisciplinary therapy reduces risk factors for metabolic syndrome in obese adolescents. *European Journal of Pediatrics*, 2013; 172(2): 215–221.