

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang Masalah

Hiperlipidemia merupakan komplikasi klinis dari sindrom nefrotik (SN) yang berkontribusi dalam berkembangnya gangguan kardiovaskular dan gangguan ginjal (Vaziri, 2016). Klasifikasi hiperlipidimia pada anak berbeda dengan orang dewasa. Menurut National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), dikatakan hiperlipidemia bila nilai kolesterol total  $\geq 200$  mg/dl, nilai *low density lipoprotein* (LDL)  $\geq 130$  mg/dl dan nilai trigliserida (TG)  $\geq 130$  mg/dl (Yoon, 2014). Untuk mengatasi hiperlipidemia diperlukan obat penurun lipid yang efektif dan aman. Atorvastatin merupakan obat penurun lipid golongan inhibitor kompetitif hydroxymethylglutaryl (HMG) CoA reductase yang membatasi laju biosintesis kolesterol dengan mempengaruhi secara langsung metabolisme lipid (Rosenson et al, 2018).

Lipoprotein lipase (LPL) adalah enzim yang terlibat langsung dalam metabolisme lipid dengan banyak keunggulan (Karam et al, 2017). Bila aktifitas LPL menurun akan menyebabkan klirens lemak dalam darah menurun sehingga terjadi peningkatan profil lipid seperti kolesterol total, LDL, TG dan HDL (Wisata et al, 2010). Beberapa studi telah meneliti efek atorvastatin terhadap lipoprotein lipase (LPL) tetapi hasil yang didapatkan masih kontroversial sehingga sampai saat ini belum digunakan sebagai biomarker untuk kondisi hiperlipidemia.

Beberapa keunggulan LPL yaitu berkorelasi langsung dan merupakan laju penentu dalam metabolisme lipid melalui 2 jalur metabolisme kolesterol yaitu eksogen dan endogen yang berperan penting dalam mengubah TG menjadi asam

lemak bebas yang dapat digunakan sebagai cadangan energi sehingga tidak terjadi hipertrigliserida (Olivecrona, 2018). Keunggulan lain dari LPL adalah dapat digunakan sebagai marker aterosklerosis karena bertindak sebagai ligand yang mengikat berbagai lipoprotein pada reseptor LRP sehingga LPL meningkatkan akumulasi lipoprotein dalam matriks subendotelial arteri (Kobayashi & Mabuchi, 2015). Beberapa studi tentang pengaruh LPL pada kondisi hipertrigliserida pada anak dengan SN belum pernah dilakukan. Studi yang dilakukan oleh Heller et al pada pasien dewasa dengan hipertrigliserida (nilai kolesterol total > 250 mg/dL dan nilai TG > 200 mg/dl) didapatkan bahwa aktivitas plasma LPL tidak berpengaruh terhadap pemberian atorvastatin (Heller et al, 2000). Studi lain yang dilakukan untuk mengetahui pengaruh atorvastatin terhadap LPL dilakukan oleh Endo tahun 2004 didapatkan hasil bahwa TG menurun secara signifikan sebesar 36,3% pada kelompok atorvastatin dosis 10 mg ( $p < 0,01$ ). LPL serum sedikit meningkat setelah 4 bulan pemberian atorvastatin 10 mg terutama pada pasien yang menunjukkan LPL serum (kurang dari 50 ng/ml) sebesar 25,8% (dari 39,7 ng/ml ke 47,2 ng/ml). Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian atorvastatin dapat mempengaruhi LPL serum. Mekanisme atorvastatin mempengaruhi LPL diduga dengan mengaktivasi dan menstimulasi ekspresi PPAR $\alpha$  bila diberikan pada dosis tinggi (Endo et al, 2004; Medscape 2019). Aktivasi PPAR $\alpha$  menghasilkan penurunan kadar TG yang dicapai dengan induksi gen yang mengurangi ketersediaan TG untuk sekresi VLDL hepar, dan induksi gen yang meningkatkan *lipoprotein lipase-mediated lipolysis TRL* (Duval, Muller, Kersten et al, 2007). PPAR $\alpha$  merupakan nuclear hormone receptor yang diekspresikan dalam makrofag yang akan mengendalikan homeostasis kolesterol (Montagner et al, 2015).

Pada SN, hiperlipidemia terjadi akibat kadar albumin yang rendah di dalam darah (hipoalbumin) yang memacu sel hepar untuk membuat albumin sebanyak-banyaknya sehingga bersamaan sel hepar juga akan meningkatkan produksi lipoprotein seperti *verylow density lipoprotein* (VLDL), *intermediate density lipoprotein* (IDL), LDL, dan lipoprotein a (Widajat et al, 2011). Semua pasien SN anak terjadi hiperlipidemia tetapi kondisi hiperlipidemia lebih persisten pada SN refrakter sedangkan pada SNSS akan mencapai nilai normal selama remisi (Sreenivasa et al, 2016). SN refrakter terjadi pada pasien yang telah resisten atau dependen pada obat-obatan imunosupresif dan sering mengalami edema dan proteinuria (Kathiresan and Rader, 2013). Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Bushara & Ahmed pada tahun 2001 melaporkan bahwa peningkatan kadar kolesterol dan LDL sering ditemukan pada SN sensitif steroid (SNSS) sebesar 58,3% dengan tipe frekuensi relaps atau dependen steroid sebesar > 70% sedangkan pada SN resisten steroid (SNRS) sebesar 100% terutama pada umur 3-4 tahun dan  $\geq 11$  tahun ( $p < 0,05$ ) (Bushara & Ahmed, 2006). Studi terbaru yang dilakukan oleh Sreenivasa et al tahun 2016 juga mengungkapkan hasil yang sama bahwa pada tipe relaps terjadi peningkatan kadar kolesterol dan LDL sebesar 4x lipat dibandingkan kontrol, dan walaupun mengalami remisi, masih terjadi peningkatan kadar LDL dan kolesterol > 200 mg/dL (Sreenivasa et al, 2016).

Statin merupakan salah satu kelas obat penurun lipid yang telah terbukti efektif dalam menurunkan kolesterol LDL pada anak dan remaja dengan peningkatan kolesterol LDL pada homozigot dan heterozigot hiperlipidemia sebesar 20-40% (Eiland & Luttrell, 2010; Langslet et al, 2016). Selain itu, golongan statin *safety* digunakan pada anak dengan tidak ditemukannya efek samping yang signifikan seperti peningkatan fungsi liver, *rhabdomyolisis* dan gangguan hormon pertumbuhan

(Ferranti & Newburger, 2018). Pada anak, berbagai pedoman merekomendasikan mempertimbangkan pemberian atorvastatin pada SN dengan kadar kolestrol LDL yang tinggi, tetapi belum ada konsensus yang jelas karena masih kurangnya studi yang bersifat *randomized*. Sampai saat ini belum pernah dilaporkan penelitian yang mengevaluasi efek pemberian statin khususnya atorvastatin pada anak terhadap kadar LPL dan profil lipid pada anak sindrom nefrotik refrakter steroid dengan hiperlipidemia. Oleh karena itu, studi ini akan meneliti efek pemberian atorvastatin terhadap kadar LPL dan profil lipid pada anak sindrom nefrotik refrakter steroid dengan hiperlipidemia.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana efek atorvastatin terhadap LPL dan profil lipid (kolesterol total, LDL, TG, dan HDL) pada anak sindrom nefrotik refrakter steroid dengan hiperlipidemia

## **1.3 Tujuan**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengkaji efek atorvastatin terhadap LPL dan profil lipid (kolesterol total, LDL, TG, dan HDL) pada anak sindrom nefrotik refrakter steroid dengan hiperlipidemia.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- Mengkaji efek atorvastatin terhadap LPL dan profil lipid (kolesterol total, LDL, TG, dan HDL) pada anak sindrom nefrotik refrakter steroid dengan hiperlipidemia
- Mengkaji hubungan LPL dan profil lipid (kolesterol total, LDL, TG, dan HDL) pada anak sindrom nefrotik refrakter steroid dengan hiperlipidemia

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### 1. Pasien

Memberikan tatalaksana terapi obat yang lebih efektif pada SN anak.

##### 2. Ilmu Pengetahuan

1. Mendapatkan bukti ilmiah yang mendukung tentang adanya peran LPL terhadap profil lipid pada anak dengan sindrom nefrotik refrakter.
2. Mendapatkan bukti ilmiah tentang pengaruh pemberian statin terhadap kadar LPL dalam darah anak sindrom nefrotik refrakter.